

# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

---



DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI  
“DR. BERNARDO SEPULVEDA”

## TÍTULO

Correlación del SPECT/CT y de la tiroglobulina sérica en  
pacientes con diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides  
posterior a un año de tratamiento con  $^{131}\text{I}$ .

## TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA  
EN LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA NUCLEAR

## PRESENTA:

DRA. ALICIA ARELI BAUTISTA TEJEDA

## TUTOR PRINCIPAL:

DR. JORGE IVÁN GONZÁLEZ DÍAZ

## CO-TUTOR:

DR. JUAN SOTO ANDONAEGUI





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.

Correlación del SPECT/CT y de la tiroglobulina sérica en pacientes con diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides posterior a un año de tratamiento con <sup>131</sup>I.

DOCTORA  
VICTORIA MENDOZA ZUBIETA  
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTOR  
DR. JORGE IVÁN GONZÁLEZ DÍAZ  
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD

DOCTOR  
JORGE IVÁN GONZÁLEZ DÍAZ  
JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA NUCLEAR Y PROFESOR ADJUNTO DE LA ESPECIALIDAD

DOCTOR  
JUAN SOTO ANDONAEGUI  
*PROFESOR ADJUNTO DE LA ESPECIALIDAD*

## ACTA DEL COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACION

SIRELCIS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



### Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3601**.  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS **17 CI 09 015 034**  
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CET 023 2017082**

FECHA **Martes, 06 de julio de 2021**

**M.C. JORGE IVAN GONZALEZ DIAZ**

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Correlación del SPECT/CT y de la Tiroglobulina sérica en pacientes con diagnóstico de cáncer papilar de tiroides posterior a un año de tratamiento con 131I** 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-2021-3601-124

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, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

**Dr. Carlos Freddy Cuevas García**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Imprimir

**IMSS**  
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

## **AGRADECIMIENTOS**

**Al jefe del servicio Dr. Jorge Iván González Díaz y al Dr. Juan Soto Andonaegui por su apoyo brindado para la realización de la tesis y por sus enseñanzas; así como a todos los profesores y personal que laboran en el servicio de medicina nuclear, por estos años de mi especialidad.**

## **DEDICATORIAS**

*A MI FAMILIA POR SIEMPRE ESTAR CONMIGO*

## ÍNDICE

1.	Resumen .....	6
2.	Antecedentes.....	8
3.	Planteamiento del problema.....	28
4.	Justificación .....	29
5.	Pregunta de investigación.....	29
6.	Hipótesis.....	29
7.	Objetivo .....	30
8.	Pacientes y métodos .....	30
9.	Diseño del estudio .....	31
10.	Criterios de selección .....	32
11.	Tamaño de muestra y análisis estadístico.....	32
12.	Definición de variables .....	33
13.	Consideraciones éticas .....	33
14.	Resultados .....	35
15.	Discusión.....	42
16.	Conclusión .....	44
17.	Referencias.....	44
18.	Anexos.....	48

## 1. Resumen

**INTRODUCCIÓN:** El cáncer papilar de tiroides es el tipo histológico más frecuente de cáncer diferenciado de tiroides. El tratamiento inicial consiste en la resección quirúrgica de la tumoración, posteriormente los pacientes candidatos reciben dosis terapéutica con  $^{131}\text{I}$ , cuyo objetivo principal es la eliminación de cualquier remanente tiroideo. El seguimiento adecuado de los pacientes posterior al tratamiento es la monitorización bioquímica y por imagen para ofrecen un tratamiento oportuno en caso de recurrencia o persistencia de la enfermedad.

**OBJETIVO:** Conocer la correlación entre el SPECT/CT y de la tiroglobulina sérica en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides, previo y un año después del tratamiento con  $^{131}\text{I}$ .

**PACIENTES Y MÉTODOS:** El estudio retrospectivo, observacional, transversal. Se incluyeron a pacientes derechohabientes del IMSS con diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides, con tiroidectomía total  $\pm$  linfadenectomía, y que posteriormente a esto recibieron tratamiento con  $^{131}\text{I}$ ; a los cuales se les realizó SPECT/CT post-dosis con seguimiento de Tg sérica posterior la administración de radioyodo y un año después.

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO:** Los análisis estadísticos se realizaron con el software SPSS y Excel. Los valores cuantitativos se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar o mediana y rango según corresponda. Para los análisis de correlación bivalente, se calcularon los coeficientes de correlación Pearson.

**RESULTADOS:** Se revisaron 136 expedientes, 85% mujeres, con un rango de edad entre 18 a 83 años (media 45). La Tg post-dosis se adquirió con una media de 67.9 días y la Tg de un año con una media de 359.35 días. El número de lesiones presentó una correlación positiva moderada con los niveles de Tg sérica al año.

**CONCLUSIÓN:** En el estudio se encontró que existe correlación entre el número de lesiones con la tiroglobulina sérica medida un año posterior a la administración de la dosis de  $^{131}\text{I}$ .

**PALABRAS CLAVE:** Rastreo  $^{131}\text{I}$ , SPECT/CT, cáncer diferenciado de tiroides, post-dosis, Tg.

1. DATOS DEL ALUMNO	
APELLIDO PATERNO	BAUTISTA
APELLIDO MATERNO	TEJEDA
NOMBRE	ALICIA ARELI
TELÉFONO	4435284903
UNIVERSIDAD	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD O ESCUELA	FACULTAD DE MEDICINA
CARRERA/ESPECIALIDAD	MEDICINA NUCLEAR
NO. DE CUENTA	51922192-7
CORREO ELECTRÓNICO	alicia.baute26@gmail.com
2. DATOS DEL TUTOR	
TUTOR:	DR. JORGE IVÁN GONZÁLEZ DÍAZ Especialista en Medicina Nuclear Alta especialidad en PET/CT Maestría en administración hospitalaria Jefe del Servicio de Medicina Nuclear Hospital de Especialidades. Centro Médico Siglo XXI. Teléfono 56276900 ext- 21306 y 21462 e-mail: <a href="mailto:drjorgeivan81@gmail.com">drjorgeivan81@gmail.com</a>
CO-TUTOR	DR. JUAN SOTO ANDONAEGUI Especialista en Medicina Nuclear Alta especialidad en PET/CT Profesor adjunto del servicio de Medicina Nuclear Hospital de Especialidades. Centro Médico Siglo XXI. Teléfono 56276900 ext- 21306 y 21462 e-mail: <a href="mailto:nucleardr@hotmail.com">nucleardr@hotmail.com</a>
3. DATOS DE LA TESIS	
TÍTULO	Correlación del SPECT/CT y de la Tiroglobulina sérica en pacientes con diagnóstico de cáncer papilar de tiroides posterior a un año de tratamiento con <sup>131</sup> I
NO. DE PÁGINAS	48
AÑO	2021
NÚMERO DE REGISTRO	R-2021-3601-124



## 2. Antecedentes

### Introducción

El cáncer de tiroides tiene un amplio espectro de morfologías y comportamientos que incluyen los tumores más comunes e indolentes, así como las neoplasias malignas más agresivas y rápidamente letales. (1)

### Epidemiología

El cáncer de tiroides es la neoplasia endocrina más común y el cáncer de más rápido crecimiento en los Estados Unidos. Es más común en mujeres, con una proporción de mujeres a hombres de 3: 1 en la mayoría de las regiones geográficas y grupos demográficos, y es el quinto cáncer más común en mujeres.(2)

En el año 2020, el Observatorio Global del Cáncer (GCO, por sus siglas en inglés: *Global Cancer Observatory*), perteneciente a la Organización Mundial de la salud (OMS), reportó que en México existen 11,227 nuevos casos de cáncer de tiroides, colocándose en el 4to tipo de cáncer más frecuente en la población en general; siendo el género femenino el más afectado al presentar 9,142 nuevos casos. Se estimó una mortalidad del 1.1% (956 casos).(3)

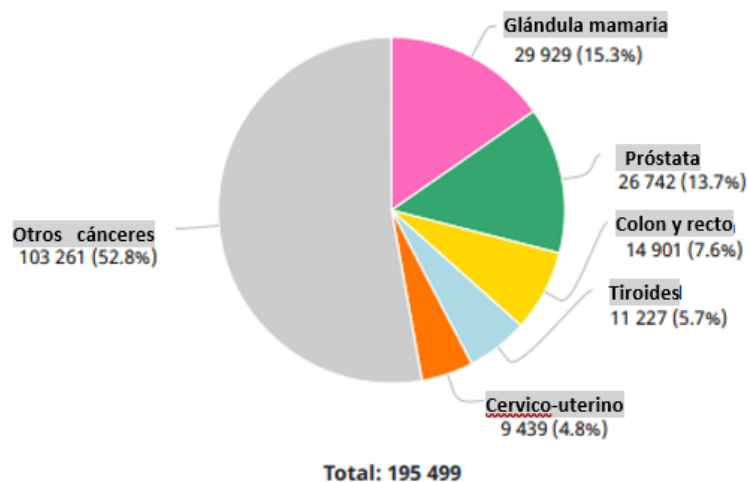


Figura 1.- Número de nuevos casos en el 2020, ambos sexos, todas las edades (3)

El cáncer de tiroides afecta a una población más joven, en comparación que la mayoría de las otras neoplasias, con una mediana de edad al momento del diagnóstico de 51 años, y el 43% de los casos incidentes ocurren en pacientes entre 45 y 64 años.(2)

## **Factores de riesgo**

Los factores de riesgo establecidos para el cáncer de tiroides incluyen la exposición a radiación ionizante, antecedentes familiares, sexo, obesidad y consumo de alcohol y tabaco.(2)

- Radiación ionizante: la exposición a radiaciones ionizantes ambientales, de diagnóstico y terapéuticas en la infancia y la adolescencia es un factor de riesgo bien establecido para el cáncer papilar de tiroides. Esta asociación se evaluó en estudios de casos y controles basados en la población de adolescentes expuestos a radiación después del accidente de Chernobyl, en los que se demostró una respuesta de exposición dependiente de la dosis al riesgo de carcinoma de tiroides, y en aquellos expuestos como resultado de los bombardeos atómicos de Hiroshima y Nagasaki. El riesgo de desarrollar cáncer de tiroides aumenta con la edad de exposición, alcanza su punto máximo de 15 a 19 años después de la exposición y persiste durante más de 40 años después del evento de exposición.(2,4)
- Exposiciones ambientales y del paciente: los antecedentes familiares de cáncer de tiroides en familiares de primer grado se asocian con un riesgo 10 veces mayor de cáncer de tiroides no medular según un gran estudio de casos y controles de Canadá.(5)

## **Clasificación histopatológica y genómica**

La clasificación de los cánceres de tiroides ha sufrido múltiples alteraciones durante el último siglo. En 1953, el Instituto de patología de las fuerzas armadas publicó la primera clasificación de los cánceres de tiroides (Tabla 1), la cual era una clasificación muy simple que los dividía en patología benigna y maligna. (1)

Benignos		Adenoma folicular Cistoadenoma papilar
	Diferenciado	Carcinoma folicular Carcinoma papilar
	No diferenciado	Carcinoma anaplásico

Tabla 1.- Clasificación de las neoplasias primarias de tiroides que derivan de la célula folicular publicada en 1953. (1)

Sin embargo, los tumores clasificados como “cistoadenomas papilares”, se hizo evidente que casi cualquier tumor con arquitectura papilar podía hacer metástasis. Así, se cuestionó la existencia de un tumor papilar verdaderamente benigno y se propuso que todas las neoplasias papilares se clasificaran como malignas. (1)

Hasta 1980’s se reconoció los carcinomas de tiroides poco diferenciados; como raros pero agresivos, lo cuales no estaban completamente desdiferenciados pero era igual de letales que los anaplásicos. (1) A lo largo de los años la clasificación ha sufrido diferentes modificaciones la más reciente es la propuesta en el 2017 por la Organización mundial de la salud (OMS), la cual distingue 4 tipos principales de Cáncer Diferenciado de Tiroides (CDT), que derivan de las células tiroideas epiteliales. El primero es en Cáncer Papilar de Tiroides (CPT), el cual es la forma más frecuente de presentación del cáncer de tiroides, representa >85% de los casos. El segundo es el Cáncer Folicular de Tiroides (CFT). El tercero y cuarto son el Cáncer de las células de Hürthle y el Cáncer tiroideo poco diferenciado. (6)

