



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**CONTROL LOCORREGIONAL EN PACIENTES CON CARCINOMA MEDULAR
DE TIROIDES TRATADOS CON RADIOTERAPIA POST OPERATORIA EN EL
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

Presenta:

Dr. Adriel García Carro

Para obtener el título de

MEDICO ESPECIALISTA EN RADIO ONCOLOGÍA

TUTORES DE TESIS:

**Dr. Rubén Figueroa Aragón
Médico Adscrito al Servicio de Radio Oncología
Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Oncología
Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS**

**Dr. Odilón Félix Quijano Castro
Director de Educación e Investigación en Salud
Unidad Médica de Alta Especialidad. Hospital de Oncología Centro Médico
Nacional Siglo XXI**

Ciudad Universitaria, CD. MX. 29 de Febrero del 2020



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.

I

“CONTROL LOCORREGIONAL EN PACIENTES CON CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES TRATADOS CON RADIOTERAPIA POST OPERATORIA EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI”

II. Dictamen de autorización
FOLIO: F-2019-3602-011
Número de registro: R-019-3602-020
Comité: 3602



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCION DE PRESTACIONES MEDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3602.
HOSPITAL DE ONCOLOGIA, CENTRO MEDICO NACIONAL, SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 057
Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 022 2017062

FECHA Viernes, 27 de diciembre de 2019

Dr. RUBEN FIGUEROA ARAGON

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título Control Iccorregional en pacientes con carcinoma medular de tiroidea tratados con radioterapia post operatoria en el Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A.P.R.O.B.A.D.O**

Número de Registro Institucional
R-2019-3602-020

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, deberá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Sinuhé Barroso Bravo
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3602

IMSS

IMSS
SEGURIDAD Y SALUD DEL TRABAJADOR

III. Firmas de autorización

Doctor Adriel García Carro
Residente de la especialidad de Radio Oncología
Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Oncología Centro Médico
Nacional Siglo XXI

Doctor Rubén Figueroa Aragón
Tutor de Tesis
Médico Adscrito al Servicio de Radio Oncología
Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Oncología
Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS

Doctor Félix Odilón Quijano Castro
Tutor de tesis
Director de Educación e Investigación en Salud
Unidad Médica de Alta Especialidad. Hospital de Oncología Centro Médico
Nacional Siglo XXI

Doctor Armando Félix Leyva
Profesor Titular de la especialidad de Radio Oncología
Director de Educación e Investigación en Salud Alta Especialidad. Hospital
de Oncología Centro Médico
Nacional Siglo XXI

Doctora Patricia Pérez Martínez
Jefa de División de Educación en Salud
Unidad Médica de Alta Especialidad. Hospital de Oncología Centro Médico
Nacional Siglo XXI

IV DEDICATORIAS Y AGRADECIMIENTOS

**Primeramente, a Dios, por darme la oportunidad
de desempeñarme en algo que
verdaderamente amo y darme la salud para lograrlo**

**A mí amada familia por ser mi motivo
y mi motor de lucha.**

**A mis profesores por brindarme conocimiento,
humildad y paciencia.**

**A mi hermoso estado de Quintana Roo
Por darme identidad, valores y razones para seguir adelante.**

V

Resumen

- **Antecedentes:** El cáncer medular de tiroides es una neoplasia relativamente rara representa el 5 al 10% de las neoplasias malignas tiroideas. Se origina de la cresta neural derivada de las células C parafoliculares. Ocurre de forma esporádica o en su forma hereditaria como parte de un síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2, siendo el MEN2A el 95%. El estándar de tratamiento de la enfermedad órgano confinada debe ser quirúrgico con tiroidectomía mas disección central y disección del compartimento lateral involucrado niveles II al V. El tratamiento con radioterapia se reserva para pacientes con alto riesgo de recurrencia seguido del tratamiento quirúrgico: actividad tumoral microscópica, actividad tumoral macroscópica, extensión extra tiroidea o extensión a ganglios linfáticos regionales.
- **Objetivo:** Determinar el control locorregional en pacientes con carcinoma medular de tiroides tratados con radioterapia post operatoria en el Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI durante el periodo del 2013 al 2018.
- **Metodología:** Estudio de cohorte, analítico longitudinal, retrospectivo. Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de carcinoma medular de tiroides post operados tratados al menos con una sesión de radioterapia durante el periodo del 2013 atendidos en el servicio de Radio Oncología de la UMAE CMN SXXI. Se realizo una base de datos en el programa estadístico SPSS v21, debido a que se pretendió describir el control locorregional en los diferentes escenarios post operatorios, se calculó las medidas de tendencia central y medidas de dispersión para describir a la población en estudio.
- **Resultados:** 21 pacientes estudiados, con un control locorregional global del 52.3%, analisis por objetivos pacientes sin residual con un control locorregional del 63.6%, residual microscópico 80% y 0% de control locorregional en pacientes con residual macroscópico.
- **Conclusión:** El tratamiento con radioterapia en pacientes con alto riesgo de recurrencia postoperatoria ofrece beneficio en control locorregional.

Palabras clave: Control locorregional, residual microscópico, residual macroscópico, sin residual post operatorio

VI

INDICE GENERAL.

Portada.

- I **Titulo**
- II **Oficio de autorización**
- III **Firmas de autorización**
- IV **Dedicatorias y agradecimientos**
- V **Resumen**
- VI **Contenido.**

Introducción	8
Justificación	13
Planteamiento del problema	13
Pregunta de investigación	14
Objetivo general	14
Objetivos específicos	14
Hipótesis	15
Material y métodos	15
Descripción del estudio	16
Análisis estadístico	16
Control de calidad	16
Recursos humanos, físicos y financieros	17
Variables de estudio	17
Beneficios y relevancia del estudio	25
Aspectos éticos	25
Resultados	26
Discusión de resultados	30
Conclusión	32
Oficios de confidencialidad	33
Bibliografía	35

Introducción

El cáncer medular de tiroides es una neoplasia relativamente rara representa el 5 al 10 % de las neoplasias malignas tiroideas (1), datos epidemiológicos del SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) en Estados Unidos representa tan solo el 1% al 2% del cáncer tiroideo cifra aún más baja que los reportes globales. En México de acuerdo al reporte del perfil epidemiológico de los tumores malignos y al registro histopatológico de neoplasias malignas los tumores tiroideos en el 2002 registraron 459 muertes por cáncer tiroideo para una tasa de mortalidad de 0.4 por 100 000 habitantes, en el 2006 se reportaron 2432 casos integrando el 2.29 % del global de neoplasia malignas en México y el catorceavo lugar de causas más frecuentes de egresos hospitalarios sin embargo se carece de estadísticas específicas para cáncer medular de tiroides(2).

Esta neoplasia maligna se origina de la cresta neural derivada de las células C parafoliculares secretoras del polipéptido calcitonina (3). Puede ocurrir de forma esporádica o en su forma hereditaria como componente del síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2, MEN2A, MEN2B y cáncer medular de tiroides tipo familiar (4)

La etiología está asociada al proto oncogén RET localizado en el cromosoma 10q11.2 mismo que es expresado en las células derivadas de la cresta neural, arcos branquiales y el sistema urogenital (5, 6). Takahashi en 1985 demostró que aproximadamente el 50% de cáncer medular de tiroides tenían mutaciones somáticas en el gen RET (7) sin embargo recientemente se descubrió la asociación en el 18 al 80% del cáncer medular de tiroides con mutaciones somáticas de HRAS, KRAS y NRAS (8, 9, 10)

El cáncer medular de tiroides esporádico tiene una incidencia entre la cuarta a sexta década de la vida (11) se presenta como un nódulo tiroideo palpable con un porcentaje de metástasis linfáticas en comportamiento central y lateral en tumores T1 del 14 % al 11 % y en pacientes con tumores T4 del 86% al 93% respectivamente (12) con una tasa de metástasis distantes al diagnóstico del 10% (13). Las sobrevividas reportadas a diez años en pacientes con estadios I, II, III y IV es del 100%, 94%, 71% y 21 % respectivamente (14)

El cáncer medular de tiroides hereditario MEN 2 se subdivide a su vez en MEN2A y MEN2B, el subtipo MEN2A representa el 95% de todos los casos y presenta cuatro variantes: MEN2A clásico caracterizado por la presencia de cáncer medular de tiroides y al menos la ocurrencia de feocromocitoma o hiperparatiroidismo o ambas (15). MEN2A asociado a amiloidosis liquen cutáneo caracterizado por lesiones dermatológicas particularmente en región escapular de la espalda correspondiendo a dermatomas T2 – T6 (16,17), neuropatía sensorial de nervios espinales dorsales, prurito intenso que disminuye con la exposición solar y aumenta durante periodos de estrés. MEN2A asociado a enfermedad de Hirschsprung y el cáncer medular de tiroides familiar, los criterios originales del cáncer medular de tiroides tipo familiar incluyen más de diez miembros familiares

afectados, múltiples portadores o miembros afectados mayores de 50 años de edad y la exclusión de feocromocitoma y de hiperparatiroidismo (18), posteriormente surgió una definición que solo marcaba la presencia de al menos cuatro miembros familiares con esta neoplasia maligna o individuos únicos portadores de cáncer medular de tiroides sin historia familiar quienes no desarrollaban feocromocitoma ni hiperparatiroidismo(19).

