



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL**

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

CARRERA DE MEDICINA

TEMA:

**ANÁLISIS DEL COMPORTAMIENTO CLÍNICO DE LAS VARIANTES
HISTOPATOLÓGICAS NO CLÁSICAS DEL CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES
EN POBLACIÓN DEL HOSPITAL DE SOLCA GUAYAQUIL, 2014 – 2018.**

AUTORES:

**CRUZ ROBLES, MIGUEL EDUARDO
JIMÉNEZ GARCÉS, FABIOLA CAROLINA**

Trabajo de titulación previo a la obtención del título de:

MÉDICO

TUTOR:

DR. HUAMAN GARAICOA FUAD OLMEDO

Guayaquil, Ecuador

22 de Septiembre del 2020



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

CERTIFICACIÓN

Certificamos que el presente trabajo de titulación, fue realizado en su totalidad por **Cruz Robles Miguel Eduardo y Jiménez Garcés Fabiola Carolina** como requerimiento para la obtención del título de **MÉDICO**.

TUTOR



Dr. Fuad O. Huamán Garaicoa
ESPECIALISTA EN
ANATOMIA PATOLÓGICA
MSP: 0919663831

Dr. Fuad Olmedo Huaman Garaicoa

DIRECTOR DE LA CARRERA DE MEDICINA

f. _____

Dr. Juan Luis Aguirre Martínez, Mgs.



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD

Yo, **CRUZ ROBLES MIGUEL EDUARDO**

DECLARO QUE:

El Trabajo de Titulación, **Análisis del comportamiento clínico de las variantes histopatológicas no clásicas del carcinoma papilar de tiroides en población del Hospital de SOLCA Guayaquil, 2014 – 2018**, previo a la obtención del título de **Médico**, ha sido desarrollado respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el documento, cuyas fuentes se incorporan en las referencias o bibliografías. Consecuentemente este trabajo es de nuestra total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance del Trabajo de Titulación referido.

Guayaquil, a los veintidós días del mes de septiembre del año 2020

AUTOR

f. _____
Cruz Robles Miguel Eduardo



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD

Yo, **JIMÉNEZ GARCÉS FABIOLA CAROLINA**

DECLARO QUE:

El Trabajo de Titulación, **Análisis del comportamiento clínico de las variantes histopatológicas no clásicas del carcinoma papilar de tiroides en población del Hospital de SOLCA Guayaquil, 2014 – 2018**, previo a la obtención del título de **Médico**, ha sido desarrollado respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el documento, cuyas fuentes se incorporan en las referencias o bibliografías. Consecuentemente este trabajo es de nuestra total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance del Trabajo de Titulación referido.

Guayaquil, a los veintidós días del mes de septiembre de 2020

LA AUTORA

f. _____

Jiménez Garcés Fabiola Carolina



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

AUTORIZACIÓN

Yo, **CRUZ ROBLES MIGUEL EDUARDO**

DECLARO QUE:

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil a la **publicación** en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación, **Análisis del comportamiento clínico de las variantes histopatológicas no clásicas del carcinoma papilar de tiroides en población del Hospital de SOLCA Guayaquil, 2014 – 2018**, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

Guayaquil, a los veintidós días del mes de septiembre del año 2020

AUTOR

f. _____
Cruz Robles Miguel Eduardo



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA**

AUTORIZACIÓN

Yo, JIMÉNEZ GARCÉS FABIOLA CAROLINA

DECLARO QUE:

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil a la **publicación** en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación, **Análisis del comportamiento clínico de las variantes histopatológicas no clásicas del carcinoma papilar de tiroides en población del Hospital de SOLCA Guayaquil, 2014 – 2018**, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

Guayaquil, a los veintidós días del mes de septiembre del año 2020

LA AUTORA

f. _____
Jiménez Garcés Fabiola Carolina

REPORTE DE URKUND




Urkund Analysis Result

Analysed Document: F- MANUSCRITO FINAL- CRUZ MIGUEL EDUARDO, JIMENEZ
FABIOLA.docx (D78863714)
Submitted: 9/10/2020 4:25:00 AM
Submitted By: fuadhuamangaraicoa@gmail.com
Significance: 0 %

Sources included in the report:

Instances where selected sources appear:

0



Dr. Fuad O. Huamán Garaicoa
ESPECIALISTA EN
ANATOMIA PATOLÓGICA
MSP: 0919663831

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios, uno y trino, por todos los dones que he recibido que me han sembrado en mí esta noble vocación, por la sabiduría y fortaleza que me motivan a seguir sirviendo, formándome y formando.

A nuestra Madre la Santísima Virgen María por ser intercesora en cada momento, aun en los más difíciles.

A mis padres, Miguel y Ana, por toda la formación que he recibido de ellos, por ser ejemplo y modelo para mi crecimiento personal y todo el apoyo incondicional que he recibido de ellos desde siempre.

A mis hermanas, abuelos, tíos y tías por siempre estar pendientes de mí en todo momento.

A mi Alma Mater y a los maestros que compartieron no solo sus conocimientos sino también su amistad y me han ayudado en mi formación profesional.

Al equipo de Anatomía Patológica del Hospital Luis Vernaza por permitirme descubrir mi pasión en medicina, la patología quirúrgica. A la Dra. Maritza, Dra. Tania, Dra. Ma Lourdes, Dra. Giselle quienes han compartido conmigo sus conocimientos y me han permitido colaborar en las cátedras de histología y anatomía patológica.

Al Dr. Fuad Huaman quien como tutor de este trabajo supo orientarnos en el enfoque de estudio.

Al hospital SOLCA Guayaquil por permitirnos realizar nuestro estudio en esa casa de salud.

A todos mis amigos que me regaló la carrera, por compartir conmigo mis alegrías y tristezas, los triunfos y fracasos durante los seis años de formación.

A mi compañera de tesis y gran amiga, Fabiola por compartir este proyecto conmigo y por la paciencia que tuvo en todo momento.

-Eduardo Cruz Robles

AGRADECIMIENTO

A Dios y la Mater por ser el principal soporte y apoyo en estos años de carrera, por darme fuerza y sabiduría en los momentos que más necesitaba.

A mis padres Carlos y Fabiola por todo su amor y apoyo, por no permitir que me rinda cuando se venía algo más complicado

A mis hermanas Daniela y Fiorella, por ser motor para superarme cada día.

A mis abuelos y tíos que siempre estuvieron pendientes de mí y de los que recibía constantes palabras de aliento.

A la universidad y docentes por toda la formación brindada para ser médicos de calidad, no sólo formándonos en lo académico, sino que además en nuestra formación integral con valores y ética profesional. Agradezco de manera especial al Doctor Fuad Huaman, mi tutor, quién con paciencia y dedicación nos guio durante todo el proceso. Al Hospital de Solca Guayaquil, y a todos los que nos colaboraron en todo.

A Enrique por todo su amor y dedicación hacia mí y mis proyectos dentro de la universidad, por siempre darme palabras de aliento en los mejores y peores momentos.

A mis mejores amigos, a quienes admiro e hicieron que esta dura y larga carrera fuera más divertida y llevadera.

A mi compañero de tesis Eduardo, que en realidad es como un hermano a quien admiro y agradezco por todos estos años de compartir el sueño de ser médicos juntos.

-Fabiola Jiménez Garcés

DEDICATORIA

Este trabajo de titulación está dedicado a mis padres que me han dado su apoyo incondicional siempre, a toda mi familia, a los maestros y maestras que durante la carrera han creído en mí, a mis amigos que estuvieron ahí en todo momento

-Eduardo Cruz Robles

Esta tesis y todos los años de estudio están dedicados a mi familia, que desde que decidí estudiar medicina cuando solo era una niña me apoyaron e hicieron de mi sueño también su sueño, pero en especial va dedicada a mi Mamina, quien desde el cielo estoy segura está muy feliz por haberlo logrado, como aquel día en el hospital cuando le decía a sus compañeras de habitación que esa chica que estaba pasando visita en su primer día de semiología era "su nieta la doctora".

- Fabiola Jiménez Garcés



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL**

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA**

TRIBUNAL DE SUSTENTACIÓN

f. _____

DRA. MARÍA GABRIELA ALTAMIRANO VERGARA

f. _____

DR. LUIS FERNANDO ALBAN DE LA TORRE

ÍNDICE GENERAL

INTRODUCCIÓN	2
CAPÍTULO I.....	4
PROBLEMA.....	4
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	4
1.2 OBJETIVOS.....	6
1.2.1 OBJETIVO GENERAL.....	6
1.2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	6
1.3 HIPÓTESIS	6
CAPÍTULO II.....	7
MARCO TEÓRICO	7
2.1 EPIDEMIOLOGÍA	7
2.2 CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES.....	9
2.2.1 ETIOPATOGENIA Y BASES GENÉTICAS	9
2.3 HISTOPATOLOGÍA.....	11
2.3.1 ASPECTO MACROSCÓPICO.....	11
2.3.2 VARIANTES HISTOPATOLÓGICAS	12
2.3.2.1 Variante Folicular	12
2.3.2.2 Variante Macrofolicular	13
2.3.2.3 Variante Esclerosante Difuso	13
2.3.2.4 Variante Oncocítica	14
2.3.2.5 Variante de células altas	14
2.3.2.6 Variante Fascitis-Like.....	15
2.3.2.7 Variante Cribiforme-Morular.....	16
2.3.2.8 Variante Encapsulada	16
2.3.2.9 Variante Warthin Like.....	17
2.3.2.10 Microcarcinoma Papilar.....	17
2.3.2.11 Variante de Células Claras	17
2.4 CLÍNICA	18
2.4 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS	20
2.5 MANEJO Y TRATAMIENTO.....	22
CAPÍTULO III.....	24
MATERIALES Y MÉTODOS	24

3.1	TIPO DE INVESTIGACIÓN	24
3.2.1	UNIVERSO	24
3.2.2	MUESTRA	25
3.3	CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	25
3.4.1	CRITERIOS DE INCLUSIÓN:	25
3.4.2	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:	26
3.4	VIABILIDAD	26
3.5	OPERACIÓN DE VARIABLES	26
3.6	CONSIDERACIONES BIOÉTICAS	28
3.7	RECURSOS UTILIZADOS	28
3.7.1	HUMANOS	28
3.7.2	FÍSICOS	28
3.8	INSTRUMENTO DE EVALUACIÓN	29
3.9	METODOLOGÍA PARA EL ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	29
CAPÍTULO IV		30
RESULTADOS Y DISCUSIÓN		30
4.1	RESULTADOS:	30
4.2	DISCUSIÓN:	39
CAPÍTULO V		43
5.1.	CONCLUSIONES	43
5.2.	RECOMENDACIONES	44
5.3	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	45

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Distribución de pacientes con CPT atendidos en SOLCA, periodo 2014-2018, según variables demográficas.....	30
Tabla 2. Prevalencia de las variantes morfológicas del Carcinoma Papilar de Tiroides.....	31
Tabla 3. Distribución de pacientes con carcinoma papilar según tamaño y focalidad.....	32
Tabla 4. Distribución según los estadios clínicos y variedades morfológicas en pacientes con CPT.....	33
Tabla 5. Factores de mal pronóstico asociados a variantes morfológicas del carcinoma papilar de tiroides no clásico.....	35
Tabla 6. Distribución de pacientes en base al riesgo de recurrencia según American Thyroid Association (ATA).....	37
Tabla 10. Distribución de pacientes según el número y tipo de cirugías	38

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Distribución de pacientes con CPT atendidos en SOLCA, periodo 2014-2018 según grupo etario.....	30
Gráfico 2. Distribución de pacientes con carcinoma papilar según tamaño tumoral.....	32
Gráfico 3. Distribución de pacientes con carcinoma papilar según focalidad.....	33
Gráfico 4. Factores de mal pronóstico asociados a variantes morfológicas del carcinoma papilar de tiroides no clásico.....	36

RESUMEN

Introducción: El cáncer de tiroides es la neoplasia maligna del sistema endocrino más frecuente a nivel mundial. En países de Latinoamérica se manifiesta en 9 de cada 100.000 habitantes cada año, con prevalencia alta en el sexo femenino y una baja tasa de mortalidad. **Objetivo:** Describir el comportamiento clínico de las variantes histológicas del carcinoma papilar de tiroides en los pacientes atendidos en el Instituto Oncológico Nacional SOLCA de Guayaquil-Ecuador en el periodo 2014-2018. **Materiales y Métodos:** La presente investigación es de tipo descriptivo, retrospectivo, observacional y longitudinal. **Resultados:** Con una muestra de 92 historias clínicas de pacientes con CPT se identificó mayor proporción en el grupo etario entre 41-60 años, con una media 48,83 años y un máximo de 85 años; de igual manera un 88% del sexo femenino evidenció CPT. La variante con mayor incidencia identificada fue la folicular encapsulada con 46,7%, seguida de la folicular infiltrante con 20,7%, en menor proporción la hobnail y la esclerosante con 2,2%. En relación a los factores de mal pronóstico, el 42% presentaron invasión de la cápsula tiroidea, un 27% tuvo invasión extratiroidea, 52% metástasis de los ganglios linfáticos, 40% metástasis extraganglionar, 36% invasión linfovascular y 32% invasión venosa. La variante encapsulada en general evidenció riesgo de recurrencia bajo a intermedio; no obstante, en otras variantes no clásicas como las células altas, la hobnail y la de células columnares el riesgo de recurrencia fue alto. **Conclusiones:** Las variantes morfológicas más agresivas (células altas, columnares y esclerosante difusas) presentaron mayores factores de mal pronóstico (invasión extratiroidea, metástasis de ganglios linfáticos, metástasis extranodal e invasión linfovascular) que las consideradas menos agresivas dentro del grupo papilar no clásico.

