

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD:
TRABAJO DE FIN DE GRADO:
GRADO EN MEDICINA

**RESULTADO DE LA RADIOTERAPIA
EN PACIENTES CON CARCINOMA
DIFERENCIADO DE TIROIDES**

Autores

Paula Barroso Arteaga
Marta Baudet León
María Sicilia Le Pommellec

Tutores

Dr. Ignacio Llorente Gómez de Segura
Dr. Javier García Fernández

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Nuestra
Señora de Candelaria

ÍNDICE

1. Resumen.....	3
2. Palabras clave.....	3
3. Introducción.....	3
3.2 Glándula tiroides: anatomía y fisiología.....	3
3.3 Cáncer de tiroides.....	5
3.4 Cáncer diferenciado de tiroides (DTC).....	6
4. Justificación.....	14
5. Objetivos.....	14
6. Material y métodos.....	14
6.1 Diseño del estudio.....	14
6.2 Criterios de inclusión y exclusión.....	15
6.3 Variables del estudio.....	15
6.4 Recogida de datos.....	15
6.5 Análisis estadístico.....	16
6.6 Aspectos éticos y de confidencialidad.....	16
7. Resultados.....	16
7.1 Análisis descriptivo de la muestra.....	16
7.2 Comparación de resultados según subgrupos.....	18
8. Discusión.....	19
9. Conclusión.....	21
10. Aprendizaje.....	22
11. Bibliografía.....	24
12. Anexos.....	28

1. Resumen

Importancia: El cáncer de tiroides es una de las neoplasias más prevalentes dentro de las neoplasias endocrinas, y representa el 3,2% de todas las neoplasias sólidas. Además, es importante resaltar el incremento de incidencia del carcinoma diferenciado de tiroides en los últimos años. Se trata de una patología que presenta una mayor prevalencia en mujeres, y un pico de incidencia entre la cuarta y quinta década de vida. Actualmente el tratamiento estándar de elección para tratar esta patología es la combinación de cirugía y I131 en adyuvancia.

Objetivos: Nuestro objetivo es observar, en una serie de casos, si el tratamiento alternativo con radioterapia en lugar de con I131 puede resultar también eficaz.

Material y métodos: para la realización de este estudio se ha llevado a cabo una recogida de datos retrospectivo de todos aquellos pacientes que por diversas causas recibieron radioterapia con tratamiento adyuvante en su carcinoma diferenciado de tiroides en lugar del I131. Posteriormente a esta recogida de datos, se analizaron dichos resultados mediante el análisis estadístico con U de Mann-Whitney.

Resultados: Los resultados obtenidos, si bien no son extrapolables a la población por el pequeño tamaño muestral que se pudo conseguir, mostraron una tendencia a la significación, dejando a la vista una correlación positiva entre el número de sesiones y la cantidad de radioterapia y unos resultados más favorables en estos pacientes.

2. Palabras clave

Carcinoma diferenciado de tiroides (CDT), Yodo-131 (I-131), radioterapia.

3. Introducción

3.2 Glándula tiroides: anatomía y fisiología

La glándula tiroides forma parte del conjunto de glándulas endocrinas.

Macroscópicamente posee forma de mariposa y se localiza en la parte anteroinferior del cuello, concretamente apoyada sobre la tráquea cervical y de forma inferior a la laringe. Su anatomía consta de dos lóbulos unidos por una parte central llamada istmo y está revestida

por una cápsula fina que posee gran número de terminaciones nerviosas, lo cual provoca dolor si se produce la distensión de dicha cápsula por un aumento del tamaño de la glándula.

La función principal de la glándula tiroidea es la producción y excreción de hormonas tiroideas, las cuales controlan el metabolismo del organismo. Microscópicamente está formada por unas estructuras circulares denominadas folículos, formados a su vez por células epiteliales cúbicas llamadas células foliculares (responsables de la síntesis de tiroxina o tetrayodotironina, la hormona tiroidea principal). En el interior de estos folículos existe el coloide, una sustancia rica en proteínas que contiene la tiroglobulina, proteína a partir de la cual se producen las hormonas tiroideas. También existe otro tipo de células que se localizan de forma externa al folículo llamadas células parafoliculares o células C, cuya función se basa en la síntesis y almacenamiento de la hormona calcitonina. (1)

