



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**Tratamiento de Carcinoma Diferenciado de Tiroides
Irresecable con Radioterapia Externa de Inducción y
Cirugía de Rescate**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALIDAD EN:**

Cirugía Oncológica

P R E S E N T A :

Gilberto Espinoza Macías

Facultad de Medicina



DIRECTOR DE TESIS:

Dr. José Federico Carrillo Hernández

Ciudad Universitaria, Cd. Mx., 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICATORIA

A mis padres, Gilberto y Lucero. Por todo el cariño y el apoyo incondicional que me han brindado siempre.

A mis hermanos, abuelos, tíos y primos; quienes me enseñaron la importancia y el valor de una familia unida en los buenos momentos y en los malos.

A Sandra, por el amor y la paciencia que ha tenido en todos estos años en este camino juntos y por todos los que nos quedan por recorrer.

A mis compañeros del INCAn, por el apoyo y camaradería tanto en los momentos más difíciles como en tiempos de celebración.

ÍNDICE

Introducción

- Antecedentes..... 1
- Justificación..... 3
- Planteamiento del Problema..... 3
- Objetivo..... 4
- Hipótesis..... 4

Material y métodos

- Pacientes.....5
- Variables..... 6
- Análisis estadístico..... 9
- Aspectos éticos..... 9

Resultados..... 10

Discusión..... 14

Conclusiones..... 16

Referencias bibliográficas..... 17

INTRODUCCIÓN

Antecedentes

La incidencia del cáncer de tiroides se ha incrementado a nivel mundial ^(1, 2). En México es la segunda neoplasia maligna en incidencia en mujeres ⁽³⁾. El tratamiento habitual de estos pacientes inicia con cirugía, tiroidectomía total, y aplicación subsecuente de Yodo-131 (¹³¹I) para la ablación del tejido tiroideo residual y tratamiento de micrometástasis. En el manejo de la enfermedad recurrente o metastásica se considera en primera instancia la cirugía de ser factible seguida de dosis subsecuentes de ¹³¹I ^(2, 4). Por otro lado el hallazgo de cáncer diferenciado de tiroides irresecable es infrecuente y existen pocas referencias al respecto en revisiones recientes ^(2, 4).

Las indicaciones para la radioterapia de haz externo (EBRT) en esta patología han sido definidas por información retrospectiva. Varios estudios apoyan el uso de EBRT en población de alto riesgo de recurrencia y enfermedad residual macroscópica ⁽⁵⁾. Pacientes con enfermedad inicial irresecable han sido tratados con radioterapia en estudios previos, principalmente con intención paliativa ^(5, 6).

Otros autores describen el uso de quimioterapia y terapia blanco ⁽⁷⁾ en monoterapia o en conjunto con radioterapia con incremento en la sobrevida global (OS) de hasta 50% a 5 años ⁽⁸⁾.

Al día de hoy, la mayoría de las series existentes sobre enfermedad irresecable analizan pacientes llevados a tratamiento inicial no quirúrgico en los que se evaluó la respuesta, sin descripción de tratamiento quirúrgico subsecuente, sin embargo se reportan casos de pacientes llevados de manera subsecuente a cirugía e incluso a ablación con ¹³¹I ^(8, 9)

Las guías actuales de la ATA no definen claramente el rol de la EBRT en casos de cáncer diferenciado de tiroides irresecable, en especial en casos de infiltración a grandes vasos (10). Por otro lado las guías inglesas y del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) sugieren el uso paliativo de EBRT para control local y mejoría en la calidad de vida de pacientes en estos casos ⁽¹¹⁾.

Justificación

Hasta el día de hoy no existe un consenso sobre el tratamiento que deben recibir los pacientes con DTC irresecable al momento del diagnóstico.

En nuestra Institución estos pacientes son evaluados a su ingreso tanto clínica e imagenológicamente. En ausencia de metástasis los son tratados inicialmente con radioterapia de inducción. Al término se evalúa el caso por un grupo de cirujanos expertos en el área de Cabeza y Cuello así como Cirugía Torácica; en caso de considerar la lesión primaria y enfermedad ganglionar resecable, el paciente es llevado a cirugía con intento resectivo,

Conocer los resultados del tratamiento ofrecido permite mejorar las prácticas ofreciendo un tratamiento efectivo y a su vez minimizando la morbilidad y mortalidad asociada.

Planteamiento del Problema

El Instituto Nacional de Cancerología (INCan) es un hospital de tercer nivel y centro de referencia a nivel nacional para el tratamiento de neoplasias malignas, y se recibe un número significativo de pacientes con DTC etapa clínica IV, en ocasiones llevados previamente a cirugías incompletas. Éstos pacientes son llevados a radioterapia de inducción y posteriormente evaluados, en caso de ser candidatos son llevados a tratamiento quirúrgico con intento resectivo.

