



Artículo original

Cáncer diferenciado de tiroides en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Análisis enfocado en niveles de tiroglobulina estimulada de acuerdo a grupos de riesgo

Alex Francisco Hernández-Martínez,* Irma Hernández-García,* Paola Jervis-Solines,* Luis Hidalgo-Funes,* Claudia Ramírez-Rentería,* Moisés Mercado*

Resumen

Introducción: El cáncer diferenciado de tiroides (CDT) es la neoplasia endocrina maligna más frecuente y la medición de tiroglobulina estimulada (TgE) es de gran utilidad para su seguimiento. Diversas clasificaciones se han propuesto, las cuales consideran factores de riesgo asociados a persistencia, recurrencia y mortalidad. **Objetivo:** Describir las características demográficas de una parte de nuestra población con CDT, así como evaluar la relación entre las clasificaciones TNM y el nivel de riesgo propuesto por la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología (SMNE) (modificado) con los niveles de TgE al primer año de completado el tratamiento. **Material y métodos:** Se revisaron 150 expedientes clínicos y se utilizaron ambas clasificaciones. Se hizo un subanálisis de 67 pacientes, quienes al año de haber completado su tratamiento contaban con TgE por TSH endógena (suspensión de levotiroxina) en ausencia de anticuerpos anti-tiroglobulina (Acs Tg). **Resultados:** En el subgrupo de 67 casos, al 80.5% se le asignó un TNM de I o II. El nivel más elevado de TgE (mediana 34.7 ng/mL) se encontró en un grupo de 7 (10.4%) pacientes a quienes se les asignó un TNM IV A. En contraste, al aplicar la clasificación de riesgo de la SMNE, el 49.3% se categorizó como de riesgo alto, independientemente de la edad del paciente (menores o mayores de 45 años) o de los niveles de TgE. **Conclusiones:** Las discrepancias encontradas entre los sistemas de la SMNE y TNM reflejan las limitaciones de los sistemas de estadificación del CDT y obligan a un análisis individualizado de los casos.

Palabras clave: Cáncer diferenciado de tiroides, recurrencia, radioyodo.

Abstract

Introduction: Differentiated thyroid cancer (DTC) is the most common endocrine malignancy and its follow-up using stimulated thyroglobulin (*sTg*) is of great utility. Several classifications have been proposed trying to identify risk factors associated with persistence, recurrence and mortality for this cancer. **Objective:** To describe the demographic characteristics of a subset of our patients with DTC and evaluate the relationship between the TNM classification and the Risk Classification Guidelines proposed by the Mexican Society of Nutrition and Endocrinology (SMNE) (modified) with *sTg* after one year of initial treatment. **Material and methods:** Clinical and pathologic data of 150 patients were recorded, and both classifications were applied. A sub-analysis was performed in 67 patients who had *sTg* measurements available, in the absence of Tg antibodies after one year of initial treatment. **Results:** The TNM system classified 80.5% of the patients in stages I and II; the highest *sTg* level (median 34.7 ng/mL) was found in a group of 7 subjects (10.4%) who were categorized as stage IV A. In contrast, using the risk stratification system of the SMNE 49.3% of the patients were categorized as high risk, regardless of age (younger or older than 45) or *sTg* level. **Conclusions:** The apparent discrepancies between these 2 classification systems found in the present study highlight the importance of an individualized assessment of patients with DTC.

Key words: Differentiated thyroid carcinoma, recurrence, radioiodine.

* Clínica de Cáncer de Tiroides del Servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades del CMN SXXI.

El CDT es la neoplasia maligna más frecuentemente diagnosticada y atendida en los Servicios de Endocrinología. La evolución de los pacientes, así como los factores asociados a persistencia y recurrencia de la enfermedad dependen de diversas variables, entre las que destacan: la edad del paciente al momento de su presentación, las dimensiones del tumor, el tratamiento inicial de la neoplasia y la biología intrínseca del carcinoma.^{1,2} Los métodos de diagnóstico y seguimiento han evolucionado de manera importante en los últimos años, debido a la introducción de nuevos marcadores tumorales, ensayos de laboratorio más eficientes y criterios de persistencia o recidiva estrictos. La TgE, ya sea en hipotiroidismo o con el uso de TSH recombinante humana (rhTSH), en ausencia de Acs. Tg, constituye el marcador tumoral más confiable para realizar el seguimiento de los pacientes e identificar los que presentan persistencia y/o recurrencia tumoral.³ Diversas clasificaciones se han propuesto en un intento de establecer un pronóstico individual, así como de sobrevida libre de enfermedad y riesgos de recurrencia y mortalidad.

