



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
FACULTAD DE MEDICINA  
ESTUDIOS DE POSGRADO EN MEDICINA NUCLEAR E  
IMAGINOLOGÍA MOLECULAR

**ASOCIACIONES PRONÓSTICAS Y RESULTADOS ONCOLÓGICOS A LARGO PLAZO RESPECTO  
A RIESGO INTERMEDIO EN CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES EN POBLACIÓN  
LATINOAMERICANA**

**TESIS**  
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:  
ESPECIALISTA EN MEDICINA NUCLEAR E IMAGINOLOGÍA MOLECULAR

PRESENTA:  
**DRA. SOFÍA DENISE GONZÁLEZ RUEDA**

**DR. EDGAR VALENTÍN GÓMEZ ARGUMOSA**  
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

[TLALPAN, CIUDAD DE MÉXICO, MÉXICO , SEPTIEMBRE 2023]



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

#### **DATOS DEL ALUMNO**

Apellido paterno: **González**

Apellido materno: **Rueda**

Nombre (s): **Sofía Denisse**

Teléfono: **9612362051**

Correo electrónico: **denissegr205@gmail.com**

Universidad **Universidad Autónoma de Chiapas**

Facultad/ Carrera: **Medicina Humana/ Médico Cirujano**

Especialidad: **Medicina Nuclear e Imagenología Molecular**

No. de cuenta: **521234065**

#### **DATOS DEL ASESOR**

Apellido paterno: **Gómez**

Apellido materno: **Argumosa**

Nombre (s): **Edgar Valentín**

Teléfono: **5540135190**

Correo electrónico: **egomez@yahoo.com.mx**

#### **DATOS DEL PROYECTO**

Titulo: **ASOCIACIONES PRONÓSTICAS Y RESULTADOS ONCOLÓGICOS A LARGO PLAZO RESPECTO A RIESGO INTERMEDIO EN CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES EN POBLACIÓN LATINOAMERICANA**

Año: **2023**

## **1. RESUMEN**

### **ASOCIACIONES PRONÓSTICAS Y RESULTADOS ONCOLÓGICOS A LARGO PLAZO RESPECTO A RIESGO INTERMEDIO EN CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES EN POBLACIÓN LATINOAMERICANA**

#### **INTRODUCCIÓN:**

El cáncer de tiroides representa la cuarta neoplasia más común en México. El denominado “riesgo intermedio” de recurrencia de la Asociación Americana de Tiroides (ATA por sus siglas en inglés) para carcinoma diferenciado de tiroides (CDT), involucra una gran variedad de pacientes con distintos factores de riesgo y patrones de comportamiento de la enfermedad; sin embargo, en la literatura internacional es comúnmente abordado como “riesgo bajo – intermedio”, y a pesar de que eventualmente exhibe un buen pronóstico, en población latinoamericana frecuentemente deja entrever un espectro mucho más oscuro de la enfermedad. El principal objetivo de este estudio es identificar asociaciones pronósticas entre el riesgo intermedio de recurrencia del CDT y los grupos pronósticos de sobrevida del Comité Conjunto Americano del Cáncer (AJCC por sus siglas en inglés), el impacto de la primera terapia con radioyodo (RAIT), factores de riesgo histopatológicos y metástasis locorregionales y a distancia. Los objetivos secundarios fueron determinar la persistencia de la enfermedad, así como la media y mediana de sobrevida global (SG), sobrevida libre de enfermedad (SLE), sobrevida libre de progresión (SLP) y la tasa de mortalidad.

#### **MATERIALY MÉTODOS:**

Realizamos un estudio de cohorte retrospectivo, unicéntrico (Instituto Nacional de Cancerología, México), no aleatorizado, donde treinta y dos pacientes con riesgo intermedio (de los grupos de recurrencia de la ATA) de CDT fueron reclutados de enero de 2007 a diciembre de 2010 y seguidos en el tiempo durante 13 años posterior a su fecha inicial de diagnóstico. Para el análisis estadístico se utilizó SPSS V24.0, para las diferencias entre frecuencias de tendencia lineal se utilizó la prueba  $X^2$  y las curvas de Kaplan Meier fueron empleadas para sobrevida global, sobrevida libre de enfermedad y sobrevida libre de progresión; los datos estadísticamente significativos se consideraron a partir de un valor de  $p < 0.05$ .

#### **RESULTADOS:**

Treinta y dos pacientes diagnosticados en nuestro centro oncológico con CDT, fueron tratados con tiroidectomía total y terapia con radioyodo adyuvante con 3.7 – 5.5 GBq, posterior a lo cual se realizó un rastreo corporal total post terapia, que conllevó a un cambio

en la estadificación TNM (T: extensión tumoral, N: enfermedad nodal, M: metástasis a distancia, de los grupos de la AJCC) de 21.9%. Respecto a los efectos de la terapia con yodo radiactivo sobre el comportamiento de la tiroglobulina (Tg): la Tg disminuyó en 75% de los pacientes. Los grupos pronósticos de la AJCC se asociaron tanto en la 6° como en la 8° edición (versión efectiva en el momento del diagnóstico vs la versión actualmente vigente) con el riesgo intermedio de CDT, de forma estadísticamente significativa. Los factores de riesgo histopatológicos evaluados fueron multifocalidad, extensión extratiroidea (ETE) y márgenes quirúrgicos (R1 y R2), los cuales tuvieron una asociación positiva con metástasis locorregionales (32.1%) y a distancia (42.9%). Con el paso del tiempo, 25% de los pacientes no presentaron ningún tipo de metástasis, mientras que el 31.3% desarrolló metástasis ganglionares locorregionales y 43.8% tuvo progresión de la enfermedad con metástasis a distancia ( $p = 0.038$ ), estas últimas distribuidas en pulmón (9.4%), ganglionar extracervical (15.6%) y otros sitios (18.8%) ( $p = 0.05$ ). 71.9% de los pacientes presentaron enfermedad persistente. La media de sobrevividas global (SG), libre de enfermedad (SLE) y libre de progresión (SLP) en meses fue 136, 38.21 y 96.59; las medianas de SG, SLE y SLP en meses fueron 145.8, 96.2, 124.0. La tasa de mortalidad fue de 21.8%.

#### **CONCLUSIONES:**

El cáncer diferenciado de tiroides de riesgo intermedio es una categoría de amplio espectro, sin embargo, en población latinoamericana, aparentemente se presenta como una entidad de mayor agresividad referente a lo planteado por estatutos internacionales, basados en población europea y norteamericana. La primera dosis de radioyodo administrada puede llevar a un cambio en la estadificación de la AJCC y disminuye el marcador tumoral de tiroglobulina de forma clínicamente relevante. Los grupos pronósticos de la AJCC tienen una asociación estadísticamente significativa con la población estudiada. La multifocalidad, extensión extratiroidea y márgenes quirúrgicos se asociaron con metástasis locorregionales y a distancia. El riesgo intermedio de CDT en población latinoamericana conserva aún un buen pronóstico en general, cuando se compara con otros tipos de neoplasias, no obstante, tiene un porcentaje elevado de persistencia de la enfermedad, peores resultados oncológicos (SG, SLE y SLP) y una tasa de mortalidad más alta comparada con fuentes publicadas a nivel mundial.

## 2. INTRODUCCIÓN

El cáncer de tiroides es la neoplasia endocrina maligna más común. Epidemiológicamente tiene una prevalencia mundial en ambos sexos de 3.9%; en Estados Unidos de América en 2023, la incidencia de nuevos casos fue de 31,180 y 12,540 para mujeres y hombres respectivamente, representando hasta 3% de malignidad en el sexo femenino y un menor porcentaje en pacientes masculinos [1,2]; sin embargo, en México las estadísticas son muy distintas: según el Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (IARC por sus siglas en inglés), es el cuarto cáncer más frecuente en ambos sexos, precedido sólo por neoplasias en mama, próstata y colorrectal, con 5.7% (11,227) de nuevos casos, prevalencia de 28.77 por cada 100,000 habitantes, y mortalidad de 1.1% anual (956). Predicciones de la Organización Mundial de la Salud, estiman que para 2040, habrá aproximadamente 855,000 nuevos casos a nivel global en hombres y mujeres [1].

