



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

CURSO DE ESPECIALIDAD EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA

**“PAPEL DE LA RADIOTERAPIA EXTERNA EN EL
CÁNCER DE TIROIDES BIEN DIFERENCIADO”**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

SUBESPECIALISTA EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA

PRESENTA:

DR. CARLOS HERNÁNDEZ BRITO

DR. ANTONIO GÓMEZ PEDRAZA.

DIRECTOR DE TESIS



Ciudad de México

2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	3
2. MARCO TEÓRICO.....	4
2.1 Introducción.....	4
2.2 Radioterapia definitiva en cáncer diferenciado de tiroides.....	6
2.3 Radioterapia posoperatoria en cáncer diferenciado de tiroides.....	7
2.4 Radioterapia posoperatoria y yodo radioactivo.....	10
3. JUSTIFICACIÓN.....	14
4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	14
5. OBJETIVOS.....	14
6. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	15
7. HIPOTESIS.....	15
8. DISEÑO METODOLÓGICO.....	15
8.1 Tipo de Estudio.....	15
8.2 Población, tamaño y selección de la muestra.....	16
8.3 Criterios de Inclusión.....	16
8.4 Criterios de Exclusión.....	16
8.5 Criterios de Eliminación.....	16
8.6 Técnica de recolección de la información y procesamiento de datos...	16
9. VARIABLES.....	16
10. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	18
11. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	19
12. RESULTADOS.....	20
13. DISCUSIÓN.....	21
14. CONCLUSIONES.....	23
15. BIBLIOGRAFÍA.....	24

1. RESUMEN

Antecedentes: El tratamiento de elección del cáncer diferenciado de tiroides es la resección quirúrgica y en base a las características histopatológicas de la pieza, al tipo de resección realizada, y a otros factores de riesgo para recurrencia local y a distancia se administra yodo radioactivo con fin adyuvante o ablativo. El uso de radioterapia en ésta neoplasia no está estandarizado debido a la falta de estudios prospectivos que demuestren su beneficio, ya que aunque previamente han sido reportadas mejorías en la supervivencia libre de recurrencia y en la supervivencia global, éstas se basan en estudios retrospectivos con poblaciones heterogéneas y diferentes técnicas de administración de radioterapia, además la gran mayoría de estudios se enfocan a la enfermedad residual, sin reportar resultados concretos de su uso en pacientes con enfermedad irresecable.

En base a estos hechos aún existen interrogantes sobre el beneficio que puede ofrecer la radioterapia. Se desconoce su tasa de respuesta en pacientes con enfermedad irresecable y si es factible someter a estos pacientes posteriormente a cirugía de salvamento, además se requiere definir con mayor precisión cuáles son los criterios para establecer la irresecabilidad (no especificados en la mayoría de estudios), ya que con las técnicas de reconstrucción vascular en la actualidad muchos pacientes catalogados como irresecables debido a la presencia de afección vascular podrían ser llevados a resección R0. En cuanto a su administración en el posoperatorio los artículos publicados concuerdan en su mayoría en que el grupo con mayor beneficio es aquel constituido por pacientes mayores de 45 años con enfermedad residual macroscópica y/o recurrente irresecable y iodo resistente, sin embargo ninguno de estos estudios ha reportado resultados específicos en este grupo.

Objetivo general: Reportar los resultados con el uso de radioterapia externa en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides tratados en el Instituto Nacional de Cancerología.

Diseño: Estudio retrospectivo, descriptivo.

Pacientes y muestras: Análisis retrospectivo a partir de una base de datos de pacientes con diagnóstico de cáncer bien diferenciado de tiroides que recibieron radioterapia en tres escenarios: en enfermedad irresecable, como adyuvante, y en enfermedad recurrente en el periodo comprendido del 01 de Enero de 1998 al 31 de Diciembre del 2017.

Resultados: Demostrar que la radioterapia externa no ofrece ningún beneficio en pacientes con enfermedad irresecable, y que sólo ante la presencia de enfermedad residual iodo resistente puede disminuir el riesgo de recurrencia locoregional.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 INTRODUCCIÓN

El cáncer diferenciado de tiroides (CDT) incluye a las variantes papilar y folicular, y al igual que el cáncer anaplásico, éste se desarrolla a partir de las células foliculares derivadas del endodermo mientras que el cáncer medular se origina en las células C productoras de calcitonina. Aunque existen otros tipos de tumores en la glándula tiroides como el insular (variante de pronóstico intermedio) o el de células de Hürthle, los primeros representan el 80%, 11%, 1 a 2%, y 4% respectivamente. Así mismo, este cáncer presenta algunas variedades histológicas incluyendo al folicular, macrofolicular, cribiforme, esclerosante difuso, trabecular, células altas, columnar, oncocítico, células claras, células fusiformes, células gigantes, y el de células hobnail. Las células foliculares captan el yodo y producen tiroglobulina en respuesta al estímulo de la TSH, estas características tienen un valor pronóstico y terapéutico en el manejo de la enfermedad residual y recurrente después de la cirugía para el cáncer tiroideo (1).

El cáncer de tiroides es 3 veces más frecuente en mujeres y presenta su pico de incidencia en la tercera y cuarta décadas de la vida; las metástasis ganglionares son frecuentes y las microscópicas están presentes hasta en un 50% al momento del diagnóstico siendo el nivel central el sitio más comúnmente afectado seguido de los niveles II al IV (1).

Por su parte, el cáncer folicular de tiroides se asocia a una baja ingesta de yodo y predomina entre la cuarta y sexta décadas de la vida; a diferencia del papilar las metástasis ganglionares no son comunes, sin embargo presenta una tasa de metástasis a distancia hasta del 20%. Este subtipo presenta dos variedades histológicas, la oncocítica y la de células claras (1).

Aunque las tasa de supervivencia global (SG) a 10 años para el carcinoma papilar de tiroides, el folicular y el de células de Hürthle son del 95%, 85% y 76% respectivamente (1,2), hasta una tercera parte de pacientes presentarán algún tipo de recurrencia, de los cuales hasta en dos tercios será de manera local; en estos pacientes las terapias de salvamento incluyen la cirugía, el yodo radioactivo (IR) y la radioterapia (2).

Muchos estudios han evaluado diversos factores de riesgo para el control local y la supervivencia en el CDT. Shaha y cols identificaron en un estudio retrospectivo de 1038 pacientes tratados de 1930 a 1985 en el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) como factores asociados a mal pronóstico a la edad mayor a 45 años (las recurrencias son más comunes en menores de 21 años y mayores de 60 años, (1,4), la presencia de metástasis a distancia, la extensión extratiroidea (5,6), histologías de alto grado y un tamaño tumoral > 4cm. En su estudio las personas catalogadas en bajo riesgo presentaron una tasa de SG a 20 años del 99%, mientras que en el riesgo intermedio y alto fueron del 87% y 46% respectivamente (3).

Actualmente además de los factores asociados a alto riesgo de recurrencia y/o progresión previamente mencionados, la Sociedad Americana de Cabeza y Cuello incluye a la iodo-resistencia (hasta 20% de CDT pueden no captar la suficiente cantidad de yodo para un efecto terapéutico benéfico (8)) (7). En cuanto a la extensión extratiroidea la Asociación considera que mientras que en la enfermedad T4a existe un alto riesgo de recurrencia locoregional ya que en caso de ser necesario el rasurado del nervio laríngeo recurrente, la tráquea, y/o la laringe la probabilidad de presentar enfermedad residual es alta, en la enfermedad T3b con mínima extensión extratiroidea el riesgo es bajo (7); así mismo sin bien tanto la enfermedad residual microscópica como macroscópica confieren un mayor riesgo de persistencia y/o recurrencia, se ha reportado que no existe diferencia en la supervivencia libre de recurrencia (SLR) entre los márgenes negativos y los márgenes cercanos (<1 mm) (9).