El síndrome MEN2B descrito por Williams y Pollock corresponde al 5% del cáncer medular de tiroides hereditarios (20-23). Se desarrolla generalmente en la infancia y es altamente agresivo, con capacidad de metastatizar de forma temprana a cadenas ganglionares linfáticas regionales. Aproximadamente el 75% de los casos de MEN2B son esporádicos con mutaciones RET de novo y el 25% de casos ocurre en familiar con antecedentes hereditarios familiares (15), el 50% desarrollan feocromocitoma, se caracterizan por anomalías oftalmológicas (incapacidad de producción de lágrimas, párpados engrosados e invertidos, prominencia nervios corneales), malformaciones esqueléticas (aspecto marfanoide, pectus excavatum, paladar alto arqueado, escoliosis) y ganglioneuromatosis generalizada a través del tracto are digestivo. La mayoría de los pacientes tienen síntomas abdominales caracterizados por distensión abdominal, constipación intermitente, diarrea y obstrucción intestinal con necesidad de tratamiento quirúrgico (24-25). Si el diagnóstico de MEN2B se realiza en etapas tempranas cuando existe posibilidad de tiroidectomía total esta puede ser curativa (26).

Las características histológicas del cáncer medular de tiroides son células típicamente redondas, poliédricas en forma de huso o de hoja o nido con empalizada vascular periférica al estroma con un componente amiloide presente en más de la mitad de las células tumorales (27).

Existen variaciones en la apariencia histológica del cáncer medular de tiroides lo que da lugar a confusiones con cáncer papilar o folicular de tiroides, paraganglioma, linfoma o sarcoma tiroideo, el cáncer medular de tiroides expresa citoqueratinas principalmente CK7 y CK18, NKX2.1 y cromogranina A pero el marcador diagnóstico más importante es la calcitonina y el antígeno carcino embrionario que se producen en las células tipo C de la glándula tiroides.

El abordaje diagnóstico de nódulo tiroideo de acuerdo a las recomendaciones de la asociación americana de tiroides se realiza con biopsia por aspiración con aguja fina y ultrasonido de cuello a todos los pacientes, si las características histológicas no son concluyentes o son sugestivas de cáncer medular de tiroides se debe realizar determinación de niveles de calcitonina en el fluido de lavado de la biopsia por aspiración así como determinación de inmunohistoquímica con marcadores como calcitonina, antígeno carcino embrionario y cromogranina y la ausencia de tiroglobulina para confirmación diagnóstica de cáncer medular de tiroides.

Pacientes que tengan confirmación histológica de cáncer medular de tiroides debe de realizarse análisis directo de ADN en células sanguíneas para detectar la presencia de mutaciones en las líneas germinales RET en caso de ser de carácter hereditario debe de excluirse feocromocitoma e hiperparatiroidismo, las guías de

manejo de cáncer medular de tiroides recomiendan que en pacientes con actividad extensa en cuello, signos y síntomas de metástasis regionales o a distancia o niveles de calcitonina por arriba de 500 pg/ml debe tomografía computarizada de cuello y tórax, tomografía trifásica de hígado o resonancia magnética de hígado y gammagrafía ósea.

El tratamiento principal del cáncer medular de tiroides confinado al cuello y ganglios cervicales debe de ser quirúrgico con tiroidectomía más disección central ganglionar y disección del compartimiento lateral involucrado niveles II al V, en caso de que el ultrasonido preoperatorio reporte actividad tumoral ipsilateral de cuello la disección contralateral solo estará indicada cuando los niveles basales de calcitonina superen los 200pg/ml.

En caso de que el tumor tenga invasión tumoral traqueal, invasión al cartílago tiroideo o esófago la decisión quirúrgica paliativa de bulky, laringectomía, esofagectomía o laringofaringectomía tiene que ser individualizada por un grupo experto multidisciplinario.

La evaluación post quirúrgica debe comprender ultrasonido de cuello, medición de niveles séricos de calcitonina más antígeno carcino embrionario tres meses después del evento quirúrgico y en caso de que los niveles séricos de estos marcadores sean normales o indetectables la evaluación sería cada seis meses. Pacientes con niveles de calcitonina elevados pero menores de 150 pg/ml postquirúrgico tiene que evaluarse con examen físico completo, y ultrasonido de cuello si estos estudios fueran negativos los pacientes deben de seguirse con examen físicos y mediciones de calcitonina más antígeno carcino embrionario y ultrasonido de cuello cada 6 meses, sin embargo en caso de que los niveles superen los 150 pg/ml tienen que realizarse estudios de extensión como ultrasonido de cuello, tomografía computarizada de tórax, resonancia magnética o tomografía trifásica de hígado y gammagrafía ósea (15).

El papel de la radioterapia en cáncer medular de tiroides de acuerdo con la Asociación Americana de Tiroides se reserva para pacientes con alto riesgo de recurrencia seguido de una tiroidectomía total, las indicaciones para otorgar tratamiento son actividad tumoral macroscópica o microscópica, extensión extra tiroidea o extensión a ganglios linfáticos regionales (15).

A la fecha no existen estudios prospectivos que evalúen pacientes sometidos a tiroidectomía que sean tratados posteriormente con radioterapia contra solo vigilancia.

Los primeros estudios que evaluaron de forma retrospectiva el papel de la radioterapia en cáncer medular de tiroides iniciaron en 1996 con J. Brierley y col, que evaluaron los factores pronósticos y el rol de la radioterapia externa en control local en pacientes con cáncer medular de tiroides, analizaron 73 pacientes solo 8 pacientes con tumores inoperables, 40% con enfermedad macroscópica y 37% con residual microscópico post tiroidectomía, 40 pacientes fueron tratados con

radioterapia con un rango de dosis de 20 a 75.5 Gy, los resultados arrojaron que los pacientes que recibieron radioterapia tenían una tasa libre de recaída loco regional del 86 % a 10 años contra 52 % de los pacientes que no recibieron radioterapia externa post operatoria (28).

K. M.Fife y col en 1996 evaluaron 51 pacientes tratados con radioterapia para control loco regional en cáncer medular de tiroides clasificados de acuerdo a estadio clínico, enfermedad residual post operatoria y dosis de radioterapia encontrando en análisis multivariado significancia para sobrevida libre de recurrencia local el estatus de enfermedad residual post operatorio con un control local a 5 años del 100% para pacientes sin enfermedad residual, 65% para residual microscópico y 24% para residual macroscópico, concluyendo que la radioterapia tiene un rol valioso para control local en enfermedad residual microscópico (29).

David L. Schwartz y col en el 2007 evaluó el control local de la radioterapia post operatoria para cáncer medular de tiroides avanzado, estudiaron a 34 pacientes con cáncer medular de tiroides etapa clínica IVA – C, 10 pacientes con enfermedad recurrente, 16 con involucro mediastinal y 10 con metástasis distantes, todos los pacientes recibieron radioterapia externa o radioterapia de intensidad modulada con una dosis media de 60 Gy y media de seguimiento de 46.5 meses, los resultados estimados Kaplan – Meier para sobrevida libre de recaída loco regional, sobrevida cáncer específica y sobrevida global a 5 años fue del 87%, 62% y 56% respectivamente, concluyendo que la radioterapia externa provee control loco regional durable con morbilidad limitada para pacientes con enfermedad avanzada y alto riesgo de recurrencia locoregional (30).

