

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

ESCUELA DE POSGRADO

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

UNIDAD DE POSGRADO

“Comparación de la eficacia de 3700 MBq con 5550 MBq de radioyodo para ablación del remanente tiroideo en pacientes con Cáncer Diferenciado de Tiroides que presentan metástasis ganglionar locoregional”

TESIS

Para obtener el grado académico de
Doctor en Medicina

AUTOR

Luis Carlos Araujo Cachay

Lima – Perú
2015

ÍNDICE**LISTA DE TABLAS****RESUMEN****ABSTRACT**

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN	1-5
1.1. Situación problemática	1
1.2. Formulación del problema	3
1.3. Justificación	3
1.4. Objetivos de la investigación	4
1.4.1. Objetivo general	4
1.4.2. Objetivos específicos	4
CAPÍTULO 2. MARCO TEÓRICO	6-21
2.1. Antecedentes del problema	6
2.2. Bases teóricas	7
2.3. Marco conceptual	20
CAPÍTULO 3. METODOLOGÍA	22-24
CAPÍTULO 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	25-36
CAPÍTULO 5. CONCLUSIONES	37
CAPÍTULO 6. RECOMENDACIONES	37
CAPÍTULO 7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	38-47
CAPÍTULO 8. ANEXOS	48-51

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Características epidemiológicas y clínicas según grupo de estudio

Tabla 2. Comparación de medias del número de ganglios según grupo de estudio

Tabla 3. Características de los criterios de éxito de la ablación

Tabla 4. Éxito de la ablación tiroidea con yodo radiactivo

RESUMEN

OBJETIVO: Determinar la eficacia de dos dosis de radioyodo para la ablación del remanente tiroideo en pacientes con Cáncer Diferenciado de Tiroides que presentan metástasis ganglionar locoregional.

METODOLOGÍA: El estudio fue de diseño experimental del tipo muestreo aleatorio simple. La muestra estuvo conformada por 40 pacientes con el diagnóstico de Cáncer diferenciado de tiroides con evidencia de metástasis ganglionar locoregional. Los pacientes fueron inscritos y randomizados en dos grupos, el grupo experimental (3700 MBq I-131) y grupo control (5550 MBq I-131). En relación a nuestro estudio la medición de la eficacia fue un rastreo corporal total con I-131 negativo, porcentaje de captación a las 24 horas $< 0,5 \%$ y tiroglobulina sérica < 2 ng/ml.

RESULTADOS: Cuando se definió el éxito la ablación, solamente con el rastreo corporal con I-131 negativo, no se encontraron diferencias entre el grupo de estudio (100 %, $P=0.31$) y el grupo control (94,4 %, para un $P>0.05$). Cuando se consideró el rastreo corporal total con I-131 más el valor de corte de la tiroglobulina sérica < 2 ng/ml, si hubo diferencia significativa en la tasa de éxito de la ablación entre el grupo de estudio y el grupo control ($P=0,006$).

CONCLUSIÓN: La eficacia de la ablación del remanente tiroideo usando dosis de 3700 MBq es similar al de 5550 MBq de radioyodo en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides que presentan metástasis ganglionar locoregional.

PALABRAS CLAVE: Ablación del remanente tiroideo. Radioyodo. Metástasis ganglionar locoregional.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To determine the efficacy of two doses of radioiodine for thyroid remnant ablation in patients with differentiated thyroid cancer presenting locoregional lymph node metastases.

METHODOLOGY: The experimental study design was simple random sampling type. The sample consisted of 40 patients with a diagnosis of differentiated thyroid cancer with evidence of locoregional lymph node metastases. Patients were enrolled and randomized into two groups, the experimental group (3700 MBq I-131) and control group (5550 MBq I-131). In relation to our study measuring the effectiveness was a total body scan with I-131 negative percentage uptake at 24 hours $<0.5\%$ and serum thyroglobulin <2 ng/ml.

RESULTS: When success was defined ablation, only with the body scintigraphy with I-131 negative, no differences between the study group (100 %, $P=0.31$) and the control group (94.4 %, for a $P>0.05$). When the whole body scan was considered to I-131 over the cutoff value of serum thyroglobulin <2 ng/ml, if there was significant difference in the success rate of ablation between the study group and the control group ($P=0.006$).

CONCLUSION: The effectiveness of remaining thyroid ablation using 3700 MBq dose is similar to 5550 MBq of radioactive iodine in patients with differentiated thyroid cancer lymph node metastasis presenting locoregional.

Key Words: Thyroid remnant ablation. Radioiodine. Locoregional lymph node metastases.

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

1.1. SITUACIÓN PROBLEMÁTICA.

El Cáncer Diferenciado de Tiroides (CDT), que involucra los subtipos papilar y folicular, muestra un excelente pronóstico luego del tratamiento inicial que clásicamente incluye tiroidectomía total y ablación con radioyodo de los remanentes tiroideos post quirúrgico.

La ablación con radioyodo o yodo radiactivo del tejido tiroideo posterior a la tiroidectomía es ampliamente aceptada como la terapia estándar para la mayoría de los casos del Cáncer Diferenciado de Tiroides. La ablación del remanente tiroideo no solo elimina el tejido tiroideo normal, facilitando el subsiguiente monitoreo diagnóstico para el cáncer recurrente, sino también trata cualquier célula cancerosa que haya quedado en el lecho tiroideo o en los sitios de metástasis.

En el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) el tratamiento metabólico con radioyodo en pacientes con Cáncer Diferenciado de Tiroides esta a cargo del Departamento de Medicina Nuclear en coordinación con el Departamento de Cirugía de Cabeza y Cuello.

El Departamento de Medicina Nuclear, único a nivel nacional en el Ministerio de salud (MINSa) atiende un promedio de 240 a 300 pacientes anuales con diagnóstico de

Cáncer Diferenciado de Tiroides procedentes de todo el país; de los cuales mas del 50 % metástasis ganglionar locoregional.

Actualmente para la ablación del remanente tiroideo utilizamos dosis que oscilan entre 80 y 150 mCi de radioyodo luego de la realización de la tiroidectomía total o suspendiendo la terapia hormonal tiroidea L-T4 por 4 semanas para alcanzar niveles de TSH > 30 mUI/L.

Varios estudios reportan que existen tasas de ablación más satisfactorias mayores del 90 % cuando se utiliza dosis iguales o mayores a 100 mCi, por lo que la Sociedad Americana de Medicina Nuclear y la Asociación Europea de Tiroides recomiendan dosis que oscilan en un rango de 75 a 150 mCi. Sin embargo no existen estudios que utilicen dosis mayores a 100 mCi como una terapia adyuvante en los pacientes que presentan metástasis ganglionar locoregional.

Existe estudios como por ejemplo el de Sawka et al. publicado en el año 2004 que es una revisión sistemática y un metaanálisis de la eficacia del radioyodo en la ablación del remanente tiroideo y concluyen que utilizando dosis altas disminuye la tasa de recurrencia locoregional. De la misma manera Hackshaw et al. encuentran una tasa de ablación satisfactoria de aproximadamente 90 % con dosis de 100 mCi de radioyodo.

Se pretende entonces comparar la eficacia de aplicar dosis de radioyodo de 3700 MBq (100 mCi) vs 5550 MBq (150 mCi) a pacientes con diagnóstico de Cáncer Diferenciado

de Tiroides con la finalidad de además de ablacionar el remanente tiroideo tratar las metástasis ganglionar locoregional para evitar la recurrencia de la enfermedad.

1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.

¿Cuál es la eficacia del radioyodo utilizando una dosis de 3700 MBq comparado con 5550 MBq en la ablación del remanente tiroideo en pacientes con Cáncer Diferenciado de Tiroides que presentan metástasis ganglionar locoregional en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas del año 2011 al 2013?

1.3. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN.

Teórica:

Existe pocos trabajos prospectivos que concluyen tasas de ablación satisfactoria con dosis menores de 3700 MBq de radioyodo y de tipo experimental, lo cual significa que se creará nuevo conocimiento para un mejor manejo del Cáncer diferenciado de tiroides.

Práctica:

El cáncer diferenciado de tiroides su incidencia se esta incrementando por lo cual constituye un problema de salud pública. Además el cambio de el manejo al tratamiento que se plantea mejorará la calidad de vida del paciente (menos tasa de exposición a la radiación) y los costos se reducirán tanto a la institución como para el paciente.