Sin embargo no se ha realizado un estudio para evaluar el impacto del tratamiento en la sobrevida global (OS), sobrevida libre de progresión (PFS); así como la morbilidad y mortalidad asociadas.

Objetivo principal

Describir el resultado oncológico asociado a la resección quirúrgica en comparación con la observación posterior a EBRT de inducción en pacientes con DTC irresecable de inicio, en términos de OS, PFS.

Objetivo secundario

Describir las complicaciones asociadas a la resección quirúrgica en comparación con la observación posterior a EBRT de inducción en pacientes con DTC irresecable de inicio, en términos de morbilidad y mortalidad quirúrgica.

Hipótesis

H1.- la resección quirúrgica en comparación con la observación posterior a EBRT de inducción en pacientes con DTC irresecable de inicio ofrece beneficio en términos de OS y PFS en pacientes con DTC irresecable de inicio.

H0.- no existe diferencia en términos de OS y PFS en pacientes llevados a resección quirúrgica en comparación con la observación posterior a EBRT de inducción en pacientes con DTC irresecable de inicio.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes

Se trata de un estudio retrospectivo de cohorte que incluye pacientes con DTC tratados en el INCan de enero de 2006 a diciembre de 2016. Durante este periodo se recibieron 1438 casos en el servicio de Tumores de Cabeza y Cuello; de los cuales se incluyeron casos con enfermedad T4a y enfermedad linfática con infiltración a grandes vasos de mediastino anterosuperior y base del cuello así como enfermedad T4b.

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con estudio histopatológico confirmatorio de DTC con tinción de hematoxilina-eosina, enfermedad irresecable por tumor primario o enfermedad ganglionar por invasión a estructuras vasculares de mediastino anterosuperior o base del cuello (arteria y/o vena innominada, arteria y/o vena subclavia, arteria carótida común, vena cava superior, sistema vascular pulmonar) así como estructuras nerviosas y/o fascia prevertebral que imposibilitan una resección completa y segura para la vida y la función ⁽⁹⁾, pruebas séricas de función tiroidea en rangos normales, sin tratamiento oncológico previo.

Se realizó historia clínica y exploración física completa, incluyendo nasofaringolaringoscopia; evaluación imagenológica con Tomografía Computarizada (CT) así como Resonancia Magnética (MRI) o Angiografía de considerarse necesario. Todos los casos fueron evaluados en el servicio de Tumores de Cabeza y Cuello donde se determinaron como irreseccables.

Pacientes con metástasis óseas o viscerales (a excepción de metástasis pulmonares ≤ 6 mm sin evidencia de derrame pleural fueron excluidos del estudio.

Variables

Carcinoma Pobremente diferenciado se definió con base en el número de mitosis (cinco o más) por 10 campos de alto poder y/o presencia de necrosis tumoral ⁽¹²⁾.

Recurrencia tumoral y progresión locorregional se definieron como la aparición de nuevas lesiones en el cuello o mediastino superior posterior a una resección R0. Al término de radioterapia como incremento en el tamaño tumoral o aparición de nuevas lesiones en el lecho tumoral, cadenas ganglionares cervicales y/o mediastino superior, demostradas por biopsia, citología o hallazgos radiológicos, respectivamente.

Progresión a distancia se definieron como aparición de nuevas lesiones fuera del cuello y mediastino anterosuperior diagnosticadas clínicamente o por estudios de imagen.

La respuesta fue valorada usando criterios de RECIST ⁽¹³⁾. Todas las mediciones se realizaron en estudios de CT.

Las dos cohortes se definieron de acuerdo al status de reseabilidad posterior al término de EBRT de inducción. La Cohorte A incluye pacientes considerados candidatos a resección quirúrgica por criterios de RECIST y/o considerar plano de resección con respecto a vasos previamente infiltrados. La Cohorte B incluye pacientes considerados irresecables posterior a EBRT de inducción en quienes no se intentó resección quirúrgica. Al término de la EBRT los pacientes fueron evaluados de manera trimestral por el servicio de Tumores de Cabeza y Cuello. Todos los pacientes fueron llevados a supresión de TSH durante y posterior al tratamiento con EBRT.

