

Biología molecular del cáncer papilar de tiroides: Importancia del gen BRAF y su relación con la captación de yodo

Autores: Jose Alejandro Díaz-Llanos Díaz
Andrés Dorta Rodríguez

Tutores: Dr. Ignacio Llorente Gómez de Segura - Endocrinología HUNSC
Dr. Julio César Jordán Balanzá - Cirugía General HUNSC

Universidad de La Laguna
Facultad de Ciencias de la Salud



ÍNDICE

Resumen/Abstract.....	3
Introducción.....	5
– Glándula tiroides.....	5
○ Concepto y fisiología.....	5
– Cáncer de tiroides.....	5
– Pruebas y técnicas diagnósticas del cáncer de tiroides.....	6
– Cáncer papilar de tiroides.....	7
○ Epidemiología.....	7
○ Etiología.....	8
○ Clínica.....	8
○ Mutación BRAF V600E.....	9
○ Clasificación Bethesda.....	9
○ Indicación y tratamiento quirúrgico.....	10
○ Seguimiento postquirúrgico.....	10
○ Clasificación TNM.....	11
○ Tratamiento con yodo radioactivo.....	12
○ Seguimiento postratamiento con yodo radioactivo.....	13
Hipótesis y objetivos.....	15
Material y métodos	16
Resultados.....	26
Discusión.....	34
Conclusiones.....	37
Bibliografía.....	38
Anexo I: Hoja de información al paciente.....	40
Anexo II: Consentimiento informado.....	42

RESUMEN

Título: Biología molecular en el Cáncer Papilar de Tiroides

Autores: José Alejandro Díaz-Llanos Díaz y Andrés Dorta Rodríguez

Tutor: Dr. Julio César Jordán Balanzá y Dr. Ignacio Llorente Gómez de Segura

Objetivos:- Evaluar si existe relación entre la positividad del gen BRAF V600E y la captación de ¹³¹I en pacientes con carcinoma diferenciado papilar de tiroides previamente intervenidos.

Material y métodos:- Estudio retrospectivo observacional de historias clínicas de los pacientes intervenidos en el HUNSC con diagnóstico de cáncer papilar de tiroides, en los que se había determinado la mutación BRAF V600E y después de ser valorados en comité multidisciplinar habían recibido tratamiento ablativo con Iodo radioactivo. Con los datos obtenidos hemos realizado el análisis estadístico.

Resultados:- Nuestra muestra está compuesta por 32 pacientes con una edad media de 51 años, siendo el 84,4% de estos mujeres. Un 54,8% de la muestra era estadio I, un 6,5% estadio II, un 25,8% estadio III y un 12,9% estadio IV. El 65,6% de los pacientes presentan la mutación BRAF V600E y un 34,4% no presenta la mutación. Si la mutación BRAF es positiva obtenemos una respuesta excelente en el 67,9% de los paciente frente al 32,1% si es mutación negativa.

Conclusiones:- No se puede concluir en este estudio, que existan diferencias estadísticamente significativas entre la presencia de la mutación BRAF V600E, y la captación y respuesta al ¹³¹I.

ABSTRACT

Title: Molecular Biology in Papillary Thyroid Cancer

Authors: Andrés Dorta Rodríguez y José Alejandro Díaz-Llanos Díaz

Tutor: Dr. Julio César Jordán Balanzá y Dr. Ignacio Llorente Gómez de Segura

Objectives.-. To assess if there is a relationship between the positivity of the BRAF V600E gene and the uptake of ¹³¹I in patients with differentiated papillary thyroid carcinoma previously treated.

Methods.-. Retrospective observational study of clinical histories of patients operated on in the HUNSC with diagnosis of papillary thyroid cancer, in which the BRAF V600E mutation had been determined and after being assessed in a multidisciplinary committee they had received ablative treatment with radioactive iodine. With the data obtained we performed the statistical analysis.

Results.-. Our sample is composed of 32 patients with an average age of 51 years. 84.4% of these women. 54, 8% of the sample was stage I, 6.5% stage II, 25.8% stage III and 12.9% stage IV. 65.6% of patients have the BRAF V600E mutation and 34.4% do not have the mutation. If the BRAF mutation is positive we obtain an excellent response in 67.9% of the patients versus 32.1% if it is a negative mutation.

Conclusions.-. It can not be concluded in this study, that there are statistically significant differences between the presence of the BRAF V600E mutation, and the uptake and response to I¹³¹.

INTRODUCCIÓN

GLÁNDULA TIROIDES

CONCEPTO Y FISIOLOGÍA

La glándula tiroides constituye una de las glándulas endocrinas del organismo. Presenta una forma característica en mariposa, conformada por dos lóbulos que están colocados a ambos lados de la tráquea y están conectados en posición anterior por una masa medial de tejido tiroideo llamada istmo. Está situada en la parte anterior del cuello, a la altura de las vértebras C5-T1, sobre la tráquea y por debajo de la laringe. Esta situación anatómica, en relación con las vértebras, varía al realizar el proceso de la deglución, volviendo a su posición original tras este proceso. Pesa alrededor de 20-25 gramos.

A nivel microscópico, está formado por numerosos sacos huecos llamados folículos. Estos folículos están revestido por epitelio cúbico simple que contiene las células foliculares, que sintetizan la principal hormona tiroidea, la tiroxina. El interior de los folículos contienen coloide, que es un líquido con gran cantidad de proteínas, de las cuales a destacar la tiroglobulina. A parte, tenemos las células parafoliculares que secretan calcitonina o tirocalcitonina.

Producción y almacenamiento de la hormona tiroidea: El yoduro se transporta de modo activo hacia las células foliculares. En el coloide se convierte a yodo y se fija a aminoácidos tirosina dentro de la proteína tiroglobulina. La monoyodotirosina y la diyodotirosina se emplean para producir T3 y T4 dentro del coloide. En el momento de la estimulación por TSH, las hormonas tiroideas, unidas a la tiroglobulina, se llevan hacia las células foliculares a través de pinocitosis. Reacciones de hidrólisis dentro de las células foliculares liberan la T4 y T3 libre, que se secretan. (1)

CÁNCER DE TIROIDES

El cáncer de tiroides es la neoplasia endocrina más frecuente y su clasificación anatomopatológica es crucial para el manejo del paciente. Respecto al cáncer de tiroides, existen cuatro tipos según su histología, de menor a mayor gravedad tendríamos: papilar,

folicular, medular y anaplásico respectivamente. Nosotros nos vamos a centrar específicamente en el cáncer papilar de tiroides.

PRUEBAS Y TECNICAS DIAGNOSTICAS DEL CANCER TIROIDES

Anamnesis y exploración física

Es fundamental la realización de una detallada anamnesis y exploración física. Ante sospecha de nódulo tiroideo utilizaremos pruebas que nos ayuden al diagnóstico diferencial.

Exámenes de laboratorio

- Determinación de TSH sérica: Una de las pruebas iniciales a la hora de valorar un nódulo tiroideo. En el caso de obtener una TSH baja, estaría indicada una gammagrafía del lecho tiroideo para ver su funcionalidad. Si es hiperfuncionante es raro que sea maligno. En el caso de que la TSH sea alta, existe riesgo de malignidad, lo cual debemos de seguir estudiando ese nódulo con otras pruebas como la ecografía.⁽²⁾
- Determinación calcitonina y tiroglobulina sérica: Se ha demostrado que la detección de calcitonina y tiroglobulina en screening mejora la supervivencia global ya que se detectan hiperplasia de células C y carcinomas medulares de tiroides.⁽³⁻⁷⁾

Ecografía tiroidea

La ecografía es el Gold Standard diagnóstico ante la sospecha de nódulo tiroideo y también para seguimiento. Tiene una alta sensibilidad y permite identificar criterios que nos orientas a malignidad o benignidad.⁽⁸⁻¹⁰⁾

Los signos posible malignidad son: presencia de microcalcificaciones, contorno nodular irregular, aspecto más alto que ancho, nódulo no quístico (no contenido líquido), sólido mayor de 1,5 cm, hipervascularizado.

La presencia de estos signos de malignidad sería indicación de PAAF

Punción-Aspiración con Aguja Fina (PAAF)

La PAAF es una técnica donde ecográficamente se extraen células de la lesión sospechosa. Se ha demostrado que es el método diagnóstico más preciso en diferenciar malignidad de benignidad previo a la cirugía.

Como indicaciones tendremos los criterios ecográficos sospechosos de malignidad, antecedentes familiares e historial de irradiación en el cuello.

En enfermedades autoinmunes como enfermedad de Graves y la tiroiditis de Hashimoto también confieren indicación para la realización de PAAF. ⁽¹¹⁾

La muestra será analizada por un especialista en anatomía patológica y la informará según la clasificación de Bethesda.

CÁNCER PAPILAR DE TIROIDES

EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer papilar de tiroides (CPT), se caracteriza por ser el más frecuente en la población general, entre un 70-80% de todos los cánceres de tiroides, junto con el folicular serían el 90%, y por presentar un mejor pronóstico que el resto (aproximadamente 95% de supervivencia a los 5 años tras diagnóstico), aún teniendo tendencia a diseminarse, sobre todo a los ganglios linfáticos. Presenta una lenta progresión en el tiempo lo que también le confiere un buen pronóstico. Puede ocurrir a cualquier edad, aunque suele ser más frecuente entre los 20-50 años y suele afectar mayoritariamente a mujeres (relación 3:1 con los hombres).

En estimaciones llevadas a cabo en este último año 2018, se ha descrito una incidencia de 53.990 nuevos casos, lo que supone el 3,1% de todos los cánceres de nueva aparición en 2018, y el número de fallecimientos por esta causa ha rondado los 2.060 pacientes, que equivale a un 0,3% de todas las muertes por cáncer registradas este último año. La edad media diagnóstico ha estado comprendida entre los 45-54 años y la mayoría de las muertes entre los 75-84 años.

