



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

TESIS TITULADA

**Características epidemiológicas y clínicas, evolución y pronóstico
del cáncer de tiroides en el Centro Médico Nacional 20 de
Noviembre.**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA

PRESENTA:

Dr. Pedro Gómez Romero

ASESOR DE TESIS:

Dra. Alma Vergara López

No. de tesis 261.2018



Ciudad de México, 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Este trabajo fue realizado en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, en la División de Medicina, Servicio de Endocrinología, bajo la dirección de la Dra. Alma Vergara López.

Este trabajo de tesis con No. 261.2018, presentado por el alumno Pedro Gómez Romero se presenta en formato con visto bueno por el investigador responsable de la tesis, Dra. Alma Vergara López.

Investigadora responsable

Dra. Alma Vergara López

Autorizaciones

Dr. Mauricio di Silvio López
Subdirector de enseñanza e investigación

Dra. Alma Vergara López
Asesor de tesis
Profesor titular del Curso de Especialización en Endocrinología

Dr. Pedro Gómez Romero
Médico residente del Curso de Especialización en Endocrinología

I Agradecimientos

A mis padres, a quienes les debo cada éxito y logro, por ser un continua fuente de cariño y apoyo incondicional.

A mi maestra en diferentes etapas de mi formación: la doctora Alma Vergara, por ser constante motivación y apoyo, así como ejemplo de dedicación, perseverancia y amor por la endocrinología y por la enseñanza.

A Ruth, por su paciencia y amor incondicional.

A mi hermano y mi familia, porque su cariño siempre está presente a pesar de las distancias.

Al *wonder team*: Caro, Robert, Vale y Xime, por empezar y terminar esta etapa como un equipo, por su amistad y por hacerlo todo más divertido.

Índice general

Índice general	6
Índice de gráficos y tablas	8
1. Glosario de abreviaturas	9
2. Resumen	10
3. Introducción	12
4. Antecedentes	24
5. Planteamiento del problema	25
6. Justificación	26
7. Hipótesis	27
8. Objetivos	28
8.1. General	
8.2. Específicos	
9. Material y métodos	29
9.1. Diseño y tipo de estudio	
9.2. Población de estudio	
9.3. Universo de trabajo	
9.4. Criterios de selección	
9.5. Tipo de muestreo	
9.6. Variables del estudio	
9.7. Técnicas y procedimientos a emplear	
9.8. Procesamiento y análisis estadístico	
10. Aspectos éticos	38
11. Recursos	39
11.1. Recursos humanos	
11.2. Recursos materiales	

12. Resultados	40
13. Discusión	54
14. Conclusiones	57
Apéndices	58
1. Hoja de recolección de datos	
Bibliografía	61

Índice de gráficos y tablas

Gráficos

Gráfico 1. Incidencia relativa de las distintas variedades de CT.	15
Gráfico 2. Distribución de las diferentes estirpes de CT.	40
Gráfica 3. Distribución de los subtipos de CTP.	41

Tablas

Tabla 1. Indicaciones para seguimiento con vigilancia activa ante un resultado citológico de neoplasia tiroidea.	16
Tabla 2. Recomendaciones de la ATA sobre el tratamiento quirúrgico.	17
Tabla 3. Clasificación TMN de CT, octava edición	18
Tabla 4. Sistema de estratificación de riesgo de recurrencia ATA.	19
Tabla 5. Indicaciones de RAI como tratamiento adyuvante.	20
Tabla 6. Clasificación de respuesta al tratamiento en pacientes con CDT tratados con tiroidectomía total y RAI.	22
Tabla 7. Características clínicas de los pacientes con CDT no medular.	43
Tabla 8. Tratamiento establecido en los pacientes con CDT no medular, según su riesgo de recurrencia.	46
Tabla 9: Seguimiento y respuesta al tratamiento según las guías de la ATA en pacientes con CDT no medular, según riesgo de recurrencia.	47
Tabla 10. Niveles de TSH según la respuesta al tratamiento.	48
Tabla 11. Características clínicas y riesgo inicial de los pacientes con CDT no medular según sus desenlaces.	49
Tabla 12. Características clínicas de los pacientes con CMT.	51
Tabla 14. Características clínicas de los pacientes con CPDT y CAP.	52

1 | Glosario de abreviaturas

18FDG-PET: tomografía por emisión de positrones con 18F-fluorodesoxiglucosa, del inglés *[18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography*

AJCC: Comité Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer, del inglés *American Joint Committee on Cancer*

ATA: Asociación Americana de la Tiroides, del inglés *American Thyroid Association*

BAAF: biopsia por aspiración con aguja fina

CMN: Centro Médico Nacional

CAP: cáncer anaplásico de tiroides

CDT: cáncer diferenciado de tiroides

CFT: cáncer folicular de tiroides

CMT: cáncer medular de tiroides

CPDT: cáncer poco diferenciado de tiroides

CPT: cáncer papilar de tiroides

CT: cáncer de tiroides

DE: desviación estándar

EUA: Estados Unidos de América

I131: Yodo-131, del inglés *Iodine-131*

MAPK: proteínas quinasas activadas por mitógenos, del inglés *mitogen-activated protein kinases*

NEM: neoplasia endocrina múltiple

NED: no evidencia de enfermedad, del inglés *no evidence of disease*

RAI: yodo radioactivo, del inglés *radioactive iodine*

SPSS: paquete estadístico para las ciencias sociales, del inglés *Statistical Package for the Social Sciences*

TC: tomografía computada

Tg: tiroglobulina

TSH: hormona estimulante de tiroides, del inglés *thyroid-stimulating hormone*

USG: ultrasonografía

2 | Resumen

Introducción: el CT es la neoplasia endocrinológica más frecuente, la cuál posee diferentes variedades histológicas y diversas posibles presentaciones clínicas. En los últimos años se ha logrado una mayor comprensión de las características moleculares y biológicas de esta neoplasia. Asimismo, se han refinado sus métodos diagnósticos, se han generado nuevas herramientas terapéuticas y las recomendaciones para su tratamiento continúan en actualización. Por otro lado, también la atención que en las últimas décadas se ha reportado un aumento en la incidencia de esta patología a nivel internacional. Ante este escenario, es fundamental conocer el comportamiento epidemiológico y clínico actual de esta patología, debido a que no contamos con datos recientes en nuestra población.

Objetivo: describir las características, la evolución y el pronóstico de los pacientes con CT tratados en el CMN 20 de Noviembre. **Material y métodos:** se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal y retrolectivo con expedientes de pacientes tratados por CT en el CMN 20 de Noviembre en los servicios de endocrinología, oncología quirúrgica y medicina nuclear, obteniéndose características epidemiológicas, clínicas y paraclínicas sobre el estado inicial de los pacientes y el desenlace al momento del corte. Se realizó el análisis estadístico en el programa SPSS, realizándose medidas de resumen y medidas de tendencia central, así como tablas de frecuencia. **Resultados:** se incluyeron a 360 pacientes con CT, con una edad media al diagnóstico de 45.8 años. El CT fue más frecuente en las mujeres con una relación 8.7:1. El tiempo de evolución promedio fue de 13.9 años. La distribución de las diferentes estirpes histológicas de CT fue 87.8% de CPT, 6.4% con CFT, 3.9% con CMT, 0.8% con cáncer de células de Hürthle, 0.6% con CPDT y 0.6% con CAP. No se observó una mayor mortalidad en pacientes del sexo masculino. De los pacientes con respuesta excelente al tratamiento, el 63.2% tenían un riesgo inicial de recurrencia bajo, el 25.6% un riesgo intermedio y el 11.2% un riesgo alto; en cuanto a los pacientes con respuesta bioquímica incompleta, el 35.8% tenían un riesgo bajo, el 31.6% un riesgo intermedio y el 32% un riesgo alto;

finalmente, respecto a los pacientes con respuesta estructural incompleta, el 18.8% tenían un riesgo bajo, el 24.6% riesgo intermedio y el 56.5% riesgo alto. El 85.6% de los pacientes con respuesta al tratamiento excelente tenían <55 años, mientras que el 90% de los pacientes que fallecieron por CT tenían ≥ 55 años. Los pacientes con peores desenlaces fueron aquellos con riesgo inicial alto, estadios clínicos avanzados y estirpes histológicas agresivas. **Conclusión:** debido a que el abordaje de los pacientes con CT en nuestro CMN está apegado a las recomendaciones nacionales e internacionales, existe similitud del tratamiento y de los desenlaces descritos en este trabajo en comparación con aquellos reportados en la literatura. Es necesario continuar ampliando el registro de estos pacientes para realizar subanálisis subsecuentes y estudios con un mayor nivel de evidencia.

3 | Introducción

El CT es la neoplasia endocrinológica más frecuente. En los últimos años se ha logrado una mayor comprensión de las características moleculares y biológicas de esta neoplasia. Asimismo, se han refinado sus métodos diagnósticos, se han generado nuevas herramientas terapéuticas y las recomendaciones para su tratamiento y seguimiento continúan en actualización. De forma global, se estima que el CT representa el 2.1% de todos los cánceres diagnosticados; de éstos, el 77% de diagnóstica en mujeres (Kitahara 2016). El CFT es la forma histológica más común. Aunque no contamos con datos epidemiológicos recientes en nuestra población, según datos de la Organización Mundial de la Salud, el CT en México representaba en 2012 la sexta neoplasia más frecuente, con una prevalencia del 3.3% y con una incidencia y mortalidad de 2.6 y 0.6 por 100,000 habitantes en población adulta respectivamente. Es más frecuente en mujeres con una razón mujer/hombre de 3.4:1 (OMS 2012).

Cabe destacar el importante aumento de la incidencia de esta patología que se ha reportado a nivel mundial en las últimas décadas por causas que aún no se entienden por completo. En los EUA se ha descrito un aumento del 211% entre 1975 y 2014, con un predominio de las variantes menos agresivas y más comunes (Lim 2017). Algunos autores sugieren que este fenómeno es resultado de un sobrediagnóstico –entendido como la detección de un tumor que no hubiera representado ninguna implicación clínica durante toda la vida del paciente– y a una detección más temprana debido al uso de procedimientos diagnósticos con mayor sensibilidad. Por otro lado, debido a que este aumento también ha incluido la detección de tumores de >5 cm y a que su mortalidad también ha exhibido un discreto incremento con un promedio del 0.82% anual, otros autores sugieren que existe un verdadero crecimiento en su incidencia por posibles factores ambientales, carcinógenos, contaminantes y otros factores de riesgo (Kitahara 2016, Vigneri 2015).

Uno de los factores de riesgo ambientales más asociados con CT es la exposición a radiación ionizante durante la infancia o adolescencia. Esto se evidenció con un acrecentamiento en la frecuencia de CT en ciudades expuestas a accidentes nucleares, como es el caso de Chernobyl, así como en poblaciones expuestas a radioactividad durante eventos bélicos. Adicionalmente, la exposición a radiación ha aumentado en los últimos 25 años debido a un mayor uso de estudios diagnósticos y por su aplicación terapéutica (Lim 2017, Pellegriti 2013).

La TSH es un factor fisiológico de crecimiento de las células foliculares; se ha demostrado que niveles altos de TSH se asocian a un mayor riesgo de presentar CT (Fiore 2009). La presencia de tiroiditis autoinmune crónica es otro factor de riesgo asociado a CT (Liu 2014). Si bien la tiroiditis de Hashimoto es una de las principales causas de hipotiroidismo y por ende cursa con niveles elevados de TSH, al ser una enfermedad inflamatoria también está asociada a la producción de citocinas proinflamatorias y a estrés oxidativo, factores que pueden contribuir en la patogenia del CT (Vigneri 2015).

Algunos otros estudios han reportado un aumento en la incidencia de CT con la suplementación dietética con yodo, específicamente de las variedades CPT y CMT, con una disminución del CFT y sin cambios significativos en la frecuencia del cáncer no diferenciado de tiroides (Sun 2014).

La exposición a disruptores endocrinos también se ha asociado a CT, mediante efectos carcinogénicos directos o modificaciones epigenéticas (Vigneri 2015). Los nitratos y nitritos son contaminantes frecuentes en áreas de industria agrícola; en zonas con un nivel de nitritos elevado en los suministros de agua se ha reportado un riesgo elevado de presentar CT (Aschebrook-Kilfoy 2013). Otros factores de riesgo ambientales, incluyendo áreas geográficas con ambiente volcánico, han sido motivo de estudio (Malandrino 2013). También se han asociado patologías no tiroideas con una mayor prevalencia de CT, como la resistencia a la insulina (Rezzónico 2009), la obesidad (Kitahara 2011) y la hepatitis viral tipo C (Antonelli 2007).