En la enfermedad metastásica los factores asociados a un peor pronóstico son la edad avanzada, el momento de presentación (peor pronóstico cuando se diagnóstica desde el inicio en comparación con la que se presenta durante el tratamiento), localización ósea y ausencia de captación de yodo; hasta el 9% de pacientes con CDT presenta metástasis a distancia al momento del diagnóstico y su tasa de SG a 5 y 10 años es del 85.4% y 52.4% respectivamente (10).

Actualmente el rol de la radioterapia en el CDT es controversial (1,2,3,7,11,12,13,14) ya que aunque muchos estudios han reportado su uso, la naturaleza retrospectiva de los mismos (3,12,15), la heterogeneidad de sus poblaciones, de sus metodologías y criterios de inclusión (16), de las histologías, la extensión de las cirugías (11), los cambios en las técnicas y dosis de administración de radioterapia, de los volúmenes a radiar (1,5), y el hecho de que la mayoría de pacientes enviados a radioterapia presentan características clínicas desfavorables (3,16) (edad avanzada, tumores de gran tamaño, extensión extratiroidea, enfermedad residual (11)) han limitado el establecimiento de conclusiones (3); además generalmente la radioterapia es utilizada en combinación con la cirugía y el IR, otro de los hechos que dificulta definir el beneficio específico de la misma (5), y la mayoría de estudios no hace distinción a sus indicaciones en cuanto a si fue utilizada con un fin profiláctico en el posoperatorio, por cirugía incompleta, o por enfermedad inoperable (14); sin embargo mientras que algunos autores no han encontrado una mejoría estadísticamente significativa en la supervivencia, otros han reportado mejorías impresionantes en la supervivencia y en el control locoregional sin ocasionar complicaciones mayores con su uso (12,16).

La razón que justifica el uso de la radioterapia externa (EBRT) es que erradica las micrometástasis residuales frecuentes en el carcinoma localmente avanzado (LMA) las cuales pueden ser demasiado pequeñas o poco diferenciadas como para captar la dosis ablativa de IR (17); además se ha reportado que algunas histologías presentan una menor captación de IR. En una serie de 101 pacientes con metástasis a distancia la captación de yodo se observó hasta en el 64% de variantes

foliculares y papilares pero sólo en un 36% de carcinomas de células de Hürthle. Schwartz sugirió que en las variantes de células altas, de células de Hürthle, y de células claras estaba indicada la radioterapia debido a que por su diferenciación tienen menor respuesta a la TSH y menor captación de yodo, sin embargo Kazaure reportó que la radioterapia no mejoró la supervivencia en las variantes agresivas (1).

La radioterapia en cáncer de tiroides puede utilizarse con tres fines, como terapia definitiva ante la presencia de una gran enfermedad, como adyuvante para enfermedad residual, y/o como tratamiento paliativo para control sintomático (7). Las guías de la Asociación Americana de Tiroides (ATA) para el manejo del CDT estipulan que la EBRT debe considerarse en pacientes mayores de 45 años de edad con gran extensión extratiroidea (T4a y T4b) en el momento de la cirugía y con una alta probabilidad de enfermedad microscópica residual así como en aquellos con enfermedad residual macroscópica en los que una cirugía adicional o el IR serían terapias inefectivas (2,12,16). Por su parte las guías británicas (BTA) recomiendan su uso en pacientes mayores de 60 años con tumores localmente invasivos, enfermedad macroscópica residual, enfermedad recurrente iodoresistente, y extensión extracapsular extensa (extensión a estructuras adyacentes como músculo o tráquea) después de una cirugía óptima aún en ausencia de enfermedad residual evidente (1,5,12,16).

2.2 RADIOTERAPIA DEFINITIVA EN CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES

La Sociedad Americana de Cabeza y Cuello (AHNS) estipula 4 recomendaciones sobre el uso de radioterapia en cáncer de tiroides: la recomienda en pacientes con enfermedad residual macroscópica y/o enfermedad locoregional irresecable exceptuando a pacientes menores de 45 años en los que la enfermedad residual es iodocaptante ya que éstos pacientes tienen un menor riesgo de progresión locoregional, pueden concentrar una dosis tumoricida más alta de IR, y presentan mayor riesgo de toxicidad tardía y segundos primarios radioinducidos, no debe utilizarse como adyuvante rutinario en enfermedad completamente resecada, puede considerarse en pacientes selectos mayores de 45 años con altas posibilidades de enfermedad residual microscópica iodoresistente, y no debe considerarse indicación para la misma la presencia de enfermedad ganglionar (7,12,15).

La EBRT también puede considerarse en pacientes con cánceres localmente avanzados que no deseen ser sometidos a cirugías agresivas que involucren el sacrificio de otras estructuras, o bien que no sean candidatos aptos para el procedimiento por la presencia de comorbilidades; sin embargo bajo estas condiciones se debe diferenciar si el tratamiento tendrá un fin paliativo o definitivo, ya que la probabilidad de control locoregional con EBRT está relacionado con la dosis. El uso de IMRT con dosis mayores a 60 Gy puede brindar una alta probabilidad de control local a largo plazo (7,15). Así mismo, la EBRT con o sin quimioterapia concurrente constituye un tratamiento efectivo en los pacientes con

enfermedad irreseccable, ya que se han reportado tasas de supervivencia libre de progresión local a 3 años del 73% sin quimioterapia y del 90% con quimioterapia concurrente siendo mayor el efecto de la quimioterapia en histologías poco diferenciadas (2,15).

En cuanto a la tasa de respuesta, en una serie de 133 pacientes en el MD Anderson Schwartz reportó que de 15 pacientes con enfermedad residual y primaria irreseccable sometidos a radioterapia con una dosis de 60 Gy en 30 Fx, 4 tuvieron una respuesta completa, 3 una respuesta parcial, 6 continuaron con enfermedad estable y 2 presentaron progresión de la enfermedad (2,15). Los 4 pacientes con respuesta completa permanecieron libres de enfermedad durante una mediana de tiempo de 21.5 meses, y 4 de los 6 pacientes con enfermedad estable progresaron en un periodo de 3 a 21 meses después de la aplicación (2).

2.3 RADIOTERAPIA POSOPERATORIA EN CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES

Muchos estudios retrospectivos han reportado los beneficios del tratamiento con radioterapia en especial en los pacientes posoperados. Las guías de la Sociedad Americana de Cabeza y Cuello (AHNS) recomiendan su uso en pacientes con enfermedad residual macroscópica y puede llegar a considerarse en pacientes mayores de 45 años operados con alta probabilidad de enfermedad microscópica residual (tumores que ameritan rasurado de estructuras como el nervio laríngeo recurrente, tráquea o laringe, o resecciones limitadas de esófago o de vena yugular) y con baja probabilidad de responder al IR (15,18). Así mismo, estipula que no debe utilizarse como adyuvante de rutina después de la resección completa de una gran enfermedad y que la enfermedad ganglionar cervical no constituye por sí sola una indicación para su uso adyuvante, ya que aunque el yodo radioactivo no es lo suficientemente exitoso para tratar metástasis cervicales mayores de 1 cm, éstas son susceptibles a disección de cuello (7,15).

Uno de los estudios más grandes que evaluaron el uso de EBRT en CDT fue realizado por Simpson y cols.; en el se evaluaron 1578 pacientes con cáncer papilar y folicular de los cuales 201 fueron sometidos a resección y EBRT, 214 a ablación con yodo, y 107 a ambas terapias en base a la presencia de factores pronósticos de alto riesgo. En pacientes sin enfermedad residual no hubo beneficio de la EBRT adyuvante ni de la ablación con yodo, pero en los pacientes con enfermedad residual (microscópica o macroscópica) la adyuvancia con EBRT mejoró el control local de un 82% a un 90% en la histología papilar, y de un 38% a un 53 a 77% en histología folicular (3).

Tsang y cols. reportaron su experiencia en el Princess Margaret con 382 pacientes (262 con histología papilar y 120 con folicular) tratados con cirugía, ablación con yodo y EBRT (3). El análisis de subgrupos mostró una ventaja estadísticamente significativa en la supervivencia específica (100% vs 95%; $p=0.038$) y en la recurrencia local (93% vs 78%; $p=0.01$) a favor de la EBRT siendo las características

del grupo de estudio para EBRT pacientes mayores de 45 años, con extensión extratiroidea, enfermedad residual, tumores mayores de 4 cm y sometidos a tiroidectomía total. En el análisis multivariado reportaron a la edad mayor a 60 años, el tamaño tumoral mayor a 4 cm, la multifocalidad, la enfermedad residual posoperatoria, la enfermedad ganglionar, las cirugías menos extensas y la falta de IR como factores significativos de falla local (3,11).