Dentro de los subtipos histológicos de cáncer de tiroides, el diferenciado (también conocido como derivado de células foliculares) [CDT] representa hasta el 95%, siendo 2 - 3% de tipo medular derivado de células C parafoliculares y el menos frecuente: anaplásico (<1%) [3]. Los tumores derivados de células foliculares generalmente tienden a tener un buen pronóstico a largo plazo, con una elevada supervivencia libre de progresión y metástasis, así como una muy baja mortalidad cáncer específica (<5% a 10 años y hasta 30% a 30 años) cuando la extensión de la enfermedad es locorregional [4]. Generalmente, el abordaje inicial es quirúrgico y el resto del tratamiento y seguimiento de la enfermedad difieren dependiendo del riesgo de recurrencia, el cual está determinado por características clínicas (sexo, edad, presentación al diagnóstico), histopatológicas postquirúrgicas, así como propiedades moleculares, genotipo y mutaciones asociadas. No obstante, la enfermedad tiene un desarrollo y pronóstico muy variables cuando se realiza la estadificación inicial de recurrencia posterior a una tiroidectomía parcial o total según la ATA: en su última actualización de 2015, clasifica a los pacientes inicialmente según riesgos de recurrencia bajo, intermedio y alto, con porcentajes <5%, 5 – 20% y > 20% respectivamente; además de una estratificación dinámica de riesgo que se realiza durante el seguimiento de los pacientes, clasificándolos según el tipo respuesta a tratamiento obtenida en: respuesta excelente, indeterminada, bioquímica incompleta y estructural incompleta, con riesgos de recurrencia/ progresión de 1 – 4%, 15 – 20%, 20% y 50 – 85% (3,5,6). Hasta un tercio de los pacientes con CDT presentarán alguna recurrencia a 30 años de diagnóstico, de los cuales 67% ocurrirá en los primeros 10 años. Según una cohorte estudiada por Mazzaferri, 30% de los tumores recurrentes no pueden ser erradicados y 15% de los pacientes fallece de dichas recurrencias [5].

El radioyodo (<sup>131</sup>I) se ha utilizado desde 1946 para propósitos teragnósticos en lo que a CDT respecta, por su emisión de fotones gamma que permiten la obtención de imágenes

planares, y más recientemente tridimensionales por técnica de tomografía por emisión de fotón único (SPECT) híbrida con tomografía computada (CT); todo esto es posible debido a su mecanismo fisiológico de entrada a través de los simportadores de yoduro – sodio transmembrana (NIS), y su posterior organificación en el coloide tiroideo por las hormonas tiroperoxidasa (TPO) y tiroglobulina (Tg): todas las anteriores, propiedades inherentes a una célula tiroidea folicular bien diferenciada, el cual además, es el único sitio de producción en el cuerpo humano. Sin embargo, de acuerdo a la expresión génica de la enfermedad, las mutaciones genéticas y epigenéticas con subsecuente “pobre diferenciación” de algunas células, que cronológicamente progresan a la “desdiferenciación celular”, se va perdiendo la capacidad de expresión transmembrana de NIS, así como de organificación del yodo por sé... escalando y empeorando la condición hacia la radioyodo refractariedad, entidad de difícil diagnóstico, marcada agresividad y sombrío pronóstico, ya que no sólo se refiere a la ausencia de respuesta por parte de la enfermedad a la terapia con  $^{131}\text{I}$ , sino que encasilla al paciente a una continua y perpetua progresión con infraestimación diagnóstica de la carga tumoral total y no menos importante, ausencia de una terapia sistémica que ofrezca un fin curativo; dado que actualmente se utilizan diferentes inhibidores multicitinasas, de vías mutacionales como MEK, mTOR o mutaciones puntuales como RET o BRAFV600E, entre otros... que a pesar de que ofrecen algunos meses de sobrevida libre de progresión (PFS) y sobrevida global (OS), eventual e inevitablemente estos pacientes terminan en progresión de la enfermedad [7].

### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Existen múltiples estudios retrospectivos que describen los resultados oncológicos a largo plazo y sólo algunos prospectivos (todos ellos en pacientes con riesgos bajos), que presentan reportes de resultados a mediano plazo de pacientes con CDT [8, 9, 10, 11], sin embargo, todos ellos son basados en poblaciones americana y europea... con resultados que inclusive plantean el omitir la ablación con radioyodo en pacientes seleccionados en sus poblaciones... no obstante existen muy pocas investigaciones relatando el comportamiento y pronóstico de la enfermedad en población latinoamericana [12, 13].

En el día a día, es complicado diagnosticar y tratar efectivamente a nuestra población siguiendo las guías y estatutos más actualizados, que, no sorpresivamente, son establecidos por asociaciones cuyas poblaciones de estudio y objetivo base, tienen diferentes presentaciones de enfermedad a la nuestra, con un comportamiento clínico, bioquímico e imagenológicamente distinto de la neoplasia; además de las realidades socioeconómica, educativa y de acceso a la salud, que son muy distantes en nuestro país, de las existentes en los países potencia que desarrollan estas guías.

Estas diferencias abismales son observables, sobre todo, en el riesgo intermedio del CDT, esto debido a que es grupo muy grande de pacientes, con un espectro muy amplio de posibles combinaciones, con las cuales por un solo factor de riesgo histopatológico, clínico, quirúrgico, bioquímico o por una combinación de todos ellos, son determinados el riesgo de recurrencia y mortalidad del cáncer en nuestro paciente. Sin embargo, en la literatura internacional es comúnmente abordado como “riesgo bajo – intermedio”, y a pesar de que en ocasiones tiende a comportarse de manera más indolente y tener un buen pronóstico, en población mexicana tiene un patrón de conducta más agresivo, con tasas de persistencia, recurrencia y mortalidad más altas que las esperadas de acuerdo con los porcentajes establecidos por la ATA y la AJCC [6, 13].

Ante dicha problemática, emergen las siguientes preguntas fundamentales ¿Cómo se correlacionan los grupos de riesgo de la ATA con los grupos pronósticos de la AJCC? ¿Existe un impacto significativo posterior a la primera terapia adyuvante con radioyodo? ¿Qué factores de riesgo se asocian con persistencia y recurrencia de la enfermedad en metástasis locorregionales y a distancia? Y finalmente... ¿Cuáles son los resultados oncológicos a largo plazo y cuál es la tasa de mortalidad de este grupo de pacientes en nuestra población?

#### **4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cómo se relacionan los resultados oncológicos a largo plazo en pacientes con riesgo intermedio de cáncer diferenciado de tiroides en población mexicana?

#### **5. OBJETIVOS**

##### **OBJETIVO PRINCIPAL:**

- Identificar factores pronósticos entre aquellos pacientes clasificados como riesgo intermedio de cáncer diferenciado de tiroides (por los grupos de riesgo de recurrencia de la ATA y los grupos pronósticos de la AJCC, el impacto de la primer terapia con radioyodo, factores de riesgo histopatológicos y metástasis locorregionales y a distancia.

##### **OBJETIVOS SECUNDARIOS:**

- Determinar el porcentaje de persistencia de la enfermedad.
- Establecer valores de media y mediana de sobrevida global (SG), sobrevida libre de enfermedad (SLE), sobrevida libre de progresión (SLP).
- Determinar la tasa de mortalidad.

## 6. HIPÓTESIS DE TRABAJO

**H1:** En población latinoamericana, la persistencia de la enfermedad y los resultados oncológicos a largo plazo para pacientes con riesgo intermedio de CDT son diferentes de los reportados en la literatura internacional. La primer terapia con radioyodo es de alto impacto en el curso de la enfermedad.

**H0:** En población latinoamericana, la persistencia de la enfermedad y los resultados oncológicos a largo plazo para pacientes con riesgo intermedio de CDT no son diferentes de los reportados en la literatura internacional. La primer terapia con radioyodo no es de alto impacto en el curso de la enfermedad.