La mayoría de los CT se asocian a mutaciones en distintos componentes de la vía de señalización celular MAPK, la cual juega un papel fundamental en la regulación de la proliferación celular (Cabanillas 2016). La mutación más frecuente del CT no medular es la mutación *BRAFV600E* (Fagin 2106). También pueden estar presentes mutaciones en la familia de oncogenes *RAS*; éstas ocurren más frecuentemente en CTF y en CTP variedad folicular. Mutaciones menos comunes incluyen *NTRK*, *ALK* y *THADA*. Mutaciones somáticas en *TERT* se observan en aproximadamente 9% de los CTP, en un subgrupo de cánceres más agresivos (Cabanillas 2016, Fagin 2016, , Nikiforov 2011). En cuanto a CMT, se han descrito más de 100 mutaciones de ganancia de función en el gen *RET*, el cual codifica para un receptor tirocincinasa (Fagin 2016).

La forma de presentación más común del CT es un nódulo tiroideo en un paciente asintomático. Del 4 al 7% de la población pueden tener un nódulo tiroideo palpable y del 19 al 67% pueden presentar este hallazgo por USG. Únicamente del 8 al 16% de los nódulos tiroideos representan CT. Un nódulo de crecimiento rápida y/o fijo a tejidos circundantes asociado a disfonía y/o a la presencia de linfadenopatía cervical, aumenta la sospecha de malignidad. Otros datos clínicos que apoyan este diagnóstico es la historia familiar de CT, NEM tipo 2 o CMT familiar, antecedente de exposición a radiación y pertenecer al sexo masculino (Burman 2015, Cabanillas 2016).

Las células foliculares tiroideas dan origen a dos formas principales de CT: el CPT y el CFT. Estos tipos de CDT representan más del 95% de los casos de CT (Cabanillas 2016). El CPT es la variante más común, representando aproximadamente el 85% de los CT (Fagin 2016). Aunque hasta el 80% de los tumores de esta variedad pueden asociarse a metástasis ganglionares, la mayoría se presentan de forma indolente con un pronóstico favorable. Este tipo de CT puede ser clasificado a su vez, según su histología, en variedad clásica, de células altas, folicular, de células columnares, difusa esclerosante, con núcleos de clavo y otras variantes menos comunes (Lloyd 2011). El CFT representa del 2 al 5% de los CT y su pronóstico depende del tamaño del tumor, la edad del paciente y el grado de invasión vascular. Los tumores foliculares rara vez presentan metástasis a ganglios linfáticos, encontrándose únicamente en el 8 al 13% de los casos. Por otro

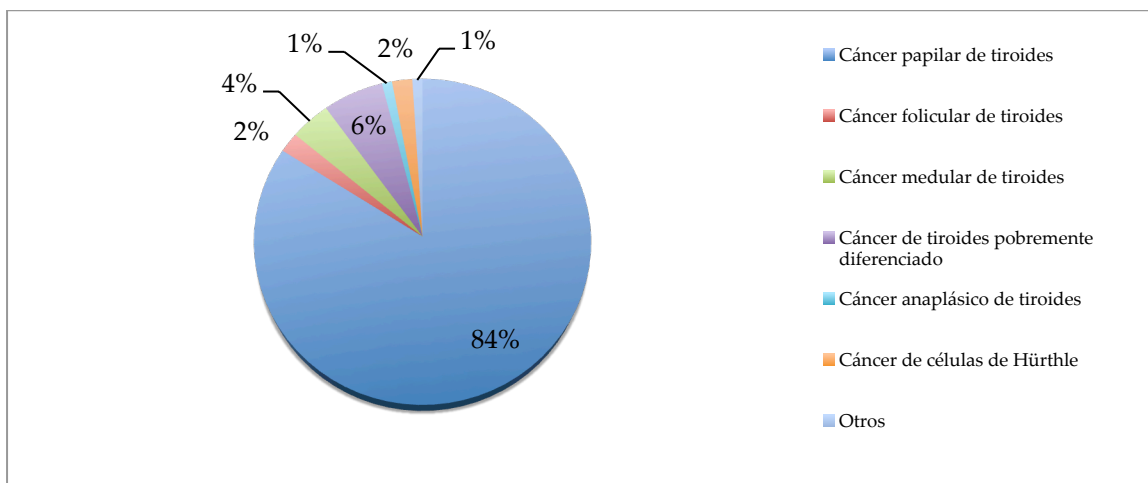
lado, del 10 al 15% de estos tumores se presentan con metástasis a distancia, principalmente a hueso y a pulmón, las cuáles se diseminan por vía hematógica (Fagin 2016).

El CAP también se origina de las células foliculares y se asocia con una presentación más agresiva. Éste constituye aproximadamente el 1% de todos los casos de CT, con una sobrevida media de 6 meses (Fagin 2016). Los pacientes con CAP frecuentemente padecen de sintomatología asociada a la extensión e invasión del tumor, como disfagia, disnea, disfonía y crecimiento rápido del tumor. Así como es el caso del CDT, el sitio más frecuente de metástasis a distancia es el pulmón, seguido de metástasis óseas y a sistema nervioso central. Esta variedad es de difícil tratamiento; además de su rápida progresión, es refractario al tratamiento con RAI y el manejo paliativo generalmente es la mejor opción terapéutica (Cabanillas 2016).

Las células parafoliculares neuroendocrinos dan origen al CMT, el cual conforma del 1 al 2% de todos los CT. Un cuarto de los casos de CMT se asocian a síndromes genéticos como NEM tipo 2a, NEM tipo 2b o CMT familiar (Cabanillas 2016). Suele manifestarse como un nódulo tiroideo solitario en pacientes de la cuarta a la sexta década de la vida (Wells 2015).

En el gráfico 1 se presenta una gráfica de la incidencia relativa de los principales tipos de CT en los EUA (Fagin 2016).

Gráfica 1. Incidencia relativa de las distintas variedades de CT.



El diagnóstico de CT se debe confirmar mediante citológica o histopatología. Ante la sospecha clínica de malignidad y según los hallazgos del USG tiroideo –el cual es el estudio de elección para evaluar la morfología de un nódulo tiroideo– se debe realizar una BAAF. En sistema de reporte Bethesda es utilizado para clasificar los hallazgos de citopatología tiroidea en 6 categorías. La categoría I es un resultado no diagnóstico, ante la cual se debe repetir la BAAF; la categoría II, representa un nódulo benigno, el cual puede ser monitorizado por USG; las categorías III y IV traducen resultados indeterminados, los cuales pueden ser tratadas de forma quirúrgica o vigiladas estrechamente, dependiendo de los factores de riesgo, los hallazgos del USG, el diagnóstico molecular y la preferencia del paciente. Las categorías V y VI significan sospecha de malignidad y malignidad respectivamente. En estas categorías es recomendable realizar tratamiento quirúrgico (Burman 2015, Haugen 2016). Hay condiciones especiales en el que se puede llevar a cabo una vigilancia activa cuando se realiza el diagnóstico de neoplasia por citología (tabla 1) (Haugen 2016).

Tabla 1. Indicaciones para seguimiento con vigilancia activa ante un resultado citológico de neoplasia tiroidea.

Tumor de muy bajo riesgo, como microcarcinomas papilares sin evidencia clínica de metástasis o invasión local, sin evidencia citológica de una enfermedad agresiva.
Pacientes con alto riesgo quirúrgico o condiciones comórbidas.
Pacientes con una esperanza de vida corta.
Pacientes con enfermedad médica o quirúrgica concurrente que requiera una atención prioritaria previo a la cirugía tiroidea.

Previo a la cirugía, es necesario realizar un USG para definir las características del tumor, la presencia de ganglios linfáticos sospechosos de metástasis y si existe invasión a tejidos o estructuras circundantes (O’Connell 2013). En casos seleccionados en los que haya evidencia clínica de una extensión mayor, se pueden realizar estudios adicionales como TC, resonancia magnética, laringoscopia o endoscopia (Haugen 2016).

Las opciones quirúrgicas incluyen lobectomía y tiroidectomía total. La decisión del procedimiento quirúrgico a realizar se fundamenta en la evaluación prequirúrgica, considerando los datos clínicos, la localización y extensión del tumor determinadas por imagenología, así como el reporte citológico. Las últimas recomendaciones de

la ATA (Haugen 2016) son más conservadoras que en el pasado; dichas recomendaciones se enumeran en la tabla 2. Esto se fundamenta en la premisa de que, aunque la tiroidectomía reduce el riesgo de enfermedad residual por el porcentaje de probabilidad de un cáncer multifocal (Nguyen 2015), en cánceres de bajo riesgo se ha observado que la resección unilateral y bilateral se asocian a supervivencias similares a largo plazo, sin cambios en la sobrevida por la presencia de metástasis a ganglios linfáticos ocultas (Cabanillas 2016). Asimismo, en comparación con la tiroidectomía total, la lobectomía se asocia a la mitad de complicaciones (Cabanillas 2016).

Tabla 2. Recomendaciones de la ATA sobre el tratamiento quirúrgico.

Recomendación	Hallazgos
Lobectomía	CT unifocal de ≤ 1 cm y ausencia de evidencia de extensión extratiroidea, metástasis a ganglios linfáticos y metástasis a distancia.
Lobectomía o tiroidectomía total	CT entre >1 cm y <4 cm, con ausencia de evidencia de extensión extratiroidea, metástasis a ganglios linfáticos y metástasis a distancia.
Tiroidectomía total	CT ≥ 4 cm con ausencia de evidencia de extensión extratiroidea gruesa, metástasis a ganglios linfáticos y metástasis a distancia.
Tiroidectomía total con resección ganglionar	Evidencia de metástasis a ganglios linfáticos o CPT con evidencia de extensión extratiroidea extensa y metástasis a distancia.

Después del tratamiento quirúrgico, existen herramientas que permiten establecer el pronóstico del paciente y su riesgo de recurrencia, basadas en los datos clínicos prequirúrgicos, los hallazgos transquirúrgicos y el reporte histológico definitivo. La AJCC propone el sistema TNM, el cuál fue recientemente actualizado en su octava edición. Este sistema es una clasificación que permite estimar la mortalidad específica por CT, con base en el tamaño y extensión del tumor, la presencia de metástasis ganglionares y de metástasis a distancia (tabla 3) (Tuttle 2017b). Adicionalmente, la ATA propone otro sistema de clasificación clinicopatológico, el cual predice el riesgo de recurrencia y orienta las recomendaciones de seguimiento inicial (tabla 4) (Haugen 2016).

Tabla 3. Clasificación TMN de CT, octava edición.

Definiciones			
Tx	El tumor primario no puede ser evaluado.		
T0	Sin evidencia de tumor primario.		
T1a	Tumor ≤1 cm, sin extensión extratiroidea.		
T1b	Tumor >1 cm pero ≤2 cm en la dimensión más grande, sin extensión extratiroidea.		
T2	Tumor >2 cm pero ≤4 cm en la dimensión más grande, sin extensión extratiroidea.		
T3a	Tumor >4 cm en la dimensión más grande limitado a la tiroides.		
T3b	Tumor de cualquier tamaño con extensión extratiroidea gruesa involucrando únicamente músculos infrahioideos (esternohioideo, esternotiroideo, tirohioideo y omohioideo).		
T4a	Tumor de cualquier tamaño con extensión a tejidos subcutáneos, laringe, tráquea, esófago o nervio laríngeo recurrente.		
T4b	Tumor de cualquier tamaño que invade la fascia prevertebral o envuelve la arteria carótida o vasos mediastinales.		
Nx	Los ganglios regionales no pueden ser evaluados.		
N0a	Un nódulo linfático o más con confirmación histológica o citológica de benignidad.		
N0b	Sin evidencia radiológica ni radiológica de metástasis ganglionar locorregional.		
N1a	Ganglios metastásicos al nivel VI o VII (ganglios pretraqueales, paratraqueales, prelaríngeos o mediastinales superiores). Puede ser unilateral o bilateral.		
N1b	Metástasis cervicales ganglionares unilaterales, bilaterales o contralaterales (niveles I, II, III, IV y V) o retrofaríngeos.		
M0	Sin metástasis a distancia.		
M1	Metástasis a distancia.		
Pacientes <55 años al diagnóstico con CDT			
I	Cualquier T	Cualquier N	M0
II	Cualquier T	Cualquier N	M1
Pacientes ≥55 años al diagnóstico con CDT			
I	T1	N0/Nx	M0
II	T1	N1	M0
I	T2	N0/Nx	M0
II	T2	N1	M0
II	T3a/T3b	Cualquier N	M0
III	T4a	Cualquier N	M0
IVa	T4b	Cualquier N	M0
IVb	Cualquier T	Cualquier N	M1
CAP			
IVa	T1-T3a	N0/Nx	M0
IVb	T1-T3a	N1	M0
IVb	T3b	Cualquier N	M0
IVb	T4	Cualquier N	M0
IVc	Cualquier T	Cualquier N	M1

El RAI es una herramienta terapéutica que tiene como objetivo lograr una ablación completa del tejido tiroideo después de la tiroidectomía, erradicando posible tejido neoplásico residual. La primera dosis administrada después de la cirugía es denominada dosis ablativa; las dosis subsecuentes, son llamadas dosis terapéuticas (Nguyen 2015). La ATA recomienda el uso selectivo de este método de tratamiento debido a los efectos adversos asociados –incluidos disfunción de las glándulas

salivales, ojo seco, disminución de fertilidad, leucopenia y trombocitopenia— y al riesgo de presentar segundas neoplasias.

