



# **UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS**

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**

**ESCUELA DE POST-GRADO**

**Validación de la estratificación dinámica modificada de riesgo de recidiva de carcinoma diferenciado de tiroides, en pacientes atendidos en el periodo 2004-2005 en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins**

## **TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**

Para optar el Título de Especialista en Endocrinología

### **AUTOR**

**Sofia Mabel Sáenz Bustamante**

LIMA – PERÚ  
2015

## **DEDICATORIA**

A mi padre Carlos Alberto, a mi madre María Julia y a mis cinco hermanos, por tolerar el tiempo y la distancia.

A Carlitos por su amor y apoyo siempre.

A mis amigos y maestros rebagliatinos por sus enseñanzas académicas y de la vida misma.

## **AGRADECIMIENTO**

Dr. Marlon Yovera Aldana y Dr. José Luis Paz Ibarra, por su apoyo y paciencia.

Mercedes Silva Acosta y Yacila Deza Araujo, por su apoyo logístico y motivacional.

## ÍNDICE

I. RESUMEN:.....	4
II. INTRODUCCIÓN .....	6
III. PLANEAMIENTO DE ESTUDIO.....	7
3.1 Planteamiento del problema: Formulación .....	7
3.2 Antecedentes del problema .....	8
3.3 Marco teórico .....	11
3.4 Hipótesis.....	15
3.5 Objetivos .....	15
IV. MATERIAL Y MÉTODOS .....	16
4.1 Tipo y Diseño de estudio.....	16
4.2 Universo y Población a estudiar. ....	16
4.3 Muestra de estudio o Tamaño muestral. ....	16
4.4 Criterio de inclusión.....	16
4.5 Criterios de exclusión .....	16
4.6 Descripción de variables .....	17
4.7 Tareas específicas para el logro de resultados, recolección de datos u otros... 17	
4.8 Procesamiento de datos.....	18
V. RESULTADOS .....	19
VI. DISCUSIÓN.....	26
VII. CONCLUSIONES .....	30
VIII. RECOMENDACIONES .....	30
IX. BIBLIOGRAFIA .....	31
X. GLOSARIO.....	34
XI. ANEXOS.....	35

## I. RESUMEN:

**Título del Trabajo de Investigación:** Validación de la Estratificación Dinámica Modificada de Riesgo de Recidiva de Carcinoma Diferenciado de Tiroides, en pacientes atendidos en el periodo 2004-2005 en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

**Introducción:** Existen diversas estratificaciones para predecir el riesgo de recurrencia del carcinoma diferenciado de tiroides (CDT), sin embargo ninguna de éstas tanto las estáticas como las dinámicas han sido validadas para nuestra población. **Objetivo:**

Validar la estratificación dinámica modificada de riesgo de recidiva de CDT, en pacientes atendidos en el periodo 2004-2005 en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima-Perú. **Método:** Tipo de estudio: Cohorte retrospectiva y observacional. Sujetos: 145 pacientes con diagnóstico de CDT, atendidos en el Servicio de Endocrinología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins desde enero 2004 hasta diciembre 2005, quienes han recibido tratamiento inicial convencional con tiroidectomía total y ablación con I<sub>131</sub>. Se realizan las estratificaciones estáticas de la ATA y del SLAT, y las dinámicas: Demorada (EDR) y Modificada (EDRM) al 1-2 años post-ablación; luego se realizaron exámenes de seguimiento y se determinó la respuesta al tratamiento cada 2 años hasta el último control registrado en la historia clínica.

**Resultados:** el promedio de tiempo de seguimiento de los 145 pacientes fue de 8.4 años, siendo el 93% mujeres con edad promedio de 48,3 años. En la EDR, el riesgo relativo (IC 95%) de recurrencia/persistencia fue de 7.06 (2.41-20.66) en el grupo de respuesta aceptable, y 10.1 (3.72-27.36) en el grupo de respuesta incompleta, comparados con el grupo de respuesta excelente (p= 0.000). En la EDRM, el riesgo relativo (IC 95%) de recurrencia/persistencia fue de 3.83 (0.84-17.29) en el grupo de respuesta aceptable, y 9.1 (2.39-34.27) en el grupo de respuesta incompleta, comparados con el grupo de respuesta excelente (p=0.001). Siendo la sensibilidad y especificidad de EDR de 87.1% y 66.1% respectivamente, con área bajo la curva de 0.77; y en EDRM, se encontró una sensibilidad y especificidad de 100% y 46.5% respectivamente, con área bajo la curva de 0.78. **Conclusión:** Las estratificaciones dinámicas de riesgo de recidiva (recurrencia/persistencia) en CDT, predicen adecuadamente el resultado final al término de 8 años de seguimiento.

**Palabras Clave (DeCS):** Neoplasias de la tiroides, Estadificación de Neoplasia, Recurrencia.

**ABSTRACT:**

**Title:** Validation of Dynamic Recurrence Risk Stratification of Differentiated Thyroid Carcinoma in attending patients from 2004 to 2005 at the National Hospital Edgardo Rebagliati Martins. **Introduction:** There are several stratifications to predict the risk of recurrence of differentiated thyroid carcinoma (DTC), however none of these both static and dynamic have been validated for our population. **Objective:** To validate the Modified dynamic risk stratification for predicting recurrence of CDT in patients treated in 2004-2005 at the National Hospital Edgardo Rebagliati Martins, Lima-Peru. **Method:** Type of study: Retrospective observational cohort. Subjects: 145 patients diagnosed with CDT, treated at the Department of Endocrinology, Edgardo Rebagliati Martins National Hospital from January 2004 to December 2005, who received conventional initial treatment with total thyroidectomy and <sup>131</sup>I ablation. Static stratifications of the ATA and the SLAT are made, and dynamics: Delayed (EDR) and property (EDRM) at 1-2 years post-ablation; then follow-up examinations were performed and response to treatment every two years to the last visit recorded in the medical record was determined. **Results:** The average follow-up of 145 patients was 8.4 years, with 93% women with a mean age of 48.3 years. In the EDR, the relative risk (95%) of recurrence / persistence was 7.06 (2.41-20.66) in the group of acceptable response to therapy, and 10.1 (3.72-27.36) in the group of incomplete response, compared with the group of excellent response (p = 0.000). In the EDRM, the relative risk (95%) of recurrence / persistence was 3.83 (0.84-17.29) in the group of acceptable response to therapy, and 9.1 (2.39-34.27) in the group of incomplete response, compared with the group of excellent response (p = 0.001). The sensitivity and specificity of EDR were 87.1% and 66.1% respectively, and an area under the curve of 0.77; and the sensitivity and specificity of EDRM were 100% and 46.5% respectively, and area under the curve of 0.78. **Conclusion:** Both dynamic risk stratifications of recurrence (EDR and EDRM) in CDT, adequately predict the outcome at the end of eight years of follow up.

**Keywords (MeSH):** Thyroid Neoplasms, Neoplasm Staging, Recurrence.

## II. INTRODUCCIÓN

En los últimos años se ha reforzado la importancia de la estimación de riesgo, como manera de guiar la terapia inicial y seguimiento de los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides (CDT). Existen diversas estratificaciones de riesgo, siendo la más popular la clasificación TNM, desarrollada para predecir mortalidad, mas no recidiva.

A manera de corrección de esta falencia, se publicaron diversas estratificaciones de riesgo de recidiva, tanto por la *American Thyroid Association-ATA*, *Sociedad Latinoamericana de Tiroides-SLAT* y *European Thyroid Association-ETA*; sin embargo dichas estratificaciones no pueden ser variadas en el tiempo, es así que se publicaron las denominadas estratificaciones dinámicas de riesgo, con el objetivo de evaluar el impacto del manejo inicial instaurado.

El objetivo del presente estudio es validar la estratificación dinámica modificada de riesgo de recidiva, en 8 años de seguimiento en nuestra población.

### III. PLANEAMIENTO DE ESTUDIO

#### 3.1 Planteamiento del problema: Formulación

El cáncer de tiroides representa la quinta causa de las neoplasias malignas en los EEUU y es la primera de origen endocrino. Se han planteado diversas clasificaciones para determinar sobrevida y mortalidad en aquellos pacientes que presentan el diagnóstico de CDT; siendo ampliamente usadas las de AJCC/UICC (Clasificación TNM), la cual determina sobrevida, así mismo tenemos las estratificaciones de riesgo de persistencia/recurrencia de enfermedad, a conocer las planteadas por la Asociación Americana de Tiroides (ATA), Asociación Europea de Tiroides (ETA) y la Sociedad Latinoamericana de Tiroides (SLAT). Es conocida la alta tasa de sobrevida de los pacientes con CDT (más del 95% a los 10 años), por lo que es de mayor relevancia conocer el riesgo de recidiva, que el de muerte, con dicha finalidad se plantearon las estratificaciones de riesgo, como las estratificaciones estáticas (ATA, ETA y SLAT) y dinámicas (Clasificación Demorada de Riesgo<sup>16</sup> y la Modificada<sup>28</sup>). Las estáticas, representan al paciente en el punto inicial de su tratamiento y no están diseñadas para ser modificadas durante el tiempo de seguimiento, además de que ninguna de estas estratificaciones incluye variables que aborden el impacto del tratamiento en la evolución posterior. Así, en el año 2010, Tuttle et al plantean y validan la estratificación dinámica de riesgo denominada “demorada”, donde se re-clasifica a los pacientes 2 años después del tratamiento inicial (tiroidectomía total y tratamiento ablativo con I<sub>131</sub>), clasificación que se correlaciona de mejor forma con el resultado a largo plazo, que las estratificaciones estáticas (ATA, ETA y SLAT).