Palabras claves: comportamiento clínico- variantes histopatológicas- carcinoma papilar de tiroides

ABSTRACT

Introduction: Thyroid cancer is the most frequent malignant neoplasm worldwide. In Latin American countries, it occurs in 9 out of every 100,000 inhabitants each year, with a high prevalence in females and a low mortality rate. **Objective:** To describe the clinical behavior of the histological variants of papillary thyroid carcinoma in patients treated at SOLCA National Oncological Institute of Guayaquil-Ecuador in the period of 2014-2018.

Materials and Methods: This research is descriptive, retrospective, observational and longitudinal. **Results:** With a sample of 92 clinical records of patients with PTC, a higher proportion was identified in the age group between 41-60 years old, with an average of 48.83 years and a maximum of 85 years; likewise, 88% of the female sex showed PTC. The variant with the highest incidence identified was the encapsulated follicular with 46.7%, followed by the infiltrating follicular with 20.7%, to a lesser extent the hobnail and the sclerosing with 2.2%. Regarding poor prognostic factors, 42% had invasion of the thyroid capsule, 27% had extrathyroid invasion, 52% lymph node metastases, 40% extranodal metastases, 36% lymphovascular invasion, and 32% venous invasion. The encapsulated variant in general showed a low to intermediate risk of recurrence; however, in other non-classical variants such as tall cells, hobnail, and columnar cell variants, the risk of recurrence was high. **Conclusions:** The most aggressive morphological variants (tall cells, columnar and diffuse sclerosing) presented greater factors of poor prognosis (extrathyroid invasion, lymph node metastasis, extranodal metastases and lymphovascular invasion) than those considered less aggressive within the non-classical papillary group.

Key words: clinical behavior- histopathological variants- papillary thyroid carcinoma

INTRODUCCIÓN

El cáncer de tiroides (CT) se presenta de forma infrecuente, del 1 al 2% cada año, pero es la neoplasia maligna más común con un 95% de carcinomas del sistema endocrino. La Organización Mundial (OMS) de la Salud menciona que el carcinoma de tiroides es muy frecuente en ambos sexos con un total de 213,179 casos y tasas de 3,1/100.00 personas. Se presenta con predominio en el 2,5% de mujeres siendo el quinto tumor con más frecuencia y en varones con 4,7% (1). Las incidencias varían según el país, es así que en Estados Unidos se presenta en un 10,5%, países de Europa 3,1% varones y 9,3% mujeres. La Sociedad Americana contra el cáncer establece que en EE.UU. se diagnosticarán al final del 2020 alrededor de 52,890 nuevos casos, distribuyéndose en 12,720 hombres y 40,170 mujeres (2).

A nivel global los índices de mortalidad son bajos, y por lo que se refiere a Latinoamérica se presenta en 9 de cada 100.000 personas cada año, siendo más prevalente en el sexo femenino sin evidenciar niveles altos de mortalidad. Entre los países con tasas más elevadas en relación al sexo femenino por años, está Costa Rica con 0,012%, Colombia 0,011%, Brasil con 0,014% y Ecuador con 0,016% por cada 100.000 habitantes. En Ecuador los índices de mortalidad están a la par de México con un 0,0009%, es por ello que la Sociedad de Lucha contra el Cáncer (SOLCA) manifiesta que entre las ciudades con mayor prevalencia de cáncer de tiroides están Quito, Cuenca, Loja y Guayaquil (3).

El carcinoma de tiroides papilar (CPT) es el más frecuente manifestándose del 85 al 90% de las personas, y se evidencia en edades desde 20 a 30 años y de 40 a 50. Se asocia en su gran mayoría a radiaciones ionizantes previas, presentándose como lesiones dentro de la glándula de forma solitaria o multifocales, circunscritos y encapsulados, en algunos casos se manifiesta infiltrando el parénquima adyacente y con márgenes bien definidos (4).

La Sociedad de lucha contra el Cáncer del Ecuador (SOLCA), Matriz Guayaquil es uno de los principales centros de prevención, diagnóstico,

tratamiento y paliación del cáncer. En el 2015 mediante el registro de tumores de SOLCA-Guayaquil, se reportó 4522 casos nuevos de cáncer, correspondiendo el 57% en mujeres y 43% en hombres. Conviene subrayar que el 5,7% del sexo femenino presentó cáncer de tiroides, mientras que en menor proporción con 1,3% se evidenció en hombres. De igual manera, SOLCA en su informe de labores del 2016 al 2018 indica que el cáncer de tiroides ha ido en aumento en los últimos ocho años, siendo el sexo femenino en un 12,8% quienes más lo padecen (5).

A pesar de que el cáncer de tiroides no es muy frecuente en el país en relación a otros tipos de cánceres, durante los últimos años se ha incrementado (5). Dado que el CPT es el más frecuente de los subtipos de CT, es relevante mencionar que sus variantes morfológicas difieren clínicamente, y por eso la importancia de su diagnóstico citológico e histopatológico.

La finalidad del presente trabajo, es establecer parámetros que determinen con claridad el comportamiento de las variantes histopatológicas, debido a la bibliografía escasa de dicha patología y a las discordancias de varios autores, y más aún con el incremento de casos en el país.

CAPÍTULO I

PROBLEMA

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de tiroides es un problema de salud que evidencia un impacto importante a nivel mundial debido al ascenso en su incidencia. El carcinoma papilar de tiroides es el tipo más común de CT y representa del 80 al 90%. La OMS lo define como “Tumor maligno epitelial que evidencia diferenciación de célula folicular, típicamente con estructuras papilares y foliculares, con cambios nucleares característicos”. Se puede evidenciar a cualquier edad, aunque su pico de aparición alcanza la tercera y cuarta edad, es de causa desconocida, pero la existencia de anomalías genéticas familiares puede cursar como factor de riesgo (6).

La Sociedad de Lucha Contra el Cáncer en el Ecuador, menciona que en el 2015 se observaron 173 casos nuevos de cáncer de tiroides, siendo más característico en mujeres con un 83%, cuyos grupos etarios más prevalentes fueron de 55 a 59 años y de 65 a 69 años. La tasa cruda de incidencia fue de 2.0 en hombres y 11.2 en mujeres por cada 100.000 habitantes, es así como se revela el incremento detectado por la institución, ya que en el 2001 se presentó con 3.3 de tasa de incidencia en comparación al 2015 con 11.2; los diagnósticos fueron confirmados por estudios histológicos en un 98,27%; en cuanto a las defunciones se estableció que el 0,58% falleció con dicha patología (7).

En el 2017, SOLCA en su matriz Guayaquil evidenció un aumento de la incidencia alcanzando el 13% de nuevos casos de CT en el sexo femenino, siendo la neoplasia con mayor incremento en los últimos ocho años. En Quito, la institución reveló una tasa de incidencia en mujeres de 40.6 y hombres de 7.1 por cada 100.000 habitantes (8). Con relación al Carcinoma papilar de tiroides, SOLCA en el 2014 realizó un estudio de prevalencia en 127 pacientes diagnosticados con dicha enfermedad, estableciendo existió mayor prevalencia

en pacientes femeninas de 37 a 52 años con 82,40%, con afectación del lóbulo derecho en un 37%, mientras que el 64,56% no presentó metástasis (9). En el Hospital Humberto Pozo del cantón Guaranda con una muestra de 100 pacientes, se identificó que el 70,7% presentaron carcinoma papilar de tiroides ubicados en el estadio IV (10); de igual manera en el Hospital José Carrasco Arteaga en el 2017 se realizó un estudio retrospectivo con una muestra de 519 pacientes, evidenciando que el 95,4% presentó CPT siendo más frecuente en hombres menores de 45 años. En el Hospital Roberto Gilbert Pontón durante el año 2018 se realizó una investigación sobre la evolución y tratamiento en pacientes con cáncer de tiroides, revelando que el 88% del total de la muestra (94) presentaron CPT (11).

Con base en lo expuesto, el aumento progresivo del carcinoma papilar de tiroides reflejado en el Ecuador según los datos obtenidos de los registros de SOLCA, evidencian un problema de salud de prioridad. Por otra parte, mediante un análisis bibliográfico se reveló la ausencia de información actualizada que permitan establecer el comportamiento clínico de las variantes no clásicas del CPT, por tanto, se realiza un análisis bibliográfico y estadístico de pacientes atendidos en la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer-Matriz Guayaquil durante el periodo 2014-2018.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 OBJETIVO GENERAL

- Describir el comportamiento clínico de las variantes histológicas no-clásicas del carcinoma papilar de tiroides en los pacientes atendidos en el Instituto Oncológico Nacional SOLCA de Guayaquil-Ecuador en el periodo 2014-2018.

1.2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Establecer la prevalencia de las diversas variantes morfológicas del carcinoma papilar de tiroides no-clásicas en el Hospital de SOLCA Guayaquil.
- Reconocer la frecuencia de los factores de mal pronóstico asociados a variantes morfológicas del carcinoma papilar de tiroides no-clásico.
- Analizar el riesgo de recurrencia según el tipo histológico de carcinoma papilar de tiroides.

1.3 HIPÓTESIS

Las variantes morfológicas no clásicas (células altas, células columnares, células en tachuela) del carcinoma papilar de tiroides tienen más factores histológicos de mal pronóstico que las otras variantes morfológicas de este cáncer.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1 EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de tiroides es la neoplasia maligna del sistema endocrino más frecuente a nivel mundial. En países de Latinoamérica se manifiesta en 9 de cada 100.000 habitantes cada año. De igual manera, la prevalencia se da en mayor proporción en el sexo femenino con una baja tasa de mortalidad. En países como Ecuador, Brasil, Colombia y Costa Rica se han evidenciado tasas elevadas. Según el boletín epidemiológico N° 9 del 2019 obtenido de registros de la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer del Ecuador, evidenció que la tasa de incidencia del CT pasó de ser estable a evidenciar un incremento en los últimos ocho años, en pacientes menores de 75 años de la ciudad de Guayaquil. El periodo de estudio fue desde el 2009 al 2018, donde se identificó los índices de mortalidad por cáncer de tiroides en la mencionada ciudad, es así que en el 2009 se observó 0,51 muertes, en el 2014 con 0,44 y el 2018 0,46 muertes por 100.000 habitantes (12).

En relación al sexo el femenino sufrió un descenso, dado que en el 2009 se manifestó en 0.42 y en el 2017 en 0.38 muertes por 100.000 habitantes, mientras que el sexo masculino presentó 0.26 en el 2009 y en el 2018 en 0.31 muertes por 100.000 habitantes, evidenciado un incremento en el periodo de tiempo estudiado. Por lo que se refiere a la edad los grupos etarios más afectados fueron de 45-59 años y 60-74 años en hombres, en el sexo femenino las edades de mayor prevalencia fueron las mismas que en hombres, sin embargo, en los hombres la frecuencia de los grupos etarios se mantiene y en mujeres los mismos grupos tienden a incrementar (12). De manera semejante, en un estudio realizado el 2018 sobre la actualización del cáncer de tiroides, menciona que el carcinoma papilar es la forma más común de CT que afecta a un único lóbulo y que suele dirigirse a los ganglios linfáticos del cuello, a pesar de ello son de buen pronóstico y tienen una tasa de supervivencia del 90% en diez años (13).