El CPT según su estadio al diagnóstico y pronóstico podemos destacar:

- El diagnóstico en fases de estadio local está en un 67,3% y la supervivencia de estas suele rondar casi el 100% (99,9%).
- El diagnóstico en estadios donde ya hay afectación linfática (N_x) ronda el 27% con una supervivencia del 98% a los 5 años.
- El diagnóstico en estadio de metástasis a distancia (fase avanzada, M_x) es de un 4%, cuya supervivencia a los 5 años desciende drásticamente a un 55,5%.⁽¹²⁾

ETIOLOGÍA

La etiología suele ser desconocida, aunque puede estar en relación con factores genéticos y de riesgo. Sin embargo, hay pacientes con múltiples factores de riesgo que no llegan a desarrollarlo a lo largo de su vida, y viceversa. Entre los factores de riesgo más característicos nos podemos encontrar: exposición a radiación ionizante de forma significativa (terapias médicas, exposición a radiación en el trabajo o en el medio ambiente...) y antecedentes familiares (no suelen ser muy frecuente).⁽¹³⁾

CLÍNICA

El CPT suele ser asintomático o en algunos casos, presentar una clínica inespecífica compuesta por los siguientes signos y síntomas:

- Presencia de bulto o masa en el cuello.
- Dolor en parte frontal del cuello que puede irradiarse hasta los oídos.
- Inflamación.
- Ronquera, disfonía o afonía.
- Disfagia.
- Disnea
- Tos seca persistente.⁽¹³⁾

MUTACIÓN BRAF V600E

BRAF V600E es la mutación genética que se presenta de forma más frecuente en el CPT (23-63%). Se define por la sustitución de valina por glutamato en la posición 600 de la proteína BRAF, y su presencia parece estar asociada a una clínica más agresiva, peor pronóstico, incremento de las recidivas, refractariedad al tratamiento con radioyodo y a un aumento de la mortalidad. Este oncogen BRAF forma parte, como RET, PTC y RAS, de la vía de señalización de proteincinasa activada por mitógenos (MAPK), encargada de la homeostasis de las células tiroideas. La desregulación de esta vía MAPK juega un papel esencial en la oncogénesis del carcinoma papilar de tiroides, ya que al activarse esta vía por las oncoproteínas anteriormente nombradas, induce un crecimiento anormal y una resistencia a señales proapoptóticas.

Esta refractariedad al tratamiento con I131 se sospecha que se debe a que BRAF estimula la inducción de la secreción de factor de crecimiento tumoral (TGF-B) que impide la expresión del simportador Na/I, necesario para la captación de yodo por parte de las células tiroideas, como también puede inducir cambios necesarios para la migración y la invasión celular. A esto se atribuye que los pacientes con carcinoma papilar de tiroides y que presentan esta mutación parecen ser más resistentes al tratamiento con I131, por lo que para su tratamiento, como veremos más adelante se suele optar por la cirugía. ⁽¹⁴⁾

Destacar que se determina la mutación BRAF en las PAAF, sólo se realiza en las muestras indeterminadas, sospechosas de malignidad y malignas.

CLASIFICACIÓN BETHESDA

En el HUNSC se suele utilizar una modificación del Bethesda, principalmente porque los anatomopatólogos del HUNSC han decidido que sea así. La clasificación de Bethesda va de C1 hasta C6, mientras que la clasificación de Bethesda modificada en el HUNSC va desde C1 a C5 (con una variedad en C3). Pero a efectos prácticos, es más o menos superponible.

Bethesda HUNSC modificado comparado con el Bethesda clásico:

C1 (C1 clásico)=La muestra no es válida (hay que repetir la PAAF)

C2 (C2 clásico)=Benigno

C3=Indeterminado

C3s (C3 clásico)=poco sospechoso y le haremos seguimiento (la “s” es de seguimiento)

C3b (C4 clásico)= más sospechoso y se aconseja quitarlo para estudio histológico (“b” de biopsia)

C4 (C5 clásico)=Sospechoso de malignidad

C5 (C6 clásico) =Casi seguro Cáncer Papilar (aunque 1/100 no es cáncer papilar) (15)

INDICACIÓN Y TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

La cirugía está indicada en el tratamiento de todos los cánceres de tiroides. Se realiza tiroidectomía total y vaciamiento del compartimento central del cuello.

SEGUIMIENTOS POSTQUIRÚRGICOS

Todos los cánceres confirmados histológicamente se presentan ante un comité multidisciplinar de cáncer de tiroides compuesto por especialistas en anatomía patológica, endocrinología, medicina nuclear, radiología y cirugía.

En función del estadio histológico, representado en el TNM AJCC 7ª edición (la ponemos a continuación), se decide si es necesario un tratamiento adyuvante con yodo radioactivo para ablación de restos tiroideos. Tras el mismo el paciente es controlado por el servicio de endocrinología.

CLASIFICACIÓN TNM DEL CÁNCER PAPILAR DE TIROIDES (Tabla 1)

Tumor Primario (T)
TX No se puede determinar
T0 No evidencia de tumor primario
T1 Tumor de 2 cm o menor limitado a la tiroides.
T1a: Tumor de 1cm o menos limitado a tiroides
T1b: Tumor mayor de 1cm pero no mayor a 2, limitado a tiroides
T2 Tumor de más de 2 cm hasta 4 cm, limitado a la tiroides.
T3 Tumor de más de 4 cm limitado a la tiroides o cualquier tumor con extensión extratiroidea mínima (ej: músculo esternocleidomastoideo o tejidos peritiroideos)
T4a Tumor que se extienda más allá de la cápsula tiroidea y que invade tejido celular subcutáneo, laringe, tráquea, esófago, nervios recurrentes.
T4b Tumor que invade la fascia prevertebral, carótida o vasos mediastinales.
Nota: Todos los carcinomas anaplásicos son considerados estadio 4
T4a Tumor anaplásico, de cualquier tamaño, limitado a la tiroides
T4b Tumor anaplásico, de cualquier tamaño que se extiende más allá de la cápsula
Ganglios regionales (N)
NX No evaluable

N0 Sin MTS ganglionares
N1 Con MTS ganglionares
N1a: Metástasis al nivel VI (pretraqueales, paratraqueal, y prelaringeos)
N1b: Metástasis laterales cervicales uni o bilaterales, contralaterales, retrofaringeas o mediastinales superiores
Metástasis a distancia (M)
M0 Sin MTS a distancia
M1 Presencia de MTS a distancia.
Nota: A todas las categorías se les puede incorporar m cuando los tumores son multifocales ⁽¹⁶⁾

Tabla 1

TRATAMIENTO CON YODO RADIOACTIVO

E yodo radioactivo (I131) a dosis ablativa entre 100-150 milicurios, que equivale a 3.700-5.550 megabequerelios. El yodo radioactivo se va a fijar tanto en las células tiroideas diferenciadas benignas como malignas que queden el organismo. Esto es debido a que si dejamos células tiroideas intactas, la tiroglobulina va a ser positiva (principal parámetro de evaluación postcirugía de cáncer de tiroides), y no se podrá hacer un seguimiento adecuado del paciente, a parte de que si quedan células malignas nos interesa destruirlas. El objetivo es obtener una tiroglobulina de 0 en controles posteriores al tratamiento.

Después del tratamiento con yodo se le hace un rastreo corporal total (muy sensible) con una gammacámara y esta nos visualiza donde se capta el yodo. Hay captaciones que suelen ser fisiológicas como es la mucosa nasal, tracto digestivo, vías urinarias y glándulas salivares, el resto serían captaciones patológicas.

Casi siempre después del tratamiento ablativo, en el primer rastreo postradiación suele aparecer captación local en cuello, en el lecho tiroideo, porque lo normal es que queden células tiroideas aún. Suele ser patológico si por el contrario nos encontramos con captación fuera de esta zona tiroidea, como por ejemplo zonas ganglionares, supraclaviculares o a distancia. Resaltar que hay situaciones que pueden dar falsos positivos como por ejemplo que haya procesos inflamatorios.

El yodo 131 se tolera bastante bien, pero uno de los efectos secundarios más frecuentes es disgeusia y sequedad bucal por la captación en las glándulas salivales, aunque suele ser reversible en la mayoría de los casos. Por ello y ante este tratamiento, como protección radiológica, se hace que los pacientes se queden ingresados 3-4 días, en habitaciones plomadas y en seguimiento por el servicio de radiología y medicina nuclear. Mientras están aislados, les suelen dar alimentos ácidos como el limón, para estimular las glándulas salivales, con el fin de eliminar el yodo radiactivo que se acumula en estas.

La Dosis de I131 se decide en Medicina nuclear, aunque lo estándar es:

- Si no hay evidencia ni sospecha de afectación ganglionar suelen administrar 100 milicurios.
- Si sospecha de afectación ganglionar, dar 125 milicurios.
- Si sospecha metástasis a distancia, dar 150 milicurios.

Para conseguir estimular la captación de yodo por las células que han quedado se sube la TSH, que subirá si se quita el tratamiento con hormona tiroidea postquirúrgico, pero para ello actualmente se dispone de TSH recombinante. A partir de aquí se hará seguimiento con ecografía. La periodicidad de seguimiento dependerá de cada caso. Normalmente la primera ecografía se hace a los 6 meses y luego según la evolución.

SEGUIMIENTO POSTRATAMIENTO CON YODO RADIOACTIVO

El seguimiento clásico se basa en la ecografía y el análisis en sangre de hormona tiroidea, tiroglobulina y anticuerpos antitiroglobulina.

Al principio del seguimiento, nos interesa que la TSH este suprimida mediante una sobredosis de hormona tiroidea, ya que la TSH estimula el crecimiento celular.

Nuestro objetivo es que la tiroglobulina sea 0, teniendo presente que un 15 % de la población tiene anticuerpos antitiroglobulina, por lo que, si tenemos anticuerpos antitiroglobulina positivos y tiroglobulina positiva quiere decir que hay restos, en cambio, si hay anticuerpos antitiroglobulina positivos y tiroglobulina negativa puede que los anticuerpos interfieran en la detección de la tiroglobulina.

La prueba más sensible para la detección de restos, es un estímulo con TSH recombinante y posterior determinación de tiroglobulina. Si obtenemos tiroglobulina indetectable, esto confirma la remisión completa del paciente, aunque existe una pequeña posibilidad de recidiva. Esta prueba se suele realizar al año del tratamiento ablativo con yodo radiactivo.

Si en el seguimiento el paciente tiene anticuerpos antitiroglobulinas positivos las pruebas a realizar son un estímulo con TSH recombinante y un rastreo corporal total diagnóstico fuera del margen ablativo.

Actitud a seguir dependiendo de la tiroglobulina posterior al estímulo con TSH recombinante:

- Menores a 2, es negativo por lo tanto seguimiento.
- Entre 2 – 10, es indeterminada, si ecografía de cuello negativa y rastreo negativo, pedir PET, si PET negativo, valorar dar otra dosis ablativa I131
- Por encima de 10, se confirma que hay restos de enfermedad

En caso de haber restos, se deben localizar para tratamiento quirúrgico, si fuese abordable quirúrgicamente. En el caso de que no fuese abordable, se dará yodo radioactivo.