Se plantea el presente proyecto con la intención de validar la estratificación de riesgo dinámica modificada, donde se toma en cuenta la positividad a AcTg, parámetro no considerado en trabajos previos. Dicha validación no tiene precedentes en nuestra institución, tampoco en nuestro país. El presente proyecto tiene relevancia, debido a que una estratificación más acorde con los resultados finales, permitirá un seguimiento intensivo o no según corresponda con mayor confiabilidad, así se podrán espaciar la frecuencia de controles y la intensidad de la supresión de TSH.

## 3.2 Antecedentes del problema

### 3.2.1 Antecedentes teóricos:

**Wartofsky**<sup>8</sup> (2006) describe el manejo inicial, así como las estrategias de seguimiento del carcinoma diferenciado de tiroides (CDT); donde se establece a la tiroidectomía quirúrgica como el siguiente paso al diagnóstico de CDT con algunos bemoles, seguidamente de la administración de yodo radioactivo ( $I_{131}$ ) en lesiones mayores a 1.5cm, con la finalidad de ablacionar el tejido residual y facilitar el monitoreo posterior, con manejo mencionado se logra disminuir la recurrencia, sin cambiar la mortalidad. Asimismo se considera la necesidad de seguimiento de dicha patología, de acuerdo a la **definición del nivel de riesgo**.

La Asociación Americana de Tiroides, **Copper** et al<sup>5</sup>, en el año 2009, presentan la guía de manejo de nódulos tiroideos y CDT; donde además de mencionar el manejo inicial, recomiendan el estadiaje postquirúrgico según AJCC/IUCC con la finalidad de predecir el riesgo de muerte, más no de recidiva; y plantean una estratificación de **riesgo de recurrencia estática**, basado en ciertas características histopatológicas, bioquímicas y según gammagrafía post-ablativa; con la finalidad de mejorar la predicción del resultado final y planear un adecuado seguimiento posterior. Sin embargo, dependiendo del curso clínico de la Enfermedad y la respuesta al tratamiento, el riesgo de recidiva y el riesgo de muerte pueden cambiar en el transcurso del tiempo. El manejo apropiado requiere reevaluaciones posteriores del riesgo de recurrencia y el riesgo de mortalidad específica de enfermedad, estratificaciones que no son planteadas en esta guía.

### 3.2.2 Antecedentes de campo:

**Tuttle** et al<sup>16</sup>, año 2010, en una publicación sobre la estimación de riesgo de recurrencia en CDT, posterior a tiroidectomía total (TT) y ablación con radioyodo ( $I_{131}$ ), utilizando la respuesta a variables terapéuticas para modificar la estratificación de riesgo inicial (sistema de estadiaje de la ATA). Teniendo por objetivo validar el Sistema de Estadiaje de riesgo de recurrencia de la ATA y determinar si la evaluación de la respuesta al tratamiento a los 2 años, puede modificar las estimaciones de riesgo iniciales. Se plantea la estatificación dinámica de riesgo- denominada estratificación demorada de riesgo (EDR)- considerando variables bioquímicas (Tg suprimida y



estimulada), e imagenológicas (ecografía cervical o gammagrafías) solo aplicable en pacientes atiroideos por TT y por ablación con  $I_{131}$ . Revisión retrospectiva de una muestra de 588 pacientes con diagnóstico de CDT, con un seguimiento promedio de 7 años después de la TT y  $I_{131}$ , se excluyeron a los pacientes con AcTg y a los microcarcinomas. Se estratificaron según TNM y ATA como evaluación estática inicial, luego se estratificó según la respuesta inicial al tratamiento a los 2 años (EDR), para redefinir el riesgo inicial, obteniendo una mayor proporción de varianza explicada en la EDR que en la estática (PVE 84% vs 34%). Confirmando que, la EDR de la ATA, predice el riesgo de recurrencia y de enfermedad persistente. Además, esta estimación de riesgo, nos provee de una evaluación dinámica, que puede ser utilizada para las recomendaciones en el manejo, de una manera más efectiva.

**Castagna** et al <sup>18</sup>, presenta un estudio clínico sobre la EDR, para incluir la respuesta al tratamiento inicial (TT y  $I_{131}$  ablativo), en Siena-Italia. Estudio realizado con el objetivo de evaluar el valor predictivo de la EDR obtenida en el primer control diagnóstico (8-12 meses después del tratamiento inicial). Deciden validar dicha estratificación para su población, y en un tiempo menor de evaluación de respuesta. Evaluaron 512 pacientes con CDT, con un seguimiento promedio de 7 años, no se incluyeron a los pacientes con AcTg; se realizó la estratificación estática inicial de la ATA y de la ETA, posteriormente se realizó un re-estadiaje a los 6-12 meses posteriores al tratamiento inicial. Encontraron que ambas clasificaciones estáticas (ATA y ETA) son buenas como puntos iniciales para toma de decisiones, sin embargo el EDR es más segura en la predicción de pronóstico a largo plazo en CDT, evaluados mediante valor predictivo positivo (VPP), negativo (VPN) y la proporción de varianza explicada (PVE); con lo que no se encontró diferencia estadísticamente significativa tanto en el VPP como en el VPN, entre la ATA (39.2 y 90.6% respectivamente) y la ETA (38.4 y 91.3% respectivamente), obteniendo un PVE de 25.4 y 19.1% respectivamente; en cuanto a la EDR, ésta presentó VPP, VPN y PVE de 72.8, 96.3 y de 62.1%, hallándose diferencia estadística con los valores de las estratificaciones estáticas. Concluyeron la importancia de reclasificar el CDT en el primer control post-tratamiento inicial, particularmente en pacientes con riesgo intermedio/alto.

**Jeon** et al <sup>17</sup>, en Seúl-Corea, publican en el presente año, la estratificación dinámica de riesgo modificada (EDRM) para predecir recurrencia usando la respuesta inicial al tratamiento en pacientes con CDT; con el objetivo de describir y validar una nueva estratificación dinámica de riesgo, conocida como modificada debido a que incluye dentro de sus parámetros de clasificación a los AcTg. Consideran la necesidad de tomar en cuenta a los AcTg, dado que 10-25% de los pacientes son positivos a éstos. Evaluaron 715 pacientes con diagnóstico de CDT, realizan estratificación de riesgo estática según ATA y TNM, se re-estadió entre los 6-24 meses posteriores al inicio de terapia, considerando la concentración de AcTg; realizando un seguimiento promedio de 8 años. Encontrando para TNM, ATA, EDR y EDRM un PVE de 8.68, 12.1, 43.3 y 44.3% respectivamente. Concluyeron que esta estratificación de riesgo predice de manera efectiva la recurrencia/persistencia de CDT, y que su uso es seguro para el seguimiento y manejo de los pacientes con CDT.

No se encuentran revisiones indexadas en nuestro país, para la validación de alguna de las estratificaciones de riesgo mencionadas.

### **3.3 Marco teórico**

#### **3.3.1 Epidemiología:**

El carcinoma de tiroides es la malignidad endocrina más frecuente, y representa menos del 1% de todas las neoplasias malignas, es más frecuente en mujeres y su incidencia se incrementa con la edad. La incidencia anual de cáncer de tiroides varía considerablemente según área geográfica, edad y sexo<sup>1</sup>. Según el Programa “National Cancer Institute’s Surveillance, Epidemiology, and End Results” (SEER), demostró claramente un incremento de casi 3 veces en la incidencia en los pasados 35 años; así la tasa ajustada a la edad de cáncer de tiroides en 1975 fue de 4.85 por 100 000, y en el 2010 fue de 13.85 por 100 000<sup>2</sup>, lo cual sugiere que el incremento de los exámenes de escrutinio no debe ser la única explicación, y que la influencia ambiental también jugaría un papel importante (ej. radiación ionizante)<sup>1</sup>. Sin embargo, la mortalidad permanece constante entre 1975 y 2010 con 0.48 y 0.51 por 100 000, respectivamente, y la sobrevida a los 5 años se ha incrementado desde 92.1 a 97.9%. En el Perú, su incidencia es del 4% en mujeres y en ellas ocupa el octavo lugar de todas las neoplasias, en el varón es menos frecuente, siendo la décima causa de neoplasia en varones<sup>25</sup>; en el Servicio de Cabeza y Cuello del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), en los años 2000 y 2001, reportaron que las neoplasias malignas de cuello fueron de 9,3% y 8,1%, siendo el cáncer de tiroides la quinta causa de neoplasias malignas entre 1995 y 1999; siendo la tercera causa entre las mujeres entre los 15 a 39 años (13,1%) y la sexta entre las personas entre 45 y 84 años (4,4%)<sup>3,4</sup>.

#### **3.3.2 Diagnóstico:**

El cáncer de tiroides se presenta como un nódulo tiroideo detectado por palpación y con más frecuencia por ecografía cervical. Ciertas características ecográficas están asociadas con malignidad, para las cuales la ATA recomienda la biopsia con aguja fina (BAAF), considerando grados de malignidad<sup>5</sup>. Para la categorización de las características citológicas se recomienda el uso del Sistema Bethesda, con sus 6 categorías.