La realización de estudios a nivel global permite determinar el avance del CPT, como se suscita en el Hospital Universitario y Centro de Cáncer King Hussein, donde se realizó un estudio retrospectivo cuyo periodo fue desde el 2007 al 20015, constituyendo el CPT el 92,7%, mientras que el carcinoma de células Hurthle se reveló en el 3,5%, el carcinoma folicular en 0,6%, carcinoma medular con 1,3%, carcinoma mal diferenciado con 1% al igual que el anaplásico según el total de la muestra (290); en dicho estudio fue evidente el aumento a nivel general del CT, encontrando un aumento de 12.53% debido a que en el 2007 se detectó 19 casos y 54 casos en el 2015, siendo evidente en cambio porcentual (14). La media de edad para el diagnóstico fue de 42 años en hombres y 41.8 mujeres siendo más frecuente en ellas que en hombres.

En el caso de las variantes histopatológicas del CPT se pudo establecer que el 50% presentó la forma clásica del CPT, el 34.8% microcarcinoma, 10.3% folicular, difusa esclerosante en 0.7% y de células altas en 0.3%. En el estudio se realizó dos cortes de estudio, desde el 2007 al 2010 y del 2011 al 2015, es así que tomando como referencia el segundo periodo se determinó mayor frecuencia en los siguientes aspectos como la variante clásica en el 52.0%, el tamaño del tumor ≤ 1 cm en 41.9% y depósitos de metástasis de ganglios linfáticos en el 40,3% (14).

La variante de células altas del carcinoma papilar de tiroides es un tipo de carcinoma no muy frecuente en comparación de la forma clásica, usual o convencional, a pesar de su poca frecuencia es una variante muy agresiva, cuya incidencia de mortalidad y recurrencia es del 7 al 9.1% (15). En consonancia, la Sociedad de Argentina de Citología menciona que las variantes de células altas representan del 4 al 12% de los CPT muy característica debido a que el 30% de sus células tienen dos veces más que el ancho de las mismas (16). Del mismo modo, la variante cribiforme morular es otra forma infrecuente, representando de 0.1 a 0.2% de los CPT, suele ser frecuente si se asocia a poliposis adenomatosa familiar (17).

En un estudio de corte longitudinal, en el cual se estudia los factores pronósticos de las variantes de carcinoma papilar de tiroides, menciona que con una muestra de 63 pacientes con CPT observó el 84% constituyó el sexo femenino y el 15.8% el masculino. Las variantes histopatológicas observadas fueron la papilar con 63.5%, folicular en 25.4%, esclerosante 6.3%, pobre diferenciada 1.6%, microcarcinoma 1.6% y células altas 1,6%. En relación a los estadios clínicos el estadio I fue el más significativo con 42% el cual indica tamaño <1cm, cervical no palpables y sin metástasis a distancia; en segundo lugar, se ubica el estadio III con 41,3% evidenciando cualquier tamaño del tumor con invasión extratiroidea, cervical no palpables y sin metástasis a distancia (18).

2.2 CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES

El carcinoma papilar de tiroides es una neoplasia maligna que se desarrolla en el epitelio folicular, se caracteriza por ser el más frecuente de los cánceres tiroideos a nivel global y se presenta como lesiones solitarias o múltiples, a pesar de que pueden aparecer a cualquier edad predominan en pacientes con edades entre 25 y 50 años. De los tipos de carcinomas es el que más se asocia con antecedentes de radiación en la región de la cabeza y cuello. Por otro lado, tienen mayor prevalencia en el sexo femenino y se evidenciado en algunas patologías de tipo benignas como enfermedad de Graves y tiroiditis, estableciendo que quienes la padece tienen mayor probabilidad de presentar CPT (19).

2.2.1 ETIOPATOGENIA Y BASES GENÉTICAS

En relación a la etiología, no tiene causa conocida y suelen ser esporádicos. En el CPT a radiación ionizante cursa como factor de riesgo en pacientes que reciben radiaciones externas en zonas del mediastino, cabeza, cuello. Se ha determinado que existe relación entre la exposición a radiación y las altas dosis de la misma, evidenciando mayor incidencia en niños y adolescentes. De manera muy general, el CT se encuentra en relación a la TSH y factores de crecimiento, se puede precisar que gran cantidad de los tumores de tiroides presentan receptores para TSH, por lo que aún responden a la misma. Personas con presencia de nódulos tiroideos son más predisponentes presentar cáncer de

tiroides cuando las concentraciones plasmáticas de TSH son elevadas; es por ello, que se considera la suplementación de TSH por T4 pacientes que presentan CT (20).

Si nos referimos a los oncogenes y genes supresores de tumores, es notable destacar que los CT tienen una génesis de tipo monoclonal, es por ello, que se acepta la afirmación, que por diversas mutaciones una sola célula tiene la ventaja de crecer. Otro punto a destacar, es que además de la proliferación celular algunos CT evidencian defectos en la apoptosis lo que optimizan la angiogénesis, la invasión y la capacidad de metástasis.

Existen características muy notables en las mutaciones que sugieren la génesis del CPT (21):

- En el carcinoma de tipo papilar la activación de señales RET-RAS-BRAF predomina en un 70% de los pacientes a pesar de que las mutaciones son heterogéneas.
- El gen RET es un codificador de la tirosina cinasa, su reordenamiento en el cromosoma 10 ocasiona que el gen quede expuesto otros promotores causando la sobreexpresión del receptor, tal reordenamiento se suscita con frecuencia en CPT entre un 20 y 40% de quienes lo padecen.
- Otro gen que codifica tirosina cinasa es el TRK1 ubicado en el cromosoma 1, el cual también sufre un reordenamiento que ocasiona mutaciones. A pesar de ello, ni el gen RET ni el TRK1, no han sido útiles para el tratamiento y pronóstico.
- La mutación de V600E BRAF (7q34) es la más frecuente en CPT, tal mutación estimula la cascada de la proteína cinasa a través de la activación de la cinasa (MAPK). También se atribuye frecuencia a las fusiones genéticas múltiples que afectan a RET (10q11.2), de igual forma las mutaciones que activan el RAS también son frecuentes, aunque también conllevan a la aparición de carcinoma folicular de tiroides.

2.3 HISTOPATOLOGÍA

2.3.1 ASPECTO MACROSCÓPICO

El aspecto macroscópico del CPT suele ser variable, ya que pueden ser quísticos, exponiendo algunos cristales o se presentan como nódulos sólidos blanquecinos-grisáceos, puede estar bien circunscrita o en algunos casos encapsulado y en otros llegan a infiltrar el parénquima, pero con bordes poco delimitados. Como se mencionó anteriormente, pueden ser unifocales o multifocales debido a su infiltración en los linfáticos. En cuanto a su consistencia, suelen ser muy variables yendo desde firmes pétreos hasta blandos y pardos, los últimos recuerdan a los adenomas por lo que es considerada como variante folicular del CPT (22).

Con respecto a la superficie del corte se puede observar estructuras papiliformes, macrocalcificaciones en conjunto con cambios quísticos. Las papilas del carcinoma pueden ser ramificadas, se forman por un tallo fibrovascular que se encuentra cubierto por un epitelio formado por células cúbicas ordenadas uniformes y diferenciadas de tipo neoplásico, a pesar de ello, en el otro extremo se puede presentar tejido anaplásico muy variado en sus estructura celular y nuclear.

El núcleo es redondo y algo oval, cuya cromatina se presenta dispersa, los contornos se encuentran finamente irregulares, festoneado, con pliegues en forma de indentaciones; también se puede observar en el núcleo un aspecto vacío que tienen como refuerzo la membrana del núcleo. En relación al nucléolo suele ubicarse cerca de la membrana nuclear y llegan a ser muy prominentes. Los núcleos en general se los describen como solitarios o vacíos e incluso se los han denominado como “Orphan Annie's eyes” (“ojos de Anita la huérfanita”) o “En vidrio esmerilado”. Otro aspecto, son las mitosis que llegan a ser excepcionales o carecer de ellas (23).

Un aspecto patognomónico de CPT es la presencia de los “cuerpos de psammoma” que se ubican en el eje de la papila, dicha estructura son concreciones calcificadas de forma redondeada con láminas concéntricas, una

característica importante de dicha estructura es que no se encuentran en los carcinomas de tiroides ni foliculares ni medulares, por lo que al ser detectada en el material aspirado con aguja fina representa un signo determinante de CPT. De igual manera el CPT es muy a fin a los vasos linfáticos por lo que muestra propensión a invadirlos, es por ello, que se ocasiona la muy alta multifocalidad del carcinoma y su incremento en las metástasis en ganglios linfáticos cervicales adyacentes (23). A continuación, se muestra las características citológicas del carcinoma papilar:

- ✓ Aumento marcado de celularidad
- ✓ Formación de papilas
- ✓ Células gigantes multinucleadas
- ✓ Coloide en goma de mascar
- ✓ Cuerpos psammoma
- ✓ Inclusiones intranucleares y hendiduras en grano de café
- ✓ Borde irregulares y nucléolo con núcleo grande

2.3.2 VARIANTES HISTOPATOLÓGICAS

Existe diversas variantes histológicas del CPT, las más actuales son las propuestas por la American Thyroid Association (ATA).

2.3.2.1 Variante Folicular

La variante folicular, es la más prevalente de todas las variantes y es la que más errores de diagnósticos ocasiona. Se puede encontrar encapsulada, las mismas que tienden a ser de buen pronóstico, o pueden estar mal circunscritas y llegar a ser infiltrantes, por tanto, requieren de un tratamiento más agresivo. Destaca por evidenciar núcleos que son característicos del CPT, aunque su estructura es casi folicular en su totalidad. Con relación a su arquitectura se encuentra distorsionada por la disrupción de la membrana basal, que es muy visible con tinción de PAS; también es evidente la fusión de los folículos conllevando a la formación de masas celulares sólidas y láminas fenestradas,

con la formación frecuente de trabéculas invasoras. Los tumores encapsulados foliculares se diferencian con los CPT convencionales en los reordenamientos genéticos como (22,23,24):

- Escasa frecuencia de reordenamiento en los genes RET/PTC.
- Escasa frecuencia y espectro diferencial en mutaciones del gen BRAF.
- Incremento de la frecuencia en las mutaciones del gen RAS.

La variante folicular encapsulada muestra rasgos biológicos más equiparables al carcinoma folicular mínimamente invasiva que el CP convencional, esto se debe a que se toma en cuenta en la variante folicular encapsulada la mayor propensión a la angioinvasividad y la poca incidencia de metástasis en ganglios linfáticos (24).

2.3.2.2 Variante Macrofolicular

La variante macrofolicular, es un tumor muy raro que se llega a confundir con un nódulo hiperplásico o en ocasiones con coloides de baja potencia observada. Es característico por evidenciar folículos de gran tamaño y dilatados, con actividad secretora aumentada. Debido a que su comportamiento biológico se asocia con la variante folicular es necesario determinar las características nucleares del CPT en las células foliculares para establecer el diagnóstico (22,25).

2.3.2.3 Variante Esclerosante Difuso

Se manifiesta de manera infrecuente y afecta con mayor proporción a adolescentes y niños. Dicha variante, se evidencia con un patrón de crecimiento papilar muy prominente, que se entremezcla en regiones solidas constituidas por nidos extensos de metaplasia escamosa y se acompaña de abundantes cuerpos

de psamonas. En concordancia con su nombre, se observa una fibrosis muy extensa y difusa de la glándula tiroidea relacionada con un infiltrado de tipo linfocítico crónico con predominio linfocítico en el estroma, es muy prominente que se asemeja a la tiroiditis de Hashimoto. Por otro lado, es muy notorio que la mayoría de los pacientes que la padecen presentan metástasis linfáticas ganglionares. En relación a la génesis, destaca la ausencia de mutaciones en el gen BRAF, sin embargo, en la mitad de los pacientes se puede observar translocaciones RET/PTC. De acuerdo a su comportamiento biológico, es muy agresiva y establece un desarrollo precoz de metástasis linfáticas, pulmonares y cerebrales; finalmente la variante tiene muy poca sobrevida en comparación con la variante clásica (22,23,25).