OBJETIVOS E HIPÓTESIS

OBJETIVOS

El objetivo del presente estudio consiste en establecer si existe relación entre la presencia o no de la mutación del gen BRAF V600E en pacientes portadores de carcinoma papilar de tiroides (marcador de peor pronóstico) con la resistencia al tratamiento ablativo con I131 que tiene lugar en algunos de estos mismos pacientes tras cirugía específica (tiroidectomía total con vaciamiento ganglionar).

Es un estudio mixto, realizándose tanto una valoración retrospectiva de las historias clínicas de los pacientes diagnosticados de carcinoma papilar de tiroides y evaluando la positividad o no del gen BRAF V600E, como la medición a la captación de 131I mediante técnica de cuantificación específica.

HIPÓTESIS

La hipótesis inicial es que los pacientes con mutación del gen BRAF V600E presentan una menor captación de 131I, aspecto aún no demostrado, y cuya relación podría modificar la actitud terapéutica quirúrgica inicial en estos casos.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Tipo y ámbito del estudio

Se ha diseñado un estudio observacional retrospectivo de historias clínicas de pacientes comprendidos entre 1 de enero de 2013 y 31 de diciembre de 2017. La muestra a estudio la constituyeron pacientes de ambos sexos y de cualquier edad, del Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria (HUNSC), Tenerife, España. En este estudio participan los servicios de Cirugía General Sección Endocrina, Endocrinología y Medicina nuclear de este hospital.

1. Población de estudio

Los sujetos a estudio han sido diagnosticados histológicamente de cáncer papilar de tiroides, intervenidos quirúrgicamente (tiroidectomía total o radical) con estudio de biología molecular previo (BRAF + o -) y han recibido ablación con radioyodo (I^{131}) post cirugía.

1. Selección de muestras de pacientes

El procedimiento que se llevó a cabo con estos pacientes una vez fueron diagnosticados de CPT fue: Previo a la realización de la cirugía, se analizó la mutación BRAF V600E, según el protocolo del servicio: La muestra de la PAAF es analizada por un especialista en anatomía patológica en un plazo de 1-2 horas postpunción. Se debe almacenar en una nevera a 4 grados centígrados. Se extrae el ADN y posteriormente se conserva a -20°C . El ensayo de la mutación BRAF V600E está basado en la realización de PCR alelo específica. Su mecanismo de acción es usando cebadores específicos, que ante células con la mutación provoca un crecimiento exponencial de los amplicones. A la misma vez se amplía el gen beta 2 microglobulina que determina si es suficiente la cantidad de muestra. Si no fuese suficiente el BRAF saldría “indeterminado” o “no valorable”

Este es un test cuantitativo que determina la presencia de la mutación. Se trata de una técnica fiable con marcado CE de la Unión Europea.

La técnica quirúrgica que se realizó fue tiroidectomía total con o sin vaciamiento ganglionar central profiláctico bilateral o de compartimentos afectados. ⁽¹⁴⁾

Tras esto cada uno de los paciente recibió varias dosis de I131 postcirugía en el servicio medicina nuclear y fue controlada posteriormente su progresión mediante controles analíticos, ante las posibles recidivas o recurrencias que pudieran haber.

Respecto al tamaño muestral, se escogieron inicialmente las historias clínicas de 220 pacientes a los cuales se les hizo el BRAF, pero en 49 de ellos la muestra fue insuficiente y en otros 69 no se llegaron a operar. De los 102 pacientes restantes con BRAF + o - y que fueron operados, se restaron los que la anatomía patológica no era concluyente de cáncer papilar de tiroides, ya fuesen benignos o malignos no papilares, y no habían recibido I131, que eran un total de 80. Como resultado se nos queda un tamaño de muestra final de 32 pacientes para la realización de este estudio.

1. Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión son:

1. Diagnóstico de cáncer papilar de tiroides
2. Intervención quirúrgica con tiroidectomía y estudio de biología molecular preoperatorio (BRAF)
3. Tratamiento ablativo con radioyodo postcirugía
4. Consentimiento informado para cirugía, obtención de muestras y ablación con radioyodo.

Los criterios de exclusión son:

1. Pacientes que se nieguen a firmar el consentimiento informado.
2. Pacientes que no cumplan los criterios de inclusión anteriormente nombrados.

Los criterios previstos para la retirada de los sujetos del estudio:

- Que retiren el consentimiento.

1. Desarrollo del estudio

Posteriormente a la selección de los pacientes siguiendo los criterios anteriores, se utiliza una estación de trabajo de medicina nuclear para trabajar con las imágenes planares y SPECT-TC de cada uno de ellos. En cada paciente, de forma individual, se miden las cuentas máximas y media en el lecho tiroideo y en la región de control, que en este caso, se emplea la cabeza humeral derecha como zona no captante de yodo 131 en condiciones normales. Sin embargo de estar afectada por metástasis, cosa que es muy infrecuente, se cogería de control la cabeza del húmero izquierdo.

Determinados pacientes no poseían SPECT-TC, en este caso recurrimos a las imágenes planares, en las cuales analizamos la máxima y media de región control (cabeza húmero) y del lecho tiroideo tanto de la imagen anterior como de la posterior, para finalmente obtener mediante el uso de la media aritmética, la máxima y la media en región control y en lecho tiroideo.

Para valorar la respuesta al ^{131}I mediremos en el SPECT-CT las cuentas totales en la imagen en volumen, es decir, todas las cuentas que han llegado al volumen en el tiempo que dura la imagen. En el caso de las imágenes planares mediremos las cuentas totales o medias de una superficie.

A continuación se va a explicar con más detalle, cómo fue el proceso informático llevado a cabo en la estación de medicina nuclear, para la obtención de dichas cuentas de cada uno de los pacientes:

- Primero en dicho programa, todas las pruebas de los pacientes que se vayan a trabajar deben estar en "Local". Para identificar a cada uno de los pacientes/sujetos a estudio, se puede emplear el apellido o el número de historia, es decir el "ID del paciente" (nosotros empleamos este último). En caso de que sus pruebas no estuviesen en "Local", hay que pedirla al sistema del hospital (donde están todas las pruebas guardadas). Para ello vamos a otra pestaña, que es "Packs" y de ella copiamos dichas pruebas en "Local". Una vez, hemos vuelto a "Local", volvemos a poner el número de historia, y ahora pulsamos en "rastreo corporal

con I131". Para ver las imágenes planares, hay que ir a "NM Application Suite". Dentro de esta, se coge primero "tórax ant" y se regula mediante una barra blanca-negra situada en la esquina izquierda, con ella regulamos el contraste hasta encontrar el adecuado para poder valorar la imagen (Imagen 1). Tras esto se pone el cursor sobre la imagen planar, se pulsa el botón derecho del ratón, desplegándose una pestaña, en ella se da a "Medida" y posteriormente a "círculo". Hecho el círculo, se coloca en la zona de la imagen correspondiente con el lecho tiroideo, y después se vuelve a poner el cursor sobre el borde de este, se pulsa el botón derecho y posteriormente en "área", "valor máximo", "valor medio" y "duplicado". Este último se arrastra hacia la zona de referencia (zona que no suele captar yodo o capta muy poco) que se ha escogido para comparar con el lecho tiroideo, se corresponde con la cabeza humeral derecha, en caso de presencia de metástasis utilizar la cabeza humeral izquierda en su lugar (Imagen 2). Para la imagen planar de "tórax post" se hace exactamente lo mismo. Tras esto se calcula la media aritmética tanto para "valor máximo" y "valor medio" en ambas zonas, tanto en el lecho tiroideo como en la cabeza humeral. Estos son los datos con los que nos vamos a quedar y posteriormente servirán para realizar el estudio.

- Por otro lado, en otros pacientes de este estudio se lleva a cabo otro proceso diferente, que depende de si presentan SPECT CUELLO y CT CUELLO, ya que si este no fuera el caso, se llevarían a cabo con el procedimiento anteriormente comentado. En este caso, necesitamos reconstruir las imágenes de SPECT-TC del sujeto. Se selecciona al paciente, a posteriori vamos con el cursor a la pestaña de "análisis" (arriba a la izquierda), se pulsa en "AutoSPECT Pro", ahora como tenemos un SPECT con escáner, se va a "preferencias" y tras esto a "General CTAC". Se despliegan cuatro pestañas en la esquina izquierda: dos de medicina nuclear y dos de escáner. En "proyecc.1" se pone "SPECT CUELLO", y en "Mapa AC, segmen." "CT CUELLO". Una vez puesto lo anterior, se pulsa la flecha que se encuentra a la derecha de "1/5 Configuración", aquí nos saldría "2/5 Mapa AC", en esta se comprueba que la medicina nuclear esté bien posicionada sobre el escáner. En "3/5 Reconstrucción" habitualmente con el yodo se coge el filtro "OSEM" que viene por defecto en "método". En "4/5 Reorientacion" no se

cambiará la orientación. En “5/5 Estudio” es la pestaña final donde se ve la medicina nuclear en volumen sobre el volumen del escáner. Luego, se va a la esquina izquierda abajo, donde se pulsa sobre el “disquete”, se nos abrirá una ventana para identificar bien el corte, pero como solo se va a hacer una vez la reconstrucción, se guarda con los datos que salen predeterminados. Después, se va a la pestaña principal arriba “Directorio”, se va a “series” y mediante la tecla “CTRL” se marca la reconstrucción corregida con atenuación “TRANS-AC-S1” y “CT CUELLO”. Se da a la pestaña “revisar” y posteriormente sobre “Fusion viewer”, aquí se elige el formato de visión que más guste, pero no hay uno mejor que otro. En la casilla “mostrar” se puede regular la intensidad del color. También se puede cambiar la ventana de visión de la imagen (ventana de pulmón, hueso, abdomen...), para ello se pone el cursor sobre la imagen del CT cuello y se pulsa botón derecho, y se le da a “preajuste de CT/SUV”. Si se pincha en el volumen en fusión, se puede cambiar las intensidades de medicina nuclear o del escáner. El que mejor genera la diferencia de colores sería, pulsar botón derecho en la imagen volumen-fusion, ir a “herramientas de mapa cromático”, pulsar en “seleccionar mapa cromático superpuesto” y finalmente se marca “Rainbow”. Por último, para cuantificar: se marca la zona captante del lecho tiroideo en la imagen volumen-fusión, se pone el cursor sobre las imágenes “TRANS-AC-S1” y se pulsa F9, tras lo cual la cruz del cursor se convierte en un círculo, el cual se ajusta al área que capta radiación, se pone el cursor dentro del círculo y nos da los valores máximos y de media (Imagen 3). Tras esto se coge una zona de referencia, que volvería a ser la cabeza del húmero derecha, siempre que no haya una metástasis en esa región, sino se utilizará la cabeza humeral izquierda.