La síntesis de las hormonas tiroideas consta de diferentes etapas, todas ellas promovidas por la hormona tirotrópica (TSH), sintetizada en la hipófisis. El proceso de síntesis comienza con la captación de yoduro sódico por parte de la célula folicular y su introducción a su interior a través de un cotransportador yodo - sodio. El yoduro atraviesa la célula folicular y pasa al coloide a través de vesículas, en las cuales se produce la oxidación de yoduro a yodo. A estas vesículas también se une la proteína tiroglobulina, que favorecerá la yodación de algunos residuos de tirosina formando las monoyodotirosinas (MIT) y diyodotirosinas (DIT). Éstas últimas se fusionarán para formar la tiroxina (T4) y la triyodotironina (T3). Por último, la liberación de las hormonas se producirá a través de vesículas, que una vez en la célula folicular se unirán a lisosomas, liberando su contenido. Finalmente, las hormonas T3 y T4 son liberadas al torrente sanguíneo y el resto de sustancias son degradadas y reutilizadas por la célula folicular.

Una vez en el torrente sanguíneo, las hormonas T3 y T4 se pueden encontrar de dos formas: libres o unidas a proteínas. La gran mayoría de las hormonas T3 y T4 van unidas a proteínas transportadoras, como son la TBG (globulina transportadora de tiroxina), albúmina, transtirretina y lipoproteínas. Las hormonas que se encuentran libres son las que actúan en la célula diana y las que se encuentran unidas a proteínas transportadoras aseguran la existencia mantenida en el tiempo de dichas hormonas para su uso.

Para el metabolismo de las hormonas existen diferentes vías. El metabolismo de la T4 puede llevarse a cabo a través de la monodesyodización del anillo externo y su consecuente conversión a T3. Esto se consigue gracias a enzimas como la desyodinasas, la cual posee 3 tipos (D1, D2 y D3). Se pueden encontrar distribuidas por diferentes órganos y tejidos. (2)

3.3 Cáncer de tiroides

Se define como cáncer de tiroides a la neoplasia maligna que surge a partir de las células del parénquima de la glándula tiroides.

Epidemiología

El cáncer de tiroides presenta un predominio significativo del sexo femenino, con una relación aproximada de 5:1. En lo referido a la década de vida más afectada, se ha llegado a la conclusión de que se encuentra entre la 4ª y la 5ª, confirmando que las edades extremas al diagnóstico suponen un factor de mal pronóstico. (3)

A nivel mundial y en ambos sexos, se estimó que en el año 2020 se diagnosticaron aproximadamente 586.202 neoplasias de tiroides (un 3,2% de todas las neoplasias). En España, durante el año 2022 el número total de nuevos casos fue de 6.040, de los cuales 4.640 fueron mujeres y 1.400 varones.

En cuanto a la supervivencia neta observada a los 5 años del diagnóstico en los pacientes diagnosticados durante los años 2008 - 2013 también se observaron diferencias según el sexo. La supervivencia estimada en mujeres fue aproximadamente del 90%, mientras que en los varones se estimó aproximadamente una supervivencia neta del 86%. (4)

Tipos

El tipo de célula que se afecta define los dos tipos de cáncer de tiroides que existen.

- La afectación de las células foliculares tiroideas producen cáncer diferenciado de tiroides (DTC). Este tipo de cáncer supone el 90 - 95% de todas las neoplasias

malignas de tiroides. A su vez, el cáncer diferenciado de tiroides comprende 3 subtipos:

- Cáncer papilar de tiroides (CPT)
 - Cáncer folicular de tiroides (CFT)
 - Cáncer de células de Hurthle
- La afectación de las células parafoliculares o células C produce carcinoma medular de tiroides (MTC). Representa aproximadamente el 1 - 2 % de todas las neoplasias malignas de tiroides.
- Existe otro tipo denominado carcinoma anaplásico de tiroides, supone menos del 1% de todas las neoplasias malignas de tiroides y tiene varios subtipos. (5)

3.4 Cáncer diferenciado de tiroides (CDT)

El cáncer diferenciado de tiroides comprende diferentes subtipos que suelen tener un curso indolente. Los tipos papilar y folicular representan la mayoría de las neoplasias malignas de tiroides y se suelen asociar a un buen pronóstico. (6)

Factores de riesgo

Se denomina factor de riesgo a todo aquello que aumente la probabilidad de que una persona desarrolle cáncer. El hecho de presentar uno o varios factores de riesgo no implica que se vaya a padecer la enfermedad, y de igual manera, personas sin factores de riesgo podrían llegar a desarrollar CDT.