## 7. VARIABLES

<b>DEFINICIÓN DE VARIABLES</b>				
NOMBRE DE VARIABLE	CLASIFICACIÓN	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADORES
<b>SOCIODEMOGRÁFICAS</b>				
Edad	Cuantitativa Discreta De intervalo Independiente	Tiempo que ha vivido una persona, contando en años desde su nacimiento	Años cumplidos al momento de la historia clínica	Años (números consecutivos)
Sexo	Cuantitativa Discreta De intervalo Independiente			
<b>CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS - BIOQUÍMICAS</b>				
Diagnóstico Oncológico	Cualitativa Nominal Politómica	Tipo de cáncer que padece cada paciente	Consignado en reporte histopatológico	Marcadores para diferenciación tiroidea (histología derivada de células foliculares, incluyendo todos sus subtipos, marcadores de inmunohistoquímica de TTF1, PAX8)
Persistencia de la enfermedad	Cualitativa Nominal Dicotómica	Persistencia de enfermedad estructural o bioquímica en los siguientes 12 meses posteriores al primer tratamiento (o combinación de	Marcadores tumorales positivos o hallazgo de enfermedad estructural clínicamente o por cualquier método de imagen (anatómica o funcional)	Continuidad de la enfermedad, con tratamiento con intención curativa fallido

		tratamientos) otorgado(s) con intención curativa		
TSH	Cuantitativa Discreta	Valor sérico de la hormona estimulante de la tiroides	Consignado en expediente	Estatus de supresión/estimulación del triple eje
Tiroglobulina	Cuantitativa Discreta	Valor sérico de tiroglobulina	Consignado en expediente	Marcador Tumoral
Anticuerpos anti tiroglobulina	Cuantitativa Discreta	Valor sérico de anticuerpos antitiroglobulina	Consignado en expediente	Marcador Tumoral
<b>CLASIFICACIÓN DE GRUPOS DE RIESGO Y PRONÓSTICOS</b>				
Grupo de riesgo intermedio de la ATA	Cualitativa Nominal	Grupo de riesgo de recurrencia otorgado segun características histopatológicas, clínicas y bioquímicas	Determinado mediante información consignada en el expediente electrónico	Riesgo de recurrencia
Estadio Clínico de acuerdo a la AJCC 6° Edición	Cualitativa Nominal Politómica	Grupo pronóstico de sobrevida otorgado de acuerdo a las características clinicopatológicas del tumor y el paciente en la séptima edición.	Determinado mediante información consignada en el expediente electrónico	Riesgo de mortalidad y sobrevida
Estadio Clínico de acuerdo a la AJCC 8° Edición	Cualitativa Nominal Politómica	Grupo pronóstico de sobrevida otorgado de acuerdo a las características clinicopatológicas del tumor y el paciente en la octava edición.	Determinado mediante información consignada en el expediente electrónico	Riesgo de mortalidad y sobrevida

## **8. METODOLOGÍA**

### **8.1 TIPO DE ESTUDIO**

Retrospectivo, longitudinal, unicéntrico, no aleatorizado, descriptivo.

### **8.2 CRITERIOS DE SELECCIÓN.**

#### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

- Pacientes con diagnóstico y reporte histopatológico de cáncer diferenciado de tiroides, sin importar cualquier de los posibles subtipos.
- Pacientes con riesgo intermedio de cáncer de tiroides de la ATA (invasión microscópica de tejidos blandos peritiroideos, captación ávida por <sup>131</sup>I en foco metastásico en región cervical, histología agresiva [células altas, en tacha, columnares, etc...]) invasión linfática y/o vascular, invasión perineural, N1c N1p [> 5 ganglios patológicos] con dimensión < 3 cm, microcarcinoma papilar multifocal con extensión extratiroides, que no cumpla criterios para riesgos bajo ni alto).
- Tratamiento primario con intención curativa basado en tiroidectomía total (TT) o en caso de haber recibido adyuvancia con <sup>131</sup>I, previa TT o tiroidectomía parcial que posteriormente (y antes de recibir el <sup>131</sup>I) haya sido completada.
- Pacientes tratados en el Instituto Nacional de Cancerología de México.

#### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

- Pacientes con segundos primarios.
- Neoplasia tiroidea con otras estirpes histológicas que no fuesen derivadas de células foliculares (ej: medular, linfomas, etc) o tumores anaplásicos.
- Pérdida de seguimiento (por cualquier razón que no fuese defunción) antes de 10 años.

### **8.3 MUESTRA**

Se realizó una búsqueda en la base de datos del sistema INCANET, con los números de expedientes de los pacientes diagnosticados con CDT en el Instituto Nacional de Cancerología, durante el periodo comprendido entre enero de 2007 y diciembre de 2010. Posteriormente, se efectuó la codificación de la base de datos para poder ser analizada mediante un software estadístico. Se recabaron datos clínicos, de histopatología y transquirúrgicos en el expediente electrónico, así como la correlación con los parámetros bioquímicos (TSH, Tg, Anticuerpos antiTg) y el comportamiento de estos últimos en el tiempo.

### **8.4 Material y Métodos**

#### **8.4.1 Población de estudio**

Este es un estudio retrospectivo, unicéntrico, longitudinal, que comprende a treinta y dos pacientes con diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides, tratados en el Instituto Nacional de Cancerología (INCan) de México, en el periodo comprendido entre enero de

2007 y diciembre de 2010, con un seguimiento a 13 años. Para participar dentro del presente, los pacientes debieron contar con los siguientes criterios de inclusión: (1) pacientes con diagnóstico y reporte histopatológico de cáncer diferenciado de tiroides, sin importar cualquier de los posibles subtipos; (2) pacientes con riesgo intermedio de cáncer de tiroides de la ATA (invasión microscópica de tejidos blandos peritiroideos, captación ávida por <sup>131</sup>I en foco metastásico en región cervical, histología agresiva [células altas, en tachuela, columnares, etc...] invasión linfática y/o vascular, invasión perineural, N1c N1p [ $> 5$  ganglios patológicos] con dimensión  $< 3$  cm, microcarcinoma papilar multifocal con extensión extratiroides, que no cumpla criterios para riesgos bajo ni alto); (3) tratamiento primario con intención curativa basado en tiroidectomía total (TT) o en caso de haber recibido adyuvancia con <sup>131</sup>I, previa TT o tiroidectomía parcial que posteriormente (y antes de recibir el <sup>131</sup>I) haya sido completada; (4) pacientes tratados en el Instituto Nacional de Cancerología de México. Mientras que aquellos que contaran con los siguientes criterios fueron excluidos (1) pacientes con segundos primarios; (2) neoplasia tiroidea con otras estirpes histológicas que no fuesen derivadas de células foliculares (ej: medular, linfomas, etc) o tumores anaplásicos; (3) pérdida de seguimiento (por cualquier razón que no fuese defunción) antes de 10 años.

## **8.5 ASPECTOS ESTADÍSTICOS**

### **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

32 pacientes: muestreo no probabilístico de casos consecutivos.

### **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se utilizó el software SPSS V24.0, para las diferencias entre frecuencias de tendencia lineal se utilizó la prueba  $X^2$  y las curvas de Kaplan Meier fueron empleadas para sobrevida global, sobrevida libre de enfermedad y sobrevida libre de progresión; los datos estadísticamente significativos se consideraron a partir de un valor de  $p < 0.05$ .

## **8.6 CONSIDERACIONES ÉTICAS**

El protocolo de estudio respeta las disposiciones nacionales e internacionales en investigación en salud.

## **8.7 RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.**

Recursos humanos: Investigadores involucrados en el proyecto.

## RECURSOS MATERIALES.

Médico residente que elabora el estudio de investigación y asesor temático.

Computadora con acceso al sistema INCANET y Microsoft Excel.

## ASPECTOS FINANCIEROS, EQUIPAMIENTO Y APOYO

Los miembros del equipo declaran que no tienen ningún conflicto de intereses y no recibieron ninguna compensación económica, ni facilidades laborales o personales por la realización del presente estudio. El proyecto fue realizado con los recursos físicos, equipo y personal disponible en el Instituto Nacional de Cancerología.

## FACTIBILIDAD DEL ESTUDIO

Debido al tipo de estudio y los recursos materiales empleados, este estudio es factible.

## 9. RESULTADOS

Treinta y dos pacientes (87.5% mujeres, 12.5% hombres, mediana de edad al diagnóstico  $44.1 \pm 16.5$  [Tabla 1] diagnosticados en nuestro centro oncológico con CDT, fueron tratados con tiroidectomía total y terapia con radioyodo adyuvante con  $3.7 - 5.5$  GBq, posterior a lo cual se realizó un rastreo corporal total post terapia, que conllevó a un cambio en la estadificación TNM (T: extensión tumoral, N: enfermedad nodal, M: metástasis a distancia, de los grupos de la AJCC) de 21.9% (6.3% sobreestadificación de N0 a N1+, 15.6% de M0 a M1+) [Tabla 2].