#### **3.3.3 Clasificaciones histológicas y Estadaje:**

La Organización Mundial de la Salud (OMS) propone una clasificación histológica de los Tumores tiroideos Tabla 1. Según la SEER, de las neoplasias malignas de tiroides, el

84% corresponde a Carcinoma Papilar, 10% a Carcinoma Folicular, 2% a Carcinoma Medular, 1% a Carcinoma Anaplásico <sup>6</sup> y un 2% a neoplasias no especificadas u otros tipos de neoplasias malignas de tiroides <sup>7</sup>. Correspondiendo a CDT el 90-94% de todas las neoplasias malignas tiroideas.

**TABLA 1. Clasificación de neoplasias tiroideas.**

#### **Tumores Malignos Primarios**

##### **Células Foliculares:**

Carcinoma diferenciado de tiroides

- **Carcinoma Folicular**
- **Carcinoma Papilar**

Carcinoma Pobremente Diferenciado

Carcinoma Anaplásico

##### **Células C:**

Carcinoma Medular

Tumores Malignos mixtos Células C y Foliculares

##### **Tumores Epiteliales Mixtos**

Carcinoma Células Escamosas, Adenoescamosas, productores de mucina

Neoplasias Trabeculares Hialinas (predominantemente adenomas)

Neoplasias asociadas a Poliposis Adenomatosa intestinal Familiar

Carcinoma Mucoepidermoide

Mucoepidermoid carcinoma

Teratomas

##### **Tumores No Epiteliales Malignos**

Linfoma Maligno

Sarcomas

---

(\* **Fuente:** Oertel YC. Classification of Thyroid Malignancies. En: Wartofsky L, Van Nostrand D editores. Thyroid Cancer A Comprehensive Guide to Clinical Management. Second Edition. Washington: Humana Press; 2006. p. 85-86. <sup>(8)</sup>

Así mismo, el Carcinoma Papilar de Tiroides, el tipo más frecuente, se subclasifica en variedades, variedades histológicas no agresivas: clásica y folicular; y las agresivas: células altas, columnares y esclerosante difusa <sup>8,9</sup>.

El estadiaje de pacientes con cáncer provee información importante tanto para el médico como para el paciente. Además de estimar el riesgo de mortalidad y recurrencia, el estadiaje es un importante punto, para la toma de decisiones sobre el manejo, así como sobre la intensidad del seguimiento.

Debido a su utilidad en la predicción de la **mortalidad** específica de la enfermedad, y su uso generalizado en los registros de tumores, las guías de manejo de cáncer de tiroides recomiendan el Sistema TNM, actualmente en su séptima versión, para su uso en todos los pacientes con CDT<sup>10</sup>.

A través de las décadas, diversos estudios han identificado varios factores de riesgo clínico-patológicos y sistemas de estadiaje sugeridos para distinguir a los pacientes con bajo riesgo de los de alto riesgo<sup>10, 11, 12, 13, 14, 15</sup>. Las asociaciones internacionales en el estudio de tiroides han planteado, cada cual independientemente, diversas estratificaciones estáticas de riesgo de **persistencia/recurrencia** (Anexo 3 y 4), para las cuales consideran: características histológicas de la pieza operatoria, compromiso locorregional, ganglionar y presencia o ausencia de metástasis a distancia, así como determinantes bioquímicos. Denominadas estáticas, porque representan al paciente en el punto inicial de su tratamiento y no están diseñadas para ser modificadas en el tiempo.

Las estratificaciones Estáticas propuestas por la ATA, ETA, y SLAT, se emplean con la finalidad de determinar el manejo inicial de CDT, según las categorías establecidas. Sin embargo, éstas estratificaciones no incluyen variables que aborden el impacto del tratamiento en la evolución posterior, es así que se plantearon las denominadas Estratificaciones Dinámicas de Riesgo (Anexo 5), la primera planteada por Tuttle et al<sup>16</sup> EDR y el último por Jeon et al<sup>17</sup> conocida como EDRM, las cuales presentan mayor habilidad para determinar el pronóstico en comparación con las estratificaciones estáticas<sup>16, 17, 18</sup>.

### **3.3.4 Manejo del Carcinoma Diferenciado de Tiroides:**

1. Estadiaje prequirúrgico, se recomienda realizar exámenes de imágenes pre quirúrgicos, con la finalidad de determinar grado de infiltración local o compromiso ganglionar, dado que, cerca del 50% de los pacientes presentan metástasis linfática<sup>19</sup>.
2. Tratamiento quirúrgico; aparte del CDT solitario <1cm sin evidencia de metástasis a distancia o ganglionar y sin historia de exposición a radiación, los cuales pueden ser operados con una tiroidectomía no total; tratamiento quirúrgico estándar es la tiroidectomía total (TT), con disección de los ganglios linfáticos comprometidos<sup>5, 19, 20</sup>. Teniendo como objetivos: a) remover la enfermedad locorregional (tumor

- primario y los ganglios linfáticos regionales comprometidos); b) facilitar el estadiaje; c) minimizar el riesgo de recurrencia locorregional y metástasis; d) minimizar la morbilidad; e) facilitar el tratamiento postquirúrgico con I<sub>131</sub>, si está indicado; f) permitir un seguimiento seguro a largo plazo<sup>20</sup>.
3. Administración de I<sub>131</sub> (Ablación tiroidea), la indicación de I<sub>131</sub> depende de la estratificación estática de riesgo, según la asociación que se emplee. Sin embargo, todas coinciden en la administración de I<sub>131</sub> en su estratificación de riesgo más alta, y no la recomiendan en su clasificación de riesgo más baja. Así según la ATA es Recomendación A en pacientes con metástasis a distancia (M<sub>1</sub>), Recomendación B en T<sub>3</sub> y T<sub>4</sub> independiente de la edad, Recomendación E en T<sub>1</sub>. Según la ETA no está indicada la administración de I<sub>131</sub> en T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> e histología no agresiva; indicación definitiva si M<sub>1</sub> o resección incompleta o T<sub>3-4</sub> o N<sub>1a-1b</sub>. Según la SLAT, recomienda la ablación con I<sub>131</sub> en CDT de alto riesgo (Anexo 3), puede administrarse en CDT riesgo bajo y no es mandatorio en las categorizadas como muy bajo riesgo.
  4. Estratificación Estática de Riesgo, según la asociación empleada. (Anexo 3 y 4)
  5. Supresión de TSH, dosis inicial supresiva (2 µg/Kg), regular según estratificación estática de riesgo. Objetivo: recomendación B, mantener TSH < 0.1 mUI/L en riesgo ATA alto o intermedio, TSH: 0.1-0.5 mUI/L recomendado en CDT riesgo bajo.
  6. Seguimiento con exámenes laboratoriales y de imágenes de forma periódica.
  7. Estratificación Dinámica de Riesgo, debido a que el riesgo oncológico requiere reevaluaciones periódicas, se recomienda reevaluar a los pacientes en cada consulta, tomando en cuenta tiroglobulina sérica (Tg) y/o anticuerpos anti-tiroglobulina (AcTg), e imágenes (ecografía cervical, tomografía computarizada, rastreos corporales con I<sub>131</sub> (RCT) y la tomografía por emisión de positrones (PET-CT)<sup>16, 18, 17, 21</sup>. (Anexo 5)

La tasa de supervivencia de los pacientes con CDT es usualmente excelente, 98.4% y 97.6% a los 5 años y 10 años respectivamente<sup>18</sup>, y solo un pequeño porcentaje de los pacientes fallecen debido al CDT, 3% de todos los pacientes a 10 años<sup>22</sup>. Por lo expuesto, es menester contar con un sistema de estratificación de riesgo para la predicción adecuada de recurrencia, dado que éste sería de utilidad clínica e identificaría a pacientes en alto riesgo, con la finalidad de proveer de un tratamiento más individualizado y con menores efectos adversos.

### **3.4 Hipótesis**

La Estratificación Dinámica de Riesgo Modificada es una herramienta eficaz en la determinación de recidiva (persistencia/recurrencia) de Carcinoma Diferenciado de Tiroides en el H.N.E.R.M.

### **3.5 Objetivos**

#### **3.5.1 General**

Validar la estratificación dinámica modificada de riesgo de persistencia/recurrencia de carcinoma diferenciado de tiroides, en pacientes atendidos en el periodo 2004-2005 en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

#### **3.5.2 Específicos**

- ✓ Determinar la frecuencia de recurrencia/persistencia de CDT según la clasificación TNM, ATA, EDR Y EDRM y según año de seguimiento.
- ✓ Determinar factores clínicos y epidemiológicos asociados a recurrencia/persistencia de CDT.
- ✓ Hallar los estadísticos de validación diagnóstica de la clasificación ATA, LATS, EDR y EDRM para recidiva/persistencia de CDT.

## **IV. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **4.1 Tipo y Diseño de estudio.**

El presente estudio es una cohorte retrospectiva, según su finalidad: ANALÍTICO, según la secuencia temporal: LONGITUDINAL, según el inicio de estudio: RETROSPECTIVO, y finalmente según el control de la asignación de los factores de estudio: OBSERVACIONAL.