Sthephanie A. Terezakis y Nancy Y. Lee en el 2009 realizaron una revisión del rol de la radioterapia en el tratamiento del cáncer medular de tiroides concluyendo que la resección quirúrgica es la modalidad primaria de tratamiento en cáncer medular de tiroides sin embargo a pesar de cirugías agresivas pacientes con enfermedad localmente avanzada tienen alto riesgo de recurrencia local. La radioterapia externa ha mostrado, mejorar el control locoregional en pacientes con factores de alto riesgo incluyendo enfermedad residual, extensión extra glandular y afección de ganglios linfáticos (31).

Steve R. Martínez y col en el 2010 evaluaron el papel de la radioterapia externa adyuvante para carcinoma medular de tiroides. Utilizaron la base de datos del SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) del Instituto Nacional del cáncer desde 1988 al 2004 dentro de los criterios de inclusión fueron pacientes tratados con tiroidectomía total y disección de al menos un ganglio linfático, 66 pacientes fueron tratados con radioterapia externa 12.4%, en el análisis multivariado no se pudo definir el beneficio en sobrevida cáncer específica de la radioterapia externa en enfermedad ganglionar positiva, indicando que se necesitan estudios prospectivos, aleatorizados para aprobar o desaprobar el valor de la radioterapia externa para el cáncer medular de tiroides (32).

Jason A. Call en el 2013 publico la experiencia de la Clínica Mayo del rol de la radioterapia en el manejo del cáncer medular de tiroides avanzado, definiendo control local como la ausencia de enfermedad física o por imagen, identificaron 17 pacientes con cáncer medular de tiroides, 11 pacientes recibieron radioterapia externa adyuvante, 6 pacientes recibieron radioterapia adyuvante a cuello con o sin inclusión del mediastino, 5 pacientes con tratamiento de radioterapia de salvamento, 6 de 11 pacientes posteriormente desarrollaron metástasis que fueron tratadas de forma paliativa con radioterapia, concluyeron que el papel de la radioterapia externa es más efectivo en el contexto de prevención de recurrencia locoregional pero también tiene un rol en el control de enfermedad avanzada o enfermedad metastásica (33).

La dosis usada actualmente por la asociación americana de tiroides para la erradicación de enfermedad microscópica es de 60 a 66 Gy durante 6 semanas usando energías de 4 a 6 MV con fotones. La enfermedad residual macroscópica debe ser tratada con 70 Gy o más para un control local efectivo. Basado en los hallazgos de la tomografía computarizada la radioterapia de intensidad modulada debe ser usada para tratar cáncer medular de tiroides que se encuentre adyacente a la medula espinal (15).

Jason A. Call, define control local como una respuesta completa sin evidencia física o por imagen de enfermedad (33); en dicho estudio en los resultados expuestos amplia la definición al hablar no solo de control local si no de control locorregional por lo que al no haber distinción para nuestro estudio se usara el termino de control locorregional

La evaluación para la detección de persistencia, recurrencia o progresión de la enfermedad de acuerdo con la Asociación Americana de Tiroides actualización 2015 y las guías National Comprehensive Cancer Network versión 2.2019 sugieren realizar evaluación a los 2 a 3 meses post tratamiento mediante medición de niveles de calcitonina, examen físico y técnicas de imagen estas incluyen tomografía computarizada, así como ultrasonido de cuello (15, 34-40). La sensibilidad de estos estudios en enfermedad metastásica localizada varía del 50 % al 80 % y para el ultrasonido de cuello en cáncer tiroideo no diferenciado una sensibilidad del 87 % y especificidad del 93 % (36-37).

Podemos estimar la tasa de crecimiento tumoral del cáncer medular de tiroides con estudios secuenciales de imagen usando los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST) (anexo1) los cuales marcan que se tomara como respuesta completa a la desaparición de todas las lesiones tumorales, respuesta parcial con al menos una disminución el 30% de la suma del diámetro mayor de la lesión blanco tomando como referencia la suma basal del diámetro mayor, enfermedad progresiva al menos un incremento del 20% en la suma del diámetro mayor tomando como referencia la suma del diámetro menor desde el inicio del tratamiento o la aparición de una o más lesiones nuevas, enfermedad estable cuando no se cumplan criterios necesarios de respuesta parcial ni el suficiente incremento para calificar como enfermedad progresiva

tomando como referencia la suma del diámetro mayor desde que se inicia el tratamiento (41).

La evaluación de la respuesta global de acuerdo con los criterios RECIST se define como la mejor respuesta registrada desde el inicio del tratamiento hasta la progresión o recurrencia de la enfermedad, la duración de la respuesta global es medida desde el tiempo en que se cumplieron y se registraron los criterios de respuesta completa o respuesta parcial hasta el primer dato de recurrencia o progresión de la enfermedad (40).

Los principales sitios metastásicos del cáncer medular de tiroides ocurren en pulmón, hígado y hueso en un 40% (42)

La última revisión sistemática del carcinoma medular de tiroides post operados y tratados con radioterapia publicada en abril del 2019 señala que pacientes que iniciaron la radioterapia dentro de los dos meses posteriores a la cirugía la sobrevida libre de enfermedad a los cinco y diez años es del 51 % y 92 % respectivamente, pero si la radioterapia se iniciaba después de dos meses de la cirugía la sobrevida libre de enfermedad es del 24.9% (43).

Justificación.

La Asociación Americana de Tiroides en su última actualización del 2015 sobre las guías del manejo del cáncer medular de tiroides recomienda el tratamiento con radioterapia a pacientes post operados con alto riesgo de recurrencia local considerando a pacientes con residual microscópico o macroscópico, extensión extra tiroidea o metástasis a ganglios linfáticos con beneficio en control locorregional. Actualmente contamos solo con series retrospectivas internacionales que demuestran el beneficio de la radioterapia para el tratamiento del cáncer medular de tiroides sin embargo a la fecha no existen estudios que evalúen pacientes sometidos a tiroidectomía que sean tratados posteriormente con radioterapia contra solo vigilancia. En México no existe ninguna serie que evalúe el control locorregional en pacientes con cáncer medular de tiroides tratados con cirugía y radioterapia post operatoria.

En el presente protocolo se investigó el beneficio del tratamiento con radioterapia post operatoria en pacientes con diagnóstico de cáncer medular de tiroides, atendidos en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Planteamiento del problema

El cáncer medular de tiroides es una neoplasia maligna poco común de la glándula tiroides representando hasta el 10% de las neoplasias malignas tiroideas. El tratamiento de primera elección es el quirúrgico, sin embargo, en estudios internacionales se ha demostrado que el tratamiento con radioterapia en pacientes con alto riesgo de recurrencia como enfermedad residual macroscópica o

microscópica, extensión extra tiroidea o a ganglios linfáticos ofrece tasa libre de recaída loco regional del 86 % a 10 años contra 52 % de los pacientes que no recibieron radioterapia externa post operatoria. En otras series han mostrado sobrevida libre de recaída locorregional, sobrevida cáncer específica y sobrevida global a 5 años fue del 87%, 62% y 56% respectivamente en pacientes tratados con radioterapia.

En el Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI los pacientes son manejados por un equipo multidisciplinario, valorado por servicio de cirugía de cabeza y cuello quienes norman la conducta terapéutica quirúrgica y posteriormente es valorado por el servicio de radio oncología quienes de acuerdo con las indicaciones de la Asociación Americana de Tiroides se ofrece tratamiento con radioterapia.

Por lo tanto, consideramos que este protocolo de investigación permite evaluar el control locorregional de la radioterapia post operatoria en pacientes con diagnóstico de cáncer medular de tiroides que son atendidos en este hospital.

Pregunta de investigación.

Tomando como referencia a Jason A. Call (2013) y a la Asociación Americana de Tiroides (2015), en donde se establece la evidencia en el control locorregional de la radioterapia postoperatoria en el carcinoma medular de tiroides, surge la siguiente pregunta de investigación:

¿Qué control locorregional se logra en los diferentes escenarios clínicos en pacientes con carcinoma medular de tiroides tratados con radioterapia post operatoria en el Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI durante el periodo del 2013 al 2018?

Objetivo general

Determinar el control locorregional en pacientes con carcinoma medular de tiroides tratados con radioterapia post operatoria en el Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI durante el periodo del 2013 al 2018.

Objetivos específicos

1. Determinar la recurrencia en pacientes con carcinoma medular de tiroides post operados sin residual tratados con radioterapia adyuvante en el Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI. (VER TABLA DE VARIABLES PARA PACIENTES SIN RESIDUAL)
2. Determinar la recurrencia en pacientes con carcinoma medular de tiroides post operados con residual microscópico tratados con radioterapia adyuvante en el Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.