2.3.2.4 Variante Oncocítica

Los tumores de la variante oncocítica en el examen general se presentan con un color marrón muy distintivo, relacionándose así con los tumores foliculares de células de Hurthle. Su arquitectura puede ser papilar o folicular, caracterizándose por presentar el núcleo propio del carcinoma, sin embargo, lo que realmente lo distingue es su citoplasma, debido a que es abundante, granular y oxifílico. En el patrón de crecimiento papilar que adopta dicha variante se exhibe un infiltrado linfocítico en el eje papilar, presentando similitud a “Warthin” tumor de la glándula salival (22,25).

2.3.2.5 Variante de células altas

Los tumores con dicha variante se caracterizan por evidenciar células cilíndricas altas, el citoplasma al ser muy eosinófilo se encuentra tapizando las papilas del tumor con una única capa de dichas células; de igual manera las mitocondrias se encuentran incrementadas. Para determinar tal variante en un tumor de CPT es necesario que las características antes mencionadas se encuentren en más de la mitad del tumor. Algunos tumores pueden estar provistos de células claras y oncocíticas. El frotis citológico se evidencia muy

celular, las cuales son elongadas con citoplasma oncocítico; a nivel del núcleo denota la carencia de hendiduras y su característico aspecto claro; de igual manera se evidencia un infiltrado abundante de tipo linfocítico estromal y en ocasiones revela colecciones de neutrófilos ubicadas en el citoplasma de las células neoplásicas (22,22).

La variante tiene mayor predilección en ancianos con predominio en el sexo masculino. El tamaño de las lesiones suele ser mayor a 5 cm; presentan frecuencias elevadas de invasión vascular, llegando a evidenciar extensión extratiroidea y metástasis cervical. Entre el 55 y 100% se manifiestan por mutaciones del gen BRAF con translocación RET/PTC. (23,25).

Con relación a la inmunotinción, es necesario el empleo del factor de transcripción tiroideo 1 (TTF-1) y tiroglobulina para poder diferenciar de un carcinoma metastásicos de células altas. Dicho de otra forma, el CPT de células altas es positivo para tiroglobulina, citoqueratina 19 y con calcitonina es negativo; por otro lado, se ha evidenciado mayor positividad ante CD15 (Deum-1) y EMA en comparación con el carcinoma papilar clásico. Las patologías que se toman en cuenta para el diagnóstico diferencial son; el CPT wharthin-like, CPT oncocítico, carcinoma medular oncocítico. La variante de células columnares, se manifiestan con estratificación muy marcada a nivel del núcleo acompañándose de un citoplasma claro y de un MIB-1 elevado. Se caracteriza por ser una variante muy agresiva difiriendo de ella la variante columnar encapsulada, es muy raro que coexista en conjunto con la variante de células altas (25).

2.3.2.6 Variante Fascitis-Like

La variante Fascitis-Like, es un tipo no muy común de CPT. Su estroma está constituido por células fusadas y estrelladas, que se disponen en fascículos en dirección hacia la periferia del nódulo. Otro aspecto importante de la variante, es la dificultad que evidencia en su interpretación, debido a que el componente epitelial tumoral queda atrapado en el estroma (22).

2.3.2.7 Variante Cribiforme-Morular

La variante Cribiforme-Morular presenta un patrón cribiforme prominente que comprende células sólidas, cubicas o altas, con citoplasma eosinófilo, cuyas áreas tienen forma de mórulas escamosas. El estroma es fibrovascular escaso, los núcleos hipercromáticos se muestran limpios con surcos focales pseudoestratificados. El tumor es positivo para la tinción nuclear beta catenina y positivo para tiroglobulina de forma focal; de igual manera; dicho de otra forma, presenta inmunoreactividad para Vimentina, EMA, tiroglobulina y citoqueratinas de alto peso molecular. El tumor a pesar de ser raro, se evidencia con mayor prevalencia en personas jóvenes, revelándose genéticamente por mutaciones en el gen APC y el reordenamiento RET/PTC (22,25).

2.3.2.8 Variante Encapsulada

Una de las características fundamentales de la variante encapsulada es la capsula fibroconectiva completa que rodea al nódulo. La estructura del núcleo y arquitectura del nódulo se mantiene como en el CPT, sin embargo, se presenta como único. Tiene similitud con el CFT por la permeación vascular-linfática y capsular. Para llegar al diagnóstico de la variante, es necesario determinar las características nucleares del carcinoma papilar, sin embargo, dicha variantes puede llegar a ser confundida con el CPT por el patólogo, por lo que en algunos casos no la manejan como una variante separada. Existe dificultad en diagnóstico definitivo ya que en muchas ocasiones las características nucleares de la variedad no son muy notable, por lo que, es necesario establecer las siguientes categorías (22,25):

- Lesiones con obvias alteraciones nucleares: se denomina carcinoma papilar variante folicular sin dependencia del estado de la capsula.
- Lesiones con cuestionables cambios nucleares
 - Carcinoma bien diferenciado, NOS. Si existiese invasión vascular bien definida.

- Tumor bien diferenciado de potencial maligno incierto, por invasión capsular cuestionada o si no existe.

2.3.2.9 Variante Warthin Like

El tumor de Warthin-like se caracteriza por evidenciar una arquitectura papilar, con células Hürtle, y linfocitos y plasmocitos infiltrados de forma importante en el estroma de las papilas. El nombre se debe a la semejanza con el tumor de la glándula salival. Con más precisión, se puede inferir que las papilas son intraquísticas y los folículos están revestidos por células poligonales grandes, acompañándose un citoplasma eosinófilo granular. Los núcleos de las células del tumor de Wharthin Like son pleomórficos, con cromatina hipodensa, pliegues y seudoinclusiones. La presencia del tumor es muy rara, pero cuando se revelan lo hacen con predominio en pacientes de edad avanzada, por lo general a partir de la quinta década (22,26).

2.3.2.10 Microcarcinoma Papilar

Se define como un tipo de carcinoma papilar con forma estrellada, convencional con un tamaño menor a 1 cm según la OMS. Son resultantes en un 30% de hallazgos quirúrgicos de manera accidental en cirugías de extracción tiroideas por lesiones benignas o malignas, sin embargo, suelen ser precursores de CPT típicos. Su diámetro puede variar en series de 5 mm, con frecuencia no se pueden detectar macroscópicamente por lo que necesitan ser seccionados en intervalos de 1 a 3 mm, son indolente en el 35% de los pacientes, siendo más frecuentes en el género masculino que en el femenino, pero de buen pronóstico (25,22).

2.3.2.11 Variante de Células Claras

Se ha observado un alto porcentaje de pacientes con neoplasia cuyos carcinomas folicular o papilar, evidencian células claras con mucina intra y extracelulares, es por ello, que ante la inmunotinción da azul alcian positivo. En

cuanto a la estructura folicular o papilar, por lo general se encuentra conservada. Es necesario realizar inmunohistoquímica con tiroglobulina para determinar origen tiroideo de las células claras, debido a que en la metástasis de dicha variante en zonas extratiroidea la intervención se dificulta, ya que existe la posibilidad de encontrarse variantes de células claras del cáncer de riñón (25).

2.4 CLÍNICA

Los carcinomas papilares de tiroides convencionales se presentan como nódulos tiroideos asintomáticos, sin embargo, la primera manifestación se evidencia como una masa presente en un ganglio linfático cervical. Es notable destacar, que si existiese metástasis aislada en un ganglio linfático cervical no influye en el pronóstico del paciente, que por lo general suele ser bueno. Generalmente, se presentan como nódulos únicos que se desplazan fácilmente durante la deglución y que no se pueden distinguir de los nódulos benignos (23). El estadio avanzado se caracteriza por manifestaciones como:

- Disnea
- Ronquera
- Disfagia
- Tos

En relación a los signos, ante la exploración física se puede valorar algunas características clínicas que con cierta medida se relacionan a la histología, lo que conlleva a datos fehacientes para determinar a qué estructura histopatológica se está refiriendo, para ello, se estudian los siguientes aspectos (27):

- **Posición:** Ubicación en el comportamiento central o triángulos musculares del cuello.
- **Temperatura y sensibilidad:** Piel del cuello normal, si no está infiltrada por el tumor, los tumores no suelen ser sensibles.
- **Forma y tamaño:**
 - o El nódulo primario es variante desde menos de 1 cm hasta más de 5 cm.

- Puede afectar a algún polo, al lóbulo o a ambos.
 - Presentan consistencia leñosa o dura, de forma esférica, liso de bordes bien definidos en etapas tempranas.
 - Los ganglios linfáticos portadores de metástasis de CPT son ovoides y nodulares, lisos y definidos claramente.
 - Consistencia dura, firme e indoloros, no son fluctuantes ni presentan zonas de puntuación cutánea.
- **Relaciones:** el nódulo primario no es estático, por lo que se desplaza durante la deglución.
 - **Estado General:** manifiestan buen estado funcional.

La clasificación propuesta por los criterios TNM-OMS, es una herramienta muy utilizada para la descripción de estadios, consiste en (28):

- T: tamaño del tumor
- T_x sin datos
- T₀ no palpables
- T₁ < 1 cm.
- T₂ 1-4 cm
- T₃ > 4 cm.
- T₄ cualquier tamaño con invasión extratiroidea
- ✓ N: estado de linfonodos
- ✓ N_x sin información
- ✓ N₀ cervical no palpable
- ✓ N₁ adenopatía cervical ipsilateral
- ✓ N₂ adenopatía contralateral o bilateral
- ✓ N₃ adenopatías cervicales fijas
- M: metástasis
- M_x sin información
- M₀ sin metástasis a distancia
- M₁ metástasis a distancia

Para la asignación de los estadios de cáncer se combinan las clasificaciones T, N y M. en el CPT la determinación del estadio depende de la edad del paciente, para ello se establecen los siguientes criterios (28):

Menor de 45 años

- Estadio I: cualquier T, cualquier N, M₀
- Estadio II: cualquier T, cualquier N, M₁

Mayor de 45 años

- Estadio I: T₁, N₀, M₀
- Estadio II: T₂, N₀, M₀, T₃, N₀, M₀
- Estadio III: T₄, N₀, M₀, cualquier T, N₁, M₀
- Estadio IV: cualquier T y cualquier N-M₁

2.4 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Para llegar a una aproximación diagnóstica del CPT es necesario incluir el historial clínico, examen físico, medición de TSH en suero, ecografía confirmatoria del nódulo, análisis de la ecografía y evaluación de nódulos adicionales, además de linfadenopatías (29). Se debe tomar en cuenta ciertas consideraciones para sospechar de la presencia de CPT en:

- ✓ Pacientes que han sido sometidos a radiaciones ionizantes a nivel de cabeza y cuello.
- ✓ En presencia de un nódulo, único, duro, irregular y fijo.
- ✓ Ante evidencia de adenopatías
- ✓ Si existe crecimiento rápido de un nódulo

Se detallan a continuación los medios diagnósticos más utilizados:

- Examen físico: Se utiliza el método exploratorio para palpar el cuello, las glándulas tiroideas y ganglios linfáticos, con la finalidad de identificar crecimientos o inflamaciones poco usuales.

- Ultrasonido: La utilización de ondas de alta frecuencia sobre la piel del cuello determinan el tamaño la glándula en estado normal o algún nódulo al crear un patrón de ecos.
- Biopsia aspirativa con aguja fina (BAAF): Presentan una especificidad y sensibilidad del 90%, se lo realiza específicamente cuando el nódulo es palpable, es muy útil para clasificar al tumor en malignos, benignos o indeterminados.
- TSH sérico
- Ecografía tiroidea: Es de gran utilidad ya que brinda información en relación al tamaño y anatomía en conjunto con las estructuras alrededor de la glándula. Puede delinear nódulos de 2 a 3 mm, también se pueden determinar aspectos como:
 - Intensidad de ecos
 - Márgenes
 - Halo
 - Estructura interna
 - Calcificaciones
 - Vascularización
 - Forma del nódulo
 - Tamaño del nódulo
- Pruebas de inmunohistoquímica: dosificación de la proteína p53, TGF beta 3
- Clasificación de Bethesda: Se considera como el examen de primera línea diagnóstica para la sospecha de cáncer de tiroides, llegando a determinar quién necesita cirugía y quién no, en base a la clasificación citológica de la misma (30).

