



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES EN NIÑOS Y
ADOLESCENTES DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA:
SERIE DE CASOS**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:

ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A :

DRA. CECILIA GÓMEZ GUTIÉRREZ

TUTORES DE TESIS:

DR. CARLOS ROBLES VALDÉS

DR. RAÚL CALZADA LEÓN

DR. IGNACIO MORA MAGAÑA

Me en C. CHIHARU MURATA



PARA SUBESPECIALIDADES

TITULO DE LA TESIS:

CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES EN NIÑOS Y ADOLESCENTES DEL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA: SERIE DE CASOS.

DR. JOSE N. REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DRA. MIRELLA VAZQUEZ RIVERA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO

DR. CARLOS ROBLES VALDÉS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO

DR. CARLOS ROBLES VALDÉS
TUTOR DE TESIS

DR. RAUL CALZADA LEÓN
COTUTOR

DR. IGNACIO MORA MAGAÑA
TUTOR METODOLÓGICO

CONTENIDO

INDICE	PÁGINA
I. Abreviaturas	1
II. Resumen	2
III. Marco teórico	3
Patología	5
Etiología y patogénesis	9
Presentación clínica	10
Estadificación	11
Evaluación prequirúrgica	12
Tratamiento	15
Seguimiento	17
Antecedentes	19
IV. Pregunta de investigación	26
V. Justificación	26
VI. Objetivos	27
VII. Material y métodos	
Diseño del estudio	28
Variables	28
Población objetivo	28
Criterios de selección	29
Análisis estadístico	30
VIII. Aspectos éticos	31

IX. Resultados	32
XI. Discusión	36
XII. Conclusiones	39
XII. Bibliografía	40
XIII. Gráficas	43
XIV. Cuadros	45
XV. Anexos	47

AGRADECIMIENTOS

A Dios por el regalo de la vida

A mis padres y hermanos por su apoyo incondicional

A Iván por estar a mi lado

A mis profesores por compartir sus conocimientos

A los niños por su sonrisa y enseñanza

ABREVIATURAS

BAAD	Biopsia por aspiración con aguja delgada
CDT	Carcinoma diferenciado de tiroides.
CPT	Carcinoma papilar de tiroides.
HLA	Antígeno leucocitario humano.
IRM	Imagen de resonancia magnética.
PAX8	Paired box gene.
PPARG	Peroxisome proliferator-activated receptor.
TAC	Tomografía axial computarizada.
TNM	Clasificación Tumor, node, metastasis.
TSH	Hormona estimulante de la tiroides.

RESUMEN

INTRODUCCION

El carcinoma tiroideo representa 0.5 – 1.5% de las neoplasias malignas en niños y adolescentes. El carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) es una neoplasia maligna poco frecuente en la edad pediátrica, tiene un pronóstico favorable a pesar de la frecuencia relativamente alta de metástasis ganglionares y a distancia al momento del diagnóstico. Aproximadamente entre el 60 y 80% de los niños con carcinoma diferenciado de tiroides se presenta con alguna masa cervical central o lateral en los que se reporta células tiroideas metastásicas. Un tercio tienen extensión extracapsular y 10 % metástasis. El reconocimiento temprano de la patología y de la invasión permite un tratamiento oportuno que incluye tiroidectomía total o subtotal, y resección ganglionar del compartimiento central.

OBJETIVO: Describir las características clínicas e histológicas en el carcinoma diferenciado de tiroides en niños y adolescentes del Instituto Nacional de Pediatría.

DISEÑO DE ESTUDIO: Observacional, transversal, retrolectivo, descriptivo.

METODOS: Se solicitó en el archivo clínico y en el servicio de Patología los números de expediente de los pacientes con diagnóstico de carcinoma diferenciado de tiroides. Se revisaron los expedientes para obtener los datos necesarios para este proyecto.

Análisis: Se utilizó estadística descriptiva, frecuencias e el intervalo de confianza de 95% de la Razón de Momios. Cuando el análisis de frecuencia resultó ser inestable por el tamaño de muestra insuficiente se utilizó la prueba exacta de Fisher. Se construyó el modelo de regresión logística múltiple para determinar la significancia estadística y razón de momios ajustadas. El nivel de α se estableció como 0.05 con los efectos principales y 0.15 con la interacción.

RESULTADOS: De un total de 30 pacientes 21 (70%) fueron de sexo femenino y 9 (30%) del sexo masculino con relación 2:1. La edad media fue de 11 ± 2.7 años

Las variantes histológicas encontradas fueron: Carcinoma papilar 29 (97%) y folicular 1 (3%). Al diagnóstico, 28 (93%) presentaron metástasis a ganglios regionales, 9 (30%) en mediastino y 6 (20%) en pulmón. Durante el seguimiento un total a 11 (37%) casos tuvieron metástasis. Se observa tendencia a la asociación de los siguientes factores con metástasis pulmonares: adenopatía al diagnóstico ($p=0.1061$), invasión capsular ($p=0.0538$) así como la invasión vascular ($p=0.0467$) pero no fueron estadísticamente significativos (Cuadro 1).

La invasión a tejidos blandos peritiroideos fue estadísticamente significativa ($p=0.0039$) lo que representa mayor riesgo para presentar metástasis pulmonares.

CONCLUSIONES: A pesar de que el carcinoma diferenciado de tiroides es más agresivo en la etapa pediátrica el pronóstico y la sobrevida es bueno.

CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES EN NIÑOS Y ADOLESCENTES DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA: SERIE DE CASOS.

MARCO TEÓRICO

El carcinoma tiroideo representa 0.5 – 1.5% de las neoplasias malignas en niños y adolescentes. En Alemania se esperan de 10 – 30 casos por año. El hallazgo histológico más frecuente en este grupo de edad es el cáncer diferenciado de tiroides (CDT) de los subtipos papilar y folicular (90%). Ocurre más frecuentemente en niñas que en niños 2:1, con edad media de presentación entre los 12 y 13 años de edad (Thompson, 2004), (Danese, 1997), (Yamashita, 2007).

Se estima que la incidencia anual de tumores de tiroides en pacientes pediátricos en los Estados Unidos es de 5 casos por millón. (Okada, 2006).

Aproximadamente se diagnosticaron 20,000 casos nuevos de cáncer tiroideo en el 2004 en Estados Unidos, que provocaron 1200 muertes. El carcinoma papilar de tiroides (CPT) y el carcinoma folicular constituyeron más del 90% de los casos tanto en niños como en adultos. En niños el carcinoma papilar y su variante folicular se presentan en el 90% de los casos. (Thompson, 2004)

La relación mujer/hombre en el carcinoma diferenciado de tiroides varía con la edad 1:6 para edades de 5 a 9 años, 1:1 de 10 a 14 años, y 5:2 para edades de 15-19. El pico de mayor incidencia es entre los 15 y 19 años.

Aproximadamente el 3% de los carcinomas papilares de tiroides son de presentación familiar (Thompson, 2004).

El carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) es una neoplasia maligna poco frecuente en la edad pediátrica, tiene un pronóstico favorable a pesar de la

frecuencia relativamente alta de metástasis ganglionares y a distancia al momento del diagnóstico (Kenneth, 2003). El carcinoma papilar de tiroides se asocia con mayor frecuencia a metástasis locales y a distancia que en adultos, aunque la mortalidad es baja. (Thompson, 2004)

Debe sospecharse neoplasia de tiroides cuando se encuentra un nódulo tiroideo solitario en las primeras 2 décadas de la vida.

Clasificación de neoplasias tiroideas de la OMS

I.- Adenomas

A. Follicular

- 1.- Variante coloide
- 2.- Embrional
- 3.- Fetal
- 4.- Variante de células de Hürtle

B. Papilar (probablemente maligna)

C. Teratoma

II.- Tumores malignos

A. Diferenciado

- 1.- Adenocarcinoma papilar
 - a.- Adenocarcinoma papilar puro
 - b.- Carcinoma papilar y folicular mixto (incluyendo variante de células altas, folicular, oxifilico, sólido)
- 2.- Adenocarcinoma follicular (variante adenoma maligno, carcinoma oxifilico, carcinoma de células claras, carcinoma insular)

B. Carcinoma medular

C. Indiferenciado

- 1.- Células pequeñas (debe diferenciarse de linfoma)
- 2.- Células gigantes
- 3.- Carcinosarcoma

D. Misceláneo

- 1.- Linfoma, sarcoma
- 2.- Carcinoma epidermoide de células escamosas
- 3.- Fibrosarcoma
- 4.- Carcinoma mucoepitelial
- 5.- Tumores metastásicos

Dentro del grupo del carcinoma papilar de tiroides la OMS describe alrededor de 15 variantes histológicas. La importancia en el reconocimiento de las mismas radica por una parte, en su relación con el pronóstico (la variante de células altas y células columnares se ha asociado con tumores más agresivos), y por su distinción de otros tumores tiroideos como la variedad folicular que a menudo se diagnosticaba como carcinoma folicular (Veermer-Mens 2006).

PATOLOGÍA

El CPT se presenta como una masa firme, parcialmente encapsulada o sin cápsula. Puede presentar calcificaciones y áreas quísticas. El CPT puede tener una mezcla de patrones de crecimiento tanto folicular como papilar pero son las características del núcleo las más significativas (Thompson, 2004).

La característica celular más importante en el diagnóstico del carcinoma papilar de tiroides es el patrón nuclear caracterizado por: núcleos agrandados, ovales o elongados, traslapados, claros, con hendiduras y pseudoinclusiones. (Veermer-Mens 2006).