**Tabla 1. Características de los pacientes y su tratamiento quirúrgico**

	Riesgo Intermedio n= 32	Valor p
Edad (años) media, DE, IC 95%	$44.1 \pm 16.5$ (37.2-50.9)	0.200
• Sexo	n(%)	0.328
○ Femenino	28 (87.5)	
○ Masculino	4 (12.5)	
• Cirugía		0.430
○ No	0	
○ Parcial	9 (28.1)	
○ Total	23 (71.9)	
○ Disección de cuello		<0.001
▪ No	22 (68.8)	

▪ Central	1 (3.1)	
▪ Ipsilateral al primario	5 (15.6)	
▪ Contralateral	0	
▪ Bilateral	2 (6.3)	
▪ Central + unilateral	2 (6.3)	
▪ Central + bilateral	0	
• Tiroidectomía complementaria	9 (28.1)	0.016

Respecto a los efectos de la terapia con yodo radiactivo sobre el comportamiento de la tiroglobulina (Tg): la Tg disminuyó en 75%, permaneció estable en 12.5% e incrementó en 12.5% [Tabla 2].

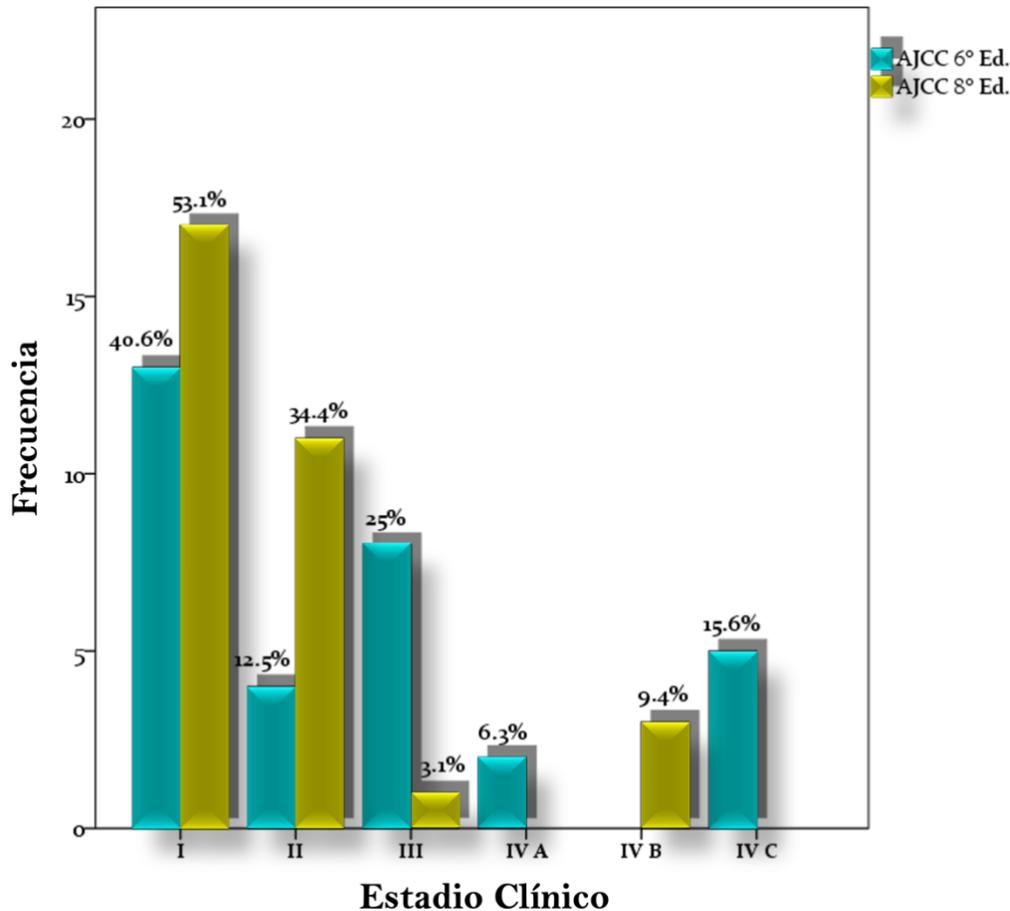
**Tabla 2. Aspectos relevantes e impacto clínico de la primera terapia con <sup>131</sup>I**

	Riesgo Intermedio n= 32	Valor p
• Tratamiento adyuvante con <sup>131</sup> I	31 (96.9)	0.657
• Tiempo desde evento quirúrgico a 1° dosis de <sup>131</sup> I		0.186
○ No aplica	1 (3.1)	
○ < 3 meses	13 (40.6)	
○ 3-6 meses	13 (40.6)	
○ 6-12 meses	3 (9.4)	
○ >12 meses	2 (6.3)	
• Actividad de <sup>131</sup> I		0.418
○ N/A	1 (3.1)	
○ 100 mCi	17 (53.1)	
○ 150 mCi	14 (43.8)	
○ 200 mCi	0	
• Hallazgos en el Rastreo Corporal Total		0.569
○ Normal	4 (12.9)	
○ Tejido residual	13 (41.9)	
○ Mets ganglionares	11 (35.5)	
○ Mets a distancia	3 (9.7)	
• Cambio en TNM		0.481
○ No	25 (78.1)	
○ N1+	2 (6.3)	
○ M1	5 (15.6)	
• Comportamiento de la Tg		0.209
○ Disminución	24 (75)	
○ Estable	4 (12.5)	
○ Progresión	4 (12.5)	

Los grupos pronósticos de la AJCC se asociaron tanto en la 6° como en la 8° edición (versión efectiva en el momento del diagnóstico vs la versión actualmente vigente) de la siguiente manera: I (40.6%), II (12.5%), III (25%), IVA (6.3%), IVC (15.6%) y I (53.1%), II (34.4%), III (3.1%), IVB (9.4%) para la sexta y octava edición respectivamente (p= 0.019, p= 0.016) [Tabla 3, Figura 1].

**Tabla 3. Asociaciones entre grupos pronósticos de sobrevida y recurrencia**

	Riesgo Intermedio n= 32	Valor p
• TNM AJCC 6° (inicial)		0.019
○ I	13 (40.6)	
○ II	4 (12.5)	
○ III	8 (25)	
○ IVA	2 (6.3)	
○ IVB	0	
○ IVC	5 (15.6)	
• TNM AJCC 8° (actual)		0.016
○ I	17 (53.1)	
○ II	11 (34.4)	
○ III	1 (3.1)	
○ IVA	0	
○ IVB	3 (9.4)	