Radioterapia de Haz Externo

Todos los pacientes recibieron EBRT de manera inicial, con una mediana de dosis total de 6,300 cGy (rango intercuartílico [IQR] 5,940-6,750) en una mediana de 33 fracciones (IQR 30-35). En el periodo de 2006 a 2012 fueron tratados con terapia conformacional por CT. Posteriormente fueron tratados con Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT) en un total de 10 casos (30.3%). La técnica, dosis y fraccionamiento fueron elegidos a discreción del Radiooncólogo de acuerdo con el escenario clínico. Pacientes con ECOG ≤ 2 fueron llevados a fraccionamiento estándar y dosis superiores a 5,600 cGy; pacientes con ECOG > 2 fueron llevados a esquema de 3,000-5,000 cGy en hipofraccionamiento (10 fracciones) con intención paliativa, en un total de 10 casos (30.3%).

En el periodo de terapia conformacional el volumen delineado de tratamiento fue el Volumen de Tumor Macroscópico (GTV), y fue tratado con dosis de 5,600-8,000 cGy en el grupo de pacientes con ECOG adecuado. El volumen clínico objetivo (CTV) se delimitó por el tumor primario y un margen de 5 mm alrededor del GTV. El volumen preoperatorio de la glándula tiroides, surcos traqueoesofágicos, compartimento ganglionar central y los niveles ganglionares positivos fueron visualizados en la CT de simulación. Se realizó un histograma dosis-volumen para evaluar el porcentaje de dosis al tejido tumoral y tejidos circundantes (éstos incluyeron glándulas parótidas, laringe, esófago, médula espinal; se limitó la dosis a 2,600 cGy en el caso de parótidas y 45 Gy para médula espinal). En el grupo de ECOG bajo la dosis paliativa no excedió 4,500 Gy en el GTV, respetando la restrucción de dosis en estructuras mencionadas.

El uso de IMRT (y métodos para integrar diferentes niveles de dosis de acuerdo con el riesgo de recurrencia o falla como el “pintado de dosis”), y fue implementado a discreción del Radiooncólogo en cada caso. Las regiones consideradas de bajo riesgo de enfermedad microscópica fueron tratadas con una dosis de 4,600 cGy, incluyendo en el Volumen Clínico a Tratar (CTV) áreas sin evidencia de actividad ganglionar metastásica en niveles cervicales II-VI así como mediastino superior hasta el nivel de la carina. En algunos casos se incluyeron además los ganglios retrofaríngeos o extendieron superiormente el campo para incluir ganglios de nivel II por debajo a las celdillas mastoideas.

Todos los pacientes fueron inmovilizados utilizando una máscara termoformada de cinco puntos para control del movimiento de la cabeza, cuello y hombros. La simulación se realizó con CT con cortes de 3 mm desde la concavidad del cráneo hasta las bases pulmonares. Pacientes llevados a IMRT fueron tratados con colimación dinámica multicapa. La planeación se realizó con algoritmo de gradiente inverso con restricción de dosis-volumen descrita en el protocolo de Spirou y Chu utilizando software Eclipse ® y tratados en un acelerador lineal Varian IX (Varian Medical Systems, Palo Alto, Ca).

El seguimiento posterior a la EBRT incluyó pruebas de función tiroidea, determinación de tiroglobulina bajo supresión de TSH, CT y MRI cada 6 meses. De obtenerse al menos respuesta parcial de acuerdo con criterios de RECIST comparado con estudio previo, se consideró la exploración quirúrgica con intento resectivo posterior a evaluación por el grupo de cirujanos de Cabeza y Cuello de la institución.

Análisis Estadístico

Posterior a estadística descriptiva, las cohortes fueron comparadas utilizando T de Student o Chi Cuadrada dependiendo de la variable. El análisis bivariado de factores y su asociación con el PFS y OS se realizó utilizando el modelo de Kaplan-Meier, se utilizó método de Logrank para las comparaciones. Los factores asociados se evaluaron con modelo de Cox.

La PFS se calculó de la fecha de inicio de ERBT al evento de recurrencia clínica o imagenológica. La OS se calculó de la fecha de diagnóstico hasta la última consulta o fecha de fallecimiento del pacientes.

El corte en el seguimiento se realizó en noviembre de 2018. Se consideró una p significativa de 0.05; se realizaron pruebas estadísticas de dos colas en todos los casos, y el análisis se realizó con software SPSS para Mac, versión 23 (IBM Corp, Armonk, NY, USA).

Aspectos Éticos

Para la realización de la presente investigación se han considerado las normas éticas, el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial de la 64^a Asamblea General, Fortaleza, Brasil, Octubre 2013, con códigos y normas internacionales vigentes de las buenas prácticas de la investigación clínica, así como los procedimientos institucionales del Instituto Nacional de Cancerología. Fue sometido a la evaluación del Comité de Investigación del INCan. El presente es un estudio retrospectivo, en el que no se realizarán maniobras de intervención, inclusive es esperado, por la naturaleza de las patologías que serán revisadas, que algunos pacientes hayan fallecido. Los investigadores se comprometen a resguardar la intimidad y la confidencialidad de los datos que puedan identificar a los pacientes.