Metodológica:

El modelo del diseño de investigación es el más indicado para valorar la eficacia del radioyodo (Diseño experimental del tipo muestreo aleatorio simple).

1.4. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN.**1.4.1 OBJETIVO GENERAL.**

Determinar la eficacia de dos dosis de radioyodo para la ablación del remanente tiroideo en pacientes con Cáncer Diferenciado de Tiroides que presentan metástasis ganglionar locoregional.

1.4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS.

1. Evaluar la eficacia de una dosis de 3700 MBq (100 mCi) de radioyodo en la ablación del remanente tiroideo en pacientes con Cáncer Diferenciado de Tiroides que presentan metástasis ganglionar locoregional.
2. Evaluar la eficacia de una dosis de 5500 MBq (150 mCi) de radioyodo en la ablación del remanente tiroideo en pacientes con Cáncer Diferenciado de Tiroides que presentan metástasis ganglionar locoregional.

3. Comparar la eficacia de ambas dosis en la ablación del remanente tiroideo en pacientes con Cáncer Diferenciado de Tiroides que presentan metástasis ganglionar locoregional.

1.5. LIMITACIONES.

El tiempo de la recolección de datos fue prolongado (2 años).

CAPÍTULO 2: MARCO TEÓRICO

2.1. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

Doi y Woodhouse publicaron en el año 2000 un estudio donde compararon la eficacia para la ablación del remanente tiroideo con dosis bajas y altas de radioyodo, y concluyeron que la utilización de dosis altas es más eficaz para la ablación del remanente luego de la tiroidectomía total ⁽¹⁾.

En el año 2004 Sawka y col. Publicaron una revisión sistemática y un metanálisis de la efectividad del yodo radiactivo para la ablación del remanente tiroideo en el Cáncer Diferenciado de Tiroides. La revisión sistemática fue de 1543 referencias en inglés y llegaron a la conclusión que la ablación con radioyodo disminuye la recurrencia y posiblemente la mortalidad; además de que la decisión para la ablación debe ser individualizada basada en el riesgo del paciente ⁽²⁾.

En un metaanálisis realizado por Doi y col. En el año 2007 de un total de 2,587 pacientes, de los cuales 1490 pacientes recibieron dosis altas (mas de 100 mCi) tienen tasas altas de ablación satisfactoria y existe información suficiente a favor de utilizar dosis altas de radioyodo para la ablación del remanente ⁽³⁾.

En una revisión sistemática realizada por Hackshaw y col. En el año 2007 de información obtenida del MEDLINE y EMBASE desde el año 1966 a marzo 2006, se

obtuvo estudios de revisión de casos de pacientes (n=41), cohortes prospectivos (n=12) y ensayos aleatorios (n=6), llegando a la conclusión que para una ablación satisfactoria se debe utilizar dosis mayores de 100 mCi de radioyodo y sugieren que deberían realizarse ensayos aleatorios grandes ⁽⁴⁾.

Verkooijen y col. publicaron un trabajo en el año 2008 comparando la tasa de satisfacción de la ablación con I-131 en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides utilizando dos estrategias dosis fijas vs captación y demostraron que el protocolo de dosis fijas utilizando actividades relativamente altas es generalmente mas eficaz en la ablación del remanente tiroideo; sin embargo esto no se observa en pacientes con estadios del tumor T4 y/o N1 ⁽⁵⁾.

2.2. BASES TEÓRICAS

CÁNCER DE TIROIDES:

I. Epidemiología del Cáncer Tiroideo:

1. Incidencia:

El cáncer tiroideo es la malignidad endocrina mas común, se presenta en 1,9 % de todos los nuevos tumores malignos (excluye cáncer de piel y carcinomas in situ) diagnosticados en Estados Unidos. La incidencia anual varía por área geográfica, edad y sexo. La incidencia anual ajustada a la edad (1996 al 2000) en los Estados Unidos es 68 casos por millón, con una alta incidencia en mujeres (99/millón) que en caso de hombres (36/millón). Aproximadamente 25,690 nuevos casos de cáncer de tiroides son

ahora diagnosticados anualmente en Estados Unidos con una relación mujer-hombre de 3.1. Por todo el mundo, las tasas de incidencia son más altas en ciertas áreas geográficas, tales como Hawái (119/millón en mujeres y 45/millón en hombres), probablemente como un resultado de influencia ambiental local ^(6,7).

El cáncer tiroideo era muy raro en niños menores de 15 años. La incidencia anual en los EEUU en esta población es de 2,2 por millón en niñas. La incidencia anual en esta población es 2,2 por millón en niñas y 0,9 por millón en niños. La incidencia anual de cáncer tiroideo aumenta con la edad, alcanzando un pico entre 100 y 120 por millón entre la quinta y octava décadas ^(6,40).

La incidencia del Cáncer Tiroideo se ha incrementado sobre un periodo de muchas décadas en los Estados Unidos así como en muchos otros países, particularmente entre mujeres. Las razones precisas para el incremento no está claramente establecido, pero puede estar relacionado, por lo menos en parte a la introducción de una mejor metodología diagnóstica (por ejemplo el ultrasonido, gammagrafía tiroidea y la biopsia por aspiración con aguja fina). En los EEUU el incremento de la incidencia entre 1935 y 1975 puede ser también de una consecuencia de tratamientos terapéuticos con radiación administrado a la región de la cabeza y cuello de los niños. Sin embargo, elevaciones en la incidencia fueron documentados en otros países donde los tratamientos con radiación a niños nunca fueron empleados; por lo tanto, otros factores pueden también ser implicados. La exposición a polvo radiactivo de pruebas de armas

nucleares han sido sugerido como una influencia en Europa, pero los datos epidemiológicos indican que hay posibilidad de factores más importantes ⁽⁸⁾.

2. Prevalencia

Las tasas de prevalencia del cáncer tiroideo, varía ampliamente por área geográfica, población de pacientes y el método de tamizaje. La autopsia reporta tasas en un rango de 0,03% hasta 2%. La alta prevalencia de cáncer puede ser atribuido al protocolo de evaluación histológico meticulosa. En una evaluación clínica de rutina, 61 % de los cánceres originados de la glándula tiroidea aparentemente normal. Focos pequeños de carcinoma tiroideo papilar miden 1 cm. o menor diámetro, pueden ser clasificados como “microcarcinoma papilar” y ocurren frecuentemente en la autopsia. Muchos microcarcinomas papilar miden entre 4 y 7mm. Estos pueden ser subdivididos en carcinomas “minúsculo” (5-10 mm. de diámetro) y “diminuto” (< 5mm.de diámetro). El término carcinoma “oculto” no tiene significado patológico y debería ser abandonado a favor de estos términos definidos con mayor precisión. Los microcarcinomas papilar son usualmente detectados seccionando meticulosamente la tiroides en intervalos de 2-3mm, con un examinación microscópica detallada de cada sección. La tasa de prevalencia más alta del microcarcinoma tiroideo papilar (\leq 1cm de diámetro) fue reportado de Finlandia, con 33,7 %. Tasas sobre el 20 % han sido reportadas de Japón (6, 7, 41).

3. Mortalidad

La mortalidad a nivel del cáncer tiroideo es baja 5 muertos por un millón de individuos por año, probablemente refleja el buen pronóstico para la mayoría de los cánceres de

tiroides. La tasa de mortalidad es muy baja en individuos menores de 50 años y se incrementa agudamente allí después. Hay cerca de 1490 fallecimientos de cáncer tiroideo anualmente en los Estados Unidos; contabilizados para el 0,26 % de muertes para todos los cánceres (0,21 % de muertes de cáncer en hombres y 0,31 % en mujeres)⁽⁹⁾.

Aunque la incidencia de cáncer tiroideo se ha incrementado demasiado en hombres y mujeres, en las dos últimas décadas la mortalidad ha disminuido pasados los 50 años. La reducción de la mortalidad es debido a un diagnóstico más temprano, mejores tratamientos y disminución de la incidencia del carcinoma anaplásico. Por ejemplo tasas de supervivencia relativa a 5 años del cáncer tiroideo se ha incrementado de 80% en 1950-1954 a 96% en 1992-1999⁽¹⁰⁾.