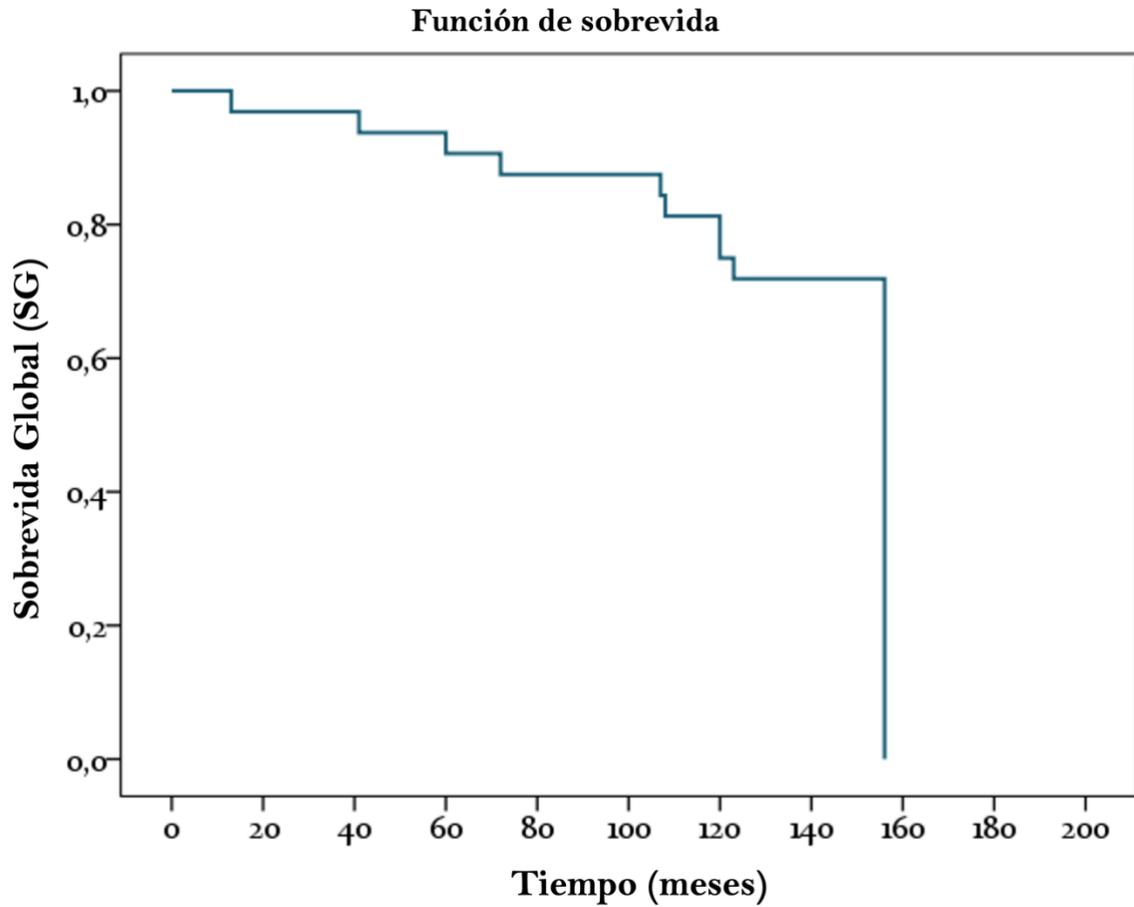
**Figura 1.** Gráfica de barras que muestra las ediciones 6° (vigente de 2002 – 2010) y 8° (actualmente en uso) de los estadios clínicos (EC) pronósticos del sistema de la AJCC y su asociación con la frecuencia del riesgo intermedio de CDT [considerando que en la octava edición de la AJCC ya no existe el EC IVC]. Esta asociación fue estadísticamente significativa, con  $p = 0.019$  para la 6° edición y  $p = 0.016$  para la 8° edición.

Los factores de riesgo histopatológicos evaluados fueron multifocalidad, extensión extratiroidea (ETE) y márgenes quirúrgicos (R1 y R2), los cuales tuvieron una asociación positiva con metástasis locorregionales (32.1%) y a distancia (42.9%). Con el paso del tiempo, 25% de los pacientes no presentaron ningún tipo de metástasis, mientras que el 31.3% desarrolló metástasis ganglionares locorregionales y 43.8% tuvo progresión de la enfermedad con metástasis a distancia ( $p = 0.038$ ), estas últimas distribuidas en pulmón (9.4%), ganglionar extracervical (15.6%), otros sitios [hueso, sistema nervioso central, piel] (18.8%) ( $p = 0.05$ ). 71.9% de los pacientes presentaron enfermedad persistente [Tabla 4].

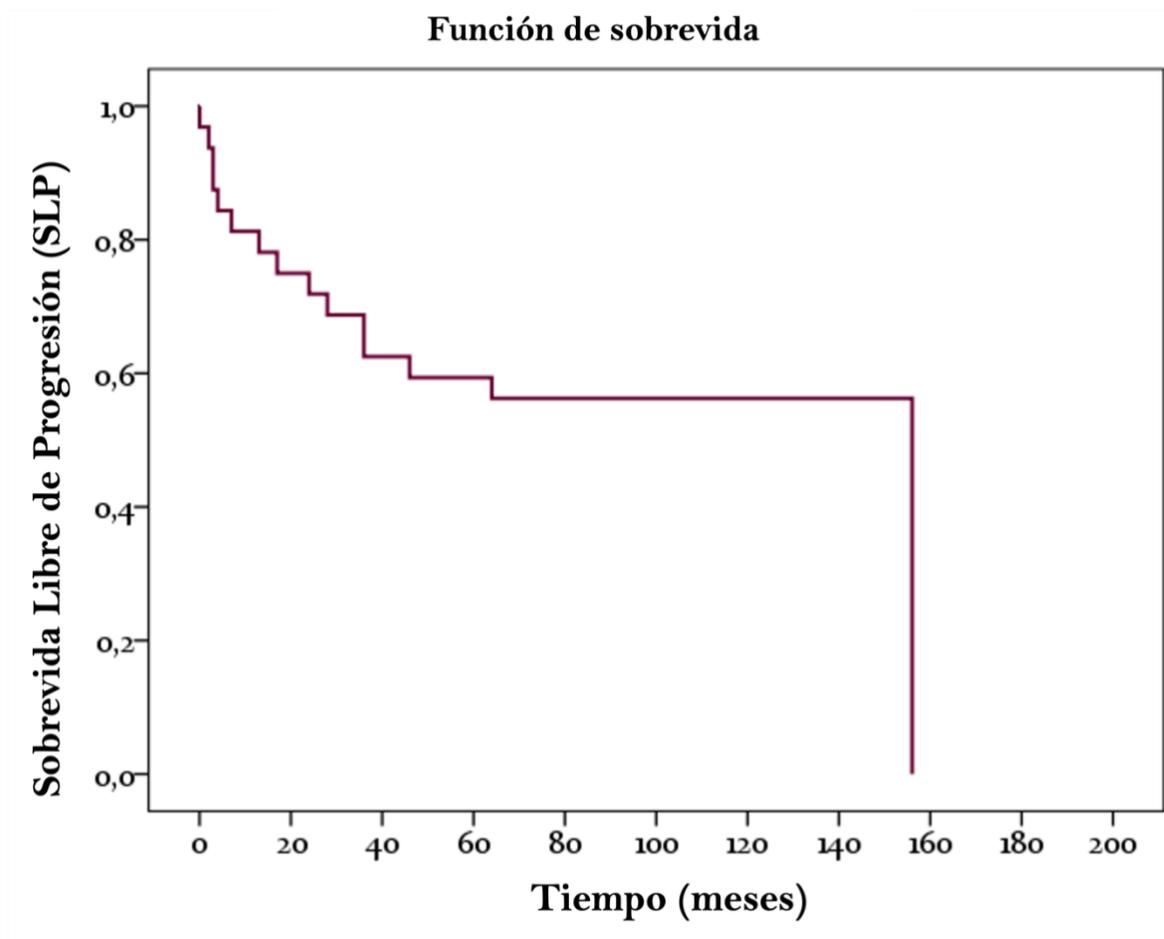
**Tabla 4. Comportamiento clínico de la enfermedad: Persistencia, recurrencia y metástasis**

	Riesgo Intermedio n= 32	Valor p
• Persistencia	23 (71.9)	0.066
• Recurrencia		0.779
○ No	27 (84.4)	
○ Sólo en 1 ocasión	4 (12.5)	
○ Bioquímica	4 (12.5)	0.089
○ Estructural	2 (6.3)	
○ Ambas	19 (59.4)	
• Tiempo del evento quirúrgico al diagnóstico de la primera recurrencia/persistencia (meses)	7 (3.5-8)	0.126
• Metástasis		<b>0.038</b>
○ No	8 (25)	
○ Ganglionar Locorregionales	10 (31.3)	
○ A distancia	14 (43.8)	0.058
- Pulmón	3 (9.4)	
- Ganglionar	5 (15.6)	
- Otros	6 (18.8)	

La media de sobrevividas global, libre de enfermedad y libre de progresión en meses fue 136 (**Figura 2**), 38.21 (**Figura 3**) y 96.59 ; las medianas de SG, SLE y SLP en meses fueron 145.8 (138.7-152.9), 96.2 (76.7-115.7), 124.0 (108.9-139.0). La tasa de mortlaidad fue de 21.8%.



**Figura 2.** *Sobrevida global media en pacientes con riesgo intermedio de CDT en población mexicana, en un centro oncológico especializado de referencia. Sobrevida observada calculada utilizando el método Kaplan Meier.*



**Figura 3.** Curva de Kaplan Meier que demuestra, que la sobrevida libre de progresión en pacientes latinoamericanos con riesgo intermedio de cáncer de tiroides es considerablemente menor a la actualmente establecida en la literatura mundial.