### **4.2 Universo y Población a estudiar.**

Pacientes que acuden al Servicio de Endocrinología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

### **4.3 Muestra de estudio o Tamaño muestral.**

Se incluyeron a todos los pacientes hospitalizados en el Servicio de Endocrinología del H.N.E.R.M., en el periodo enero 2004 y diciembre 2005, con diagnóstico de CDT para administración de  $I_{131}$ .

### **4.4 Criterio de inclusión**

- Pacientes atendidos en el Servicio de Endocrinología del H.N.E.R.M. en el periodo enero 2004- diciembre 2005.
- Haberse realizado tiroidectomía total, con o sin disección ganglionar, y haber recibido dosis ablativa de  $I_{131}$ .

### **4.5 Criterios de exclusión**

- Ausencia de informe anátomo-patológico en la historia clínica.
- Ausencia de exámenes de laboratorio y de imágenes registradas en la historia clínica, para estratificación inicial o para el seguimiento mínimo de 3 años.
- Administración de  $I^{131}$ , más de 6 meses posteriores a la tiroidectomía total.



#### 4.6 Descripción de variables

**Variables Independientes :**

Estratificaciones Estáticas de Riesgo (ATA y SLAT) y Estratificaciones Dinámica de riesgo (EDR Y EDMR).

**Variables Dependientes :**

Recurrencia/Persistencia de Carcinoma Diferenciado de Tiroides

**Variables Intervinientes :**

Edad, sexo, procedencia, tiroglobulina pre-ablativa.

#### 4.7 Tareas específicas para el logro de resultados, recolección de datos u otros

Se recolectaron los datos en una ficha de recolección de datos (Anexo 1). Se obtienen datos de características basales de los pacientes, se realiza la clasificación TNM, luego las estratificaciones estáticas de riesgo - a decir ATA y SLAT - evaluadas después del tratamiento inicial del CDT (tiroidectomía total y ablación con  $I_{131}$ ), posteriormente se realiza las estratificaciones dinámicas de riesgo - EDR y EDMR- después de 1-2 años del tratamiento inicial. Finalmente, se evaluó la respuesta final cada dos años, hasta el último control registrado en la historia clínica.

Protocolo de ablación: se fija la dosis de  $I_{131}$  de acuerdo a la extensión de la enfermedad inicial, con una actividad de 80-200 mCi. Se mantiene al paciente en abstinencia de hormona tiroidea por 3-4 semanas, empezando desde la TT. Se indica restricción de yoduros en la dieta una semana antes de la administración de  $I_{131}$ , y se mantiene hasta el tercer día después. Se administra  $I_{131}$ , seguido dicho intervalo, en todos los casos con TSH > 30 mUI/L. Se realiza el RCT, del día cuatro al día diez post- $I_{131}$ .

Dosaje de Tiroglobulina/anticuerpos anti-tiroglobulina: se tomó la muestra con 3-4 semanas de suspensión de LT4. Para el dosaje de Tiroglobulina sérica se empleó “INMUNOLITE 2000 Thyroglobuline”, ensayo que presenta una sensibilidad analítica de 0.2 ng/mL y una sensibilidad funcional de 0.9 ng/mL, y su rango de calibración es por encima de 300 ng/mL. Para Anticuerpo anti-tiroglobulina se empleó

“INMUNOLITE 2000 Anti-TG Ab”, ensayo que presenta una sensibilidad analítica de 2.2 UI/mL y un rango informable de 20-3000 UI/mL.

Manejo clínico de seguimiento: se realiza por lo menos cada 2 años: RCT, dosaje de tiroglobulina estimulada, Anticuerpos anti- tiroglobulina y ecografía cervical; y según sea el caso se solicita TAC o PET-CT. Al final del seguimiento se determina el resultado final, según las siguientes categorías: 1) No evidencia clínica de enfermedad; 2) Persistencia de Enfermedad (Bioquímica); 3) Persistencia de Enfermedad (Estructural); 4) Recurrencia de enfermedad; y 5) Mortalidad (Anexo 6).

#### **4.8 Procesamiento de datos**

Se utilizó el Software SPSS versión 21. Las variables continuas se presentarán como medias  $\pm$  DE con medianas cuando sea apropiado. Para evaluar la diferencia significativa en los datos de frecuencia, se realizarán tablas de contingencia 2x2 para el test exacto de Fisher o tablas de contingencia 2x3 para el test de Chi cuadrado. En la validez diagnóstica, se basará en verdaderos positivos (VP), verdaderos negativos (VN), falsos positivos (FP), y falsos negativos (FN). Se calculará el valor predictivo positivo (VPP) con  $VP / (VP+FP)$ , el valor predictivo negativo (VPN) con  $VN / (VN+FN)$ , índice de Youden y el área bajo la curva (AUC). Se evaluará el intervalo de confianza al 95% (CI) de todas las estimaciones.

Para la concordancia entre los diferentes riesgo de estratificación se utilizará el coeficiente  $\kappa$  de Cohen. Un valor de 1 implica concordancia perfecta y valores  $<1$  implica concordancia no perfecta, en los menores de 1 se utilizará una escala semicuantitativa de Landis y Koch (concordancia pobre =  $<0.2$ , concordancia aceptable= 0.2-0.4, concordancia moderada= 0.4-0.6, buena concordancia = 0.6-0.8, y muy buena concordancia = 0.8-1.0). Los valores negativos de  $\kappa$  expresan desacuerdo. Consideramos a  $p < 0.005$  como estadísticamente significativo para todos los análisis.

## **V. RESULTADOS**

Se estudió un total de 145 pacientes, que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión, pacientes atendidos en los años 2005-2006 con un seguimiento promedio de  $8.36 \pm 2.4$  años. El promedio de edad fue de  $48.3 \pm 13.5$  años, siendo mayores de 45 años el 57.9% y el 90.3% fueron del sexo femenino; y el 95.2% de carcinoma papilar de tiroides (CPT). Al 21.4% se le realizó disección central. Se administró una dosis ablativa promedio de  $I_{131}$   $127.4 \pm 23.6$  mCi. Se midió Tg pre ablativa en 92 (63.4%) pacientes, con un promedio de 41.96 ng/mL.

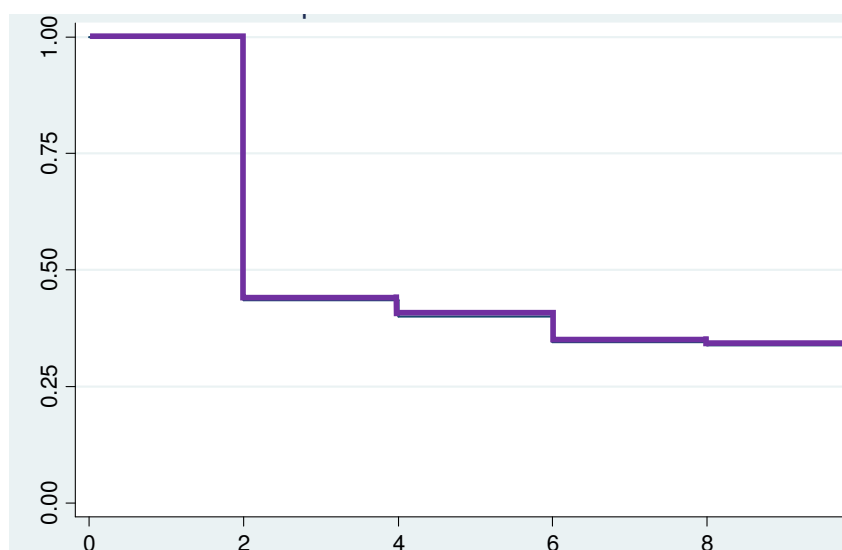
**TABLA 2.** Características basales de pacientes con cáncer de tiroides atendidos del 2004 – 2005 en el HNERM.

Característica	Media ± DS (IC)	n (%)
<b>Edad</b> (años)	48.3 ± 13.5	145 (100)
<b>Sexo</b> Femenino		131 (90.4)
Procedencia de I deficiencia		42 (29.0)
<b>Histología</b>		
CPT		138 (95.2)
CFT		6(4.1)
Ca Células de Hürthle		1 (0.7)
<b>Extensión de la Cirugía</b>		
TT + Disección central		31(21.4)
TT + Disección lateral		31(21.4)
<b>Ablación I<sup>131</sup></b> (mCi)		
Dosis ablativa	127.4 ± 23.5	
Dosis acumulada	269.9 ± 207.3	
<b>Años de Seguimiento</b>	8.4 ± 2.4	
<b>Clasificación TNM</b>		
Estadio I		75 (51.7)
Estadio II		14 (9.7)
Estadio III		27 (18.6)
Estadio IV		29 (20.0)
T1		42 (29.0)
T2		23 (15.9)
T3		58 (40.0)
T4		22 (15.1)
N0		98 (67.6)
N1a		13 (9.0)
N1b		34 (23.4)
M1		3 (2.1)
<b>E. Clínico Final</b>		
No evidencia de enfermedad		97 (66.9)
Persistencia Bioquímica		22 (15.2)
Persistencia Estructural		17 (11.7)
Recurrencia		3 (2.1)
Mortalidad		6 (4.1)

(\*) **Fuente:** Base de Datos

Más del 50% de los pacientes recidivaron en los primeros dos años de seguimiento (Figura 1). Posterior al manejo quirúrgico y médico de las recidivas de CDT, a decir:  $I_{131}$  (media de dosis acumulada fue de  $270 \pm 207.3$  mCi); intervenciones quirúrgicas, 21(14.5%) pacientes requirieron una segunda cirugía, 8 (5.5%) una tercera; otras intervenciones, 7 pacientes (4.8%) recibieron radioterapia; el resultado al final del seguimiento, clasificados como no recidiva, persistencia bioquímica, persistencia estructural, recurrencia y fallecimientos, fue de 97 (66.9%), 22 (15.2%), 17 (11.7%), 3 (2.1%), y 6 (4.1%) respectivamente. Se encontró que durante todo el seguimiento, tuvieron alguna vez una recidiva (persistencia/recurrencia) 97 (66.9%), y los que no recidivaron en ningún año del seguimiento, fueron 48 (33.1%) pacientes.