Tabla 4. Sistema de estratificación de riesgo de recurrencia ATA.

Bajo riesgo (≤5% recurrencia)	<p>CPT con cualquiera de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sin metástasis locales o a distancia. • Resección de todo el tumor macroscópico. • Sin invasión tumoral de tejidos o estructuras locoregionales. • El tumor no tiene histología agresiva (células altas, variante con núcleos en clavo, carcinoma de células columnares). • Si se administró RAI, sin presencia de focos positivos fuera de lecho tiroideo en el primer rastreo de salida. • Sin invasión vascular. • Clínicamente N0 o ≤5 micrometástasis ganglionares N1 en patología (<0.2 cm en la dimensión mayor). <p>CPT variedad folicular encapsulado intratiroideo. CFT bien diferenciado intratiroideo con invasión capsular con invasión vascular ausente o mínima (<4 focos). Microcarcinoma papilar intratiroideo unifocal o multifocal incluyendo mutación BRAFV600E (si se conoce).</p>
Riesgo intermedio (5-20% de recurrencia)	<p>Invasión microscópica del tumor a tejidos blandos peritiroideos. Primer rastreo de salida positivo a focos metastásicos en cuello. Histología agresiva (por ejemplo células altas, variante con núcleos en clavo, carcinoma de células columnares). CPT con invasión vascular. Clínicamente N1 o >5 ganglios N1 por patología con todos los ganglios involucrados <3 cm en la dimensión mayor. Microcarcinoma papilar multifocal con extensión extratiroidea incluyendo mutación BRAFV600E (si se conoce).</p>
Riesgo alto (>20% de recurrencia)	<p>Invasión macroscópica del tumor a tejidos blandos peritiroideos (extensión extratiroidea gruesa). Resección tumoral incompleta. Metástasis a distancia. Tg postoperatoria sugestiva de metástasis a distancia. N1 por patología con cualquier ganglio linfático metastásico ≥3 cm en la dimensión mayor. CFT con invasión vascular extensa (>4 focos de invasión vascular).</p>

En la tabla 5 se resumen las recomendaciones de la ATA sobre el uso de RAI. Dicho organismo recomienda la aplicación de una dosis terapéutica de 30 mCi en pacientes con CT de riesgo bajo; en pacientes con sospecha de enfermedad residual microscópica, se recomienda una dosis de hasta 150 mCi. En el caso de presencia de metástasis pulmonares, se recomienda aplicar una dosis de 100 a 200 mCi o de

100 a 150 mCi en pacientes 70 años (Haugen 2016). Adicionalmente, los rastreos con I131 son de utilidad para identificar tejido tiroideo persistente o recurrente, ya sea en el lecho tiroideo o en áreas metastásicas (Cabanillas 2016). Estos rastreos se pueden realizar después de la aplicación de una dosis ablativa o terapéutica de RAI para valorar la captación del radiofármaco o durante el seguimiento en búsqueda de tejido tiroideo recurrente o lesiones metastásicas como se ha mencionado. Previo a cualquier aplicación de I131, los pacientes deben ser preparados para tener niveles de TSH ≥ 30 mUI/L, ya sea mediante la suspensión de levotiroxina o con la aplicación de TSH recombinante, con el fin de garantizar una adecuada captación del radiofármaco (Luster 2008). Cabe destacar que aquellos cánceres menos diferenciados pueden carecer de captación de RAI, por lo que ante la sospecha de enfermedad metastásica en un paciente con CDT de alto riesgo, niveles de Tg >10 ng/ml y un rastreo con I131 negativo, se debe considerar realizar un 18FDG-PET (Haugen 2016).

Tabla 5. Indicaciones de RAI como tratamiento adyuvante.

Recomendación	Hallazgos postquirúrgicos
No usar	Tumor de ≤ 1 cm (T1a) Unifocal o multifocal
No usar de forma rutinaria	Tumor >1 cm o <4 cm (T1b-T2) CFT sin invasión vascular o con invasión vascular mínima (<4 focos)
Considerar	Tumor ≥ 4 cm (T3) Extensión extratiroidea microscópica (T3) Metástasis a ganglios linfáticos en compartimiento central (N1a) Metástasis a ganglios linfáticos en compartimientos laterales (N1b)
Usar	CFT con invasión vascular extensa (>4 focos) Extensión extratiroidea gruesa (T4) Metástasis a distancia (M1)

Como se mencionó previamente, la TSH es un factor de proliferación fisiológico de las células tiroideas y de varios tipos de cánceres tiroideos. Debido a esto, parte del tratamiento está enfocado a suprimir la TSH mediante la administración de levotiroxina después de la cirugía, con el objetivo de disminuir la mortalidad relacionada con CDT (Cabanillas 2016). La supresión puede ser moderada (TSH <0.1 mU/L) o leve (0.1 a 0.5 mUI/L) dependiendo del riesgo de recurrencia inicial, la respuesta al tratamiento –de la cual se hablará más adelante– y la presencia de comorbilidades que pudiera complicarse con dicha supresión –incluyendo

menopausia, taquicardia, osteopenia, edad >60 años, osteoporosis o fibrilación auricular—. En los pacientes con bajo riesgo, respuesta excelente al tratamiento o con múltiples comorbilidades, es posible mantener niveles de TSH más laxos, con una meta entre 0.5 y 2.0 mUI/L (Haugen 2016).

Una parte importante de los avances en el conocimiento molecular del CT es la implementación de inhibidores de tirosincinasa para el tratamiento de CT refractario a RAI –definido como una dosis total acumulada de >600 mCi de RAI—. Actualmente se encuentran autorizados dos fármacos de esta familia, el lenvatinib y el sorafenib (Tuttle 2017a). Aunque éstos han demostrado mejorar la supervivencia libre de progresión en pacientes con CT refractario a RAI y con progresión estructural (Tuttle 2017a), su uso debe ser racionalizado por sus importantes efectos adversos. La ATA recomienda su uso en pacientes con CDT metastásico, rápidamente progresivo, sintomático y con enfermedad inminentemente riesgosa (Haugen 2016).

La radioterapia tiene un papel únicamente como tratamiento paliativo en CT avanzado sin posibilidad de tratamiento quirúrgico, en pacientes >45 años con extensión extratiroidea gruesa con alto riesgo de enfermedad residual durante el tratamiento quirúrgico y en casos seleccionados refractarios a RAI (Nguyen 2015).

El seguimiento postquirúrgico inmediato dependerá del riesgo inicial de recurrencia y se realizará principalmente mediante la determinación de Tg, anticuerpos antiTSH, niveles de TSH y USG de cuello. En la tabla 6 se resumen las posibles combinaciones de hallazgos posibles durante el seguimiento, los cuales definirán la respuesta al tratamiento primario y el pronóstico de la enfermedad (Haugen 2016). Los resultados nos guiarán para la planeación del seguimiento subsecuente y la necesidad de medidas diagnósticas –realización de radiografía de tórax, TC, rastreo con RAI, 18FDG-PET o biopsia de algún ganglio con sospecha de metástasis— o terapéuticas –nuevo evento quirúrgico o aplicación de una dosis terapéutica de RAI— adicionales. Cabe mencionar que el 77% de las recurrencias serán encontradas en los primeros 5 años posterior al tratamiento quirúrgico primario (Durante 2013). La clasificación de respuesta al tratamiento y de riesgo de recurrencia debe ser dinámica durante el seguimiento, actualizándose en cada

consulta según los nuevos hallazgos. Así, existe la posibilidad de reclasificar de un riesgo alto o moderado a un riesgo bajo, para continuar con un esquema de seguimiento menos riguroso (Cabanillas 2016).

Tabla 6. Clasificación de respuesta al tratamiento en pacientes con CDT tratados con tiroidectomía total y RAI.

Categoría	Definición	Desenlace clínico
Respuesta excelente	Imagen negativa y alguno de los siguientes Tg suprimida <0.2 ng/ml o Tg estimulada con TSH <1 ng/ml	1 a 4% de recurrencia. <1% muerte específica por enfermedad.
Respuesta bioquímica incompleta	Imagen negativa y Tg suprimida ≥ 1 ng/ml o Tg estimulada ≥ 10 ng/ml o Aumento de anticuerpos antiTg	Por lo menos 30% evolucionan espontáneamente a NED. 20% alcanzan NED después de tratamiento adicional. 20% desarrollan enfermedad estructural. <1% muerte específica por enfermedad.
Respuesta estructural incompleta	Evidencia estructural o funcional de enfermedad Con cualquier nivel de Tg Con o sin anticuerpos antiTg	50%-85% continúan con enfermedad persistente a pesar de tratamiento adicional. Muerte específica por enfermedad hasta el 11% con metástasis locorregional y hasta 50% con metástasis estructural a distancia.
Respuesta intermedia	Hallazgos inespecíficos en estudios de imagen. Captación débil en lecho tiroideo en rastreo con RAI. Tg no estimulada detectable pero <1 ng/ml Tgr estimulada detectable pero <10 ng/ml o Anticuerpos antiTg estables o en descenso en ausencia de enfermedad estructural o funcional	15 a 20% tendrán enfermedad estructural durante el seguimiento. En el resto, los cambios inespecíficos se mantienen estables o se resuelven. <1% muerte específica por enfermedad.

El tratamiento y el seguimiento del CMT de tiroides merece una mención adicional. En esta variedad, la cirugía es el único tratamiento curativo. A diferencia

de los tumores originados de células foliculares, en el CMT el marcador tumoral será la calcitonina y el antígeno carcinoembrionario. Asimismo, se debe determinar si estos pacientes presenta una mutación esporádica o germinal, debido a que un paciente con NEM tipo 2 puede cursar adicionalmente con feocromocitoma e hiperparatiroidismo y debe recibir asesoramiento genético familiar (Cabanillas 2016).

4 | Antecedentes

Como mencionamos previamente, no hay estudios epidemiológicos recientes en nuestra población. Según la última edición del Registro Histopatológico de las Neoplasias Malignas en México, realizado en 2002, en dicho año se reportaron 1,937 casos de CT de 108,064 neoplasia malignas, con una relación mujer/hombre de 4.4:1 y con una tasa de mortalidad de 0.4 por 100,000 habitantes (Granados 2009). En un estudio retrospectivo realizado en nuestro CMN 20 de Noviembre en 2008, se reportó una edad media de diagnóstico de 41 años, siendo más frecuente en el sexo femenino, con una relación mujer/hombre de 11:1. Se observó un predominio de la variante papilar, con un 90.1%, contra un 9.9% de CFT. El 35% de los pacientes presentaron alguna recurrencia, esto asociado a una edad al diagnóstico de 20 a 29 años, un abordaje quirúrgico inicial inadecuado y una terapia ablativa inadecuada (Flores-Ortega 2010). En cuanto a los análisis epidemiológicos de CT realizados en EUA, un reporte de 2017 sobre el comportamiento de la enfermedad entre 1973 y 2015 informa de 79,409 casos, con una edad promedio de diagnóstico de 48 años y un predominio del sexo femenino con 75% de los casos. Asimismo, se reporta un aumento de incidencia de 3.6% por año con un predominio de CPT y un acrecentamiento de la mortalidad de 1.1% por año –con una mortalidad de 0.46 por 100,000 personas-año de 2010 a 2013– (Lim 2017). En una cohorte retrospectiva realizada en Francia en pacientes mayores con CT, se observó que pacientes con mayor edad presentaban estadios clínicos más avanzados, una mayor frecuencia de recurrencia y una sobrevida a 5 años libre de enfermedad menor, comparado con pacientes más jóvenes (Chereau 2016). En cuanto a los factores de riesgo de recurrencia de CT, un metaanálisis realizado en 2014 sugirió que el sexo masculino, la extensión extratiroidea, la presencia de metástasis a ganglios linfáticos, la presencia de un tumor de más de 2 cm, la presencia de metástasis a distancia y la realización de una tiroidectomía subtotal, son los factores de riesgo más asociados con recurrencia en CPT (Guo 2014).