(VER TABLA DE VARIABLES PARA PACIENTES CON RESIDUAL MICROSCÓPICO)

3. Determinar la respuesta al tratamiento en pacientes con carcinoma medular de tiroides post operados con residual macroscópico tratados con radioterapia de acuerdo con los criterios RECIST (Respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad progresiva, enfermedad estable). (VER TABLA DE VARIABLES PARA PACIENTES CON RESIDUAL MACROSCÓPICO).
4. Determinar las características clínicas y de tratamiento de los pacientes con carcinoma medular de tiroides tratados con radioterapia post operatoria en el Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI. (VER TABLA DE VARIABLES APLICABLES A TODA LA COHORTE DE ESTUDIO)

Hipótesis

No se postula una hipótesis dado que, si bien los resultados pretenden ser puestos en el contexto de las expectativas en la práctica basada en evidencias, estos no serán en un ámbito estrictamente comparativo.

Material y métodos

- a) Diseño:

Estudio de cohorte: Analítico longitudinal, retrospectivo.

- b) Universo de trabajo:

Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de carcinoma medular de tiroides post operados tratados al menos con una sesión de radioterapia durante el periodo del 2013 al 2018 atendidos en el servicio de Radio Oncología de la UMAE Centro Médico Nacional Siglo XXI.

- c) Tipo de Muestreo

No probabilístico intencional o de conveniencia

- d) Criterios de selección

Inclusión:

- I. Se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico de carcinoma medular de tiroides post operados y que hayan sido tratados al menos con una sesión de radioterapia durante el periodo del 2013 al 2018 en el Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Exclusión:

No se consideran criterios de exclusión.

e) Periodo de estudio

Se integrarán a la cohorte los pacientes atendidos en el servicio de radioterapia de Enero del 2013 a Diciembre del 2018.

Descripción del estudio

Se hizo una búsqueda intencionada de pacientes con diagnóstico de carcinoma medular de tiroides, tratados en el hospital y que fueron programados para tratamiento de radioterapia, registrados en la base de datos en la jefatura de Radio Oncología, la cual se cotejo con la lista de apertura de expedientes del archivo clínico del hospital.

Para el llenado del instrumento de medición, se solicitarán los expedientes físicos en el archivo clínico de la unidad y se complementó la información con los expedientes electrónicos, así como en los sistemas de revisión de estudios de laboratorio e imagen.

Análisis estadístico

Se realizó la base de datos en el programa estadístico SPSS v21 (Statistical Package for the Social Sciences), se hizo una doble captura de la información para determinar la validez de esta.

Debido a que se pretendió describir el control locorregional en los diferentes escenarios de los pacientes con carcinoma medular de tiroides post operados tratados con radioterapia en el Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI, se calculó las medidas de tendencia central (media y mediana) y medidas de dispersión (varianza, desviación estándar, máximo y mínimo) para describir a la población de estudio, tomando en consideración los diferentes escenarios propuestos (sin residual, residual microscópico y residual macroscópico post operatorio).

Control de calidad

Se revisó la base de datos de programación de tratamiento del servicio de Radio Oncología a todos los pacientes con diagnóstico de carcinoma medular de tiroides que fueron programados para tratamiento de radioterapia y se solicitó en archivo clínico del hospital la lista de apertura de expediente con diagnóstico de cáncer medular de tiroides.

Recursos humanos

- I. Investigador Principal: Dr. Adriel García Carro
- II. Personal de archivo de la UMAE Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI

Recursos físicos

- I. Formatos de recolección de datos impresos
- II. Computadora personal para investigación y recopilación de resultados

Recursos financieros

- I. Aportados por el investigador principal

Variables de estudio

- Control locorregional
- Edad
- Genero
- Tamaño tumoral
- Ganglios linfáticos patológicos positivos al diagnóstico
- Número de ganglios afectados
- Extensión extratiroidea al diagnóstico
- Etapa clínica
- Extensión de la cirugía
- Estatus post operatorio
- Dosis de radioterapia
- Numero de fracciones de radioterapia
- Fecha al diagnóstico de cáncer medular de tiroides
- Fecha de inicio de tratamiento con radioterapia
- Fecha de fin de tratamiento de radioterapia
- Fecha de valoración inicial

- Fecha de última consulta
- Fecha de la cirugía
- Calcitonina
- Tomografía axial computarizada de cuello
- Ultrasonido de cuello
- Respuesta al tratamiento

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

VARIABLES APLICABLES A TODA LA COHORTE DE ESTUDIO

Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Edad en años del paciente al diagnóstico de cáncer medular de tiroides	Cuantitativa continua	
Género	Se define como la identidad sexual de los seres vivos, la distinción que se hace entre femenino y masculino	Sexo del paciente con cáncer medular de tiroides	Cualitativa nominal	1. Femenino 2. Masculino
Tamaño tumoral	Tamaño en centímetros medido en el eje mayor de un tumor	Tamaño del tumor primario al diagnóstico medido por radiología	Cuantitativa continua	
Ganglios linfáticos patológicos positivos al diagnóstico	Presencia de metástasis ganglionar confirmada por estudio patológico	Crecimiento ganglionar anormal y con diagnóstico confirmatorio por estudio histopatológico de enfermedad metastásica	Cualitativa discreta	1. Si 2. No 3. No aplica
Número de ganglios afectados	Cantidad de ganglios linfáticos	Número de ganglios afectados por	Cuantitativa continua	

	positivos para actividad tumoral por histopatología	cáncer medular de tiroides confirmado por estudio histopatológico		
Extensión extratiroidea al diagnóstico	Presencia de células malignas fuera de la capsula tiroidea	Extensión o ruptura capsular tiroidea confirmada por reporte histopatológico	Cualitativa discreta	<ol style="list-style-type: none"> 1. Presente 2. Ausente
Etapa clínica (anexo 2)	Cantidad o grado de diseminación del cáncer en el cuerpo	Etapa clínica según la AJCC para cáncer medular de tiroides (ver anexo 2)	Ordinal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Estadio I 2. Estadio II 3. Estadio III 4. Estadio IVA 5. Estadio IVB 6. Estadio IVC
Extensión de la cirugía	Grado de resección máxima de un procedimiento quirúrgico	Procedimiento quirúrgico realizado previo al manejo con radioterapia	Ordinal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Biopsia 2. Tiroidectomía total 3. Tiroidectomía subtotal 4. Tiroidectomía total con disección ganglionar de cuello parcial o completa
Estatus post operatorio	Grado de resección valorado por estudio histopatológico	Categoría según el logro de resección al momento del manejo quirúrgico (enfermedad residual)	Ordinal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sin residual 2. Residual microscópico 3. Residual macroscópico
Dosis de radioterapia	Cantidad total de greys prescritos en un tratamiento de radioterapia	Dosis en greys que recibe un paciente con cáncer medular de tiroides tratado con radioterapia	Cuantitativa continua	

		externa		
Numero de fracciones de radioterapia	Numero de fracciones totales planeadas para otorgar una dosis de radioterapia	Número de fracciones de radioterapia concluidas en un tratamiento con radioterapia externa	Cuantitativa continua	

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES PARA PACIENTES POST
OPERADOS SIN RESIDUAL Y
RESIDUAL MICROSCÓPICO

Nombre	Conceptual	Operativa	Categoría	Escala
Fecha al diagnóstico de cáncer medular de tiroides	Fecha donde se confirma diagnóstico de neoplasia maligna	Fecha reportada en el reporte histopatológico de cáncer medular de tiroides	Cuantitativa continua	
Fecha de valoración inicial	Fecha de primera consulta de valoración por un servicio médico	Fecha registrada en el expediente clínico de primera consulta en el servicio de radio oncología	Cuantitativa continua	
Fecha de última consulta	Fecha de última valoración por un servicio médico	Fecha registrada en el expediente clínico de última consulta en el servicio de radio oncología	Cuantitativa continua	
Fecha de la cirugía	Fecha en que se realiza un procedimiento quirúrgico	Fecha registrada en el expediente clínico de realización de procedimiento quirúrgico para tratamiento de cáncer medular de tiroides	Cuantitativa continua	