4. Distribución del tipo histológico:

La proporción relativa del cáncer tiroideo diferenciado (folicular y papilar) dado en un área geográfica depende de la ingesta del yodo en la dieta. Cáncer papilar predominan en áreas con suficiente yodo, que puede resultar en la estimulación prolongada del tejido tiroideo por niveles elevados de la hormona estimulante de tiroides (TSH)^(17,18,19). Por ejemplo en Islandia, en la cual tiene amplia ingesta de yodo, las proporciones fueron 85% con cáncer papilar y 95 % en cáncer papilar entre 1955 a 1984; en Bavaria, Alemania., un área con deficiencia en yodo, las proporciones fueron 35 % papilar y 65 % folicular durante 1960-1975. La introducción del suplemento de yodo en regiones

con bocio endémico resultó un incremento en la proporción del cáncer papilar, juntado con un resultado mejorado relacionado a la expectativa de vida ⁽⁶⁾.

En los Estados Unidos, aproximadamente el 80% del cáncer tiroideo son carcinoma papilar tiene un pico de incidencia en la cuarta década de vida y afecta a las mujeres a las mujeres en frecuencia 3 veces más que en hombres. El carcinoma folicular ocurre en 5-10% de los casos y tiene un pico de incidencia en la cuarta o quinta década. El tumor es tres veces más común en mujeres que hombres.

5. Factores asociados con el riesgo de Cáncer tiroideo:

Hay varias asociaciones sólidas entre la incidencia de cáncer tiroideo y ciertos factores de riesgo:

- 1) La incidencia de cáncer tiroideo se incrementa con la edad.
- 2) El cáncer tiroideo es más común en mujeres que hombres. La predominancia en mujeres sugiere que factores hormonales pueden estar implicados. Algunos estudios sugieren que cambios biológicos que ocurren durante el embarazo pueden incrementar el riesgo de cáncer tiroideo.
- 3) Múltiples síndromes genéticos (por ejemplo, Síndrome Gardner, pólipos coli adenomatosa y enfermedad de Cowden's) están asociados con un incremento de riesgo de cáncer tiroideo.

- 4) La exposición a radiación es el último factor que ha sido exhibido inequívoco como causa de cáncer tiroideo.

- 5) Evidencias sólidas indican que individuos con tiroiditis de Hashimoto tienen una ocasión creciente de convertirse en linfoma tiroideo.

Además de allí asociaciones bien establecidas, hay factores de riesgo postulados para carcinoma tiroideo que permanecen sin ser probados. Estos incluyen deficiencia de yodo y bocio endémico, en los cuales puede resultar por la estimulación prolongada de tejido tiroideo por la elevación de los niveles de la hormona estimulante de la tiroides (TSH). La enfermedad de Graves también se postuló estar asociado con un incremento de la incidencia del cáncer tiroideo. Esta hipótesis es de interés porque la TSH relacionada a actividad de inmunoglobulinas estimulantes de tiroides. Sin embargo, los datos permanecen inconclusos, con reportes de tasas de cáncer en el rango de 0,06 % tan alto como 8,7 % en glándulas afectadas por la enfermedad de Graves. La posibilidad que otras enfermedades benignas de la tiroides podría incrementar el riesgo de cáncer tiroideo ⁽¹⁰⁾.

II. Cáncer Diferenciado de Tiroides:

2.1. Cáncer papilar:

El carcinoma papilar de tiroides es un cáncer del epitelio folicular tiroideo; parecido al carcinoma folicular, es el más altamente diferenciado de todas las clases de malignidad tiroidea.

2.1.1. Presentación clínica:

En muchas pacientes, la presentación clínica inicial del carcinoma papilar de tiroides es la presencia de un nódulo tiroideo descubierto durante el examen físico rutinario por un médico o notado como un bulto en el cuello por un amigo o familiar. Tanto como una mitad de pacientes tendrá como base en la enfermedad tiroidea, tales como la enfermedad de Hashimoto's o un bocio multinodular o adenomatoso ⁽¹¹⁾.

Una presentación inicial para el médico de carcinoma papilar de tiroides como la linfadenopatía cervical es bastante común y esta evaluación conduce a la detección del tumor primario tiroideo. La linfadenopatía es de metástasis local del tumor y la presentación más frecuente son ganglios linfáticos en el lado ipsilateral del tumor cervical, así como abajo en el mediastino superior. Metástasis a la cadena ganglionar cervical contralateral ocurre con cualquier estadio más avanzado o enfermedad más agresiva ⁽¹²⁾.

En estudios de la Clínica Mayo ⁽¹³⁾ de 1800 pacientes, el tumor primario fue encontrado en un lóbulo en 71 %, bilateral 19 %, con lesiones multicéntricas en 26%. Ganglios linfáticos cervicales comprometidos fueron diagnosticado en 38 % (573 de 1500, la media del número de ganglios = 4) y 2 % (32 de 500) tuvieron metástasis a distancia al momento del diagnóstico inicial. Estos hallazgos son comparables a las series reportados por Mazzaferri y Chiang ⁽¹⁴⁾ en los cuales el 32 % de los tumores fueron multicéntricos y 43 % tuvieron compromiso ganglionar. Cuando el cáncer papilar es

más agresivo, con evidencia de invasión vascular o compromiso extenso de metástasis ganglionar linfática es aproximadamente 75 %. Esto fue observado frecuentemente en las series de 129 pacientes reportado por De Jong ⁽¹⁵⁾ y col en quien 34 % tuvieron metástasis a ganglios yugulares ipsilateral, 41 % a ganglios yugulares bilateral, y 81% el compartimiento central.

A causa de estos tumores son también frecuentemente detectados incidentalmente, es obvio que muchos son asintomáticos. Los síntomas se presentan solamente con incremento del tamaño y/o invasión. Los síntomas comúnmente incluyen sensibilidad de plenitud o presión en el cuello, así como tos, disfagia, odinofagia. Ocasionalmente, pacientes de quejan de un dolor en el área del lóbulo comprometido ⁽¹⁶⁾.

2.2. Cáncer folicular

Similarmente al carcinoma tiroideo papilar, el carcinoma folicular es también relativamente un cáncer tiroideo bien diferenciado. Juntos, ambos tipos de tumor representan la más común malignidad del sistema endocrino.

2.2.1. Presentación Clínica

El carcinoma tiroideo folicular típicamente se presenta como un nódulo único y doloroso en pacientes de 55 años de edad. Aunque es más común en mujeres dos veces o más, hombres tienden a tener pobre pronóstico. Linfadenopatía de ganglios cervicales

comprometidos es infrecuente, pero metástasis a distancia estarán presentes en los pulmones o huesos en 10-20 % de pacientes al momento de la presentación inicial. El carcinoma folicular tiende a ocurrir en regiones endémicas bociógenas (yododeficientes) y en bocios adenomatosos preexistentes. La deficiencia de yodo o la estimulación secundaria de tirotrópina (TSH) esta asociada al parecer con la etiología relacionada al desarrollo de estos tumores ^(17, 18, 19).

2.2.2. Carcinoma de Células Hurthle:

Las células de Hurthle variante del carcinoma folicular esta compuesta de células largas acidofílicas, Azkanazy, o oncocíticos que son consideradas células foliculares alteradas. Similar a otras neoplasias foliculares a carcinoma de células Hurthle es más común en mujeres que hombres, pero los pacientes tienden a ser de mayor edad que los con carcinoma tiroideo folicular típico.

Las metástasis a ganglios linfáticos cervicales son más frecuentes que el habitual carcinoma folicular, especialmente después el paciente ha experimentado una cirugía.

Los carcinomas de células de Hurthle pueden representar cerca del 3-5 % de todos los tipos de carcinoma tiroideos. Muchos de los carcinomas células de Hurthle aparentan a ser más agresivos de la variante del carcinoma folicular, con mayor frecuencia da recurrencias, alta morbilidad, y alta mortalidad, pero esto es controversial ⁽¹⁸⁾.

III. Cáncer Diferenciado de Tiroides:

3.1. Manejo Inicial:

3.1.1. Actividad prescrita para ablación con radioyodo

La ablación del remanente con radioyodo se refiere a la destrucción del tejido tiroideo normal macroscópico residual en el lecho tiroideo después de una tiroidectomía total en pacientes con carcinoma tiroideo bien diferenciado ^(20, 21, 22, 23).