El CPT presenta de manera típica áreas de necrosis periférica o esclerosis central, invade la vía linfática lo que produce lesiones multifocales más allá de la glándula en el 30-80% de los casos. La invasión a ganglios explica la alta incidencia de metástasis regionales. Puede invadir estructuras vecinas como la

vía aérea, vasos sanguíneos y nervios regionales lo que incrementa la morbilidad. El CPT también invade pulmón por vía linfática e invasión vascular y el algunos casos afecta hueso (Thompson, 2004).

Los tipos de tumor pueden describirse en variantes morfológicas basadas en patrones de crecimiento y en las estructuras predominantes. En el carcinoma papilar de tiroides las variantes más comunes son: clásica, folicular y sólida. La morfología clásica se observa con frecuencia en adolescentes mientras que variedad sólida se presenta más comúnmente en menores de 10 años (Yamashita, 2007).

La variante folicular del CPT se presenta frecuentemente en niños (20-25%). Estas lesiones aparecen encapsuladas, tienen patrón de crecimiento folicular, pero las características nucleares son típicas del CPT (Thompson, 2004) (Jeffrey, 2006).

La variante folicular de CPT comparte la presencia de folículos con el adenoma y carcinoma folicular de tiroides. Cuando esta variante no está encapsulada y afecta el parénquima adyacente o toda la tiroides no presenta dificultad para el diagnóstico de carcinoma, sin embargo, si presenta cápsula, la clave para el diagnóstico son las características nucleares (pseudoinclusiones, hendiduras, núcleos claros) lo cual puede dificultar el diagnóstico y constituir un dilema para el tratamiento y el seguimiento (Jeffrey, 2006).

En un estudio en el que se revisaron 78 casos de carcinoma papilar variante folicular se reportó que el 78% presentó tumor encapsulado y 22% no encapsulado. La presencia de metástasis fue significativamente mayor en los pacientes con tumor no encapsulado. Los pacientes con tumor encapsulado presentaron menor incidencia de extensión extratiroidea y de márgenes positivos. En este estudio se sugiere que los pacientes con carcinoma papilar variante

folicular con tumor encapsulado tienen mejor pronóstico y pueden tratarse solo con lobectomía debido a que no desarrollaron diseminación linfática o recurrencia (Jeffrey, 2006).

En otros estudios se no se ha encontrado que existan diferencias estadísticamente significativas al comparar la variedad folicular del carcinoma papilar vs carcinoma papilar puro (Passler, 2003)(Jamal, 2003).

La variedad esclerosante difusa causa bocio, afecta ambos lóbulos y produce un tumor calcificado (Thompson, 2004).

El carcinoma folicular puro es raro en niños. Son tumores encapsulados con patrón de crecimiento folicular y carecen de las características nucleares del CPT. La diseminación sanguínea es la más frecuente y por esta vía invade pulmón y hueso. Los trombos tumorales en los vasos sanguíneos son una característica frecuente. Los subtipos insular, sólido o trabecular son raros. En niños la mayoría de los tumores foliculares son menores de 4 cm con invasión capsular y vascular mínima por lo que la recurrencia y mortalidad es mínima (Thompson, 2004).

Algunos subtipos histológicos del carcinoma papilar de tiroides se han asociado con un curso clínico más agresivo, incluyendo la variante de células claras que representa del 5 al 10% de todos los casos de carcinoma papilar de tiroides y se caracteriza por células con altura 2 veces mayor al ancho de la célula en más del 30% del tumor. Estas células típicamente contienen citoplasma eosinofílico con núcleos orientados hacia la membrana basal, a menudo presentan características de tumores bien diferenciados incluyendo papilas, hendiduras nucleares, cuerpos de psamoma, invaginaciones citoplásmicas hacia el núcleo (Prendiville, 2000).

El CPT con células altas, columnares y la variedad sólida son tumores agresivos con peor pronóstico pero son raros en niños (Thompson, 2004).

En 1976 Hawk and Hazard identificaron 18 casos de variedad de células altas en un grupo de 197 pacientes con carcinoma papilar de tiroides. Se presentó en pacientes mayores que tuvieron una evolución agresiva. La edad media en este grupo fue de 57 y el tamaño del tumor de 6 cm. Murieron cuatro pacientes en menos de 7 años posterior al diagnóstico (Prendiville,2000).

En un estudio realizado en el Hospital Universitario de Georgetown se concluyó que pacientes con carcinoma papilar de tiroides variedad de células altas tienen mayor riesgo de recurrencia o de muerte principalmente en mayores de 50 años, estos pacientes también presentaron mayor tamaño tumoral al diagnóstico y estadios más avanzados de la enfermedad. El análisis multivariado demostró que la edad mayor a 50 años, tamaño tumoral mayor a 4 cm y hallazgo histológico de células altas fueron factores independientes predisponentes de recurrencia. Terry et al recomiendan tratamiento quirúrgico más radical y terapia con I 131 post quirúrgico si se encuentran estos hallazgos. (Prendiville,2000).

Algunos autores sugieren que la respuesta inmune puede ser un factor importante en la prevención de desarrollo de metástasis y recurrencia del carcinoma tiroideo, debido a que se ha sugerido que pacientes con tiroiditis autoinmune y carcinoma papilar de tiroides generalmente tienen mejor pronóstico y mayor sobrevivencia. Probablemente, ciertos haplotipos del antígeno leucocitario humano (HLA), particularmente HLA-DR1 predisponen al desarrollo de CPT. (Shalini, 2001)

ETIOLOGÍA Y PATOGÉNESIS

Aunque se han reportado casos familiares de carcinoma diferenciado de tiroides, la mayoría de los pacientes pediátricos son esporádicos. La exposición a dosis bajas de radiaciones ionizantes en cabeza y cuello están claramente asociados con incremento en la incidencia de carcinoma de tiroides en niños y adultos. Se ha descrito periodos de latencia de 8 a 11 años en pacientes afectados por el accidente nuclear en Chernobyl (Thompson, 2004).

En años recientes el carcinoma papilar de tiroides se ha relacionado con mutaciones o aberraciones de 3 genes que pertenecen a la misma vía de transducción intracelular: *RAS*, *BRAF* Y *RET/PTC*. (Veermer-Mens 2006).

Las alteraciones cromosómicas ocurren en el 50% de los carcinomas papilares, la mayoría afectan el brazo largo del cromosoma 10. El *RET* proto-oncogen es un gen supresor de tumores localizado en 10q11-2. Codifica un receptor transmembrana con un dominio de tirosina cinasa. Se ha reportado mutaciones específicas y rearrreglos que se encuentran solo en el carcinoma papilar de tiroides las cuales se ha denominado como mutaciones *RET/PTC*. Estas alteraciones se han encontrado en los casos esporádicos y en los inducidos por radiación (Thompson, 2004).

En niños con carcinoma papilar de tiroides los genes más frecuentemente afectados con el *RET/PTC*. Otras traslocaciones en los cromosomas que se han encontrado relacionadas con el carcinoma papilar y folicular son el paired box gene (*PAX8*) y el peroxixome proliferator-activated receptor ? (*PPARG*), aunque no se ha reportado la prevalencia en población pediátrica. El carcinoma diferenciado de tiroides en niños se caracteriza por alta frecuencia de rearrreglos en genes pero baja prevalencia de mutaciones puntuales. El espectro *RET/PTC* en el carcinoma papilar inducido por radiación y el esporádico se relaciona con

RET/PTC1 y *RET/PTC3* pero su prevalencia varía de alto predominio de *RET/PTC3* en casos con periodo de latencia corta y en los de latencia tumoral larga el *RET/PTC1*. Es decir, *RET/PTC 3* se correlaciona con morfología sólida y tumores de crecimiento rápido, y *RET/PTC 1* es característico en los carcinomas con morfología papilar clásica (Yamashita, 2007).

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Según los datos reportados por Harness de la Universidad de Michigan del 36 al 63% presentan adenopatía palpable al momento del diagnóstico, 6 a 31% invasión a estructuras vecinas y metástasis distantes hasta en el 19%.

La presentación como nódulo solitario se ha incrementado del 37 al 73%, esto puede a mejor seguimiento por parte de los médicos pediatras y a la disminución de exposición a radiaciones (Thompson, 2004).

Aproximadamente entre el 60 y 80% de los niños con carcinoma diferenciado de tiroides se presenta con alguna masa cervical anterior, central o lateral en los que se reporta células tiroideas metastásicas. Un tercio tienen extensión extracapsular y 10 % metástasis. (Delbert, 2002)

La mayoría de los carcinomas tiroideos en niños son asintomáticos. Toda linfadenopatía persistente en niños debe evaluarse con biopsia por aspiración con aguja delgada (BAAD) más que con biopsia abierta para evitar cicatrices innecesarias. Al igual que en los adultos, la disfonía, disfagia o tumoración central de cuello, dura y adherida a planos profundos deben hacer sospechar de carcinoma de tiroides (Thompson, 2004).

Zimmerman et al. concluyen que los niños con carcinoma papilar de tiroides tienen metástasis linfáticas o pulmonares al diagnóstico y mayor frecuencia de recidiva que los adultos. Sin embargo, el CPT es menos agresivo en niños, este

hallazgo probablemente se relaciona a mayor diploidia de DNA en el tejido tumoral que en adultos. Otros factores inmunológicos parecen estar relacionados pero se desconocen los mecanismos exactos de estas diferencias.

El pronóstico de los niños con carcinoma diferenciado de tiroides es mejor que en otras neoplasias. La evolución es indolente con ausencia de progresión por periodos prolongados. La recurrencia con metástasis locales o a distancia se presenta aproximadamente en el 35% de los pacientes. Debido a que la invasión ganglionar en algunas ocasiones ocurre antes del tratamiento quirúrgico el pronóstico está relacionado con la naturaleza biológica del tumor. La mortalidad durante la infancia y adolescencia está relacionada con tumores infrecuentes como el carcinoma medular y el carcinoma indiferenciado.