- Factores de riesgo modificables
- Exposición a radiaciones ionizante: es el factor de riesgo más determinante, siendo el punto crítico los pacientes pediátricos menores de 15 años. Aproximadamente un 9% de todos los casos de CDT están estrechamente relacionados con el uso de radioterapia externa para tratar niños y adolescentes con patologías no tiroideas (linfoma, neuroblastoma o tumor de Wilms) en cabeza y cuello. Otro ejemplo es el

aumento en la incidencia del cáncer de tiroides en pacientes pediátricos en Ucrania o Bielorrusia debido a la exposición a la radiación tras el accidente de Chernobyl. (7)

- IMC > 25: la obesidad se asocia a un estado de inflamación crónica de bajo grado, aumento de los factores inflamatorios, estrés oxidativo, hiperinsulinemia y secreción desregulada de adipocinas (principalmente leptina y adiponectina). Según varios estudios, estas características favorecen no solo el inicio del cáncer (a través de la proliferación celular y carcinogénesis), sino también su progresión directa o indirectamente. Por lo tanto, una dieta saludable que contenga las cantidades adecuadas de frutas y verduras junto con actividad física diaria puede ser importante para reducir el riesgo de CDT (8) (9)

- Ingesta de yodo: el yodo es imprescindible para la producción de la hormona tiroidea y debido a que el organismo no es capaz de producirlo por sí mismo, es importante su aporte externo a través de la dieta (sal yodada, marisco, huevos, etc...). Se ha demostrado que el exceso de yodo (ya sea a través de medicamentos, procedimientos radiológicos o exceso en la dieta) podría estar relacionado con el cáncer papilar de tiroides, por el contrario, en áreas geográficas donde la ingesta de yodo es escasa, hay una mayor incidencia de cáncer folicular de tiroides. (7)

- Factores de riesgo no modificables

- Factores genéticos: El cáncer de tiroides se origina a partir de dos líneas celulares. Por un lado se encuentra el cáncer medular de tiroides (CMT), un tumor neuroendocrino que se origina a partir de las células C o parafoliculares. Aproximadamente el 25% de los CMT corresponden a tumores hereditarios asociados a Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 2 (MEN2) o a Cáncer Medular Familiar (CMF), todos ellos heredados en forma autosómica dominante y que se caracteriza por mutaciones del proto-oncogén RET en el cromosoma 10q11.2.
Por otro lado, se encuentra el cáncer papilar y folicular de tiroides (ambos se agrupan en cáncer no medular de tiroides, CNMT) que derivan de las células foliculares. Éstos representan un 95% de todos los CT siendo más prevalente el CPT. La mayoría de los CTNM son esporádicos, sin embargo, alrededor de un 10% de éstos se pueden presentar como cáncer familiar de tiroides no medular (CFTNM) o como parte de un

síndrome hereditario conocido (Poliposis adenomatosa familiar, Síndrome de Cowden, Complejo de Carney, Síndrome de Pendred, Síndrome de Werner) (10) (11) (12)

- Sexo y edad: como se ha mencionado con anterioridad, hay una mayor incidencia en mujeres (5:1) y mayor afectación entre la 4ª y la 5ª década de vida. (11)

FACTORES DE RIESGO MODIFICABLE	<ul style="list-style-type: none"> - Exposición a radiaciones ionizantes - IMC > 25 - Ingesta de yodo
FACTORES DE RIESGO NO MODIFICABLES	<ul style="list-style-type: none"> - Sexo y edad - Factores genéticos

Diagnóstico

En la práctica clínica el proceso diagnóstico incluye la exploración física, analítica y ecografía tiroidea. Sin embargo, la prueba imprescindible es la punción aspiración con aguja fina (PAAF) (13)