En México en un estudio realizado por Palme et al. reportaron que de un total de 574 pacientes (115 masculinos, 459 femeninas; con una edad media de 42 años (rango de 9 a 92 años) se identificó un diagnóstica histopatológico final; 468 pacientes con carcinoma papilar, 76 pacientes con carcinoma folicular y 30 pacientes con una mezcla. (7)

Benignos	Adenoma folicular	
Borderline/ incierto	Tumor hialinizante	trabecular

	Otros tumores encapsulados con patrón folicular	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumor folicular de UMP</li> <li>• Tumores bien diferenciados de UMP</li> <li>• NIFTP</li> </ul>
Malignos	Cáncer papilar de tiroides (CPT)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carcinoma papilar</li> <li>• Variante folicular</li> <li>• Variante encapsulada</li> <li>• Microcarcinoma papilar</li> <li>• Variante de células columnares</li> <li>• Variante de células altas</li> <li>• Variante oncocítica</li> </ul>
	Cáncer folicular de tiroides (CFT)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mínimamente invasivo</li> <li>• Encapsulado, angioinvasivo</li> <li>• Ampliamente invasivo</li> </ul>
	Tumores de las células de Hürthle (oncocíticos)	Carcinoma de células de Hürtle
	Carcinomas de tiroides poco diferenciado	
	Carcinoma anaplásico de tiroides	

Tabla 2.- Clasificación de la Organización Mundial de la Salud 2017: Neoplasias primarias de la tiroides, provenientes de la célula folicular. UMP (por sus siglas en inglés uncertain malignant potential), NIFPT (por sus siglas en inglés Non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary like nuclear features). (1)

La OMS y la guía de la Asociación Americana de la Tiroides (ATA por sus siglas en inglés American Thyroid Association) para el cáncer de tiroides diferenciado (CDT), es decir, carcinoma papilar de tiroides (CPT) y carcinoma folicular de tiroides (CFT), destacan una variedad de hallazgos patológicos que influirán en la estratificación del riesgo, el tratamiento adyuvante y el seguimiento. (8,9) Es decir, se ha convertido del interés del médico clínico en conocer la variante histopatológica. La palabra "variante" se usa para referirse a una forma o versión de algo que difiere en algún aspecto de un estándar. En general, las variantes se pueden asociar con un comportamiento más agresivo o indolente, algunos pueden estar relacionados con una presentación clínica específica; algunos representan hallazgos relacionados con una alteración genética subyacente.

Para completar el diagnóstico de cada paciente es de suma importancia conocer las características genéticas de cada paciente. En los CPT, la mutación puntual BRAFV600E es la

alteración más frecuente que se encuentra en el 45-60% de los pacientes, seguida de las mutaciones puntuales del promotor RAS y luego TERT. Además, las fusiones de genes que involucran a RET, NTRK1, NTRK2, NTRK3, ALK y BRAF se encuentran en el 15% de las muestras de tumores. En CFT, las mutaciones RAS son las más frecuentes (25%), seguidas de las alteraciones en EIF1AX y PTEN por mutaciones puntuales. En el cáncer de células de Hürthle, el espectro de mutaciones es diferente, con frecuentes mutaciones del complejo I del ADN mitocondrial. Finalmente, en los cánceres de tiroides poco diferenciados, la densidad de mutaciones es mayor; las mutaciones puntuales más frecuentes se encuentran en BRAF y RAS, y también se encuentran mutaciones en EIF1AX, PIK3CA, PTEN, TP53 y el promotor TERT. (1)

El cáncer diferenciado más frecuente el carcinoma papilar, es por lo que será el objeto de nuestro estudio.

## Indicadores pronósticos

Durante los años se han desarrollado diferentes sistemas para la creación de un índice pronóstico; el sistema original creado por la Organización Europea para la Investigación sobre el Tratamiento del Cáncer (EORTC) se contrasta con otros seis esquemas desarrollados en los Estados Unidos y descritos durante 1987 a 1998 (Tabla 3). Es de destacar que todos estos esquemas de pronóstico incluyen invasión extratiroidea y afectación metastásica a distancia. Casi todos incluyen el tamaño del tumor y la mayoría tiene en cuenta el tipo histológico. Algunos consideran las lesiones metastásicas ganglionares y el sexo del paciente. Algunos incluyen el grado histológico y la presencia de tumores múltiples (más de tres). Sólo un esquema (MACIS) incluye la presencia de enfermedad residual macroscópica después de la resección quirúrgica primaria.(10)

Variable Pronóstica	EORTC (1979)	AGES (1987)	AMES (1988)	MACIS (1993)	OSU (1994)		MSKCC (1995)	NTCTS (1998)
	Factores del paciente							
Edad	x	x	x	x	-		x	x
Sexo	x	-	x	-	-		-	-

Factores del tumor							
Tamaño	-	x	x	x	x	x	x
Multicentricidad	-	-	-	-	x	-	x
Grado histológico	-	x	-	-	-	x	-
Tipo histológico	x	y	x	y	-	x	x
Invasión extratiroidea	x	x	x	x	x	x	x
Lesión metastásica nodal	-	-	-	-	x	x	x
Lesión metastásica distal	x	x	x	x	x	x	x
Factores operativos							
Resección incompleta	-	-	-	x	-	-	-
	x = variable utilizada para definir el grupo de riesgo y = esquema ideado para CPT - = variable no utilizada EORTC = Organización europea para la investigación sobre el tratamiento del cáncer EDADES = edad del paciente, grado histológico del tumor, extensión del tumor (invasión extratiroidea o metástasis a distancia) y tamaño del tumor primario AMES = edad del paciente, presencia de metástasis a distancia, extensión y tamaño del tumor primario MACIS = metástasis, edad del paciente, integridad de la resección, invasión local y tamaño del tumor OSU = Universidad Estatal de Ohio MSKCC = Centro Oncológico Memorial Sloan-Kettering NTCTCS = Estudio cooperativo nacional sobre el tratamiento del cáncer de tiroides						

Tabla 3.- Componentes de los esquemas de pronóstico utilizados para definir categorías de grupos de riesgo en pacientes con Cáncer Diferenciado de Tiroides.

Actualmente para las clasificaciones pronósticas de CDT, utilizan dos criterios de valoración de riesgo; uno es el riesgo de muerte relacionada con el cáncer estimado por la clasificación TNM; la cual se puede realizar previo y posterior al tratamiento. El segundo es el riesgo de recurrencia estructural estimado por la estratificación de riesgo de la ATA, y se realiza posterior al tratamiento. (6)

TUMOR (T)	
Categoría	Criterios
TX	Tumor primario no puede ser evaluado
T0	Sin evidencia de tumor primario
T1	Tumor $\leq 2$ cm en su dimensión más larga
T1a	Tumor $\leq 1$ cm en su dimensión más larga
T1b	Tumor $>1$ cm en su dimensión más larga limitada la tiroides
T2	Tumor $>2$ cm, pero $\leq 4$ cm en su dimensión más larga limitada a tiroides
T3	Tumor $>4$ cm limitada a tiroides o extensión extratiroidea que invade solo los músculos de la correa
T3a	Tumor $>4$ cm con limitación en la tiroides
T3b	Extensión extratiroidea que invade músculos de la corredera (esternohioideo, esternotiroideo, tirohioideo u omohioideo), con cualquier tamaño tiroideo
T4	Incluye extensión extratiroidea
T4a	Invasión a tejidos blandos subcutáneos, laringe, tráquea, esófago o nervio recurrente laríngeo de cualquier tamaño tumoral.
T4b	Invasión de la fascia prevertebral o involucro de la arteria carótida o vasos mediastinales de cualquier tamaño tumoral.
NÓDULOS LINFÁTICOS REGIONALES (N)	
NX	Nódulos linfáticos regionales no se pueden evaluar
N0	Sin evidencia de metástasis en nódulos linfáticos regionales
N0a	Uno o más nódulos linfáticos regionales confirmados citológica o histológicamente
N0b	Sin evidencia clínica o radiológica de metástasis en nódulos linfáticos locorregionales
N1	Metástasis a nódulos regionales
N1a	Metástasis a nivel VI y VII (pretraqueal, paratraqueal, o prefaríngeo, o mediastinal superior). Puede ser uni o bilateral.
N1b	Metástasis a uni, bi o contralateral en los nódulos linfáticos del cuello (niveles I, II, III, IV o V).
METASTÁSIS (M)	
M0	Sin metástasis distantes.
M1	Con metástasis distantes.

Tabla 4.- Definiciones de la TNM por el Comité Conjunto Americano sobre Cáncer 8va edición (por sus siglas en ingles. American Joint Committee on Cancer AJCC). (11)

Estadio de la enfermedad	Tamaño del tumor	Involucro nodular	Metástasis	Riesgo de muerte relacionada con el cáncer de tiroides a los 10 años (%)
<b>Pacientes &lt;45 años</b>				
I	Cualquier T	Cualquier N	M0	<2
II	Cualquier T	Cualquier N	M1	~5
<b>Pacientes <math>\geq 45</math> años</b>				
I	T1 o T2	N0 o Nx	M0	<2
II	T1 o T2	N1	M0	~5
	T3a o T3b	Cualquier N	M0	~5

III	T4a	Cualquier N	M0	5 – 20
IVa	T4b	Cualquier N	M0	>50
IVb	Cualquier T	Cualquier N	M1	>80

Tabla 5.- Clasificación para el riesgo de muerte relacionada con el cáncer de tiroides AJCC-TNM. (6)

Las clasificaciones de pronóstico TNM y ATA se basan en parámetros que están disponibles en el momento de la cirugía inicial y pueden orientar la extensión del tratamiento inicial. (6)

## Tratamiento

El cáncer diferenciado de tiroides tiene un manejo multidisciplinario entre cirugía, endocrinología, patología y medicina nuclear. El enfoque terapéutico es individualizado y adaptado al riesgo.

## Cirugía

Es fundamental una evaluación preoperatoria para evaluar el riesgo potencial de complicaciones. Las dos complicaciones más comunes específicas de la tiroidectomía incluyen lesión del nervio laríngeo recurrente e hipocalcemia posoperatoria.

La discusión sobre el alcance apropiado de la resección quirúrgica para el cáncer de tiroides recién diagnosticado sigue siendo polémica. La optimización del tratamiento inicial requiere considerar el riesgo potencialmente mayor de enfermedad recurrente asociado con una cirugía primaria menos agresiva frente a la calidad de vida potencialmente comprometida como resultado de una mayor tasa de complicaciones asociadas con una cirugía más agresiva (incluida la lesión del nervio laríngeo recurrente y el hipoparatiroidismo). Las discusiones más polémicas involucran el papel de la tiroidectomía para pacientes con microcarcinoma papilar de tiroides, definido como cáncer de tiroides que mide  $\leq 1$  cm, en comparación con la vigilancia activa y la extensión óptima de la tiroidectomía (lobectomía tiroidea versus tiroidectomía total) para pacientes con cáncer de tiroides de bajo riesgo (tumores T1-T2 sin evidencia clínica de metástasis en los ganglios linfáticos).(12)



La ATA recomienda que para pacientes con cáncer <1 cm sin extensión extratiroidea y cN0 el procedimiento quirúrgico inicial debería ser lobectomía al menos que existan indicaciones de cambiar retirar el lóbulo contralateral. La lobectomía se recomienda en tumores pequeños, unifocales, carcinomas intratiroideos, en ausencia de radiación previa en cabeza y cuello, antecedente familiar de carcinoma tiroideo, o metástasis ganglionares cervicales clínicamente detectables. Para tumores >1 cm y < 4 cm sin extensión extratiroidea sin evidencia clínica de metástasis ganglionares (cN0), puede ser un procedimiento uni o bilateral. La lobectomía tiroidea sola puede ser un tratamiento inicial suficiente para los carcinomas papilares y foliculares de bajo riesgo; sin embargo, el equipo de tratamiento puede optar por la tiroidectomía total para permitir la terapia con RAI (radioyodo) o para mejorar el seguimiento según las características de la enfermedad y / o las preferencias del paciente. Para pacientes con cáncer de tiroides > 4 cm, o con extensión extratiroidea macroscópica (T4 clínico), o enfermedad metastásica a ganglios regionales (N1 clínico) o sitios distantes (M1 clínico), el procedimiento quirúrgico inicial debe incluir un total o casi total tiroidectomía y extirpación macroscópica de todos los tumores primarios, a menos que existan contraindicaciones para este procedimiento. (9,13)