Sin embargo, aún se discute sobre la utilidad de estas clasificaciones y diversos grupos favorecen a una o a otra, dependiendo de sus propias observaciones.⁴ La Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología recientemente ha hecho una propuesta con base en grupos de riesgo y queda por validar su utilidad.⁵

Presentamos la experiencia de nuestro Servicio en una cohorte con esta patología, describiendo sus datos demográficos con un enfoque en pacientes estadificados y clasificados con las informaciones quirúrgica e histopatológica y evaluados un año después de haber sido sometidos a cirugía y ablación con radioyodo.

Material y métodos

Se llevó a cabo un estudio descriptivo, retrospectivo, observacional con un muestreo no probabilístico de los expedientes de pacientes que tuvieron diagnóstico de CDT y seguimiento en la Clínica de Cáncer de Tiroides, que actualmente atiende a más de 500 pacientes. Se incluyeron solamente casos que aún continúan en seguimiento, que contaron con historia clínica completa, con notas de cirugía en las que se asentara el tratamiento quirúrgico con tiroidectomía total o casi total (como extensión mínima de la cirugía, realizada en uno o dos tiempos), informe histopatológico, que hubiesen recibido una dosis ablativa de radioyodo y con seguimiento de al menos un año posteriormente al manejo inicial. Los expedientes debían reportar también los niveles de TgE al año de seguimiento y títulos de Acs Tg.

Se utilizó el Sistema de Clasificación TNM, sexta edición propuesto por la AJCC.⁶ Para evaluar el nivel de riesgo se

utilizó la estratificación de tres niveles de acuerdo a la Guía Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Diferenciado de Tiroides propuesta por la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología (SMNE) modificada.⁵

Los grupos de riesgo fueron definidos bajo los siguientes criterios:

- **Muy bajo riesgo:** Paciente de cualquier edad, con neoplasia unifocal ≤ 1 cm, sin microinvasión vascular o capsular, ni a tejidos peritiroideos o a ganglios y sin metástasis a distancia, con resección quirúrgica completa, de estirpe histológica no agresiva. Sin historia familiar de cáncer papilar ni personal de radiación a cuello.
- **Bajo riesgo:** Paciente de cualquier edad, con neoplasia >1 cm y ≤ 4 cm o multifocal, *con o sin* metástasis a ganglios locales, sin invasión a cápsula ni a tejidos peritiroideos y sin metástasis a distancia, con resección quirúrgica completa, de estirpe histológica no agresiva. Esta categoría difiere discretamente de su equivalente en las Guías de la SMNE, debido a que nosotros consideramos que la presencia de metástasis a ganglios locales tiene similitud con el denominado *riesgo intermedio* propuesto por la ATA.⁷
- **Riesgo alto:** Pacientes de cualquier edad, con una o más de las siguientes características: neoplasia > 4 cm, invasión extratiroidea o vascular, estirpe histológica agresiva, metástasis ganglionares o a distancia, resección quirúrgica incompleta (tiroidectomía menor a la total o casi total y/o tumor remanente).

Se definió como TgE a la concentración de tiroglobulina en estado de hipotiroidismo ($TSH \geq 30$ mUI/mL), realizada al año ± 2 meses después de la ablación con radioyodo. Para la medición de Tg se empleó un ensayo electroquimioluminiscente (CovanceTM) con una sensibilidad analítica < 0.1 ng/mL, sensibilidad funcional < 1.0 ng/mL y con un coeficiente de variación intra e interensayo del 20%. La medición de TSH se realizó con un ensayo de segunda generación, quimioluminiscente (CovanceTM) con sensibilidad analítica de 0.005 μ UI/mL y sensibilidad funcional de 0.014 μ UI/mL y un coeficiente de variación intra e interensayo de 20%. El ensayo de anticuerpos anti-tiroglobulina se realizó con un ensayo inmunométrico enzimático secuencial en fase sólida por quimioluminiscencia (IMMULITE 2000 antiTgTM) con sensibilidad analítica de 2.2 IU/mL.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó por medio del programa SPSS 17.0. Se utilizó estadística descriptiva para reportar

los datos epidemiológicos generales. Aplicamos la prueba de Kolmogorov-Smirnov para determinar la normalidad en la distribución de la muestra. Debido a que la mayoría de nuestros datos tuvieron una distribución diferente a la normal, se utilizó la mediana, rangos y error estándar para reportar los resultados. Hacemos mención que si bien a diferencia del TNM que separa a pacientes mayores y menores de 45 años, la estadificación por grupos de riesgo no hace esta diferencia. En nuestro análisis de este grupo separamos a pacientes menores y mayores de 45 años a fin de homologar con el TNM.