Cinco objetivos han sido propuestos de la ablación con radioyodo: 1) Incrementa la sensibilidad para detectar enfermedad metastásica durante el seguimiento con el rastreo de cuerpo entero con radioyodo, 2) Facilita la interpretación de los niveles de tiroglobulina sérica durante el seguimiento; 3) Obtener un rastreo de cuerpo entero post ablación, el cual tiene mayor sensibilidad que el rastreo diagnóstico; 4) Disminuir la tasa de recurrencia; y 5) Incrementar la supervivencia ^(22, 23, 24).

3.1.1.1. Efectos de la radioablación en la recurrencia y supervivencia:

Reducir la tasa de recurrencia e incrementar la supervivencia es lograr por lo menos teóricamente por: (1) La ablación funcionante o no funcionante del cáncer dentro del tejido tiroideo residual (2) La ablación de metástasis funcionantes fuera del lecho tiroideo; y (3) Ablacionar células tiroideas normales en el tejido tiroideo residual que

están destinadas a convertirse en malignas. Sin embargo si estos mecanismos teóricos “actualmente” resultan en reducir la tasa de recurrencia e incrementar la supervivencia actualmente permanecen en debate ⁽²⁵⁾.

Sawka y col. concluyen “que la eficacia de la ablación con radioyodo disminuye la recurrencia y probablemente la mortalidad en pacientes de bajo riesgo con carcinoma tiroideo bien diferenciado; aunque existe sospecha, no pueden ser definitivamente verificado por resúmenes de la evidencia actual de datos observados del paciente”. Sin embargo la controversia sobre la eficacia de la ablación continúa con la creencia que el análisis puede ser más significativo después de la estratificación de los pacientes ⁽²⁾.

Impacto del tamaño del tumor primario:

En pacientes que tienen un tumor primario único menor de 1,5 cm de diámetro en los que, no hay invasión local, no ganglios positivos y tampoco metástasis a distancia, el pronóstico es excelente sin un beneficio significativo de supervivencia ganado de la ablación con radioyodo postoperativo.

En pacientes con un tumor primario de más de 1,5cm de diámetro, con o sin enfermedad residual o extensión, La controversia persiste; sin embargo ha sido generalmente aceptada que la radioablación mejora las tasas de recurrencia y supervivencia, basado en un estudio publicado por Mazzaferri y col ⁽²⁶⁾.

3.1.1.2.-Selección de la actividad prescrita para radioablación:

Muchos enfoques para la selección de la actividad prescrita de radioyodo para ablación han sido propuestos y están actualmente usándose. Una opción es usar actividades prescritas que son seleccionadas empíricamente para ablación con radioyodo están en un rango de 29 a 150 mCi (1,07-5,55 GBq) y se consideran factores que influyen al paciente como el nivel de riesgo, captación en el lecho tiroideo, número de focos de captación en el lecho tiroideo, peso del paciente, área de superficie corporal, el paciente con medio en relación a la radiación y las regulaciones en término de hospitalización ⁽²⁷⁾.

3.1.1.3. Radiación de tejido tiroideo normal residual:

Varios criterios han sido usados para definir que constituye una ablación con radioyodo satisfactoria o adecuada del tejido tiroideo residual funcional en el lecho tiroideo residual funcional en el lecho tiroideo. Estos criterios propuestos son ^(28, 29, 30, 31, 32, 33):

Criterios usados para definir Ablación satisfactoria o aceptable:

Acumulación no visible del radioyodo en el lecho tiroideo

Acumulación visible del radioyodo en el lecho tiroideo, además de captaciones de < 0.1%, < 0.2%, < 0.5% a las 24, 48, o 72 h

Tiroglobulina indetectable con TSH-estimulada de <1, <2, o <5 ng/mL a partir de los 6 meses

Retención en cuerpo entero a 7 días de < 3%

Varias combinaciones de los criterios arriba descritos

Propuesta de una ablación “satisfactoria”:

Ideal

Actividad no visible del radioyodo en el lecho tiroideo:

Con imagen pinhole obtenida 24 horas o después de administración de 4 mCi de ^{123}I con adquisición 10 min. y TSH >25 o dos inyecciones de rhTSH dos días previos.

Con imagen pinhole obtenida 48 horas o después de administración de 1 mCi de ^{131}I con adquisición 10 min. y TSH >25 o dos inyecciones de rhTSH dos días previos.

Aceptable

Si uno o dos focos visibles de acumulación de radioyodo son observados en el lecho tiroideo, cuando la captación a las 24 horas $\leq 0.5\%$, y

El nivel tiroglobulina con TSH-estimulada es < 2 ng/mL (controversial)

3.2. Estrategia de vigilancia:

Muchos grupos han propuesto guías de práctica clínica para ayudar en el manejo de pacientes con cáncer de tiroides. Estas guías proporcionan una visión general de prácticas actuales, revisión de aspectos clínicos que afectan las decisiones acerca de la terapia inicial y la vigilancia posterior, áreas establecidas en el curso de controversias, e identificar limitaciones de evidencia actual disponible en éstas áreas ^(34, 35).

Las guías de práctica clínica de The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ⁽³⁶⁾, actualizada anualmente y esta disponible en Internet, proporcionan recomendaciones más organizadas, específicas, y basada en la evidencia para el manejo

del cáncer tiroideo. Estas guías fueron desarrollados por expertos de muchos centros de cáncer en los Estados Unidos y proporciona por separado secciones para el tratamiento de pacientes con cáncer papilar, folicular, células de Hurthle y medular. De acuerdo a las guías de la NCCN, el seguimiento rutinario para un paciente con cáncer tiroideo papilar que ha tenido una tiroidectomía casi total y ablación del remanente debería consistir de un examen del cuello cada 3-6 meses por 2 años, mediciones de tiroglobulina y anticuerpos anti-tiroglobulina a los 6 y 12 meses y después anualmente si esta libre de enfermedad, y un rastreo corporal total cada 12 meses hasta alcanzar un estadio negativo ^(37, 38, 39, 40).

2.3. MARCO CONCEPTUAL

2.3.1. Cáncer Diferenciado de Tiroides:

Es una entidad que agrupa el carcinoma papilar y el folicular en las que sus células conservan sus capacidades de captar yodo y de producir tiroglobulina y hormonas tiroideas.

2.3.2. Tratamiento ablativo con radioyodo:

Se refiere a la administración post quirúrgica de radioyodo para destruir cualquier residuo tiroideo en el lecho tiroideo.

2.3.3. Tiroglobulina:

Forma que toma la hormona tiroidea cuando se almacena en las células de la tiroides. Consiste en una glucoproteína yodada de elevado peso molecular que es secretada por

las células basales del tiroides. Si se extirpó la tiroides, no debe aparecer tiroglobulina en las pruebas.

2.3.4. Rastreo de cuerpo entero con I-131:

Es un estudio gammagráfico donde se utiliza como trazador el I-131 y sirve para el seguimiento postoperatorio del Cáncer Diferenciado de Tiroides.

CAPÍTULO 3: METODOLOGÍA

El estudio fue de diseño experimental del tipo muestreo aleatorio simple. La muestra estuvo conformada por pacientes con el diagnóstico de Cáncer diferenciado de tiroides con evidencia de metástasis ganglionar locoregional.

Cuarenta pacientes iniciaron el estudio en el Departamento de Medicina Nuclear del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima-Perú; entre el 1 de enero 2012 y el 31 de diciembre del 2013, serie que cumplieron los criterios de inclusión y fueron incorporados en el protocolo de estudio. Cuatro pacientes fueron excluidos del estudio por presentar metástasis pulmonar en el rastreo post tratamiento con I-131.

Los criterios de inclusión fueron:

- Tumor primario \leq 4 cm de diámetro con invasión linfovascular intratiroidal y/o invasión extratiroidal.
- T1-T3N1 (última clasificación Tumor-Nodo-Metástasis TNM)
- Paciente con diagnóstico de Cáncer Diferenciado de Tiroides mayor de 18 años de edad a quien se le practicó una tiroidectomía total y disección ganglionar cervical.

Los criterios de exclusión fueron:

- Evidencia de metástasis a distancia.
- Invasión extratiroidea significativa (T4).
- Pacientes con carcinoma de células de Hurthle.
- Carcinoma pobremente diferenciado.
- Pacientes que han recibido radioterapia.

Los pacientes fueron inscritos y randomizados en dos grupos, el grupo experimental (3700 MBq I-131) y grupo control (5550 MBq I-131). No hubo diferencias en los dos grupos en relación a la histología, y la clasificación TNM (Tumor-Nodo-Metástasis).