### **Ablación con $^{131}\text{I}$ (radioyodo)**

El  $^{131}\text{I}$  se produce en reactores nucleares por irradiación de neutrones de dióxido de telurio y durante la fisión del uranio. La vida media física del  $^{131}\text{I}$  es 8.02 días.  $\beta$ -partículas son emitidas por átomos de  $^{131}\text{I}$  con varias energías, siendo la energía máxima de 606 keV y la energía media de 191 keV. Después de la emisión de una  $\beta$ -partícula, el átomo de  $^{131}\text{I}$  sufre un ajuste adicional con la emisión de rayos- $\gamma$ . Las radiaciones- $\gamma$  principales son de 364 y 637 keV. (14,15)

A medida que la radiación ionizante pierde su energía, interrumpe los enlaces químicos en toda la célula, lo que inflige un daño devastador en la molécula de ADN y desencadena la disfunción celular y, en última instancia, la muerte celular. La mayor parte de la dosis de radiación se administra mediante partículas  $\beta$ . Las partículas  $\beta$  no penetran profundamente en los tejidos (2

mm de profundidad, como máximo). La dosis absorbida media administrada por partículas  $\beta$  para una concentración radiactiva determinada aumenta con el radio del tejido hasta 10 mm y luego permanece constante. Dado que prácticamente no se escapan partículas de los grandes depósitos tumorales donde se concentra el  $^{131}\text{I}$ , se pueden administrar grandes dosis de  $^{131}\text{I}$  sin dañar los tejidos circundantes. La falta de homogeneidad de las dosis de radiación se debe a la distribución irregular del  $^{131}\text{I}$  en los focos neoplásicos y al trayecto corto de las partículas  $\beta$ . La radiación  $\gamma$  aporta solo el 10% de la dosis total de radiación, siendo una fracción de los rayos absorbida por el tejido funcional y la gran mayoría abandona al paciente a través de la superficie de la piel. (15)

El yodo radiactivo se puede utilizar de dos formas después de la tiroidectomía: se utilizan dosis bajas para demostrar el tejido tiroideo remanente o la enfermedad metastásica como parte de una gammagrafía tiroidea con yodo radiactivo (partículas  $\gamma$ ), mientras que las dosis más altas se utilizan para la ablación o la terapia (partículas  $\beta$ ). (16)

Después de la ingestión, el yodo es absorbido del tracto gastrointestinal y aproximadamente 90% del radionúclido ingerido llega a las células foliculares tiroideas dentro de un par de horas. (17)

El simportador NIS media el transporte de yodo a la célula folicular y es el primer paso en la biosíntesis de hormonas tiroideas. También se expresa funcionalmente en otros tejidos incluyendo glándulas salivales, mucosa, glándula mamaria lactante. (14)

El metabolismo del yodo radiactivo en el cáncer papilar y folicular está profundamente alterado. En comparación con el tejido tiroideo normal, hay varios defectos presentes en el tejido canceroso: (a) captación de yodo, a través del simportador de yoduro de sodio (NIS), siempre está disminuido y es indetectable en aproximadamente un tercio de los pacientes; (b) la organización del yodo se reduce notablemente; (c) la vida media efectiva del yodo en el tejido

tumoral es siempre más corta; y (d) la respuesta a la estimulación de TSH es suele estar presente, incluso en ausencia de una captación de  $^{131}\text{I}$  clínicamente evidente. (15)

La expresión del sistema generador de  $\text{H}_2\text{O}_2$ , la tiroides oxidasa, puede ser normal, disminuida o aumentada. Como resultado, la organificación es defectuosa, la Tg está poco yodada y rara vez se encuentra la síntesis de la hormona tiroidea. Sin embargo, los receptores de TSH continúan expresándose en la mayoría de los carcinomas de tiroides. La estimulación con TSH aumentará la captación de yodo en los tumores que expresan suficiente NIS y aumentará la producción de Tg en todos los tejidos tumorales, incluso en aquellos que no pueden concentrar el yodo radiactivo. (15)

Los regímenes de dosificación de yodo radioactivo para ablación o terapia dependerán de equipo médico, la dosis será individualizada de acuerdo a las características clínicas de cada paciente. Una dosis de ablación típica para la pequeña cantidad de tejido tiroideo restante en el lecho tiroideo (captación del 5%) después de la tiroidectomía es de 30 mCi. Sin embargo, los regímenes de tratamiento son más variables. Muchos centros utilizan una dosis fija estándar para todos los pacientes, y los ajustes de la dosis se hacen solo para el sitio de captación de yodo radiactivo. (16)

Los estudios de Maxon et al. en la década de 1980 confirmaron que, en general, se necesitaban dosis de radiación de 8.500 cGy para destruir la mayoría de las lesiones metastásicas. Para determinar la dosis de radiación a cada lesión, es necesario definir la concentración de yodo radiactivo en la lesión (la relación entre la captación total en la lesión y la masa de la lesión) integrada durante el tiempo que permanece en la lesión. (15) El objetivo es administrar la dosis de radiación más alta a todas las lesiones sin exceder los 2 Gy en médula ósea; ya que incrementa el riesgo de suprimirla. (15)

En 2018, en la reunión interactiva llevada a cabo en Martinica, por parte de la ATA, EANM, SNMMI y ETA, se acordó que, para mejorar el manejo de los pacientes con CDT, es necesario unificar los términos utilizados para identificar los objetivos para la terapia con  $^{131}\text{I}$ . (18) Así como también la dosis recomendada por el National Comprehensive Cancer Network (NCCN). (19)

Término	Definición	Dosis recomendada por la NCCN
Ablación del remanente	Se refiere el uso de $^{131}\text{I}$ para destruir el tejido tiroideo residual postoperatorio presuntamente benigno. Esto facilita el estadiaje inicial y los estudios de seguimiento (Tg sérica e imagen con radioyodo).	30 – 50 mCi
Tratamiento adyuvante	Es el tratamiento adicional posterior al tratamiento primario en pacientes de bajo riesgo de presentar recidivas. Se considera como una acción adicional de destruir depósitos tumorales subclínicos que pueden o no estar presentes posterior a la resección quirúrgica.	50 – 100 mCi
Tratamiento de la enfermedad conocida	El tratamiento de una enfermedad bioquímica o estructural conocida se refiere al objetivo de destruir los focos de CDT persistentes o recurrentes con $^{131}\text{I}$ para mejorar la supervivencia general, sin progresión y específica de la enfermedad. Puede administrarse con intención curativa o paliativa.	100 – 200 mCi

Tabla 6.- Unificación de términos para la terapia con  $^{131}\text{I}$ .

## Estadificación postoperatoria

El manejo posoperatorio y de seguimiento de los pacientes con CDT depende en gran medida de la clasificación de riesgo. La ATA (2009, 2015) y la European Thyroid Association (ETA, 2006) utilizan diferentes sistemas de estratificación del riesgo. Los sistemas de estratificación de riesgo incorporan datos de factores relacionados con el cáncer, características clínicas, resultados del primer rastreo corporal total después de la terapia con yodo radiactivo y nivel de tiroglobulina (Tg) sérica. La evaluación de la respuesta a la terapia inicial durante el seguimiento es especialmente importante; las categorías de riesgo pueden cambiar durante el curso de la enfermedad. La reestadificación de los pacientes basada en las imágenes posteriores a la terapia con yodo radiactivo influye en el manejo de la enfermedad y en la intensidad del seguimiento. (20)

La estadificación inicial de riesgo ATA es recomendada para los pacientes con CDT tratados con tiroidectomía, basada su utilidad para predecir el riesgo de recurrencia y/o persistencia de la enfermedad.(9)

Clase de riesgo de recurrencia	Definición	Riesgo estimado (%)
<b>Cáncer papilar de tiroides</b>		
Bajo	Tumor intratiroideo <4 cm, ausencia de	≤ 5
	5 o menos metástasis a ganglios linfáticos microscópicas (<2 mm en tamaño)	
	Ausencia de patología agresiva	
	Ausencia de invasión vascular	
	Niveles séricos posoperatorios bajos de tiroglobulina	
<b>Cáncer folicular de tiroides</b>		
Bajo	Bien diferenciado	≤ 5
	Sólo invasión capsular o menos de cuatro focos de invasión vascular	
<b>Todos los tipos de CDT</b>		
Intermedio	Histología agresiva	>5 - 20
	Metástasis a los ganglios linfáticos clínicamente evidente (<3 cm) o más de cinco metástasis microscópicas (<2 mm)	
	Carcinoma papilar multifocal con mutación de BRAF <sup>V600E</sup>	
Alto	Invasión macroscópica de tejido peritiroideo y/o estructuras	>20
	Metástasis en ganglios linfáticos ≥3 cm	
	Invasión vascular extensa en el CFT	
	Cáncer de tiroides poco diferenciado	
	Elevación postoperatoria de los niveles séricos de tiroglobulina	

Tabla 7.- ATA riesgo de recurrencia estructural del cáncer de tiroides. (6)

## Seguimiento y respuesta al tratamiento

El riesgo de recurrencia se vuelve a calcular en cada evaluación clínica durante el seguimiento mediante el sistema de "reevaluación continua del riesgo". En este sistema, los pacientes se clasifican en cuatro grupos: respuesta excelente, respuesta bioquímicamente incompleta, respuesta indeterminada y respuesta estructuralmente incompleta. El sistema de evaluación de riesgos en curso también se aplica a los pacientes que no recibieron <sup>131</sup>I después de una tiroidectomía total.(6,9)

Respuesta	Definición (2015 ATA)	Definición propuesta para pacientes tratados con tiroidectomía total sin ablación del remanente
Excelente respuesta: Sin evidencia clínica, bioquímica o estructural de la enfermedad.	Sin hallazgos anormales en la imagen Y Tg basal <0.2 ng/mL o estimulada Tg <1 ng/mL Y sin anticuerpos antitiroglobulina	Sin hallazgos anormales en la imagen Y Tg basal <0.2 ng/mL Y sin anticuerpos antitiroglobulina
Respuesta bioquímica incompleta: Tg anormal o incremento de los niveles de anticuerpos anti-Tg en ausencia de enfermedad localizable.	Sin hallazgos anormales en la imagen Y Tg basal $\geq 1$ ng/mL o estimulada Tg $\geq 10$ ng/mL o incremento en los anticuerpos antitiroglobulina a través del tiempo	Sin hallazgos anormales en la imagen Y Tg basal >5 ng/mL o incremento en los valores de Tg a través del tiempo con TSH estable, o incremento en los anticuerpos antitiroglobulina a través del tiempo
Respuesta indeterminada: hallazgos bioquímicos o estructurales no específicos que pueden ser clasificados como benignos o malignos.	Hallazgos no específicos en la imagen Y/O Tg basal $\geq 0.2 - 1$ ng/mL o estimulada Tg $\geq 1 - < 10$ ng/mL o estable o disminución de anticuerpos antitiroglobulina a través del tiempo	Hallazgos no específicos en la imagen Y/O Tg basal $\geq 0.2 - < 5$ ng/mL o estable o disminución de anticuerpos antitiroglobulina a través del tiempo
Respuesta estructural incompleta	Hallazgos anormales en imagen	Hallazgos anormales en imagen

Tabla 8.- Sistema de evaluación de riesgos propuesto por la ATA. (9)