Resultados

De los 150 pacientes analizados de manera inicial, la mayoría (93.3%) correspondía a pacientes del género femenino. La mediana de la edad al diagnóstico fue de 43.5 años (8-82 años). Once pacientes (7.3%) tenían historia familiar de cáncer diferenciado de tiroides y 16 (10.7%) contaban con antecedente de enfermedad tiroidea previa; 4 casos (2.7%) habían recibido radiación ionizante que abarcó la región de la cabeza y/o el cuello.

La forma de presentación más frecuente fue la de nódulo palpable (87.3%), mientras que el cáncer detectado de manera incidental representó el 10.7% de los casos. De estos últimos, la causa más común fue por cirugía de paratiroides; en 2% de los casos no se logró precisar cómo se identificó la neoplasia. La disfonía se presentó en el 15.3% de los pacientes.

De 110 biopsias por aspiración con aguja fina (BAAF) realizadas, el reporte fue de cáncer papilar de tiroides en el 56.4%, neoplasia folicular en 28.2% y el resto no fue concluyente o el material fue inadecuado.

La cirugía inicial fue tiroidectomía total en 147 pacientes; en 28 casos, ésta se efectuó en dos tiempos, en 3

casos la tiroidectomía fue casi total. En 113 casos (75.3%) se realizó disección de compartimiento anterior. En 147 pacientes se administró dosis ablativa de radioyodo. La mediana de la dosis de ^{131}I fue de 150 mCi (30 a 250 mCi). Despues del radioyodo los pacientes se mantuvieron en terapia supresiva de TSH con levotiroxina

Los reportes de patología mostraron que la variante clásica fue la más frecuentemente identificada (67.3%), seguida por la variante folicular de cáncer papilar en el 22%. Otras variantes agresivas del cáncer papilar (células altas, esclerosante difusa) se encontraron en sólo el 4% de los reportes de patología, mientras que el carcinoma folicular se encontró en sólo el 2.7% de los casos.

Se hizo un subanálisis en 67 pacientes quienes contaban con determinación de Acs. Tg (negativo en todos ellos). La figura 1A muestra la distribución de estos pacientes con base en la clasificación TNM y la figura 1B con base en la asignación de riesgo. De acuerdo a la clasificación TNM, la mayoría de los pacientes ($n = 54$, 80.5%) se encontraron en estadios I y II, mientras que los estadios III y IV representaron el 19.5% (13 pacientes). En contraste, de acuerdo a la estratificación de riesgo de la SMNE, a 34 pacientes (50.7%) se les asignó un riesgo de muy bajo a bajo y casi la mitad de los casos (49.3%) tenía un riesgo alto. En este subgrupo evaluamos la relación entre TNM y el nivel de riesgo asignado con los niveles de TgE al año (Cuadro I). Los pacientes con TNM IV A (tumores con extensión más allá de la cápsula tiroidea que invaden tejidos blandos u otras estructuras) tenían niveles de TgE más elevados en comparación con los pacientes en estadios «menores». Este grupo, formado por 7 pacientes, representó el 10.4% de nuestra muestra. En el caso de una paciente menor de 45 años, a la que correspondió un TNM II y un alto riesgo (tumor de 8 cm con invasión capsular y a tejidos blandos), su TgE al año fue de 1,140 ng/mL. En cuanto a estratifica-