El pulmón es el sitio más común de metástasis a distancia, es de mal pronóstico en los pacientes en edad adulta, incrementan la mortalidad en esta población a los 10 años después del diagnóstico desde el 10 hasta más del 60%. Sin embargo, aunque en los niños las metástasis pulmonares se han encontrado del 9 al 20% en aquellos con carcinoma diferenciado de tiroides, el tratamiento y el pronóstico no se ha definido claramente (Brink, 2000).

ESTADIFICACIÓN

La estadificación postquirúrgica del carcinoma de tiroides se utiliza al igual en otros tipos de cáncer para determinar el pronóstico individual en pacientes con CDT, tomar decisiones terapéuticas incluyendo dosis ablativo de I 131, supresión de TSH, y determinar la frecuencia del seguimiento. La estadificación basada en los parámetros de TNM es de las más recomendadas.

Tabla 1. Clasificación TNM para carcinoma diferenciado de tiroides^o

Definición	
T1	Tumor de 2 cm de diámetro o menor
T2	Tumor primario mayor de 2 – 4 cm
T3	Tumor primario mayor de 4 cm limitado a la tiroides o con mínima extensión extratiroidea.
T4a	Tumor de cualquier tamaño que se extiende mas allá de la cápsula tiroidea e invade tejidos subcutáneos, laringe, tráquea, esófago o nervio laríngeo recurrente.
T4b	Tumor que invade fascia prevertebral, carótida o vasos de mediastino.
TX	Tumor primario que se desconoce el tamaño pero no invade tejido extratiroideo
N0	No metástasis ganglionares
N1a	Metástasis a nivel VI (pretraqueal, paratraqueal y pretaríngeo / ganglio Delfiano)
N1b	Metástasis unilateral, bilateral, cervical contralateral o mediastino superior.
NX	Ganglios no evaluados en cirugía.
M0	No metástasis distantes
M1	Metástasis a distancia.
MX	Metástasis no evaluadas.

Estadio	Pacientes menores de 45 años	Pacientes mayores de 45 años
Estadio I	Cualquier T, cualquier N, M0	T1,N1,M0
Estadio II	Cualquier T, cualquier N, M1	T2,N0,M0
Estadio III		T3,N0, M0 T1, N1a, M0 T2, N1a, M0 T3, N1a, M0
Estadio IV A		T4a, N0, M0 T4a, N1a, M0 T1, N1b, M0 T2, N1b, M0 T3, N1b, M0 T4a, N1b, M0
Estadio IV B		T4b, Cualquier N, M0
Estadio IV C		Cualquier T, cualquier N, M1

^oAmerican Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago Illinois.

EVALUACIÓN PREQUIRÚRGICA

Los niños con sospecha de carcinoma de tiroides, nódulo tiroideo o persistencia de adenopatía cervical deben someterse a BAAD ya que es el método más preciso de diagnóstico de CPT prequirúrgico. Los resultados de la BAAD pueden ser falsos positivos o falsos negativos pero la sensibilidad se incrementa mediante ultrasonido y gammagrafía. Por otra parte el ultrasonido es de utilidad para evaluar la extensión de la afección ganglionar y planear la cirugía,

particularmente cuando existen ganglios positivos no palpables en los compartimentos laterales de cuello (Thompson, 2004).

La radiografía de tórax es de utilidad, pero cuando se sospecha de metástasis pulmonares la tomografía axial computarizada (TAC) puede demostrar lesiones intersticiales y micronodulares. La TAC y la imagen de resonancia magnética (IRM) son útiles en la evaluación de afección regional, cuello, mediastino, vía aérea o estructuras vasculares mayores (Thompson, 2004).

Debe sospecharse de malignidad si existe la presencia de nódulo tiroideo en niños eutiroideos. Si el nódulo es benigno después de la BAAD debe darse seguimiento clínico cada año. Si el nódulo es sospechoso o maligno se debe someter a cirugía para biopsia o tiroidectomía (Thompson, 2004).

TRATAMIENTO

El tratamiento quirúrgico ha sido agresivo con tiroidectomía total, disección ganglionar, dosis ablativas de I 131 y tratamiento supresivo con hormonas tiroideas. La morbilidad en el periodo perioperatorio se debe a la invasión peritiroidea en el momento del diagnóstico y al tratamiento (lesión permanente del nervio laríngeo recurrente 12% e hipoparatiroidismo 6%). La recurrencia local es común y la mortalidad asociada se ha reportado de 1.8% (Thompson, 2004).

En una revisión de 21 estudios en los que se analiza la experiencia de distintas sedes a nivel mundial en niños con carcinoma papilar y folicular la tiroidectomía total y casi total fueron los procedimientos practicados con mayor frecuencia, solos o acompañados de resección ganglionar, la afección ganglionar se determinó en el periodo transquirúrgico mediante palpación y biopsia y más recientemente con ultrasonido transoperatorio. El uso de yodo a dosis ablativas se

ha empleado en algunos centros de manera rutinaria, así como la terapia supresiva con hormonas tiroideas (Thompson, 2004).

Las complicaciones postquirúrgicas más frecuentes son lesión del nervio laríngeo recurrente (0-40%) e hipoparatiroidismo permanente (0-32%) (Markus, 2007).

La recurrencia tumoral tanto local como a sitios distantes es más frecuente en los niños (30%). La mortalidad es menor al 1% en más de la mitad de las series, sin embargo existen reportes que varían desde el 12 al 30%.

Algunos autores han buscado si existen factores relacionados con progresión de la enfermedad. Dinauer et al reportaron que la presencia de tumor multicéntrico, tamaño tumoral, ganglios palpables y metástasis distantes fueron significativas en el análisis univariado y las lesiones multifocales en el multivariado.

Grigsby et al encontraron que la lesión en estadio N1 se asocia con mayor progresión de la enfermedad e más de la mitad de sus pacientes, y las metástasis pulmonares se relacionaron con progresión en un 29%.

Jarzab et al reportó que la tiroidectomía parcial se asocia con progresión de la lesión maligna, demostrado durante el análisis multivariado.

Landau et al encontró que la edad menor a 10 años, así como la falta de supresión de TSH se asocia con aumento en el riesgo de progresión del carcinoma. Mientras que LaQuaglia et al reportaron que la edad y el subtipo histológico son factores determinantes en el pronóstico, 12 años más tarde demostraron que el estadio T4 y N1, la extensión de resección ganglionar y de la tiroidectomía son factores más importantes (Thompson, 2004).

Extensión de la tiroidectomía: El consenso general es que la tiroidectomía total o casi total en manos de expertos es el procedimiento más recomendado ya que se ha asociado a menor mortalidad en adultos con CPT y en niños y adolescentes con CPT inducido por radiación (Thompson, 2004).

La tiroidectomía total o casi total es el procedimiento recomendado si se presenta alguna de las siguientes características: tumor primario mayor de 1 – 1.5 cm, nódulos en el lóbulo contralateral, evidencia de metástasis regionales o a distancia, antecedente de radiación a cabeza o cuello y antecedente de carcinoma diferenciado de tiroides en un familiar de primer grado. La lobectomía debe reservarse solo para aquellos caso con tumores menores de 1 cm, intratiroideo, sin metástasis a ganglios linfáticos (Cooper, 2006).

Ablación con I 131: Las diferencias de captación entre el tejido tiroideo normal y el metastásico depende de múltiples factores incluyendo: volumen y funcionalidad del tejido tiroideo remanente, grado de elevación de TSH, diferencias entre la captación celular y retención y las características de la captación, retención y excreción de cada paciente.

La presencia de metástasis a distancia es más frecuente en niños, especialmente en edad prepuberal y es común que las lesiones pulmonares no se aprecien en la radiografía de tórax. Debido a que las lesiones ganglionares son más comunes en niños aun después de una resección agresiva de cuello puede persistir presencia de tejido tiroideo en región cervical o mediastino (Thompson, 2004).

La dosis de I 131 debe darse 6 semanas posterior a la cirugía, cuando los niveles de TSH son mayores a 25 U/mL para permitir la captación del fármaco por el tejido tiroideo residual. Se sugiere realizar posteriormente un rastreo con 300 a 400 Ci de I 123 o 0.5 – 2 Ci de I 131 para delimitar la extensión y localización del tejido remanente en los siguientes 5 a 7 días. Dosis mayores

pueden producir "aturdimiento" del tejido tiroideo aunque este efecto es controversial (Thompson, 2004).

Las metástasis microscópicas en el cuello y tórax son generalmente tratadas con I 131. La dosis más utilizada para lesiones aisladas de cuello es de 150 mCi, las metástasis múltiples, difusas o pulmonares con 175 a 200 mCi y en hueso con 200 mCi (Thompson, 2004).

Complicaciones de ablación con I 131: se debe mantener dosis acumuladas de I 131 menores a 500 mCi en niños y 800 en adolescentes. Dosis mayores incrementan el riesgo de desarrollar leucemia 1%. El riesgo de presentar tumores secundarios como: mamarios, de estómago, glándulas salivales, paratiroides y vejiga aun no está determinado en niños. Se ha reportado azoospermia en adultos que recibieron dosis acumuladas mayores a 300 mCi. La fibrosis pulmonar se presenta cuando hay metástasis extensas, variedad macronodular o enfermedad intersticial 1% (Thompson, 2004) (Markus, 2007).

Terapia supresiva con hormonas tiroideas: se utiliza para evitar la estimulación dependiente de TSH de las células foliculares derivadas del carcinoma.