En el 2004, Toubeau et al. encontraron que, entre todas las variables clínicas y tumorales, la invasión de los ganglios linfáticos y el nivel de Tg sérica son dos parámetros importantes para definir el riesgo de progresión de la enfermedad. Aunque la Tg2 (6 – 12 meses postterapia) parece más significativa que la Tg1 (previo a la ablación con  $^{131}\text{I}$ ), tanto los niveles de Tg medidos bajo estimulación con TSH, en el postoperatorio como a los pocos meses de la terapia ablativa, tienen valor predictivo. (21) Años más tarde en el 2005, otro equipo de trabajo demostró que los niveles séricos de Tg medidos en el momento de la ablación del remanente con  $^{131}\text{I}$  en pacientes de bajo riesgo con carcinoma diferenciado de tiroides podrían correlacionarse con los niveles séricos de Tg medidos 6-12 meses después, durante el retiro de la hormona estimulante (TSH), y podrían predecir de manera confiable la persistencia o recurrencia enfermedad en el período

posoperatorio más temprano. (22) En el 2011, Brassard et al. en un estudio prospectivo en 715 pacientes de seguimiento a largo plazo de pacientes con cáncer de tiroides papilar y folicular, que no tenían evidencia de enfermedad persistente después de tiroidectomía total y disección de ganglios linfáticos en el 94% de ellos seguidos de ablación con yodo radiactivo (30-100 mCi) y evaluó el valor predictivo de los niveles iniciales de tiroglobulina (Tg) para detectar la recurrencia, tanto durante el tratamiento con levotiroxina (LT4) como después de la estimulación con TSH. A los pacientes se les realizaron determinaciones de Tg a los 3 meses del tratamiento con levotiroxina LT4 (Tg1) y a los 9-12 meses después de la estimulación mediante la abstinencia de la hormona tiroidea o la TSH humana recombinante (Tg2). Las mediciones iniciales de Tg permiten predecir la recurrencia a largo plazo con una excelente especificidad. La determinación de Tg estimulada presentó una sensibilidad ligeramente mayor que la determinación de Tg en LT4. (23)

Es por esto por lo que el en nuestro trabajo en es que hemos decidido tomar las mediciones tempranas previas a la ablación con radioyodo y al año como seguimiento de los pacientes.

## **Tiroglobulina**

Algunos tejidos tiroideos neoplásicos son capaces de sintetizar T4 y T3 y, en casos raros, la producción de hormona tiroidea a partir del tejido neoplásico puede causar hipertiroidismo manifiesto. Sin embargo, se han demostrado que la producción de Tiroglobulina (Tg) es significativa en el carcinoma diferenciado de tiroides y que la Tg es un marcador útil en el seguimiento. de estos pacientes. En 1980, Schlumberger et al. demostraron que el incremento en los niveles séricos de Tg están relacionados con la aparición de metástasis ya que los pacientes estudiados ya contaban con tiroidectomía. (24)

Tg tiene una masa molecular monomérica de 330 kDa y en 2750 residuos de aminoácidos (después de la escisión del péptido señal), Tg cae en el 1% más grande de proteínas en el proteoma de vertebrados, tiene una vida media de 1 a 3 días (25).

Se detectan pequeñas cantidades de Tg en el suero de individuos sanos, ya que se secreta junto con T4 y T3. La Tg en suero es paralela al tamaño de la tiroides con concentraciones entre 0.5 y 1.0 mg / L de Tg por gramo de tejido tiroideo. Los pacientes con CDT pueden tener aumento en las concentraciones séricas de Tg. Sin embargo, la medición de Tg no se recomienda para la evaluación inicial del nódulo tiroideos sospechosos, debido a la superposición en las concentraciones de Tg también en pacientes con trastornos benignos. (26)

Varios estudios han demostrado la utilidad clínica de la medición de la Tg sérica (ya sea estimulada por TSH o no estimulada), obtenida unas semanas después de la tiroidectomía total (Tg postoperatorio) antes y después de la ablación con radioyodo como una herramienta para ayudar en la estratificación del riesgo inicial y en toma de decisiones para la terapia adyuvante. El nivel sérico de tiroglobulina (Tg) puede ser un parámetro de laboratorio útil para detectar la recurrencia en pacientes con carcinoma tiroideo bien diferenciado tratado. Debido a que las células foliculares tiroideas son la única fuente de Tg, los niveles séricos deben caer casi a cero después de la tiroidectomía total. si no hay tejido tiroideo normal significativo o enfermedad residual. (27)

La Tg postoperatoria puede ayudar a evaluar la persistencia de la enfermedad o del remanente tiroideo y predecir la recurrencia potencial de la enfermedad. La Tg debe de alcanzar su nadir en 3 – 4 semanas posteriores a la tiroidectomía en la mayoría de los pacientes. (28)



El valor de corte óptimo para la Tg sérica postoperatoria o el estado en el que se mide (en terapia hormonal tiroidea o después de la estimulación de la TSH) para guiar la toma de decisiones sobre la administración de radioyodo no se conoce. (28)

El valor predictivo de la Tg postoperatoria será influenciado significativamente por una variedad de factores incluyendo la cantidad de tejido residual maligno o tejido tiroideo residual normal, el valor de la TSH sérica en el momento de la medición de la Tg, la sensibilidad funcional del ensayo de Tg, el riesgo individual de tener metástasis loco-regionales o metástasis a distancia ávidas por el yodo, el tiempo transcurrido desde la tiroidectomía total, y/o la sensibilidad de la técnica postoperatoria. (29)

Múltiples estudios han confirmado un aumento en el riesgo de recurrencia tras la tiroidectomía total y la ablación con radioyodo en pacientes con Tg no estimulada postoperatoria > 1-2 ng/mL en el momento de la ablación. La Tg postoperatoria como un predictor de enfermedad persistente o recurrente independiente. Además, el riesgo de tener enfermedad persistente aumenta a medida que la Tg postoperatoria incrementa. (30)

Los valores de Tg postoperatoria estimulada >10 – 30 ng/mL están asociados con menor supervivencia y por el contrario los valores de Tg estimulada inferiores a 1 – 2 ng/mL son fuertes predictores de remisión. Incluso en pacientes con bajo riesgo y riesgo intermedio que o recibieron ablación, un nivel de Tg postoperatoria no estimulada <1 ng/mL se ha asociado con excelentes resultados clínicos y una tasa de recurrencia <1%. (31)

Una Tg postoperatoria <10 ng/mL no puede distinguir entre una enfermedad ganglionar y remanente tiroideo, cuando se evalúa utilizando rastreo con radioyodo y SPECT-CT. (32)

Existe cierta incertidumbre sobre el grado de tiroglobulina sérica estimulada o no estimulada postoperatoria (con o sin ultrasonido) que puede ser apropiado para administrar el tratamiento con el radioyodo. (9)

La Tg postoperatoria también se puede usar para predecir la probabilidad de identificar el cáncer metastásico de tiroides ávido por radioyodo fuera del lecho tiroideo en el rastreo corporal total en el movimiento de la ablación del remanente, así como para predecir la probabilidad de éxito de la ablación. Valores postoperatorios de Tg estimada por retiro de la hormona tiroidea  $>5 - 6$  ng/mL se asocian con mayores tasas de ablación fallida después de las actividades administradas de 30 mCi y 100 mCi. (33)

Por otro lado, los valores de Tg postoperatorios (estimulado o no estimulado) mayores de 13 – 30 ng/mL aumentan la probabilidad de tener una enfermedad persistente o recurrente, en ausencia de ablación. Por lo tanto, valores de Tg postoperatorios  $>10$  ng/mL probablemente conduzca a evaluaciones adicionales e incluso a terapias. (34)

## SPECT-CT

La terapia con  $^{131}\text{I}$  es eficaz para pacientes con cáncer de tiroides que se encuentran en riesgo intermedio o alto de recurrencia, así como la mortalidad por su enfermedad. (35)

La gammagrafía corporal total se lleva a cabo varios días después del tratamiento, tomando ventaja de la alta actividad de yodo radioactivo que hace esta gammagrafía muy sensible. (36) Se realiza 5 – 7 días después de la administración de altas actividades de yodo radiactivo en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides, es un procedimiento estándar para la terapia con radioyodo y una herramienta útil para la estadificación del CDT. (37)

La gammagrafía con radioyodo por lo general incluye imágenes planares de todo el cuerpo, asociadas a adquisiciones estáticas centradas en cuello y el mediastino. (36)

La falta de detalles anatómicos visibles en el rastreo corporal y la superposición de áreas de alta captación de yodo radiactivo presenta desafíos con respecto a un diagnóstico exacto y la localización de enfermedad metastásica ávida por yodo. La diferenciación entre la acumulación fisiológica de radioyodo, tejido tiroideo remanente, o residual o cáncer de tiroides recurrente puede ser difícil, especialmente en cuello. (37)

Una revisión retrospectiva de 500 rastreos corporales totales con radioyodo reveló diagnósticos dudosos que dieron lugar a imágenes adicionales o procedimientos de diagnóstico en el 59% de casos. (37)

La interpretación de imágenes planares puede ser difícil, incluso en manos de médicos nucleares experimentados, debido a la falta de puntos de referencia anatómicos. Puede ser difícil diferenciar entre la captación de restos (remanente) tiroideos normales y metástasis en ganglios linfáticos o entre la captación en el pulmón y las lesiones costales.(36)

Nuevos equipos híbridos SPECT-CT combinan una gammacámara y un tomógrafo permiten directamente la correlación de las imágenes funcionales y anatómicas. El SPECT-CT ofrece la oportunidad de mejorar la relevancia de la gammagrafía postablación con  $^{131}\text{I}$  por su capacidad de detectar pequeños volúmenes de tejido ávido

por yodo y localizarlos con gran precisión. (36) Sin embargo la resolución que maneja el estudio de SPECT/CT es de 15 mm. (38)

A nivel global, el SPECT-CT tiene un valor creciente sobre imagen planar en el 67.8% de los pacientes, modificando el manejo terapéutico en el 35.6% de los casos positivos y evitando un tratamiento innecesario en 20.3% de los pacientes con solamente lesiones benignas individuales o captación fisiológica. (35,39)

El SPECT-CT ayuda a localizar la captación focal de yodo y caracterizarla como normal o anormal, lo que reduce la necesidad de estudios de imágenes adicionales. En pacientes post tiroidectomía, los hallazgos en el SPECT-CT afectan la clasificación de riesgo de la ATA, con implicaciones para el manejo combinado en el intervalo para el seguimiento clínico y la necesidad de pruebas de imagen y de laboratorio adicionales. (35)

La gammagrafía con yodo radioactivo cuando se combina con SPECT-CT se ha convertido en una poderosa herramienta de diagnóstico para la identificación de metástasis distante y regional en el cáncer de tiroides. La sinérgica combinación de información anatómica y funcional proporcionada por el SPECT-CT tiene muchas ventajas sobre imagen planar tradicional en diferentes situaciones clínicas. EL correjistro óptimo de volúmenes tomográficos de los datos obtenidos por las gammacámaras con la CT, con el paciente en la misma posición de cama, permite la localización anatómica con tomografía computada e información morfológico de la CT sin contraste, con bajo mA/s y la configuración de kV. (40)

$^{131}\text{I}$  SPECT / CT juega un papel importante en el seguimiento a largo plazo de CDT, proporcionando más información que WBS en la detección y caracterización de metástasis ávidas de radioyodo. Además, SPECT / CT puede aclarar la interpretación de focos ávidos de yodo radiactivo que no están claros en WBS, diferenciando las lesiones malignas de la captación fisiológica o benigna y reduciendo así los resultados falsos positivos en las imágenes planas. Se puede atribuir una importancia diagnóstica significativa a  $^{131}\text{I}$  SPECT / CT debido a su capacidad para detectar metástasis en pacientes de muy bajo riesgo con resultados de WBS no concluyentes, enfermedad T1aN0M0, niveles de tiroglobulina indetectables o muy bajos y, en particular, lesiones únicas. Por lo tanto, se recomienda un uso más amplio de  $^{131}\text{I}$  SPECT / CT en el protocolo de diagnóstico de CDT durante el seguimiento a largo plazo para determinar la recurrencia de manera temprana y orientar las decisiones sobre el mejor tratamiento para un paciente determinado. (41)

### **3. Planteamiento del problema**

El cáncer diferenciado de tiroides es la enfermedad maligna más común del sistema endocrino, siendo el sexo femenino el más afectado. Existe estudios en los que se predice que el cáncer de tiroides papilar se convertirá en el tercer cáncer más caro en las mujeres.