RESULTADOS

Pacientes

Se incluyeron 33 pacientes en el estudio; 23 (69.6%) mujeres y 10 (30.3%) hombres. La edad media fue de 60.6 años con rango de 30-83 años, desviación estándar (SD) +/- 14.6 años. La media de diámetro tumoral fue de 12 cm con rango de 5-18 cm, SD +/- 3 cm.

Las características demográficas se muestran en la Tabla 1. No existen diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a edad, género, diámetro tumoral, dosis ni técnica de radioterapia.

17 pacientes fueron llevados a resección posterior al tratamiento con radioterapia (Cohorte A). Con respecto a la técnica quirúrgica todos los pacientes fueron llevados a Tiroidectomía Total, se realizó disección unilateral de cuello en 14 casos y bilateral en 2; 3 pacientes requirieron abordaje por esternotomía y dos requirieron resección traqueal. La morbilidad quirúrgica incluyó lesión de nervio laríngeo recurrente temporal en 5 casos (29.4%) y permanente en 5 casos (29.4%); hipoparatiroidismo temporal en un caso (5.8%) y permanente en 2 casos (11.7%). Se presentó sangrado >500 cc en 5 casos (29.4%), neumotórax en 4 casos (23.5%) y fístula quilosa en 4 casos (23.5%). Se presentó una defunción (5.8%) en el periodo posoperatorio inmediato; durante el procedimiento presentó lesión de arteria innominada derecha, se realizó bypass a carótida común derecha con injerto de Goretex y ligadura de arteria subclavia derecha, sin embargo el paciente presentó evento vascular cerebral hemisférico 12 horas después, consecuentemente falleció.

Las características del tratamiento con radioterapia se muestran en la Tabla 2.

La morbilidad posterior a EBRT incluyó Radioepitelitis y Xerostomía en 7 (21%) y 8 (24.4%) casos, respectivamente. Se presentó disfagia relacionada con Mucositis en 12 casos (36%), que requirieron gastrostomía endoscópica percutánea (PEG); en 4 casos (12.12%) con invasión traqueal se requirió realización de Traqueostomía por obstrucción de la vía aérea; en uno de ellos no se ha logrado la decanulación después de 4 años de seguimiento.

Tres pacientes (9.09%) se presentaron con metástasis pulmonares. Durante el seguimiento se presentó progresión a distancia en 9 casos (27.27%), pulmonar en 5 (15.5%), ósea en 2 (6.06%) y cerebral en 2 (6.06%).

Las curvas de Kaplan-Meier para PFS y OS entre ambos grupos se muestran en las figuras 1 y 2.

La mediana de PFS para la cohorte completa fue de 4.45 años (95% CI 2.13-6.77); para la Cohorte A de 6.1 años (95% CI 3.5-8.69) y para la Cohorte B de 1.38 años (95% CI 0.00-4.325). El análisis univariado mostró beneficio significativo en PFS para la Cirugía e IMRT; una dosis baja de RT y la presencia de metástasis pulmonares confirieron un peor pronóstico ($p < 0.05$) (Tabla 3). El análisis multivariado asoció la Cirugía, dosis alta de RT y radiación con IMRT con mejor PFS ($p < 0.05$) (Tabla 4).

Con respecto a la OS la mediana de la cohorte completa fue de 5.07 años (95% CI 3.1-6.9); para la Cohorte A de 6.8 años (95% CI 5.5-8.2) y para la Cohorte B de 1.6 años (0.0-4.7). El análisis multivariado confirmó beneficio estadísticamente significativo a la respuesta por criterios de RECIST, etapa T4a y cirugía para T4b (interacción) (Tabla 5).

Característica	Valor (N=33)	%
Edad		
<55 años	22	66.67
>55 años	11	33.33
Género		
Femenino	23	69.7
Masculino	10	30.3
Grado histológico		
Poco diferenciado	4	12.12
Bien diferenciado	29	87.88
Etapificación T		
T4a	4	12.12
T4b	29	87.88
Etapificación N		
N0	0	0
N1b	33	100
Etapificación M (pulmón)		
M0	24	72.73
M1	9	27.27

Tabla 1.- Características demográficas

Tratamiento	Valor (N=33)	%
IMRT		
Si	10	30.3
No	23	69.7
Dosis Total		
5,000-7000 cGy	23	69.7
3,000-4,999 cGy	10	30.3
Cirugía posterior		
No	16	48.5
Sí	17	51.5
Protracción		
<6 semanas	20	60.6
>6 semanas	13	39.4