Los pacientes siguieron una dieta baja en yodo por 10 días previo a la terapia ablativa y al rastreo corporal total con I-131. Para la ablación con radioyodo se consideró que los niveles de TSH sérico > 30 mUI/L y se midió también los niveles de tiroglobulina.

A todos los pacientes de ambos grupos se les realizó un rastreo corporal total con I-131 post ablación entre el 5to y 7mo día.

Entre los 6 y 12 meses después de la ablación inicial todos los pacientes fueron evaluados para valorar el éxito de la ablación del remanente tiroideo con un rastreo corporal total con I-131 y la medición de la tiroglobulina sérica después de la suspensión de 4 semanas de la hormona tiroidea.

Todos los análisis se realizaron 48 horas después de la administración oral de 111 MBq de I-131. Las exploraciones de cuello se realizaron con una cámara gamma de un detector (Siemens), utilizando un colimador de alta energía con agujeros paralelos. Los valores de captación en el cuello se obtuvieron utilizando un detector de la cámara gamma con sustracción de fondo del muslo y se comparó con una actividad conocida de I-131 en un fantoma equivalente al tejido tiroideo. Se utilizó el promedio de dos mediciones del cuello en un tiempo de 60 segundos cada uno.

Se consideró la definición de eficacia como la capacidad de lograr el efecto que se desea o se espera. En relación a nuestro estudio la medición de la eficacia fue un rastreo corporal total con I-131 negativo, porcentaje de captación a las 24 h $< 0,5 \%$ y tiroglobulina sérica < 2 ng/ml.

La prueba de Chi-cuadrado, prueba de Mann Whitney U o Prueba T de Student y la prueba de hipótesis para proporciones en dos muestras independientes fueron utilizados para el análisis de la información. Una diferencia estadísticamente significativa fue considerada cuando $p < 0.05$. Para el análisis de los datos se utilizó el paquete estadístico SPSS, versión 20.0 (SPSS, Inc. Chicago, Illinois).

El proyecto de investigación tuvo la aprobación del comité de ética del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), de los Departamentos de Medicina Nuclear y Cirugía de Cabeza y Cuello del INEN.

El consentimiento informado (aprobado por el comité de ética e investigación del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas) fue obtenido de todos los pacientes antes de la administración del radioyodo.

CAPÍTULO 4: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los pacientes fueron divididos en dos grupos basados en las dosis ablativos que ellos recibieron: Grupo 1 (experimental) incluyó 18 pacientes que recibieron una dosis de 3700 MBq y el grupo 2 (control) incluyó 18 pacientes que recibieron una dosis de 5550 MBq de I-131 para una ablación inicial del remanente tiroideo.

La tiroidectomía total se realizó en 100% de los pacientes. Todos los pacientes de ambos grupos tenían metástasis ganglionares descubierto durante la cirugía. El tiempo medio desde la cirugía al tratamiento con yodo radioactivo fue de 2 meses (rango 1-5 meses) para el grupo 1, y de 1,8 meses (rango 1-5 meses) para el grupo 2. El tiempo medio entre el tratamiento con radioyodo y el rastreo corporal total con I-131, la valoración de la captación cervical y la medición de la tiroglobulina sérica fue de 7 meses (rango 6-12 meses) para el grupo 1, y de 7 meses (rango 6-12) para el grupo 2.

Los valores de TSH sérico se midieron un día antes del pre-y post-tratamiento; 100% de estos valores de TSH fueron >30 mU/l en ambos grupos.

Las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes de ambos grupos se muestran en la Tabla 1.

Tabla1. Características epidemiológicas y clínicas según grupo de estudio

	3700 MBq		5550 MBq		P
	n	%	n	%	
Pacientes (n)	18	50	18	50	
Edad (años) Media ± DS	39.8años±14años		38años±16.4años		0.72
Sexo					
Femenino	18	100	15	83.3	0.07
Masculino	0	0	3	16.7	
Histología					
Papilar	13	72.2	12	66.7	0.71
Folicular	0	0	0	0.0	
Ambas	5	27.8	6	33.3	

Fuente: Elaboración propia

De la tabla se aprecia que existe del total de pacientes con dosis 3700 MBq de pacientes con dosis 3700 MBq la edad media es de 39.8años±14años mientras que la edad media de los pacientes con dosis 5550 MBq es de 38años±16.4años no se encontró diferencias significativas $P>0.05$. Del total de pacientes con dosis 3700 MBq el 100% son mujeres, mientras que del total de pacientes con dosis 5550 MBq el 83.3% son mujeres. Asimismo se aprecia que total de pacientes con dosis 3700 MBq el 72.2% presentan histología papilar, mientras que del total de pacientes con dosis 5550 MBq el 66.7% son mujeres.

Las características de los pacientes cuando se considera el número de ganglios (metástasis ganglionar locoregional) de ambos grupos se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Comparación de medias del número de ganglios según grupo de estudio.

GRUPO	N	Media	Desviación estándar	P
Dosis de 3700 MBq (100 mCi)	18	3	4	0.008
Dosis de 5550 MBq (150 mCi)	18	9	8	

+Se encontró diferencias significativas ++Prueba T student

Fuente: Elaboración propia

De la tabla se aprecia que la media en el grupo de pacientes con dosis 3700 MBq (100 mCi) es de 3 ± 4 , mientras en el grupo de pacientes con dosis 5550 MBq (150 mCi) presentan medias de 9 ± 8 . Se encontró diferencias significativas $P < 0.05$.

Los resultados del rastreo corporal total con I-131, del porcentaje de captación a nivel cervical con I-131 y la medición de la tiroglobulina sérica se muestran en la tabla 3.

Tabla 3. Características de los criterios de éxito de la ablación

Características	Grupo 1 (3700 MBq)	Grupo2 (5550 MBq)
Rastreo corporal con I-131		
Negativo	18	17
Positivo	0	1
% captación a nivel cervical		
Media	0,3	0,5
Rango	(0,17-0,39)	(0,21-2,37)
Tiroglobulina sérica		
< 2 ng/ml	9	6
≥ 2 ng/ml	9	12

Fuente: Elaboración propia

De la tabla se observa que en el grupo de pacientes con dosis 3700 MBq muestran mejores criterios de éxito respecto al grupo de pacientes con dosis 5550 MBq cuando se considera el rastreo corporal con I-131 y el porcentaje captación a nivel cervical; sin embargo los niveles de la tiroglobulina sérica es similar en ambos grupos.

Éxito de la ablación del remanente tiroideo:

Los criterios para el éxito de ablación difirieron entre los estudios en cuanto al rastreo corporal con I-131, los valores de corte de Tiroglobulina sérica y los resultados del porcentaje de la captación en el lecho tiroideo (Tabla 3).

Tabla 4. Éxito de la ablación tiroidea con yodo radiactivo

Criterios	Proporción con ablación satisfactoria		
	3700 MBq n/N (%)	5550 MBq n/N (%)	P
Rastreo corporal I-131 negativo	18/18 (100)	17/18 (94,4)	0.31
% captación a nivel cervical <0,5%	18/18 (100)	16/18 (88,8)	0.58
Tiroglobulina sérica < 2ng/ml	9/18 (50)	6/18 (33,3)	0.44
Rastreo corporal con I-131 mas % captación a nivel cervical	18/18 (100)	16/18 (88,8)	0,49
Rastreo corporal con I-131 mas Tiroglobulina sérica	9/18 (50)	5/18 (27,7)	0,006

Rastreo corporal con I-131 negativo:

Cuando se definió el éxito la ablación, solamente con el rastreo corporal con I-131 negativo, no se encontraron diferencias entre el grupo de estudio (100 %, P = 0.31) y el grupo control (94,4 %, para un P>0.05).

% de captación a nivel cervical < 0,5 %:

Cuando se definió el éxito la ablación, solamente con el porcentaje de captación a nivel cervical, no se encontraron diferencias entre el grupo de estudio (100 %, P = 0,58) y el grupo control (88,8 % para un P>0.05).

Tiroglobulina sérica < 2 ng/ml:

Cuando se definió el éxito de la ablación de la tiroides remanente únicamente como un valor de corte de la tiroglobulina sérica menor de 2 ng/ml, no hubo diferencia estadísticamente significativa en la tasa de éxito de ablación entre el grupo de estudio (50 %, P=0,44) y el grupo control (33 % para un P>0,05).