Su curso es generalmente favorable cuando es diagnosticado y tratado en tiempo oportuno; sin embargo, dependiendo de diferentes factores moleculares y ambientales puede estar asociado a recurrencias y mortalidad. Su tratamiento está basado en cirugía, ablación con radioyodo y supresión de TSH principalmente. El yodo radioactivo como ablación favorece la destrucción de tejido residual donde potencialmente pueden esconderse nidos de células tumorales. En el seguimiento de los pacientes se combina la búsqueda de enfermedad estructural con la búsqueda bioquímica. Es por lo que se vuelve importante conocer los marcadores que nos

ayudarán a detectar y prevenir recurrencias de la enfermedad, entre los que podemos encontrar la Tg y anticuerpos anti-Tg para la recurrencia bioquímica y para la estructural contamos con ultrasonido, TC, RM, rastreos diagnósticos con  $^{131}\text{I}$  y PET/CT. Este estudio busca correlacionar ambos tipos de métodos (bioquímico y estructural) para poder distinguir a los pacientes con mayor riesgo de recurrencia.

## 4. Justificación

El cáncer diferenciado de tiroides es la principal neoplasia endocrina, en México es la 5ta neoplasia más frecuente y afecta principalmente a mujeres. El  $^{131}\text{I}$  es uno de los tratamientos de elección para el cáncer diferenciado de tiroides; sin embargo, este puede sufrir una desdiferenciación, por lo que es necesario conocer la relación que existe entre los biomarcadores tumores y la concentración en el SPECT/CT durante el seguimiento posterior a la administración del tratamiento con  $^{131}\text{I}$ . Este estudio nos ayudará determinar con que valores de tiroglobulina los pacientes con CDT tienen mayor sensibilidad para realizarse un estudio SPECT/CT; y así los pacientes se beneficiarían al evitar radiaciones adicionales.

## 5. Pregunta de investigación

En el cáncer diferenciado de tiroides el tratamiento de elección es el yodo 131, posterior a la administración es necesario el seguimiento con biomarcadores tumorales, debido a que puede existir desdiferenciación del tejido tumoral y disminuir el cotransportador Na/I, que disminuiría su incorporación al tejido tumoral. ¿Cuál es la correlación del SPECT/CT y de la Tiroglobulina sérica en pacientes con diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides posterior a un año de tratamiento con  $^{131}\text{I}$ ?

## 6. Hipótesis

Que en número de lesiones encontradas en el estudio SPECT/CT se relacionan con los niveles

de Tg sérica.

## 7. Objetivo

Conocer la correlación entre el SPECT/CT y de la tiroglobulina sérica en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides, previo y un año después del tratamiento con  $^{131}\text{I}$ .

## 8. Pacientes y métodos

**Universo de estudio:** pacientes derechohabientes del Instituto Mexicano de Seguridad Social con diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides con tiroidectomía total, a quienes se les haya realizado el seguimiento con Tiroglobulina sérica y SPECT/CT basal y posterior a un año de recibir dosis terapéutica con  $^{131}\text{I}$ .

**Periodo:** septiembre 2016 a julio 2021

**Lugar:** Servicio de medicina nuclear de la Unidad Médica de Alta especialidad “Dr. Bernardo Sepúlveda” del Centro Médico de Especialidades Siglo XXI

El estudio se incluirá a pacientes del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI con las siguientes características: con diagnóstico de Cáncer Diferenciado de Tiroides, a quienes se les haya realizado tiroidectomía total y que recibieron dosis terapéutica única con  $^{131}\text{I}$ ; así como también cuentas con valores de tiroglobulina sérica y estudio SPECT/CT basal y 1 año posterior al tratamiento.

Se utilizó un equipo de doble cabezal, Philips Precedence, con un colimador de alta energía. Las imágenes planares fueron obtenidas en proyección anterior y posterior; mientras que en el estudio SPECT/CT de cuello y tórax se utilizaron los siguientes parámetros. CT scanner integrado de 16 cortes, con un voltaje de kV, cortes de reconstrucción de 3 mm. Los datos de la CT fueron usados para la corrección por atenuación e información anatómica. SPECT se utilizó una matriz de 128 x 128, 32 ángulos de 180 (por detector).

**Recursos humanos.**

Se cuenta con la participación de los investigadores involucrados en el proyecto, del personal de Medicina nuclear del Hospital de Especialidades del CMN siglo XXI.

### **Recursos materiales**

Equipo híbrido de tomografía por emisión de fotón único (SPECT) y tomografía computarizada (CT) Phillips Precedente T16, la recolección de los datos en caso de ser necesario será solicitada al servicio que envía al paciente al Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI.

### **Aspectos financieros, equipamiento y apoyo**

Los miembros del equipo declararon que no tienen ningún conflicto de interés y no recibieron ninguna compensación económica, ni facilidades laborales o personales por la realización del presente estudio.

El proyecto fue realizado con los recursos físicos, equipo y personal disponible en las instituciones participantes.

### **Factibilidad del estudio**

Debido al tipo de estudio y los recursos materiales empleados, este estudio es factible. De acuerdo con la Ley General de Salud en materia de investigación de los Estados Unidos Mexicanos el Artículo 17. Tipo de riesgo: **Investigación sin riesgo**.

## **9. Diseño del estudio**

Estudio retrospectivo, observacional, transversal.



## 10. Criterios de selección

### Criterios de inclusión:

Diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides

Paciente sometido a tiroidectomía total previa

Dosis única con  $^{131}\text{I}$  posterior a cirugía.

Pacientes a quienes se les haya realizado estudio SPECT/CT, 7 días

Pacientes que cuenten con niveles séricos de tiroglobulina basales y 1 año posteriores a la ingesta de  $^{131}\text{I}$ .

### Criterios de exclusión:

Pacientes con diagnóstico de cáncer de tiroides poco diferenciado, cáncer anaplásico de tiroides.

Pacientes sin tiroidectomía total.

Pacientes con estudios incompletos

## 11. Tamaño de muestra y análisis estadístico

Se calculó el tamaño de la muestra utilizando la fórmula simplificada: (42)

$$\text{Tamaño de Muestra} = Z^2 * (p) * (1-p) / c^2$$

Donde se utilizó un nivel de confianza del 95%, con un margen de error del 5%, y una población de la Ciudad de México de 9, 209, 944. Obteniendo un tamaño de muestra de **385**.

Los análisis estadísticos se realizaron con el software SPSS y Excel. Los valores cuantitativos se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar o mediana y rango según corresponda. Para los análisis de correlación bivalente, se calcularon los coeficientes de correlación Pearson. Todas las pruebas estadísticas se realizarán a dos caras y se considerara un valor de  $p < 0,05$  para indicar una significación estadística.

## 12. Definición de variables

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADORES
Género (cualitativa)	Características que la sociedad establece para cada sexo	Género informado en la historia clínica	Masculino Femenino
Edad (cuantitativa continua)	Tiempo que ha vivido una persona, contando en años desde su nacimiento	Años cumplidos al momento de la obtención de datos	Años
Tipo histológico (cualitativa dicotómica)	Clasificación histológica de acuerdo con la OMS 2017	Consignado en el reporte histopatológico	Papilar Folicular
Variante histológica cáncer papilar (cualitativa policotómica)	Clasificación histológica de acuerdo con la OMS 2017	Consignado en el reporte histopatológico	Clásica Folicular Células altas Otras
Valores de la tiroglobulina sérica (cuantitativa continua)	Valor de la hormona en sangre	Valores reportados por el laboratorio	Valor en mcg/l
SPECT/CT (cuantitativa discreta)	Estudio tridimensional posterior a la administración de <sup>131</sup> I	Interpretación del estudio en el reporte de medicina nuclear	Número de lesiones
Rastreo corporal (cualitativa dicotómica)	Rastreo de cuerpo completo posterior a la administración de <sup>131</sup> I	Interpretación del estudio planar en el reporte de medicina nuclear	Positivo: captación focal mayor que el fondo y que no corresponde a la biodistribución farmacológica del radiofármaco. Negativo: Biodistribución el radiofármaco

## 13. Consideraciones éticas

Para la realización del presente proyecto se solicitará la aprobación por el Comité de ética del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS. Se considera que

los sujetos incluidos en este estudio sin riesgos porque se trata de un estudio retrospectivo, observacional, transversal; es decir el investigado no modificará ni intervendrá en el diagnóstico o tratamiento del paciente. El protocolo se realizará respetando la respetando su dignidad y privacidad; así como protegiendo sus derechos y bienestar.

Este protocolo considera las disposiciones enunciadas en la declaración de Helsinki de 1975 y sus enmiendas, así como los códigos y normas internacionales vigentes para las buenas prácticas en la investigación clínica. Así mismo, se respetarán los principios contenidos en el Código de Núremberg, el Informe Belmont, el Código de Reglamentos Federales de Estados Unidos, y en el reglamento de la Ley General de Salud.

A los pacientes no se les solicitará ay que se trata de un estudio de retrospectivo de revisión de expedientes por lo que no requieren carta de consentimiento informado. El protocolo se realizará respetando la respetando su dignidad y privacidad; así como protegiendo sus derechos y bienestar.

El riesgo de la Investigación incluye la revisión de expedientes, clasificado con un riesgo tipo I (sin riesgo) con base en el Art. 17 del reglamento de la Ley General de Salud en investigación en salud. Todos los pacientes que ingresen al estudio serán tratados con apego estricto de confidencialidad, garantizándola al establecer un código para cada sujeto, además, quedará prohibida la divulgación de sus datos personales y médicos. Las hojas de recolección de datos (Anexo: Hoja de Recolección de datos) únicamente serán utilizadas por los investigadores con los propósitos de la investigación en curso. Se invitará a participar a los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y que exenten los criterios de exclusión o eliminación.

El protocolo de estudio respeta las disposiciones nacionales e internacionales en investigación en salud. Se encuentra apegado a los principios de la 18a asamblea médica de Helsinki

(Finlandia, junio 1964), hasta la última modificación en la 64ª Asamblea General (Fortaleza, Brasil, octubre 2013), En el marco de la Ley General de Salud (Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Artículo 17), ya que presenta una investigación sin riesgo, ya que es un estudio que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos.

## 14. Resultados

Se incluyeron 281 pacientes de la base de datos de medicina nuclear, de periodo entre septiembre del 2016 y junio 2021. De los cuales 237 fueron mujeres y 44 hombres (Figura 1). El rango de edad fue de 15 a 83 años, con una media de 46.87 (Figura 2).