En cuanto al alto riesgo de recurrencia locoregional ante la necesidad de rasurado o sacrificio de otras estructuras anatómicas para lograr una resección completa, en general los tumores con extensión anterior (músculos pretiroideos) se consideran resecables con una mínima morbilidad y bajo riesgo de enfermedad residual, sin embargo, aquellos con extensión extratiroidea posterior presentan una mayor complejidad para la resección completa y por tanto un mayor riesgo de enfermedad residual (7). Un estudio en Corea analizó el efecto de la radioterapia a dosis de 50 a 63 Gy en 25 pacientes operados con tiroidectomía y rasurado traqueal sin buena captación de IR. En comparación con el grupo control en el que las tasas de recurrencia local (RL), regional y a distancia fueron del 35%, 23% y 12% respectivamente, en estos pacientes las tasas fueron del 8%, 0% y 8% respectivamente; aunque en el grupo de EBRT hubo una mayor frecuencia de enfermedad residual micro y macroscópica, al dividir en 3 grupos a los pacientes en base al status de enfermedad residual (sin enfermedad residual, enfermedad microscópica y macroscópica) la incidencia de recurrencia local en enfermedad residual se redujo de manera significativa con la EBRT. No hubo diferencia en la tasa de RL en los pacientes sin enfermedad residual ni asociación de la EBRT con la tasa de recurrencia a distancia. Aunque la tasa de SG a 10 años fue similar en ambos grupos (79% en grupo control y 63% en grupo de EBRT, $p=0.98$), la tasa libre de progresión local fue significativamente mejor en el grupo de EBRT (89% vs 38%, $p<0.01$) (19).

Terezakis y cols. reportaron la experiencia del MSKCC de 1989 al 2006 en 76 pacientes con CDT en etapas avanzadas y recurrentes. Los pacientes con etapas Tx, T2 y T3 y sin enfermedad residual recibieron tratamiento en base a la presencia de características de alto riesgo (resección incompleta, extensión ganglionar extracapsular, subtipo pobremente diferenciado, gran tamaño tumoral, o enfermedad recurrente iodoresistente). Dividiendo a los pacientes en 3 grupos (resección completa y márgenes negativos, enfermedad residual microscópica, y enfermedad residual macroscópica incluyendo a los irreseccables), la tasa de control local a 2 y 4 años fue del 85% y 74% para los del grupo de resección completa, del 95% y 87% para los de enfermedad microscópica residual, y del 77% y 62% para los de enfermedad macroscópica demostrando la efectividad de la EBRT en el control locoregional en pacientes seleccionados con etapas localmente avanzadas y/o enfermedad recurrente. Por otro lado la tasa de control local a 2 años en pacientes con enfermedad metastásica fue del 77% en comparación con el 95% en la enfermedad no metastásica; aunque los pacientes con enfermedad metastásica

tuvieron un peor pronóstico, se logró una tasa de control local en un número significativo de ellos, y por tanto los autores concluyeron que la EBRT podría utilizarse en estos pacientes ya que la progresión en el lecho tiroideo o cuello pueden ocasionarles una morbilidad significativa (12).

Según Tubiana y cols. la principal indicación para EBRT es la cirugía incompleta, pero sólo si un cirujano con experiencia determina que se resecó todo el tejido posible durante la cirugía. En su estudio analizaron los resultados de 180 pacientes con CDT tratados con EBRT de los cuales en 66 de ellos se indicó con fin profiláctico después de una resección adecuada (las indicaciones fueron enfermedad ganglionar extensa, extensión a mediastino superior, invasión a músculos adyacentes, resección técnicamente difícil en recurrencia, y cirugía conservadora), y en 97 por la sospecha del cirujano de enfermedad residual macroscópica; además 16 pacientes no irradiados al inicio la recibieron para enfermedad recurrente al igual que 17 pacientes con enfermedad inoperable. Las tasas de SLR y SG a 5 años para el grupo que recibió la EBRT de manera profiláctica fueron de 70% y 81% respectivamente, y a 15 años de 53% y 62% siendo más bajas que las de los pacientes que fueron tratados solo con cirugía. Para los que presentaron enfermedad residual macroscópica las tasas de SLR y SG fueron del 58% y 78% a 5 años respectivamente y del 39% y 57% a 15 años; así mismo, la incidencia de recurrencia local en este grupo fue baja, con probabilidad del 11% a 15 años vs 23% en los pacientes tratados solo con cirugía. En cuanto a los pacientes con enfermedad inoperable las tasas de SLR y SG a 5 años fueron del 55% y 60% respectivamente, y a 15 años del 7% y 14% respectivamente; en estos pacientes la EBRT presentó limitada eficacia, sin embargo recalcaron el beneficio paliativo que puede ofrecer. En comparación con los pacientes tratados sólo con cirugía y IR la probabilidad de recurrencia local a 5, 10 y 15 años fue menor para los que recibieron EBRT adiacional (13%, 18% y 22% vs 7%, 10% y 13% respectivamente). En base a estos datos concluyeron los efectos benéficos de la radioterapia en SLR y SG en pacientes con enfermedad macroscópica residual (14).

Farahati y cols. analizaron el efecto de la EBRT en 169 pacientes con cáncer papilar y folicular con enfermedad pT4 y sin enfermedad a distancia de los cuales 70 fueron tratados con terapia estándar (tiroidectomía total, disección de cuello en caso de enfermedad ganglionar, IR y terapia supresiva) y 99 recibieron radioterapia adiacional entre el primero y segundo curso del IR. En el grupo que recibió la radioterapia la presencia de recurrencia local ($p=0.004$) y a distancia ($p=0.0003$) fue más prolongada en comparación con el grupo que no fue tratado con la misma reportándose una tasa de recurrencia local del 7% contra 30% a favor de la EBRT en especial en pacientes mayores de 40 años; así mismo el efecto de la EBRT fue significativo sólo en el cáncer papilar, no lo fue para el folicular. En cuanto a la presencia de enfermedad ganglionar hubo un efecto benéfico en los pacientes mayores de 40 años con el uso de radioterapia en la recurrencia a distancia. En base a estos hallazgos los autores confirmaron un beneficio con la EBRT en

pacientes mayores de 40 años con cáncer papilar de tiroides, y enfermedad ganglionar y/o extensión extratiroidea basándose en la teoría de que en presencia de extensión extratiroidea la EBRT puede destruir células tumorales viables y prevenir su diseminación linfática, efecto que no se presentaría en pacientes con enfermedad micrometastásica fuera del campo de irradiación. Así mismo el hecho de que en el cáncer folicular la tasa de recurrencia global no se relacionó con la presencia de enfermedad ganglionar y debido a que el hueso es uno de los sitios preferenciales para enfermedad metastásica en este subtipo histológico, sugiere que a diferencia del papilar este tumor no se disemina por esta vía, sino por vía hematogena y por tanto este patrón de metástasis no se beneficia de la radioterapia (6).

En un estudio de 113 pacientes con CDT tomando como indicaciones para EBRT iodo-resistencia, histología pobremente diferenciada, tumor inoperable, la presencia de recurrencia local y de progresión de sintomatología, O'Connell reportó en 49 pacientes con enfermedad residual macroscópica una regresión completa en 37.5%, una regresión parcial en 25%, y una ausencia de regresión en 37.5%, y en presencia de enfermedad residual microscópica la EBRT logró un control local del 81% (8).