Rastreo corporal con I-131 negativo más % de captación a nivel cervical < 0,5 %:

Cuando se definió el éxito de la ablación con el rastreo corporal total con I-131, más el porcentaje de captación en el lecho tiroideo no hubo diferencia significativa en la tasa de éxito de la ablación entre el grupo de estudio y el grupo control (P = 0,49).

Rastreo corporal con I-131 negativo más la Tiroglobulina sérica < 2 ng/ml:

Cuando se definió el éxito de la ablación con el rastreo corporal total con I-131, más el valor de corte de la tiroglobulina sérica < 2 ng/ml hubo diferencia significativa en la tasa de éxito de la ablación entre el grupo de estudio y el grupo control (P = 0,006).

La ablación del remanente o restos tiroideos con yodo radiactivo es el estándar actual para el tratamiento del cáncer de tiroides, y desde un punto de vista oncológico, puede ser considerada como una terapia adyuvante ⁽⁴³⁾. Los objetivos de la ablación del remanente son claras: en primer lugar, para destruir el tejido normal de la tiroides residual y, en segundo lugar, para destruir las células cancerosas microscópicas ⁽⁴⁴⁾. La ablación con yodo radiactivo después de la tiroidectomía total se indica generalmente por 3 razones: 1) la ablación de restos para la ablación del tejido tiroideo normal; 2) la terapia adyuvante para eliminar cualquier sospecha de metástasis, pero no probados; y 3) la terapia I-131 para tratar la enfermedad persistente conocida ⁽⁴²⁾.

Desafortunadamente, existe incertidumbre sobre la dosis de I-131 requerida para la ablación de restos de tiroides. Para los pacientes con características de bajo riesgo, la recomendación de la ATA es que "la actividad mínima (1.100 MBq-3700 MBq)

necesarias para lograr la ablación de restos con éxito debe ser utilizada" ⁽⁴²⁾. El informe europeo de consenso indica que para los pacientes con tumores mayores de 1 cm que tuvieron una tiroidectomía total o histología desfavorable y sin disección de los ganglios linfáticos, la recomendación es "alta o baja actividad (3700 MBq o 1100 MBq)" ⁽⁵¹⁾.

La Red Nacional del Cáncer comprehensive (NCCN) recomiendan el uso de 30 a 100 mCi de yodo radioactivo en los casos de carcinoma papilar, folicular o de células Hurthle ≥ 1 cm de diámetro, con metástasis ganglionares o a distancia, o con histología agresiva y cuando hay sospecha o captación de yodo radioactivo comprobada en el lecho tiroideo en un rastreo corporal total después de una tiroidectomía ⁽⁵⁴⁾.

La dosis apropiada efectiva de yodo radioactivo para la ablación del tejido tiroideo remanente es controvertido. En la literatura, las dosis son variables y van desde 23 hasta 258 mCi ⁽⁵⁰⁾. Esto fue aceptado durante mucho tiempo, que una dosis alta de yodo radioactivo es más efectiva para una ablación completa satisfactoria. Posteriormente, otros estudios retrospectivos han confirmado hallazgos similares.

En la actualidad no hay evidencia de que la actividad de yodo radioactivo superior (5550 MBq) se asocia más a menudo con éxito para la ablación de restos tiroideos comparado con la actividad (3700 MBq) o menores cuando se administra después de la tiroidectomía. En general, las actividades de radioyodo menores a 3700 MBq son mejor toleradas. Existen estudios aleatorizados previos que han evaluado la actividad de yodo radioactivo en la ablación de la tiroides que reportan tasas de éxito mayores al 80 %

(45,46,47,48,49); sin embargo la interpretación de los ensayos es difícil, porque algunos de los pacientes fueron sometidos a tiroidectomía subtotal o hemitiroidectomía, la captación de yodo radioactivo en cuello postoperatorio fue generalmente alto, el momento de la ablación osciló entre un mes y nueve años después o se utilizó un único criterio de éxito para la ablación, y algunos pacientes que fueron asignados a los dos grupos recibieron menor actividad de lo esperado.

Todos los estudios realizados hasta ahora han tratado de demostrar de forma fiable que existe diferencia en la tasa de éxito en la ablación del remanente tiroideo con yodo radiactivo entre dos actividades. Aunque algunos ensayos sugieren que una actividad mayor es más eficaz, las relaciones de riesgo en los grupos no son estadísticamente significativos y por lo tanto los resultados son consistentes con la existencia de un efecto superior asociada con una alta actividad o ninguna diferencia (publicado por Hackshaw et al)⁽⁴⁾.

Adicionalmente en el año 2000⁽¹⁾ se demostró que la dosis óptima requerido para lograr la ablación es una dosis alta de aproximadamente 100 mCi, y por lo tanto dosis más bajas no son tan beneficiosas como las dosis convencionales de 75 a 100 mCi (2775-3700 MBq) en términos de la ablación de restos con éxito. Recientemente, Hackshaw et al⁽⁴⁾ llevó a cabo otro meta-análisis que incluye los estudios publicados desde el año 2000, y sorprendentemente, informan que a partir de los datos publicados, no es posible determinar con certeza si las tasas de éxito la ablación utilizando 30 mCi son parecidas a las 100 mCi.

En nuestro estudio que tiene la ventaja de ser un estudio prospectivo aleatorio controlado como el de Creutzig ⁽⁴⁵⁾ y otros investigadores ^(25, 46, 47, 48, 49). De hecho, se ha demostrado que los pacientes con éxito de la ablación del tejido tiroideo remanente tiene un mejor pronóstico respecto a los de una ablación no satisfactoria (supervivencia libre de enfermedad del 87% frente al 49% después de 10 años, mientras que la supervivencia relacionada con el cáncer de tiroides fue de 93% versus 78%) ⁽⁴⁴⁾. Este sugiere que es importante para lograr la ablación completa tan pronto como sea posible después del diagnóstico con el fin de asegurar la mejor posible pronóstico para un paciente.

Debido a que actualmente no existen criterios estándar aceptados para valorar el éxito de la ablación de restos de tiroides, la definición de éxito de la ablación es diferente entre los estudios. Muchos estudios utilizan una inspección visual del rastreo corporal, otros utilizan un nivel de corte de la medición cuantitativa de la captación a nivel del cuello, y otros estudios utilizaron mediciones de tiroglobulina con el rastreo corporal total. En nuestra opinión, si bien el grupo de la dosis de 3700 MBq tuvo una tasa más alta de ablación exitosa 7%, esta ventaja puede no ser evidente cuando se tienen en cuenta factores como los efectos adversos y de aislamiento del hospital. Además, debido que el rastreo corporal con I-131 generalmente tiene poca sensibilidad después de la ablación con yodo radioactivo ⁽⁵²⁾, ahora algunos estudios utilizan el rastreo de cuerpo entero solo como criterio estándar para valorar el éxito de la ablación del remanente tiroideo.

En este estudio se comparó la eficacia de dos diferentes dosis de yodo radiactivo para la ablación del remanente tiroideo en pacientes que presentan metástasis ganglionar locoregional y se definió la ablación como exitosa o satisfactoria de acuerdo a los siguientes criterios: 1) solo el rastreo corporal con I-131 negativo 2) solo el porcentaje de captación cervical $<0,5\%$ 3) solo el valor de la tiroglobulina sérica < 2 ng/ml, 4) el rastreo corporal con I-131 más el porcentaje de captación cervical $<0,5\%$ y 5) el rastreo corporal con I-131 más la tiroglobulina sérica. Independientemente de los criterios utilizados, el resultado primario fue idéntico: la tasa de éxito de la ablación fue similar independientemente de si se utilizó la dosis de 100 mCi o 150 mCi; a excepción del rastreo corporal con I-131 más la tiroglobulina sérica.

Gran parte de la variación en la tasa de ablación satisfactoria se atribuye, en gran medida, a la cantidad de dosis de exploración variable que se utiliza. Por tanto, hemos elegido la dosis de exploración de 3 mCi y de 0,5 % para el porcentaje de captación del lecho tiroideo.