- Exploración física: para explorar un nódulo tiroideo es imprescindible tener en cuenta su tamaño, localización, consistencia, adherencia o no a planos profundos y si produce dolor.
- Analítica: se estudiará la función tiroidea mediante las determinaciones de T4 libre, TSH basal y anticuerpos- antitiroglobulina entre otros.
- Ecografía tiroidea: se trata de una prueba indolora, muy sensible y específica que no conlleva radiación e informa de las características del nódulo tiroideo, lo cual permitirá orientar sobre el riesgo de malignidad:

- Mayor sospecha de malignidad: hipoecogenicidad, microcalcificaciones, mayor altura que anchura, bordes irregulares, halo incompleto, tamaño > 1cm, vascularización central y aumento de tamaño durante el seguimiento.
- Mayor sospecha de benignidad: nódulo hiperecogénico, calcificaciones grandes y en cáscara de huevo, nódulo isoecogénico con apariencia esponjiforme, imagen en cola de cometa, tamaño < 1 cm y vascularización periférica.

Según los hallazgos ecográficos se determinará si es necesario continuar con un estudio más exhaustivo y realizar una PAAF, o de lo contrario, realizar simplemente un seguimiento del nódulo tiroideo. Para ello, se utiliza la clasificación TI-RADS 2017 que tiene en cuenta: composición, ecogenicidad, forma, márgenes y focos ecogénicos del nódulo (ausencia de focos ecogénicos, macrocalcificaciones, calcificación periférica o foco ecogénico puntual)

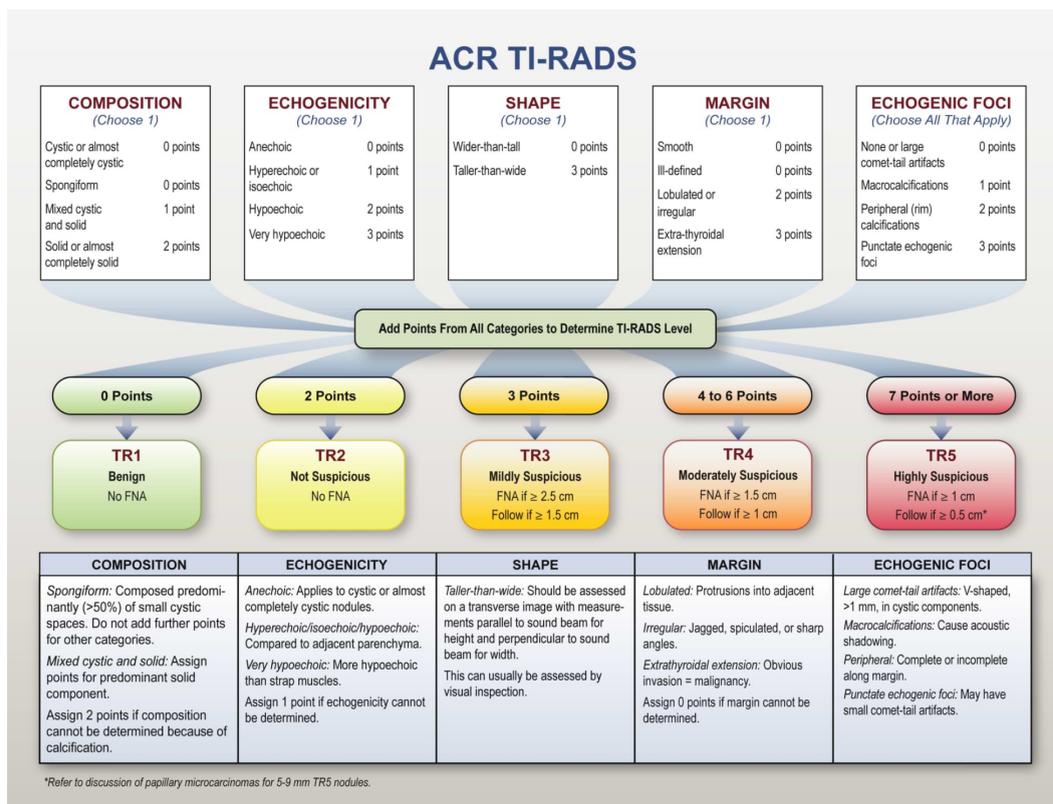


Imagen de Radiogyan (14)