Una revisión sistemática sobre el uso de EBRT en CDT dividió un total de 5114 pacientes en 6 grupos de tratamiento en base a las distintas combinaciones de modalidades utilizadas (cirugía, radioterapia y IR). La mayor parte de pacientes fueron tratados con tiroidectomía total o subtotal con o sin disección de cuello seguido de IR, EBRT o ambas, solo el 16.1% recibió EBRT sin IR y en total 1442 pacientes fueron sometidos a EBRT. La tasa de recurrencia promedio reportada fue del 13.2% en los pacientes tratados con radioterapia en comparación con los no tratados que se reportó del 20.1%; así mismo varios estudios mostraron mejorías estadísticamente significativas en el control locoregional en especial en los subgrupos de alto riesgo; una de las cohortes retrospectivas más largas reportó una mejoría en la tasa de control locoregional a 10 años en pacientes con enfermedad macroscópica residual del 56.2% contra 24% a favor de la EBRT ($p < 0.001$) así como una reducción estadísticamente significativa en la tasa de metástasis a distancia después de la EBRT. En cuanto a la supervivencia Brierley y cols. demostraron una mejoría en la supervivencia específica en pacientes mayores de 60 años con enfermedad residual microscópica (no así en macroscópica) y sin metástasis a distancia con la EBRT. Kwon reportó en una cohorte de pacientes tratados con cirugía y EBRT una tasa de supervivencia global del 97% con una media de seguimiento de 73 meses (16).

2.4 RADIOTERAPIA POSOPERATORIA Y IODO RADIOACTIVO

La ATA recomienda el IR en pacientes con enfermedad T2 a T4 y/o N1 o M1 ya que ha demostrado que disminuye la tasa de recurrencia, sin embargo existen pocos estudios que evalúen el uso de radioterapia adyuvante en esta población (18). La

radioterapia debe considerarse en pacientes con altas probabilidades de iodo-resistencia (histología desfavorable, edad avanzada, enfermedad recurrente y alta captación de FDG); aunque no hay un consenso sobre la secuencia óptima de EBRT e IR, esta puede depender del volumen de la enfermedad residual y la probabilidad de respuesta al yodo radioactivo, ya que la presencia de una gran enfermedad y riesgo para iodo-resistencia favorecen a la radioterapia como el tratamiento inicial (7).

Así mismo, actualmente algunos inhibidores de tirosin cinasa como lenvatinib, sorafenib, pazopanib, y los inhibidores BRAF han demostrado cierta eficacia en el cáncer de tiroides, en especial el lenvatinib que recientemente reportó una supervivencia libre de progresión de 18 meses por lo que fue aprobado por la FDA. Sin embargo debido a las toxicidades de este fármaco aunado a las de la radioterapia actualmente sólo se recomienda el uso combinado en ensayos clínicos (7).

Un estudio retrospectivo analizó los resultados de la adyuvancia con radioterapia y IR de 11,832 pacientes con CDT en EC IV sometidos a tiroidectomía. En el cáncer folicular la tasas de mortalidad a 5 y a 10 años con la EBRT fueron de 51.4% y 59.9% respectivamente mientras que en los tratados con yodo radioactivo fueron de 29.2% y 36.8% respectivamente, así mismo en el grupo control que no recibió adyuvancia las tasas de mortalidad a 5 años y a 10 años fueron del 45.5% y del 51% respectivamente; la mayor supervivencia a 10 años se presentó en el grupo del IR siendo la menor para el grupo de EBRT (18).

Para el cáncer papilar los resultados fueron similares; con la EBRT se reportaron tasas de mortalidad a 5 y a 10 años del 46.6% y 50.7% respectivamente, en aquellos sin adyuvancia se reportaron del 22.7% y 25.5%, y con el IR se lograron tasas del 11% y 14% respectivamente mostrando la misma tendencia en las curvas de supervivencia (18).

A diferencia de otros estudios que han reportado una mejoría en la SLE con la radioterapia, en este estudio los pacientes tratados con radioterapia tuvieron resultados menos favorables que los que no recibieron adyuvancia, aunque estos resultados pudieron ser influenciados por otras variables, ya que la edad por ejemplo, que se encontró como una de las variables asociadas a mayor riesgo de muerte, fue mayor en los pacientes tratados con EBRT que en los no tratados, además una mayor proporción de pacientes del grupo de EBRT presentaban etapas más avanzadas. En base a estos hallazgos, se puede concluir que el reportar que el tratamiento con EBRT incrementa la mortalidad en el CDT podría deberse a una mala interpretación de los datos, ya que las recomendaciones de la AHNS para el uso de radioterapia (pacientes con enfermedad residual macroscópica y/o microscópica con baja captación de yodo) están enfocadas a un grupo de pacientes que ya de por sí en base a sus características están destinados a peores resultados de supervivencia. Por tanto, a pesar del beneficio en la supervivencia que se ha

reportado en otros estudios con el uso de EBRT, la SG en estos pacientes es menor en comparación con los que no la reciben debido a que no presentan las indicaciones para la misma que caracterizan a un grupo con mal pronóstico (18).

Por otro lado, otro estudio retrospectivo del Hospital Princess Margaret reportó en pacientes de alto riesgo (tumor > 4cm, extensión extratiroidea, edad > 60 años) mejorías en la tasa libre de recurrencia locoregional a 10 años con el uso de IR (85.1% vs 75.1%) y de radioterapia (86.4% vs 65.7%) en comparación con los grupos controles que no las recibieron; sin embargo con la radioterapia se reportó también una mejoría en la supervivencia específica de causa a 10 años (81% vs 64.6%) en comparación con los pacientes que no la recibieron (20).

Kim y cols. analizaron a 91 pacientes con cáncer papilar de tiroides LMA (T4N1) tratados con resección sometidos posteriormente a IR o radioterapia. 68 pacientes recibieron IR y 33 pacientes recibieron radioterapia (12 además de RT recibieron yodo y 11 sólo RT). Todos los pacientes sometidos a radioterapia presentaban algún tipo de enfermedad residual (tumor irreseccable en tráquea, esófago, grandes vasos, y/o márgenes positivos micro o macro). No hubo diferencia significativa en la tasa de supervivencia a 7 años entre ambos grupos siendo del 98.1% en el grupo de no RT y de 90% en el grupo de RT ($p = 0.506$), sin embargo las tasas de control locoregional a 5 años fueron de 95.2% con RT y de 67.5% sin ella ($p=0.0408$) presentándose mayores tasas de recurrencia locoregional en pacientes no radiados concluyendo que la radioterapia posee un efecto benéfico en el control locoregional en cáncer papilar con extensión extratiroidea y/o enfermedad ganglionar (13).

Como ya se mencionó, pocos estudios han reportado los efectos por separado de la radioterapia adyuvante con el yodo radiactivo. Chow y cols. reportaron en un estudio retrospectivo con 1297 pacientes con CDT operados sus resultados con el uso de ambas terapias juntas y por separado. En los pacientes con enfermedad residual macroscópica la EBRT mejoró la supervivencia libre de recurrencia local a 10 años de 24% a 63.4% ($p<0.0001$) y la supervivencia específica de causa a 10 años de 49.7% a 74.1% ($p=0.01$). Este mismo grupo se subclasificó en pacientes con enfermedad palpable y no palpable para definir los efectos de la EBRT en la enfermedad voluminosa y no voluminosa reportándose una mejoría en el control locoregional a 2 años de 6.3% a 23.1% ($p=0.03$) en enfermedad palpable, y de 39.4% a 79.5% en enfermedad no palpable (4).

Aunque tanto el yodo radiactivo como la EBRT también mejoraron el control local en pacientes con márgenes positivos (mejor supervivencia libre de recurrencia local a 10 años con EBRT + yodo radiactivo (90.1%) en comparación con ambos por separado, yodo radiactivo (79.6%) y EBRT (57.1%)), la EBRT sólo mejoró el control local en enfermedad T4, mientras que el yodo radiactivo la mejoró en T2, T3 y T4; en enfermedad T4a después de la tiroidectomía total la supervivencia libre de recurrencia local a 10 años con la cirugía fue del 41%, con la adición de RT del 60%, con yodo radioactivo del 72.4%, y con ambas modalidades del 88.4% (4).