## 10. DISCUSIÓN

El cáncer de tiroides en México es una entidad de elevada frecuencia, representa la cuarta neoplasia más frecuente en ambos sexos, precedido sólo por tumores tan representativos a nivel nacional y mundial como mama, próstata y colorrecto, siendo en el sexo femenino más frecuente inclusive, que el cáncer de pulmón; con una mortalidad anual estimada de 1.1% [1].

En la literatura publicada internacionalmente a lo largo del tiempo, los tumores denominados como derivados de células foliculares (mejor conocidos como “bien diferenciados”), tienden a tener un pronóstico relativamente indolente a largo plazo, con una elevada supervivencia libre de progresión y metástasis, así como una muy baja

mortalidad cáncer específica (<5% a 10 años y hasta 30% a 30 años) cuando la extensión de la enfermedad es locorregional [4].

Esta neoplasia ha sido por mucho tiempo una conocida, gran desconocida, ya que a pesar de ser la primera entidad maligna en tener una posibilidad de tratamiento sistémico, precediendo por décadas al uso de agentes quimioterapéuticos, se comenzó a utilizar el  $^{131}\text{I}$  (en 1942 recibieron tratamiento por primera vez, 2 pacientes con enfermedad locorregional, en un estilo de neoadyuvancia [mucho tiempo antes de la invención de esta], asimismo el primer paciente metastásico a distancia, con intención a tratar) [15], un agente molecular blanco para esta neoplasia bien diferenciada, capaz de trazar la ruta perfectamente fisiológica, que debiese conseguir eliminar cualquier foco tumoral dentro del rango de alcance máximo en tejidos y de transferencia lineal de energía de las partículas  $\beta^-$  emitidas.

Sin embargo, poco fue el avance médico en el aspecto clínico y de comportamiento de esta enfermedad durante los años subsecuentes. En este ámbito, la Asociación Americana de Tiroides, fundada hace ya 100 años, ha realizado esfuerzos exhaustivos desde principios de siglo y hasta la actualidad, para llevar a cabo un consenso de expertos y guías de práctica clínica con las cuales el diagnóstico y tratamiento oportuno e ideal de estos pacientes sea lo más uniforme y certero posible a nivel mundial... ellos abordan desde 2009 y con una acertada actualización en 2015, el panorama completo desde el abordaje del nódulo tiroideo y su seguimiento, hasta tratamiento para cada subtipo de cáncer, los riesgos inherentes a casi todos los subfilos histopatológicos del CDT, así como perfiles mutacionales y por supuesto, la conducta terapéutica a seguir... En éste ámbito y partiendo de una base en la que el paciente tenga una tiroidectomía total + ablación con radioyodo como tratamiento principal, ellos clasifican a los pacientes inicialmente según riesgos de recurrencia en bajo, intermedio y alto, con porcentajes <5%, 5 – 20% y > 20% respectivamente; además de una estratificación dinámica de riesgo que se realiza durante el seguimiento de los pacientes, clasificándolos según el tipo respuesta a tratamiento obtenida en: respuesta excelente, indeterminada, bioquímica incompleta y estructural incompleta, con riesgos de recurrencia/ progresión de 1 – 4%, 15 – 20%, 20% y 50 – 85% [6]. Desde entonces, algunas otras grandes instituciones en el tema, como la Asociación Británica de Tiroides, y más recientemente la Asociación Europea de Tiroides, han publicado su versión y complementación de seleccionados temas al respecto, con aportaciones destacables [16, 17].

Desgraciadamente, existen algunos problemas no abordados en la principal de estas guías de talla internacional; el primero de ellos, es que el tiempo esperado para dichos

porcentajes de recurrencia, nunca es especificado... mencionan en repetidas ocasiones que por el curso natural de la enfermedad, pueden llegar a esperarse “a largo plazo”, sin embargo, este plazo nunca es puntualizado, y en general, hacen mención en algunos párrafos, a estudios con tasas de recurrencias establecidas a 10 años, por lo cual, no queda más que hacer inferencias. El segundo problema es que ellos manejan la persistencia y la recurrencia de la enfermedad como situaciones similares, con pronósticos idénticos... tanto así, que durante toda la guía los riesgos se refieren como “persistencia/recurrencia”. El tercer inconveniente con esta guía referente es que, por supuesto, es basada en población americana, con algunos artículos europeos base, adaptada a sistemas de salud primermundistas... lo cual no sorprendentemente, no es fácilmente aplicable a nuestra población, por existir diferencias desde biológicas hasta en los sistemas económicos, políticos, sociales y de sistemas de salubridad.

Desglosando más a fondo dichas problemáticas, es importante destacar que el riesgo de recurrencia de la enfermedad, a pesar de establecerse con base en factores clínico-patológicos, depende ampliamente del tratamiento recibido de primera intención; en este aspecto Tian Tian, et al (2023), realizó un seguimiento con una mediana de 51 meses, en 1487 pacientes con CDT subtipo papilar, con riesgo intermedio de recurrencia y marcadores tumorales indeterminados (Tg no estimulada  $\leq 1$  ng/mL o Tg estimulada  $\leq 10$  ng/mL) posteriores a una tiroidectomía total, divididos en dos brazos: uno que había sido tratado con radioyodo adyuvante, y otro que no; a través de un pareamiento por puntaje de propensión, se determinó que el grupo que no había recibido terapia adyuvante con radioyodo, había tenido mayor porcentaje de recurrencias bioquímica y estructural, asimismo, en un análisis multivariado se demostró que no haber recibido terapia con  $^{131}\text{I}$  fue un factor independiente de riesgo para recurrencia estructural (Hazard ratio [HR] de 10.57) y bioquímica (HR 16.56), además de una disminución en la supervivencia libre de recurrencia (SLR), siendo la SLR estructural de 98.8% y 53.8% y la SLR bioquímica de 98.3% y 63.6% (ambas a los 5 años) para el grupo que recibió y el que no recibió radioyodo respectivamente [18]. En años previos y en orden con estos hallazgos, Ruel, et al, estudió una cohorte retrospectiva de veintidós mil pacientes, con CDT y riesgo intermedio de recurrencia, con una media de seguimiento de 6 años, en los cuales comprobó que la terapia con  $^{131}\text{I}$  conducía a una reducción global del 29 % en el riesgo de muerte posterior a tratamiento con radioyodo y de 36% en pacientes menores de 45 años [19].

La ATA 2015, define como “ausencia de enfermedad” el conjunto de las siguientes características 1) ausencia de evidencia clínica de tumor, 2) No evidencia de tumor en imagen funcional con radioyodo [ausencia de captación fuera del lecho tiroideo en el RCT postterapia, o si estuvo presente, que no exista evidencia de tumor en rastreos diagnósticos