La ATA estableció los siguientes criterios para establecer el riesgo de recurrencia:

- **Bajo:**
 - Resección tumoral completa
 - Ausencia de metástasis locales o a distancia

- Si recibe I131
- Compromiso ganglionar ausente o hasta 5 ganglios con micrometástasis
- **Intermedio:** (Presencia de cualquiera de las siguientes)
 - Extensión extra-tiroidea microscópica
 - Captación de I131 cervical en la exploración sistémica
 - Histología agresiva
 - Cáncer papilar con invasión vascular
 - Compromiso ganglionar clínico o más de 5 ganglios de hasta 3 cm
 - Microcarcinoma papilar con extensión extratiroidea y BRAFV600E mutado
- **Alto** (Presencia de cualquiera de las siguientes)
 - Invasión extratiroidea macroscópica
 - Resección tumoral incompleta
 - Metástasis a distancia
 - Tiroglobulina sérica post operatoria sugerente de metástasis a distancia
 - Compromiso ganglionar con nódulos > 3 cm

2.5 MANEJO Y TRATAMIENTO

Con base en la estratificación del riesgo ATA el tratamiento se establece bajo los siguientes parámetros (31):

1. Alto riesgo:

- Tiroidectomía total
- Terapia con yodo reactivo postoperatorio

2. Bajo intermedio:

- Tiroidectomía subtotal/total
- Se debe considerar la terapia con yodo reactivo y discutirlo con el paciente.

3. Riesgo bajo:

- CPT desprovisto de características agresivas manifestadas en el grupo de riesgo intermedio o alto.
- Lobectomía puede ser suficiente

4. Riesgo muy bajo:

- Microcarcinomas papilares sin metástasis clínicamente evidentes, invasión local o evidencia citológica convincente de enfermedad agresiva.
- Vigilancia activa para posterior abordaje quirúrgico.

CAPÍTULO III

MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN

La presente investigación es de tipo descriptivo, retrospectivo, observacional, longitudinal; estructurada con información de la base de datos de pacientes bajo el diagnóstico CIE-10 C73, facilitada por el Departamento de Estadística del Instituto Oncológico Nacional Dr. Juan Tanca Marengo perteneciente a la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer del Ecuador, Matriz Guayaquil. La base de datos consta de historias clínicas de pacientes con diagnóstico histopatológico de tumor maligno de tiroides, de donde se revisó y clasificó cada caso para obtener información específica sobre pacientes con diagnóstico histopatológico de carcinoma papilar de tiroides no clásico, es decir cualquiera de sus variantes morfológicas microscópicas, desde el periodo 2014-2018.

3.2 CARACTERIZACIÓN DE ZONA DE TRABAJO

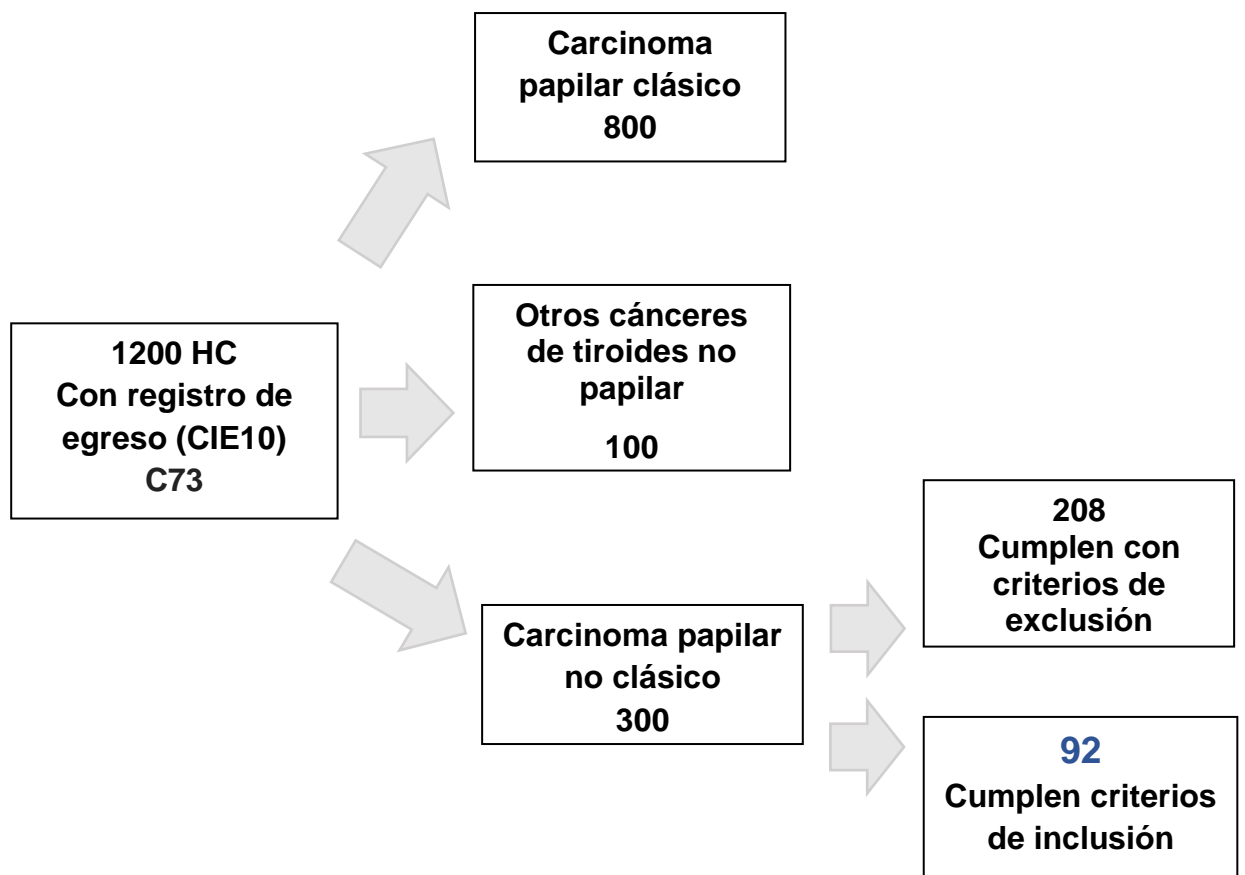
Para el desarrollo de la investigación sobre el análisis del comportamiento clínico de las variantes histopatológicas no clásicas del carcinoma papilar de tiroides, se utilizó la población del servicio de Anatomía Patológica y Endocrinología del Hospital de SOLCA Guayaquil, localizada en la avenida Pedro Menéndez Gilbert.

3.2.1 UNIVERSO

El departamento de Estadística del Hospital Solca-Guayaquil entregó una base de datos con un universo de 1200 historias clínicas de pacientes con cáncer de tiroides, para revisar diagnóstico histopatológico de los pacientes con tumor maligno de tiroides; de igual manera, se obtuvieron los seguimientos del área de endocrinología, pruebas de laboratorio y demás procedimientos médicos.

3.2.2 MUESTRA

Se incluyen todas las historias clínicas de pacientes con diagnóstico histopatológico de carcinoma papilar de tiroides no clásico que hayan tenido seguimiento clínico por el servicio de Endocrinología del Hospital de SOLCA Guayaquil. Se seleccionó para la muestra aquellas historias clínicas que cumplieran con los criterios de inclusión en un periodo de cinco años, entre 2014 y 2018, teniendo como resultado un total de 92 pacientes para nuestro estudio (N=92).



3.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

3.4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes con diagnóstico Carcinoma Papilar de Tiroides (CPT) no clásico, que cuenten con estudio y registro histopatológico completo.

- Pacientes con datos clínicos y de laboratorio completos, atendidos en el Hospital de SOLCA.
- Pacientes atendidos en el periodo 2014-2018.

3.4.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes con diagnóstico histopatológico de CPT clásico.
- Pacientes con registros clínicos e histológicos incompletos.

3.4 VIABILIDAD

El estudio es viable ya que se contó con las referencias bibliográficas para la realización del análisis descriptivo, también fue factible la aprobación de la investigación por parte de SOLCA dando la oportunidad de recolectar la información requerida y necesaria para lograr los resultados en base a los objetivos propuestos.

3.5 OPERACIÓN DE VARIABLES

Nombre Variables	Definición de la variable	Tipo	INDICADORES
Sexo	Condición biológica	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • Masculino • Femenino
Edad	Años de vida del participante en el momento del diagnóstico histopatológico	Cuantitativa	<ul style="list-style-type: none"> • 7-19 años • 20-40 años • 41-60 años • Más de 60 años

Diagnóstico histopatológico definitivo	Análisis de muestras de pacientes con cáncer papilar de tiroides para determinar la apariencia histológica.	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma papilar variante folicular infiltrante • Carcinoma papilar variante folicular encapsulado • Carcinoma papilar variante hobnail • Carcinoma papilar variante tipo Warthin • Carcinoma papilar variante de células altas • Carcinoma papilar variante esclerosante • Carcinoma papilar variante de células columnares • Carcinoma papilar variante oncocítica • Microcarcinoma papilar de tiroides
Focalidad	Expresión del área o áreas específicas donde existen lesiones neoplásicas	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • Unifocal • Multifocal
Tamaño tumoral	Tamaño de las lesiones neoplásicas expresada en centímetros	Cuantitativa	<ul style="list-style-type: none"> • < 1 • 1-2 • 2.1-4 • > 4
Estadios	Extensión anatómica de la lesión tumoral	Cualitativa	Menor de 45 años <ul style="list-style-type: none"> ➤ Estadio I: cualquier T, cualquier N, M₀ ➤ Estadio II: cualquier T, cualquier N, M₁ Mayor de 45 años <ul style="list-style-type: none"> ➤ Estadio I: T₁, N₀, M₀ ➤ Estadio II: T₂, N₀, M₀, T₃, N₀, M₀ ➤ Estadio III: T₄, N₀, M₀, cualquier T, N₁, M₀ ➤ Estadio IV: cualquier T y cualquier N-M₁
Factores de mal pronóstico	Situación, afección o característica del paciente que puede usarse para calcular la probabilidad de recuperación de una enfermedad o la probabilidad de que la enfermedad recidive	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • Invasión de la cápsula tiroidea • Invasión extratiroidea • Metástasis de ganglios linfáticos • Metástasis extranodal • Invasión linfovascular • Invasión venosa

Riesgo de recurrencia según ATA	Escala que clasifica a los pacientes en 3 categorías de riesgo, según las características clínicas, histológicas y de laboratorio	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • Bajo • Intermedio • Alto
Tratamiento quirúrgico	Manejo del CPT con base en la estratificación del riesgo ATA	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • Tiroidectomía total • Lobeistmectomía

3.6 CONSIDERACIONES BIOÉTICAS

Este trabajo de investigación fue aprobado por la Comisión Académica de la carrera de Medicina de la UCSG, y por el Departamento de Docencia e Investigación del Hospital de SOLCA Guayaquil. En todo momento se manejó con absoluta reserva la información personal de los pacientes, con el fin de respetar los principios éticos de confidencialidad y beneficencia.

3.7 RECURSOS UTILIZADOS

3.7.1 HUMANOS

- ✓ Jefa del Departamento de Docencia e Investigación del Hospital
- ✓ Personal del Departamento de Estadística del Hospital
- ✓ Investigadores

3.7.2 FÍSICOS

- ✓ Bolígrafos
- ✓ Hojas bond
- ✓ Computadora
- ✓ Historias clínicas
- ✓ Programas estadísticos
- ✓ Revistas médicas
- ✓ Libros

3.8 INSTRUMENTO DE EVALUACIÓN

Se recopiló la información contenida en las historias clínicas de todos los pacientes con diagnóstico de carcinoma papilar de tiroides mediante la hoja de recolección de datos basada en la operacionalización de las variables de estudio.

3.9 METODOLOGÍA PARA EL ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

Los datos recopilados se almacenaron en una hoja de cálculo de Excel conteniendo las variables seleccionadas, cuyo enfoque es cuantitativo, luego estos datos fueron transferidos al programa estadístico SPSS para procesar la información. Se realizó un análisis con estadística descriptiva, y se estableció asociación entre variables con Chi cuadrado y T de Student según fueran variables cualitativas o cuantitativas respectivamente. Se consideró una p menor a 0.05 como estadísticamente significativa.