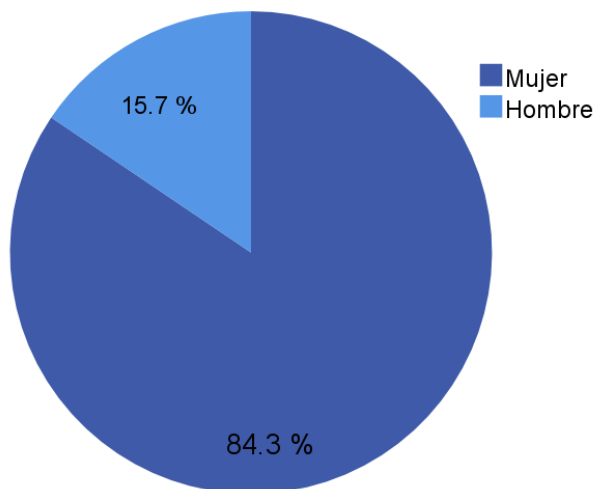


Gráfico 1.- Distribución por género

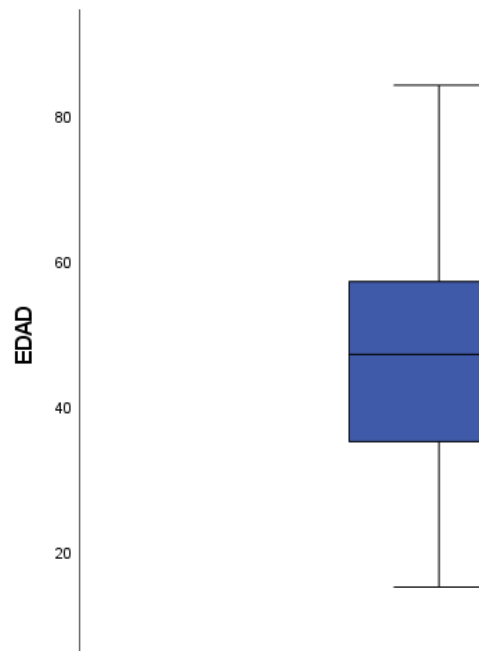
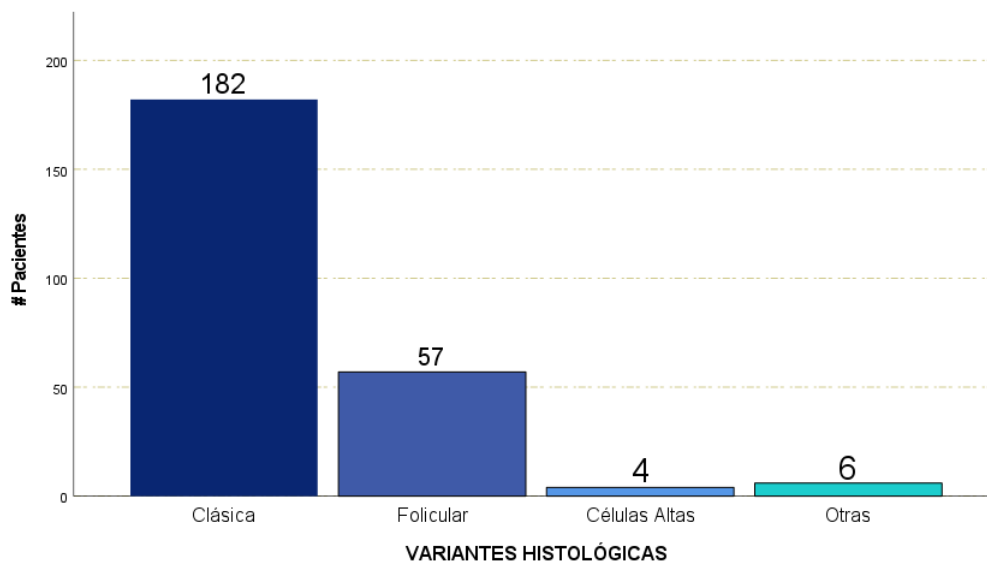


Gráfico 2.- Frecuencia por edad

El tipo histológico más frecuente fue el papilar en 273 pacientes (97.4%) y el folicular en 8 pacientes (2.6%). Las variantes histológicas del cáncer papilar de tiroides reportadas en 249 pacientes, encontrándose la variante clásica como la predominante con un porcentaje del 73.1%, seguido por la folicular con un 22.9%, células altas con un 1.6% y otras (células columnares, hobnail, warthin-like, esclerosante difusa, células claras, oncocítica) con un 2.4% (Gráfica 3).



Gráfica 3.- Frecuencia de las variantes histológicas del cáncer papilar de tiroides.

De acuerdo con la clasificación de riesgo de la ATA, se determinó el riesgo en pacientes; siendo el riesgo intermedio el más frecuente (64.1%), después el riesgo bajo (21.9%) y el riesgo alto (13.9%). La dosis de  $^{131}\text{I}$  se administró en un rango de 1,110 a 7,400 MBq; en la siguiente tabla cruzada se muestra la relación entre grupo de riesgo de la ATA con la dosis administrada de  $^{131}\text{I}$  (Tabla 9).

		DOSIS (MBq)						Total
		1100	1850	2960	3700	5550	7400	
ATA	Bajo	11	9	0	22	10	0	52
	Intermedio	6	2	2	25	117	0	152
	Alto	0	0	0	3	23	7	33
Total		17	11	2	50	150	7	237

Tabla 9.- Relación entre el grupo de riesgo de la ATA y la dosis de radioyodo administrada (MBq).

Se los expedientes analizados, 136 pacientes se les realizó la cuantificación de la tiroglobulina con un rango entre 16 a 290 días posterior a la dosis administrada de  $^{131}\text{I}$ , con una media de 67.9 días y una segunda medición con un rango entre 34 a 676 días, con una media de 359.35

días.

De los cuales 116 pacientes fueron mujeres y 19 hombres (Gráfico 4). En rango de edad fue de los 18 a 83 años, con una media de 45 (Gráfico 5).

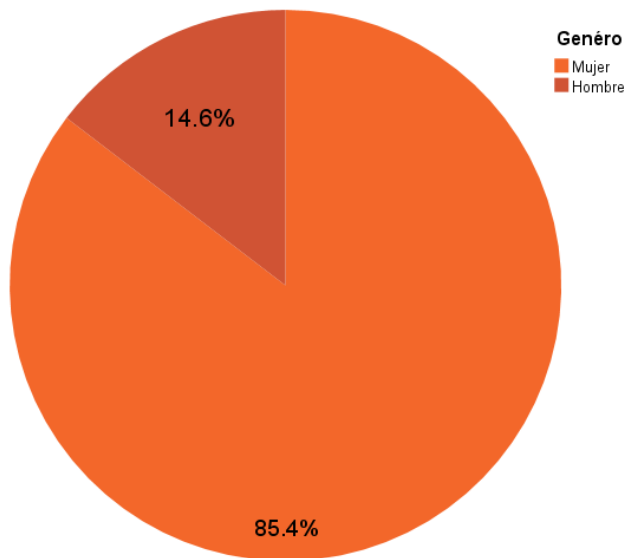


Gráfico 4.- Distribución por género en pacientes con medición de tiroglobulina.

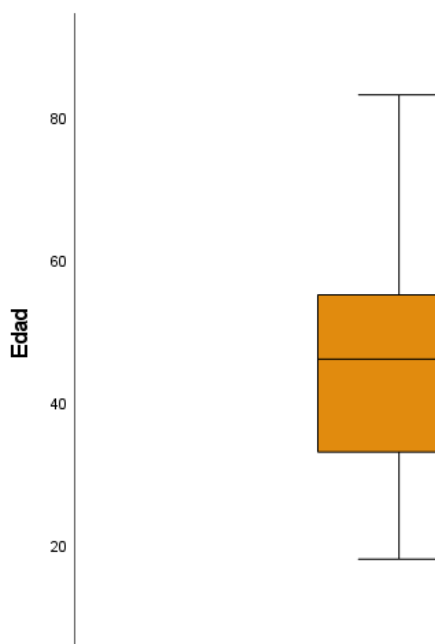


Gráfico 5.- Frecuencia por edad de pacientes con medición de la tiroglobulina.

La histología más frecuente fue el cáncer papilar con 135(98.5%) casos y 2 de cáncer folicular (1.5%). Se reportó la variante histológica en 127 pacientes (93.4%), de los cuales la más frecuente fue la clásica con 73.2%, folicular 20.5, células altas 2.4 y otras con 3.9% (Gráfico 6).

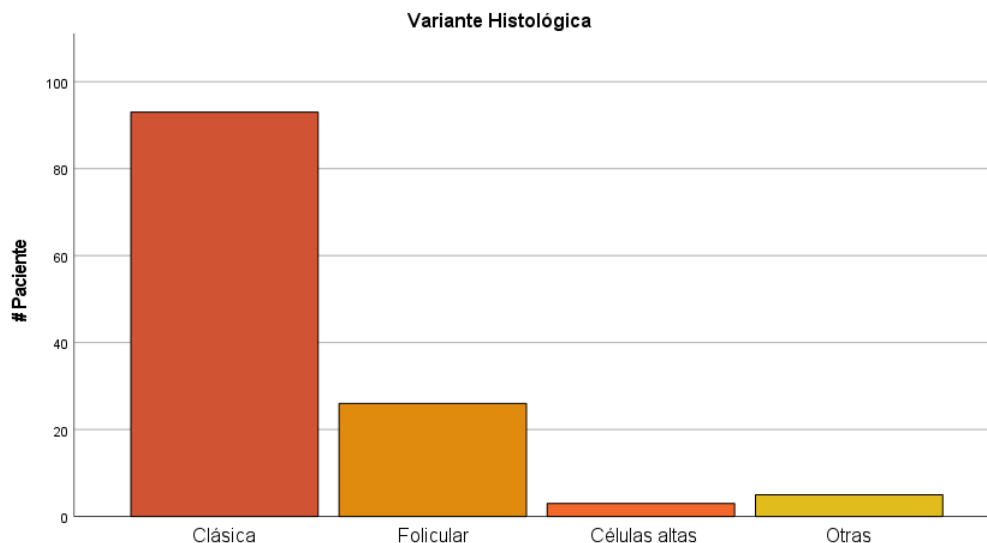


Gráfico 6.- Variantes histológicas de cáncer papilar de tiroides en pacientes con medición de tiroglobulina.

De acuerdo con la clasificación de riesgo de la ATA, se determinó el riesgo en 127 pacientes; siendo el riesgo intermedio el más frecuente (54.7%), después el riesgo bajo (19.7%) y el riesgo alto (18.2%). La dosis de  $^{131}\text{I}$  se administró en un rango de 1,110 a 7,400 MBq; en la siguiente tabla cruzada se muestra la relación entre grupo de riesgo de la ATA con la dosis administrada de  $^{131}\text{I}$  (Tabla 2).

		DOSIS						Total
		1110	1850	2960	3700	5550	7400	
ATA	BAJO	5	6	0	12	4	0	27
	INTERMEDIO	2	1	1	15	56	0	75
	ALTO	0	0	0	2	18	5	25
Total		7	7	1	29	78	5	127

Tabla 10.- Relación entre el grupo de riesgo de la ATA y la dosis de radioyodo administrada (MBq) en pacientes con medición de la tiroglobulina.

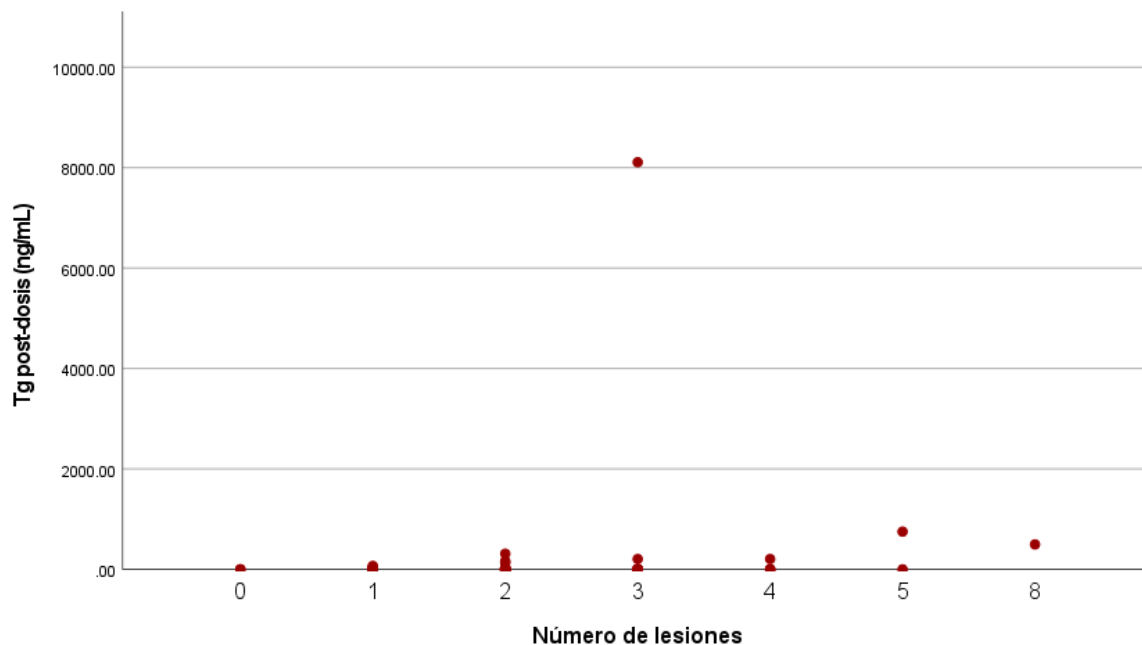


Se utilizó la correlación de Pearson para valorar si existe relación entre el número de lesiones detectadas por SPECT/CT y la tiroglobulina sérica posterior a la administración de la dosis de 131I y un año posterior. El valor estadístico r de Pearson es de 0.191 (Tabla 3), lo que traduce a una correlación positiva muy baja. Por lo que podemos afirmar con un 95% de confianza, que este estudio existe una baja correlación entre el número de lesiones y la Tg post-dosis, porque el valor de significancia (bilateral) es de 0.026, el cual se encuentra por debajo del 0.05 requerido.