Tabla 2.- Tratamiento con Radioterapia

FACTOR	β (SE)	Exp β	95% CI	p
Edad	0.038 (0.018)	1.036	1.002-1.075	0.040
Tamaño tumor	0.046 (0.055)	1.047	1.018-1.454	0.406
Cirugía	-2.278 (0.767)	0.102	0.023-0.461	0.003
IMRT	-0.789 (0.64)	0.454	0.13-1.594	0.218
Protracción	-0.002 (0.145)	0.998	0.966-1.031	0.901
Histología	0.369 (0.677)	1.446	0.383-5.451	0.586
RECIST	-3.42 (0.931)	0.032	0.005-0.201	0.000
Metástasis	0.728 (0.527)	2.072	0.737-5.822	0.167
Dosis ¹³¹ I	-0.007 (0.003)	0.993	0.987-0.999	0.016
Dosis EBRT	0.036 (0.017)	1.037	1.004-1.071	0.029

Tabla 3.- Análisis univariado para PFS (modelo de Cox)

FACTOR	β (SE)	Exp β	95% CI	p
Cirugía	-2.949 (0.815)	0.177	0.011-0.259	0.000
Dosis EBRT	0.094 (0.033)	1.099	1.030-1.172	0.004
IMRT	-2.15 (0.773)	0.116	0.026-0.529	0.005

Tabla 4.- Análisis multivariado para PFS (modelo de Cox)

FACTOR	β (SE)	Exp β	95% CI	p
Cirugía	0.10 (0.25)	0.990	0.030-32.759	0.995
T	1.845 (0.91)	6.326	1.401-28.564	0.016
RECIST	-5.006 (1.610)	0.007	0.000-0.157	0.002
Dosis EBRT	0.035 (0.019)	1.036	0.999-1.074	0.060
Cirugía en T4b (interacción)	-1.749 (1.252)	0.174	0.015-2.024	0.162

Tabla 5.- Análisis multivariado para OS (modelo de Cox)