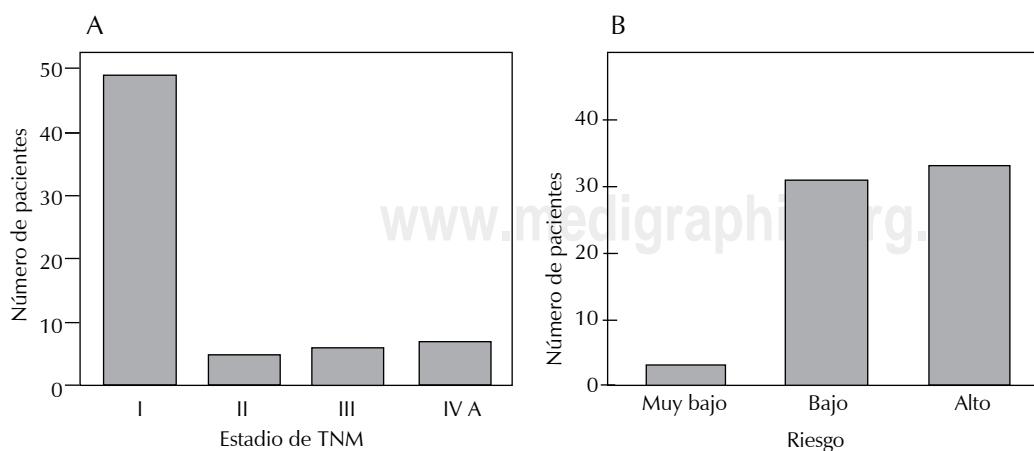


Figura 1. Panel A muestra la distribución de los pacientes según el riesgo clasificado por TNM. Panel B muestra la distribución según los niveles de riesgo de acuerdo a la Guía Clínica (modificada) para el diagnóstico y tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides propuesto por la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología.

Cuadro I. Comparación de los niveles de TgE según clasificación de riesgo y edad.						
Relación de TNM y grupo de riesgo con TgE (ng/mL) al año de seguimiento						
	< 45 años		≥ 45 años		Total	
	n	Mediana (Rango)	n	Mediana (Rango)		
Estadio clínico (TNM)						
I	36	1.97 (0.01 a 113.4)	13	0.26 (0.10 a 11.2)	49	
II	2	571.4 (2.87-1140)	3	28.20 (0.20 a 34)	5	
III	0	----	6	1.11 (0.10 a 160)	6	
IV A	0	----	7	34.06 (1.99 a 472)	7	
Riesgo						
Muy bajo	1	17.7	2	5.82 (0.43 a 11.2)	3	
Bajo	17	0.53 (0.1 a 65.5)	14	0.20 (0.10 a 28.2)	31	
Alto	20	10.85 (0.20 a 1140)	13	24.7 (0.23 a 472)	33	

ción por riesgo, el grupo de «alto riesgo» (n = 33, 49.3%) presentó los niveles más altos de Tg con una mediana de 24.7 ng/mL (rango 0.23 a 472).

Los niveles de TgE se agruparon en tres categorías: Grupo 1: TgE < 0.5 ng/mL (27 pacientes; 40.3%), Grupo 2: TgE 0.6 a 9.9 ng/mL (14 pacientes; 20.9%) y Grupo 3: TgE ≥ 10 ng/mL (26 pacientes; 38.8%). Consideramos que de acuerdo a estas categorías, los pacientes en el Grupo 1 muy probablemente estén libres de enfermedad, no así los de los grupos 2 («zona gris») y 3 (Figura 2).

Discusión

Nuestro Servicio concentra pacientes parcialmente tratados en otros hospitales, referidos para completar tratamiento y

seguimiento, así como pacientes cuyo diagnóstico y tratamiento se han dado por completo en nuestro hospital. El presente reporte sólo incluyó a una parte de los pacientes de la Clínica de Cáncer de Tiroides en quienes se contaba con información clínica, quirúrgica, histopatológica y bioquímica completa, de manera que se pudo determinar con un buen grado de confianza la extensión de la enfermedad y el riesgo de persistencia. En nuestra población total reportada de pacientes con CDT, como en la mayoría de otros trabajos, predominan pacientes del género femenino y de la quinta década de la vida; de presentación inicial con un nódulo palpable y con las variantes clásica y folicular del cáncer papilar como las más frecuentes.

En el análisis del subgrupo de 67 pacientes, al aplicar la clasificación TNM, sólo los estadios más altos (una proporción pequeña de nuestra población, poco más del 10%) fueron los que se relacionaron con niveles de TgE más altos. Es importante destacar que según el sistema TNM la mayoría de los pacientes se encuentran en los niveles bajos de esta clasificación, mientras que de acuerdo a la clasificación propuesta por la SMNE (modificada) casi la mitad de los pacientes fueron de alto riesgo.