La EBRT mejoró la recaída local de 35.8% a 13.8% en enfermedad T4 sin mejorarla en etapas menores; así mismo en esta misma etapa con márgenes positivos la EBRT disminuyó la recaída local de 58% a 22.8%. En bases a estos hallazgos los autores concluyeron que es posible tratar con yodo radiactivo a los pacientes con enfermedad T1 a T3 con márgenes positivos reservando la RT para los T4; así mismo reportaron que la EBRT mejora el control locoregional en presencia de ganglios metastásicos mayores de 2 cm y en enfermedad N1b (4).

El efecto del yodo radiactivo depende de la captación que presente las células cancerígenas al mismo, por tanto la probabilidad de respuesta al yodo radiactivo es menor en histologías desfavorables, edad avanzada, y en enfermedad recurrente; es en éstos pacientes en los cuales la EBRT puede considerarse, y para ello la tomografía por emisión de positrones con FDG tiene una efectividad del 98% para identificar a pacientes con enfermedad recurrente por tiroglobulina elevada y con baja captación en los rastreos con yodo (5,7,15).

El uso de la radioterapia en el CDT debe individualizarse (3) balanceando los beneficios potenciales contra los efectos adversos esperados (1,12) ya que no existe buena evidencia que avale su uso en CDT y existe una amplia variación en las técnicas y dosis para administrarla (11,16); otro aspecto es valorar si solo una mejoría en el control local constituiría una indicación suficiente para radioterapia, ya que la mayoría de recurrencias locales pueden tratarse con cirugía y ablación con yodo, además de que la cirugía de salvamento en pacientes previamente radiados se asocia a una mayor morbilidad (1).

Aunque no existe aún un consenso para sus indicaciones, la mayor parte de la literatura sugiere que la EBRT mejora el control locoregional en un cierto grupo de pacientes, y en cuanto a la supervivencia no es de sorprender que no haya diferencias significativas considerando el pequeño número de casos estudiados y el pronóstico favorable del CDT. Es probable que uno de los grupos que más se beneficie de esta terapia sea el de pacientes iodoresistentes, y debido a los efectos secundarios a largo plazo que puede ocasionar la radioterapia como segundos primarios, y al favorable pronóstico del CDT en jóvenes, la mayoría de autores recomienda su uso en pacientes mayores de 45 años (16); así mismo, en pacientes con gran enfermedad residual es poco probable que la ablación con yodo sea completamente efectiva, y por tanto ésta constituiría otra indicación para la EBRT (3). La EBTR en altas dosis también podría ser útil para paliar ganglios fungantes, sangrado, estridor, disfagia y la obstrucción de la vena cava superior por progresión tumoral en pacientes con enfermedad irreseccable (8).

En pacientes con enfermedad residual microscópica el rol de la EBRT adyuvante es más incierto, los datos del Hospital Princess Margaret sugieren que los pacientes con características de alto riesgo (edad avanzada, gran tamaño tumoral, enfermedad multifocal, enfermedad ganglionar, y carencia de yodo radiactivo) podrían beneficiarse de este tratamiento (3).

Se requieren más estudios prospectivos para definir con exactitud a la población de pacientes que más se beneficie con la EBRT (12), aunque el MSDS que evaluó el beneficio de la EBRT adyuvante en el CDT T3/4, N0/1, M0, R0/1 demostró sólo un beneficio débil en este grupo de pacientes, ya que aunque no se presentaron recurrencias en los 26 pacientes que recibieron el tratamiento, la tasa de supervivencia libre de recurrencia a 5 años en el grupo control fue del 94% sin demostrarse una diferencia estadísticamente significativa (17). Sun y cols. han propuesto un sistema de puntaje para valor el uso de radioterapia, actualmente se encuentra en proceso de validación. (tabla 2) (1). Finalmente, para pacientes con enfermedad metastásica la importancia del control locoregional debe balancearse con las toxicidades de la radioterapia (7).

3. JUSTIFICACIÓN

El tratamiento de elección del cáncer diferenciado de tiroides es la resección quirúrgica y en base a las características histopatológicas de la pieza, al tipo de resección realizada, y a otros factores de riesgo para recurrencia local y a distancia se administra iodo radioactivo con fin adyuvante o ablativo. El uso de radioterapia en ésta neoplasia no está estandarizado debido a la falta de estudios prospectivos que demuestren su beneficio, ya que aunque previamente han sido reportadas mejorías en la supervivencia libre de recurrencia y en la supervivencia global, éstas están basadas en estudios retrospectivos con poblaciones heterogéneas y diferentes técnicas de administración de radioterapia, además la gran mayoría de estudios se enfocan a la enfermedad residual, sin reportar resultados concretos de su uso en pacientes con enfermedad irresecable.

En base a estos hechos aún existen interrogantes sobre el beneficio que puede ofrecer la radioterapia. Se desconoce su tasa de respuesta en pacientes con enfermedad irresecable y si es factible someter a estos pacientes posteriormente a cirugía de salvamento, además se requiere definir con mayor precisión cuáles son los criterios para establecer la irresecabilidad (no especificados en la mayoría de estudios), ya que con las técnicas de reconstrucción vascular en la actualidad muchos pacientes catalogados como irresecables debido a la presencia de afección vascular podrían ser llevados a resección R0. En cuanto a su administración en el posoperatorio los artículos publicados concuerdan en su mayoría en que el grupo con mayor beneficio es aquel constituido por pacientes mayores de 45 años y con enfermedad residual macroscópica y/o recurrente irresecable y iodoresistente, sin embargo ninguno de estos estudios ha reportado resultados específicos en este grupo.

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Qué beneficios ofreció la radioterapia externa en los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides tratados en el Instituto Nacional de Cancerología de 1998 al 2017?

5. OBJETIVO GENERAL

- Reportar los resultados con el uso de radioterapia externa en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides tratados en el Instituto Nacional de Cancerología.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Analizar las indicaciones para radioterapia externa como tratamiento adyuvante, en enfermedad recurrente, y en tumores irresecables.
- Analizar los resultados con el uso de radioterapia externa en la supervivencia global y libre de progresión en cada uno de los escenarios previamente mencionados.
- Analizar la relación entre las dosis de radioterapia administradas y la supervivencia global y libre de progresión.

6. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente el uso de radioterapia en cáncer diferenciado de tiroides sigue siendo controversial debido a que los resultados obtenidos se basan principalmente en estudios retrospectivos sin criterios de selección de pacientes bien establecidos para recibirla ni dosis de administración estandarizadas. Así mismo, se desconocen los resultados cuando se administra con un fin paliativo (en enfermedad irresecable) y en cuanto a su uso como tratamiento adyuvante en pacientes con factores de alto riesgo para recurrencia.

7. HIPÓTESIS

- La radioterapia externa no ofrece ningún beneficio en la supervivencia global ni en el periodo libre de enfermedad cuando se utiliza en pacientes con enfermedad irresecable.
- En pacientes mayores de 45 años, con antecedente de resección R1 y con histología papilar convencional la radioterapia externa disminuye el riesgo de recurrencia locorregional.

8. DISEÑO METODOLÓGICO

8.1 Tipo de Estudio

- Por el área de estudio: Cohorte histórica
- Por el diseño: Correlación
- Por la maniobra de intervención: No experimental
- Por seguimiento en temporalidad: Retrospectivo

- Por tipo de recolección de datos: Transversal

8.2 Población, tamaño y selección de la muestra

Estudio realizado en el Instituto Nacional de Cancerología a partir de una base de datos de pacientes con diagnóstico de cáncer bien diferenciado de tiroides que recibieron radioterapia en tres escenarios: en enfermedad irreseccable (con fin paliativo), como adyuvante (en resecciones incompletas y/o con otros factores de alto riesgo), y en enfermedad recurrente en el periodo comprendido del 01 de Enero de 1998 al 31 de Diciembre del 2017.

8.3 Criterios de Inclusión

- Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides tratados con radioterapia en el periodo comprendido del 01 de Enero de 1998 al 31 de Diciembre del 2017.
- Pacientes en los cuales el expediente clínico contara con la información que especificara los reportes histopatológicos, la estadificación clínica y patológica de la neoplasia, los tratamientos recibidos antes y después de la radioterapia así como las dosis empleadas y las notas de seguimiento de la enfermedad.