Fecha de inicio de tratamiento con radioterapia	Fecha en que se inicia un tratamiento terapéutico	Fecha registrada en el expediente clínico donde se otorga la primera sesión de radioterapia	Cuantitativa continua	
Fecha de fin de tratamiento de radioterapia	Fecha en que se concluye un tratamiento terapéutico	Fecha registrada en el expediente clínico donde se otorga la última sesión de radioterapia	Cuantitativa continua	
Calcitonina	Marcador tumoral secretado en las células C de la glándula tiroides compuesto por 32 aminoácidos monoméricos	Se revisarán los niveles de calcitonina sérica post tratamiento	Cuantitativa continúa	1) <150 pg/ml 2) 150 pg/ml 3) No reportado
Control locorregional	Control locorregional de la enfermedad se define como una respuesta completa sin evidencia física o por de imagen de enfermedad (33).	Se realizarán evaluaciones post tratamiento con niveles de calcitonina, exploración física y estudios de imagen.	Nominal dicotómica	1. Presente 2. Ausente
Recurrencia de la enfermedad	Se refiere a la reaparición de la enfermedad tras su remisión completa en un periodo libre de enfermedad mayor a 6 meses. Puede	Evidencia clínica o por imagen del tumor primario dentro del campo de tratamiento de radioterapia posterior a un periodo libre de enfermedad mayor a 6 meses.	Nominal dicotómica	1. Presente 2. Ausente

	ser local o a distancia.			
Sitio de recurrencia	Lugar de la aparición del tumor primario tras un periodo libre de enfermedad de 6 meses.	Lugar de aparición del tumor primario confirmado clínicamente o por imagen posterior a un periodo libre de enfermedad de 6 meses.	Cualitativa discreta	
Persistencia de la enfermedad	Reaparición de la enfermedad oncológica posterior a un tratamiento oncológico en un periodo libre de enfermedad menor de 6 meses	Evidencia clínica o por imagen del tumor primario dentro del campo de tratamiento de radioterapia en un periodo de enfermedad menor a 6 meses.		

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES PARA PACIENTES POST OPERADOS CON RESIDUAL MACROSCÓPICO

Nombre	Conceptual	Operativa	Categoría	Escala
Fecha al diagnóstico de cáncer medular de tiroides	Fecha donde se confirma diagnóstico de neoplasia maligna	Fecha reportada en el reporte histopatológico de cáncer medular de tiroides	Cuantitativa continua	
Fecha de valoración inicial	Fecha de primera consulta de valoración por un servicio médico	Fecha registrada en el expediente clínico de primera consulta en el servicio de radio oncología	Cuantitativa continua	
Fecha de	Fecha de	Fecha registrada	Cuantitativa	

última consulta	ultima valoración por un servicio medico	en el expediente clínico de última consulta en el servicio de radio oncología	continua	
Fecha de la cirugía	Fecha en que se realiza un procedimiento quirúrgico	Fecha registrada en el expediente clínico de realización de procedimiento quirúrgico para tratamiento de cáncer medular de tiroides	Cuantitativa continua	
Fecha de inicio de tratamiento con radioterapia	Fecha en que se inicia un tratamiento terapéutico	Fecha registrada en el expediente clínico donde se otorga la primera sesión de radioterapia	Cuantitativa continua	
Fecha de fin de tratamiento de radioterapia	Fecha en que se concluye un tratamiento terapéutico	Fecha registrada en el expediente clínico donde se otorga la última sesión de radioterapia	Cuantitativa continua	
Calcitonina	Marcador tumoral secretado en las células C de la glándula tiroides compuesto por 32 aminoácidos monoméricos	Se revisarán los niveles de calcitonina sérica post tratamiento	Cuantitativa continúa	1) <150 pg/ml 2) 150 pg/ml 3) No reportado
Tomografía axial computarizada post tratamiento de radioterapia	Método imagenológico que permite hacer imágenes en cortes milimétricos transversales al eje céfalo caudal	Se revisará estudio de tomografía axial computarizada posterior al tratamiento de radioterapia.	Nominal dicotómica	1. Si 2. No

	mediante la utilización de rayos X.			
Ultrasonido de cuello post radioterapia	Estudio diagnóstico que utiliza ondas de sonido de alta frecuencia para obtener imágenes corporales	Se revisará estudio de ultrasonido de cuello post tratamiento de radioterapia.	Nominal dicotómica	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si 2. No
Respuesta al tratamiento	Reacción tumoral secundaria a una maniobra terapéutica	Estado de la enfermedad 2 a 3 meses posteriores de haber concluido tratamiento con radioterapia evaluada clínicamente y por imagen.	Ordinal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Respuesta completa 2. Respuesta parcial 3. Enfermedad progresiva 4. Enfermedad estable
Control locorregional	Control locorregional de la enfermedad se define como una respuesta completa sin evidencia física o por de imagen de enfermedad (33).	Se realizarán evaluaciones post tratamiento con niveles de calcitonina, exploración física y estudios de imagen.	Nominal dicotómica	<ol style="list-style-type: none"> 3. Presente 4. Ausente
Progresión de la enfermedad	Se define como el crecimiento tumoral de al menos u incremento del 20% en la suma del diámetro mayor tomando como	Se utilizarán criterios RECIST en tomografía computarizada o ultrasonido de cuello posterior al tratamiento de radioterapia.	Nominal dicotómica	<ol style="list-style-type: none"> 1. Presente 2. Ausente

	referencia la suma del diámetro menor desde el inicio del tratamiento o la aparición de una o más lesiones nuevas			
--	---	--	--	--

Beneficios y relevancia del estudio

Dado que en México no existe ningún estudio que evalué el control locorregional en pacientes con cáncer medular de tiroides tratados con radioterapia externa. En este estudio se investigará el beneficio que otorga el tratamiento con radioterapia en el cáncer medular de tiroides.

Aspectos éticos

Este protocolo se regirá por los principios especificados en la Declaración de Ginebra con su corrección más reciente en la 46° Asamblea General de la Asociación Médica Mundial, en Estocolmo Suecia, realizada en septiembre del 2004 y la Declaración de Helsinki enmendada en la 52° Asamblea General de Edimburgo Escocia en el año 2000.

Dado que es un estudio documental retrospectivo no existe ningún tipo de riesgo, ni beneficio económico para los pacientes, ya que solo se realizará una revisión de expedientes.

Se mantendrá estrictamente bajo anonimato y confidencialidad la información recabada en el formato de recolección de datos mismo que no llevara el nombre del paciente si no un folio asignado, además las bases de datos quedaran bajo el resguardo del investigador responsable, por lo que no se requiere de un consentimiento informado.

Resultados

Se analizaron 21 pacientes 14 del sexo femenino y 7 masculinos, la media de edad encontrada fue de 53 años, con valor mínimo de 29 y máximo de 76; la etapa clínica IVA fue la más frecuente con 57.1% (Tabla 1).

Los pacientes con tiroidectomía con disección de cuello representaron el 90.5% (19); el estatus post operatorio sin residual, representaron el 52.4% (11), los pacientes con estatus post operatorio con residual microscópico representaron el 23.8% (5) y los pacientes con estatus post operatorio con residual macroscópico representaron el 23.8% (5) (Tabla 2).

La media del inicio de tratamiento de radioterapia a partir de la fecha quirúrgica fue de 10.8 meses, media de seguimiento hasta la fecha de última consulta registrada fue de 57.2 meses rango de 7 a 87.6 meses (tabla 3).

Los pacientes con tiempo de inicio de tratamiento menor de 2 meses representaron el 14.3% (3), los pacientes con tiempo de inicio de tratamiento de 2 y más meses representaron el 85.7% (18).

Al analizar a todos los pacientes en conjunto se logró un control locorregional global en el 52.3% (11), recurrencia local en el 23.9% (5), progresión de la enfermedad en el 9.6% (2) y enfermedad estable 14.2% (3), de acuerdo al análisis por objetivos el estatus sin residual post operatorio con 11 pacientes en total con una mediana de seguimiento de 48 meses (13 – 87.6) se logró un control locorregional del 63.6% (7) y el 36.4% (4) de recurrencias locales con mediana de tiempo de recurrencia de 27 meses (12 – 61) , en el estatus post operatorio con residual microscópico con 5 pacientes totales y mediana de tiempo de seguimiento de 73 meses (48 – 78) se logró un control locorregional del 80% (4) y 20% (1) de recurrencia local que se presentó a los 37 meses y de acuerdo al estatus post operatorio con residual macroscópico de 5 pacientes totales con mediana de tiempo de seguimiento de 13 meses (7 – 73) no se logró control locorregional en ninguno, progresión de la enfermedad en el 40% (2) con mediana de progresión de 1.5 meses (1-2) y enfermedad estable en el 60% (3) con mediana de seguimiento de 56 meses (23-71) (Tabla 4, grafica 1) (Tabla 5 y Tabla 6)

Los pacientes con dosis de radioterapia menor de 60 Gy, el 30.0%(3) presentaron control locorregional el 70.0%(7) sin control locoregional; los pacientes con dosis de radioterapia de 60 a 66 Gy, el 77.8%(7) presentaron control locorregional, el 22.2%(2) sin control locoregional; los pacientes con dosis de radioterapia de más de 66 Gy, el 50%(1) presentaron control locorregional y 50%(1) sin control locoregional (Tabla 3).