El nivel de supresión de TSH adecuado aún se desconoce. Se recomienda en pacientes con enfermedad persisten mantener TSH menor a 0.1 U/ml indefinidamente si no existen contraindicaciones específicas.

En los pacientes en los que clínicamente están libres de enfermedad pero que presentan alto riesgo de recurrencia o metástasis se debe considerar mantener niveles séricos de TSH entre 0.1 – 0.5 U/ml durante 5 a 10 años.

En pacientes libres de enfermedad, especialmente aquellos con bajo riesgo de recurrencia, la TSH se debe mantener en lo rangos normales bajos (0.3 – 2 U/ml) (Cooper, 2006).

SEGUIMIENTO

La mortalidad relacionada con el carcinoma diferenciado de tiroides en niños y adolescentes es baja, aproximadamente del 1%, sin embargo puede ocurrir recurrencia años o incluso décadas después del tratamiento inicial por lo que se requiere vigilancia durante toda la vida. (Markus, 2007).

Prendivillé et al recomiendan seguimiento estrecho de los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides variedad células altas con niveles de tiroglobulina y TSH cada 4 meses, rastreo con I 131 si hay sospecha clínica de recurrencia o si los niveles de tiroglobulina son mayores a 5 ng/mL. (Prendiville, 2000).

Los niveles de tiroglobulina y anticuerpos anti tiroglobulina previo a la ablación sirven como base para el seguimiento en los niños con anticuerpos negativos (Thompson, 2004).

Después de la dosis de ablación se sugiere seguimiento de cada 3 a 6 meses para evaluar la terapia supresiva con hormonas tiroideas, niveles de tiroglobulina, ultrasonido de cuello, radiografía de tórax.

El objetivo del tratamiento es mantener el rastreo corporal y el ultrasonido de cuello negativo, y niveles de tiroglobulina menores a 2 ng/ml. Una vez lograda esta meta se sugiere seguimiento cada año con examen físico, ultrasonido de cuello, niveles de tiroglobulina, TSH y rx de tórax (Thompson, 2004).

La mayoría de los pacientes con niveles indetectables de tiroglobulina durante la supresión con hormonas tiroideas permanecen libres de enfermedad durante 15 años, aproximadamente el 2% presenta recurrencia a ganglios linfáticos. Sin embargo el 60 – 80% de los pacientes con niveles de tiroglobulina mayores a 10 ng/dl durante el tratamiento presentan lesiones tumorales demostrables posterior a la administración de I 131 (Thompson, 2004).

TSH recombinante: recientemente se ha utilizado TSH recombinante (rh TSH) previo al rastreo debido a que la suspensión de hormonas tiroideas no es bien tolerada por algunos niños ya que disminuye la atención y el desempeño escolar. Rh TSH evita la necesidad de suspender el tratamiento. El principal efecto colateral es cefalea transitoria y náusea. No se ha aprobado su uso en niños.

ANTECEDENTES

Existen en PubMed 29,967 publicaciones de carcinoma de tiroides, al limitar la búsqueda a carcinoma diferenciado papilar y folicular el número disminuye a 3666, si se elige solo aquellos con metástasis se encuentran 156 y en niños solo 30, En LILACS se refiere 173 publicaciones de carcinoma folicular y papilar, al limitarse a humanos, niños y metástasis uno. En Medline existen 346 referencias de carcinoma diferenciado de tiroides pero solo 17 son estudios en niños. Durante la búsqueda en EMBASE se encontraron 3446 de carcinoma de tiroides, carcinoma diferenciado 16 y ninguno en niños.

Se han realizado varios intentos por identificar los factores pronósticos para desarrollar recurrencia y metástasis en la población pediátrica analizando las características del tumor y las modalidades de tratamiento. Algunos estudios han evaluado ciertos factores como son edad, histología y género pero los hallazgos no se han sustentado con otros estudios (Grigsby 2000).

En niños son frecuentes las metástasis ganglionares en el carcinoma diferenciado de tiroides (más del 50%); las metástasis a distancia principalmente a pulmón se presentan en el 20 al 30% de los casos. El método de elección para el diagnóstico es la biopsia por aspiración con aguja delgada acompañada de ultrasonido. Los resultados a largo plazo son buenos con una sobrevida a 10 años de 95% o incluso mayor. Sin embargo, el tratamiento de los niños con metástasis pulmonares puede ser complicado debido al incremento en el riesgo de presentar fibrosis pulmonar secundaria al tratamiento con I 131 (Reiners, 2003).

Son pocas las referencias de pacientes pediátricos con carcinoma diferenciado de tiroides, en una de las mayores series publicada en un estudio multicéntrico en 1998 por Welch et al en USA se analizaron las características clínicas y tumorales asociadas a metástasis y recurrencia en niños y adultos

jóvenes con carcinoma diferenciado de tiroides, la edad media reportada fue de 19 años con rango de 3-21 años. La presentación más frecuente fue el nódulo tiroideo en el 83.9% de los pacientes. El 5% tenía antecedente de radioterapia. Al diagnóstico 38.7% tuvo metástasis locales y 5.8% a distancia. El tumor primario fue unifocal en 58.4% y multifocal en 30.7% de los casos (Welch Dinauer, 1998).

En esta misma serie se encontró que el tamaño del tumor en todos los pacientes con metástasis a distancia era mayor de 2 cm. La presencia de tumor multifocal se relacionó con mayor probabilidad de presentar metástasis locales o a distancia. Además, las metástasis a distancia fueron más frecuentes en hombres. Mediante el análisis univariado se reportaron 4 factores asociados con incremento de riesgo de recurrencia: 1)tumor multicéntrico, 2)metástasis al diagnóstico, 3) ganglios linfáticos palpables al diagnóstico, y 4) tumor mayor de 2 cm (Welch Dinauer, 1998).

En 14 pacientes pediátricos con metástasis pulmonares de carcinoma diferenciado de tiroides publicados por la Clínica Mayo en el 2000 se encontró que el 64% tenía tumor multicéntrico. En 71% se identificó invasión extratiroidea y todos los pacientes sometidos a exploración quirúrgica de cuello tuvieron invasión ganglionar regional. En el 31% se demostró invasión angiolinfática (Brink,2000).

En una serie de 56 pacientes entre 4 y 20 años de edad del Departamento de Radioterapia Oncológica de la Universidad de Washington se reportó carcinoma papilar en el 66% de los pacientes, carcinoma papilar variedad folicular en el 29% y carcinoma folicular puro en el 5% de los casos.

La forma de presentación en el 91% de los pacientes fue nódulo tiroideo y en el 29% adenopatía cervical palpable. El tumor fue multicéntrico en 57%, con invasión capsular en el 54%, afección vascular en 52%, invasión a tejidos blandos, metástasis linfáticas en 73% y pulmonares 13% (Grigsby, 2002).

En esa misma serie se encontró que la invasión capsular, los márgenes tumorales positivos, y la invasión del tumor al momento del diagnóstico se consideraron como factores pronóstico para la aparición de enfermedad recurrente. (Grigsby, 2002)

Una serie de 21 pacientes (16 mujeres y 5 hombres) en Japón entre 4 y 15 años en el que el objetivo principal del estudio fue evaluar los factores clínicos como características locales del tumor, presencia de metástasis a distancia, sobrevida y complicaciones en pacientes con carcinoma de tiroides, presentaron como manifestación inicial nódulo tiroideo en el 76.2% y ganglio cervical palpable en 14.3%. Un paciente con disfonía tuvo metástasis pulmonar. El 48% (10) tenía enfermedad tiroidea agregada: Tiroiditis de Hashimoto (8), bocio adenomatoso (2). En el 95% (20) se reportó carcinoma papilar y solo un paciente con carcinoma folicular. De las características tumorales el 65% presentó márgenes tumorales positivos, el 20% invasión vascular, 30% afección linfática, 75% metástasis ganglionar y 25% pulmonar. Durante el seguimiento 2 pacientes murieron de insuficiencia pulmonar debido a metástasis y uno por Schwannoma de cuello. Con supervivencia del 86% (Okada, 2006).

En 75 casos de carcinoma de tiroides en Italia entre 0 y 17 años el 91% se reportó con carcinoma papilar de tiroides, 5% carcinoma folicular mínimamente invasor y 4% carcinoma medular. El 69% fueron mujeres y 31% hombres. La edad media de presentación fue de 14 años. El tamaño tumoral promedio fue de 3 cm (0.4-11cm). El 69% de los pacientes presentó ganglios afectados, 31% invasión vascular. Se encontró enfermedad tiroidea no neoplásica: nueve casos con Tiroiditis de Hashimoto y uno con hiperplasia adenomatosa.

La extensión del tumor en este estudio estuvo significativamente asociada a carcinoma papilar de tiroides. El tamaño tumoral mayor a 3 cm. se asoció con la variante esclerosante difusa. No hubo diferencias estadísticamente significativas en el tipo histológico relacionado con la edad. La variante sólida folicular se

relacionó con mayor riesgo de recidiva. El tipo de cirugía no tuvo relación con la sobrevida. (Collini, 2006)

De 38 pacientes entre 4 y 18 años de edad (edad media 13 años) con carcinoma de tiroides en el Hospital de cancerología de Camargo, Brasil, se expone la experiencia de la institución en el tratamiento del carcinoma tiroideo en niños y adolescentes. Se refiere 39% hombres y 61% mujeres. En 76% se encontró carcinoma papilar, 11% folicular, 3% células de Hurtle y 11% carcinoma medular. El tipo histológico con mayor riesgo de recurrencia fue el carcinoma papilar. La sobrevivencia a 10 años fue de 100% para el folicular 93% papilar y 50% medular (Kowalski, 2003).