8.4 Criterios de Exclusión

- Pacientes menores de 18 años de edad.
- Paciente fuera del periodo establecido dentro de los criterios de inclusión.
- Pacientes con cáncer de tiroides con histología medular y anaplásica
- Pacientes con seguimiento incompleto.
- Pacientes con expedientes clínicos incompletos.

8.5 Criterios de Eliminación

- Pacientes que abandonaron el tratamiento con radioterapia en algún punto durante el periodo comprendido al estudio.
- Pacientes con fallecimiento secundario a causas ajenas al cáncer diferenciado de tiroides.

8.6 Técnica de recolección de la información y procesamiento de datos

La información fue recolectada a partir de los expedientes clínicos del Instituto Nacional de Cancerología.

9. VARIABLES

Definición operacional de variables

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE Y DEFINICIÓN	ESCALA DE MEDICIÓN
Edad	Variable cuantitativa continua. Se registrará como la fecha del nacimiento del paciente a la fecha del análisis estadístico o censura en el mismo	Años
Sexo	Variable nominal dicotómica	Masculino Femenino
Estadio T	Variable nominal politómica. Escala de medición nominal. Se considerará el estadio T de acuerdo a la clasificación de la AJCC séptima edición para cáncer diferenciado de tiroides	T2 T3 T4a T4b
Estadio N	Variable nominal dicotómica. Escala de medición nominal. Se considerará el estadio N de acuerdo a la clasificación de la AJCC séptima edición para cáncer diferenciado de tiroides	N1a N1b
Estadio M	Variable nominal dicotómica. Escala de medición nominal. Se considerará el estadio N de acuerdo a la clasificación de la AJCC séptima edición para cáncer diferenciado de tiroides	M0 M1
Etapa clínica	Variable nominal politómica. Estadio clínico determinado por la clasificación de la AJCC séptima edición para cáncer diferenciado de tiroides	EC I EC II EC III EC IVa EC IVb EC IVc
Histología de alto riesgo	Variable nominal dicotómica	Presente Ausente

Tipo de cirugía tiroidea	Variable nominal politómica. Se registrará como el tipo de cirugía de acuerdo a su extensión en el parénquima tiroideo	Tiroidectomía total Hemitiroidectomía
Disección de cuello	Variable nominal politómica. Se registrará como el tipo de disección de cuello de acuerdo a los niveles ganglionares y estructuras reseçadas	Radical clásica unilateral Radical clásica unilateral Radical modificada unilateral Radical modificada bilateral
Ablación con I131	Variable nominal dicotómica	Recibida No recibida
Dosis de radioterapia	Variable nominal dicotómica	Mayor de 50 Gy Menor de 50 Gy
Sitio de recurrencia	Variable nominal politómica. Se considera la región anatómica de recurrencia en caso de existir	Locorregional Sistémica Ambas
Indicación para radioterapia	Variable nominal politómica	T4 N1a/N1b Enfermedad residual macroscópica Tumor irresecable Recurrencia

10. CONSIDERACIONES ETICAS

Para poder llevar a cabo este proyecto de investigación se deberá contar con el consentimiento del Comité de Ética del Instituto Nacional de Cancerología, y al ser considerada una investigación de riesgo mínimo por la Secretaría de Salud y su Reglamento de la Ley General de Salud en su Título Segundo de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos en su artículo No. 17. Por el empleo de métodos de recolección retrospectivos a través del expediente clínico, esta investigación no requiere de consentimiento informado por parte del paciente.

Por el tipo de nuestra investigación, se deberá ejercer el hecho de que el expediente clínico es propio del paciente y resguardado por el hospital, por lo tanto todos los datos obtenidos a través de estos, serán utilizados de forma estrictamente confidencial y sin riesgo de filtración de datos personales de los pacientes, al no utilizarlos dentro de los objetivos de nuestro análisis.

El investigador se compromete a manejar toda la información recopilada de este estudio de forma confidencial, sin registrar en ningún documento el nombre o datos personales de los pacientes, así como también a publicar los resultados obtenidos de forma veraz.

Por todo lo antes expuesto queda de manifiesto que serán respetados los principios contenidos en el Código de Núremberg, la Declaración de Helsinki, la enmienda de Tokio, el Informe de Belmont, el Código de Reglamentos Federales de los Estados Unidos y en las normas mexicanas basándose en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud, específicamente en: 1) Artículo 16: El cual habla acerca de la protección de la privacidad del individuo sujeto a investigación, y 2) Artículo 17: En donde se establece lo referente a las investigaciones sin riesgo; en las cuales se emplearán técnicas y métodos de investigación documental, retrospectivos y aquellas en las que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participarán en el estudio; ya que no son los sujetos del estudio sino la percepción de una intervención realizada en ellos, entre los que se consideraron: listas de cotejo, cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta

11. CRONOGRAMA

ACTIVIDAD	Enero 2018	Febrero 2018	Marzo 2018	Abril 2018	Mayo 2018	Junio 2018	Julio 2018
Identificación del problema	X						
Revisión bibliográfica y elaboración del marco teórico		X					
Finalización de protocolo			X				
Aprobación de protocolo				X			
Recolección y análisis de los datos				X	X	X	
Presentación del estudio y redacción final							X

12.RESULTADOS

Pacientes y características tumorales

Se analizaron los resultados de 70 pacientes de los cuales 43 eran mujeres (61.4%) y 27 eran varones (38.6%), 56 (80%) de ellos eran mayores de 45 años.

En base a la estadificación de la séptima edición de la AJCC 52 pacientes (74.3%) presentaron enfermedad T4a, 48 pacientes (68.6%) tenían enfermedad ganglionar cervical, y 15 pacientes (21.4%) tenían enfermedad metastásica al momento del diagnóstico siendo la etapa clínica más frecuente la IVa (44.3%). En 16 pacientes (22.9%) se reportó alguna histología papilar de alto riesgo siendo la variante insular la más frecuente.

Tratamiento convencional

56 pacientes (80%) fueron sometidos a tiroidectomía total, en 39 (55.8%) se realizaron disecciones de cuello, y en 10 pacientes la neoplasia se catalogó como irresecable. 62 pacientes (88.6%) recibieron tratamiento con yodo radioactivo de los cuales el 70% lo recibió antes de la radioterapia externa con una mediana de dosis de 300 mCi.

Tratamiento con radioterapia externa

Los 70 pacientes recibieron radioterapia externa con una mediana de dosis de 66.6 Gy (rango de 30-80), el 87.1% recibió más de 50 Gy. 60 (85.7%) pacientes recibieron la radioterapia en el posoperatorio. La enfermedad recurrente fue la indicación más frecuente (ver tabla). 10 (14.3%) pacientes recibieron radioterapia con fin paliativo.

Supervivencia libre de progresión

La supervivencia libre de progresión general a 5 años fue del 10%. De los 60 pacientes tratados con radioterapia externa posoperatoria 43 (61.42%) presentaron recurrencia locoregional reportando una supervivencia libre de progresión a 5 años del 16.3%. 5 pacientes (7.14%) presentaron recurrencia sistémica, y en 12 pacientes (17.4%) se desarrollaron ambos tipos de recurrencia; al igual que los 10 pacientes con enfermedad irresecable, ninguno de ellos sobrevivió.

En cuanto a las indicaciones para la radioterapia, al igual que en los pacientes con enfermedad localmente avanzada e irresecable, los pacientes con enfermedad recurrente y enfermedad residual macroscópica no presentaron beneficio en la supervivencia libre de progresión a 5 años, las cuales se reportaron del 18.8% y del 1% respectivamente.

Supervivencia global

La supervivencia global general a 5 años fue del 41.4%. En cuanto al sitio de recurrencia el grupo de pacientes con recurrencia local/regional fue el único en el que se reportó una tendencia a la mejoría en la supervivencia global, sin embargo no fue estadísticamente significativo ($p=0.87$). A excepción de los pacientes con enfermedad irresecable en todos se observó una asociación a mayor supervivencia global beneficio en la supervivencia global con su administración ($p=0.001$).