CAPÍTULO IV

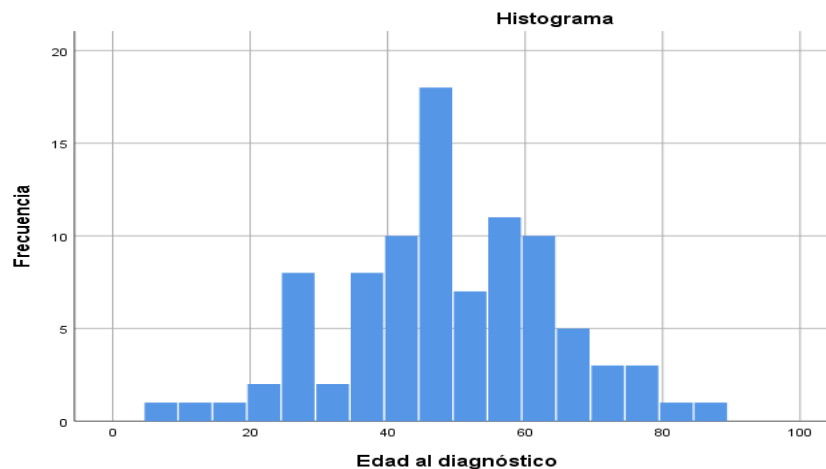
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 RESULTADOS:

Tabla 1. Distribución de pacientes con CPT atendidos en SOLCA, periodo 2014-2018, según variables demográficas.

VARIABLES DEMOGRÁFICAS	Características	Frecuencia	Porcentaje
GRUPOS ETARIOS	< 7 años	0	0%
	7-19 años	3	3,3%
	20-40 años	20	21,7%
	41-60 años	48	52,2%
	>60 años	21	22,8%
	Total	92	100,0%
SEXO	Masculino	11	12,0%
	Femenino	81	88,0%
	Total	92	100,0%

Gráfico 1. Distribución de pacientes con CPT atendidos en SOLCA, periodo 2014-2018 según grupo etario.



Media= 48,83
 Desviación estándar= 15,563
 N=92

Análisis: Se evidenció que el 52% (48) corresponde al grupo etario de 41 a 60 años, el 23% (21) a mayores de 60 años, el 22% (20) de 20 a 40 años y con 3% (3) en menor prevalencia el grupo etario entre 7 y 19 años. No tuvimos pacientes menores de 7 años. La media de edad fue de 48,83 (DE: 15,56) años. El 12% correspondió al sexo masculino, mientras que el femenino se manifestó con un 88% de nuestros pacientes.

Tabla 2. Prevalencia de las variantes morfológicas del Carcinoma Papilar no clásico de Tiroides.

Tipos de Carcinoma Papilar (CP)	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
CP variante folicular encapsulada	43	46,7	46,7
CP variante folicular infiltrante	19	20,7	67,4
CP variante hobnail (células en tachuela)	2	2,2	69,6
CP variante tipo Warthin	3	3,3	72,8
CP variante oncocítica	3	3,3	76,1
CP variante de células altas	8	8,7	84,8
CP variante esclerosante difuso	2	2,2	87,0
Microcarcinoma papilar	9	9,8	96,7
CP variante de células columnares	3	3,3	100,0
Total	92	100,0	

Análisis: Hay 300 casos de formas no clásicas sobre un total de 1200 casos de cáncer de tiroides, correspondiente a un 25% de la patología maligna de dicho órgano, es así que según los criterios de selección se tomó una muestra de 92 paciente con CPT con variantes no clásicas. En base a las variantes morfológicas identificadas del carcinoma papilar de tiroides se observó que la más prevalente fue la variante folicular encapsulada con un 46,7%, seguida de la variante folicular infiltrante con un 20,7%, microcarcinoma papilar con 9,8%, variante de células altas con 8,7%. Las variantes tipo Warthin, oncocítica y de células columnares

representan 3,3% cada una; mientras que en menor prevalencia se observa a la variante de células en tachuela (hobnail) y la esclerosante difusa con 2,2% cada una de ellas.

Tabla 3. Distribución de pacientes con carcinoma papilar según tamaño y focalidad.

VARIABLES	Características	Frecuencia	Porcentaje
TAMAÑO DEL TUMOR	< 1 cm	20	21,7%
	1—2 cm	49	53,3%
	2.1-4 cm	14	15,2%
	> 4 cm	9	9,8%
FOCALIDAD DEL TUMOR	Unifocal	62	67,4%
	Multifocal	30	32,6%
Total		92	100,0%

Gráfico 2. Distribución de pacientes con carcinoma papilar según tamaño tumoral.

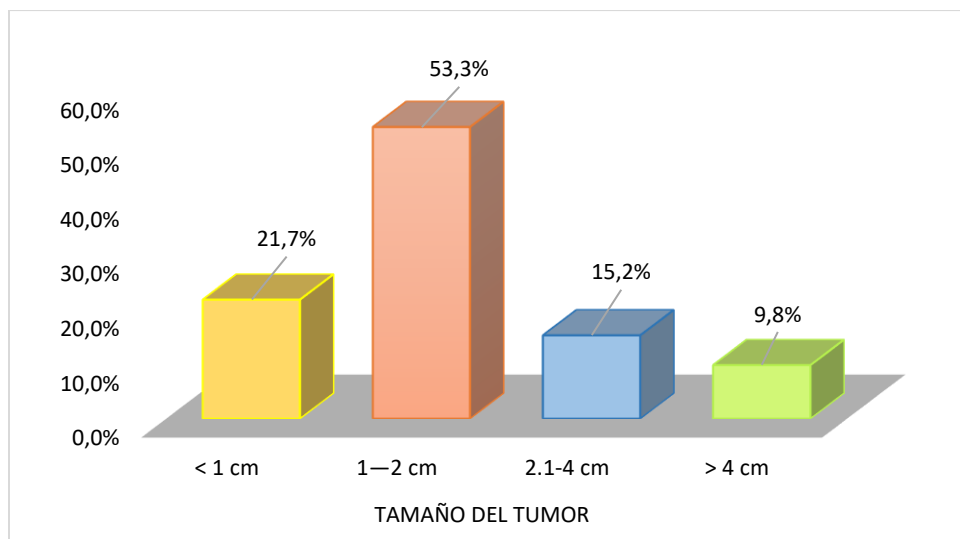
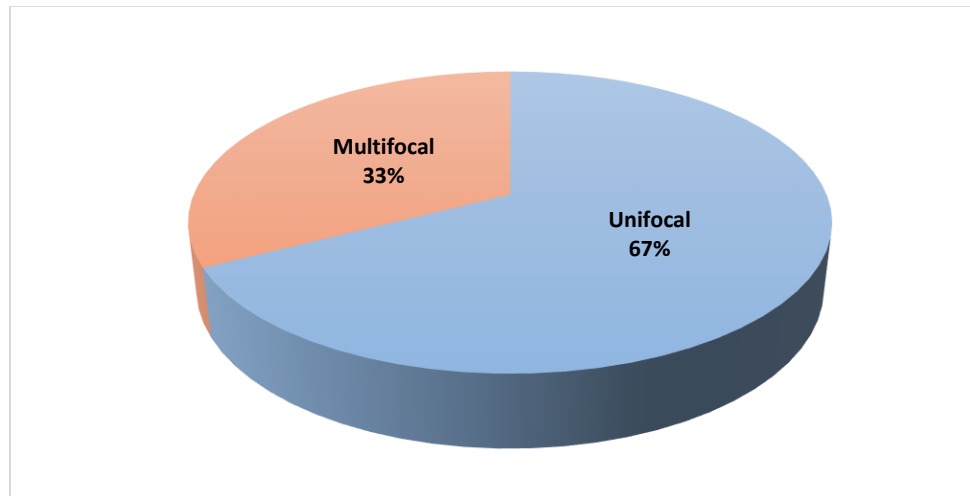


Gráfico 3. Distribución de pacientes con carcinoma papilar según focalidad.



Análisis: Según el tamaño tumoral, el 53,3% presentó un tamaño de 1-2cm, el 21,7% de 1-2 cm, el 15,2% de 2.1-4 cm y con 9,8% fueron mayores de 4 cm de diámetro. De acuerdo a la focalidad del tumor, se observó que el 67,4% de las variantes fueron unifocales, mientras que el 32,6% fueron de distribución multifocal. En relación a la focalidad, la variante más frecuente de aparición unifocal fue la CP variante folicular encapsulada (33 casos), mientras que en la multifocal fue la CP variante folicular infiltrante (11 casos).

Tabla 4. Distribución según los estadios clínicos y variantes morfológicas en pacientes con CPT.

Variante de carcinoma papilar	Estadio III	Estadio IV	
Variante de células altas	NS	p< 0,05	O.R. 9,7
Variante esclerosante difuso	NS	NS	
Variante de células columnares	NS	P< 0,03	O.R. 3,9

NS: no significativo. O.R. Odds ratio.

Variedad	Estadio I		Estadio II		Estadio III		Estadio IV		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Folicular Encapsulada	5	5%	3	3%	12	13%	23	25%	43	47%
Folicular Infiltrante	1	1%	4	4%	7	8%	7	8%	19	21%
Variante Hobnail	0	0%	0	0%	1	1%	1	1%	2	2%
Tipo Warthin	0	0%	0	0%	1	1%	2	2%	3	3%
Variante Oncocítica	0	0%	0	0%	1	1%	2	2%	3	3%
Variante de células altas	0	0%	0	0%	1	1%	7	8%	8	9%
Variante Esclerosante	0	0%	0	0%	2	2%	0	0%	2	2%
Microcarcinoma Papilar	5	5%	0	0%	2	0%	2	2%	9	10%
Células Columnares	0	0%	1	1%	0	0%	2	2%	3	3%
Total	11	12%	8	9%	27	29%	46	50%	92	100%

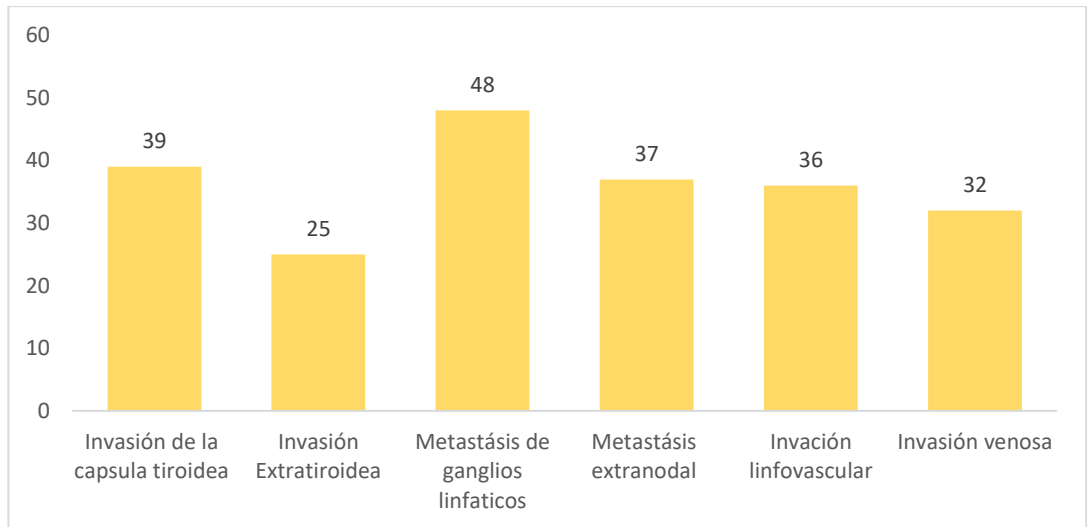
Análisis: El 79% de nuestros pacientes estuvieron en estadios III y IV. Las variantes más agresivas son las células altas en estadio III con 1%, la variante esclerosante difusa con 2% en el estadio III y la variante de células altas columnares con 3% en estadio IV. Se observó asociación entre el estadio IV con las variantes de células altas con un $p < 0,05$ (O.R. 9,7) y con las variantes de células columnares con $p < 0,03$ (O.R. 3,9).

Tabla 5. Factores de mal pronóstico asociados a variantes morfológicas del carcinoma papilar de tiroides no clásico.