**FIGURA 1.** Frecuencia de sujetos libre de enfermedad de cáncer de tiroides según año de seguimiento de pacientes atendidos del 2004 – 2005 en el HNERM.



(\*) **Fuente:** Base de datos.

Se observó diferencia significativa en los valores séricos pre-ablativos de Tg, encontrándose que valores  $<10$  ng/mL son más frecuentes en pacientes libres de enfermedad (64.1%); valores entre 10-50 ng/mL en enfermedad persistente/recurrente (35.7%); y valores por encima de 50 ng/mL con más frecuencia en pacientes con enfermedad persistente/recurrente (42.1%) (Tabla 3).

**TABLA 3.** Características basales y recurrencia/persistencia de CDT al 8vo año de seguimiento de pacientes atendidos del 2004 – 2005 en el HNERM.

	EP/R	No EP/R	Estadístico
<b>Edad</b> (años)	49.1 ± 15.4	48.3 ± 13.0	T, p=0.30
> 45 años	26 (54.2%)	58 (59.8%)	X <sup>2</sup> , p=0.51
<b>Sexo</b> Femenino	41 (85,4)	90 (92.8)	X <sup>2</sup> , p=0.15
<b>Yodo Deficiencia</b>	15 (31.2)	27 (27.8)	X <sup>2</sup> , p=0.67
<b>Tg pre-ablativa</b> (ng/mL) (IC)	32.1 (16.25 – 88.15)	4.2 (1.2 – 28.7)	W+, p=0.00
<b>Tg pre ablativa: n (%)</b>			
<10 ng/mL	6( 21.4)	41 (64.1)	X <sup>2</sup> , p=0.001
10-50 ng/mL	10 (35.7)	15 (23.4)	
> 50 ng/mL	12 (42.8)	8 (12.5)	

(\*) **Fuente:** Base de Datos. **EP/R:** enfermedad persistente/recurrencia; **CPT,** Carcinoma Papilar de Tiroides; **X<sup>2</sup>,** chi cuadrado; **T,** test de Student; **W+,** test de Wilcoxon; **F,** test exacto de Fisher.

*Validación según Estratificaciones estáticas y dinámicas de riesgo de recidiva de CDT, y resultado final:* Tabla 4, Tabla 5, Figura 2.

Usando el coeficiente  $\kappa$  de Cohen, se encontró “muy buena concordancia” entre EDR y EDMR ( $\kappa=0.969$ ), “buena concordancia” entre las estratificaciones de la ATA y SLAT ( $\kappa=0.625$ ), “concordancia pobre” entre ATA o SLAT y EDR ( $\kappa=0.129$  y  $0.148$ , respectivamente), también se halló “concordancia pobre” entre ATA o SLAT y EDMR ( $\kappa=0.064$  y  $0.186$ , respectivamente). Demostrando que la estratificación de riesgo es similar entre las estratificaciones estáticas (ATA y SLAT) y entre las dinámicas (EDR y EDMR), pero difieren significativamente entre ATA o SLAT y EDR y ATA o SLAT y EDMR.

Según la clasificación de riesgo de la ATA, el riesgo de recurrencia/persistencia fue significativamente mayor en el grupo de riesgo alto, que en los grupo de riesgo intermedio y bajo. ( $p=0.006$ ). La categoría riesgo alto tuvo un OR de 6.2 (IC 95% 1.62 - 23.5), un índice Youden de 16.1 y clasificó correctamente a 61.8% de los sujetos. El área bajo la curva (AUC) usando tres categorías fue de 0.575 (IC 95%; 0.48-0.67). Se observa que el VPN es mayor que el VPP.

Según la clasificación SLAT, se encontró diferencia significativa entre las categorías de riesgo y presencia de recurrencia/persistencia ( $p=0.01$ ). La categoría riesgo alto tuvo un OR 3.61 (IC 95% 0.74 – 17.41), un índice Youden de 16.1 y clasificó correctamente al 51.9% de los sujetos. El AUC usando tres categorías fue de: 0.53 (IC 95%; 0.43-0.63). Se observa también que el VPN es mayor que el VPP.

En la EDR, las tasas de EP/ER fueron: 15.6% en el grupo de excelente respuesta, 31.1% en el grupo de respuesta aceptable, y 53.3% en el grupo de respuesta incompleta. Obteniéndose diferencia significativa entre las categorías de riesgo y el resultado al final del seguimiento ( $p=0.000$ ). La categoría respuesta incompleta tuvo un OR 10.1 (IC 95% 3.72-27.36), un índice Youden 37.1%, clasificó correctamente al 72% de los sujetos. El área bajo la curva (AUC) usando tres categorías fue de 0.725 (IC 95%; 0.64-0.82). Se observa también que el VPN es mayor que el VPP.

En la EDRM, las tasas EP/ER se distribuyeron de la siguiente manera: 8.3% en el grupo de respuesta excelente, 19.4% en el grupo de respuesta aceptable y 72.3% en el grupo de respuesta incompleta bioquímica/estructural. De los que recidivaron al final del seguimiento, el 72.3% tuvieron respuesta incompleta a la terapia inicial. En el grupo libre de enfermedad, la respuesta incompleta, aceptable y excelente fue de: 47.3%, 23.7% y 39%, respectivamente. La categoría respuesta incompleta tuvo un OR 9.1 (IC 95% 2.4 – 34.3), un índice Youden 48.4%, clasificó correctamente al 71.6% de los sujetos. El área bajo la curva (AUC) usando tres categorías fue de AUC: 0.65 (IC 95%; 0.54-0.76).

**TABLA 4.** Escalas de riesgo y recurrencia/persistencia de CDT al 8vo año de seguimiento de pacientes atendidos del 2004 – 2005 en el HNERM.

	EP/ER n (%)	No EP/ER n (%)	Total n (%)		HR (IC)
<b>ATA</b>					
<i>Bajo</i>	3 (6.2)	21 (21.7)	24 (16.6)	X <sup>2</sup> ; p=0.006	Ref.
<i>Intermedio</i>	19 (39.6)	47 (48.4)	66 (45.5)		2.82 (0.75-10.61)
<i>Alto</i>	26 (54.2)	29 (29.9)	55 (37.9)		6.27 (1.67-23.50)
<b>LATS</b>					
<i>Muy Bajo</i>	2 (4.1)	10 (10.3)	12 ( 8.3)	X <sup>2</sup> ; p=0.010	Ref.
<i>Bajo</i>	7 (14.6)	33 (34.0)	40 (27.6)		1.06 (0.18-5.94)
<i>Alto</i>	39 (81.3)	54 (55.7)	93 (64.1)		3.61 (0.74-17.41)
<b>EDR</b>					
<i>Excelente</i>	7 (15.6)	53 (61.6)	60 (45.8)	X <sup>2</sup> ; p=0.000	Ref.
<i>Aceptable</i>	14 (31.1)	15 (17.5)	29 (22.1)		7.06 (2.41-20.66)
<i>Incompleta</i>	24 (53.3)	18 (20.9)	42 (32.1)		10.1 (3.72-27.36)
<b>EDRM</b>					
<i>Excelente</i>	3 (8.3)	23 (39.0)	26 (27.4)	X <sup>2</sup> ; p=0.001	Ref.
<i>Aceptable</i>	7 (19.4)	14 (23.7)	21 (22.1)		3.83 (0.84-17.29)
<i>Incompleta</i>	26 (72.3)	22 (47.3)	48 (50.5)		9.06 (2.39-34.27)

(\* **Fuente:** Base de datos. **EP/R:** enfermedad persistente/recurrencia; **ATA:** American Thyroid Association; **LATS:** Latin American Thyroid Society; **EDR:** Estratificación Dinámica de Riesgo; **EDRM:** Estratificación Dinámica de Riesgo Modificada. Ref. Referencia.