5 | Planteamiento del problema

Ante el aumento de los casos de CT reportados a nivel mundial, la actualización de las recomendaciones sobre su manejo y la falta de datos disponibles en nuestra población, el presente estudio plantea las siguientes preguntas de investigación:

¿Cuál son las características epidemiológicas y clínicas del CT tratados en el CMN 20 de Noviembre? ¿Cuál es la evolución y el pronóstico de estos pacientes?

6 | Justificación

Como ya se ha mencionado, el CT representa la principal neoplasia endocrinológica. Debido a que nuestro CMN es un centro de referencia a nivel nacional, en éste son tratados un gran número de pacientes con dicha patología, desde aquellos pacientes que son diagnosticados *de novo* por el hallazgo incidental de un nódulo tiroideo, hasta pacientes referidos de otros centros hospitalarios con cánceres avanzados y con diferentes complicaciones asociadas al CT.

Ante los reportes en la literatura internacional ya comentados sobre el controversial aumento en la incidencia del CT y el discreto acrecentamiento en su mortalidad y frente a la actualización de las recomendaciones para el tratamiento y seguimiento de esta enfermedad, es fundamental conocer el comportamiento epidemiológico y clínico actual de esta patología, debido a que no contamos con datos recientes en nuestra población.

Asimismo, es de gran utilidad actualizar la base de datos sobre el CT para subanálisis y estudios subsecuentes, debido a que la mayoría de las recomendaciones sobre esta patología aún están basadas en estudios retrospectivos o en recomendaciones de expertos.

7 | Hipótesis

Los pacientes con de CT atendidos en el CMN 20 de noviembre poseen las mismas características epidemiológicas y clínicas, así como una evolución y un pronóstico similar a los pacientes descritos en la literatura mundial.

8 | Objetivos

8.1. General

- a. Describir las características, la evolución y el pronóstico de los pacientes con CT tratados en el CMN 20 de Noviembre.

8.2. Específicos

- a. Determinar la frecuencia de las diversas variedades histológicas de CT.
- b. Describir la edad y género de presentación más frecuentes del CT.
- c. Definir el estadio clínico, el riesgo de recurrencia y el tipo de respuesta a tratamiento según la ATA de los pacientes con CT en el CMN 20 de Noviembre.
- d. Establecer cuáles son las modalidades terapéuticas iniciales empleadas en pacientes con CT.
- e. Describir la respuesta al tratamiento de los pacientes con CT según el seguimiento bioquímico e imagenológico.
- f. Determinar la frecuencia de recurrencias en pacientes tratados por CT y a qué modalidad de tratamiento son sometidos estos pacientes.
- g. Elaborar una base de datos para subanálisis subsecuentes.

9 | Material y métodos

9.1. Diseño y tipo de estudio

Estudio observacional, descriptivo, transversal y retrolectivo.

9.2. Población de estudio

Expedientes de pacientes tratados por CT en el CMN 20 de Noviembre en los servicios de endocrinología, oncología quirúrgica y medicina nuclear.

9.3. Universo de trabajo

Expedientes de pacientes tratados en el CMN 20 de Noviembre en los servicios de endocrinología, oncología quirúrgica y medicina nuclear.

9.4. Criterios de selección

9.4.1 Criterios de inclusión

- a. Pacientes con diagnóstico de CT.
- b. Pacientes mayores a 18 años.
- c. Pacientes tratados en el CMN 20 de Noviembre por los servicios de endocrinología, oncología quirúrgica o medicina nuclear.

9.4.2. Criterios de exclusión

- a. Pacientes referidos de otros centros hospitalarios con diagnóstico de CT, pero que después de una reevaluación diagnóstica en nuestro CMN, se haya descartado dicho diagnóstico.

9.4.3. Criterios de eliminación

- a. Pacientes con información incompleta en el expediente.

9.5 Tipo de muestreo

El muestreo es de conveniencia. La muestra serán todos los pacientes que han sido atendidos por CT en el por los servicios de endocrinología, oncología quirúrgica o medicina nuclear.

9.6 Variables del estudio

1. Edad

Definición	Es el espacio de tiempo transcurrido entre el año del nacimiento y el año del diagnóstico. Se tomaron años cumplidos sin meses.
Unidad de medida	Años.
Escala	Cuantitativa discreta.

2. Género

Definición	Es la característica biológica que permite clasificar a los seres humanos en hombres y mujeres.
Unidad de medida	Femenino o masculino.
Escala	Cualitativa nominal dicotómica.

3. Estirpe histológica

Definición	Variante histopatológica del CT definido por sus características al estudio microscópico.
Unidad de medida	CPT, CPT variedad clásica, CPT variedad células altas, CPT variedad folicular, CPT variedad esclerosante, CPT variedad células columnares, CPT variedad oncocítica, CPT moderadamente diferenciado, CFT, CAP, CMT, CPDT, cáncer de células de Hürthle.
Escala	Cualitativa nominal politómica.

4. Asociación de algún tipo familiar de CT.

Definición	Diagnóstico de algún síndrome genético asociado a CT.
Unidad de medida	NEM tipo 2a, NEM tipo 2b o CMT familiar.

Escala Cualitativa nominal politómica.

5. Tamaño de tumor

Definición Dimensiones del tumor según la nota quirúrgica o el reporte histopatológico.

Unidad de medida Tamaño del nódulo en cm.

Escala Cuantitativa continua.

6. Presencia de extensión extratiroidea del tumor

Definición Presencia de extensión tumoral más allá de la glándula tiroidea según la nota quirúrgica o el reporte histopatológico.

Unidad de medida Presencia o ausencia.

Escala Cualitativa nominal dicotómica.

7. Localización de extensión extratiroidea del tumor

Definición Localización de la extensión tumoral más allá de la glándula tiroidea según la nota quirúrgica o el reporte histopatológico, para apoyar la clasificación TNM.

Unidad de medida Ausente, músculo esternocleidomastoideo, tejidos blandos peritiroideos, tejidos blandos subcutáneos, laringe, tráquea, esófago, nervio laríngeo recurrente, fascia prevertebral, arteria carótida o vasos mediastinales.

Escala Cualitativa nominal politómica.

8. Presencia de metástasis ganglionares

Definición Presencia de tejido metastásico en los ganglios linfáticos cervicales.

Unidad de medida Presencia o ausencia.

Escala Cualitativa nominal dicotómica.

9. Localización de metástasis ganglionares

Definición Localización de tejido metastásico en los ganglios linfáticos

- cervicales.
- Unidad de medida Nivel VI o VII, otros niveles.
- Escala Cualitativa nominal dicotómica.
10. Presencia de metástasis a distancia
- Definición Presencia de tejido metastásico en órganos distantes a la tiroides.
- Unidad de medida Presencia o ausencia.
- Escala Cualitativa nominal dicotómica.
11. Localización de metástasis a distancia
- Definición Localización del tejido metastásico en órganos distantes a la tiroides.
- Unidad de medida Pulmón, hueso, sistema nervioso central, hígado, piel, glándulas suprarrenales u otros.
- Escala Cualitativa nominal politómica.
12. Estatificación TMN
- Definición Clasificación que permite establecer el estadio clínico de una enfermedad neoplásica con fines pronósticos y terapéuticos, basada en el tamaño del tumor, la presencia de metástasis ganglionares y metástasis a distancia.
- Unidad de medida I, II, III, IVa, IVb o IVc.
- Escala Cualitativa ordinal politómica.
13. Riesgo de recurrencia ATA
- Definición Sistema de clasificación que ayuda a determinar el riesgo de tener un CT persistente o una recurrencia del mismo, según las características clínico-patológicas del paciente.
- Unidad de medida Bajo, intermedio o alto.
- Escala Cualitativa ordinal politómica
14. Presencia de recurrencia

Definición	Detención de CT después de haber sido tratado exitosamente.
Unidad de medida	Presente o ausente.
Escala	Cualitativa nominal dicotómica

15. Número de recurrencias

Definición	Detención de CT después de haber sido tratado exitosamente.
Unidad de medida	Cantidad de recurrencias.
Escala	Cuantitativa discreta.

16. Tipo de cirugía realizada de forma inicial

Definición	Primer abordaje quirúrgico realizado con fines terapéuticos para el manejo de CT.
Unidad de medida	Lobectomía, tumorectomía, tiroidectomía total o disección radical de cuello.
Escala	Cualitativa ordinal politómica

17. Número de cirugías realizadas

Definición	Cantidad de procedimientos quirúrgicos realizados con fines terapéuticos para el manejo de CT.
Unidad de medida	Número de cirugías.
Escala	Cuantitativa discreta.

18. Administración de RAI

Definición	Administración de RAI como medida terapéutica para el CT.
Unidad de medida	Presente o ausente.
Escala	Cualitativa nominal dicotómica.

19. Dosis ablativa de RAI

Definición	Dosis inicial de RAI administrada, reportada de mCi.
Unidad de medida	Dosis en mCi aplicada.

Escala Cuantitativa discreta.

20. Dosis acumulada de RAI

Definición Dosis total de RAI administrada, reportada de mCi.

Unidad de medida Cantidad total de mCi aplicados.

Escala Cuantitativa discreta.

21. Aplicación de radioterapia

Definición Uso de radioterapia con fines terapéuticos para el CT.

Unidad de medida Presenta o ausente.

Escala Cualitativa nominal dicotómica.

22. Niveles séricos de Tg

Definición Niveles séricos de Tg reportados en ng/ml, únicamente aplicable a pacientes con cáncer no medular de tiroides.

Unidad de medida Niveles en ng/ml.

Escala Cuantitativa continua.

23. Anticuerpos antiTg

Definición Niveles séricos de anticuerpos antiTg reportados en IU/ml, únicamente aplicable a pacientes con cáncer no medular de tiroides.

Unidad de medida Niveles en IU/ml.

Escala Cuantitativa continua.

24. Aumento de anticuerpos antiTg durante seguimiento

Definición Presencia de elevación de los niveles de anticuerpos antiTg durante el seguimiento del paciente en cualquier momento.

Unidad de medida Presente o ausente.

Escala Cualitativa nominal dicotómica.

25. Niveles séricos de calcitonina

Definición Niveles séricos de calcitonina reportados en pg/ml,

	únicamente aplicable a pacientes con CMT.
Unidad de medida	Niveles en pg/ml.
Escala	Cuantitativa continua.
26. Niveles séricos de antígeno carcinoembrionario	
Definición	Niveles séricos de antígeno carcinoembrionario reportados en ng/ml, únicamente aplicable a pacientes con CMT.
Unidad de medida	Niveles en ng/ml.
Escala	Cuantitativa continua.
27. Niveles de TSH	
Definición	Niveles séricos de TSH reportados en mUI/L, únicamente aplicable a pacientes con cáncer no medular de tiroides.
Unidad de medida	Niveles en mU/l.
Escala	Cuantitativa continua.
28. Hallazgos de último rastreo	
Definición	Resultado reportado en último estudio gammagráfico corporal con RAI.
Unidad de medida	Negativo, positivo en lecho tiroideo, positivo en ganglios cervicales, positivo en área pulmonar, positivo en mediastino u otros.
Escala	Cualitativa nominal politómica.
29. Hallazgos de último USG tiroideo	
Definición	Resultado reportado en último estudio de GG tiroideo.
Unidad de medida	Normal, ganglios sospechosos, tejido tiroideo remanente u otro reporte.
Escala	Cualitativa nominal politómica.
30. Respuesta al tratamiento según ATA	
Definición	Clasificación de respuesta al tratamiento en pacientes con CT tratados con tiroidectomía y RAI que permite establecer

	un pronóstico y orientar la conducta terapéutica.
Unidad de medida	Respuesta excelente, respuesta bioquímica incompleta,
Escala	respuesta estructural incompleta, respuesta indeterminada. Cualitativa nominal politómica.