- Punción aspiración con aguja fina (15): Con la ayuda de un ecógrafo y una aguja fina se extrae una muestra del nódulo tiroideo para determinar si un nódulo es benigno o

maligno y por tanto, distinguir aquellos pacientes que se pueden beneficiar de seguimiento médico de aquellos que necesiten cirugía. Según la clasificación de TIRADS se sabe que los únicos nódulos con indicación de PAAF son:

- TIRADS 3: ≥ 2.5 cm
- TIRADS 4: ≥ 1.5 cm
- TIRADS 5: ≥ 1 cm

Una vez se obtienen los resultados de la PAAF, mediante los criterios de Bethesda 2009 se determinará el procedimiento a seguir.

Tabla 7. Clasificación y pronóstico citopatológico (BETHESDA y sus modificaciones posteriores)

CATEGORÍA DIAGNÓSTICA	DESCRIPCIÓN	RIESGO DE MALIGNIDAD	CONDUCTA RECOMENDADA
THY 1	No diagnóstico o insatisfactorio Fluido quístico solamente Especimen acelular Otros (oscurecido por sangre, material grueso, etc.)	1-4%	Repetir PAAF, salvo puramente quísticos
THY 2	Benigno Compatible con nódulo folicular benigno Compatible con nódulo hiperplásico (adenomatoide), nódulo coloidal, nódulos en enfermedad de Graves, adenoma macrofolicular Compatible con tiroiditis linfocitaria Compatible con tiroiditis granulomatosa (subaguda)	0-3%	Seguimiento ecográfico en 6-18 meses
THY 3	Atipia de significado indeterminado (AUS) o lesión folicular de significado indeterminado (FLUS) AUS: muestras con células (foliculares, linfoides u otras) con atipia arquitectural y/o nuclear no suficiente para ser sospechosa de malignidad pero es más marcada que la atribuible a cambios benignos. FLUS: mayoría de los casos en los que la atipia es de origen folicular. No debe superar el 7% de los diagnósticos citológicos	5-30%	Repetir PAAF, si sale igual considerar test moleculares o cirugía si sospecha ecográfica
THY 4	Neoplasia folicular o sospechosa de neoplasia folicular (FN/SFN) Especificar si es de tipo células de Hürthle (oncocítica)	15-30%	Lobotomía
THY 5	Sospechoso de malignidad Sospechoso de Cea. Papilar Sospechoso de Cea. Medular Sospechoso de MTX Sospechoso de linfoma Otros	60-75%	Re-exploración ecográfica de cuello (compartimento VI y laterales). Lobotomía/Tiroidectomía
THY 6	Maligno Cea. Papilar Cea. pobremente diferenciado Carcinoma medular Cea. indiferenciado (anaplásico) Carcinoma de células escamosas Carcinoma con características mixtas (especificar) Carcinoma metastásico Linfoma No-Hodgkin Otros	97-99%	Re-exploración ecográfica de cuello (compartimento VI y laterales). Tiroidectomía

Imagen de Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) (16)

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento principalmente son eliminar la enfermedad y prevenir futuras recidivas. El tratamiento consistirá en una combinación de cirugía, tratamiento hormonal y finalmente ablación con yodo. El primer paso será realizar la cirugía y seguidamente, la mayoría de los pacientes recibirán tratamiento hormonal y tratamiento ablativo con yodo radiactivo.

Actualmente, las decisiones sobre el tratamiento y seguimiento de los pacientes enfermos con CDT debe ser consensuada por un comité multidisciplinar en el que participa el servicio de

endocrinología, cirugía general, otorrinolaringología, anatomía patológica, oncología médica, medicina nuclear y radiodiagnóstico. Finalmente, el seguimiento se realizará con las determinaciones basales de tiroglobulina (Tg), TSH, T4 libre y anticuerpos antitiroglobulina (TgAb) además de técnicas de imagen si fueran necesarias. (13) (14)