En una serie reportada en la Universidad de Roma en 1996, donde se analizaron 20 pacientes con edades entre 11 y 20 años, en 45.8 % de los casos el tumor afectó solo la tiroides y el lecho tiroideo sin afección a ganglios linfáticos ni metástasis (T1-2, N0, M0). El 31.3% (15) tenía afección a lecho tiroideo y a ganglios de cuello (T1-2, N1, M0). Mientras que el 4.2% (2) mostraron extensión a cuello, ganglios y pulmón. La extensión extratiroidea se observó en el 18.7% (9). En 6 pacientes con CPT se encontró asociación con tiroiditis linfocítica crónica y la presencia de niveles elevados de anticuerpos anti tiroglobulina (Danese, 1997).

En un estudio multicéntrico retrospectivo realizado en Alemania en 65 instituciones por Jamshid y cols, en el que se revisaron 114 casos de carcinoma diferenciado de tiroides se reportó que la edad media al diagnóstico fue significativamente diferente en niñas (13.6 ± 3.7 años) que en niños (12.4 ± 4 años). El hallazgo histológico fue carcinoma papilar en 78% y 22% folicular. El CPT tuvo asociación significativamente mayor con enfermedad avanzada, afección linfática y metástasis a distancia. El factor que se correlacionó con metástasis utilizando análisis multivariado fue estadios avanzados del carcinoma. (Jamshid, 1997).

En un estudio retrospectivo realizado en el Hospital Universitario La Paz, Madrid con un grupo de 30 se encontró que el 80% presentó carcinoma papilar, metástasis pulmonares en el 23%. En esta serie se observó que el gammagrama negativizó en el 83% de los casos, el 34% presenta niveles elevados de tiroglobulina como único hallazgo sugestivo de existencia de enfermedad y el 21% no presentó datos clínicos, analíticos o gammagráficos patológicos (Coronado, 2003).

En un grupo de pacientes del Departamento de Medicina Nuclear del Centro Médico Assaf Harofeh en Israel se evaluaron 31 niños y adultos jóvenes menores de 25 años (edad media 21 años) con CDT (27 mujeres y 4 hombres). El 90% (28) tuvo carcinoma papilar (variante folicular 7) y folicular 10% (3). Se encontraron 9 (29%) pacientes con tumor multifocal y con metástasis a cuello y ganglios linfáticos 19 (61%). Quince (48%) pacientes tuvieron metástasis pulmonares o a mediastino al momento de diagnóstico, solo uno desarrolló diseminación a hueso. El rango de dosis total de I 131 fue de 80 a 1086 mCi ministrado desde 1 a 7 dosis. Catorce (45%) casos se reportaron libres de enfermedad, incluyendo uno con metástasis pulmonares que tuvo remisión completa. Trece (10%) de los pacientes tuvieron metástasis persistentes as cuello y ganglios linfáticos. Nueve (29%) de los pacientes con metástasis pulmonares mostraron buena respuesta a tratamiento. Solo 1 presentó progresión del daño pulmonar y falleció después de 11.5 años de seguimiento (Hod, 2005).

En Italia se reportaron 33 pacientes con CDT, 31 mujeres y 2 hombres con edades entre 11 y 21 años. Al diagnóstico 15 pacientes tuvieron enfermedad confinada a la tiroides, 18 presentaron metástasis a cuello y ganglios linfáticos; uno de ellos tuvo diseminación a pulmón. La tiroidectomía total fue el procedimiento de elección en todos los pacientes, la cirugía se complementó con resección ganglionar en 21 casos. La sobrevida fue del 100% durante el seguimiento (Ravelli, 2005).

En una revisión de 86 casos de carcinoma de tiroides realizada en China 73 (84.9%) pacientes se diagnosticaron con carcinoma papilar, 6 (7%) con carcinoma folicular, 4 (4.7%) carcinoma papilar variante folicular y 3 (3.5%) tuvo carcinoma medular. En 59 (68.6%) pacientes se demostró que tenían metástasis ganglionares. Las metástasis pulmonares se presentaron en 11 casos. La sobrevida a 5 y 10 años fue de 95.3% y 87.8% respectivamente (Jin GP, 2004).

Otro estudio realizado en China en el que se evaluó a 60 pacientes menores de 21 años con CDT se reportó que aquellos con carcinoma papilar tienen mayor riesgo de recurrencia comparado con el carcinoma folicular. Al comparar a estos casos con 997 pacientes con edad = o > 21 años se observó que en los < 21 años existe mayor afección en mujeres que en hombres y mayor incidencia de metástasis linfáticas y pulmonares pero con mejor sobrevida libre de enfermedad. En los pacientes sin metástasis al diagnóstico la terapia con dosis ablativo de I 131 mejoró la sobrevida libre de enfermedad a 10 años (Chow,2004).

De 15 pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides tratados en Turquía con edades entre 8 y 25 años (media 16.8), 10 (67%) fueron mujeres y 5 (33%) hombres. En cuatro (27%) se encontró metástasis a ganglios linfáticos. Los hallazgos histológicos fueron: carcinoma papilar nueve (60%), carcinoma folicular cinco (33%), carcinoma de células de Hurtle uno (7%). En estos pacientes se evaluó en tratamiento y se concluyó que a pesar de que el CDT es más agresivo en niños que en adultos la tiroidectomía subtotal con resección adecuada de ganglios linfáticos seguida de dosis ablativas de I 131 en esta serie resultó en pronóstico favorable ya que todos los pacientes presentaron remisión de la enfermedad (Arici, 2002).

En el estudio realizado por Cheng Yau para evaluar los factores predictores de sobrevida en los tumores foliculares de tiroides se consideró que la extensión del tumor así como su invasión, son factores pronósticos de recurrencia y

sobrevida. El carcinoma folicular de tiroides se ha clasificado como mínima o altamente invasor con diferente curso clínico y pronóstico. Se ha sugerido que el tumor mínimamente invasor con afección vascular debe distinguirse de aquel que solo invade la cápsula debido a que existe mayor riesgo de recurrencia y metástasis en el que invade vasos sanguíneos. La necesidad de clasificar al carcinoma folicular como mínima y altamente invasor continúa en controversia. (Cheng-Yau, 2005).

En una serie de 551 pacientes adultos evaluados en la escuela de Medicina de la Universidad de Washington se encontró que la invasión vascular y a tejidos blandos se relaciona con metástasis ganglionares. Asimismo la presencia de metástasis a ganglios linfáticos, invasión vascular y edad mayor de 45 se correlaciona con mayor riesgo de recurrencia (Rishindra, 2006).

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características del carcinoma diferenciado de tiroides en niños y adolescentes en el Instituto Nacional de Pediatría?

JUSTIFICACIÓN

En comparación con los adultos, los niños y jóvenes con CDT presentan un estadio más avanzado al diagnóstico (mayor número de metástasis, tanto linfáticas como pulmonares), así como una mayor tasa de recurrencia postquirúrgica. La presencia de metástasis a distancia (pulmonar) es relativamente frecuente en este grupo de edad, especialmente en aquellos casos con invasión regional inicial. Las metástasis pulmonares pueden representar un hallazgo asintomático al diagnóstico hasta en un 40 % de los casos y a pesar de la dificultad para la respuesta completa al tratamiento con yodo radiactivo se ha descrito una buena calidad de vida y una baja mortalidad por esta causa. El pronóstico a largo plazo de los niños y jóvenes con esta patología es muy bueno, por lo que es necesaria la identificación temprana de factores asociados a metástasis para seguimiento estrecho y tratamiento oportuno, para ello es necesario conocer el comportamiento del carcinoma diferenciado de tiroides en pediatría. Son pocos los estudios de carcinoma diferenciado de tiroides en la etapa pediátrica, lo que dificulta establecer guías de tratamiento o analizar factores pronósticos ya que por su baja frecuencia las poblaciones estudiadas son de pocos casos. Por lo que el reporte de nuestros casos sería de utilidad para describir el comportamiento de estos pacientes.

Los resultados de este proyecto serán presentados en reuniones de especialidad, así como serán publicados en revistas de alto impacto, además de permitir que una residente de subespecialidad se gradúe.

OBJETIVOS

General

Describir las características clínicas e histológicas en el carcinoma diferenciado de tiroides en niños y adolescentes del Instituto Nacional de Pediatría.

Particulares:

Conocer los patrones histológicos más frecuentes en el carcinoma diferenciado de tiroides en niños y adolescentes del Instituto Nacional de Pediatría.

Conocer la edad de presentación más frecuente en el carcinoma diferenciado de tiroides.

Conocer el sexo más afectado en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides.

Determinar la frecuencia de invasión capsular en el carcinoma diferenciado de tiroides

Determinar la frecuencia de invasión vascular en el carcinoma diferenciado de tiroides.

Determinar la frecuencia de afección ganglionar en el carcinoma diferenciado de tiroides.

Conocer el sitio más frecuente de metástasis en niños y adolescentes con carcinoma diferenciado de tiroides.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DE ESTUDIO

Observacional, transversal, retrolectivo, descriptivo.

VARIABLES

Se evaluaron las siguientes variables en todos los casos de niños y adolescentes con carcinoma diferenciado de tiroides en el Instituto Nacional de Pediatría.

Sexo: fenotipo de los pacientes determinado por la presencia de cromosoma X o Y. Femenino, masculino. Variable cualitativa, nominal, dicotómica.

Edad de presentación: periodo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del diagnóstico se determinará en meses y años con decimal. Variable cuantitativa, continua.

Invasión capsular: presencia de células malignas que invaden la cápsula tiroidea descrita en el reporte de patología. Presente o ausente. Variable cualitativa, nominal, dicotómica.

Invasión ganglionar: presencia de tejido tiroideo maligno en los ganglios regionales. Presente o ausente. Variable cualitativa, nominal, dicotómica.