31. Años transcurridos desde el diagnóstico

Definición	Tiempo en años transcurrido desde el diagnóstico de CT hasta la actualidad.
Unidad de medida	Años.
Escala	Cuantitativa discreta.

32. Defunción

Definición	Defunción del paciente durante su seguimiento.
Unidad de medida	Presente, ausente o se desconoce.
Escala	Cualitativa nominal politómica.

33. Causa de defunción

Definición	Motivo de la defunción del paciente.
Unidad de medida	CT u otro.
Escala	Cualitativa nominal dicotómica.

9.7 Técnicas y procedimientos a emplear

Se revisaron las bases de datos de pacientes con diagnóstico de CT de los servicios de endocrinología, medicina nuclear y oncología quirúrgica. También se realizó una búsqueda de pacientes en el expediente electrónico Sistema Integral de Administración Hospitalaria (SIAH) de todos los pacientes con los diagnósticos C73 "Tumor maligno de la glándula tiroides" y D440 "Tumor de comportamiento incierto o desconocido de la glándula tiroides", según la Clasificación Internacional de Enfermedades, 10ª versión. Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes encontrados que cumplieron los criterios de inclusión y se llenó la hoja de recolección de datos en donde se capturó la información de las variables. Posteriormente la información fue capturada en un equipo de cómputo donde se

realizó el análisis estadístico. Se utilizó el programa SPSS para realizar dicho análisis.

9.8 Procesamiento y análisis estadístico

Se realizó el análisis estadístico en la última versión del programa SPSS. Para la descripción se utilizaron medidas de resumen y medidas de tendencia central, así como tablas de frecuencia.

10 | Aspectos éticos

El presente estudio cumple con los principios básicos de investigación en humanos de acuerdo a la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica (Helsinki Finlandia 1964 última enmienda en la 52 Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2012).

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, según el Título Segundo, de los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, Capítulo I de Disposiciones Comunes en el Artículo 16: salvaguardando la privacidad del individuo sujeto de investigación.

11 | Recursos

11.1 Recursos humanos

Investigador principal: Pedro Gómez Romero, residente del Curso de Endocrinología

Actividad: revisión bibliográfica, realización de protocolo, selección de pacientes, recolección de datos, captura en base de datos, análisis estadístico.

Investigador responsables: Alma Vergara López, profesor titular del Curso de Endocrinología.

Actividad: asesoramiento en la realización de protocolo, en la selección de pacientes y en el análisis estadístico.

11.2 Recursos materiales

Hojas blancas e impresora para hacer hoja de recolección de datos.

Lápices o bolígrafos.

Expedientes clínicos.

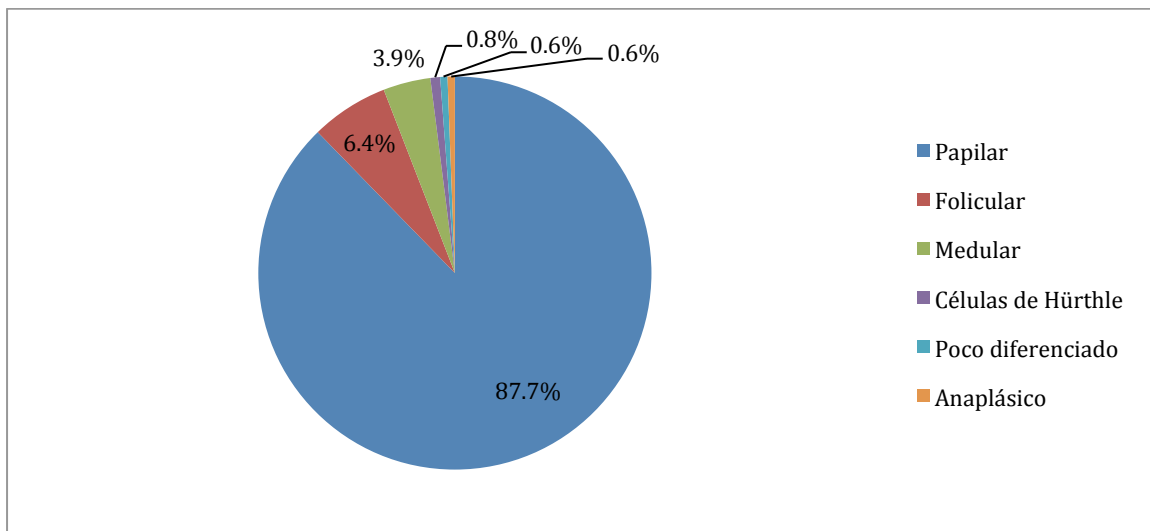
Computadora.

Software.

12 | Resultados

Se incluyeron a 360 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, con diagnóstico de CT atendidos por los servicios de endocrinología, oncología quirúrgica y medicina nuclear del CMN 20 de Noviembre. La edad media al momento del corte del estudio o al momento de la defunción de los pacientes fue de 59.8 años, con un rango mínimo de 18 años y máximo de 95 años. Al momento del diagnóstico, la edad media era de 45.8 años, con un rango mínimo de 6 años y máximo de 83 años. El 72.5% (261) de los pacientes tenían una edad <55 años al momento del diagnóstico. En cuanto al género, 323 (89.7%) corresponden al sexo femenino y 37 (10.3%) al masculino, con una relación mujer:hombre de 8.7:1. El tiempo de evolución al corte del estudio o al momento de la defunción del CT promedio fue de 13.9 años, con un rango mínimo de 1 año y máximo de 57 años. La distribución de las diferentes estirpes histológicas de CT fue la siguiente: 316 (87.8%) pacientes con CPT, 23 (6.4%) con CFT, 14 (3.9%) con CMT, 3 (0.8%) con cáncer de células de Hürthle, 2 (0.6%) con CPDT y 2 (0.6%) con CAP. En la gráfica 2 se representa la distribución de estas estirpes.

Gráfica 2. Distribución de las diferentes estirpes de CT.



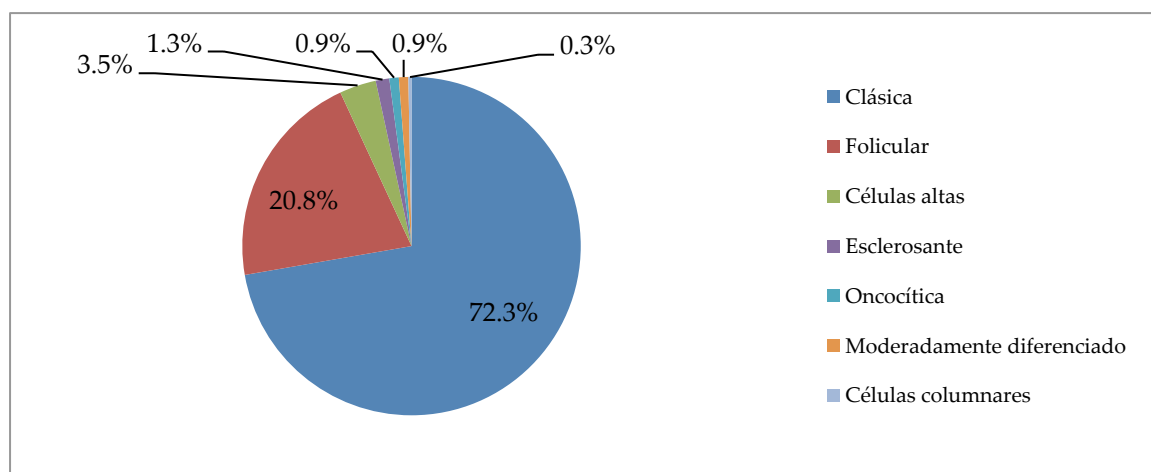
Debido a las diferencias en cuanto a estadificación, tratamiento, vigilancia y pronóstico de las diferentes variedades histológicas de CT, en las siguientes secciones se desarrollan por separado los resultados del CDT no medular, CMT, CPDT y CAP.

Cáncer de tiroides diferenciado no medular

Este grupo fue conformado por 342 pacientes con CPT, CFT y, como un variedad de esta última estirpe, cáncer de células de Hürthle. En cuanto al género, 308 pacientes son del sexo femenino y 93 del género masculino. Ambas estirpes de CT fueron más frecuentes en pacientes del género femenino. La edad media al momento del diagnóstico fue de 46.1 años, con una DE de 13.9, un mínimo de 9 años y un máximo de 83 años. El 72.8% de los pacientes tenían una edad <55 años al diagnóstico, mientras que el 27.2% tenían ≥ 55 años.

El 92.4% de los pacientes presentaban CPT, el 6.7% CFT y el 0.9% el subtipo de cáncer de células de Hürthle. En cuanto a las variantes del CPT, la variante clásica estaba presente en el 72.2% de los casos, la variante células altas en el 3.5%, la variante folicular en el 20.8%, la variante esclerosante en el 1.3%, la variante células columnares en el 0.3%, la variante oncocítica en el 0.9% y se reportó CPT moderadamente diferenciado en el 0.9% (gráfica 3).

Gráfica 3. Distribución de los subtipos de CTP.



Según la octava edición de la clasificación TNM de la AJCC, al momento del diagnóstico los pacientes presentaban las siguientes distribución: para la categoría

tumor (T), Tx el 7.3%, T0 el 2%, T1a el 17.5%, T1b el 22.2%, T2 el 18.1%, T3a el 7%, T3b el 6.4%, T4a el 13.5% y T4b el 5.8%; en cuanto a las metástasis ganglionares (N), Nx el 0%, N0a el 6.1%, N0b el 59.9%, N1a el 25.4% y N1b el 8.5%; respecto a las metástasis a distancia (M), M0 el 96.2% y el 3.8% M1. La distribución de los diferentes estadios clínicos según esta clasificación fue la siguiente: estadio I el 78.7%, estadio II el 9.4%, estadio III el 4.4%, estadio IVa el 5.3% y estadio IVb 1.8%. En dos (0.6%) pacientes no fue posible determinar el estadio por no contar con el reporte histopatológico completo.

Diez (2.9%) pacientes presentaron metástasis pulmonares al diagnóstico, uno (0.3%) metástasis ósea y otro (0.3%) metástasis en un ganglio supraclavicular. De estos pacientes, los diez pacientes con metástasis pulmonares y el paciente con metástasis en un ganglio supraclavicular presentaban CPT; el paciente con metástasis ósea tenía CFT.

Se estratificaron a los pacientes según su riesgo de recurrencia inicial con base en las guías de la ATA; el 45.3% de los casos tenían un riesgo bajo, el 27.8% riesgo intermedio y 26.9% riesgo alto.

En la tabla 7 se resumen las características clínicas de este grupo de pacientes.

Como abordaje quirúrgico inicial, en el 64.9% de los pacientes se realizó una tiroidectomía total, en el 18.1% tiroidectomía total con resección radical de cuello, en el 16.1% lobectomía y en 0.9% tiroidectomía subtotal. Seis (1.8%) pacientes únicamente recibieron tratamiento quirúrgico con hemitiroidectomía por bajo riesgo de recurrencia.

Del grupo de pacientes con CDT no medular, 75.4% (258) únicamente requirió un procedimiento quirúrgico, 17.5% (60) necesitó dos cirugías, 5% (17) tres y el 2% (7) requirieron cuarto o más cirugías adicionales.

La dosis ablativa media de RAI que recibieron los pacientes fue de 123.3 mCi, con una DE de 54.1, una dosis mínima de 29.9 mCi y un máxima de 300 mCi. El 13.7% de los pacientes requirió tratamiento ablativo con radioterapia, todos por tejido residual macroscópico evidenciado en la primera cirugía; todos estos pacientes recibieron una dosis acumulada de 50 Gy.

Tabla 7. Características clínicas de los pacientes con CDT no medular.