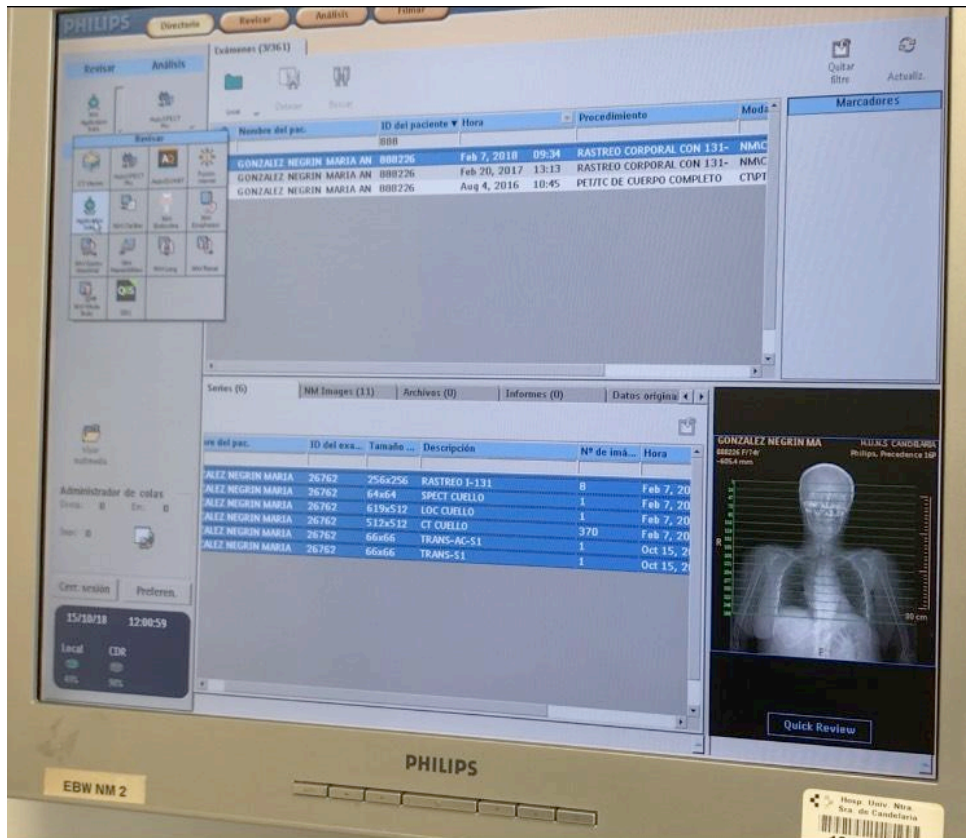


Imagen 1 : Representa el momento se pulsa con el cursor sobre “NM Application Suite” para ver las imágenes planares del paciente.

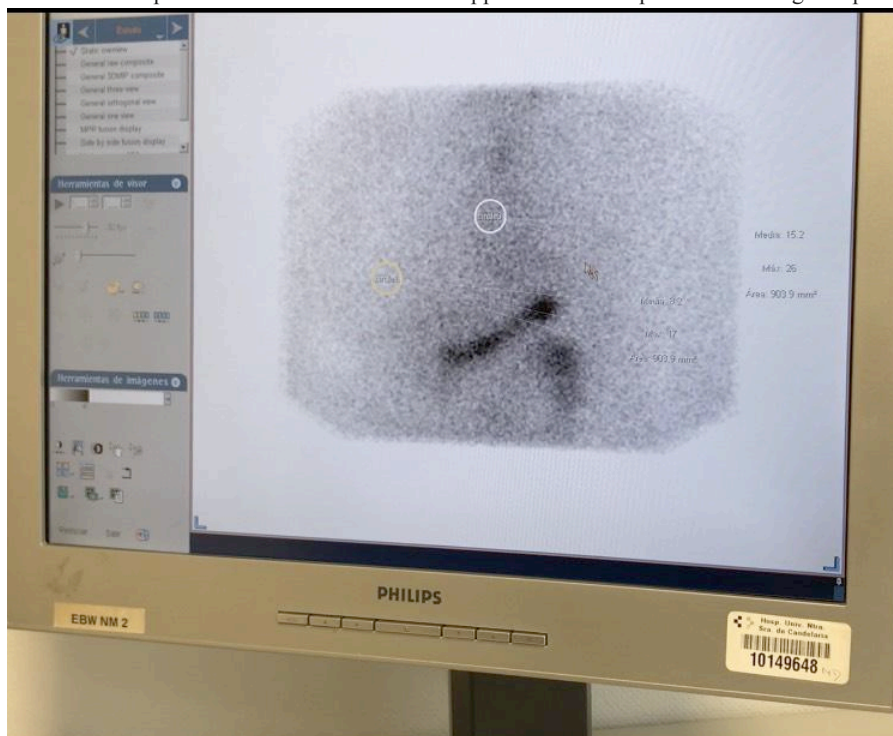


Imagen 2: Representa una imagen planar del lecho tiroideo y se ve como se ha generado un círculo para medir la captación máxima y media en el lecho.

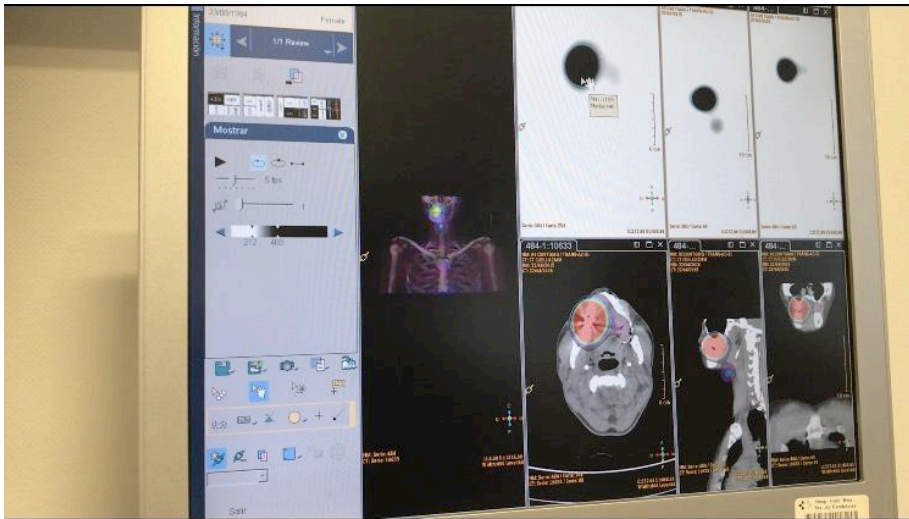


Imagen 3: Representa la reconstrucción de las imágenes de SPECT-TC del paciente. Se está cuantificando la zona captante del lecho representada en las imágenes arriba a la derecha en blanco y negro, siendo lo “negro” la región a estudio del lecho tiroideo.

Tras recopilar todos los datos necesarios para llevar a cabo este trabajo, se procede al análisis estadístico.

Análisis Estadístico

Se utiliza el programa SPSS para el análisis estadístico del estudio. Se han extraído los pacientes de una base de datos del servicio de cirugía endocrina del Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria. Las variables analizadas en nuestra muestra son: sexo, estadio, BRAF V600E, tipo de respuesta, captación media en lecho tiroideos, captación media en región control, captación máxima en lecho tiroideo, captación máxima en región control, ratio máximo y ratio medio

A continuación se expone imágenes de la base de datos del servicio de cirugía endocrina del Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria. (Imágenes 4-9)

ID	Nacimiento	Edad_dx	Fecha_rto	Sexo	Antc_familiar	Radacion_ce	UST	Ecogenicidad	Composicion	Margen	Alto_ancho	Halo	Calcificacion	Vascularizaci
1	0	57	09.02.1959	Mujer	no	si	UST5	iso	sólido	regular	si	no referido	micro	no referido
2	52.29	52	29.04.1963	Mujer	no	no	MV	iso	no referido	regular	no	regular	micro	periferica
3	76.72	77	24.07.1938	Mujer	no	no	MV	no referido	sólido	no referido	no referido	no referido	no referido	no
4	82.29	82	16.03.1933	Mujer	no	no	UST5	iso	sólido	irregular	no referido	regular	micro	no referido
5	15.74	16	25.05.2000	Mujer	no	no	MV	no referido	no referido	no referido	no referido	no referido	no referido	no referido
6	36.17	36	27.09.1979	Mujer	no	no	MV	hipo	no referido	no referido	no referido	no referido	no referido	periferica
7	75.00	75	29.11.1940	Mujer	no	no	MV	no referido	no referido	no referido	no referido	no referido	no referido	no referido
8	45.23	46	26.07.1969	Mujer	no	no	MV	no referido	mixto	no referido	no referido	no referido	no referido	no referido
9	35.84	36	21.08.1979	Mujer	no	no	UST4	hipo	no referido	regular	no referido	no referido	micro	no referido
10	35.32	35	25.03.1980	Hombre	no	no	MV	no referido	mixto	no referido	no referido	no referido	no referido	mixta
11	35.14	35	03.06.1980	Mujer	no	no	MV	no referido	no referido	no referido	no referido	no referido	no referido	no referido
12	18	31	13.10.1965	Mujer	no	no	MV	hipo	sólido	no referido	no referido	no referido	No presenta	periferica
13	19	62	23.05.1955	Hombre	no	no	MV	no referido	sólido	no referido	si	regular	No presenta	periferica
14	21	56	17.05.1960	Mujer	no	no	MV	iso	no referido	no referido	si	regular	macro	no referido
15	22	69	10.11.1948	Mujer	no	si	UST5	hipo	no referido	no referido	si	no referido	macro	no referido
16	24	34	12.04.1983	Mujer	no	no	MV	no referido	mixto	no referido	si	no referido	no referido	no referido
17	25	27	25.10.1989	Mujer	no	no	MV	hiper	no referido	no referido	no referido	regular	no referido	periferica
18	38	19.06.1976	Mujer	no	no	no	MV	no referido	sólido	no referido	no referido	no referido	no referido	no referido
19	39	21.07.1968	Mujer	no	no	no	MV	no referido	mixto	no referido	no referido	no referido	no referido	no referido
20	40	21.11.1952	Mujer	no	no	no	UST4	iso	no referido	regular	no referido	regular	no	central
21	41	21.12.1949	Mujer	no	no	no	MV	no referido	sólido	no referido	no referido	no referido	no referido	no referido
22	45	12.02.1937	Mujer	no	no	no	UST5	iso	sólido	regular	no referido	interrumpido	micro	central