13. DISCUSIÓN

El cáncer de tiroides es la neoplasia endocrina más común y representa menos del 1% de todos los cánceres, predomina en el sexo femenino y en centros especializados hasta un 80% se detectan como carcinomas micropapilares. Hasta el momento el único factor ambiental de riesgo bien establecido para su desarrollo es la exposición a la radiación ionizante (22). En nuestro estudio la mayor parte de la población eran mujeres al igual que en la bibliografía consultada (4,8,9,10,11,13,17,18,19,20), y a diferencia del diagnóstico actual más frecuente en etapas tempranas, es probable que debido a que incluimos pacientes diagnosticados desde 1998 y a que somos un centro de referencia la mayor parte de nuestros pacientes se presentan en etapas localmente avanzadas.

Las metástasis ganglionares regionales están presentes en cerca del 80% de pacientes al momento del diagnóstico (1). El 100% de nuestros pacientes presentó enfermedad ganglionar; aunque muchos estudios han sugerido que ésta constituye un factor de mal pronóstico para supervivencia global en el cáncer diferenciado de tiroides, su impacto en la supervivencia es más evidente en pacientes mayores de 45 años, dato que concuerda con el grupo etario de nuestros pacientes (80% era mayor de 45 años) (23).

En cuanto a la histología, en nuestra población aunque la mayoría presentó histología papilar convencional, el hecho de que la mayor parte presentará extensión extratiroidea extensa contribuyó a las altas tasas de recurrencia local/regional.

A diferencia de otras neoplasias, la edad al momento del diagnóstico en el cáncer de tiroides constituye un predictor independiente de supervivencia específica de enfermedad. Aunque no hay un punto de cohorte bien establecido como determinante de supervivencia específica de enfermedad, la mayoría de estudios y clasificaciones han utilizado la edad de 45 años como dicho punto, sin embargo un estudio retrospectivo multicéntrico reciente reportó que mover el punto de cohorte de 45 años a 55 años categorizaba en una etapa de menor riesgo hasta el 17% de pacientes sin afectar las curvas de supervivencia en las categorías de bajo riesgo, y actualmente la AJCC en su octava edición ha modificado el punto de cohorte a 55 años (23). En este estudio el 80% de pacientes era mayor de 45 años, dato que concuerda con gran parte de la bibliografía consultada (2,4,8,10,12,16,19).

La mayoría de nuestros pacientes fueron sometidos a tiroidectomía total y posteriormente recibieron adyuvancia con yodo radioactivo debido a la alta tasa de extensión extratiroidea, enfermedad ganglionar y a la presencia de histologías de alto riesgo. Actualmente no está establecida la secuencia ideal de tratamiento con yodo radioactivo y radioterapia (7), en nuestra cohorte la mayoría recibió el yodo radioactivo antes de la radioterapia debido en gran parte a que la indicación más frecuente para ésta última fue la enfermedad recurrente. Más del 80% de pacientes recibieron dosis de radioterapia mayores a 50 Gy, lo que concuerda con todas las series ya que las dosis administradas eran entre 50 y 72 Gy (1,2,8,10,11,12,13,17,19).

La supervivencia libre de progresión a 5 años en los pacientes que recibieron la radioterapia por recurrencia locoregional fue del 16.3%, éste fue el único grupo que tuvo un discreto beneficio con la misma, ya que ninguno de los pacientes con recurrencia sistémica sobrevivió. Este hallazgo concuerda con lo reportado en la literatura, ya que la mayoría de artículos reporta un beneficio en la supervivencia libre de recurrencia a 5 años con el uso de radioterapia entre 10% y 20% (3,11,12,14,16,17,19), al igual que el hecho de que en los únicos pacientes que hubo un beneficio en la SLR fueron en lo que presentaron enfermedad residual macroscópica y enfermedad recurrente, ya que la extensión extratiroidea (enfermedad T4) sin enfermedad residual (resección R0), y la enfermedad ganglionar por sí solas no son indicaciones para el uso de radioterapia (7).

Aproximadamente entre un 5% y 9% de pacientes presenta metástasis a distancia al momento del diagnóstico siendo el pulmón el sitio más frecuente hasta en el 85% de los casos (23), en este escenario el uso de radioterapia es aún más controversial ya que estos pacientes generalmente son tratados con yodo radioactivo y la radioterapia se limita a un fin paliativo para control sintomático balanceando la toxicidad con la necesidad de un control locoregional (7) que probablemente será escaso. Pocos estudios han analizado el papel de la radioterapia en enfermedad metastásica; Terezakis reportó una tasa de control local a 2 años en estos pacientes del 77% concluyendo que podría ser beneficiosa para disminuir la morbilidad secundaria a la progresión en el lecho tiroideo y ganglios linfáticos cervicales (12). Es poco probable que la radioterapia tenga algún mecanismo de acción útil en la enfermedad metastásica, ya que si bien ante la presencia de extensión extratiroidea la EBRT puede destruir células tumorales viables y prevenir su diseminación linfática, éste efecto no se presentaría en pacientes con enfermedad micrometastásica fuera del campo de irradiación (6).

En 10 pacientes la enfermedad primaria fue catalogada como irreseccable, aunque recibieron radioterapia ninguno sobrevivió. Este grupo de pacientes es el menos analizado en todos los estudios, ya que aunque en la mayoría de artículos se toma en cuenta cierto número de pacientes en este escenario, ninguno especifica ni el criterio de irreseccabilidad que lo está catalogando ni la supervivencia global que presentan, además pocos estudios han reportado las tasas de respuesta obtenidas

con la radioterapia y ninguno ha reportado si después de ella es factible realizar una cirugía de salvamento. Aunque en los estudios de Schwartz y O'Connell (2,8) se reportaron tasas de respuesta parcial y completa, no se especificó en qué pacientes se presentó (enfermedad residual macroscópica o enfermedad primaria irresecable) y si se realizó algún tratamiento adicional posteriormente. Así mismo, Tubiana reportó tasas de SLR y SG a 5 años del 55% y 60% respectivamente con la radioterapia en este grupo de pacientes reportando un posible beneficio paliativo, sin embargo al igual que en otros estudios, no se especificó cuál fue el criterio de irresecabilidad en estos tumores (14).

Pocos estudios reportan un beneficio en la supervivencia global con la radioterapia, ya que la mayoría lo reporta en la supervivencia libre de recurrencia. Keum reportó en una cohorte de 25 pacientes operados con tiroidectomía y rasurado traqueal sin buena captación de IR comparados con un grupo control una mejoría en la tasa libre de progresión local con el uso de radioterapia (89% vs 38%, $p < 0.01$) sin diferencia en la tasa de SG a 10 años entre ambos grupos (79% en grupo control y 63% en grupo de EBRT, $p = 0.98$), (19). Por otro lado en el estudio de Tubiana sí se observó una mejoría en la SG en los pacientes con enfermedad residual macroscópica tratados con radioterapia adyuvante (14).

Los resultados de la radioterapia en la supervivencia global se deben analizar con cautela, ya que en general las recomendaciones para el uso de radioterapia están enfocadas a un grupo de pacientes que ya de por sí por sus características (edad avanzada, enfermedad irresecable, enfermedad residual macroscópica, enfermedad iodo resistente, histología pobremente diferenciada y extensión extracapsular) están destinados a una menor supervivencia. En nuestro estudio a excepción de los pacientes con enfermedad irresecable, en todos se observó una tendencia a la mejoría en la supervivencia global.

14. CONCLUSIONES

- La radioterapia en cáncer diferenciado de tiroides se utiliza como terapia adyuvante en presencia de enfermedad residual después de la resección con el objetivo de disminuir el riesgo de recurrencia locoregional, y/o como tratamiento paliativo ante una gran carga tumoral para control sintomático de la enfermedad local.
- Debido a que las recomendaciones sobre el uso de radioterapia en cáncer diferenciado de tiroides se basan en estudios retrospectivos y reportes de experiencias institucionales con cantidades limitadas de pacientes y poblaciones heterogéneas ésta no se recomienda de manera rutinaria.
- Aunque la mayoría de estudios reportan el uso de radioterapia en enfermedad irresecable/inoperable, ninguno especifica el motivo por el cual se catalogó como tal a la enfermedad ni la respuesta obtenida en esos

pacientes, y si fue posible llevarlos a cirugía de salvamento posteriormente; por tanto se desconoce su beneficio en este terreno.