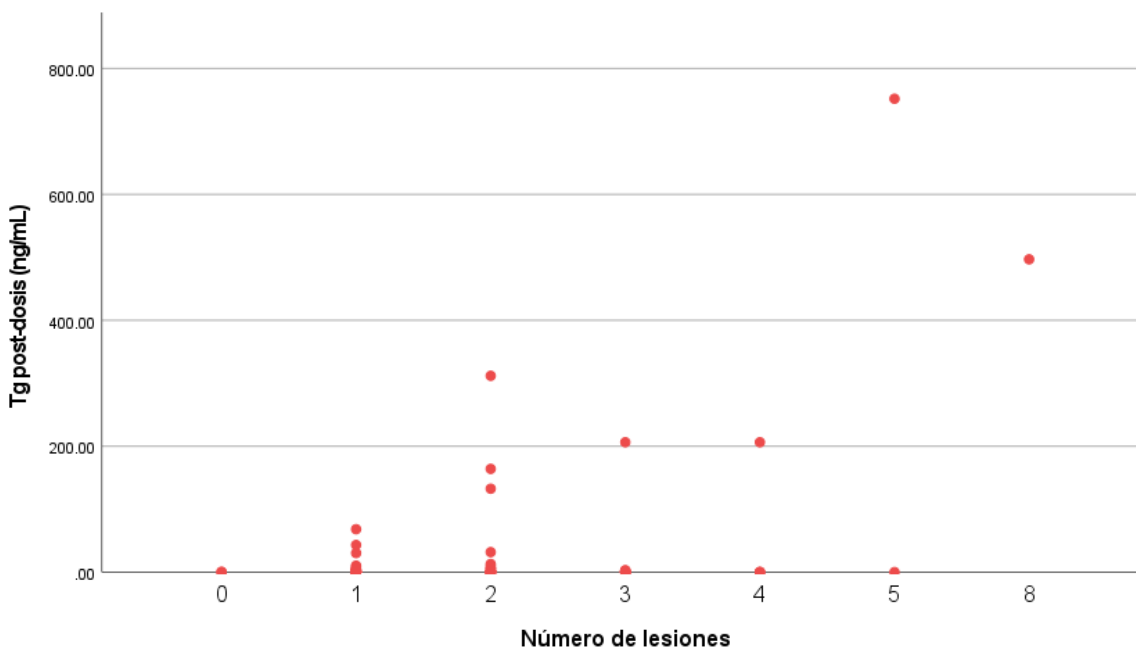
		LESIONES	Tg post-dosis
LESIONES	Correlación de Pearson	1	.191*
	Sig. (bilateral)		.026
	N	137	137
Tg post-dosis	Correlación de Pearson	.191*	1
	Sig. (bilateral)	.026	
	N	137	137

\*. La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).

Tabla 11.- Correlaciones entre número de lesiones y Tg sérica post-dosis



Gráfica 7.- Distribución del número de lesiones y la Tg sérica post-dosis



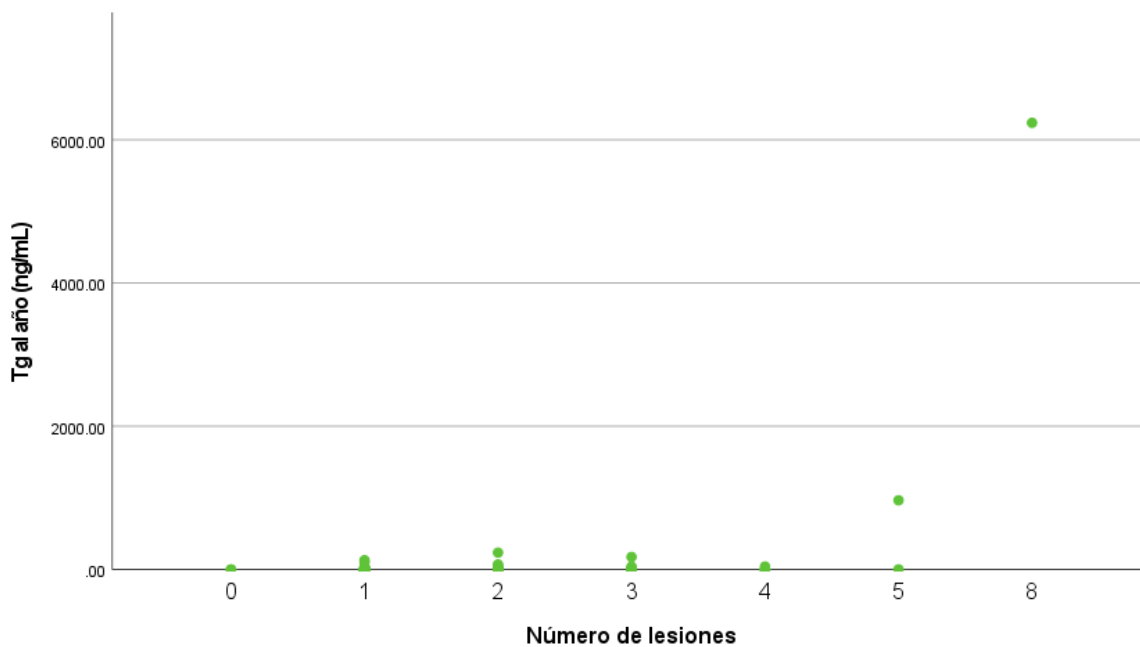
Gráfica 8.- Distribución del número de lesiones y la Tg sérica post-dosis

El valor estadístico  $r$  de Pearson es de 0.575 esta es una correlación positiva moderada. Por lo que podemos afirmar con un 99% de confianza, que en este estudio existe una moderada correlación entre el número de lesiones y la Tg a un año, porque el valor de significancia (bilateral) es de  $<0.001$  el cual se encuentra por debajo del 0.01 requerido (tabla 4).

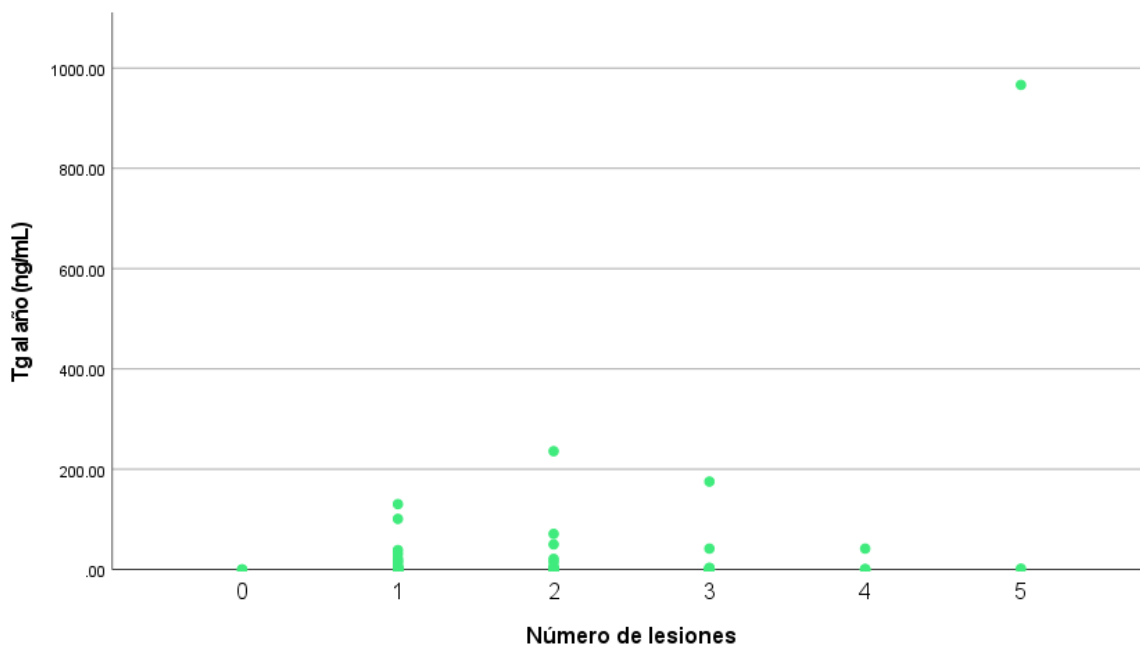
		LESIONES	Tg al año
LESIONES	Correlación de Pearson	1	.575**
	Sig. (bilateral)		<.001
	N	137	137
Tg al año	Correlación de Pearson	.575**	1
	Sig. (bilateral)	<.001	
	N	137	137

\*\* . La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

Tabla 11.- Correlaciones entre número de lesiones y Tg sérica al año.



Gráfica 9.- Distribución del número de lesiones y la Tg sérica al año



Gráfica 10.- Distribución del número de lesiones y la Tg sérica al año

## 15. Discusión

Nosotros encontramos que en los pacientes con diagnóstico de Cáncer Diferenciado de Tiroides el género más afectado es el femenino en una proporción de 5:1; esto se encuentra por arriba

de lo reportado en la bibliografía. Sin embargo, la media de edad es similar a lo reportado, la cual se ha descrito de 51 años y nosotros la encontramos de 47 años. (2)

En nuestro estudio describimos que el Cáncer Papilar de Tiroides es el tipo histológico predominante en el Cáncer Diferenciado de Tiroides, representando un 97%; Miranda et al. Ha reportado que la variabilidad en la frecuencia del Cáncer Papilar de tiroides es del 70 al 96% dependiendo del área geográfica. (43,44)

A todos los pacientes se les realizó tiroidectomía total, posteriormente se les administró el radioyodo en dosis que van desde 1110 a 7400 MBq. De acuerdo a lo reportado en la literatura existe gran variabilidad de las dosis administradas en cada grupo de acuerdo a la clasificación de la ATA (16).

Dos parámetros importantes para el seguimiento de los pacientes son los valores de la Tg sérica y el rastreo corporal total posterior a la administración de radio yodo ya que determinarán el riesgo de recurrencia. En nuestro estudio se demuestra la relación que existe entre ambos parámetros; sin embargo, existe mayor correlación de la Tg sérica detectada alrededor de un año posterior a la administración de  $^{131}\text{I}$  en comparación de la Tg sérica posterior a la administración del radionúclido. Esto concuerda con lo reportado en la literatura en donde mencionan que la Tg sérica realizada 6 a 12 meses posterior a la terapia tiene mayor valor predictivo de recurrencia. (21) Diferentes estudios han analizado la influencia de la Tg estimulada y no estimulada en estimar el valor de recurrencia de la enfermedad, en todos los estudios han encontrado resultados positivos para estimar la respuesta a la terapia. (22,30,45,46)

Existen pocos estudios que evalúen la relación entre el SPECT/CT y la tiroglobulina. Giovanella et al. Reportaron que la Tg sérica no detectable medida un año después del tratamiento está relacionada con estudios de imagen negativos como el rastreo corporal total y el ultrasonido de

cuello. (47)

Sin embargo, no se ha reportado si la correlación entre el número lesiones detectables por SPECT/CT posterior al tratamiento con  $^{131}\text{I}$  se relaciona con los niveles de Tg. Como se ha mencionado previamente el SPECT/CT nos permite la fusión de imágenes funcionales y anatómicas lo que nos permite definir con mayor precisión los sitios anatómicos específicos posterior al tratamiento, en los estudios de medicina nuclear es común encontrar el lecho tiroideo hipercaptante en el rastreo corporal total y el SPECT/CT, el lecho tiroideo se puede detectar en un 93 y 99% respectivamente de los estudios; (48) sin embargo, es importante determinar si existen sitios con captaciones fuera de la biodistribución del radionúclido e identificar los pacientes con mayor riesgo de enfermedad metastásica.