Imagen 4

BD.sav [ConjuntoDatos1] - IBM SPSS Statistics Editor de datos

Archivo Editar Ver Datos Transformar Analizar Marketing directo Gráficos Utilidades Ventana Ayuda

14 Edad_dx 56

Visible: 94 de 94 variables

	accion	Vascularizacion	Extensión	Adp	Numero_caract	Tamaño_mm	Dx_eco	Fecha_eco	PAAF	Proliferacion	ProL_MACRO	ProL_MICRO	Atipia	Cel_Hurtle	BRAF	Fecha_PA
1	micro	no referido	no referido	no presenta	5	20*14		23.07.2015	C3	si					positivo	10.01.2015
2	micro	periferica	desplazam...	no presenta	6		NT dcho	13.01.2015	C3	si	si	si			negativo	21.01.2015
3	ferido	no	no referido	no presenta	3	50*30	bmn	02.04.2014	C4	si	si	si			negativo	11.02.2015
4	micro	no referido	desplazam...	no presenta	8	30*35	bmn	04.02.2015	C4	si			si		negativo	23.02.2015
5	ferido	no referido	no referido	no referido	40		NT 4cm		C3	si					negativo	25.02.2015
6	ferido	periferica	no referido	no referido	2	25*21*38	NT dcho	02.02.2015	C3	si	si	si			negativo	18.03.2015
7	ferido	no referido	no referido	no referido	0	41	bmn	13.01.2015	C3	si	si	si			negativo	25.03.2015
8	ferido	no referido	no referido	no presenta	2	40*20	NT 4cm	16.01.2015	C3	si			si		negativo	06.04.2015
9	micro	no referido	no referido	reactivas	5	6*10		27.03.2015	C3	si	si	si			negativo	22.04.2015
10	ferido	mixta	no referido	no presenta	3	44*28*50	NT dcho	02.03.2015	C3	si					negativo	20.05.2015
11	ferido	no referido	no referido	no referido	0	14.5	bmn	04.03.2015	C4	si			si		negativo	29.05.2015
12	senta	no referido	no referido	no presenta	4	26*20	NT	17.03.2015	C3	si				si	insuf	08.06.2015
13	senta	periferica	no referido	no presenta	6	39*30*42	NT	09.04.2015	C4	si			si		negativo	22.06.2015
14	macro	no referido	no referido	patologicas	5	45*20	NT sospec...	31.07.2015	C3	si	si	si			positivo	14.11.2015
15	macro	no referido	no referido	no referido	4	30*20		04.08.2015	C3	si					positivo	14.01.2016
16	ferido	no referido	no referido	no referido	2	35*24		16.07.2015	C3	si				si	positivo	21.01.2016
17	ferido	periferica	no referido	no presenta	4	27		19.01.2015	C3	si		si			positivo	26.01.2016
18	ferido	no referido	no referido	no presenta	2	29*19		05.07.2016	C3	si				si	negativo	17.01.2016
19	ferido	no referido	no referido	no referido	2	27*15	bmn	08.05.2015	C3	si	si	si			negativo	14.11.2015
20	no	central	no presenta	no presenta			NT	19.10.2015	C4	si				si	positivo	22.01.2016
21	ferido	no referido	no referido	no presenta	2	27*16*33	NT	23.05.2017	C3	si	no	si			negativo	19.11.2017
22	micro	central	desplazam...	reactivas	2	27	NT	27.10.2015	C3	si			no		negativo	16.11.2015

Vista de datos Vista de variables

IBM SPSS Statistics Processor está listo Unicode ON

Escribe aquí para buscar

Imagen 5

BD.sav [ConjuntoDatos1] - IBM SPSS Statistics Editor de datos

Archivo Editar Ver Datos Transformar Analizar Marketing directo Gráficos Utilidades Ventana Ayuda

14 Edad_dx 56

Visible: 94 de 94 variables

	Tipo_VC_2	VL_2	Tipo_VL_2	Fecha_CIRU GIA_2	Dx_AP_2	Peso_2	Multifocal_2	bilateral_2	Tamaño_2	Variante_2	Infil_caps_2	Angiomv_2	Inv_linf_2	Recidiva_2	Tipo_Cirugia_3	Fe
1																
2	O		No procede	01.12.2015	Micropap			SI	SI	6,00	folicula	NO	NO	NO		
3																
4																
5																
6																
7																
8																
9																
10																
11																
12																
13																
14																
15																
16																
17	O		No procede	18.01.2017	micropap				4,00						NO	
18																
19																
20																
21																
22																

Vista de datos Vista de variables

IBM SPSS Statistics Processor está listo Unicode ON

Escribe aquí para buscar

Imagen 6

BD.sav [ConjuntoDatos1] - IBM SPSS Statistics Editor de datos

Archivo Editar Ver Datos Transformar Analizar Marketing directo Gráficos Utilidades Ventana Ayuda

14 Edad_dx 56

Visible: 94 de 94 variables

	Fecha_PAAF	Retraso_PAA FCR	Retraso_90d	Paaf_previas	Fecha_CONS ULTA	Tipo_CIRUGIA	Vto_CENTRAL	Tipo_CENTRAL	Vto_LATERAL	Tipo_LATERAL	Fecha_CIRU GIA	Diagnostico_AP	Diag_AP_sim ple	Casual
1	10.08.2015	233,00	NO	No tiene	05.10.2015	HEMI	No procede		No procede		30.03.2016	Hiperplasia nodular	benigno	
2	21.01.2015	192,00	NO	No tiene	16.04.2015	HEMI	No procede		No procede		01.08.2015	Micropap	MICROPAP	
3	11.02.2015	43,00	SI	No tiene	02.03.2015	TT	No procede		No procede		26.03.2015	Micropap	MICROPAP	
4	23.02.2015	107,00	NO	No tiene	02.03.2015	TT	No procede		No procede		10.06.2015	Hiperplasia nodular	benigno	
5	25.02.2015	357,00	NO	No tiene	30.10.2015	HEMI	No procede		No procede		17.02.2016	adenoma folicular	benigno	
6	18.03.2015	247,00	NO	No tiene	16.06.2015	HEMI	No procede		No procede		20.11.2015	adenoma folicular	benigno	
7	25.03.2015	231,00	NO	No tiene	11.09.2015	TT	No procede		No procede		11.11.2015	Hiperplasia nodular	benigno	
8	06.04.2015	184,00	NO	No tiene	23.07.2015	HEMI	No procede		No procede		07.10.2015	adenoma folicular	benigno	
9	22.04.2015	420,00	NO	No tiene	08.05.2015	HEMI	No procede		No procede		15.06.2016	adenoma folicular	benigno	
10	20.05.2015	54,00	SI	No tiene	08.05.2015	HEMI	No procede		No procede		13.07.2015	adenoma folicular	benigno	
11	29.04.2015	77,00	SI	No tiene	12.06.2015	TT	No procede		No procede		15.07.2015	adenoma folicular	benigno	
12	08.06.2015	134,00	NO	No tiene	15.09.2015	HEMI	No procede		No procede		20.10.2015	Hiperplasia nodular	benigno	
13	22.04.2015	441,00	NO	No tiene	27.05.2016	HEMI	No procede		No procede		06.07.2016	adenoma folicular	benigno	
14	14.10.2015	131,00	NO	C3	18.12.2015	TT	SI	TERAPEU...	SI	IPSI	22.02.2016	Hiperplasia nodular	benigno	
15	14.09.2015			No tiene	05.10.2015	TT	No procede		No procede		18.11.2015	Hiperplasia nodular	benigno	
16	21.09.2015	158,00	SI	No tiene	14.12.2015	HEMI	No procede		No procede		26.02.2016	adenoma de Hurtle	benigno	
17	26.08.2015	162,00	NO	No tiene	09.10.2015	HEMI	No procede		No procede		04.02.2016	Micropap	MICROPAP	
18	17.08.2016			No tiene	23.05.2016	HEMI	No procede		No procede		09.05.2017	Micropap	MICROPAP	
19	14.10.2015			No tiene	25.02.2016	TT	No procede		No procede		01.06.2017	Hiperplasia nodular	benigno	
20	22.06.2015			No tiene	20.11.2015	HEMI	No procede		No procede		30.03.2016	Hiperplasia nodular	benigno	
21	19.10.2015			No tiene	11.08.2017	Completar	No procede		No procede		16.01.2018	Hiperplasia nodular	benigno	
22	16.11.2015			No tiene	03.12.2015	TT	No procede		No procede		31.03.2016	Hiperplasia nodular	benigno	

Vista de datos Vista de variables

IBM SPSS Statistics Processor está listo Unicode ON

Escribe aquí para buscar

Imagen 7

	Casual	Peso	Localizacion	Multifocal	bilateral	Tamaño	Variante	Inf_capsula	Angionrv	Inv_linfatica	Inv_neural	Inv_tej	GC_Totales	GC_Positivos	GL_Totales	GL_P
1		9,00	derecho													
2	SI		derecho	SI	SI	3,00	folicular	NO CONSTA	NO CONSTA	NO CONSTA	NO CONSTA	no				
3	SI	64,00	izquierdo	NO	NO	4,00	clasico	NO	NO CONSTA	NO CONSTA	NO CONSTA	no				
4																
5		25,00	derecho			40,00										
6		13,20	derecho			40,00										
7																
8		26,80	derecho			40,00										
9			izquierdo			10,00										
10																
11		16,00	izquierdo													
12		13,00				20,00										
13		38,00				40,00										
14		40,00											18	0	2	
15																
16	NO	7,00				11,00										
17	SI		izquierdo	SI	SI	1,00		NO	NO	no						
18	SI	23,80	izquierdo	NO	NO	2,00		NO	NO CONSTA	NO CONSTA	NO CONSTA	no				
19		25,00														
20		6,45	derecho													
21			derecho													
22		37,56														

Imagen 8

	Inv_2	Inv_linf_2	Recidiva_2	Tipo_Cirugia_3	Fecha_cir3	MAX_HUM	MEDIA_HUM	MAX_LECHO	MEDIA_LEC HO	Informe_yodo	NOTAS	var	var	var	var	var
1																
2	NO		NO													
3																
4																
5																
6																
7																
8																
9																
10																
11																
12																
13																
14																
15																
16																
17				NO												
18																
19																
20																
21																
22																

Imagen 9

Se comienza el análisis calculando qué paciente habían sido tratados con I131 y cuáles no. Posteriormente se calcula la edad media de los pacientes a estudio y el tiempo de seguimiento mediano. Tras esto comparamos la muestra entre sexos (hombre y mujer), entre estadios (I, II, III, IV), y diferenciando entre los BRAF positivos y los BRAF negativos. Además se calcula la respuesta al tratamiento con I131 en excelente, indeterminada e incompleta. También se requiere del cálculo del ratio máximo y el ratio medio, que se define como el porcentaje de la captación entre la región control y del lecho del máximo y de la media, es decir, máximo del lecho con máximo de región control por otro lado media del lecho y media de región control.