Variable	Total n= 342	CPT n= 316 (92.4%)	CFT n= 23 (6.7%)	Cáncer de células de Hürthle n= 3 (0.9%)
Edad al momento del diagnóstico (años; media y DE)	46.1 (13.9)	45.6 (13.9)	49.9 (14.1)	46.3 (23)
Rango	9-83	9-83	31-78	23-69
Edad <55 años (n y %)	249 (72.8)	231 (73.1)	16 (69.6)	2 (66.7)
Edad ≥55 años (n y %)	93 (27.2)	85 (26.9)	7 (30.4)	1 (33.3)
Sexo masculino (n y %)	34 (9.9)	31 (9.8)	2 (8.7)	1 (33.3)
Sexo femenino (n y %)	308 (90.1)	285 (90.2)	21 (91.3)	2 (66.7)
Tiempo de evolución (años; n y DE)	13.9 (10.2)	13.7 (10.1)	16.1 (11.6)	13 (7.2)
Rango	1-57	1-57	1-39	7-21
Tamaño de tumor (cm; media y DE)	2.2 (1.6)	2.2 (1.6)	2.6 (1.5)	1.5 (1.8)
Rango	0.1-9.4	0.1-9.4	0.3-5	1-3.5
TNM al diagnóstico (N y %)				
Tx	25 (7.3)	23 (7.3)	2 (8.7)	0 (0)
T0	7 (2)	6 (1.9)	1 (4.3)	0 (0)
T1a	60 (17.5)	57 (18)	2 (8.7)	1 (33.3)
T1b	76 (22.2)	70 (22.2)	6 (26.1)	0 (0)
T2	62 (18.1)	57 (18)	4 (17.4)	1 (33.3)
T3a	24 (7)	20 (6.3)	4 (17.4)	0 (0)
T3b	22 (6.4)	22 (7)	0 (0)	0 (0)
T4a	46 (13.5)	42 (13.3)	3 (13)	1 (33.3)
T4b	20 (5.8)	19 (6)	1 (4.3)	0 (0)
Nx	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
N0a	21 (6.1)	20 (6.3)	1 (4.3)	0 (0)
N0b	205 (59.9)	184 (58.2)	18 (78)	3 (100)
N1a	87 (25.4)	85 (26.9)	2 (8.7)	0 (0)
N1b	29 (8.5)	27 (8.5)	2 (8.7)	0 (0)
M0	329 (96.2)	304 (96.2)	22 (95)	3 (100)
M1	13 (3.8)	12 (3.8)	1 (4.3)	0 (0)
Estadio clínico al diagnóstico (n y %)				
I	269 (78.7)	247 (78.2)	20 (87)	2 (66.7)
II	332(9.4)	31 (9.8)	1 (4.3)	0 (0)
III	15 (4.4)	14 (4.4)	0 (0)	1 (33.3)
IVa	18 (5.3)	17 (5.4)	1 (4.3)	0 (0)
IVb	6 (1.8)	5 (1.6)	1 (4.3)	0 (0)

Tabla 7. Continuación.

Variable	Total n= 342	CPT n= 316 (92.4%)	CFT n= 23 (6.7%)	Cáncer de células de Hürthle n= 3 (0.9%)
Estadio clínico al diagnóstico (n y %)				
No clasificable*	2 (0.6)	2 (0.6)	0 (0)	0 (0)
Variante histológica del CPT (n y %)				
Clásica		228 (72.2)		
Células altas		11 (3.5)		
Folicular		66 (20.8)		
Esclerosante		4 (1.3)		
Células columnares		1 (0.3)		
Oncocítica		3 (0.9)		
Moderadamente diferenciado		3 (0.9)		
Presencia de metástasis a distancia al diagnóstico (n y %)	13 (3.8)	12 (3.8)	1 (4.3)	0 (0)
Sitio de metástasis al diagnóstico (n y %)				
Pulmón	10 (2.9)	10 (3.1)	0 (0)	0
Óseo	1 (0.3)	0 (0)	1 (4.3)	0
Ganglio supraclavicular	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0)	0
Riesgo de recurrencia inicial ATA (n y %)				
Bajo	155 (45.3)	142 (44.9)	11 (47.8)	2 (66.7)
Intermedio	95 (27.8)	88 (27.8)	7 (30.4)	0 (0)
Alto	92 (26.9)	86 (27.2)	5 (21.7)	1 (33.3)

*Debido a que no contamos con reporte histopatológico completo.

La dosis total acumulada de I131 fue de 256.7 mCi, con una desviación estándar de 213.9, una dosis mínima de 29.9 mCi y una dosis máxima de 1200 mCi.

El 1.5% de los pacientes requirieron la aplicación adicional de radioterapia por recurrencia estructural.

En el 2.3% de los pacientes se consideró necesario y benéfico el tratamiento con sorafenib.

En la tabla 8 se resumen los datos del tratamiento establecido en este grupo de pacientes según su riesgo de recurrencia.

Ciento setenta y dos (50.3%) pacientes de este grupo presentaron alguna recurrencia durante su seguimiento. El 18.1% (61) presentó una recurrencia, el 12.9% (44) dos recurrencias, 6.7% (23) tres recurrencias, 7.3% (25) cuatro recurrencias y el 5.3% (18%) cinco recurrencias o más. De los pacientes clasificados como riesgo bajo, el 28.4% de presentó alguna recurrencia durante su vigilancia; de aquellos con riesgo intermedio, 55.8% las presentaron y el 81.5% de los pacientes catalogados con riesgo alto recurrieron.

Durante el seguimiento, en el 16.1% de los casos se documentó algún sitio de metástasis a distancia; el 14.3% tuvo metástasis pulmonar, el 1.7% a sistema nervioso central, el 0.9% en tejido retroesternal, el 0.6% a hueso y el 0.6% a piel.

Al momento del corte, el 36.5% de los pacientes tenía una respuesta al tratamiento excelente según las guías de la ATA, el 27.8% una respuesta bioquímica incompleta, el 20.2% una respuesta estructural incompleta y el 13.7% una respuesta indeterminada. No fue posible clasificar a 6 (1.8%) pacientes debido a que, como se mencionó anteriormente, únicamente recibieron tratamiento quirúrgico con hemitiroidectomía, por lo que no es posible clasificarlos con este sistema. Diez pacientes (2.9%) fallecieron por alguna causa atribuible al CT, de los cuales 2 tenían un riesgo inicial de recurrencia intermedio y 8 un riesgo alto.

En la tabla 9 se detallan los hallazgos durante el seguimiento y la respuesta al tratamiento en pacientes con CDT no medular, según su riesgo de recurrencia.

Todos los pacientes se encontraban con sustitución hormonal con levotiroxina. El 39.2% de los pacientes con respuesta al tratamiento excelente presentaban niveles de TSH <0.1 mU/l, 29.6% de 0.1-0.5 mU/l, 17.6% de 0.6 a 2 mU/l y 13.6% >2 mU/l. En lo que respecta a los pacientes con respuesta bioquímica incompleta, 48.4% de los pacientes presentaban niveles de TSH <0.1 mU/l, 29.5% de 0.1-0.5 mU/l, 13.7%

de 0.6 a 2 mU/l y 8.4% >2 mU/l. De los pacientes con respuesta estructural incompleta, el 60.9% tenían niveles de TSH <0.1 mU/l, 13% de 0.1-0.5 mU/l, 15.9%

Tabla 8. Tratamiento establecido en los pacientes con CDT no medular, según su riesgo de recurrencia.

Variables	Total n=342	Riesgo bajo n=155	Riesgo intermedio n=95	Riesgo alto n=92
Tipo de cirugía inicial (n y %)				
Lobectomía	55 (16.1)	31 (20)	13 (13.7)	11 (12)
Tumorectomía	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tiroidectomía total	222 (64.9)	116 (74.8)	60 (63.2)	46 (50)
Tiroidectomía total con resección radical de cuello	62 (18.1)	8 (5.2)	21 (22)	33 (35)
Tiroidectomía subtotal	3 (0.9)	0 (0)	6 (1.1)	2 (2.2)
Pacientes que únicamente recibieron tratamiento quirúrgico con hemitiroidectomía (n y %)	6.0 (1.8)	6.0 (1.8)	0 (0)	0 (0)
Número total de cirugías (n y %)				
1	258 (75.4)	135 (87.1)	60 (63.2)	63 (68.5)
2	60 (17.5)	13 (8.4)	26 (27.4)	21 (22.8)
3	17 (5)	5 (3.2)	7 (7)	5 (5.4)
≥4	7 (2)	2 (1.3)	2 (2.1)	3 (3.3)
Dosis ablativa de I131 (mCi; media y DE)				
Rango	123.3 (54.1)	112.97 (59.5)	123.2 (53)	139.1 (41.4)
	29.9-300	29.9-300	29.9-250	29.9-200
Dosis total acumulada de I131 (cm; media y DE)				
Rango	256.7 (213.8)	191.3 (182.2)	260.4 (205.9)	358.5 (230.4)
	29.9-1200	29.9-1050	29.9-1200	29.9-1000
Ablación con radioterapia por residual macroscópico (n y %)				
	47 (13.7)	0 (0)	2 (2.1)	55 (59.8)
Uso de radioterapia por recurrencia (n y %)				
	5 (1.5)	2 (1.2)	1 (1.1)	6 (6.5)
Uso de sorafenib (n y %)				
	8 (2.3)	2 (1.3)	2 (2.1)	4 (4.3)

Tabla 9. Seguimiento y respuesta al tratamiento según las guías de la ATA en pacientes con CDT no medular, según riesgo de recurrencia.

Variables	Total n=342	Riesgo bajo n=155	Riesgo intermedio n=95	Riesgo alto n=92
Pacientes que presentaron alguna recurrencia durante su evolución (n y %)	172 (50.3)	44 (28.4)	53 (55.8)	78 (81.5)
Número de recurrencias (n y %)				
0	170 (49)	111 (71.6)	0 (0)	17 (18.5)
1	62 (18.1)	18 (11.6)	60 (63.2)	24 (26.1)
2	44 (12.9)	9 (5.8)	26 (27.4)	18 (19.6)
3	23 (6.7)	8 (5.2)	7 (7.4)	8 (8.7)
4	25 (7.3)	4 (2.6)	2 (2.1)	15 (16.3)
≥5	18 (5.3)	5 (3.2)	0 (0)	10 (10.9)
Respuesta al tratamiento (n y %)				
Respuesta excelente	125 (36.5)	79 (51)	32 (33.7)	14 (15.2)
Respuesta bioquímica incompleta	95 (27.8)	34 (21.9)	30 (31.6)	31 (33.7)
Respuesta estructural incompleta	69.0 (20.2)	13 (8.4)	17 (17.9)	39 (42.4)
Respuesta Indeterminada	47 (13.7)	23 (14.8)	16 (16.8)	2 (8.7)
No aplica*	6.0 (1.8)	6 (3.9)	0 (0)	0 (0)
Metástasis a distancia durante el seguimiento (n y %)	55 (16.1)	12 (7.7)	10 (10.5)	33 (35.9)
Sitio de metástasis (n y %)				
Pulmón	49 (14.3)	12 (7.7)	2 (8.4)	29 (31.5)
Óseo	2 (0.6)	2 (1.3)	0 (0)	1 (1.1)
Sistema nervioso central	6 (1.7)	0 (0)	1 (1.1)	4 (4.3)
Piel	2 (0.6)	0 (0)	0 (0)	2 (2.2)
Retroesternal	3 (0.9)	0 (0)	2 (2.1)	1 (1.1)
Muerte por CT (n y %)	10 (2.9)	0 (0)	2 (2.1)	8 (8.6)

*Debido a tratamiento quirúrgico únicamente con hemitiroidectomía.

de 0.6 a 2 mU/l y 10.1% >2 mU/l. En cuanto a los pacientes con respuesta indeterminada el 31.9% presentaban niveles de TSH <0.1 mU/l, 40.4% de 0.1-0.5 mU/l, 14.0% de 0.6 a 2 mU/l y 12.8% >2 mU/l.

El 17.6% de los pacientes con respuesta excelente se encontraba en metas de supresión de TSH, mientras que el 48.4% de los pacientes con respuesta bioquímica incompleta, el 60.9% de los pacientes con respuesta estructural incompleta y el 40.4% de los pacientes con respuesta intermedia lo estaban (tabla 10).

Tabla 10. Niveles de TSH según la respuesta al tratamiento.