Los pacientes con recurrencia distante óseo representaron el 14.3% (3), los pacientes con recurrencia distante pulmonar representaron el 33.3% (7), y los pacientes sin Recurrencia distante representaron el 52.4% (11).

Característica clínica la población estudiada		
Género	Frecuencia	Porcentaje
Femenino	14	66.7
Masculino	7	33.3
Edad	Media de edad	Mínimo - Máximo
Femenino	51.5	30-76
Masculino	56.29	29 - 73
T	Frecuencia	Porcentaje
T1	1	4.8
T2	5	23.8
T3	12	57.1
T4B	3	14.3
Ganglios linfáticos positivos al diagnóstico	17	80.9
Extensión extratiroidea al diagnóstico	14	66.7
Etapa clínica II	4	19
Etapa clínica IVA	12	57.1
Etapa clínica IVB	4	19
Etapa clínica IVC	1	4.8

Tabla 1: Características clínicas la población.

Características del tratamiento otorgado		
Característica	Frecuencia	Porcentaje
Extensión de la cirugía		
Biopsia	2	9.5
Tiroidectomía total con disección de cuello	19	90.5
Estatus post - operatorio		
Sin residual R0	11	52.4
Residual microscópico R1	5	23.8
Residual macroscópico R2	5	23.8
Dosis de radioterapia		
menor de 60 GY	10	47.6
de 60 a 66 GY	9	42.9
más de 66 GY	2	9.5
Tiempo del diagnóstico a la Cx	Media	Mínimo - Máximo

Meses	4.6	0 - 20.3
-------	-----	----------

Tabla 2: Característica del tratamiento otorgado.

En el siguiente Tabla se presenta los tiempos en los pacientes estudiados.

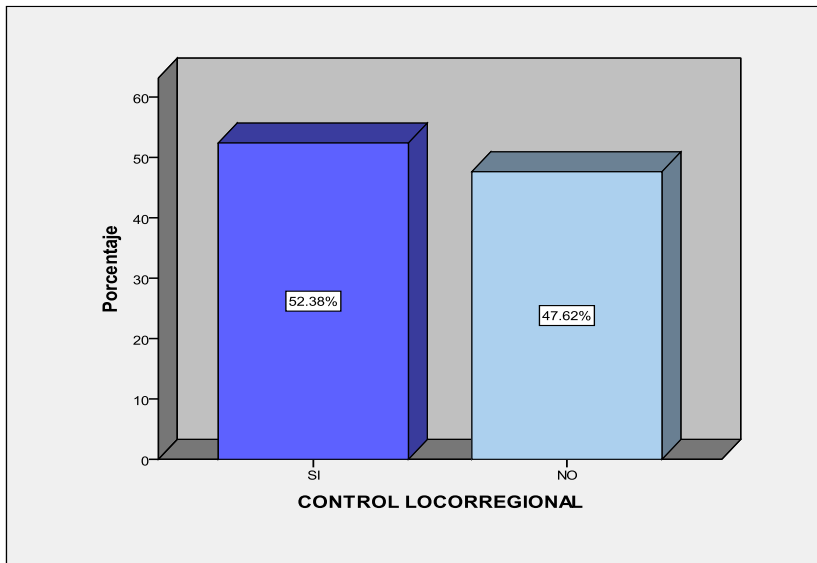
Tiempo	Media	Mínimo	Máximo	Des.
inicio quirúrgico en semanas (Dx a la Cx)	19.7	0	87.1	21.2
Inicio de tratamiento en meses (Cx a RT)	10.8	1.4	66.2	15.1
Seguimiento en meses (Dx a último contacto)	50.7	7	87.6	26.8
Inicio de Tx en meses (Dx al Tx)	15.4	3.6	67.9	15.7
Diagnostico a Cx	4.6	0	20.3	4.9

Tabla 3: Tiempos de pacientes estudiados

Tabla de desenlaces oncológicos por subgrupos y control locorregional asociado a dosis de radioterapia

	Control locorregional		Recurrencia local R0 – R1		Progresión R2		Enfermedad estable R2	
	Si n (%)	No n (%)	Si n (%)	No n (%)	Si n (%)	No n (%)	Si n (%)	No n (%)
R0	7	4	4	7	0	0	0	0
	63.6	36.4	36.4	63.6	0.0	0.0	0.0	0.0
R1	4	1	1	4	0	0	0	0
	80%	20%	20%	80%	0.0	0.0	0.0	0.0
R2	0	5	0	0	2	3	3	2
	0.0	100	0.0	0.0	40	60	60	40
Total	11	10	5	11	2	3	3	2
	52.3	47.7	23.9	52.3	9.6	14.2	14.2	9.6
< 60 Gy	3	7	4		2		1	
	30	70	57.3		28.5		14.2	
60 a 66 Gy	7	2	1		0		1	
	77.8	22.2	50		0.0		50	
> 66 Gy	1	1	0		0		1	
	50	50	0.0		0.0		100	
Total	11	10	5		2		3	
	52.3	47.7	23.9		9.6		14.2	

Tabla 4. Desenlaces oncológicos por subgrupos y control locorregional asociado a dosis de radioterapia.



Gráfica 1: Control locorregional.

Variable	Mediana
Tiempo de seguimiento	57 meses (7 – 87.5)
R0	48 meses (13 – 87.6)
R1	73 meses (48 – 78)
R2	13 meses (7 – 73)

Tabla 5. Tiempo de seguimiento

Variable	Mediana	%
Recurrencia		
R0	27 meses (12 – 61)	36.4 (4 de 11)
R1	37 meses	20% (1 de 5)
Progresión		
R2	1.5 meses (1 – 2)	40% (2 de 5)
Enfermedad estable		
R2	56 meses (23 – 71)	60% (3 de 5)

Tabla 6. Tiempo a la recurrencia, progresión y enfermedad estable

Discusión de resultados

El cáncer medular de tiroides es una entidad poco frecuente representa de forma global el 5 al 10% de las neoplasias malignas tiroideas (1). El tratamiento estándar para enfermedad órgano confinada es el tratamiento quirúrgico con disección electiva ganglionar niveles II al VI. La Asociación Americana de Tiroides recomienda el tratamiento con radioterapia para pacientes con alto riesgo de recurrencia seguido al procedimiento quirúrgico proponiendo como indicación de radioterapia post operatoria a pacientes con residual macroscópico, microscópico o aquellos con extensión extra tiroidea o extensión a ganglios linfáticos regionales con dosis establecidas de radioterapia de 60 a 66 Gy para enfermedad

microscópica y hasta 70 Gy a enfermedad macroscópica (15). La evaluación de respuesta sugerida por guías Americanas es de 2 a 3 meses con estudios de imagen mas laboratoriales dependiendo el estatus post operatorio (40).

Las series retrospectivas que han estudiado el beneficio de la radioterapia post operatoria muestran una disminución de recaída local a 10 años 86% vs 52 % con beneficio del 34% en pacientes con margen positivo o enfermedad residual macroscópica, Briedley y col (29). En el 2007 Schwartz y col, mostraron beneficio con radioterapia en sobrevida libre de recaída local regional del 87% a 5 años en pacientes con cáncer medular de tiroides avanzado. El estudio más reciente publicado por la clínica Mayo en 2013 muestra beneficio de la radioterapia adyuvante en 6 pacientes de 11 en control local regional, ninguno tuvo falla dentro del campo de radioterapia y en pacientes tratados con radioterapia de rescate 3 de 5 reportados tuvieron respuesta clínica completa

Identificamos 21 pacientes de los cuales el 52.4% (11) sin residual post operatorio, pero con características de mal pronóstico que justificaron el tratamiento con radioterapia, el 23.8% (5) con margen positivo y el 23.8% (5) con residual macroscópico.