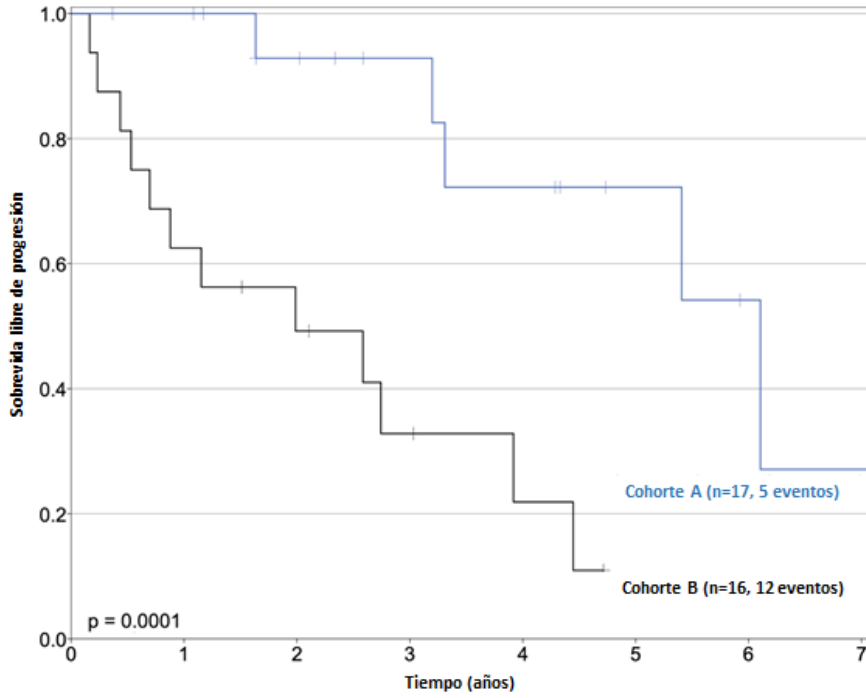


Figura 1.- Curvas de Kaplan-Meier para PFS

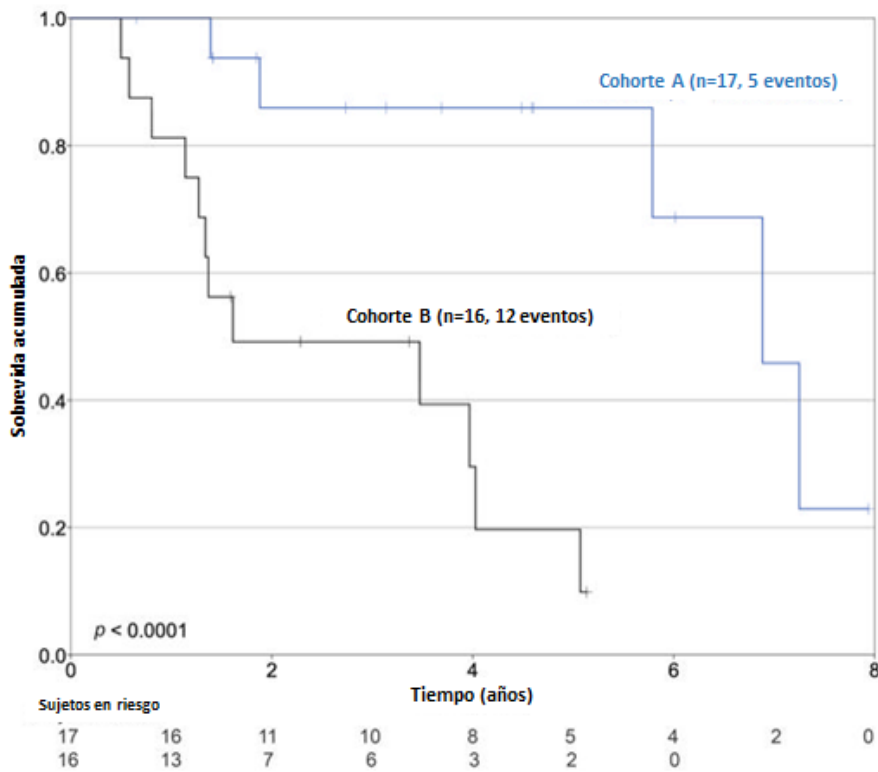


Figura 2.- Curvas de Kaplan-Meier para OS

DISCUSIÓN

Los pacientes con DTC que se presentan en etapas locorregionalmente avanzadas en ocasiones se consideran candidatos a cirugía inicial y son llevados a procedimientos extensos con el objetivo de lograr la resección completa o paliar sintomatología, en algunos grupos se considera la EBRT complementaria y de lograrse R0 se considera RT adyuvante.

Cuando la extensión de la enfermedad involucra estructuras vasculares de la base del cuello y mediastino anterosuperior es poco seguro llevar al paciente a una resección completa y segura, limitando las opciones terapéuticas a EBRT paliativa, tratamiento sintomático u observación.

Existen reportes de casos aislados ^(7, 8) con pacientes con DTC irresecable que reciben terapia dirigida o EBRT y posteriormente son llevados a cirugía con intento resectivo. Sin embargo el objetivo principal en estos casos anecdóticos es la paliación, obteniendo una resección R0 en uno o dos casos.

Existen series de casos (5, 14) que reportan los resultados obtenidos posterior a cirugía inicial donde más del 50% de los pacientes fueron irresecables o quedaron con enfermedad residual macroscópica y recibieron EBRT con el objetivo de lograr control locorregional.

Nuestra serie es un estudio de cohorte retrospectivo en el que los pacientes fueron reclutados de 2006 a 2016 y se consideraron irresecables por infiltración a estructuras vasculares mayores de base del cuello y/o mediastino anterosuperior; todos evaluados por cirujanos oncólogos expertos en el área de Cabeza y Cuello así como Cirujanos de Tórax.

Encontramos, con una mediana de seguimiento de 2.74 años, que la cirugía, edad y tamaño tumoral son variables que afectan significativamente la OS (análisis multivariado con modelo de Cox); lo cual remarca la importancia de una resección completa en caso de ser posible, estos pacientes de acuerdo a reportes mencionados reciben tratamiento con intento paliativo.

Con respecto a la PFS, la Cirugía y el uso de IMRT se asociaron a mejor control en análisis multivariado. Dentro del mismo análisis, a pesar de que una dosis mayor de EBRT y el fraccionamiento afectaron negativamente el PFS, esto se puede atribuir a un sesgo de selección ya que pacientes con tumores más avanzados recibieron dosis mayores de EBRT.

En nuestro estudio se encontró una mediana de PFS de 1.3 años para pacientes que no fueron llevados a resección contra 6.1 años para pacientes llevados a tratamiento quirúrgico, lo cual concuerda con los hallazgos de Therezakis et al (5), quien describe un LRC de 62% a 4 años en pacientes con enfermedad residual macroscópica posterior a EBRT, sin intento resectivo posterior. Más aún, nuestro estudio favorece el tratamiento quirúrgico considerando que los pacientes de este grupo tuvieron una mediana de OS de 6.8 años. Los datos muestran claramente mejores resultados en pacientes llevados a cirugía de rescate.