Variedad de Carcinoma Papilar	Invasión de capsula tiroidea		Invasión extra-tiroidea		Metástasis a ganglios linfáticos		Metástasis extranodal		Invasión linfo-vascular		Invasión venosa	
	n	%	n	%	N	%	N	%	n	%	N	%
Folicular encapsulada	17	18%	8	9%	21	2%	12	13%	10	0%	16	17%
Folicular infiltrante	1	1%	7	8%	12	13%	8	8%	6	3%	12	13%
Variante hobnail	0	0%	1	1%	1	1%	0	0%	1	1%	2	2%
Tipo Warthin	1	1%	0	0%	3	3%	4	4%	1	0%	0	0%
Variante oncocítica	2	2%	1	1%	0	0%	1	1%	3	0%	0	0%
Variante de células altas	7	8%	6	7%	7	8%	5	5%	5	1%	1	1%
Variante esclerosante difuso	1	1%	1	1%	1	1%	2	2%	2	2%	1	1%
Microcarcinoma papilar	7	8%	1	1%	3	3%	2	2%	5	0%	0	0%
Variante de células columnares	3	3%	0	1%	0	1%	3	3%	3	1%	0	0%
Total	39	42	25	27	48	52	36	40	36	39	32	35

Chi cuadrado de Pearson	valor	GI	Valor p
Invasión Extratiroidea	9,618*	12	0,047
Metástasis de ganglios linfáticos	11,051*	12	0,002
Metástasis extranodal	1,646*	12	0,028

Gráfico 4. Factores de mal pronóstico asociados a variantes morfológicas del carcinoma papilar de tiroides no clásico.



Análisis: Se registraron los factores de mal pronóstico posterior a la estadificación del tumor en las diferentes variedades no clásicas del carcinoma papilar de tiroides, evidenciando que el 42% presentaron invasión de la cápsula tiroidea, un 27% tuvo invasión extratiroidea, 52% metástasis de los ganglios linfáticos, 40% metástasis extraganglionar, 36% invasión linfovascular y 32% invasión venosa. Se evidenció asociación estadística entre los factores de mal pronóstico más relevantes del estudio, observando diferencias estadísticamente significativas entre las variantes morfológicas y factores como invasión extratiroidea ($p 0,047$), metástasis de los ganglios linfáticos ($p 0,002$) y extensión extraganglionar ($p 0,028$).

Tabla 6. Distribución de pacientes en base al riesgo de recurrencia según American Thyroid Association (ATA).

Variedad	Riesgo de Recurrencia según American Thyroid Association (ATA)							
	Bajo		Intermedio		Alto		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Folicular Encapsulada	4	4%	22	24%	17	18%	43	47%
Folicular Infiltrante	2	2%	10	11%	7	8%	19	21%
Variante hobnail	0	0%	0	0%	2	2%	2	2%
Tipo Warthin	0	0%	2	2%	1	1%	3	3%
Variante oncocítica	0	0%	0	0%	3	3%	3	3%
Variante de células altas	0	0%	3	3%	5	5%	8	9%
Variante esclerosante difuso	0	0%	1	1%	1	1%	2	2%
Microcarcinoma papilar	4	4%	5	5%	0	0%	9	10%
Variante de células columnares	0	0%	1	1%	2	2%	3	3%
Total	10	11%	44	48%	38	41%	92	100%

Análisis: Basándonos en los riesgos de recurrencia propuestos por la American Thyroid Association (ATA), el 48% de la muestra presentó riesgo de recurrencia intermedio, el 41% riesgo alto y sólo un 11% riesgo bajo. Las variantes foliculares, y los microcarcinomas evidencian riesgo bajo, intermedio y alto; las variantes hobnail y oncocítica un riesgo alto; las variantes Warthin, esclerosante, altas y columnares presentan riesgo intermedio y alto, pero ninguna de ellas exhibe riesgo bajo.

Tabla 7. Distribución de pacientes según el número y tipo de cirugías

Cirugías	Tiroidectomía Total		Hemitiroidectomía	
	n	%	n	%
Cirugía 1	69	75%	23	25%
Cirugía 2	16	16%	0	0%
Cirugía 3	1	1%	0	0%

Análisis: En relación al tipo y número de cirugías realizadas, se observó que en el primer acto quirúrgico se intervino al 75% de los pacientes mediante Tiroidectomía total (TT) y al 25% a través Hemitiroidectomía. Posterior a la primera intervención 16 participantes requirieron de una segunda intervención, la misma que fue realizada mediante Tiroidectomía total, sin embargo, se observa que 1 participante requirió un 3er acto quirúrgico por recurrencia y en esa instancia le totalizan la tiroidectomía.

4.2 DISCUSIÓN:

El Carcinoma papilar de tiroides evidencia una diversidad de variantes histopatológicas, por un lado, la forma clásica y por otro las formas no clásicas. Las variantes no clásicas han sido poco estudiadas a pesar de presentar un alto grado de agresividad, es por ello, que en el presente estudio se realizó un análisis del comportamiento clínico de las variantes histopatológicas no clásicas del CPT en la población del hospital de SOLCA, durante el periodo 2014-2018. Con un total de 92 historias clínicas de pacientes con CPT se identificó mayor proporción en el grupo etario entre 41-60 años, con una media 48,83 años (rango: 7-85) años. La afectación fue predominante en el sexo femenino (88%). En consonancia con nuestro estudio, Iribarren y col en Chile reportó factores pronósticos de variantes de CPT (n= 63), donde 51 correspondieron al sexo femenino y 12 al masculino; la edad media del femenino fue de 47,6 (DE: 16) años, mientras que el masculino de 42,4 (DE: 18) años (18).

Las variantes identificadas en el estudio de acuerdo al diagnóstico histopatológico fueron las variantes foliculares encapsulada, folicular infiltrante, variante tipo hobnail, tipo Warthin, oncocítica, de células altas, esclerosante difusa, microcarcinoma papilar y variante de células columnares. La variante con mayor incidencia identificada fue la folicular encapsulada con 46,7%, seguida de la folicular infiltrante con 20,7%, continuando con el microcarcinoma papilar con 9,8% y variantes de células alta con 8,7%; en menor proporción las variantes Warthin, oncocítica y células columnares con 3,3%, seguida de hobnail y la esclerosante difusa con 2,2% cada una. En el estudio de Iribarren y col, la incidencia de las variantes histopatológicas fue 63,5% de CPT bien diferenciado, 25,4% de CPT variante folicular, el 6,3% correspondió a la variante esclerosante, mientras que las variantes de células altas, pobremente diferenciada y microcarcinomas representaron el 1,6% cada una de ellas (18). El estudio difiere de nuestro estudio debido a que se observa mayor frecuencia en la variante esclerosante en comparación con nuestro estudio que mostró menor porcentaje,

también se observa diferencias en la variante de células altas, ya que nuestro estudio muestra mayor prevalencia y el estudio en mención menor frecuencia; la diferencia quizá se manifiesta por que la muestra del autor incluyen las variantes clásicas y no clásicas, y nuestra muestra abarca exclusivamente variantes no clásicas.

Zúñiga, et al. mediante una investigación realizada en el Instituto de Cancerología de Colombia, identificó en una muestra de 673 pacientes con carcinoma papilar de tiroides, 27,6% de pacientes con tumores multifocales, en cuanto al análisis del diagnóstico histopatológico la variante clásica se observó en el 67,9%, la folicular en el 23,9%, la variante de células altas en el 6,4% y otros tipos de variantes en 1,8%. Es notable mencionar la menor prevalencia de variantes no clásicas, destacando de las formas agresivas la variante de células altas con una frecuencia de 6,4%, la misma que se asocia y aproxima con nuestro estudio que mostró un 8,7% en dicha variante.

Existen variantes en el CPT como la folicular y la clásica en su gran mayoría, sin embargo, existen otras variantes como de células altas, células columnares y esclerosante difusas que se encuentran entre las más agresivas. La tasa de supervivencia a 5 años de la forma papilar es del 95 al 97%. En un estudio realizado en el Hospital Eugenio Espejo de Quito durante el 2014 al 2018 y con una muestra de 169 pacientes con CPT, se evidenció mayor frecuencia en las mujeres con 94,1%, edades ≥ 45 años con 51,5% y unifocales en el 50,6%; las variantes encontradas fue el clásico con 29,3%, folicular 34,1%, mixta 23,4%, esclerosante difusa 6,0%, células altas 6,6% y células columnares con 0,6% (32).

En cuanto a la focalidad del tumor, se observó que el 67,4% de las variantes fueron unifocales, siendo más frecuente con 33 casos reportados la variante folicular encapsulada; mientras que en el 32,6% de las variantes la distribución fue multifocal, con predominio de la variedad folicular infiltrante con 11 casos reportados. Asimismo, determinamos el tamaño del tumor, resultando que un 53% tuvo una medida tumoral de 1-2 cm, seguido de un tamaño menor a 1 cm con 22% de los casos. Con respecto a la distribución de los pacientes según la

estadificación TNM, se estableció que la variante folicular encapsulada con 25% se ubicó en el IV estadio, seguida del 8% de la variante folicular infiltrante, sin embargo, es notable destacar que las variantes no clásicas de células altas, columnares y hobnail se ubicaron con mayor proporción en el estadio IV y III. Se observó asociación entre el estadio IV con las variantes de células altas con un $p < 0,05$ (O.R. 9,7) y con las variantes de células columnares con $p < 0,03$ (O.R. 3,9). Zúñiga, et al. menciona que en los estadios el 67,6% se ubicó en el I, 14,0% estadio II, 16,9% III y en menor proporción el estadio IV con 1,5%, diferenciándose con nuestro estudio (33).

Se identificaron los factores de mal pronóstico asociados a las variantes histopatológicas, estableciendo como factores a la invasión de la capsula tiroidea, invasión extratiroidea, metástasis de ganglios linfáticos, metástasis extranodal, invasión linfovascular e invasión venosa. El factor de mal pronóstico más frecuente fue la metástasis de ganglios linfáticos con el 52%, luego, con 40% metástasis extraganglionar, 36% invasión linfovascular y 32% invasión venosa. Existe asociación estadística entre las variantes no clásicas y factores de mal pronóstico como invasión extratiroidea, metástasis a ganglios linfáticos y extensión extranodal ($p < 0,05$).

En base a la escala propuesta por la American Thyroid Association (ATA), se distribuyó a los pacientes de acuerdo al riesgo de recurrencia, determinando que el 48% de las variantes evidenciaron riesgo de recurrencia intermedio, siendo la variante encapsulada con 24% la más incidente; no obstante, en las variantes no clásicas como las células altas se manifestó en un 5% de los casos riesgo de recurrencia alto, la variante Hobnail y la de células columnares riesgo de recurrencia alto en el 2%. Rojas, et al. en Colombia (2015), investigaron 619 pacientes, donde asociaron factores de mal pronóstico con el CPT manifestando que las características histológicas como la metástasis extranodal tuvo una frecuencia de 21,2%, acompañada de invasión linfovascular con un 20,5%, y en menor proporción la invasión extratiroidea con 14,0% (34). Domínguez, J. (2018)

en su estudio retrospectivo sobre el riesgo de recurrencia en cáncer diferenciado de tiroides, en una población de 362 pacientes identificó que el 64,6% presentó riesgo de recurrencia bajo, con 24,5% riesgo intermedio y 0,8% riesgo alto (35).

En base al tratamiento, se realizaron en nuestro estudio hasta 3 actos quirúrgicos comprendiendo tiroidectomía total y lobeistectomía, estableciendo que el 75% de la muestra requirió únicamente un primer acto quirúrgico con tiroidectomía radical, sin embargo, el 16% requirió una segunda intervención y un 1% una tercera, para totalización de la resección glandular y vaciamiento ganglionar.

CAPÍTULO V

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1. CONCLUSIONES

Las variantes morfológicas más agresivas (células altas, columnares y esclerosante difusas) presentaron mayores factores de mal pronóstico (invasión extratiroidea, metástasis de ganglios linfáticos, metástasis extranodal e invasión linfovascular) que las consideradas menos agresivas dentro del grupo papilar no clásico.

En los estadios III y IV predominaron las variantes más agresivas (células altas, columnares y esclerosante difusas), evidenciando que dichas variantes tienen un mal pronóstico y se limitan a los estadios III y IV, útiles para evaluar la recurrencia y morbimortalidad del paciente.

Las variantes hobnail y oncocítica manifestaron un alto riesgo de recurrencia, no obstante, las variantes Warthin like, esclerosante, células altas y células columnares presentaron riesgo intermedio y alto según los criterios de la Thyroid Association (ATA).