Observamos un control local regional global del 53% (11), recurrencia local del 23.9% (5), progresión de la enfermedad en el 9.6% (2) y enfermedad estable del 14.2% (3), sin embargo, con una media de seguimiento de 57.2 meses que nos limita para dar un comparativo con series mundiales.

En el análisis por escenarios post operatorios los pacientes sin residual tuvieron un control local regional del 63.6%, bajo comparándolo con lo reportado en la literatura del 100% de control local (29), esta disminución puede asociarse a que el 57.1% de los pacientes sin residual de nuestro estudio recibieron dosis menores a 60 Gy que actualmente por recomendaciones de la Sociedad Americana de Tiroides es subóptimo para lograr un adecuado control local.

Los pacientes con margen positivo tuvieron un control local regional del 80% superior a lo reportado en la bibliografía del 65% (29).

En el escenario de residual macroscópico reportamos solo 5 pacientes de los cuales ninguno tuvo control local regional, el 60% (3) con enfermedad estable y 40% (2) progresión de la enfermedad, comparando estos resultados con lo reportado en la literatura del 24% de beneficio en control local regional (29), nuestro resultado se debió al apego en la definición de control local regional usada en nuestro estudio la cual no se cumplió en este subgrupo.

El mayor beneficio en control local regional se observo en pacientes que recibieron dosis de 60 a 66 Gy en el 77.8% (7), por el contrario, pacientes que recibieron dosis menores de 60 Gy el 70% (7) no tuvieron control local regional, los pacientes que recibieron dosis por arriba de los 66 Gy el 50% (1) tuvo beneficio en control local regional y 50% (1) sin control local regional este ultimo solo se realizo toma de biopsia por lo que al no ser candidato al tratamiento primario de la enfermedad no tuvo beneficio en control local.

El principal sitio de recurrencia distante fue el pulmonar con el 33.3 % y el óseo con un 14.3 %.

El tiempo medio de inicio de tratamiento fue de 10.8 meses y solo el 14.3% inicio dentro de los 2 meses posterior a la cirugía, por lo que pudo influir en disminución del control locorregional en nuestra población.

Conclusión

El presente estudio muestra resultados favorables de control locorregional en el grupo de pacientes intervenidos quirúrgicamente sin residual y residual microscópico post operados que recibieron radioterapia adyuvante. Los resultados son parciales y no son determinantes debido al tiempo de seguimiento y tamaño de la muestra.

Por el contrario, se observa de manera evidente que el grupo de pacientes no quirúrgicos quienes solo recibieron radioterapia no obtienen beneficio en cuanto control locorregional.

Las debilidades del estudio derivan del bajo número de casos sin embargo constituye una línea de investigación e incluso la posibilidad de realizar un estudio pronóstico que incluya modelos univariados, bivariados y multivariados para establecer el riesgo de recaída y progresión.

En el presente estudio esto no fue realizado debido que se requiere al menos 10 eventos por variable para su elaboración.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA
COMITÉ LOCAL DE ETICA EN INVESTIGACIÓN

CARTA CONFIDENCIALIDAD PARA INVESTIGADORES/AS, y/o CO-
INVESTIGADORES/AS

Ciudad de México, a 22 de Julio de 2019

Yo Adriel García Carro investigador/a del HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI, INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL, hago constar, en relación al protocolo No. F-2019-3602-011 titulado:

Control locoregional en pacientes con carcinoma medular de tiroides tratados con radioterapia en el Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI

que me comprometo a resguardar, mantener la confidencialidad y no hacer mal uso de los documentos, expedientes, reportes, estudios, actas, resoluciones, oficios, correspondencia, acuerdos, contratos, convenios, archivos físicos y/o electrónicos de información recabada, estadísticas o bien, cualquier otro registro o información relacionada con el estudio mencionado a mi cargo, o en el cual participo como co-investigador/a, así como a no difundir, distribuir o comercializar con los datos personales contenidos en los sistemas de información, desarrollados en la ejecución del mismo.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones civiles, penales o administrativas que procedan de conformidad con lo dispuesto en la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental, la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y el Código Penal del Distrito Federal, y sus correlativas en las entidades federativas, a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, y demás disposiciones aplicables en la materia.

Atentamente


Dr. Adriel García Carro

(firma y nombre del Investigador/a)

**CARTA COMPROMISO DE CONFIDENCIALIDAD DESEMPEÑANDO FUNCIONES
COMO: Revisor(a) De Expedientes Clínicos/Otros)**

Yo, Adriel García Carro, en mi carácter de REVISOR(A) DE EXPEDIENTES CLÍNICOS, entiendo y asumo que, de acuerdo al Art. 18, del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, es mi obligación respetar la privacidad del individuo y mantener la confidencialidad de la información que se derive de mi participación en el estudio: **Control locoregional en pacientes con carcinomas medular de tiroides tratados con radioterapia en el Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI**

y cuyo(a) investigador(a) responsable es **Dr. Rubén Figueroa Aragón**

Asimismo, entiendo que este documento se deriva del cumplimiento del Art. 14 1 de la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares a la que está obligado todo(a) investigador(a).

Por lo anterior, me comprometo a no comentar ni compartir información obtenida a través del estudio mencionado, con personas ajenas a la investigación, ya sea dentro o fuera del sitio de trabajo, con pleno conocimiento de que la violación a los artículos antes mencionados es una causal de despido de mis funciones.

<u>Dr. Adriel García Carro</u>		<u>22/07/2019</u>
(Nombre)	(Firma)	(Fecha)

1 "El responsable velará por el cumplimiento de los principios de protección de datos personales establecidos por esta Ley, debiendo adoptar las medidas necesarias para su aplicación. Lo anterior aplicará aún y cuando estos datos fueren tratados por un tercero a solicitud del responsable. El responsable deberá tomar las medidas necesarias y suficientes para garantizar que el aviso de privacidad dado a conocer al titular, sea respetado en todo momento por él o por terceros con los que guarde alguna relación jurídica"

Bibliografía

1. Call JA, Caudill JS, McIver B, Foote RL 2013 A role for radiotherapy in the management of advanced medullary thyroid carcinoma: the mayo clinic experience. *Rare Tumors* volume 5: e37.
2. SINAIS/SINAVE/DGE/SALUD. (2011). Perfil epidemiológico de los tumores malignos en México. México, Distrito federal.
3. Williams ED 1966 Histogenesis of medullary carcinoma of the thyroid. *J Clin Pathol* 19:114–118.
4. T. D. Nguyen. (1992). Results of postoperative radiation therapy in medullary carcinoma of the thyroid: A retrospective study by the French Federation of Cancer Institutes - The Radiotherapy Cooperative Group. Elsevier Science Publishers, 23, 1-5.
5. Pachnis V, Mankoo B, Costantini F 1993 Expression of the c-ret proto-oncogene during mouse embryogenesis. *Development* 119:1005–1017.
6. Zordan P, Tavella S, Brizzolara A, Biticchi R, Ceccherini I, Garofalo S, Ravazzolo R, Bocciardi R 2006 The immediate upstream sequence of the mouse Ret gene controls tissue-specific expression in transgenic mice. *Int J Mol Med* 18:601–608.
7. Takahashi M, Ritz J, Cooper GM 1985 Activation of a novel human transforming gene, ret, by DNA rearrangement. *Cell* 42:581–588.
8. Moura MM, Cavaco BM, Pinto AE, Leite V 2011 High prevalence of RAS mutations in RET-negative sporadic medullary thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 96: E863– E868.
9. Boichard A, Croux L, Al Ghuzlan A, Broutin S, Dupuy C, Leboulleux S, Schlumberger M, Bidart JM, Lacroix L 2012 Somatic RAS mutations occur in a large proportion of sporadic RET-negative medullary thyroid carcinomas and extend to a previously unidentified exon. *J Clin Endocrinol Metab* 97: E2031–E2035.
10. Ciampi R, Mian C, Fugazzola L, Cosci B, Romei C, Barollo S, Cirello V, Bottici V, Marconcini G, Rosa PM, Borrello MG, Basolo F, Ugolini C, Materazzi G, Pinchera A, Elisei R 2013 Evidence of a low prevalence of RAS mutations in a large medullary thyroid cancer series. *Thyroid* 23:50–57.
11. Leboulleux S, Baudin E, Travagli JP, Schlumberger M 2004 Medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol* 61: 299–310.