Invasión a tejidos blandos: Positiva si existen de células tumorales en tejidos peritiroideos. Presente o ausente. Variable cualitativa, nominal, dicotómica.

Metástasis pulmonares: captación de I 131 a nivel pulmonar durante el rastreo, además de niveles de tiroglobulina elevada en ausencia de anticuerpos antitiroglobulina. Negativa si el rastreo no presenta captación o los niveles de tiroglobulina son menores a 1 ng/ml. Presente o ausente. Variable cualitativa, nominal, dicotómica.

Recaída al sitio primario: captación de I 131 que demuestra la presencia de tejido tiroideo funcional en lecho tumoral posterior a tiroidectomía además de niveles de tiroglobulina mayores a 1 ng/dl en ausencia de anticuerpos antitiroglobulina. Presente o ausente. Variable cualitativa, nominal, dicotómica.

Metástasis a mediastino: captación de I 131 que demuestra la presencia de tejido tiroideo funcional en mediastino además de niveles de tiroglobulina mayores

a 1 ng/dl en ausencia de anticuerpos antitiroglobulina. Presente o ausente.
Variable cualitativa, nominal, dicotómica.

POBLACION OBJETIVO

Niños con diagnóstico de carcinoma diferenciado de tiroides en el Instituto Nacional de Pediatría.

POBLACION ELEGIBLE

Que asistieron a consulta al Servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría con el diagnóstico de carcinoma diferenciado de tiroides en el periodo comprendido entre 1988 - Diciembre 2007. Se incluyeron todos los pacientes a partir de esta fecha ya que es el periodo con el que se cuenta con expediente en archivo clínico y reporte por escrito de patología. Previo a este periodo se tiene registro de 8 pacientes con dicho diagnóstico pero no se cuenta con expediente clínico ni reporte histopatológico para su evaluación. En expediente activo se tiene registro de 36 pacientes.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

Niños y niñas que asistieron a consulta al Servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido entre 1988 - Diciembre 2006 con diagnóstico de carcinoma diferenciado de tiroides por histología quienes tuvieron reporte de histopatología por escrito y como mínimo un año de seguimiento en el Servicio de Endocrinología Pediátrica.

Criterios de exclusión:

Pacientes con expediente incompleto en el que no se encontraron los datos histopatológicos.

Pacientes en los que no se pueda determinar si existe la presencia o no de metástasis.

Criterios de eliminación:

No hay.

MÉTODOS

Este estudio fue aprobado por el Comité de Investigación así como por la Dirección de Investigación y registrado con el número 15/2008

Se solicitó en el archivo clínico y en el servicio de Patología los números de expediente de los sujetos cuyo diagnóstico fue carcinoma diferenciado de tiroides (ICD-10: C-73). Una vez que se tuvieron estos registros se procedió a revisar los expedientes para extraer los datos necesarios para este proyecto y que están en la hoja de recolección de datos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Tamaño de muestra: se trabajó con el total de sujetos con el diagnóstico motivo de estudio.

Análisis: Se analizaron los resultados con estadística descriptiva, medidas de tendencia central: media, mediana, desviación estándar, proporción, resumen y tasas.

Con respecto a las variables nominales y ordinales (sexo, edad al diagnóstico, tipo histológico, invasión capsular, invasión ganglionar, invasión a tejidos blandos, adenopatía palpable al diagnóstico, metástasis pulmonares, metástasis a cuello, metástasis a mediastino) se reportaron sus frecuencias absolutas y relativas, para las variables numéricas continuas (edad en años y nivel sérico de tiroglobulina) se reportó su media y desviación estándar y en los casos en que la distribución presentó discrepancia importante ante la normalidad se reportó la media y valores cuartiles junto con el valor mínimo y máximo.

La asociación entre las variables de pronóstico (sexo, edad al diagnóstico, tipo histológico, invasión capsular, invasión ganglionar, invasión a tejidos blandos, adenopatía palpable al diagnóstico) y la variable de desenlace (metástasis pulmonar) se determinó primero de manera separada por medio del análisis de

frecuencias, reportando el valor de p calculado por la razón de verosimilitud y posteriormente se estableció el estimador puntual y el intervalo de confianza de 95% de la Razón de Momios inferida. Cuando el análisis de frecuencia resultó ser inestable por el tamaño de muestra insuficiente (valor esperado en una celda de la tabla de contingencia sea menos de 5) se utilizó la prueba exacta de Fisher. Con respecto a la edad en años, su asociación con la variable *metástasis pulmonar* se determinó por el análisis de regresión logística.

Finalmente integrando todas las variables que se consideran potencialmente como variables de pronóstico se construyó el modelo de regresión logística múltiple para determinar la significancia estadística y razón de momios ajustadas, recurriendo al procedimiento de paso por paso (stepwise) mixto.

El nivel de α se estableció como 0.05 con los efectos principales y 0.15 con la interacción.

ASPECTOS ÉTICOS:

En virtud de tratarse de un proyecto que se realizó en expedientes, no es necesario el documento de Consentimiento informado, sin embargo el investigador principal se comprometió a que él y sus colaboradores, respetarán la confidencialidad y anonimato de cada uno de los pacientes cuyos expedientes fueron revisados.

RESULTADOS

Se tiene registro en el Servicio de Patología de 36 pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides desde 1988 – 2007, de los cuales 3 que solo tenían los datos clínicos del ingreso pero no se realizó cirugía ni se tiene registro histopatológico y 3 expedientes extraviados no se incluyeron en la revisión. Se analizaron los expedientes de los 30 pacientes restantes, se obtuvieron datos del reporte escrito del servicio de Patología sobre los hallazgos histológicos para determinar las características del tumor, el reporte quirúrgico para describir el tipo de intervención realizada y el reporte de imagen de los rastreos con I-131 asociado con niveles de tiroglobulina elevados en ausencia de anticuerpos anti-tiroglobulina para comprobar la presencia de metástasis.

De los 30 pacientes 21 (70%) fueron de sexo femenino y 9 (30%) del sexo masculino con relación 2:1 (Gráfica 1).

La distribución de la edad al diagnóstico es compatible con el modelo de distribución normal ($p=0.96$, *Shapiro-Wilk W test*), siendo la media de 11 ± 2.7 años (mínima de 4.8 y máxima de 16.9 años) (Gráfica 2).

Solamente un paciente tuvo el antecedente de radioterapia a cuello 21.6 Gy por linfoma de Hodgkin.

Las variantes histológicas encontradas fueron: Carcinoma papilar 29 (97%) y folicular 1 (3%). Dentro de las variedades del carcinoma papilar se reportó: papilar puro 20 (69%), papilar variante folicular 8 (28%), papilar variedad células altas 1 (3%) (Gráfica 3).

A 12 pacientes (40%) se les realizó tiroidectomía total, 2 (6%) subtotal, 13 (43%) tiroidectomía total con resección ganglionar y a 3 (10%) cirugía radical de cuello.

Debido a que los datos se obtuvieron de manera retrospectiva de los expedientes clínicos no se cuenta con los datos completos por lo que en el resultado el total de casos es menor a 30:

- a) El tamaño tumoral fue menor de 1 cm. en 10 de 24 (42%) pacientes y mayor de 1 cm. en 14 (58%). Los 6 restantes no está consignado el tamaño en el expediente.
- b) Se encontró adenopatía yugular anterior palpable al diagnóstico en 22 de 27 (81%) de los pacientes.
- c) Invasión capsular en 20 de 26 (77%).
- d) Invasión vascular en 16 de 23 (70%).
- e) Invasión a tejidos blandos en 17 de 26 (65%).
- f) Afección a ganglios corroborado por histología en 25 de 27 (93%) pacientes.

Al diagnóstico, mediante rastreo con I-131: 28 (93%) presentaron metástasis a ganglios regionales, 9 (30%) en mediastino y 6 (20%) en pulmón (Gráfica 4).

Durante el seguimiento 5 pacientes más presentaron metástasis a pulmón lo que aumenta el total a 11 (37%) casos.

La posibilidad de presentar metástasis a pulmón con tumores mayores de 1 cm. fue estadísticamente significativo ($p 0.0157$)

Aunque las metástasis a pulmón fueron más frecuentes en pacientes masculinos no hubo diferencia estadísticamente significativa ($p 0.1606$).

Durante el análisis con regresión logística se observa que a menor edad existe mayor riesgo de presentar metástasis a pulmón.

Se observa tendencia a la asociación de los siguientes factores con metástasis pulmonares: adenopatía al diagnóstico ($p=0.1061$), invasión capsular ($p=0.0538$) así como la invasión vascular ($p=0.0467$) pero no fueron estadísticamente significativos (Cuadro 1).

En cambio, la invasión a tejidos blandos peritiroideos fue estadísticamente significativa ($p=0.0039$) lo que representa mayor riesgo para presentar metástasis pulmonares.

Se encontró que niveles de tiroglobulina mayores a 82 ng/mL es un factor predictor de metástasis pulmonares, sin embargo tiene una sensibilidad del 75% por lo que considerar valores menores como ausencia de afección pulmonar, es una conclusión poco fiable.

En su última consulta, 11(37%) pacientes no tienen evidencia de enfermedad y 19 (63%) presentan metástasis: 5 (17%) solo a ganglios cervicales, 8 (27%) a ganglios cervicales y mediastino y 6 (20%) a pulmón.

No se identificó paciente con metástasis a distancia en otro sitio diferente a pulmón.