5.2. RECOMENDACIONES

- Es necesario la identificación del diagnóstico de forma oportuna en relación a las variantes histopatológicas más agresivas como la esclerosante difusa, y las variantes de células altas y de células columnares, para ello, se recomienda el empleo y actualización de las guías de manejo que permitan conocer el riesgo de recurrencia en cuanto a los factores de mal pronóstico más incidentes. Así como, conocer los criterios histopatológicos para su diagnóstico y que no resulten subdiagnosticadas como Carcinomas papilares convencionales, usuales o clásicos.
- Se recomienda fomentar investigaciones sobre carcinomas papilares no clásicos, debido a la escasa existencia de investigaciones documentadas a nivel mundial y prácticamente nula en nuestra región latinoamericana y en nuestro país, más aun tomando en cuenta que existe globalmente un aumento de casos de cáncer de tiroides.

5.3 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gómez J. Cáncer de tiroides. Elsevier. 2014. Rev Med Hered.
2. American Thyroid Association. Optimal Thyroid Health for All. [Online].; 2017 [cited 2020 mayo 4. Available from: <https://www.thyroid.org/cancer-de-tiroides/>
3. Puerto J, Torres L, Cabanes E. Cáncer de tiroides: Comportamiento en Cienfuegos. Revista Finlay. 2018; 8(2).
4. Grant M, Rodríguez I, Guerra I, Neyra R, Zayas O. Caracterización clínica, patológica y epidemiología de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides. _MEDISAN. 2019; 23(4): p. 692.
5. Sociedad de la Lucha Contra el Cáncer del Ecuador. Informe de Labores 2016-2018. Guayaquil: SOLCA; 2018.
6. Portelli C, Gómez M, Stephan A, Saladino P, Monteros M. Metpastesis cerebral de carcinoma papilar no clásico de tiroides. Revista Española de Patología. 2015; 41(4).
7. Sociedad de Lucha Contra el Cáncer del Ecuador. Cáncer en Guayaquil-Año 2015. Guayaquil: SOLCA, Bioestadística; 2019.
8. Bermeo A. Características epidemiológicas, clínicas y factores pronósticos de recurrencia en carcinoma de tiroides bien diferenciados. UC. 2019 Octubre.
9. Morejon V. Características epidemiológicas del carcinoma papilar de tiroides en pacientes atendidos en el instituto oncológico Dr. Juan Tanca Marengo, SOLCA-Guayaquil, año 2014. Rev. Med. FCM-UCSG. 2017; 21(1): p. 12-18.
10. Acosta R, Hidolga B, Pomeiro C, Gámez D. Utilidad de los métodos diagnósticos en detección de cáncer tiroideo. Revista ciencias de la Salud. 2017; 2: p. 52-61.
11. Torres J. Características epidemiológicas y clínicas del carcinoma diferenciado de tiroides en el Hospital José Carrasco Arteaga. UCFM. 2017;; p. 61.
12. Registro de tumores de Guayaquil/INEC. Mortalidad por cáncer de Tiroides en Guayaquil. Boletín Epidemiológico N 9. Guayaquil: Instituto Oncológico

Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo", Departamento de Bioestadística SOLCA-Guayaquil; 2019.

13. Vera E, Lazo C, cedeño S, Bravo C. Actualización sobre el cáncer de tiroides. Revista Científica Mundo de la Investigación y el Conocimiento. 2018 Julio 30; 2(3): p. 16-42.
14. Manar H, Niveen I, Loay E, Heyam A, Ghadeer H. The rising trend in papillary thyroid carcinoma. Rev Saudi Med J. 2018 Feb; 39(2): p. 147-153.
15. Vergnaud J, Velez A, Lopera C, Penagos S, Vasquez J. carcinoma Papilar de tiroides, variante de células altas. Rev. Colombiana de Cirugía. 2015; 14(3).
16. Febrero E. Carcinoma Papilar de Tiroides Variante Cribiforme-Morular como iniciador de la poliposis adenomatosa familiar. Med Clin. 2015 Marzo; 144: p. 279-280.
17. Iribarren O, Madariaga J, Zaffiri V, Huidobro P. Factores pronósticos de las variantes de cáncer papilar de tiroides. Rev. Chilena de Cirugía. 2010; 62(3): p. 228-233.
18. Orellana J, Fulle A, Carrillo D, Escobar L, Ebensperger A. Carcinoma papilar de tiroides en un niño con hipotiroidismo congénito dishormonogénico, reporte de un caso. Rev Chil Pediatr. 2016; 87(6): p. 504-509.
19. Rey S. Cancer of thyroid: emphasis on the histogenesis and anatomopathological aspects. Atlantic International University. 2014.
20. Kumar D, Abbas A, Aster T. Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional. 9th ed. Barcelona-España: Elsevier; 2015.
21. Cuacalón J. Prevalencia de las mutaciones en el codón 600 del oncogén BRAF en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides. UCE. 2018 Mayo; 1(1).
22. Lloyd R, Buehler D, Khanafshar E. Papillary Thyroid Carcinoma Variants. Head and Neck Pathol. 2016; 5(56).
23. Salman P, Solar A. Carcinoma tiroideo papilar oncocítico variante "Warthin-like tumor". Caso clínico y revisión de la literatura. Rev. chil. endocrinol. diabetes. 2013; 6(4).

24. Medina E, Martínez R. Revista Salud Quintana Roo. Fundamentos de Oncología México; 2009.
25. American Society of Clinical Oncology. Cancer de tiroides: Estadios. Cancer.Net. 2019.
26. Vladimir M. Correlación entre el estudio citológico e histopatológico en el diagnóstico de carcinoma diferenciado de tiroides. 2018; Revista Finlay p. 70.
27. González R. Protocolo de diagnóstico y tratamiento del cáncer de tiroideo. Rev Cubana Cir. 2017; 43(2).
28. Cucalón J. Prevalencia de las mutaciones en el codón 600 del oncogén BRAF en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides de tipo papilar del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo en el Servicio de Anatomía Patológica. UCE. 2018.
29. Zuñiga S, A. S. Complicaciones y recurrencia en el tratamiento del carcinoma papilar de tiroides Experiencia del Instituto Nacional de Cancerología. Rev Colomb Cir. 2015; 22(3).
30. Romero A, Cuervo J, Osorio K, Olaya N. Histological variants and prognostic factors of papillary thyroid carcinoma at the Colombian Instituto Nacional de Cancerología, 2006-2012. Biomédica. 2015; 35: p. 429-36.
31. Dominguez J, Martínez M, Massardo J, Muñoz S. Riesgo de recurrencia en cáncer diferenciado de tiroides: escala MINSAL. Rev Med Chile. 2018;(146): p. 282-289.
32. Pérez B, Rivera R. Galectina 3 en el diagnóstico del cáncer folicular de tiroides. Revista de Endocrinología y Nutrición. 2015; 10(2): p. 89-93.
33. Matsuo , S.. Marcadores Biologicos de tumores tiroidianos. Arq Bras Endocrinol Metab. 2014 Febrero; 48(1).



Presidencia
de la República
del Ecuador



Plan Nacional
de Ciencia, Tecnología,
Innovación y Saberes



SENESCYT
Secretaría Nacional de Educación Superior,
Ciencia, Tecnología e Innovación

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, **Miguel Eduardo Cruz Robles**, con C.C: # **0940919293** autor(a) del trabajo de titulación: **“Análisis del comportamiento clínico de las variantes histopatológicas no clásicas del carcinoma papilar de tiroides en población del Hospital de SOLCA Guayaquil, 2014 – 2018”** previo a la obtención del título de **Médico** en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de graduación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de graduación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, 22 de septiembre del 2020

f. _____

MIGUEL EDUARDO CRUZ ROBLES

C.C: 0940919293



Presidencia
de la República
del Ecuador



Plan Nacional
de Ciencia, Tecnología,
Innovación y Saberes



SENESCYT
Secretaría Nacional de Educación Superior,
Ciencia, Tecnología e Innovación

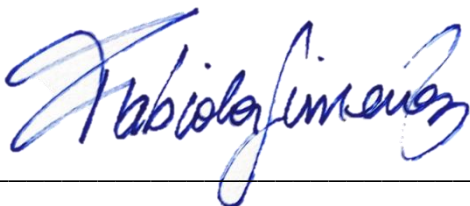
DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, **Fabiola Carolina Jiménez Garcés**, con C.C: # **0927295089** autor(a) del trabajo de titulación: **“Análisis del comportamiento clínico de las variantes histopatológicas no clásicas del carcinoma papilar de tiroides en población del Hospital de SOLCA Guayaquil, 2014 – 2018”** previo a la obtención del título de **Médico** en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de graduación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de graduación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, 22 de septiembre del 2020

f. 

Fabiola Carolina Jiménez Garcés

C.C: 0927295089



Presidencia
de la República
del Ecuador



Plan Nacional
de Ciencia, Tecnología,
Innovación y Saberes



SENESCYT

Secretaría Nacional de Educación Superior,
Ciencia, Tecnología e Innovación

REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA

FICHA DE REGISTRO DE TESIS/TRABAJO DE GRADUACIÓN

TÍTULO Y SUBTÍTULO:	Análisis del comportamiento clínico de las variantes histopatológicas no clásicas del carcinoma papilar de tiroides en población del Hospital de SOLCA Guayaquil, 2014 – 2018.		
AUTORES:	Miguel Eduardo Cruz Robles, Fabiola Carolina Jiménez Garcés		
REVISOR(ES)/TUTOR(ES):	Dr. Fuad Olmedo Huaman Garaicoa		
INSTITUCIÓN:	Universidad Católica de Santiago de Guayaquil		
FACULTAD:	Ciencias Médicas		
CARRERA:	Medicina		
TÍTULO OBTENIDO:	Médico		
FECHA DE PUBLICACIÓN:	22 de Septiembre del 2020	No. DE PÁGINAS:	47
ÁREAS TEMÁTICAS:	Patología tumoral, Glándula tiroides, anatomía patológica, endocrinología		
PALABRAS CLAVES/ KEYWORDS:	comportamiento clínico- variantes histopatológicas- carcinoma papilar de tiroides		
RESUMEN/ABSTRACT:	<p>Introducción: El cáncer de tiroides es la neoplasia maligna más frecuente a nivel mundial. En países de Latinoamérica se manifiesta en 9 de cada 100.000 habitantes cada año, con prevalencia alta en el sexo femenino y una baja tasa de mortalidad. Objetivo: Describir el comportamiento clínico de las variantes histológicas del carcinoma papilar de tiroides en los pacientes atendidos en el Instituto Oncológico Nacional SOLCA de Guayaquil-Ecuador en el periodo 2014-2018. Materiales y Métodos: La presente investigación es de tipo descriptivo, retrospectivo, observacional y longitudinal. Resultados: Con una muestra de 92 historias clínicas de pacientes con CPT se identificó mayor proporción en el grupo etario entre 41-60 años, con una media 48,83 años y un máximo de 85 años; de igual manera un 88% del sexo femenino evidenció CPT. La variante con mayor incidencia identificada fue la folicular encapsulada con 46,7%, seguida de la folicular infiltrante con 20,7%, en menor proporción la hobnail y la esclerosante con 2,2%. En relación con los factores de mal pronóstico, el 42% presentaron invasión de la cápsula tiroidea, un 27% tuvo invasión extratiroidea, 52% metástasis de los ganglios linfáticos, 40% metástasis extraganglionar, 36% invasión linfovascular y 32% invasión venosa. La variante encapsulada en general evidenció riesgo de recurrencia bajo a intermedio; no obstante, en otras variantes no clásicas como las células altas, la hobnail y la de células columnares el riesgo de recurrencia fue alto. Conclusiones: Las variantes morfológicas más agresivas (células altas, columnares y esclerosante difusas) presentaron mayores factores de mal pronóstico (invasión extratiroidea, metástasis de ganglios linfáticos, metástasis extranodal e invasión linfovascular) que las consideradas menos agresivas dentro del grupo papilar no clásico.</p>		
ADJUNTO PDF:	<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	
CONTACTO CON AUTORES:	Teléfono: 0991008385 - 0939995858	E-mail: mdeduardocruz@gmail.com - fabiolajimenezgarces@hotmail.com	
CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN (COORDINADOR DEL PROCESO UTE):	Nombre: Ayón Genkuong, Andrés Mauricio		
	Teléfono: +593997572784		
	E-mail: andres.ayon@cu.ucsg.edu.ec		
SECCIÓN PARA USO DE BIBLIOTECA			
Nº. DE REGISTRO (en base a datos):			
Nº. DE CLASIFICACIÓN:			
DIRECCIÓN URL (tesis en la web):			