La razón de utilizar dosis altas de radioyodo para la ablación del tejido remanente se basa en un tema polémico de "dosis altas no sólo para la ablación del remanente sino también para extirpar posibles depósitos micrometastásicos" Los defensores de la ablación con yodo radioactivo inicial de alta dosis argumentan que las dosis bajas son menos eficaces para la ablación de las micrometástasis no visualizados en el rastreo de cuerpo entero después de la terapia y por lo tanto dará lugar a una mayor tasa de recurrencia, local, así como a distancia. Sin embargo, esta cuestión ya se ha abordado

por Mazzaferri y Jhiang⁽¹⁴⁾, quienes no encontraron diferencias en la tasa de recurrencia a largo plazo (7% frente a 9%) entre las dosis bajas (29-50 mCi) y las dosis altas (51 - 200 mCi). La indicación para la ablación de restos de tiroides permanecerá en disputa hasta que dicha emisión se resuelva mediante un estudio de casos y controles prospectivo aleatorizado y el efecto beneficioso de la ablación de restos se ha demostrado fuera de toda duda, la dosis ≤ 100 mCi que proponemos tiene el mérito de ser seguro y económico.

El interés en la administración de una dosis menor de I-131 es la ventaja de un tratamiento más económico por una menor estancia hospitalaria y la inconveniencia de permanecer más tiempo en un hospital. También existe la ventaja de reducir el riesgo de daño a las glándulas salivales y otros órganos y una menor radiación al cuerpo entero especialmente en pacientes jóvenes y, teóricamente, puede disminuir el riesgo de una segunda neoplasia maligna inducida por radiación.

Sería ventajoso si los parámetros clínicos podrían ser incorporados a nuestro protocolo para mejorar las tasas de ablación aún más. La extensión de la cirugía de tiroides fue el único factor relacionado con la tasa de ablación de una manera estadísticamente significativa, ya que lo más probable fue la omisión durante la cirugía de algunos ganglios cervicales; información que se corrobora con la tasa de éxito menor al 50 % cuando se considera a la tiroglobulina sérica. La mayor tasa de ablación visto en pacientes sometidos a total de tiroidectomía y una disección adecuada de los ganglios linfáticos es consistente con los resultados cuando existe menos tejido tiroideo residual.

La ablación con yodo radiactivo en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides fue generalmente bien tolerado, y la frecuencia de efectos adversos disminuyó con el tiempo. Se reconoce que dosis mayores de 3700 MBq de I-131 conduce a un aumento de los efectos adversos. En el presente estudio los pacientes que recibieron una mayor actividad tuvieron similar eventos adversos ⁽⁵⁵⁾, en comparación con otros estudios que reportan que a dosis mayores de 3700 MBq se incrementan los efectos adversos ⁽⁵³⁾.

Se registraron los eventos adversos solamente durante los 7-10 días después del tratamiento. Entre los eventos adversos reportados, fueron sequedad de boca, náuseas, anomalías del gusto, y disfunción salival demostrándose que no es dependiente de la dosis.

CAPÍTULO 5: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

1. La eficacia de la ablación del remanente tiroideo utilizando dosis de 3700 MBq fue del 100 %.
2. La eficacia de la ablación del remanente tiroideo utilizando dosis de 5550 MBq fue del 94,4 %.
3. La eficacia de la ablación del remanente tiroideo usando dosis de 3700 MBq es similar al de 5550 MBq de radioyodo en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides que presentan metástasis ganglionar locoregional.

Se recomienda utilizar dosis de 3700 MBq para ablación del remanente tiroideo en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides que presentan metástasis ganglionar locoregional; esto beneficiará a los pacientes en una disminución significativa de los costos de dicho tratamiento, reducción de los días de hospitalización y menos efectos adversos y de dosis absorbida de radiación.

CAPÍTULO 6: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Doi SAR, Woodhouse NJY. Ablation of the thyroid remnant and 131 dose in differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol* 2000; 52:765–73.
2. Sawka AM, Thephamongkhol K, Brouwers M, et al. A systematic review and meta-analysis of the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for well-differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:3668–76.
3. Doi SA, Woodhouse NJ, Thalib L, Onitilo A. Ablation of the thyroid remnant and I-131 dose in differentiated thyroid cancer: a meta-analysis revisited. *Clin Med Res* 2007;5:87-90.
4. Hackshaw A, Harmer C, Mallick U, Haq M, Franklyn JA. **131I** activity for remnant ablation in patients with differentiated thyroid cancer: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:28-38.
5. Verkooijen RB, Verbung FA, Van Isselt JW et al. The success rate of I-131 ablation in differentiated thyroid cancer. Comparison of uptake-related and fixed dose strategies. *Eur J Endocrinol* 2008:301-7.
6. Jemal A, Murray T, Ward E, et al. American Cancer Society. *Cancer Statistics, 2005*. *CA Cancer J Clin* 2005; 55:10–30.

7. Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, Hankey BF, Miller BA, Clegg L, et al., eds. EER Cancer Statistics Review, 1975-2000, National Cancer Institute, Bethesda, MD, 2003.
8. dos Santos Silva I, Swerdlow AJ. Thyroid cancer epidemiology in England and Wales: time trends and geographical distribution. *Br J Cancer* 1993; 67:330–40.
9. From G, Mellempgaard A, Knudsen N, Jorgensen T, Perrild H. Review of thyroid cancer cases among patients with previous benign thyroid disorders. *Thyroid* 2000; 10:697–70.
10. Mellempgaard A, From G, Jorgensen T, Johansen C, Olsen JH, Perrild H. Cancer risk in individuals with benign thyroid disorders. *Thyroid* 1998; 8:751–754.
11. Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1998; 338:297–306
12. Hay ID. Papillary thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990; 19:545–576.
13. McConahey WM, Hay ID, Woolner LB, et al. Papillary thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970: initial manifestations, pathologic findings, therapy, and outcome. *Mayo Clin Proc* 1986; 61: 978–996.

14. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994; 97:418–428.
15. DeJong S, Demeter J, Jarosz H, et al. Primary papillary thyroid carcinoma presenting as cervical lymphadenopathy. *Am Surg* 1993; 59: 172–177.
16. Solomon BL, Wartofsky L, Burman KD. Current trends in the management of well differentiated papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:333–339.
17. Mazzaferri EL, Kloos RT. Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1447–1461.
18. Mazzaferri EL. Thyroid remnant ¹³¹I ablation for papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid* 1997; 7:265–271.
19. Mazzaferri EL. An overview of the management of papillary and follicular thyroid cancer. *Thyroid* 1999; 9:421–427.
20. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H et al. European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 787–803.

21. Pilli T, Brianzoni E, Capocchetti F et al. A comparison of 1850 (50 mCi) and 3700 MBq (100 mCi) ¹³¹I administered doses for recombinant thyrotropin stimulated postoperative thyroid remnant ablation in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3542–3546.
22. Barbaro D, Boni G, Meucci G, et al. Radioiodine treatment with 30 mCi after recombinant human thyrotropin stimulation in thyroid cancer: Effectiveness for postsurgical remnants ablation and possible role of iodine content in L-thyroxine in the outcome of ablation. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:4110–15.
23. Luster M, Lippi F, Jarzab B, et al. rhTSH-aided radioiodine ablation and treatment of differentiated thyroid carcinoma: a comprehensive review. *Endocrine-Related Cancer* 2005; 12:49–64.
24. Mallick U, Harmer C, Hackshaw A. The HiLo trial: a multicentre randomised trial of high- versus low-dose radioiodine, with or without recombinant human thyroid stimulating hormone, for remnant ablation after surgery for differentiated thyroid cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2008;20:325-326.
25. Bal CS, Kumar A, Pant GS. Radioiodine dose for remnant ablation in differentiated thyroid carcinoma: a randomized clinical trial in 509 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:1666–73.

26. Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, et al. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:1433–1441.
27. de Keizer B, Brans B, Hoekstra A, et al. Tumour dosimetry and response in patients with metastatic differentiated thyroid cancer using recombinant human thyrotropin before radioiodine therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30:367–373.
28. Pellegriti G, Scollo C, Giuffrida D, Vigneri R, Squatrito S, Pezzino V. Usefulness of recombinant human thyrotropin in the radiometabolic treatment of selected patients with thyroid cancer. *Thyroid*. 2001 Nov;11(11):1025-30.
29. Robbins RJ, Voelker E, Wang W, Macapinlac HA, Larson SM. Compassionate use of recombinant human thyrotropin to facilitate radioiodine therapy: case report and review of literature. *Endocr Pract*. 2000 Nov-Dec;6(6):460-4.
30. Molinaro E, Viola D, Passannanti P, Agate L, Lippi F, Ceccarelli C, Pinchera A, Elisei R. Recombinant human TSH (rhTSH) in 2009: new perspectives in diagnosis and therapy. *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular imaging* 2009; 53(5):490-502.