- Todos los estudios que han analizado el uso de la radioterapia en cáncer diferenciado de tiroides concuerdan que su beneficio se refleja en especial en la supervivencia libre de recurrencia, con aumentos en la misma a 5 años de hasta el 10% en comparación con los grupos control.
- Se requieren estudios prospectivos para definir qué grupo de pacientes podría beneficiarse con el uso de radioterapia en términos de supervivencia global y libre de recurrencia; sin embargo la mayoría de estudios concuerda que este grupo lo constituyen pacientes mayores de 45 años de edad, con enfermedad irresecable (T4b) y/o con enfermedad residual iodo resistente no susceptible a manejo quirúrgico, histología pobremente diferenciada, enfermedad ganglionar con extensión extracapsular, y enfermedad recurrente no susceptible a tratamiento quirúrgico o con yodo radioactivo.
- La toxicidad secundaria a la radioterapia no es una limitante para su uso ya que el mayor grado reportado en la mayoría de estudios es el II, y los grados más altos generalmente se presentan con dosis mayores a 60 Gy.
- El uso de radioterapia en enfermedad metastásica ha sido analizado en una menor cantidad de estudios en comparación con la enfermedad no metastásica, y por tanto también es controversial, si bien no se ha reportado algún beneficio en la supervivencia global y/o libre de progresión, ésta podría disminuir la morbilidad ocasionada por la enfermedad locoregional y mejorar así la calidad de vida del paciente.

15. BIBLIOGRAFÍA

1. X.S. Sun, S.R. Sun, N. Guevara, P.Y. Marcy, I. Peyrottes, S. Lassalle, A. Lacout, J.L. Sadoul, J. Santini, D. Benisvy, A. Lepinoy, J. Thariat. Indications of external beam radiation therapy in non-anaplastic thyroid cancer and impact of innovative radiation techniques. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2013; 86: 52–68.
2. P. B. Romesser, E. J. Sherman, A. R. Shaha, M. Lian, R. J. Wong, M. Sabra, S. S. Rao, J. A. Fagin, R. M. Tuttle, N. Y. Lee. External Beam Radiotherapy with or Without Concurrent Chemotherapy in Advanced or Recurrent Non-Anaplastic Non-Medullary Thyroid Cancer. *Journal of Surgical Oncology* 2014; 110:375–382.
3. J. F. Strasser, A. Raben, C. Koprowski. The Role of Radiation Therapy in the Management of Thyroid Cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2008; 17:219–232.

4. S. Chow, S. Yau, C. Kwan, P. Poon, S. Law. Local and regional control in patients with papillary thyroid carcinoma: specific indications of external radiotherapy and radioactive iodine according to T and N categories in AJCC 6th edition. *Endocrine-Related Cancer* 2006; 13:1159–1172.
5. M Tuttle, G. Rondeau, N. Lee. *A Risk-Adapted Approach to the Use of Radioactive Iodine and External Beam Radiation in the Treatment of Well-Differentiated Thyroid Cancer* 2011.
6. C. Reiners, M. Stuschke, S. Miiller, G. Stiiben, W. Sauerwein, H. Sack. Differentiated Thyroid Cancer Impact of Adjuvant External Radiotherapy in Patients with Perithyroidal Tumor Infiltration (Stage pT4). *Cancer* 1996; 70:172-180.
7. A. P. Kiess, N. Agrawal, J. D. Brierley, et al. External-beam radiotherapy for differentiated thyroid cancer locoregional control: A statement of the American Head and Neck Society. *Head Neck*. 2016; 38:493–498.
8. M.E.A. O’Connell, R.P. A’Hern, C.L. Harmer. Results of External Beam Radiotherapy Differentiated Thyroid Carcinoma: in a Retrospective Study from the Royal Marsden Hospital. *European Journal of Cancer* 1994; 30; 733-739.
9. J. S. Radowsky, R. S. Howard, H. B. Burch, A. Stojadinovic. Impact of Degree of Extrathyroidal Extension of Disease on Papillary Thyroid Cancer Outcome. *THYROID* 2013.
10. B. H. Lang, K. P. Wong, C. Y. Cheung, K. Y. Wan, C. Lo. Evaluating the prognostic factors associated with cancer-specific survival of differentiated thyroid carcinoma presenting with distant metastasis. *Ann Surg Oncol* 2013; 20:1329–1335.
11. D. Ford, S. Giridharan, C. McConkey, A. Hartley, C. Brammer, J. C. Watkinson, J. Glaholm. External Beam Radiotherapy in the Management of Differentiated Thyroid Cancer. *Clinical Oncology* 2003; 15: 337–341.
12. S. A. Terezakis, K. S. Lee, R. A. Ghossein, M. Rivera, R. M. Tuttle, S. L. Wolden, M. J. Zelefsky, R. J. Wong, S. G. Patel, D. G. Pfister, A. R. Shaha, N. Y. Lee. Role of external beam radiotherapy in patients with advanced or recurrent nonanaplastic thyroid cancer: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys* 2009; 73:795–801.
13. T. Kim, D. Yang, K. Jung, C. Kim, M. Choi. Value of external irradiation for locally advanced papillary thyroid cancer. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys* 2003; 55: 1006–1012.
14. M. Tubiana, E. Haddad, M. Schlumberger. C. Hill, P. Rougier, D. Sarrazin. External Radiotherapy in Thyroid Cancers. *Cancer* 1985; 55:2062-2071.
15. A. P. Kiess, N. Agrawal, J. D. Brierley, U. Duvvuri, R. L. Ferris, E. Genden, R. J. Wong, R. M. Tuttle, N. Y. Lee, G. W. Randolph. External-beam radiotherapy for differentiated thyroid cancer locoregional control: A statement of the American Head and Neck Society. *Head Neck* 2016; 38(4): 493–498.

16. J. M. Fussey, R. Crunkhorn, M. Tedla, M. Weickert, H. Mehanna. External beam radiotherapy in differentiated thyroid carcinoma: A systematic review. *HEAD & NECK* 2016.
17. M. Biermann, M. K. Pixberg, B. Riemann, A. Schuck, A. Heinecke, K. W. Schmid, N. Willich, H. Dralle, O. Schober. Clinical outcomes of adjuvant external-beam radiotherapy for differentiated thyroid cancer. *Nuklearmedizin* 2009; 48: 89–98.
18. Z. Yang, J. Flores, S. Katz, C. A. Nathan, V. Mehta. Comparison of Survival Outcomes Following Postsurgical Radioactive Iodine Versus External Beam Radiation in Stage IV Differentiated Thyroid Carcinoma. *Thyroid* 2017; 27.
19. K.C Keum, Y. G. Suh, W. S. Koom, J. H. Cho, S. J. Shim, C. G. Lee, C. S. Park, W. Y. Chung, G. E. Kim. The role of postoperative external-beam radiotherapy in the management of patients with papillary thyroid cancer invading the trachea. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys* 2006; 65: 474–480.
20. J. Brierley, R. Tsang, T. Panzarella, N. Bana. Prognostic factors and the effect of treatment with radioactive iodine and external beam radiation on patients with differentiated thyroid cancer seen at a single institution over 40 years. *Clinical Endocrinology* 2005; 63:418–427.
21. A. Schuck, M. Biermann, M. K. Pixberg, S. B. Müller, A. Heinecke, O. Schober, N. Willich. Acute toxicity of adjuvant radiotherapy in locally advanced differentiated thyroid carcinoma. *Strahlenther Onkol* 2003; 179:832–9.
22. F. Pacini, M.G. Castagna, L. Brillì, G. Pentheroudakis. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2012; 23:110–119.
23. AJCC 8° edición.