Según la variable de estudio que se va a comparar, se realiza la prueba de contraste de hipótesis correspondiente: Para las variables cualitativas se emplea el test exacto de Fisher o la prueba chi-cuadrado y respecto a la comparación de las variables cuantitativas se utiliza la prueba t-test o la prueba no paramétrica de Wilcoxon. Este último test, es la alternativa no paramétrica del t-test, y se utiliza cuando los datos para comparar son cuantitativos, pero la muestra es pequeña ($N < 30$) y no sigue una distribución normal en la variable diferencia entre las dos mediciones emparejadas. Sin embargo en este estudio, se ha empleado argumento que fuerza comparaciones no paramétricas para todas las variables, sin evaluar condiciones de normalidad o tamaño.

Se considera un $p < 0,05$ como resultado estadísticamente significativo para todos los análisis que se realizaron.

DIFICULTADES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El pequeño tamaño de la muestra y la gran variabilidad dentro de cada uno de los grupos limita a la hora de sacar conclusiones con gran poder y significación estadística.

RESULTADOS

DESCRIPTIVO VARIABLES

Se ha realizado la determinación de la mutación BRAF V600E en 32 pacientes, de los cuales la mayoría son mujeres 84,4%, frente a un 15,6% de hombres. La edad media de los pacientes es de 51 años, con un tiempo mediano de seguimiento de 2,5 años.

Respecto a los estadios al diagnóstico del cáncer encontramos:

Hay un 54,8% en estadio I, un 6,5% en estadio II, un 25,8% en estadio III y un 12,9% en estadio IV.

La mayoría de la mutación BRAF es positivo en 21 pacientes, que se corresponde con un 65,6% y por el contrario la mutación BRAF es negativa en 11 pacientes, que son el 34,4% de la muestra. (Tabla 2)

Variable: Sexo (N total=32)	Frecuencia	Porcentaje válido	
Mujer	27	84.4	
Hombre	5	15.6	
Missing	0	NA	
Variable: Estadio (N total=31)	Frecuencia	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
I	17	54.8	54.8
II	2	6.5	61.3
III	8	25.8	87.1
IVa	4	12.9	100
Missing	1	NA	NA
Variable: BRAF (N total=32)	Frecuencia	Porcentaje válido	
Negativo	11	34.4	
Positivo	21	65.6	
Missing	0	NA	

Tabla 2

En cuanto a la respuesta que presentaron los pacientes al I131, en la mayoría (67,9%) se clasifica como excelente. Por el contrario el porcentaje de no excelentes es del 32,1%, que se corresponde con un 17,9% de respuesta indeterminada y un 14,3% de respuesta incompleta. (Tabla 3 y 4)

Faltaron 4 pacientes en los que no se han podido valorar la respuesta, principalmente debido a la variable tiempo, porque tenía que pasar mínimo 1 año para valorar la respuesta, mediante la estadificación dinámica de riesgo.

Table 2.3. Dynamic Risk Stratification: definitions of response to initial therapy of DTC (9–12 months after total thyroidectomy with R0 resection and subsequent RRA, adapted from⁴⁹)

Excellent response	Indeterminate response	Incomplete response
All the following <ul style="list-style-type: none"> • Suppressed and stimulated Tg < 1 µg/l* • Neck US without evidence of disease • Cross-sectional and/or nuclear medicine imaging negative (if performed) Low risk	Any of the following <ul style="list-style-type: none"> • Suppressed Tg < 1 µg/l* and stimulated Tg ≥1 and <10 µg/l* • Neck US with nonspecific changes or stable sub centimetre lymph nodes • Cross-sectional and/or nuclear medicine imaging with nonspecific changes, although not completely normal Intermediate risk	Any of the following <ul style="list-style-type: none"> • Suppressed Tg ≥1 µg/l* or stimulated Tg ≥ 10 µg/l* • Rising Tg values • Persistent or newly identified disease on cross-sectional and/or nuclear medicine imaging High risk

*Assumes absence of interference in the Tg assay.

(17)

Tabla 3

Variable: Respuesta_excelente (N total=28)	Frecuencia	Porcentaje válido
Excelente	19	67.9
No excelente	9	32.1
Missing	4	NA

Tabla 4

Variable: Respuesta_tipo (N total=28)	Frecuencia	Porcentaje válido
Excelente	19	67.9
Indeterminada	5	17.9
Incompleta	4	14.3
Missing	4	NA

Porcentaje de BRAF según descriptivos básicos

En este caso, no se ve ninguna relación clara. Lo único es que hay más porcentaje de Braf positivo cuando el PN es 1a frente al resto ($p=0,05$). En el resto de supuestos, tenemos resultados no significativos estadísticamente. (Tabla 5)

Variables	Negativo (N=11)	Positivo (N=21)	p.valor	Test
Sexo			0.31	Fisher
Mujer, N(27)	8(29.6)	19(70.4)		
Hombre, N(5)	3(60)	2(40)		
Estadio			0.908	P for trend
I, N(17)	6(35.3)	11(64.7)	1	Fisher
II, N(2)	1(50)	1(50)	1	Fisher
III, N(8)	2(25)	6(75)	0.676	Fisher
IVa, N(4)	2(50)	2(50)	0.601	Fisher
pN.r			0.285	P for trend
0 ó X, N(13)	7(53.8)	6(46.2)	0.072	Fisher
1a, N(11)	1(9.1)	10(90.9)	0.05	Fisher
1b, N(8)	3(37.5)	5(62.5)	1	Fisher
pT.r			0.29	P for trend
1a, N(4)	1(25)	3(75)	1	Fisher
1b, N(16)	4(25)	12(75)	0.457	Chi-cuadrado
2, N(6)	4(66.7)	2(33.3)	0.148	Fisher
3, N(5)	1(20)	4(80)	0.637	Fisher
4a, N(1)	1(100)	0(0)	0.344	Fisher

Tabla 5

Tampoco se observan diferencias de edad entre los Braf positivos y los negativos, respecto a la edad de los pacientes ($p=0,606$) (Tabla 6)

Variables	negativo (N=11)	positivo (N=21)	p	Test
edad	49.14±19.12	52.56±13.82	0.606	t.test
edad	45.18(34.93-65.8)	49.84(43.88-60.86)	0.611	Wilcoxon

Tabla 6

Tampoco hay relación estadística significativa entre el tipo de respuesta, ya fuese excelente o no, y la presencia o no de la mutación BRAF V600E. (Tabla 7)

Variables	Negativo (N=11)	Positivo (N=21)	p.valor	Test
Respuesta_excelente			1	Fisher
Excelente, N(19)	6(31.6)	13(68.4)		
No excelente, N(9)	3(33.3)	6(66.7)		

Tabla 7

Descriptivo de ratio

Esta tabla se realiza a partir de los datos recogidos en Medicina Nuclear, tabla que pusimos en material y métodos. Para ello se emplea las ratios máximas y medias, cuyo cálculo se explicó anteriormente, y la máxima y la media de la captación de I131 en lecho tiroideo y cabeza humeral. (Tabla 8)

Variable	N	Descriptivos	Posición	Normalidad
ratio_maximo	32	25.8 ± 28.8	14.3 (6.7-35)	<0.001
ratio_media	32	26.2 ± 24.2	15.1 (7.6-41.5)	<0.001

MAX_HUM	32	125.2 ± 156.1	70 (37.2-132)	<0.001
MEDIA_HUM	32	77.9 ± 112.4	37 (16.3-74.2)	<0.001
MAX_LECHO	32	1468.2 ± 2098.6	504.5 (99-2016)	<0.001
MEDIA_LECHO	32	617.7 ± 855.9	237 (36.6-842.5)	<0.001
Las variables se resumen como media ± desviación típica y mediana (p25 - p75)				

Tabla 8

Resumen de ratio según BRAF

No hay diferencias estadísticas significativas según la presencia o no de mutación BRAF y los ratios. (Tabla 9)

Resumen de diferencias según BRAF				
Variables	negativo (N=11)	positivo (N=21)	p	Test
ratio_maximo	23.29±26.68	27.13±30.37	---	---
ratio_maximo	13.74(7.37-25.54)	14.84(4.99-47.43)	0.845	Wilcoxon
ratio_media	22.53±22.25	28.08±25.5	---	---
ratio_media	14.78(10.25-24.25)	24.68(5.7-49.35)	0.969	Wilcoxon
MAX_HUM	123.4±182.72	126.18±145.2	---	---
MAX_HUM	54(6.74-102)	80(55-131)	0.223	Wilcoxon
MEDIA_HUM	75.37±127.82	79.23±106.83	---	---
MEDIA_HUM	24(2.02-42.5)	50(23-81)	0.177	Wilcoxon
MAX_LECHO	875.59±1413.1	1778.6±2352.41	---	---

MAX_LECHO	203(76.35-1016)	704(138-2414)	0.327	Wilcoxon
MEDIA_LECHO	370.28±595.87	747.36±952.12	---	---
MEDIA_LECHO	120(28.62-478.5)	411(61-946)	0.254	Wilcoxon

Tabla 9

La estimación por intervalos de confianza es suficientemente amplia como para tener poca certeza acerca de si existen o no diferencias entre los grupos. Eso posiblemente se deba tanto a un reducido tamaño muestral como a una importante variabilidad dentro de cada uno de los grupos.