Se observó la tendencia de asociación entre carcinoma papilar variante folicular y metástasis pulmonares, sin embargo no es estadísticamente significativo ($p=0.1138$). Debido a que solo se encontró 1 paciente con carcinoma folicular y 1 con carcinoma papilar de células altas se excluyeron del análisis por presentar muestra insuficiente. (Gráfica 5)

El 20% (6) pacientes presentaron tiroiditis agregada reportado por hallazgo histopatológico. El presentar tiroiditis no fue un factor protector estadísticamente significativo para presentar metástasis pulmonares ($p= 0.04757$) (Cuadro 1).

Los pacientes con metástasis pulmonares recibieron de 1 a 6 dosis de yodo 131 (mínima 150, máxima 643, media 400 mCi). En cambio, los que solo tuvieron metástasis a mediastino o invasión a tejidos de cuello recibieron dosis menores (mínima de 100 mCi, máxima 400 y media 150 mCi).

DISCUSIÓN

Debido a lo poco frecuente del carcinoma diferenciado de tiroides es difícil reunir un tamaño de muestra suficiente para obtener resultados significativos, la mayoría de los estudios con poblaciones superiores a la nuestra son multicéntricos. Dado que todos los pacientes reportados en este estudio son del INP, los resultados adquieren mayor relevancia.

Al igual que en adultos, las mujeres presentaron con mayor frecuencia carcinoma diferenciado de tiroides, con relación femenino:masculino semejante a lo reportado en mayores de 18 años (Thompson, 2004).

En nuestra revisión la edad media de presentación es al inicio de la adolescencia, a diferencia de lo mencionado por otros autores: Welch Dinauer 19 años, Kowalski 13 años, Jamshid 13.6 años, Hod 21 años, probablemente debido a que la mayoría incluye durante su estudio edades máximas entre 20 y 25, en nuestra población la edad máxima en la que se atienden pacientes en centros pediátricos es de 18 años.

Dentro de los factores de riesgo para presentar carcinoma diferenciado de tiroides se reporta el antecedente de radioterapia. En nuestra población solo 1 paciente presenta dicho antecedente el cual durante 3 años de seguimiento no ha presentado metástasis pulmonares, sin embargo por el poco número de casos no se puede concluir en nuestra población si el tener este antecedente representa o no mayor riesgo de presentar metástasis a distancia.

Al igual que otras series el carcinoma papilar fue la variante histológica más frecuentemente encontrada en los últimos 20 años en nuestra institución. (papilar puro y papilar variante folicular): Grygsby, Okada, Collini, Kowalski, Jamshid, Coronado, Hod, Jin.

Solo en un paciente se encontró carcinoma papilar con células altas que se ha reportado ser una variante histológica agresiva en adultos, en nuestro caso después de 5 años de seguimiento no se tiene evidencia tejido tiroideo funcional ni se demostró durante su seguimiento metástasis a distancia. Sin embargo, por ser un solo caso no se puede concluir que esta variante sea menos agresiva en niños.

El tratamiento quirúrgico de elección en nuestro Instituto fue la tiroidectomía total en el 93% (28) de los pacientes, de los cuales a 13 se les realizó además resección de los ganglios palpables durante la cirugía y 3 requirieron cirugía radical de cuello en un segundo tiempo quirúrgico. A 2 pacientes se les realizó tiroidectomía subtotal fuera de nuestro hospital y antes de su ingreso a nuestro servicio uno de ellos tuvo metástasis a cuello y mediastino por lo que se le realizó una segunda cirugía en la que se extirpó tejido tiroideo residual y ganglios linfáticos, el otro paciente solo recibió dosis ablativa de I-131 y actualmente no presenta datos de enfermedad residual. Debido a que se ha demostrado que la tiroidectomía total es el procedimiento más recomendado ya que se ha asociado a menor mortalidad en adultos y en población pediátrica, no se consideró dentro del análisis de factores que condicionen mayor riesgo de metástasis.

Las metástasis a ganglios regionales son las más frecuentemente encontradas al diagnóstico, el porcentaje de presentación varía en los diferentes centros desde el 31% (Brink), 50% (Reiners), y del 60 – 75% (Grigsby, Okada, Collini, Hod, Jin GP). En nuestra serie las metástasis a ganglios linfáticos se encontraron hasta en el 93% de los pacientes de los cuales en el 81% se refieren palpables al momento del diagnóstico, lo que sugiere que deben buscarse intencionadamente durante la exploración física inicial y durante la cirugía.

La frecuencia de metástasis pulmonares en nuestro estudio es semejante a lo reportado en la mayoría de las series estudiadas en las que varía del 5.8% hasta el 48% (Reiners, Dinauer, Grygsby, Okada, Coronado, Hod, Jin GP). En

nuestro centro se encontró hasta en el 37% de los casos, estas variaciones en la frecuencia se deben a que las poblaciones estudiadas son de pocos casos.

El tipo histológico, el tamaño tumoral, la invasión capsular y la invasión vascular no fueron factores estadísticamente significativos como riesgo para presentar metástasis a distancia como lo han reportado Grygsby, Dinauer y Collini, probablemente debido al tamaño pequeño de la población, ya que el resultado de p en la prueba exacta de Fisher es cercano al 0.05. La invasión a tejidos blandos de cuello si es un factor predictor de metástasis pulmonares.

A diferencia de los estudios con adultos, en nuestra población pediátrica observamos la tendencia a la asociación del carcinoma papilar variante folicular con metástasis pulmonares sin que llegemos a obtener el resultado concluyente probablemente porque contamos con pocos casos.

En algunos estudios sugieren que la respuesta inmune puede ser un factor importante en la prevención de desarrollo de metástasis y recurrencia del carcinoma tiroideo, debido a que se ha sugerido que pacientes con tiroiditis autoinmune y carcinoma papilar de tiroides generalmente tienen mejor pronóstico y mayor sobrevida. En nuestros pacientes no fue estadísticamente significativo, sin embargo ninguno de ellos ha presentado metástasis pulmonares, por lo que consideramos que probablemente se requiera mayor tamaño de muestra para obtener resultados concluyentes.

CONCLUSIONES

Aunque el carcinoma diferenciado de tiroides es una patología poco frecuente, representa la neoplasia endocrina más común siendo el carcinoma papilar y su variante folicular el hallazgo histológico que se presenta con mayor frecuencia.

La presencia de invasión a tejidos blandos de cuello al diagnóstico es un factor que representa mayor riesgo de metástasis pulmonares por lo que los pacientes que lo presentan requieren mayor vigilancia durante toda su vida.

En la edad pediátrica no se ha reportado alguna variante histológica que represente mayor riesgo de metástasis a distancia como en el carcinoma papilar de células altas que se ha reportado con mayor agresividad en los adultos que otros tipos histológicos de carcinoma diferenciado. Debido a que en nuestros casos se observa una tendencia a la asociación de carcinoma papilar variante folicular con metástasis pulmonares se sugiere hacer una revisión de las piezas histológicas de nuestros pacientes para obtener resultados estadísticamente concluyentes que apoye esta hipótesis sería de interés realizar un estudio prospectivo de estos pacientes para vigilancia de recurrencia y de metástasis a distancia.

A pesar de que el carcinoma diferenciado de tiroides en la etapa pediátrica y en la adolescencia se presenta de manera más agresiva, todos los pacientes incluyendo a los que tienen metástasis pulmonares se encuentran vivos sin afección en su vida cotidiana. Desafortunadamente, no continuamos el seguimiento a largo plazo de la evolución de nuestros pacientes ya que son dados de alta de nuestra Institución al cumplir 18 años de edad.

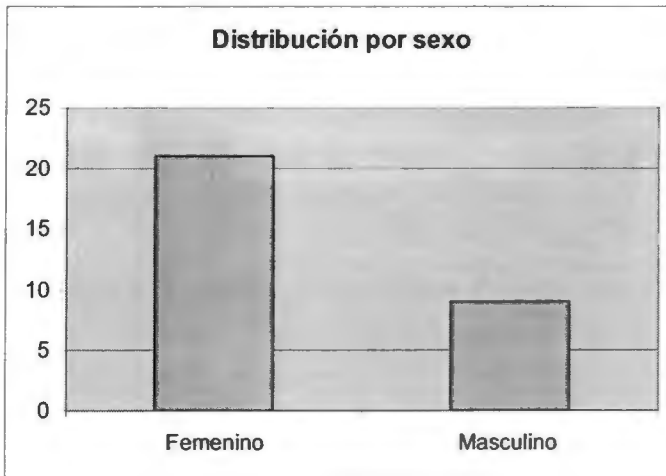
BIBLIOGRAFIA

1. Arici C, et al. Differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents. Clinical characteristics, treatment and outcome of 15 patients. *Horm Res.* 2002; 57(5-6):154-6
2. Brink et al. Papillary thyroid cancer with pulmonary metastases in children: Long-term prognosis. *Surgery*; 2000; 128 (6) 881- 887.
3. Chow SM, Law SC, Mendenhall WM, Au SK, Yau S, Mang O, Lau WH. Differentiated thyroid carcinoma in childhood and adolescence-clinical course and role o radioiodine. *Pediatr Blood Cancer.* 2004 Feb;42(2):176-8
4. Chung Yau. Follicular thyroid carcinoma. The role of histology and staging systems in systems in predicting survival. *Ann Surg* 2005; 242: 708 – 715.
5. Collini et al. Papillary carcinoma of the thyroid gland of childhood and adolescence: Morphologic subtypes, biologic behavior and prognosis. *Am J Surg Pathol* 2006; 30 (11) 1420-1426.
6. Cooper et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid* 2006; 16 (2): 4-33
7. Danese A. et al. Thyroid carcinoma in children and adolescents. *Eur J Pediatr.* 1997; 156:190-194
8. Grygsby et al. Childhood and Adolescent Thyroid Carcinoma. *Cancer* August 15, 2002, Vol 95(4) 724-729.
9. Hod N, Hagag P, Baumer M, Sandbank J, Horne T. Differentiated thyroid carcinoma in children and young adults: evaluation of response to treatment. *Clin Nucl Med.* 2005; 30 (6): 387-90
10. Jamal Z, et al. Pure versus follicular variant of papillary thyroid carcinoma. Clinical features, prognostic factors, treatment and survival. *Cancer.* 2003;97 (5):1181-1185.
11. Jamshid Farahati, et al. Characteristics of differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents with respect to age, gender and histology. *Cancer* 1997; 80 (11) 2156 – 2162