Otras series ^(14, 15, 16) reportan LRC a 3 años del 50% y 20% en pacientes tratados con esquemas radicales y paliativos de EBRT, respectivamente, en pacientes con DTC irresecable, de igual modo sin tratamiento quirúrgico posterior. Un porcentaje significativo de estos pacientes fue llevado a cirugía previa con intento resectivo.

A nuestro conocimiento, el nuestro es el primer reporte de pacientes con DTC irresecable que son llevados a EBRT de inducción y posteriormente son evaluados y llevados a cirugía

con intento resectivo. Cabe mencionar que en la mayoría de los casos la resección quirúrgica fue lograda posterior a dosis de EBRT mayores a 5,400 cGy, sólo en dos casos se logró posterior a EBRT paliativa.

Otro punto importante es el intervalo de tiempo entre el tratamiento de inducción y la cirugía, en nuestra serie se reporta una mediana de 12 meses (rango 6-24), lo cual denota el efecto a largo plazo de la radioterapia en tumores como el DTC, situación no descrita hasta la fecha.

Las guías de la ATA y NCCN ^(10, 11) consideran la EBRT tanto en casos llevados a cirugía con enfermedad macroscópica residual, sin embargo aún en estos casos su uso sigue siendo controversial.

Nosotros sugerimos una estrategia diferente en lugar de llevar a los pacientes a una detumorización seguida de radioterapia. El tratamiento inicial con EBRT radical y posteriormente valorar cirugía de rescate, con la ventaja de evitar la diseminación tumoral y cicatrización deficiente posterior a una cirugía R2, lo cual podría limitar una cirugía de rescate después de EBRT postquirúrgica ⁽¹⁷⁾.

Toxicidad por EBRT

La toxicidad posterior a EBRT se presentó en un número significativo de casos, mayormente en vías aerodigestivas superiores, con adecuado manejo con Traqueostomía temporal y PEG. A pesar de la extensión de los campos de radiación no se presentó toxicidad importante o mortalidad relacionada con la radioterapia en nuestra serie. A pesar de no ser significativa la tendencia a presentar mayor toxicidad con terapia conformacional, esperamos una disminución de ésta conforme aumente el número de pacientes llevados a

IMRT ⁽¹⁸⁾, por otro lado esta modalidad permite administrar una dosis mayor al volumen tumoral.

Complicaciones Quirúrgicas

Además de tasas más altas de hipoparatiroidismo y lesiones de nervio laríngeo recurrente, transitorias o permanentes, que las reportadas en la cirugía tiroidea, se presentó un porcentaje significativo de hemorragia mayor y neumotórax, un paciente falleció en el posoperatorio inmediato por lesión de arteria innominada derecha.

Esta tasa relativamente alta de complicaciones quirúrgicas se asocia a la extensión de la resección, la presencia de cicatrices y edema por la exposición a radiación ⁽¹⁷⁾. La misma consideración debe tomarse con el caso del fallecimiento reportado en la serie, ya que a pesar de la respuesta parcial y resección completa de la lesión, la infiltración a estructuras vasculares persistió y ocasionó un sangrado incontrolable. Consideramos que en casos en los que, a pesar de presentar respuesta a EBRT, persiste invasión mayor a 180° de estructuras vasculares no se debe llevar al paciente a resección. A pesar de reportes de caso que describen resecciones vasculares y reconstrucción con injertos, la mortalidad intraoperatoria es alta y la tasa de recurrencia temprana local o a distancia es frecuente ⁽¹⁷⁾.

Desventajas

La naturaleza retrospectiva de nuestro estudio así como el número relativamente pequeño de pacientes pueden considerarse debilidades. Sin embargo, dada la dificultad para reclutar pacientes de estas características esta serie constituye una de las más grandes reportadas. Idealmente un estudio prospectivo y aleatorizado debe ser el instrumento ideal para resolver la controversia con respecto al rol de la EBRT y una posible cirugía de rescate en pacientes con DTC irresecable, sin embargo intentos previos para realizarla han sido cancelados por falta de reclutamiento.