Resumen de diferencias según Estadio I o II Vs Resto

No se observan diferencias estadísticamente significativas en la comparativa entre estadio I o II frente al resto. (Tabla 10)

Resumen de diferencias según Estadio.r				
Variabes	I o II (N=19)	III o IV (N=12)	p	Test
ratio_maximo	29.08±27.48	22.54±31.96	---	---
ratio_maximo	15.1(6.61-51.1)	9.53(6.98-27.62)	0.617	Wilcoxon
ratio_media	29.8±25.3	22.37±22.73	---	---
ratio_media	24.68(8.3-52.85)	14.16(9.63-28.76)	0.617	Wilcoxon

Tabla 10

Parece que estadio IV es el que menores ratios tiene, ¿Será la diferencia estadísticamente significativa? (Tabla 11)

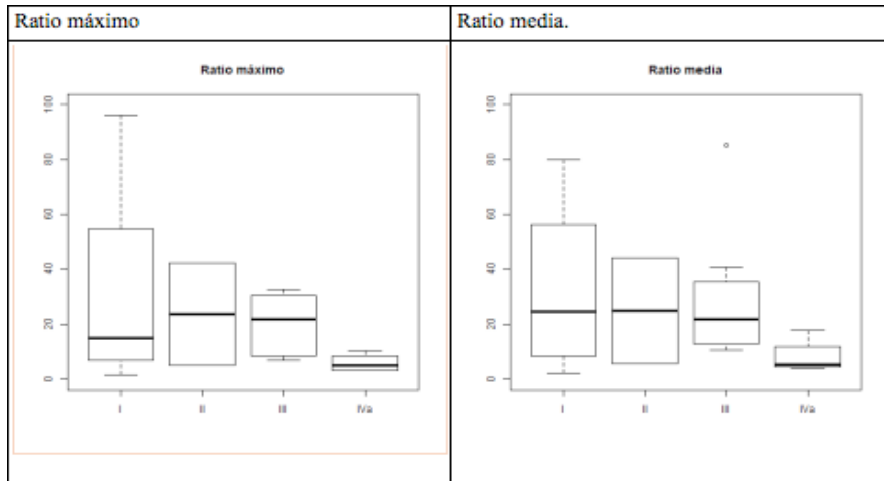


Tabla 11

Resumen de diferencias según Estadio.4

El estadio IV parece tener menor ratio máximo y ratio media que los otros 3 estadios ($p=0,046$ y $p=0,062$, respectivamente). (Tabla 12)

Resumen de diferencias según Estadio.4				
Variables	I , II, III (N=27)	IVa (N=4)	p	Test
ratio_maximo	29.61±29.83	5.87±3.43	---	---
ratio_maximo	16.44(7-44.8)	5.03(3.15-7.75)	0.046	Wilcoxon
ratio_media	29.71±24.71	8.16±6.4	---	---
ratio_media	24.68(10.46-46.74)	5.45(4.49-9.12)	0.062	Wilcoxon

Tabla 12

Resumen de diferencias según Respuesta Excelente

Tampoco se objetivan diferencias estadísticamente significativas en el caso de la respuesta excelente y los ratios. (Tabla 13)

Resumen de diferencias según Respuesta_excelente				
Variabes	Excelente (N=19)	No excelente (N=9)	p	Test
ratio_maximo	20.57±20.6	32.42±30.66	---	---
ratio_maximo	14.84(5.82- 27.81)	28.57(8.79- 47.43)	0.263	Wilcoxon
ratio_media	21.16±19.06	35.51±27.55	---	---
ratio_media	14.78(5.99- 29.2)	30.83(12.86- 57.79)	0.142	Wilcoxon

Tabla 13

DISCUSIÓN

La mutación BRAF V600E es la más frecuente en el cáncer papilar de tiroides que aparece entre un 23 y un 83%, según la literatura. En nuestro estudio la mayor parte de la muestra son mujeres en un 84,4%, frente a un 15,6 % son hombres. Esto datos son similares a los que hemos encontrado en otros estudios.^(14, 18 y 19)

En cuanto al porcentaje de pacientes de cada uno de los estadios, según nuestro estudio nos encontramos con que el estadio I es el más frecuente con un 54,8%, mientras que el estadio II es el menos frecuente con un 6,5%. Esto es semejante al que podemos encontrar en otros estudios, donde también es mayoritaria la presencia de estadio I y por el contrario la muestra minoritaria sería del estadio II⁽¹⁴⁾.

Respecto a la presencia o no de la mutación BRAF V600E, en nuestro caso nos encontramos ante 21 pacientes con mutación positiva (65,6%) y 11 pacientes con mutación negativa (24,4%). En otros estudios observamos resultados semejantes: por ejemplo en uno de ellos, la mutación BRAF V600E es positiva en un 60,97% (25 pacientes de 41) y negativa en un 39,2% (16 pacientes de 41).⁽¹⁴⁾

Nos hemos encontrado con una mutación BRAF positiva en el 70,4% de las mujeres del estudio y negativa en un 29,6%, comparado con otros estudios es equivalente.

Sin embargo en hombres, observamos que la mutación positiva en nuestro caso, es de un 40% y negativa de un 60%, al contrario que en otros estudios donde nos encontramos aproximadamente ante un 55% de la muestra positiva y un 44% de la muestra negativa.⁽¹⁴⁾ Esto se podría deber al escaso número de pacientes varones en nuestro estudio.

Se observan diferencias en cuanto a la presencia o no de la mutación BRAF V600E y el estadio tumoral, sobre todo en los estadio I y IV respecto a otros estudios. En cambio los datos con los que nos encontramos en los estadios II y III se asemejan a los obtenidos en otros estudios. En la relación entre la mutación BRAF, si es positiva o no, y el TNM, en comparación con otros estudios destacar que no existen diferencias con las obtenidas en nuestro caso^(14 y 19).

En cuanto a la captación de I131 postcirugía, estudios previos reconocen que la dosis absorbida medidas por técnicas de cuantificación específica han sido significativamente inferiores en los pacientes que presentan la mutación BRAF V600E ^(14, 20, 21). Esto no lo hemos observado en nuestro estudio, cuyos resultados fueron que la estimación por intervalos de confianza es suficientemente amplia como para tener poca certeza acerca de si existen o no diferencias significativas entre la mutación BRAF V600E y la captación de I131. Esto posiblemente se deba a un reducido tamaño muestral.

El presente estudio ha medido el porcentaje de captación de I131 máximo y medio de la región control y el lecho tiroideo en forma de cuentas totales en el tiempo que dura la imagen de los 32 pacientes, . Con estos datos hemos generado un porcentaje de captación usando los valores máximos del lecho tiroideo ($1468,2 \pm 2098,6$ cuentas) y zona control ($125,2 \pm 156,1$ cuentas) por un lado y los valores medios del lecho tiroideo ($617,7 \pm 855,9$ cuentas) y zona control por otro ($77,9 \pm 112,4$ cuentas), cuyo resultados son el ratio máximo ($25,8 \pm 28,8$ cuentas) y el ratio mínimo ($26,2 \pm 24,2$ cuentas).

Se compara el ratio máximo y ratio medio de captación de I131 y la existencia o no de la mutación BRAF V600E. Haciendo esto, en nuestro estudio no obtenemos diferencias significativas.

Se cotejan el ratio máximo y el ratio medio con los estadios tumorales (I, II, III, IV). Realizando esto, en este estudio no observamos diferencias significativas. Se colacionan los estadios I, II, y III con el estadio IV según su ratio máximo y ratio medio, cuyo resultado en este estudio reflejan una disminución en el estadio IV del ratio máximo (p de 0,046) y del ratio medio (p de 0,062)

Finalmente en nuestro estudio se compara la respuesta excelente o no excelente al I131 con el ratio medio y el ratio máximo. Haciendo esto, en nuestro estudio no encontramos diferencias significativas.

Esto es una hecho diferencial, debido a que en la literatura no encontramos referencias para comparar nuestros ratios, ni la asociación del ratio máximo y ratio medio de captación de I131 con la mutación BRAF V600E y con la respuesta.

Las limitaciones de este estudio son el tamaño muestral, ya que la muestra es reducida. Además existe gran variabilidad dentro de cada uno de los grupos, lo que provoca unos resultados más heterogéneos.

Hay que tener en cuenta que la detección de la mutación BRAF V600E es previa a la cirugía, por lo que existe la posibilidad de que un resultado positivo de la mutación BRAF V600E haya provocado que se plantee una cirugía más agresiva que si no tuviese la mutación.

No obstante, para sacar conclusiones firmes posiblemente nos haría falta tener más estudios de forma prospectiva relacionados y menos limitaciones a la hora de extrapolar los resultados.

CONCLUSIONES

En resumen podemos concluir:

- 1) En el estudio realizado no hay relación estadísticamente significativa entre la respuesta al I131 y la mutación BRAF V600E positiva.
- 2) En nuestro estudio no hemos encontrado una relación significativa entre la asociación de la mutación del BRAF V600E y un estadio tumoral avanzado.

¿QUÉ HEMOS APRENDIDO CON EL TFG?

- Trabajar en equipo.
- Aprender a trabajar con una base de datos.
- Aprender a revisar historias clínicas.
- Filtrar la información más relevante para nuestro objetivo de trabajo.
- Aprender a recopilar datos en una estación de trabajo de medicina nuclear.
- Aprender a interpretar los resultados obtenidos a través del programa estadístico SPSS.
- Aprender a buscar bibliografía relacionada y filtrar adecuadamente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fox, S., Rivera Muñoz, B., Altamira García, J., Fernández, M., Muñoz Bermejo, M. and Solís Soto, J. (2011). *Fisiología humana*. 12th ed. México: McGraw-Hill, pp.337-338.
2. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2009;19(11):1167-214.
3. Elisei R, Bottici V, Luchetti F, Di CG, Romei C, Grasso L, Miccoli P, Iacconi P, Basolo F, Pinchera A, Pacini F 2004 Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 89:163--168
4. Hahm JR, Lee MS, Min YK, Lee MK, Kim KW, Nam SJ, Yang JH, Chung JH 2001 Routine measurement of serum calcitonin is useful for early detection of medullary thyroid carcinoma in patients with nodular thyroid diseases. *Thyroid* 11:73--80
5. Niccoli P, Wion--Barbot N, Caron P, Henry JF, de MC, Saint Andre JP, Bigorgne JC, Modigliani E, Conte--Devolz B 1997 Interest of routine measurement of serum calcitonin: study in a large series of thyroidectomized patients. The French Medullary Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 82:338--341
6. Costante G, Meringolo D, Durante C, Bianchi D, Nocera M, Tumino S, Crocetti U, Attard M, Maranghi M, Torlontano M, Filetti S 2007 Predictive value of serum calcitonin levels for preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma in a cohort of 5817 consecutive patients with thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 92:450--455
7. Chambon G, Alovisetti C, Idoux--Louche C, Reynaud C, Rodier M, Guedj AM, Chapuis H, Lallemand JG, Lallemand B 2011 The use of preoperative routine measurement of basal serum thyrocalcitonin in candidates for thyroidectomy due to nodular thyroid disorders: results from 2733 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab* 96:75--81
8. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2009;19(11):1167--214.
9. Baskin HJ. *Thyroid Ultrasound and Ultrasound--Guided FNA Biopsy*. Boston: Kluwer Academic Publishers; 2000. p. 71--86
10. AACE/AME Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract*. 2006;12(1):63--102.
11. Joseph UA, Jhingran SG. Graves' disease and concurrent thyroid carcinoma. The importance of thyroid scintigraphy in Graves' disease. *Clin Nucl Med*. 1995;20(5):416--8.