Niveles de TSH (mU/l)	Respuesta excelente	Respuesta bioquímica incompleta	Respuesta estructural incompleta	Respuesta indeterminada
<0.1 (n y %)	49 (39.2)	46 (48.4)*	42 (60.9)*	15 (31.9)
0.1-0.5 (n y %)	37 (29.6)	28 (29.5)	9 (13)	19 (40.4)*
0.6-2 (n y %)	22 (17.6)*	13 (13.7)	11 (15.9)	7 (14.9)
>2 (n y %)	17 (13.6)	8 (8.4)	7 (10.1)	6 (12.8)

*Pacientes que se encontraban con supresión de TSH en metas según su respuesta al tratamiento

Realizando una estratificación de este grupo de pacientes según su respuesta al tratamiento al momento del corte, se observa que los pacientes que fallecieron o que tenían una respuesta incompleta al tratamiento, presentaban una edad media mayor en comparación con los pacientes que tenían una respuesta excelente o indeterminada (los pacientes con respuesta excelente tenían una edad media de 42.5 años al momento del diagnóstico, contra una edad media de 63.8 años de los pacientes que fallecieron). El mayor porcentaje de pacientes que fallecieron o que presentaban una respuesta incompleta tenían más de 55 años al momento del diagnóstico. Por otro lado, el mayor porcentaje de pacientes con respuesta excelente tenían un riesgo bajo de recurrencia (63.2%) y estadio clínico I al diagnóstico (93.6), mientras que el mayor porcentaje de los pacientes que fallecieron fueron clasificados con un riesgo alto inicial (80%).

En la tabla 11 se presentan las características clínicas y riesgo inicial de los pacientes con CDT de medular según sus desenlaces

Tabla 11. Características clínicas y riesgo inicial de los pacientes con CDT no medular según sus desenlaces.

Variable	Respuesta excelente n=125	Respuesta bioquímica incompleta n=95	Respuesta estructural incompleta n=69	Respuesta indeterminada n=47	Muerte por cáncer tiroides n=10
Edad al momento del corte (años; media y DE) Rango	61 (12.2) 29-88	56.9 (14.5) 20-87	63.9 (12.3) 20-90	57.9 (14.9) 18-95	
Edad al momento de la defunción (años; media y DE) Rango					73.7 (8.6) 63-90
Edad al momento del diagnóstico (años; media y DE) Rango	42.5 (11.9) 9-78	45.5 (14.7) 19-83	54.7 (12.4) 19-82	43.4 (15.2) 10-78	63.8 (9.4) 53-82
Edad <55 años (n y %)	107 (85.6)	69 (72.6)	34 (49.3)	35 (74.5)	1 (10)
Edad ≥55 años (n y %)	18 (14.4)	26 (27.4)	35 (50.7)	12 (25.5)	9 (90)
Sexo masculino (n y %)	9 (7.2)	11 (11.6)	10 (14.5)	4 (8.5)	2 (20)
Sexo femenino (n y %)	116 (92.8)	84 (88.4)	59 (85.5)	43 (91.5)	8 (80)
Tiempo de evolución (años; media y DE) Rango	18.5 (10.4) 1-46	11.4 (8.9) 1-40	9.2 (6.8) 1-32	14.5 (11.8) 1-57	9.9 (5.7) 3-23
Tiroglobulina (ng/dl; media y DE) Rango	0.2 (0)	148 (1385.87) 0.2-13513	255.1 (765.9) 0.2-5026	1.5 (6.8) 0.2-47	2014.2 (4339.1) 0.2-13513
Estadio clínico al diagnóstico (n y %)					
I	117 (93.6)	77 (81.1)	13 (18.8)	39 (83)	3 (30)
II	2 (1.6)	9 (9.5)	17 (24.6)	6 (12.8)	1 (10)
III	3 (2.4)	1 (1.1)	39 (56.5)	1 (2.1)	2 (20)
IVa	3 (2.4)	6 (6.3)	0 (0)	1 (2.1)	2 (20)
IVb	0 (0)	1 (1.1)	0 (0)	0 (0)	2 (20)
No clasificable*	0 (0)	1 (1.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Tabla 11. Continuación.

Variable	Respuesta excelente n=125	Respuesta bioquímica incompleta n=95	Respuesta estructural incompleta n=69	Respuesta indeterminada n=47	Muerte por cáncer tiroides n=10
Riesgo de recurrencia inicial ATA (n y %)					
Bajo	79 (63.2)	34 (35.8)	13 (18.8)	23 (48.9)	0 (0)
Intermedio	32 (25.6)	30 (31.6)	17 (24.6)	16 (34)	2 (20)
Alto	14 (11.2)	31 (32)	39 (56.5)	8 (17)	8 (80)

Cáncer medular de tiroides

Se incluyeron 14 pacientes con CMT. La edad media al momento del diagnóstico de estos pacientes fue de 35.9 años, con una DE de 19.6, una edad mínima de 6 años y una máxima de 65 años. Al momento del corte, la edad media de este grupo era de 53.1 años, con una DE de 19.9, una edad mínima de 19 años y máxima de 82 años. En cuanto al género, el 14.3% eran pacientes masculinos y el 85.7% femeninos. El tiempo de evolución promedio fue de 17.2 años, con una DE de 8.8, un mínimo de 1 año y un máximo de 31 años.

Según la octava edición de la clasificación TNM de la AJCC, al momento del diagnóstico los pacientes presentaban la siguiente distribución: para el tumor (T), Tx el 2%, T1a el 21.4%, T2 el 50%, T3b el 7.1% y T4a el 7.1%; en cuanto a metástasis ganglionares (N), N0a el 7%, N0b el 64.3%, N1a el 21.4% y N1b el 7.1%; respecto a las metástasis a distancia (M), M0 el 100%. La distribución del estadio clínico de estos pacientes, según esta clasificación, fue la siguiente: estadio I el 46.2%, estadio II el 23.1%, estadio III el 15.4%, estadio IVa el 15.4% y estadio IVb 0% (tabla 11).

Tres pacientes (23.1%) tenían diagnóstico de NEM tipo 2B, mientras que un paciente tenía diagnóstico de NEM tipo 2A (7.7). Únicamente tenemos reportado resultados del estudio genético de dos pacientes: uno presentaba mutación del protooncogén RET en el codón 634 y otro en el codón 918.

El 35.7% de los pacientes presentaron niveles de calcitonina y/o antígeno carcinoembrionario elevados, mientras que el 64.3% se encontraban en remisión. No se tiene registrada ninguna muerte por CMT. (tabla 12)

Cáncer de tiroides poco diferenciado y anaplásico

Se registraron dos pacientes con CPDT y dos pacientes con CAP.

De los pacientes con CPDT, la edad media al momento del diagnóstico fue de 54.5 años, con una DE de 10.6, una edad mínima de 42 años y máxima de 62 años. Al momento del corte o de la defunción, la edad media era de 59.5 años, con una DE de 9.1, con una edad mínima de 53 años y máxima de 66 años. Ambas pacientes eran de género femenino. El tiempo de evolución promedio fue de 5 años, con una DE de 1.4, un mínimo de 4 años y un máximo de 6 años.

Tabla 12. Características clínicas de los pacientes con CMT.

Variable	
Edad al momento del diagnóstico (años; media y DE)	35.9 (19.6)
Rango	6-65
Edad al momento del corte (años; media y DE)	53.1 (19.9)
Rango	19-82
Sexo masculino (n y %)	2 (14.3)
Sexo femenino (n y %)	12 (85.7)
Tiempo de evolución (años; n y DE)	17.2 (8.8)
Rango	1-31
Tamaño de tumor (cm; media y DE)	3.1 (2.2)
Rango	0.4-9
TNM al diagnóstico (N y %)	
Tx	2 (14.3)
T0	0 (0)
T1a	3 (21.4)
T1b	0 (0)
T2	7 (50)
T3a	0 (0)
T3b	1 (7.1)
T4a	1 (7.1)
T4b	0 (0)
Nx	0 (0)
N0a	1 (7)
N0b	9 (64.3)
N1a	3 (21.4)
N1b	1 (7.1)
M0	14 (100)
M1	0 (0)

Tabla 12. Continuación.

Estadio clínico al diagnóstico (n y %)	
I	6 (42.9)
II	4 (28.6)
III	2 (14.3)
IVa	2 (14.3)
IVb	0 (0)
Pacientes que presentaron alguna recurrencia durante su evolución (n y %)	3 (23.1)
Metástasis a distancia durante el seguimiento (n y %)	3 (21.4)
Sitio de metástasis (n y %)	
Pulmón	2 (14.3)
Óseo	2 (14.3)
Pacientes con actividad (n y %)	5 (35.7)
Pacientes con remisión (n y %)	9 (64.3)
Muertes (n y %)	0 (0)

El estadio clínico al momento del diagnóstico de estas pacientes según la clasificación TNM estadio I y IVa respectivamente. Ambos pacientes presentaron alguna recurrencia durante su seguimiento. En un paciente se evidenció metástasis ósea durante su seguimiento. Un paciente falleció por CT.

De los pacientes con CAP, la edad media al momento del diagnóstico fue de 64.5 años, con una DE de 17.7, una edad mínima de 52 años y una edad máxima de 77 años. Al momento del corte, la edad media fue de 66.5 años, con una DE de 17.1, con una edad mínima de 54 años y una máxima de 79 años. Una paciente era de género femenino y otro de género masculino. El tiempo de evolución promedio fue de 1 año. El estadio clínico al diagnóstico de estos pacientes era IVa y IVb respectivamente. Ambos pacientes fallecieron durante su primer año de diagnóstico por causas atribuibles a CT (tabla 13).

Tabla 13. Características clínicas de los pacientes con CPDT y CAP.

Variable	CPDT n=2	CAP n=2
Edad al momento del diagnóstico (años; media y DE)	54.5 (10.6)	64.5 (17.7)
Rango	47-62	52-77
Edad al momento del corte o defunción (años; media y DE)	59.5 (9.1)	66.5 (17.7)
Rango	53-66	54-79
Sexo masculino (n y %)	0 (0)	1 (50)
Sexo femenino (n y %)	2 (100)	1 (50)

Tabla 13. Continuación.

Tiempo de evolución (años; n y DE)	5 (1.4)	1
Rango	4-6	
TNM al diagnóstico (N y %)		
Tx	0 (0)	0 (0)
T0	0 (0)	0 (0)
T1a	0 (0)	0 (0)
T1b	0 (0)	0 (0)
T2	0 (0)	0 (0)
T3a	1 (50)	0 (0)
T3b	0 (0)	1 (50)
T4a	0 (0)	0 (0)
T4b	1 (50)	1 (50)
Nx	0 (0)	0 (0)
N0a	0 (0)	0 (0)
N0b	0 (0)	0 (0)
N1a	1 (50)	1 (50)
N1b	1 (50)	1 (50)
M0	2 (100)	2 (100)
M1	0 (0)	0 (0)
Estadio clínico al diagnóstico (n y %)		
I	1 (50)	0 (0)
II	0 (0)	0 (0)
III	0 (0)	0 (0)
IVa	1 (50)	0 (0)
IVb	0 (0)	2 (100)
IVc	0 (0)	0 (0)
Pacientes que presentaron alguna recurrencia durante su evolución (n y %)	2 (100)	0 (0)
Metástasis a distancia durante el seguimiento (n y %)	1 (50)	0 (0)
Sitio de metástasis (n y %)		
Óseo	1 (50)	0
Muerte por CT (n y %)	1 (50)	2 (100)

13 | Discusión

De forma general, en el presente estudio se observaron características similares a las reportadas en la literatura. La edad media al momento del diagnóstico fue de 45.8 años, dentro del rango de edad media de 45-48 años reportada en estudios previos (Flores-Ortega 2010, Lim 2017). El diagnóstico de CT fue más frecuente en mujeres, con una relación mujer:hombre de 8.7:1, dentro del rango reportado en otros trabajos (Flores-Ortega 2010, Rahbari 2010). Por otro lado, no se observó una mayor mortalidad en pacientes del sexo masculino, debido a que el 76.9% de los pacientes que fallecieron eran mujeres.

En cuanto a las diferentes estirpes de CT, se corroboró que la estirpe más frecuente es el CPT con el 87.7%, cercano al 84% reportado en la literatura (Fagin 2016). El resto de las estirpes de CT se presentaron con una frecuencia también similar a lo que se reporta en la literatura.

En cuanto al estado clínico al momento del diagnóstico en pacientes con CDT no medular, se observó una distribución de los diferentes estadios similar a la serie realizada previamente en nuestro centro (Flores-Ortega 2010).