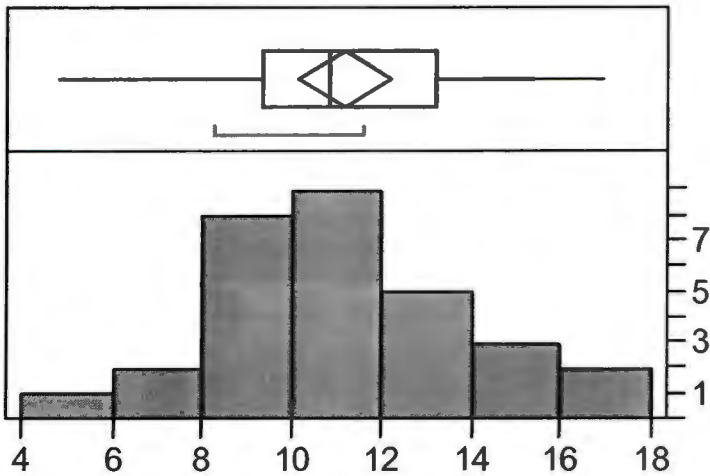
12. Jeffrey Liu, et al. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a clinicopathologic study of a problematic entity. *Cancer* 2006; 107 (6):1255-1263.
13. Jin GP, Meng ZZ, Lou RH, Yang H, Yu SG. Childhood and adolescent thyroid carcinoma: a clinical analysis of 86 casos. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2004; 26 (1): 49-51.
14. Kenneth W, et al. Thyroid carcinoma presenting in childhood or after treatment of childhood malignancies: an institutional experience and review of the literature. *J Pediatr Surg* 2003; 38:1574-1580.
15. Kowalski et al. Long-term survival rates in young patients with thyroid carcinoma. *Arch otolaryngol head neck surg* 2003; 129: 746-749.
16. Markus Luster, et al. Thyroid cancer in childhood: management strategy, including dosimetry and long-term results. *Hormones* 2007, 6 (4): 269-278
17. M Coronado P, et al. Seguimiento de niños y jóvenes adultos con cáncer diferenciado de tiroides tratados con radioyodo. *Rev Esp Med Nucl* 2003; 22: 316 – 326.
18. Okada et al. Management of childhood and adolescent thyroid carcinoma: long term follow up and clinical characteristics. *Eur J Pediatr Surg* 2006; 16: 8-16.
19. Prendiville et al. Tall cell variant: An aggressive form of papillary thyroid carcinoma. *Otolaryngol Head and Neck Vol* 122 (3) 352- 357.
20. Passler et al. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Arch Surg*. 2003; 138:1362-1366.
21. Ravelli L, et al. Differentiated tumor of the thyroid in children and adolescents. *Suppl Tumori*. 2005; 4 (3):S159
22. Shalini Gupta, et al. Infiltration of differentiated thyroid carcinoma by proliferating lymphocytes is associated with improved disease-free survival for children and young adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86: 1346 – 1354.

23. Reiners C, Demidchik YE. Differentiated thyroid cancer in childhood: pathology, diagnosis, therapy. *Pediatr Endocrinol Rev* 2003; 2: 230-5.
24. Rishindra et al. Lymph node metastases in differentiated thyroid cancer under 2 cm. *Surgery* 2006; 140 (6) 1050 – 1055.
25. Thompson G. Current Strategies for Surgical Management and Adjuvant Treatment of Childhood Papillary Thyroid Carcinoma. *World J Surg* 28, 1187-1198, 2004.
26. Veener-Mens et al. Childhood Papillary Thyroid Carcinoma With Miliary Pulmonary Metastases. *J Clin Oncol* August 2006
27. Welch Dinauer et al. Clinical features associated with metastasis and recurrence of differentiated thyroid cancer in children, adolescents and young adults. *Clinical Endocrinology* 1998; 49, 619-628.
28. Yamashita, Saenko. Mechanisms of disease: molecular genetics of childhood thyroid cancers. *Nature clinical practice endocrinology and metabolism*. 2007; 30 (5) 422- 429.

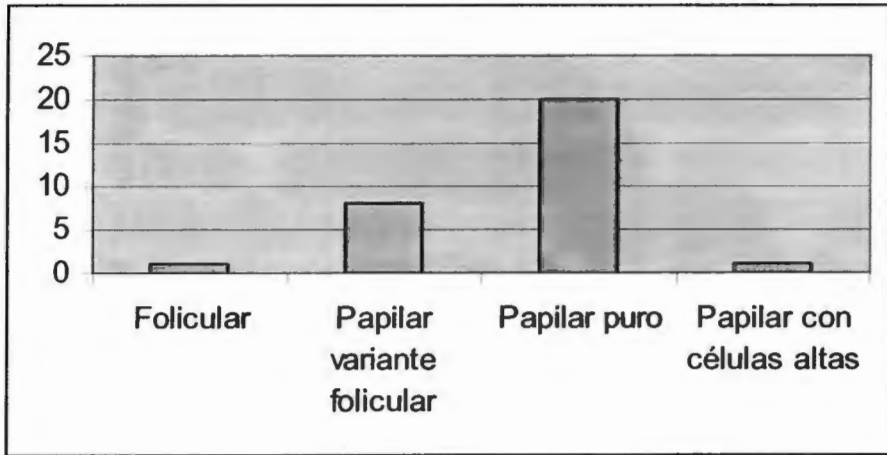
Gráfica 1. Distribución por sexo.



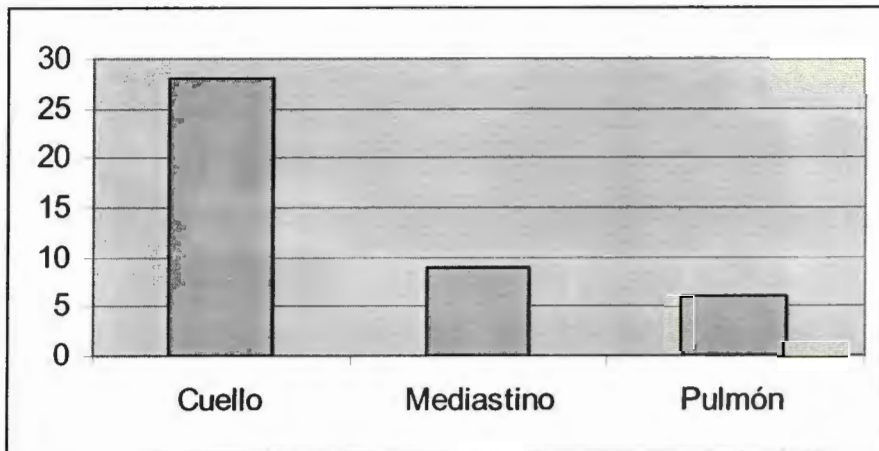
Gráfica 2. Distribución por edad



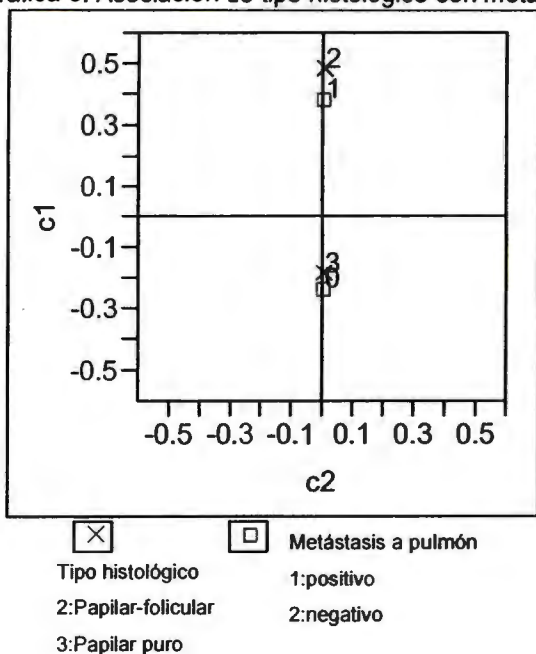
Gráfica 3. Tipos histológicos



Gráfica 4. Sitio de metástasis al diagnóstico



Gráfica 5. Asociación de tipo histológico con metástasis pulmonares



Cuadro 1. Asociación de las variables con metástasis pulmonares

Cuadro N° 1
Asociación de las variables con metástasis pulmonares

Variable	Valor de p	RM*	IC 95% de RM
Sexo	0.1606	3.12	0.61 – 15.79
Edad	0.0314		
Tipo histológico	0.9779	0.28	0.05 – 1.45
Tamaño tumoral	0.05995	11.0	0.5 – 228.02
Adenopatía al diagnóstico	0.1061	7.7	0.38 – 157.3
Invasión vascular	0.0467	11.8	0.57 – 242.3
Invasión capsular	0.0538	10.7	0.53 – 216.1
Invasión tejidos blandos	0.0039	26.6	1.3 – 531
Invasión ganglionar	0.3875	3.38	0.14 – 77.9
Tiroiditis linfocítica	0.0457	0.09	0.004 – 1.78

* Razón de Momios