12. SEER. (2019). *Cancer of the Thyroid - Cancer Stat Facts*. [online] Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html> [Accessed 15 May 2019].
13. Endocrinediseases.org. (n.d.). *El cáncer de tiroides: papilar cáncer de tiroides (CPT)*. [online] Available at: https://endocrinediseases.org/thyroid/cancer_papillary_es.shtml [Accessed 5 Feb. 2019].
14. Domínguez Ayala, M., Expósito Rodríguez, A., Bilbao González, A., Mínguez Gabiña, P., Gutiérrez Rodríguez, T., Rodeño Ortiz de Zarate, E., García Carrillo, M. and Barrios Treviño, B. (2018). Mutación del gen BRAF V600E en el cáncer papilar de tiroides y su efecto en la terapia con yodo radiactivo (131 I) posquirúrgica: ¿deberíamos modificar nuestra estrategia terapéutica?. *Cirugía Española*, [online] 96(5), pp.276-282. Available at: <https://www.elsevier.es/es-revista-cirugia-espanola-36-pdf-S0009739X18300952>.
15. Roccatagliata, G., Elias, N., Morán, M., Peña, S., Curriá, M. and Lotti, A. (2019). *Revista Fronteras en Medicina*. [online] [Revistafronteras.com.ar](http://www.revistafronteras.com.ar). Available at: <http://www.revistafronteras.com.ar/contenido/art.php?recordID=MzI1> [Accessed 15 May 2019].
16. B. EDGE, S., R. BYRD, D., C. COMPTON, C., G. FRITZ, A., L. GREENE, F. and TROTTI, A. (2010). *AJCC CANCER STAGING MANUAL Seventh Edition*. [online] cancerstaging.org. Available at: <https://cancerstaging.org/references-tools/deskreferences/Documents/AJCC%207th%20Ed%20Cancer%20Staging%20Manual.pdf> [Accessed 16 May 2019].
17. Perros, P., Colley, S., Boelaert, K., Evans, C., Evans, R., Gerrard, G., Gilbert, J., Harrison, B., Johnson, S., Giles, T., Moss, L., Lewington, V., Newbold, K., Taylor, J., Thakker, R., Watkinson, J. and Williams, G. (2014). *British Thyroid Association Guidelines for the Management of Thyroid Cancer*. 3rd ed. [ebook] Wiley Blackwell, p.20. Available at: https://static1.squarespace.com/static/58ff955aff7c503f699674d7/t/59765651f9a61ec8fff9b2e0/1500927579422/BTA_Guidelines_for_the_Management_of_Thyroid+Cancer_E.pdf [Accessed 15 May 2019].
18. 1. Kim TH, Park YJ, Lim JA, Ahn HY, Lee EK, Lee YJ, et al. The association of the BRAF(V600E) mutation with prognostic factors and poor clinical outcome in papillary thyroid cancer: A meta-analysis. *Cancer*. 2012;118:1764–73.
19. Dong S-Y, Zeng R-C, Jin L-P, Yang F, Zhang X-J, Yao Z-H, et al. BRAFV600E mutation is not associated with central lymph node metastasis in all patients with papillary thyroid cancer: Different histological subtypes and preoperative lymph node status should be taken into account. *Oncol Lett*. 2017;14:4122–34.
20. Liu D, Hu S, Hou P, Jiang D, Condouris S, Xing M. Suppression of BRAF/MEK/MAP kinase pathway restores expression of iodide-metabolizing genes in thyroid cells expressing the V600E BRAF mutant. *Clin Cancer Res*. 2007;13:1341–9.
21. Riesco-Eizaguirre G, Rodríguez I, de la Vieja A, Costamagna E, Carrasco N, Nistal M, et al. The BRAFV600E oncogene induces transforming growth factor beta secretion leading to sodium iodide symporter repression and increased malignancy in thyroid cancer. *Cancer Res*. 2009;69:8317–25.

ANEXO I: HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

TÍTULO

“Biología Molecular en el Cáncer de Tiroides”,

INVESTIGADORES

Los investigadores de este trabajo son los alumnos de sexto curso de la Facultad de Ciencias de La Salud de la Universidad de la Laguna, D. Andrés Dorta Rodríguez y D. José Alejandro Díaz-Llanos Díaz, bajo la supervisión del Dr. Ignacio Llorente Gómez de Segura (Servicio de Endocrinología) y el Dr. Julio César Jordán Balanzá (Servicio de Cirugía General).

INFORMACION

Este documento tiene por objeto ofrecerle información sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar.

Si decide participar en el mismo, debe recibir información personalizada del investigador, leer antes este documento y hacer todas las preguntas que sean necesarias para comprender los detalles sobre el mismo. Si así lo desea, puede llevar el documento, consultarlo con otras personas, y tomarse el tiempo necesario para decidir si participar o no.

La participación en este estudio es completamente voluntaria. Vd. puede decidir no participar, o, si acepta hacerlo, cambiar de parecer retirando el consentimiento en cualquier momento sin obligación de dar explicaciones. Le aseguramos que esta decisión no afectará a la relación con su médico ni a la asistencia sanitaria a la que Vd. tiene derecho.

¿Cuál es el propósito del estudio?

El objetivo del presente estudio consiste en establecer si hay asociación entre una mutación genética del gen BRAF V600 y la respuesta al tratamiento con yodo radioactivo.

¿Por qué me ofrecen participar a mí?

Este trabajo se realizará íntegramente en el Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, Tenerife. Consistirá en la revisión de historias clínicas de pacientes diagnosticados de Cáncer de Tiroides, concretamente de Cáncer Papilar de Tiroides que hayan sido sometidos a cirugía de tiroides con extirpación completa de esta glándula. Ud. reúne todos los requisitos.

¿En qué consiste mi participación?

En autorizar la revisión de su historia clínica, donde constan los datos que se precisan

¿Qué riesgos o inconvenientes tiene?

Ninguno

¿Obtendré algún beneficio por participar?

No se espera que Vd. obtenga beneficio directo por participar en el estudio. La investigación pretende descubrir aspectos desconocidos o poco claros sobre la relación de la mutación del un gen con la respuesta al tratamiento con Yodo. Podría tener implicaciones en un futuro.

¿Recibiré la información que se obtenga del estudio?

Si Vd. lo desea, se le facilitará un resumen de los resultados del estudio.

¿Se publicarán los resultados de este estudio?

Los resultados de este estudio serán presentados en principio como un Trabajo de Fin de Grado de Medicina en la Facultad de Ciencia de la Salud de la ULL:

¿Cómo se protegerá la confidencialidad de mis datos?

El tratamiento, de sus datos se hará conforme a lo dispuesto por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal. En todo momento, Vd. podrá acceder a sus datos, corregirlos o cancelarlos. Sólo el equipo investigador, tendrá acceso a todos los datos recogidos por el estudio.

¿Existen intereses económicos en este estudio?

Ninguno. No hay retribución alguna por participar

¿Quién me puede dar más información?

Puede contactar con los coordinadores del estudio en el teléfono 922602972, perteneciente la Secretaría de Endocrinología del HUNSC.

ANEXO II: MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO

Por favor conteste las siguientes preguntas:

(Deberá responder si o no)

¿Ha leído la hoja de información al paciente?

(por favor guárdese una copia)

¿Ha recibido contestaciones satisfactorias a todas sus preguntas?

¿Ha recibido suficiente información sobre el estudio?

¿Quién le ha explicado el ensayo clínico? : Dr. Ignacio Llorente Gómez de Segura

¿Ha comprendido que se puede retirar del estudio:

- en cualquier momento

- sin dar razones de su retirada

- sin afectar a su futura atención médica

Los datos clínicos relativos a su participación en el ensayo, serán revisados y/o auditados por personal autorizado por el promotor y posiblemente por inspectores de las Autoridades Sanitarias tanto Españolas como Europeas.

Todos los datos personales serán tratados en estricta confidencialidad.

¿Da usted su permiso para que estas personas tengan acceso a su historia clínica?.

¿Ha tenido tiempo suficiente para tomar una decisión?

¿Está de acuerdo en tomar parte voluntariamente en el estudio?

Usted sólo podrá participar en el ensayo si todas las respuestas son afirmativas.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Firma del paciente Fecha

Nombre y Apellidos

.....

Firma del Médico Fecha

Nombre y Apellidos

DR. IGNACIO LLORENTE GÓMEZ DE SEGURA.

MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO ORAL ANTE TESTIGO

Título del ensayo: “Biología molecular del cáncer papilar de tiroides: Importancia del gen BRAF y su relación con la captación de yodo”

Yo _____ (nombre y apellidos)
declaro bajo mi responsabilidad que _____
_____ (nombre del participante en el ensayo)

Ha recibido la hoja de información sobre el estudio.
Ha podido hacer preguntas sobre el estudio.
Ha recibido suficiente información sobre el estudio.
Ha sido informado por _____ (nombre del investigador)

Comprende que su participación es voluntaria.

Comprende que puede retirarse del estudio

1. Cuando quiera.
2. Sin tener que dar explicaciones.
3. Sin que ello repercuta en sus cuidados médicos.

Y ha expresado libremente su conformidad para participar en el estudio.

Firma del Testigo

Fecha

Nombre y Apellidos