12. Machens A, Hinze R, Thomusch O, Dralle H 2002 Pattern of nodal metastasis for primary and reoperative thyroid cancer. *World J Surg* 26:22–28.
13. Moley JF 2010 Medullary thyroid carcinoma: management of lymph node metastases. *J Natl Compr Canc Netw* 8:549–556.
14. Modigliani E, Cohen R, Campos JM, Conte-Devolx B, Maes B, Boneu A, Schlumberger M, Bigorgne JC, Dumontier P, Leclerc L, Corcuff B, Guilhem I 1998 Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients. The GETC Study Group. *Groupe d'étude des tumeurs a calcitonine. Clin Endocrinol (Oxf)* 48:265–273.
15. American Thyroid Association. (2015). Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma. Volume 25, 567-610
16. Gagel RF, Levy ML, Donovan DT, Alford BR, Wheeler T, Tschen JA 1989 Multiple endocrine neoplasia type 2^a associated with cutaneous lichen amyloidosis. *Ann Intern Med* 111:802–806.
17. U, Fugazzola L, Cambiaghi S, Pritelli C, Alessi E, Cortelazzi D, Gangi E, Beck- Peccoz P 2003 Frequent association between MEN 2A and CLA. *Clin Endocrinol (Oxf)* 59:156–161.
18. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck- Peccoz P, Bordi C, Conte-Devolx B, Falchetti A, Gheri RG, Libroia A, Lips CJ, Lombardi G, Mannelli M, Pacini F, Ponder BA, Raue F, Skogseid B, Tamburrano G, Thakker RV, Thompson NW, Tomassetti P, Tonelli F, Wells SA Jr, Marx SJ 2001 Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 86:5658–5671.
19. Eng C, Clayton D, Schuffenecker I, Lenoir G, Cote G, Gagel RF, van Amstel HK, Lips CJ, Nishisho I, Takai SI, Marsh DJ, Robinson BG, Frank-Raue K, Raue F, Xue F, Noll WW, Romei C, Pacini F, Fink M, Niederle B, Zedenius J, Nordenskjold M, Komminoth P, Hendy GN, Mulligan LM, et al. 1996 The relationship between specific RET proto-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. International RET mutation consortium analysis. *JAMA* 276:1575– 1579.
20. Cancer of the Thyroid Invasive: Trends in SEER Incidence and U.S. Mortality Using the Joinpoint Regression Program, 1975–2011(SEER) Stat version 8.1.2 Rate Session. (Access the SEER 18 database at www.seer.cancer.gov). Incidence - SEER 18 Regs Research Data + Hurricane Katrina Impacted Louisiana Cases, Nov 596 WELLS ET AL. 2012 Sub (2000–2010) < Katrina/Rita Population Adjustment > - Linked to County Attributes - Total U.S., 1969– 2011 Counties, National Cancer Institute,

21. Williams ED, Pollock DJ 1966 Multiple mucosal neuromata with endocrine tumours: a syndrome allied to von Recklinghausen's disease. *J Pathol Bacteriol* 91:71–80.
22. Schimke RN, Hartmann WH, Prout TE, Rimoin DL 1968 Syndrome of bilateral pheochromocytoma, medullary thyroid carcinoma and multiple neuromas. A possible regulatory defect in the differentiation of chromaffin tissue. *N Engl J Med* 279:1–7.
23. Gorlin RJ, Sedano HO, Vickers RA, Cervenka J 1968 Multiple mucosal neuromas, pheochromocytoma and medullary carcinoma of the thyroid—a syndrome. *Cancer* 22:293–299.
24. Smith VV, Eng C, Milla PJ 1999 Intestinal ganglioneuromatosis and multiple endocrine neoplasia type 2B: implications for treatment. *Gut* 45:143–146.
25. Cohen MS, Phay JE, Albinson C, DeBenedetti MK, Skinner MA, Lairmore TC, Doherty GM, Balfe DM, Wells SA Jr, Moley JF 2002 Gastrointestinal manifestations of multiple endocrine neoplasia type 2. *Ann Surg* 235:648–654; discussion 654–655.
26. Waguespack SG, Rich TA, Perrier ND, Jimenez C, Cote GJ 2011 Management of medullary thyroid carcinoma and MEN2 syndromes in childhood. *Nat Rev Endocrinol* 7: 596–607.
27. Khurana R, Agarwal A, Bajpai VK, Verma N, Sharma AK, Gupta RP, Madhusudan KP 2004 Unraveling the amyloid associated with human medullary thyroid carcinoma. *Endocrinology* 145:5465–5470.
28. Brierley J, Tsang R, Simpson WJ, Gospodarowicz M, Sutcliffe S, Panzarella T 1996 Medullary thyroid cancer: analyses of survival and prognostic factors and the role of radiation therapy in local control. *Thyroid* 6:305–310.
29. Fife KM, Bower M, Harmer CL 1996 Medullary thyroid cancer: the role of radiotherapy in local control. *Eur J Surg Oncol* 22:588–591.
30. Schwartz DL, Rana V, Shaw S, Yazbeck C, Ang KK, Morrison WH, Rosenthal DI, Hoff A, Evans DB, Clayman GL, Garden AS, Sherman SI 2008 Postoperative radiotherapy for advanced medullary thyroid cancer—local disease control in the modern era. *Head Neck* 30:883–888.
31. Terezakis SA, Lee NY 2010 The role of radiation therapy in the treatment of medullary thyroid cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 8:532–540; quiz 541.

32. Martinez SR, Beal SH, Chen A, Chen SL, Schneider PD 2010 Adjuvant external beam radiation for medullary thyroid carcinoma. *J Surg Oncol* 102:175–178.
33. Call JA, Caudill JS, McIver B, Foote RL 2013 A role for radiotherapy in the management of advanced medullary thyroid carcinoma: the mayo clinic experience. *Rare Tumors* 5: e37.
34. Koopmans KP, de Groot JW, Plukker JT, de Vries EG, Kema IP, Sluiter WJ, Jager PL, Links TP 2008 18F-dihydroxyphenylalanine PET in patients with biochemical evidence of medullary thyroid cancer: relation to tumor differentiation. *J Nucl Med* 49:524–531.
35. Szakall S Jr, Esik O, Bajzik G, Repa I, Dabasi G, Sinkovics I, Agoston P, Tron L 2002 18F-FDG PET detection of lymph node metastases in medullary thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 43:66–71.
36. Gourgiotis L, Sarlis NJ, Reynolds JC, VanWaes C, Merino MJ, Pacak K 2003 Localization of medullary thyroid carcinoma metastasis in a multiple endocrine neoplasia type 2A patient by 6-[18F]-fluorodopamine positron emission tomography. *J Clin Endocrinol Metab* 88:637– 641.
37. Hoegerle S, Altehoefer C, Ghanem N, Brink I, Moser E, Nitzsche E 2001 18F-DOPA positron emission tomography for tumour detection in patients with medullary thyroid carcinoma and elevated calcitonin levels. *Eur J Nucl Med* 28:64–71.
38. Rubello D, Rampin L, Nanni C, Banti E, Ferdeghini M, Fanti S, Al-Nahhas A, Gross MD 2008 The role of 18FFDG PET/CT in detecting metastatic deposits of recurrent medullary thyroid carcinoma: a prospective study. *Eur J Surg Oncol* 34:581–586.
39. Ong SC, Schoder H, Patel SG, Tabangay-Lim IM, Doddamane I, Gonen M, Shaha AR, Tuttle RM, Shah JP, Larson SM 2007 Diagnostic accuracy of 18F-FDG PET in restaging patients with medullary thyroid carcinoma and elevated calcitonin levels. *J Nucl Med* 48:501–507.
40. National Comprehensive Cancer Network versión 2.2019. Thyroid Carcinoma – Medullary Carcinoma. MEDU -5
41. Therasse P, G. Arbusck S, A. Eisenhauer E, Wanders J, Kaplan R, Rubinstein L, Verweij J, Van Glabbeke M, Van Oosterom A.T, Christian M.C, Gwyther S. . (2000). *New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors. Journal of the National Cancer Institute, Vol. 92, No. 3*

42. Hoie J, Jorgensen O, Stenwig A, Langmark F. Medullary thyroid cancer in Norway. A 30-year experience. Acta Chir Scand 1988; 154: 339-43

43. N.P. Rowell The role of external beam radiotherapy in the management of medullary carcinoma of the Thyroid: A systematic review, Consultant in Clinical Oncology, Kent Oncology Centre, Maidstone Hospital UK, April 2019