En la literatura se ha descrito que los pacientes con bajo riesgo de recurrencia según la ATA presentan una respuesta excelente al tratamiento en el 78 al 91% de los casos, del 10 al 15% tienen respuesta bioquímica incompleta y del 2 al 3% respuesta estructural incompleta. En cuanto a los pacientes con riesgo intermedio, del 32 al 63% tiene respuesta excelente, del 14 al 22% respuesta bioquímica incompleta y del 21 al 34% respuesta estructural incompleta. Finalmente, los pacientes con alto riesgo de recurrencia, del 14 al 31% tiene respuesta excelente, del 14 al 22% respuesta bioquímica incompleta y del 56 al 72% respuesta estructural incompleta. (Haugen 2016). Estos resultados son similares al comportamiento de los pacientes de nuestro estudio, ya que encontramos que de los pacientes con respuesta excelente al tratamiento, el 63.2% tenían un riesgo inicial de recurrencia

bajo, el 25.6% un riesgo intermedio y el 11.2% un riesgo alto; en cuanto a los pacientes con respuesta bioquímica incompleta, el 35.8% tenían un riesgo bajo, el 31.6% un riesgo intermedio y el 32% un riesgo alto; finalmente, respecto a los pacientes con respuesta estructural incompleta, el 18.8% tenían un riesgo bajo, el 24.6% riesgo intermedio y el 56.5% riesgo alto.

Cabe señalar las dificultades que se pueden presentar al estratificar a pacientes que fueron abordados de forma inicial en otros centros hospitalarios, debido a que en ocasiones no contamos con reportes completos o desconocemos la realización de estudios necesarios para una estadificación inicial correcta. Adicionalmente, estos pacientes iniciaron su tratamiento y fueron intervenidos quirúrgicamente de manera inicial fuera de nuestro CMN. A esto atribuimos que algunos casos clasificados inicialmente con un riesgo bajo de recurrencia, hayan presentado un comportamiento atípico, requiriendo múltiples intervenciones terapéuticas por recurrencias.

Se ha establecido que una edad mayor a 55 años se relaciona con un peor pronóstico (Tuttle 2017b). En nuestro estudio observamos que el 85.6% de los pacientes con respuesta al tratamiento excelente tenían <55 años, mientras que el 90% de los pacientes que fallecieron por CT tenían ≥ 55 años.

Aunque reportamos un número bajo de pacientes que se encuentran dentro de metas de supresión de TSH de acuerdo a su respuesta al tratamiento (entre 17.6 y 60.9%) cabe mencionar que se realizan ajustes dinámicos de la dosis de levotiroxina de forma continua y una vigilancia estrecha por nuestro servicio para alcanzar las metas de supresión.

Seis pacientes únicamente recibieron tratamiento quirúrgico con hemitiroidectomía; sólo tres de éstos eran microcarcinomas papilares (<1cm). Los 6 pacientes tenían riesgo de recurrencia bajo y estadio clínico I según la clasificación TNM. Al momento del corte del estudio, ninguno de los 6 pacientes habían presentado recurrencias.

Los desenlaces ominosos que presentaron los pacientes con CPDT y CAP de nuestro centro también se relaciona con el pronóstico reportado en la literatura

(Fagin 2016). El 100% de los pacientes con CAP falleció dentro de su primer año de diagnóstico y fueron diagnosticados con un estadio clínico avanzado.

Los sesgos de este trabajo son los propios de un estudio transversal retrolectivo, incluyendo la dificultad para incluir a la totalidad de los casos con CT de nuestro centro, la posible pérdida de seguimiento de los pacientes y la falta de registro de datos clínicos, histológicos, bioquímicos, de resultados de gabinete, así como de información de tratamientos instaurados de forma externa. Por lo anterior, consideramos que sería enriquecedor continuar recolectando los datos de forma prospectiva para un adecuado análisis de todas estas características. Por otro lado, como se mencionó anteriormente, se debe tener en cuenta que nuestro CMN es un centro de referencia de tercer nivel, por lo que los casos incluidos podrían no poseer las características representativas de los pacientes con CT de la población general.

Destacamos la importancia de continuar y ampliar el registro de los datos de los pacientes con CT atendidos en nuestro centro, con el objetivo de tener información suficiente para realizar estudios con un mayor nivel de evidencia como un estudio casos y controles o una cohorte.

14 | Conclusiones

El CT es la principal neoplasia endocrina en cuanto a su frecuencia, por lo que su estudio y abordaje cobran especial interés. Para un adecuado tratamiento y seguimiento, es útil realizar una estadificación de pronóstico inicial. El manejo de estos pacientes debe ser multidisciplinario. Existen diferentes guías de recomendaciones internacionales para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de esta patología, las cuales se encuentran en constante actualización como respuesta a las nuevas tecnológicas y a las nuevas evidencias moleculares y epidemiológicas.

Debido a que el CMN 20 de noviembre es un centro de referencia a nivel nacional y al volumen de pacientes con CT que es tratado por los servicios de endocrinología, oncología quirúrgica y medicina nuclear, se tiene una amplia experiencia en el tratamiento integral de estos pacientes. Con el objetivo de brindar una atención médica de calidad y de mejorar los desenlaces de estos pacientes, en nuestro centro su abordaje está apegado a las recomendaciones nacionales e internacionales elaboradas por los diferentes grupos de estudio de CT, lo que se refleja en la similitud del tratamiento y los desenlaces descritos en este trabajo en comparación con aquellos reportados en la literatura.

Una herramienta adicional para contribuir con la experiencia de nuestro centro y con la calidad de la atención a nuestros pacientes es continuar realizando registros prospectivos del comportamiento clínico, tratamiento y desenlaces, para evaluar el pronóstico de estos pacientes mediante otros estudios con un mayor nivel de evidencia.

Apéndice 1

Hoja de recolección de datos

Número de registro: _____
 Expediente: _____
 Sexo: _____ Edad: _____ Edad de diagnóstico: _____
 Tiempo transcurrido desde diagnóstico: _____
 Antecedente familiar de cáncer de tiroides: _____
 Antecedente de NEM o CMT familiar: _____

Variedad histológica							
CPT	Células altas	Variedad clásica	Células altas	Variedad folicular	CFT	CAP	CMT
Células de Hürthle.							
Otros comentarios de reporte histopatológico							

TNM	
Tamaño del tumor	
Extensión extratiroidea del tumor (localización)	
Metástasis ganglionares	
Metástasis a distancia	
Estadio clínico	

Cirugías (número):
Primera cirugía Fecha: Tipo de cirugía: Hallazgos relevantes:
Segunda cirugía Fecha: Tipo de cirugía:

Hallazgos relevantes:
Tercera cirugía Fecha: Tipo de cirugía: Hallazgos relevantes:
Cirugías adicionales

Riesgo se recurrencia ATA		
Bajo	Intermedio	Alto

Yodo radioactivo

¿Recibió dosis ablativa RAI? _____

Fecha: _____

Dosis ablativa: _____

Dosis total acumulada: _____

Número de aplicaciones (fechas e indicaciones): _____

Radioterapia

¿Recibió radioterapia? _____

Fecha: _____

Indicación: _____

Dosis: _____

Recurrencias

¿Ha presentado recurrencias? _____

Diagnóstico de recurrencias (fecha y método):

Tratamientos recibidos (fecha y método): _____

Seguimiento

Tiroglobulina/calcitonina: _____

Tiroglobulina estimulada (fecha): _____

Motivo: _____

TSH: _____

Anticuerpos antiTg: _____

¿Los niveles de antiTg han presentado aumento?: _____

Rastros realizados (fecha, motivo y hallazgos): _____

Último USG tiroideo (fecha y hallazgos relevantes): _____

Respuesta a tratamiento ATA		
Excelente	Bioquímica incompleta	Estructural incompleta
Respuesta indeterminada		

Defunción: _____ Causa: _____

Observaciones

| Bibliografía

Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, Pampana A, Ferrari SM, Barani L et al. Thyroid cancer in HCV-related chronic hepatitis patients: a case-control study. *Thyroid*. 2007;17(5):447-51.

Aschebrook-Kilfoy B, Shu XO, Gao YT, Ji BT, Yang G, Li HL et al. Thyroid cancer risk and dietary nitrate and nitrite intake in the Shanghai women's health study. *Int J Cancer*. 2013; 132:897-904.

Burman KD, Wartofsky L. Clinical practice. Thyroid nodules. *N Engl J Med*. 2015;373(24):2347-56.

Cabanillas ME, McFadden DG, Durante C. Thyroid cancer. *Lancet*. 2016;388(10061):2783-95.

Chereau N, Trésallet C, Nouillet S, Godiris-Petit G, Tissier F et al. Prognosis of papillary thyroid carcinoma in elderly patients after thyroid resection. A retrospective cohort analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(47):e5450.

Durante C, Montesano T, Torlontano M, Attard M, Monzani F, Tumino S, et al. Papillary thyroid cancer: time course of recurrences during postsurgery surveillance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:636-42.

Fagin JA, Wells SA Jr. Biologic and Clinical Perspectives on Thyroid Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(11):1054-67.

Fiore E, Rago T, Provenzale MA, Scutari M, Ugolini C et al. Lower levels of TSH are associated with a lower risk of papillary thyroid cancer in patients with thyroid nodular disease: thyroid autonomy may play a protective role. *Endocr Relat Cancer*. 2009;16(4):1251-60.

Flores-Ortega A, Rivera-López E, Guillén-González MA, Vergara-López A. Cáncer de tiroides: Revisión de casos del Centro Médico Nacional «20 de Noviembre». *Rev Mex Endocrinol Metabol Nut.* 2010;18(1):11-7.

Granados M, Estrada E, Apodaca A. Cáncer Diferenciado de la Tiroides: Aspectos Generales. *Cancerología.* 2009;4:65-71.

Guo K, Wang Z. Risk factors influencing the recurrence of papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;7(9):5393-03.

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.

Kitahara CM, Platz EA, Freeman LE, Hsing AW, Linet MS et al. Obesity and thyroid cancer risk among U.S. men and women: a pooled analysis of five prospective studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011;20(3):464-72.

Kitahara CM, Sosa JA. The changing incidence of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12(11):646-53.

Lim H, Devesa SS, Sosa JA, Check D, Kitahara CM. Trends in Thyroid Cancer Incidence and Mortality in the United States, 1974-2013. *JAMA.* 2017;317(13):1338-48.

Liu CL, Cheng SP, Lin HW, Lai YL. Risk of thyroid cancer in patients with thyroiditis: a population-based cohort study. *Ann Surg Oncol.* 2014;21:843-9.

Lloyd RV, Buehler D, Khanafshar E. Papillary Thyroid Carcinoma Variants. *Head Neck Pathol.* 2011;5(1):51-6.

Luster M, Clarke SE, Dietlein M, Lassmann M, Lind P, Oyen WJ, Tennvall J, et al. for the European Association of Nuclear Medicine (EANM). Guidelines for

radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35:1941-59.

Malandrino P, Scollo C, Marturano I, Russo M, Tavarelli M, Attard M et al. Descriptive epidemiology of human thyroid cancer: experience from a regional registry and the 'volcanic factor'. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013;4:65.

Nguyen QT, Lee EJ, Huang MG, Park YI, Khullar A, Plodkowski RA. Diagnosis and Treatment of Patients with Thyroid Cancer. *Am Health Drug Benefits* 2015;8(1):30-40.

Nikiforov YE, Nikiforova MN. Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7(10):569-80.

O'Connell K, Yen TW, Quiroz F, Evans DB, Wang TS. The utility of routine preoperative cervical ultrasonography in patients undergoing thyroidectomy for differentiated thyroid cancer. *Surgery*. 2013;154:697-701.

Organización Mundial de la Salud. Globocan. 2012 [Internet]. Consultado el 3 de enero de 2018. Disponible en: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx

Pellegriti G, Frasca F, Regalbuto C, Squatrito S, Vigneri R. Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors. *J Cancer Epidemiol*. 2013;2013:965212.

Rahbari R, Zhang L, Kebebew E. Thyroid cancer gender disparity. *Future Oncol*. 2010;6(11):1771-9.

Rezzónico JN, Rezzónico M, Pusiol E, Pitoia F, Niepomniszcze H. Increased prevalence of insulin resistance in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Metab Syndr Relat Disord*. 2009;7(4):375-80.

Sun X, Shan X, Teng W. Effects of increased iodine intake on thyroid disorders. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2014;29(3):240-7.

Tuttle RM, Brose MS, Grande E, Kim SW, Tahara M, Sabra MM. Novel concepts for initiating multitargeted kinase inhibitors in radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2017;31(3):295-305.

Tuttle RM, Haugen B, Perrier ND. Updated American Joint Committee on Cancer/Tumor-Node-Metastasis Staging System for Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer (Eighth Edition): What Changed and Why? *Thyroid* 2017;27(6):751-6.

Vigneri R, Malandrino P, Vigneri P. The changing epidemiology of thyroid cancer: why is incidence increasing? *Curr Opin Onco.* 2015;27(1):1-7.

Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2015;25:567-610.