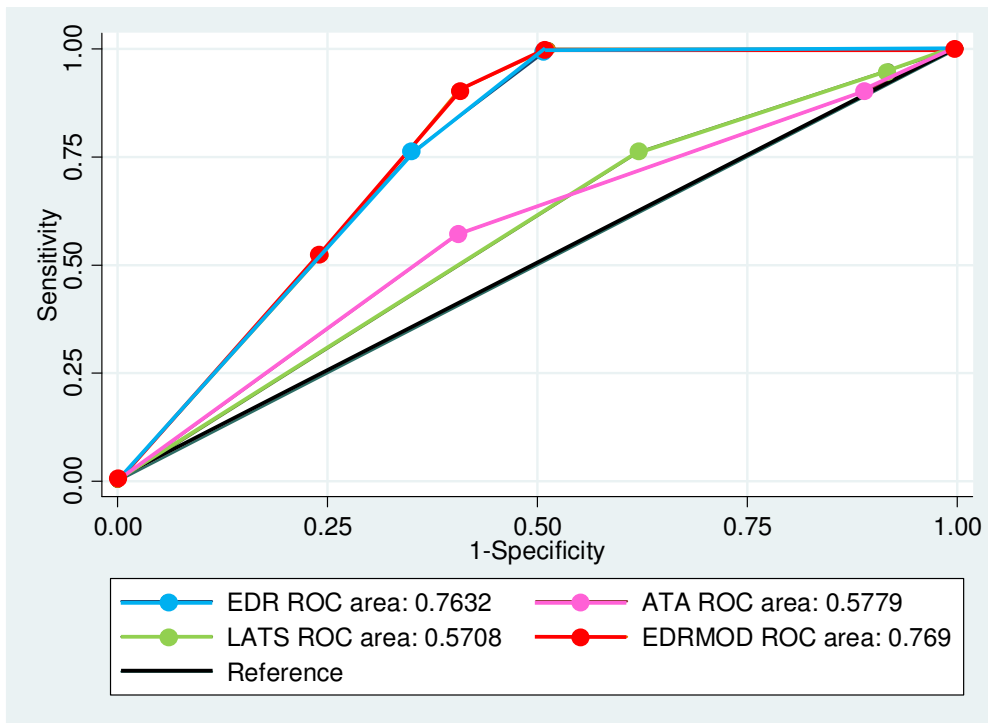
**TABLA 5.** Estimadores de validación diagnóstica de escalas de recurrencia / persistencia al 8vo año de seguimiento de CDT de pacientes atendidos del 2004 – 2005 en el HNERM.

		S	E	I. Youden	Exactitud	VPP	VPN
<b>ATA</b>	Riesgo alto	47.1	69.1	16.1	61.8	43.2	72.3
<b>LATS</b>	Riesgo alto	76.4	39.7	16.1	51.9	38.8	77.1
<b>EDR</b>	Respuesta Incompleta	58.1	79.0	37.1	72.0	58.1	79.0
<b>EDRM</b>	Respuesta Incompleta	83.3	65.1	48.4	71.6	57.1	87.5

(\* **Fuente:** Base de datos. S: sensibilidad, E: especificidad, VPP: valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo



**FIGURA 2.** Curvas ROC para estratificaciones dinámicas y estáticas de recurrencia/persistencia de CDT de pacientes atendidos del 2004 – 2005 en el HNERM.



(\*) Fuente: Base de datos.

## VI. DISCUSIÓN

Es conocida la relevancia de la estimación de riesgo, como manera de guiar la terapia inicial y seguimiento del CDT. Además de las estratificaciones estáticas (ATA, SLAT, ETA) contamos actualmente con las dinámicas (EDR, EDRM), las cuales han complementado el manejo del CDT. El presente estudio describió una cohorte de 145 pacientes, en su mayoría mujeres (90.3%) de 48.3 años, población similar a las utilizadas para validar las escalas dinámicas. Jeon<sup>17</sup>, (87% mujeres con edad media de 46.2 años); Castagna et al<sup>18</sup>, (73.4% mujeres con edad promedio de 46.4 años); y Tuttle<sup>16</sup>, (68% mujeres con edad media de 46 años). Así mismo se encontró que, el CPT es el más frecuente (95.2%), seguido por el CFT (4%); de los pacientes con CFT el 66.7% provenía de lugares de conocida yodo deficiencia. Es conocida la relación entre yodo deficiencia y CFT, pero también es real la tendencia mundial de disminución de la frecuencia de CFT. Pudiendo especular que las altas tasas de yodación recientes puedan influir en su reducción<sup>27,28</sup>.

Se observó que más del 50% de la muestra recidivaron a los 2 años del tratamiento inicial, posteriormente la tasa de recidiva es significativamente menor y se mantiene baja. Jeon et al, describe que el 40% recidiva de alguna manera (por bioquímica o por imagenología) a los 2 años de seguimiento. Al final del seguimiento se encontraron 66.9% pacientes libres de enfermedad, con proporciones menores en los grupo de persistencia bioquímica, estructural o de recurrencia; como las observadas por Tuttle et al<sup>16</sup> y Jeon et al<sup>17</sup>.

En el resultado final se encontró que, más de la mitad de pacientes estuvieron libres de enfermedad, observándose una mortalidad relacionada con CDT de 6 (4%), de los cuales 66.6% fueron clasificados como estadio IV, resultados coherentes con aseveraciones previas de que el estadiaje TNM predice mortalidad, basado en la presentación inicial: tamaño y extensión tumoral, presencia de metástasis ganglionar, y la presencia de metástasis a distancia<sup>10</sup>.

Hubo diferencia significativa entre el promedio de Tg pre ablativa. Heemstra et al, determina que la Tg pre ablativa es un indicador pronóstico independiente de

enfermedad libre de remisión, plantea como punto de corte de 27.5 ng/mL, con VPP de 98%; asimismo refiere que ésta Tg y la de 6 meses post ablación son marcadores independientes de muerte.

Al evaluar las cuatro escalas, todas predicen la probabilidad de persistencia/recurrencia de manera creciente de acuerdo a mayor categoría. Se observó también, que ambas estratificaciones estáticas tienen buena concordancia entre ellas, con lo cual ambas pueden ser empleadas en la determinación de riesgo y definir el manejo inicial según categoría, recomendación dada también por Pitoia et al año 2013.

En cuando a la validez de las estratificaciones empleadas con la finalidad de predecir el pronóstico del CDT, se observó que las estratificaciones estáticas (ATA/SLAT) presentaron sensibilidad, especificidad y VPP muy bajos, con una curva de ROC cercana a la línea de no discriminación, por lo que se infiere que estas estratificaciones no tienen una buena capacidad predictiva, sin embargo ambas presentan buen VPN, con lo cual si se categorizaría como bajo o muy bajo, se podrían tomar consideraciones terapéuticas menos exhaustivas.

Las estratificación dinámica de riesgo de recidiva de CDT, fue propuesta inicialmente por Tuttle et al 2010<sup>(16)</sup>, y posteriormente con algunas variantes en los criterios de clasificación, por Jeon et al 2014<sup>(17)</sup>. Estos sistemas de clasificación evalúan el estatus clínico de la enfermedad, los niveles séricos de Tg, y los resultados de imagenología. Los niveles de Tg sérica es un marcador tumoral bien conocido en CDT, Jeon et al mostraron que cerca del 1% de los pacientes con CDT que presentaron Tg estimulada < 1ng/ml un año después del tratamiento inicial, presentaron enfermedad persistente/recurrente. Sin embargo, el valor pronóstico de la medición de Tg, se ve limitada ante la presencia de anticuerpo anti-Tg, debido a los falsos negativos, debido a la interferencia de los AcTg con el ensayo inmunométrico; motivo por el cual Tuttle et al, no incluyeron en su muestra a pacientes con AcTg (+), sin embargo el grupo coreano de Jeon et al propuso una estratificación donde incluye a los pacientes AcTg (+) sugiriendo que los cambios séricos de AcTg podrían ser indicadores pronósticos durante el postoperatorio

temprano, incluyendo dentro de las características de estratificación a la presencia de AcTg validando en su cohorte dicha estratificación.

Las estratificaciones dinámicas (EDR/EDRM) presentaron buena sensibilidad y VPN y con un área bajo la curva de 0.77 y 0.78 respectivamente, por lo cual se podrían utilizar en la discriminación de recidiva; previamente comprobado por Tuttle et al <sup>16</sup> y Castagna et al <sup>18</sup>, con la EDR a los 2 y 6-12 meses post-terapia inicial, respectivamente. Jeon et al plantea la EDRM, con la finalidad de incluir a los pacientes con anticuerpos anti-Tg, donde determinaron en 715 pacientes, el riesgo relativo de recurrencia de cada una de las categorías, comprobado su utilidad y potencial utilización en el seguimiento y manejo de CDT.

El presente estudio demuestra que las estratificaciones dinámicas de riesgo, tanto la planteado por Tuttle et al como la planteada por Jeon et al; estiman efectivamente el riesgo de persistencia/recurrencia en pacientes con CDT. La mayoría de los respondedores excelentes en la EDRM, no experimentaron recidiva al final del seguimiento, mientras que sí se confirmó recidiva/persistencia en algún momento del seguimiento en 72.9% de los respondedores incompletos tanto bioquímicos como estructurales, y un 54.2% al final del seguimiento. Siendo que la mayoría de los respondedores excelentes en la EDR, no experimentaron recidiva al final del seguimiento o en cualquier momento del seguimiento, mientras que sí se confirmó recidiva en algún momento del seguimiento, en 76.2% de los respondedores incompletos, y en 57.1% al final del seguimiento.

Como limitaciones se tuvo que la evaluación de recurrencia / persistencia fue cada 2 años, ya que muchos pacientes no reunían información suficiente para evaluar recurrencia/persistencia en forma anual, sea por causa del paciente o por el médico evaluador (ej. la falta de Tg estimulada o el dosaje de AcTg). Se trabajó con los pacientes que continuaron el seguimiento, y los que respondieron al llamado para saber su resultado final, trabajando con un pérdida de pacientes aproximada del 40%. Las escalas de riesgo no son dicotómicas, todas tienen 3 categorías y para hallar la validación se tuvo que convertir en dos. Aclarando que la categoría escogida tuvo el mayor índice Youden y exactitud. Es necesario un mayor tamaño

muestral ya que muchos OR muestran no significancia con alta probabilidad de error tipo II.