Una limitante en nuestro estudio fue que los pacientes no contaban con un estudio de medicina nuclear (Rastreo corporal o SPECT/CT diagnósticos) de seguimiento a largo plazo, lo cual nos hubiera permitido correlacionar de manera directa del SPECT/CT y la Tg sérica.

## 16. Conclusión

En nuestro estudio, el SPECT/CT es altamente sensible para detectar enfermedad metastásica del paciente con diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides.

Ya que se demostró que existe correlación directa entre el SPECT/CT y la Tiroglobulina, al encontrar que, a mayor número de lesiones detectables por el estudio de imagen híbrida, los valores de tiroglobulina sérica estarán incrementados.

## 17. Referencias

1. Asa SL. The Current Histologic Classification of Thyroid Cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2019;48(1):1–22.
2. Seib CD, Sosa JA. Evolving Understanding of the Epidemiology of Thyroid Cancer.

- Endocrinol Metab Clin North Am [Internet]. 2019;48(1):23–35. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2018.10.002>
3. Globocan [Internet]. [cited 2021 Mar 23]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/484-mexico-fact-sheets.pdf>
  4. Ron E, Lubin JH, Shore RE, Mabuchi K, Modan B, Pottern LM, et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation: A pooled analysis of seven studies. *Radiat Res.* 1995;141(3):259–77.
  5. Pal T, Vogl FD, Chappuis PO, Tsang R, Brierley J, Renard H, et al. Increased risk for nonmedullary thyroid cancer in the first degree relatives of prevalent cases of nonmedullary thyroid cancer: A hospital-based study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(11):5307–12.
  6. Schlumberger M, Leboulleux S. Current practice in patients with differentiated thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2021;17(3):176–88. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41574-020-00448-z>
  7. Carsten E, Palme, Zeeshan Waseem, Naweed Raza SE. Management and Outcome of Recurrent Well-Differentiated Thyroid Carcinoma. 2021;130(July 2004):819–24.
  8. Hernandez-Prera JC. The evolving concept of aggressive histological variants of differentiated thyroid cancer. *Semin Diagn Pathol* [Internet]. 2020;37(5):228–33. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.semdp.2020.03.002>
  9. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 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;26(1):1–133.
  10. Dean DS, Hay ID. Prognostic indicators in differentiated thyroid carcinoma. *Cancer Control.* 2000;7(3):229–39.
  11. TNM 8 Edicion.pdf.
  12. Wang TS, Sosa JA. Thyroid surgery for differentiated thyroid cancer — recent advances and future directions. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2018;14(11):670–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41574-018-0080-7>
  13. Tuttle RM. Controversial issues in thyroid cancer management. *J Nucl Med.* 2018;59(8):1187–94.
  14. Dadachova E, Carrasco N. The Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> Symporter (NIS): Imaging and Therapeutic Applications. *Semin Nucl Med.* 2004;34(1):23–31.
  15. Robbins RJ, Schlumberger MJ. The evolving role of 131I for the treatment of differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med.* 2005;46(1 SUPPL.):28–37.
  16. Woodrum DT, Gauger PG. Role of 131I in the treatment of well differentiated thyroid cancer. *J Surg Oncol.* 2005;89(3):114–21.
  17. Zhao LM, Pang AX. Iodine-131 treatment of thyroid cancer cells leads to suppression of cell proliferation followed by induction of cell apoptosis and cell cycle arrest by regulation of B-cell translocation gene 2-mediated JNK / NF- $\kappa$ B pathways. 2017;50:6–11.
  18. Michael Tuttle R, Ahuja S, Avram AM, Bernet VJ, Bourguet P, Daniels GH, et al. Controversies, Consensus, and Collaboration in the Use of 131I Therapy in Differentiated Thyroid Cancer: A Joint Statement from the American Thyroid Association, the European Association of Nuclear Medicine, the Society of Nuclear Medicine and Molecular I. *Thyroid.* 2019;29(4):461–70.
  19. Aktolun C, Elboga U, Urhan M. Thyroid carcinoma. *Nucl Oncol.* 2014;35–51.
  20. Szujo S, Sira L, Bajnok L, Bodis B, Gyory F, Nemes O, et al. The impact of post-radioiodine therapy SPECT/CT on early risk stratification in differentiated thyroid cancer; a bi-institutional study. *Oncotarget.* 2017;8(45):79825–34.
  21. Toubreau M, Touzery C, Arveux P, Chaplain G, Vaillant G, Berriolo A, et al. Predictive value for disease progression of serum thyroglobulin levels measured in the postoperative period and after 131I ablation therapy in patients with differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med.* 2004;45(6):988–94.

22. Tae YK, Won BK, Eun SK, Jin SR, Jeong SY, Seong CK, et al. Serum thyroglobulin levels at the time of 131I remnant ablation just after thyroidectomy are useful for early prediction of clinical recurrence in low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(3):1440–5.
23. Brassard M, Borget I, Edet-Sanson A, Giraudet AL, Mundler O, Toubeau M, et al. Long-term follow-up of patients with papillary and follicular thyroid cancer: A prospective study on 715 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(5):1352–9.
24. Schlumberger M, Charbord P, Fragu P, Lumbroso J, Parmentier C, Tubiana M. Circulating thyroglobulin and thyroid hormones in patients with metastases of differentiated thyroid carcinoma: Relationship to serum thyrotropin levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980;51(3):513–9.
25. Di Jeso B, Arvan P. Thyroglobulin from molecular and cellular biology to clinical endocrinology. *Endocr Rev.* 2016;37(1):2–36.
26. Algeciras-Schimmich A. Thyroglobulin measurement in the management of patients with differentiated thyroid cancer. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2018;55(3):205–18.
27. Hall FT, Beasley NJ, Eski SJ, Witterick IJ, Walfish PG, Freeman JL. Predictive value of serum thyroglobulin after surgery for thyroid carcinoma. *Laryngoscope.* 2003;113(1):77–81.
28. Giovanella L, Ceriani L, Suriano S, Ghelfo A, Maffioli M. Thyroglobulin measurement before rhTSH-aided 131I ablation in detecting metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;69(4):659–63.
29. Pelttari H, Välimäki MJ, Löyttyniemi E, Schalin-Jääntti C. Post-ablative serum thyroglobulin is an independent predictor of recurrence in low-risk differentiated thyroid carcinoma: A 16-year follow-up study. *Eur J Endocrinol.* 2010;163(5):757–63.
30. Webb RC, Howard RS, Stojadinovic A, Gaitonde DY, Wallace MK, Ahmed J, et al. The utility of serum thyroglobulin measurement at the time of remnant ablation for predicting disease-free status in patients with differentiated thyroid cancer: A meta-analysis involving 3947 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(8):2754–63.
31. Piccardo A, Arecco F, Puntoni M, Foppiani L, Cabria M, Corvisieri S, et al. Focus on high-risk DTC patients: High postoperative serum thyroglobulin level is a strong predictor of disease persistence and is associated to progression-free survival and overall survival. *Clin Nucl Med.* 2013;38(1):18–24.
32. Kloos RT. Approach to the patient with a positive serum thyroglobulin and a negative radioiodine scan after initial therapy for differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(5):1519–25.
33. Tamilia M, Al-Kahtani N, Rochon L, Hier MP, Payne RJ, Holcroft CA, et al. Serum thyroglobulin predicts thyroid remnant ablation failure with 30 mCi iodine-131 treatment in patients with papillary thyroid carcinoma. *Nucl Med Commun.* 2011;32(3):212–20.
34. Lee JI, Chung YJ, Cho BY, Chong S, Seok JW, Park SJ. Postoperative-stimulated serum thyroglobulin measured at the time of 131I ablation is useful for the prediction of disease status in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Surg (United States) [Internet].* 2013;153(6):828–35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.surg.2012.12.008>
35. Grewal RK, Tuttle RM, Fox J, Borkar S, Chou JF, Gonen M, et al. The effect of posttherapy 131I SPECT/CT on risk classification and management of patients with differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med.* 2010;51(9):1361–7.
36. Aide N, Heutte N, Rame JP, Rousseau E, Loiseau C, Henry-Amar M, et al. Clinical relevance of single-photon emission computed tomography/computed tomography of the neck and thorax in postablation 131I scintigraphy for thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(6):2075–84.
37. Jeong SY, Lee SW, Kim HW, Song B II, Ahn BC, Lee J. Clinical applications of SPECT/CT after first I-131 ablation in patients with differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;81(3):445–51.
38. Beijst C, Kist JW, Elschot M, Viergever MA, Hoekstra OS, De Keizer B, et al. Quantitative

- comparison of <sup>124</sup>I PET/CT and <sup>131</sup>I SPECT/CT detectability. *J Nucl Med.* 2016;57(1):103–8.
39. Spanu A, Solinas ME, Chessa F, Sanna D, Nuvoli S, Madeddu G. <sup>131</sup>I SPECT/CT in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma: Incremental value versus planar imaging. *J Nucl Med.* 2009;50(2):184–90.
  40. Avram AM. Radioiodine scintigraphy with SPECT/CT: An important diagnostic tool for thyroid cancer staging and risk stratification. *J Nucl Med Technol.* 2014;42(3):170–80.
  41. Spanu A, Nuvoli S, Gelo I, Mele L, Piras B, Madeddu G. Role of diagnostic <sup>131</sup>I SPECT/CT in long-term follow-up of patients with papillary thyroid microcarcinoma. *J Nucl Med.* 2018;59(10):1510–5.
  42. García-garcía JA, Reding-bernal A, López-alvarenga JC. Cálculo del tamaño de la muestra en investigación en educación médica. 2013;2(8):217–24.
  43. Miranda-Filho A, Lortet-Tieulent J, Bray F, Cao B, Franceschi S, Vaccarella S, et al. Thyroid cancer incidence trends by histology in 25 countries: a population-based study. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2021;9(4):225–34. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00027-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00027-9)
  44. Schmidbauer B, Menhart K, Hellwig D, Grosse J. *Molecular Sciences Differentiated Thyroid Cancer-Treatment: State of the Art.* 2017; Available from: [www.mdpi.com/journal/ijms](http://www.mdpi.com/journal/ijms)
  45. Robbins RJ, Chon JT, Fleisher M, Larson SM, Tuttle RM. Is the serum thyroglobulin response to recombinant human thyrotropin sufficient, by itself, to monitor for residual thyroid carcinoma? *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(7):3242–7.
  46. Giovanella L, Maffioli M, Ceriani L, De Palma D, Spriano G. Unstimulated high sensitive thyroglobulin measurement predicts outcome of differentiated thyroid carcinoma. *Clin Chem Lab Med.* 2009;47(8):1001–4.
  47. Giovanella L, Ceriani L, Ghelfo A, Keller F. Thyroglobulin assay 4 weeks after thyroidectomy predicts outcome in low-risk papillary thyroid carcinoma. *Clin Chem Lab Med.* 2005;43(8):843–7.
  48. Bulzacka I, Makarewicz J. Postablative <sup>131</sup>I SPECT/CT Is Much More Sensitive Than Cervical Ultrasonography for the Detection of Thyroid Remnants in Patients After Total Thyroidectomy for Differentiated Thyroid Cancer. *Clinical Nuclear Medicine.* 2020 Dec 1;45(12):948-53.



## 18. Anexos

### Hoja de recolección de datos

Paciente	(iniciales)
Género	1. Femenino 2. Masculino
Edad (años)	
Histología	1. Papilar 2. Folicular
Variantes histológicas del cáncer papilar de tiroides	1. Clásica 2. Folicular 3. Células altas 4. Otros, ¿Cuál?
Tiroidectomía total	1. Sí 2. No
ATA	1. Bajo 2. Intermedio 3. Alto
Laboratorios pre-dosis	FECHA TSH T4L Tg Anticuerpos anti-Tg
Dosis de I-131	(MBq)
Rastreo corporal	1. Positivo 2. Negativo
SPECT/CT	Lesiones encontradas (#) Localización:
Laboratorios post-dosis	FECHA TSH T4L Tg Anticuerpos anti-Tg
Laboratorios un año después.	FECHA TSH T4L Tg Anticuerpos anti-Tg