31. Jarzab B, Handkiewicz-Junak D, Roskosz J, et al. Recombinant human TSH-aided radioiodine treatment of advanced differentiated thyroid carcinoma: a single-centre study of 54 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30:1077–1086.
32. Robbins R, Macapinlac H, Yeung H, Larson S. ¹³¹Iodine therapy of metastatic thyroid cancer with the aid of human recombinant TSH. *Thyroid* 1996; 6:S1–S6.
33. Mazzaferri EL, Kloos RT. Using recombinant human TSH in the management of well-differentiated thyroid cancer: current strategies and future directions. *Thyroid* 2000; 10:767–778.
34. AACE/AAES medical/surgical guidelines for clinical practice: management of thyroid carcinoma. American Association of Clinical Endocrinologists. American College of Endocrinology. *Endocr Pract* 2001; 7:202–220.
35. Kendall-Taylor P. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol* 2003; 58:400–402.
36. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Thyroid Carcinoma: Clinical Practice Guidelines 2005, *J Natl Comprehensive Cancer Network* 2005; 3:404–457.
37. Toubeau M, Touzery C, Arveux P, et al. Predictive value for disease progression of serum thyroglobulin levels measured in the postoperative period and after (¹³¹I)

- ablation therapy in patients with differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med* 2004; 45:988–994.
38. Mazzaferri EL. Empirically treating high serum thyroglobulin levels. *J Nucl Med* 2005; 46:1079–1088.
39. Schlumberger M. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1998, 338: 297-306
Wartofsky L. Management of low-risk well-differentiated thyroid cancer based only on thyroglobulin measurement after recombinant human thyrotropin. *Thyroid*. 2002 Jul;12(7):583-90.
40. Parker SL, Davis KJ, Wingo PA, Ries LA, Heath CW Cancer statistics by race and ethnicity. *CA A Cancer J Clinicians* 1998, 48:31:48.
41. Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, Hankey BF, Miller BA, Clegg L, et al., eds. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2000, National Cancer Institute, Bethesda, MD, 2003. Available at: seer.cancer.gov/csr/1975_2000/.
42. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19: 1167-214.

43. Hugo J, Robenshtok E, Grewal R, Larson S, Tuttle RM. Recombinant human thyroid stimulating hormone-assisted radioactive iodine remnant ablation in thyroid cancer patients at intermediate to high risk of recurrence. *Thyroid* 2012; 22: 1007-15.
44. Verburg FA, de Keizer B, Lips CJ, Zelissen PM, de Klerk JM. Prognostic significance of successful ablation with radioiodine of differentiated thyroid cancer patients. *Eur J Endocrinol* 2005;152:33-37.
45. Creutzig H. High or low dose radioiodine ablation of thyroid remnants? *Eur J Nucl Med* 1987;12:500-502.
46. Johansen K, Woodhouse NJ, Odugbesan O. Comparison of 1073 MBq and 3700 MBq iodine-131 in postoperative ablation of residual thyroid tissue in patients with differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med* 1991;32:252-254.
47. Bal C, Padhy AK, Jana S, Pant GS, Basu AK. Prospective randomized clinical trial to evaluate the optimal dose of 131 I for remnant ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 1996;77:2574-2580.
48. Gawkowska-Suwinska M, Turska M, Roskosz J, Puch Z, Jurecka-Tuleja B, Handkiewicz-Junak D, Wygoda Z, Jarzab B. Early evaluation of treatment

- effectiveness using ¹³¹I iodine radiotherapy in patients with differentiated thyroid cancer. *Wiad Lek* 2001;54:278-288.
49. Sirisalipoch S, Buachum V, Pasawang P, Tepmongkol S. Prospective randomised trial for the evaluation of the efficacy of low vs high dose I-131 for post-operative remnant ablation in differentiated thyroid cancer. *World J Nuclear Med* 2004; 3:S36
50. Samuel AM, Rajashekhara B. Radioiodine therapy for well-differentiated thyroid cancer: a quantitative dosimetric evaluation for remnant thyroid ablation after surgery. *J Nucl Med* 1994; 35: 1944- 50.
51. Zaman M, Toor R, Kamal S, Maqbool M, Habib S, Niaz K. A randomized clinical trial comparing 50 mCi and 100 mCi of iodine-131 for ablation of differentiated thyroid cancers. *J Pak Med Assoc.* 2006;56:353–356.
52. Haugen BR, Ridgway EC, McLaughlin BA, McDermott MT. Clinical comparison of whole-body radioiodine scan and serum thyroglobulin after stimulation with recombinant human thyrotropin. *Thyroid.* 2002;12:37–43.
53. Mallick U, Harmer C, Yap B, et al. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2012;366:1674–1685.

54. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines inOncologyTM. Thyroid carcinoma V.2.2007.

55. Araujo L, Barrenechea B. Estudio gammagráfico de la disfunción de las glándulas salivales en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides tratados con radioyodo. Alasbimn 2014

CAPÍTULO 6: ANEXOS.

ANEXO 1: HOJA DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo.....

DNI

He leído la hoja informativa que me ha sido entregada

He tenido oportunidad de efectuar preguntas sobre el estudio.

He recibido respuestas satisfactorias.

He recibido suficiente información en relación con el estudio.

He hablado con el Dr./Investigador: Dr. Luis Carlos Araujo Cachay

Entiendo que la participación es voluntaria.

Entiendo que puedo abandonar el estudio:

- Cuando lo desee.
- Sin que tenga que dar explicaciones.
- Sin que ello afecte a MIS cuidados médicos.

También he sido informado de forma clara, precisa y suficiente de los siguientes extremos que afectan a los datos personales que se contienen en este consentimiento y en la ficha o expediente que se abra para la investigación:

- Estos datos serán tratados y custodiados con respeto a mi intimidad y a la vigente normativa de protección de datos.
- Sobre estos datos me asisten los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición que podré ejercitar mediante solicitud ante el investigador responsable en la dirección de contacto que figura en este documento.
- Estos datos no podrán ser cedidos sin mi consentimiento expreso y no lo otorgo en este acto.

Doy mi consentimiento sólo para la extracción necesaria en la investigación de la que se me ha informado y para que sean utilizadas las muestras (sangre) exclusivamente en ella, sin posibilidad de compartir o ceder éstas, en todo o en parte, a ningún otro investigador, grupo o centro distinto del responsable de esta investigación o para cualquier otro fin.

Declaro que he leído y conozco el contenido del presente documento, comprendo los compromisos que asumo y los acepto expresamente. Y, por ello, firmo este consentimiento informado de forma voluntaria para **MANIFESTAR MI DESEO DE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN SOBRE “Comparación de la eficacia de 3700 MBq con 5550 MBq de radioyodo para ablación del remanente tiroideo en pacientes con Cáncer Diferenciado de Tiroides que presentan metástasis ganglionar locoregional”**, hasta que decida lo contrario. Al firmar este consentimiento no renuncio a ninguno de mis derechos. Recibiré una copia de este consentimiento para guardarlo y poder consultarlo en el futuro.

Nombre del paciente:

DNI:

Firma:

Fecha:

Nombre del investigador:

DNI:

Firma:

ANEXO 2: HOJA PARA RECOLECCIÓN DE DATOS

ESTUDIO: “Comparación de la eficacia de 3700 MBq con 5550 MBq de radioyodo para ablación del remanente tiroideo en pacientes con Cáncer Diferenciado de Tiroides que presentan metástasis ganglionar locoregional”

I. FILIACIÓN:

1.1. Historia clínica

--	--	--	--	--	--

1.2. Edad

--	--

1.3. Sexo

--	--

1.4. Procedencia

--

II. HISTOLOGÍA:

2.1. Cáncer de Tiroides

--	--

Papilar

--

Folicular

--

2.2. Ganglios positivos

--	--

--	--

2.3. Estadía

III. TRATAMIENTO CON I-131

- 3700 MBq

--	--

- 5550 MBq

--	--

IV. EFICACIA DE LA ABLACIÓN

- Rastreo corporal con I-131

--	--

- Captación con I-131

--	--

- Tiroglobulina sérica

--	--