Finalmente las estratificaciones estáticas tienen su utilidad en la elección de terapia inicial y en la determinación de estados libres de enfermedad. Las estratificaciones dinámicas, tanto EDR como EDRM predicen de mejor manera que las anteriores, la recurrencia/persistencia de CDT, lo cual permitiría brindar un manejo más relacionado con el riesgo, y evitar las posibles complicaciones del tratamiento, como las complicaciones debidas a la supresión prolongada de TSH como: las cardíacas (taquicardia, fibrilación auricular o aumento de la masa ventricular) y las esqueléticas (osteoporosis) <sup>30</sup>. Una aproximación más exacta del pronóstico, lleva a un manejo más acorde, con lo cual se logrará optimizar la terapia, maximizando el tratamiento del cáncer y minimizando la morbilidad de los efectos adversos del hipertiroidismo manifiesto y subclínico es decir un tratamiento del CDT centrado en el paciente.

## **VII. CONCLUSIONES**

- Las estratificaciones dinámicas son válidas para la determinación del pronóstico a largo plazo, pueden ser empleadas en la población presentada.
- La mitad de los pacientes recidivan en los 2 primeros años de seguimiento, por lo que es de relevancia reclasificar a los pacientes en este punto del seguimiento.
- Las estratificaciones dinámicas (EDR/EDRM) de riesgo predicen con mayor exactitud el resultado final, que las estratificaciones estáticas (ATA/SLAT).
- De los parámetros evaluados, la Tg pre ablativa presenta asociación significativa con el resultado final.

## **VIII. RECOMENDACIONES**

- Se recomienda tomar en cuenta un solo protocolo de manejo inicial según categoría de riesgo en ATA/SLAT y de seguimiento según EDR/EDRM, con la finalidad de brindar manejo más individualizado y con menores complicaciones derivadas del tratamiento recibido.
- Realizar curvas de estados libres de enfermedad según todas las categorías de riesgo de EDMR.

## IX. BIBLIOGRAFIA

1. Pacini F, Castagna MG, Brilli L, Pentheroudakis G. On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 21 (Supplement 5): v214–v219, 2010.
2. National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Review 1975–2010. [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2010/results\\_merged/sect\\_26\\_thyroid.pdf](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/results_merged/sect_26_thyroid.pdf).
3. Oré J, Otárola M. Patología maligna tiroidea. Hospital Sabogal, Callao. *Anales de la Facultad de Medicina* Vol. 65, N° 1 – 2004.
4. <http://www.inen.sld.pe/portal/estadisticas/datos-epidemiologicos.html>. Página oficial INEN.
5. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *THYROID* Volume 19, Number 11, 2009.
6. Smallridge RC, Ain KB, Asa SL, et al. American Thyroid Association Guidelines for Management of Patients with Anaplastic Thyroid Cancer. *THYROID* Volume 22, Number 11, 2012.
7. Aschebrook-Kilfoy, Ward MH, Sabra MM, Devesa SS. Thyroid Cancer Incidence Patterns in the United States by Histologic Type, 1992–2006. *THYROID* Volume 21, Number 2, 2011.
8. Oertel YC. Classification of Thyroid Malignancies. En: Wartofsky L, Van Nostrand D editores. *Thyroid Cancer A Comprehensive Guide to Clinical Management*. Second Edition. Washington: Humana Press; 2006. p. 85-86.
9. Lloyd RV, Buehler D, Khanafshar E. Papillary Thyroid Carcinoma Variants. *Head and Neck Pathol* (2011) 5:51–56.
10. AJCC Cancer Staging Manual. Seventh edition. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, Eds. New York: Springer-Verlag; 2010.
11. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Hauger BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009 19 1167–1214.

12. DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M & Straus FH. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1990 71 414–424.
13. Cady B & Rossi R. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 1988 104 947–953.
14. Brierley JD, Panzarella T, Tsang RW, Gospodarowicz MK & O’Sullivan B. A comparison of different staging systems predictability of patient outcome. Thyroid carcinoma as an example. *Cancer* 1997 79 2414–2423.
15. Lang BH, Lo CY, Chan WF, Lam KY & Wan KY. Staging systems for papillary thyroid carcinoma: a review and comparison. *Annals of Surgery* 2007 245 366–378.
16. Tuttle RM, Tala H, Shah J, Leboeuf R, Ghossein R, et al. Estimating Risk of Recurrence in Differentiated Thyroid Cancer After Total Thyroidectomy and Radioactive Iodine Remnant Ablation: Using Response to Therapy Variables to Modify the Initial Risk Estimates Predicted by the New American Thyroid Association Staging System. *THYROID* Volume 20, Number 12, 2010.
17. Jeon MJ, Kim WG, Park WR, Han JM, Kim TY, Song DE, Chung D, Ryu JS, Hong SJ, Shong YK, Kim WB. Modified dynamic risk stratification for predicting recurrence using the response to initial therapy in patients with differentiated thyroid carcinoma. *European Journal of Endocrinology* (2014) 170, 23–30.
18. Castagna MG, Maino F, Cipri C, Belardini V, Theodoropoulou A, Cevenini G, Pacini F. Delayed risk stratification, to include the response to initial treatment (surgery and radioiodine ablation), has better outcome predictivity in differentiated thyroid cancer patients. *European Journal of Endocrinology* (2011) 165 441–446.
19. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JWA, Wiersinga W and the European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *European Journal of Endocrinology* (2006) 154 787-803.
20. Callender GG, Carling T, Christison-Lagay E, Udelsman R. Surgery for Thyroid Cancer. *Endocrinol Metab Clin N Am* 43 (2014) 443-458.
21. Ross DS. Predicting Outcome in Patients with Thyroid Cancer. *J Clin Endocrinol Metab*, December 2013, 98(12):4673–4675.



22. Yang L, Shen W, Sakamoto N. Population-based study evaluating and predicting the probability of death resulting from thyroid cancer and other causes among patients with thyroid cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2013 31 468–474.
23. Pitoia F, Ward L, Wohllk N, Friguglietti C, Tomimori E, Gauna A, Camargo R, Vaisman M, Harach R, Munizaga F, Corigliano S, Pretell E, Niepomnyszcz H. Recommendations of the Latin American Thyroid Society on diagnosis and management of differentiated thyroid cáncer. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2009; 53/7.
24. Pitoia F, Bueno F, Urciuoli C, Abelleira E, Cross G, Tuttle M. Outcomes of Patients with Differentiated Thyroid Cancer Risk-Stratified According to the American Thyroid Association and Latin American Thyroid Society Risk of Recurrence Classification Systems. *THYROID* Volume 23, Number 11, 2013.
25. Solidoro A. Cáncer en el Perú del 2000: Hechos, cifras, realidades. *Diagnóstico* 2001; 40 (6).
26. Yovera MA. Cáncer Diferenciado de Tiroides: Evolución a 5 años según estadio inicial y respuesta a terapia estándar dos años después. UNMSMtesis2011.
27. Pretell EA & Higa AM. Eliminación sostenida de los desórdenes por deficiencia de yodo en Perú: 25 años de experiencia. *Acta Med Per* 25(3) 2008.
28. Grebe SKG, Hay ID. Follicular thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1996; 24:761-801.
29. Heemstra KA, Liu Y, et al. Serum thyroglobulin concentrations predict disease-free remission and death in differentiated thyroid carcinoma. *Clinical Endocrinology* (2007) 66, 58–64.
30. Miller BS & Doherty G. An examination of recently revised differentiated thyroid cancer guidelines. *Current Opinion in Oncology Issue: Volume 23(1), January 2011, p 1–6.*

## **X. GLOSARIO**

**ATA-** *American Thyroid Assotiation*

**SLAT-** *Sociedad Latinoamericana de Tiroides*

**CDT-** Carcinoma Diferenciado de Tiroides

**CPT-** Carcinoma Papilar de Tiroides

**CFT-** Carcinoma Folicular de Tiroides

**EDR-** Estratificación Demorada de Riesgo

**EDRM-** Estratificación Dinámica de Riesgo Moderada

**ER/P-** Enfermedad Recurrente/persistente

**S-** Sensibilidad

**E-** Especificidad

**FP-** Falsos Positivos

**FN-** Falsos Negativos

**VPP-** Valor Predictivo Positivo

**VPN-** Valor Predictivo Negativo

**AUC-** Área debajo de la Curva

## XI. ANEXOS

### ANEXO 1

**Ficha de recolección de datos**

Nombre: \_\_\_\_\_ Edad al dx: \_\_\_\_\_ Sexo: M      F  
 Lug Nac: \_\_\_\_\_ Lug Proc: \_\_\_\_\_

---

**Tratamiento quirúrgico inicial** : Fecha: \_\_\_\_\_

Disección recurrencial: a) no se hizo      b) Ipsilateral      c) Bilateral  
 Disección lateral: a) no se hizo      b) Ipsilateral modific      c) ipsilateral radical.  
 Extensión: a) no exten      b) M. pretiroideos      c) TCSC, tráquea, esófago, laringe,  
 Nerv laríngeo      d) Carótida, mediastino, fascia prevertebral

**Anatomía Patológica** : Tamaño: \_\_\_\_\_

a) Pap clásica      b) Pap folicular      c) Pap cel. altas      d) Papilar otras \_\_\_\_\_  
 e) Folicular      f) Folicular Hürthle

Invasión de capsula: embolia linfática, embolia vascular, extensión tej blandos.  
 Ganglios: Grupo I: \_\_\_\_ II: \_\_\_\_ III: \_\_\_\_ IV: \_\_\_\_ V: \_\_\_\_ VI: \_\_\_\_ VII: \_\_\_\_ . Otros: Bocio Hashimoto.