o postoperatorios recientes] y/o ultrasonido cervical, 3) niveles séricos de Tg bajos durante la supresión de TSH (Tg <0.2 ng/mL) o post estimulación (Tg <1 ng/mL), en la ausencia de anticuerpos que condicionen interferencia [6]. Ante el presente escenario es debatible el segundo punto a cumplir, ya que en caso de observar captación del radiofármaco fuera del lecho tiroideo, a reserva de realizar un estudio híbrido con técnica SPECT/CT, no es posible descartar un foco metastásico (que sería lo más probable) y de no observarse en rastreos diagnósticos posteriores, el efecto terapéutico del radioyodo tendría definitivamente que valorarse como solución a ése foco extra visualizado con anterioridad; por otra parte, en el supuesto de considerar necesaria una segunda dosis terapéutica, el paciente debió de haber sido diagnosticado previamente con enfermedad persistente o recurrente para ser candidato a recibir dicha dosis, con lo cual saldría por completo de éste panorama de “ausencia de enfermedad”. En todo caso, respecto a la diferencia en comportamiento y pronóstico de la persistencia vs la recurrencia de la enfermedad, en 2018, Giulia Sapuppo y colaboradores definen como recurrencia de la enfermedad “un evento de enfermedad posterior a la ausencia de enfermedad durante al menos 1 año posterior a la cirugía inicial”, mientras que, de detectarse niveles de Tg positivos, anticuerpos AntiTg persistentes o a la alza y/o detección de enfermedad estructural/ funcional dentro del primer año posterior a la cirugía, el evento se define como persistencia de la enfermedad. Asimismo, ellos estudiaron 4292 pacientes, de los cuales 639 tuvieron eventos de enfermedad posteriores al tratamiento primario con intento curativo: 78% fue por persistencia y 22% por recurrencia; dentro de estos grupos, la presencia de enfermedad estructural (65.7% vs 41.1%) y metástasis a distancia (38.4% vs 17.0%) fue más frecuente en el grupo con persistencia vs recurrencia. En el análisis multivariado se encontraron como factores de riesgo independiente para persistencia de la enfermedad el sexo masculino (Odds Ratio [OR] = 1.7), edad (OR = 1.02), histología folicular (OR = 1.5), estatus tumoral (T3; OR = 3), estatus ganglionar (N1b; OR =7.7), mientras que sólo el estatus ganglionar se determinó como factor de riesgo para recurrencia (N1b; OR = 2.5); concluyendo que la presencia de persistencia de la enfermedad se asocia a factores clínico-patológicos más agresivos, con la mayoría de los pacientes dentro de riesgos intermedio y alto de recurrencia de la ATA, mayor presencia de enfermedad estructural y un peor pronóstico de la enfermedad [20]. Dichas cifras de persistencia y recurrencia semejan a las encontradas en este protocolo, con persistencia en 72% de los pacientes, y recurrencia en 84.4% (incluyendo a aquellos con persistencia), específicamente de riesgo intermedio. Asimismo, en nuestra población se encontró un mayor número de metástasis locorregionales y a distancia.

Finalmente, dentro del ámbito que involucra las diferentes poblaciones de estudio, poca información existe respecto a la incidencia y mortalidad de la enfermedad en Latinoamérica, menos aún sobre el comportamiento de la neoplasia en nuestras

sociedades. En 2021 de Morais Fernádes, et al. describió un incremento en la mortalidad de la enfermedad en mujeres de Ecuador, Guatemala y México respectivamente, respecto al resto de los países evaluados (16 países latinoamericanos) [12]; así también, en 2016 Mónica S. Sierra y colaboradores refirieron las tasas de mortalidad estandarizadas para la edad tanto en mujeres como en hombres, siendo las más altas en Ecuador, Colombia, México y Perú y en Ecuador, México y Panamá respectivamente; se resalta la elevada mortalidad en mujeres, siendo de las más altas a nivel mundial, encontrándose por arriba únicamente Kuwait (Medio Oriente), y siendo hasta 3 veces mayor que lo reportado en Estados Unidos de América [13]. Dichos hallazgos coinciden con los encontrados en el presente estudio, en donde la tasa de mortalidad es casi el 22% a 13 años de seguimiento, comparado con el <30% a 30 años previamente descrito en literatura internacional.

Por otro lado, en un ámbito menos sociodemográfico, es bien conocido el rol de la patología molecular y vías mutacionales que conducen a esta neoplasia y sus diversos subtipos, sin embargo, en los últimos años se ha profundizado aún más en este tema, lo cual ha llevado a la actualización de la clasificación histopatológica de este tumor por parte de la OMS en 2022 [21], donde mencionan la importancia y creciente necesidad de realizar análisis genéticos e inclusive biopsias líquidas en estos tumores, ya que no solamente se ha establecido que hay algunas alteraciones mutuamente excluyentes basadas en perfiles mutacionales y transcriptómicos, que originan vías distintas de desarrollo de la enfermedad, con alteraciones características en 1) genes de fusión en *ALK*, *rearreglos RET/PTC*, *NTRK1/3* y *MET* y en 2) mutaciones en *BRAF<sub>K601E</sub>*, *DICER1*, *EZH1*, *EIF1AX*, y *PTEN* y fusión de genes y rearreglos en *PAX8/PPAR $\gamma$*  y *THADA*, correspondientes a las vías de *BRAF<sub>V600E</sub>* y *RAS*, que originan cáncer papilar y folicular de tiroides, respectivamente. La presencia de algunas de estas mutaciones por sí mismas, se asocian directamente con la presencia de subtipos de alto riesgo (células en tachuela/estoperol, altas, columnares, Warthin-like, patrón sólido/trabecular/insular, esclerosante difuso, entre otros...). Otras inherentemente un peor pronóstico de la enfermedad siendo un factor de riesgo independiente, como la supresión de *TP53* o mutaciones en el promotor de *TERT*, que al sumarse a otras como *BRAF<sub>V600E</sub>* tienen una elevada tasa de diseminación a distancia y mortalidad [6, 21]; algunas de ellas se encuentran relacionadas con enfermedades sindrómicas (*TP53*, *DICER1*, *PPAR $\gamma$* , *PTEN*, etc..). Más recientemente existen terapias dirigidas a algunas de estas mutaciones puntuales (ej: Dabrafenib, Selpercatinib, Pralsetinib etc...) e inhibidores de tirosin cinasas, en el escenario de una evolución tórpida, con radioyodo refractariedad y desdiferenciación celular en el tiempo [22 – 26]. Alcántara-Dzib y colaboradores, en 2021, estudiaron la presencia de la mutación *BRAF* en población mexicana como riesgo de recurrencia en pacientes con carcinoma papilar de tiroides; a diferencia de *BRAF<sub>WildType</sub>*, *BRAF<sub>V600E</sub>* confiere un peor pronóstico, con una mediana de

prevalencia habitual de 45% (27.3 – 87.1%) en diversas poblaciones. Ellos encontraron dicha mutación presente en el 62% de su muestra (50 pacientes), con un riesgo de recurrencia 13 veces mayor en pacientes con esta alteración presente. Dichos hallazgos permiten identificar una mayor proporción de pacientes con presencia de esta mutación puntual, asociada a un elevado riesgo de recurrencia, con lo cual debemos cuestionarnos, si la carga mutacional, genética y transcriptómica de nuestra población es diferente de la ya estudiada a nivel mundial y por ello, es que nos encontremos observado comportamientos distintos de la enfermedad, con pronósticos e implicaciones sanitarias diferentes. En éste ámbito queda como deber científico continuar realizando investigaciones que soporten e impulsen el mejor diagnóstico y tratamiento para nuestra población, caminando hacia un futuro basado en la medicina de precisión y personalizada.

## **11. CONCLUSIÓN**

El cáncer diferenciado de tiroides de riesgo intermedio es una categoría de amplio espectro, sin embargo, en población latinoamericana, aparentemente se presenta como una entidad de mayor agresividad referente a lo planteado por estatutos internacionales, basados en población europea y norteamericana. La primera dosis de radioyodo administrada puede llevar a un cambio en la estadificación de la AJCC y disminuye el marcador tumoral de tiroglobulina de forma clínicamente relevante. Los grupos pronósticos de la AJCC tienen una asociación estadísticamente significativa con la población estudiada. La multifocalidad, extensión extratiroidea y márgenes quirúrgicos se asociaron con metástasis locorregionales y a distancia. El riesgo intermedio de CDT en población latinoamericana conserva aún un buen pronóstico en general, cuando se compara con otros tipos de neoplasias, no obstante, tiene un porcentaje elevado de persistencia de la enfermedad, peores resultados oncológicos (SG, SLE y SLP) y una tasa de mortalidad más alta comparada con fuentes publicadas a nivel mundial.