CONCLUSIONES

- La EBRT es efectiva para el control locorregional en pacientes con DTC irresecable con mejoría significativa en la PFS.
- La resección quirúrgica posterior a EBRT de inducción en pacientes con DTC irresecable de inicio por infiltración a estructuras vasculares ofrece beneficio en términos de OS y PFS en comparación en comparación con la observación, confirmado por análisis multivariado. Es posible que exista un sesgo de selección.
- La EBRT, y la cirugía de rescate en caso de ser posible, deben considerarse como parte de la estrategia terapéutica en pacientes con DTC irresecable con el objetivo de mejorar la OS en este grupo de pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Seib CD, Sosa JA. Evolving understanding of the epidemiology of thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2019; 48, 23-35.
2. Cabanillas ME, McFadden DG, Durante C. Thyroid cancer. *Lancet* 2016; 388(10061):2783-2795. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30172-6.
3. Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. Globocan 2018. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available: <https://gco.iarc.fr/today> [accessed February 23, 2019].
4. Carling T, Udelsman R. Thyroid cancer. *Annu Rev Med* 2014; 65:125-137. doi: 10.1146/annurev-med-061512-105739.
5. Terezakis SA, Lee KS, Ghossein RA, et al. Role of external beam radiotherapy in patients with advanced or recurrent nonanaplastic thyroid cancer: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73:795-801. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.05.012.
6. Kiess AP, Agrawal N, Brierley JD, Duvvuri U, Ferris RL, Genden E, Wong RJ, Tuttle RM, Lee NY, Randolph GW. External-beam radiotherapy for differentiated thyroid cancer locoregional control: A statement of the American Head and Neck Society. *Head Neck*. 2016;38:493-8. doi: 10.1002/hed.24357
7. Besic N, Auersperg M, Dremelj M, Vidergar-Kralj B, Gazic B. Neoadjuvant chemotherapy in 16 patients with locally advanced papillary thyroid carcinoma.
8. *Thyroid*. 2013 Feb;23(2):178-84. doi: 10.1089/thy.2012.0194
9. Besic N, Dremelj M, Pilko G. Locoregional disease control after external beam radiotherapy in 91 patients with differentiated thyroid carcinoma and pT4 tumor stage - a single institution experience. *Radiol Oncol*. 2018 Sep 22;52(4):453-460. doi: 10.2478/raon-2018-0038.
10. Shindo ML, Caruana SM, Kandil E, McCaffrey JC, Orloff LA, Porterfield JR, Shaha A, Shin J, Terris D, Randolph G. Management of invasive well-differentiated thyroid cancer: an American Head and Neck Society consensus statement. *AHNS consensus statement*. *Head Neck*. 2014 Oct;36(10):1379-90. doi: 10.1002/hed.23619
11. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward

- DL, Tuttle RM, Wartofsky L 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016 Jan;26(1):1-133. doi: 10.1089/thy.2015.0020
12. Mitchell AL, Gandhi A, Scott-Coombes D, Perros P. Management of thyroid cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol*. 2016 May;130(S2):S150-S160. 10.1017/S0022215116000578
 13. Ibrahimasic T, Ghossein R, Shah JP, Ganly I. Poorly Differentiated Carcinoma of the Thyroid Gland: Current Status and Future Prospects. *Thyroid*. 2019; 29:311-321. doi: 10.1089/thy.2018.0509
 14. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts LH et al . New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009; 45:228–247.
 15. Kim TH, Chung KW, Lee YJ, Park CS, Lee EK, Kim TS, Kim SK, Jung YS, Ryu JS, Kim SS, Cho KH, Shin KH. The effect of external beam radiotherapy volume on locoregional control in patients with locoregionally advanced or recurrent nonanaplastic thyroid cancer. *Radiat Oncol*. 2010 Aug 6;5:69. doi: 10.1186/1748-717X-5-69
 16. Ishigaki T, Uruno T, Tanaka T, et al. Usefulness of Stereotactic Radiotherapy Using the CyberKnife for Patients with Inoperable Locoregional Recurrences of Differentiated Thyroid Cancer. *World J Surg* 2019; 43:513-518. doi: 10.1007/s00268-018-4813-5.
 17. So K, Smith RE, Davis SR. Radiotherapy in well-differentiated thyroid cancer: is it underutilized? *ANZ J Surg*. 2016 Sep;86(9):696-700. doi: 10.1111/ans.13374.
 18. Wada N, Masudo K, Hirakawa S, Woo T, Arai H, Suganuma N, Iwaki H, Yukawa N, Uchida K, Imoto K, Rino Y, Masuda M. Superior vena cava (SVC) reconstruction using autologous tissue in two cases of differentiated thyroid carcinoma presenting with SVC syndrome. *World J Surg Oncol*. 2009 Oct 13;7:75. doi: 10.1186/1477-7819-7-75
 19. Sun XS, Sun SR, Guevara N, Marcy PY, Peyrottes I, Lassalle S, Lacout A, Sadoul JL, Santini J, Benisvy D, Lepinoy A, Thariat J. Indications of external beam radiation therapy in non-anaplastic thyroid cancer and impact of innovative radiation techniques. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013 Apr;86(1):52-68. doi: 10.1016/j.critrevonc.2012.09.007