**Tiroglobulina preablativa** : \_\_\_\_\_

**I<sup>131</sup> ablativa** : Dosis: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_ RCT post: \_\_\_\_\_ Día: \_\_\_\_\_

**Estadíaie TNM** : T: \_\_\_\_ N: \_\_\_\_ M: \_\_\_\_ . Estadio: \_\_\_\_\_

**Estratificación Estática:**

ATA : BAJO , INTERMEDIO , ALTO  
 LATS : MUY BAJO , BAJO , ALTO

**Seguimiento:**

	1er	2do	3er	4to	5to	6to	7mo	8vo
Año								
TG no estimulada								
TG estimulada								
Ac anti-TG								
Eco lecho, ganglios								
BAAF lecho, ganglios								
TAC cerebro/cerv/tórax								
RMN cerebro/cerv/tórax								
RCT dx								
Qx: disección gang recur/later, extir tumor								
Fecha:								
AP qx:								
I131-fecha								
RCT post/día								

**Estratificación Dinámica Modificada:**

a) Excelente      b) Aceptable      c) Incompleta Bioquímica      d) Incompleta Estructural

**Resultado Final:** Años de seguimiento: \_\_\_\_\_

a) No enf.      b) Persist BQ      c) Persist ESTR      d) Recurrencia  
 e) Fallecido. Año: \_\_\_\_ Causa: rel a Ca Tiroides. Otras causas: \_\_\_\_\_

Dosis acumulada I131: \_\_\_\_\_

RT: a) No      b) Cerebro      c) Cervical      d) Tórax.  
 Reoperado: a) No      b) Una vez      c) Dos veces.

## ANEXO 2

### CLASIFICACIÓN TNM PARA CDT

T <sub>1</sub>	Tumor de 2 o más cm de diámetro.
T <sub>2</sub>	Tumor primario de >2 a 4 cm de diámetro.
T <sub>3</sub>	Tumor primario de >4 cm de diámetro limitado a la tiroides o con mínima extensión extratiroidea.
T <sub>4a</sub>	Tumor de cualquier tamaño que se extiende más allá de la cápsula tiroidea e invade tejido celular subcutáneo, laringe, tráquea, esófago o nervio laríngeo recurrente.
T <sub>4b</sub>	Tumor invade la fascia pre vertebral o envuelve a la arteria carótida o a los vasos mediastinales.
T <sub>x</sub>	Tumor primario de tamaño desconocido, pero sin invasión extratiroidea.
N <sub>0</sub>	No metástasis a ganglios linfáticos.
N <sub>1a</sub>	Metástasis a ganglios del grupo VI (pre traqueales y pre laríngeos o Delfianos)
N <sub>1b</sub>	Metástasis ganglionar cervical unilateral, bilateral, contralateral o del mediastino superior.
N <sub>x</sub>	Ganglios no evaluados durante la cirugía.
M <sub>0</sub>	No metástasis a distancia.
M <sub>1</sub>	Metástasis a distancia.
M <sub>x</sub>	No evaluación de metástasis a distancia.

#### ESTADIOS:

	Edad < 45 años	Edad > 45 años
Estadio I	Cualq T, Cualq N, M <sub>0</sub>	T <sub>1</sub> , N <sub>0</sub> , M <sub>0</sub>
Estadio II	Cualq T, Cualq N, M <sub>1</sub>	T <sub>2</sub> , N <sub>0</sub> , M <sub>0</sub>
Estadio III		T <sub>3</sub> , N <sub>0</sub> , M <sub>0</sub> T <sub>1</sub> , N <sub>1a</sub> , M <sub>0</sub> T <sub>2</sub> , N <sub>1a</sub> , M <sub>0</sub> T <sub>3</sub> , N <sub>1a</sub> , M <sub>0</sub>
Estadio IVA		T <sub>4a</sub> , N <sub>0</sub> , M <sub>0</sub> T <sub>4a</sub> , N <sub>1a</sub> , M <sub>0</sub> T <sub>1</sub> , N <sub>1b</sub> , M <sub>0</sub> T <sub>2</sub> , N <sub>1b</sub> , M <sub>0</sub> T <sub>3</sub> , N <sub>1b</sub> , M <sub>0</sub> T <sub>4a</sub> , N <sub>1b</sub> , M <sub>0</sub>
Estadio IVB		T <sub>4b</sub> , Cualq N, M <sub>0</sub>
Estadio IVC		Cualq T, Cualq N, M <sub>1</sub>

(\* Fuente: AJCC Cancer Staging Manual, Seven Edition <sup>(10)</sup>)

### ANEXO 3

#### RIESGO DE RECURRENCIA SEGÚN ATA

RIESGO BAJO	RIESGO INTERMEDIO	RIESGO ALTO
<p>Todos los criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• No metástasis local o a distancia</li> <li>• Todo tejido macroscópico eliminado</li> <li>• No invasión locorregional</li> <li>• Histología no agresiva</li> <li>• No invasión vascular</li> <li>• Ausencia de captación fuera del lecho tiroideo.</li> </ul>	<p>Uno o más criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Invasión tumoral microscópica a tejido blando peri tiroideo</li> <li>• N<sub>1</sub></li> <li>• Captación fuera del lecho tiroideo</li> <li>• Histología agresiva o invasión vascular.</li> </ul>	<p>Uno o más criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Invasión tumoral macroscópica.</li> <li>• Resección incompleta o con residuo tumoral.</li> <li>• M<sub>1</sub></li> </ul>

(\* Fuente: American Thyroid Association, 2009 <sup>(5)</sup>)

### ANEXO 4

#### RIESGO DE RECURRENCIA SEGÚN SLAT

RIESGO MUY BAJO	RIESGO BAJO	RIESGO ALTO
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Microcarcinoma, unifocal sin extensión más allá de la cápsula tiroidea.</li> <li>• T1 &lt; 1cm</li> <li>• N<sub>0</sub>, M<sub>0</sub></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumor uni o multifocales (T1 &gt; 1cm, multifocal T1o T2.</li> <li>• N<sub>0</sub>, M<sub>0</sub></li> <li>• Haber eliminado todo el tejido tumoral macroscópico</li> <li>• Ausencia de captación fuera del lecho tiroideo</li> <li>• Histología no agresiva</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt; 45 años</li> <li>• T3-T4, N1</li> <li>• Tumor residual postquirúrgico/Enfermedad persistente</li> <li>• Extensión más allá de la cápsula</li> <li>• M1</li> <li>• Histología agresiva (células altas, columnares, etc.)</li> </ul>

(\* Fuente: Latin American Thyroid Society, 2009 <sup>(24)</sup>)

## ANEXO 5

ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO DINÁMICA MODIFICADA	
Respuesta Excelente	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tg estimulada &lt; 1 ng/mL,</li> <li>- AcTg &lt; 60 UI/mL y</li> <li>- Ausencia de metástasis.</li> </ul>
Respuesta Aceptable	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ausencia de imágenes (RCT, ecografía cervical o tomografías) compatibles con metástasis,</li> <li>- Tg estimulada: 1-10 ng/mL, o</li> <li>- AcTg &gt; 60 UI/mL.</li> </ul>
Respuesta Incompleta Bioquímica	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tg estimulada: &gt; 10 ng/mL sin evidencia de lesiones metastásicas estructurales.</li> </ul>
Respuesta Incompleta Estructural	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sospecha de enfermedad persistente o recurrente en imágenes.</li> </ul>

(\* **Fuente:** European Journal of Endocrinology, 2014 <sup>(17)</sup>)

## ANEXO 6

RESULTADOS AL FINAL DEL SEGUIMIENTO	
No evidencia clínica de enfermedad	Tg no estimulada < 1 ng/mL, Ausencia de metástasis (ecografía cervical, RCT, TC, PET-CT, u otros)
Persistencia de Enfermedad (Bioquímica)	Tg estimulada o suprimida: > 1 ng/mL, y Ausencia de imágenes (RCT, ecografía cervical o tomografías) compatibles con metástasis.
Persistencia de Enfermedad (Estructural)	Tejido maligno comprobado por cito o patología, y/o altamente sospechoso de lesiones metastásicas por estudios de imágenes como: ecografía cervical, RCT, o PET-CT.
Recurrencia de enfermedad	Tg estimulada o suprimida: > 1 ng/mL, e Imágenes (RCT, ecografía cervical o tomografías) compatibles con metástasis Después de un periodo de no evidencia clínica de enfermedad.
Mortalidad	Registrados como fallecidos, y evidencia de muerte por CDT.

(\* **Fuente:** Tuttle RM, 2010 <sup>(16)</sup>)