## **12. ANEXOS**

FORMULARIO DE RECOLECCIÓN DE DATOS		
TÍTULO:		
DATOS PERSONALES		
NOMBRE COMPLETO	EDAD (AÑOS)	TALLA Y PESO
ID		

<b>ANTECEDENTES PATOLÓGICOS</b>		
DIAGNÓSTICO ONCOLÓGICO	CARACTERÍSTICAS BIOQUÍMICAS (TSH, Tiroglobulina, Ac. Antitiroglobulina)	OTROS ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS RELEVANTES:
TIPO DE CIRUGÍA REALIZADA Y REPORTE POSQUIRÚRGICO	REPORTE HISTOPATOLÓGICO	CANTIDAD DE I <sup>131</sup> ADMINISTRADA
RESPUESTA BIOQUÍMICA (Tiroglobulina, Ac. Antitiroglobulina)	NÚMERO DE DOSIS Y CANTIDAD DE DOSIS ACUMULADA DE I <sup>131</sup> (TOTALES)	
<b>Rastreo Corporal Total (RCT) ± SPECT/CT (EN SEGUIMIENTO POSTERIOR AL AÑO 2015)</b>		
RESULTADO (positivo - negativo)		
NÚMERO DE LESIONES VISUALIZADAS POR CT		
NÚMERO DE LESIONES VISUALIZADAS POR RCT/ SPECT I <sup>131</sup>		
<b>Clasificación de las lesiones visualizadas por medio de RCT/ SPECT/CT I<sup>131</sup></b>		
Lesiones Ganglionares (Locorregionales o No locorregionales)		
Lesiones Óseas		
Lesiones Viscerales (hígado, pulmón, SNC, etc...)		
Otras (piel, tejidos blancos, etc..)		
<b>SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO</b>		
EVOLUCIÓN BIOQUÍMICA [Tomas de elevaciones o disminuciones importantes de los marcadores tumorales]	TIEMPO DE PERSISTENCIA DE LA ENFERMEDAD	NÚMERO Y SITIOS DE RECURRENCIA
TRATAMIENTOS OTORGADOS ANTE LA NUEVA DETECCIÓN DE ENFERMEDAD	RESPUESTA AL TRATAMIENTO RECIBIDO	PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD
PERIODO LIBRE DE PROGRESIÓN	FECHA DE ÚLTIMA CONSULTA	ESTADO DE LA ENFERMEDAD EN LA ÚLTIMA CONSULTA
DEFUNCIONES	CAUSAS DE LA DEFUNCIÓN	TIEMPO DEL DIAGNÓSTICO INICIAL A LA DEFUNCIÓN/ FECHA DE ÚLTIMA CONSULTA

### 13. BIBLIOGRAFÍA

1. International Research for Cancer Research. World Health Organization. Cancer Today, Globocan 2020. Global Cancer Observatory. Published March 2021. Consulted October 11, 2022. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/484-mexico-fact-sheets.pdf>. [https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/trends?types=0&sexes=2&mode=cancer&group\\_populations=1&multiple\\_populations=1&multiple\\_cancers=1&cancers=32&populations=484\\_904\\_905\\_994\\_996\\_993\\_995\\_992\\_991](https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/trends?types=0&sexes=2&mode=cancer&group_populations=1&multiple_populations=1&multiple_cancers=1&cancers=32&populations=484_904_905_994_996_993_995_992_991).
2. Siegel RL, Miller KD, Sandeep Wagle N, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* 2022;73(1):17-48. doi.org/10.3322/caac.21763
3. Cabanillas ME, McFadden DG, Durante C. Thyroid cancer. *Lancet.* 2016;388(10061):2783-2795. doi:10.1016/S0140-6736(16)30172-6
4. Fagin JA, Wells SA Jr. Biologic and Clinical Perspectives on Thyroid Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(11):1054-1067. doi:10.1056/NEJMra1501993
5. Mazzaferri EL. An overview of the management of papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid.* 1999;9(5):421-427. doi:10.1089/thy.1999.9.421
6. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients With Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer the American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid (2016)* 26(1):1–133. doi: 10.1089/thy.2015.0020.
7. Su J, Wang M, Fu Y, et al. Efficacy and safety of multi-kinase inhibitors in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2022;22(9):999-1008. doi:10.1080/14737140.2022.2102000.
8. Mallick U, Harmer C, Hackshaw A. The HiLo trial: a multicentre randomised trial of high- versus low-dose radioiodine, with or without recombinant human thyroid stimulating hormone, for remnant ablation after surgery for differentiated thyroid cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2008 Jun;20(5):325-6. doi: 10.1016/j.clon.2008.03.010. PMID: 18474322.
9. Mallick U, Harmer C, Yap B, et al. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(18):1674-1685. doi:10.1056/NEJMoa1109589
10. Schlumberger M, Leboulleux S, Catargi B, et al. Outcome after ablation in patients with low-risk thyroid cancer (ESTIMABL1): 5-year follow-up results of a randomised, phase 3, equivalence trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(8):618-626. doi:10.1016/S2213-8587(18)30113-X
11. Leboulleux S, Bournaud C, Chougnet CN, et al. Thyroidectomy without Radioiodine in Patients with Low-Risk Thyroid Cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(10):923-932. doi:10.1056/NEJMoa2111953
12. de Morais Fernandes FCG, de Souza DLB, Curado MP, de Souza TA, de Almeida Medeiros A, Barbosa IR. Incidence and mortality from thyroid cancer in Latin America. *Trop Med Int Health.* 2021;26(7):800-809. doi:10.1111/tmi.13585
13. Sierra MS, Soerjomataram I, Forman D. Thyroid cancer burden in Central and South America. *Cancer Epidemiol.* 2016;44 Suppl 1:S150-S157. doi:10.1016/j.canep.2016.07.017

14. Amin MB, Edge SB, Greene FL et al., eds. AJCC Cancer Staging Manual. Springer International Publishing; 2017. doi:10.1007/978-3-319-40618-3
15. Ehrhardt JD Jr, Güleç S. A Review of the History of Radioactive Iodine Theranostics: The Origin of Nuclear Ontology. *Radyoaktif İyot Teranostiğinin Kısa Hikayesi: Nükleer Ontolojinin Kökenleri. Mol Imaging Radionucl Ther.* 2020;29(3):88-97. doi:10.4274/mirt.galenos.2020.83703
16. Perros P, Boelaert K, Colley S, et al. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;81 Suppl 1:1-122. doi:10.1111/cen.12515
17. Pacini F, Fuhrer D, Elisei R, et al. 2022 ETA Consensus Statement: What are the indications for post-surgical radioiodine therapy in differentiated thyroid cancer?. *Eur Thyroid J.* 2022;11(1):e210046. Published 2022 Jan 1. doi:10.1530/ETJ-21-0046
18. Tian T, Qi Z, Huang S, Wang H, Huang R. Radioactive Iodine Therapy Decreases the Recurrence of Intermediate-Risk PTC With Low Thyroglobulin Levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(8):2033-2041. doi:10.1210/clinem/dgad045
19. Ruel E, Thomas S, Dinan M, Perkins Jm, Roman Sa, Sosa Ja. Adjuvant Radioactive Iodine Therapy Is Associated With Improved Survival For Patients With Intermediate-Risk Papillary Thyroid Cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(4):1529-1536. doi:10.1210/Jc.2014-43321
20. Sapuppo G, Tavarelli M, Belfiore A, Vigneri R, Pellegriti G. Time to Separate Persistent From Recurrent Differentiated Thyroid Cancer: Different Conditions With Different Outcomes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(2):258-265. doi:10.1210/jc.2018-01383
21. Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms. *Endocr Pathol.* 2022;33(1):27-63. doi:10.1007/s12022-022-09707-3
22. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2014;384(9940):319-328. doi:10.1016/S0140-6736(14)60421-9
23. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(7):621-630. doi:10.1056/NEJMoa1406470
24. Brose MS, Robinson BG, Sherman SI, et al. Cabozantinib for previously treated radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: Updated results from the phase 3 COSMIC-311 trial [published correction appears in *Cancer.* 2023 Jan 13]. *Cancer.* 2022;128(24):4203-4212. doi:10.1002/cncr.34493
25. Wirth LJ, Brose MS, Elisei R, et al. LIBRETTO-531: a phase III study of selpercatinib in multikinase inhibitor-naïve RET-mutant medullary thyroid cancer. *Future Oncol.* 2022;18(28):3143-3150. doi:10.2217/fon-2022-0657
26. Leboulleux S, Do Cao C, Zerdoud S, et al. A Phase II Redifferentiation Trial with Dabrafenib-Trametinib and 131I in Metastatic Radioactive Iodine Refractory BRAF p.V600E-Mutated Differentiated Thyroid Cancer. *Clin Cancer Res.* 2023;29(13):2401-2409. doi:10.1158/1078-0432.CCR-23-0046
27. Alcántara-Dzib JR. Mutación BRAF como marcador de riesgo de recidiva en pacientes con carcinoma papilar de tiroides. *Patol Rev Latinoam.* 2021; 59: 1-8. DOI: <https://doi.org/10.24245/patrl.v59id>.