El sistema TNM está diseñado para determinar extensión de enfermedad en un lenguaje «universalmente entendible» y pretende establecer riesgo de muerte⁷ mientras que la clasificación de riesgo propuesta por la SMNE pretende determinar las probabilidades de recurrencia.⁵ Es claro que no es conveniente emplear solamente la clasificación TNM para predecir la evolución de los pacientes. Ya que la sobrevida de los pacientes con CDT es buena, aun en los estadios avanzados, es conveniente complementar la clasificación con el riesgo de recurrencia y guiar el seguimiento.

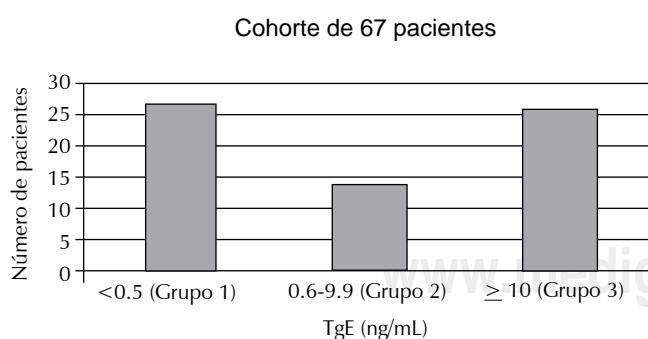


Figura 2. Concentraciones de TgE al primer año de seguimiento. Grupo 1: probablemente libres de enfermedad. Grupo 2: «zona gris» probable persistencia de enfermedad (?). Grupo 3: persistencia de enfermedad.

miento con base en este riesgo más que en la clasificación inicial de TNM.

Al analizar el comportamiento de la Tg de acuerdo con las diferentes clasificaciones, vemos que no hay una relación entre los niveles de Tg y la progresión en el estadio de TNM; hay pacientes que se encuentran en estadios I o II y que tienen niveles de Tg mucho mayores a 10. Por el contrario, la Clasificación de Riesgo conlleva a una mejor asociación entre los valores de Tg y el nivel de riesgo: los pacientes con el riesgo muy bajo tienen una mediana de TgE baja, que es ligeramente mayor en los de riesgo bajo y se dispara en los pacientes de riesgo alto, por lo que esta clasificación nos permite hacer predicciones más adecuadas del comportamiento clínico, por lo menos a corto plazo. Los pacientes que se clasifican con un TNM elevado o en riesgo alto poseen una alta probabilidad de tener niveles de TgE elevados al año de tratamiento, por lo que es a estos pacientes a los que se les debe poner especial atención para detectar recurrencias durante el seguimiento.

De acuerdo a nuestros criterios, consideramos que los pacientes con TgE menor a 0.5 ng/mL probablemente estén libres de enfermedad. En lo que se refiere a los pacientes del Grupo 2 «zona gris» debemos observar la tendencia de los niveles de Tg. En cambio para los pacientes con niveles de Tg \geq 10 ng/mL (Grupo 3) la evidencia indica que definitivamente tienen persistencia de enfermedad y requieren vigilancia más estrecha. Estudios futuros, con un mayor número de pacientes y con seguimientos a muy largo plazo nos permitirán confirmar esta suposición.

Bibliografía

1. Mazzaferri EL, Kloos RT. Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1447-1463.
2. Lundgren IC, Hall P, Dickman PW, Zedenius J. Clinically significant prognostic factors for differentiated thyroid carcinoma. A population-based, nested case-control study. *Cancer* 2005; 106: 524-531.
3. Pacini F. Follow-up of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med* 2002; 29: (Suppl. 2): S492-S496.
4. Lang BH, Lo CY, Chan WF, Lam KY, Wan KY. Staging systems for papillary thyroid carcinoma: a review and comparison. *Ann Surg* 2007; 245: 366-378.
5. Guía Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Diferenciado de Tiroides. En: <http://www.endocrinologia.org.mx/v2/paginas/concenso.php>
6. Shaha AR. TNM Classification of thyroid carcinoma. *World J Surg* 2007; 31: 879-887.
7. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19: 1167-1214.

Correspondencia:

Alex Francisco Hernández Martínez
Hospital de Especialidades,
Centro Médico Nacional S XXI, IMSS,
Av. Cuauhtémoc 330,
Teléfono 5627 6900 extensión 21551,
E-mail: alexfhernandez@yahoo.com