- Tratamiento quirúrgico del CDT

Las técnicas quirúrgicas se establecen según: tipo de cáncer, tamaño del tumor y posible extensión local o afectación locoregional (para esto último, es necesario realizar un ecografía preoperatoria y evaluar los compartimentos linfáticos central y laterocervical). En función de la cantidad de tiroides que extirpe el cirujano, podemos establecer diversas técnicas quirúrgicas (17) (18):

- Tiroidectomía total: extirpación completa de la glándula tiroides. Es la técnica de elección para aquellos pacientes que tengan tumores de gran tamaño ($>4\text{cm}$), afectación de ambos lóbulos o haya sospecha de extensión local o linfática y/o metástasis. También tendrán una indicación de tiroidectomía total aquellos pacientes que independientemente del tamaño del tumor hayan recibido previamente irradiación cervical. Posterior a la extirpación completa de la glándula tiroides, los pacientes deberán recibir un suplemento de hormona tiroidea de por vida con el fin de reemplazar la función de la glándula extirpada.
- Lobectomía o hemitiroidectomía: Extirpación de un único lóbulo. Es la técnica de elección en tumores pequeños ($\leq 1\text{ cm}$), con afectación de un único lóbulo, y tumores $> 1\text{ cm}$ y $\leq 4\text{ cm}$ sin extensión local ni linfática. Al extirpar la mitad de la glándula, la mayoría de las veces, la otra mitad que permanece intacta es capaz de compensar a nivel hormonal la parte extirpada, por lo que muchos pacientes no necesitan un suplemento de hormona tiroidea. Sin embargo, es muy probable que a pesar de lo mencionado anteriormente los pacientes reciban tratamiento hormonal de por vida.
- Linfadenectomía o vaciamiento ganglionar: Si hay afectación de los ganglios linfáticos del cuello o una importante sospecha de ello, es necesario la extirpación de los ganglios próximos a la glándula tiroides.

Estudios recientes han demostrado que determinados tumores de pequeño tamaño (microcarcinomas papilares o tumores <1 cm) no necesitan ser intervenidos, y de lo contrario, se establece vigilancia activa, ya que la mayoría de ellos no continúan creciendo y por tanto no suponen un riesgo para el paciente.

Por último, se ha de destacar que pueden existir complicaciones asociadas a estas intervenciones quirúrgicas, principalmente: infección o sangrado de la herida, alteración de la voz (lesión del nervio laríngeo recurrente) y alteración del calcio (lesión de las glándulas paratiroides y en consecuencia un hipoparatiroidismo que se caracteriza por disminución de la hormona PTH lo que conlleva a su vez un descenso de los niveles de calcio en sangre).

- Tratamiento hormonal

Como se mencionó previamente, muchos de los pacientes tras la cirugía reciben tratamiento supresor con Levotiroxina (LT4), es decir, se suministra al paciente dosis superiores a las sustitutivas (2mcg/kg peso ideal/día) con el fin de suprimir la TSH (objetivo TSH <0.1).

- Terapia con yodo radioactivo

El tratamiento ablativo con I-131 se emplea en todos los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides (salvo aquellos con microcarcinomas papilares) uno o dos meses después de la cirugía. La finalidad del tratamiento ablativo es eliminar tejido tiroideo tumoral residual posttiroidectomía con gran avidez por el yodo, tratar la persistencia y/o recurrencia de afectación ganglionar y/o tratar enfermedad macroscópica o metastásica (19) (20)

Para empezar este tratamiento es necesario preparar al paciente de forma específica con el fin de optimizar los efectos y conseguir niveles muy elevados de TSH. Se realizará mediante:

- Administración de TSH recombinante (TSHr): se administra una inyección IM de 0.9 mg TSHr (Thyrogen) durante dos días consecutivos (2 dosis en total) sin necesidad de suspender el tratamiento con Levotiroxina. Al tercer día se inicia el tratamiento con I-131 (dosis de 30-100 mCi). Al quinto o séptimo día tras la administración del radioyodo se realiza un rastreo corporal que permitirá ver si hay lesiones que captan

yodo en el lecho tiroideo o a distancia, y además se solicitará una analítica para valorar los niveles de TSH (que deben ser superiores a 50 mU/L) y de tiroglobulina.

También se recomienda que dos semanas previas al tratamiento, el paciente establezca una dieta pobre en yodo que consistirá en suprimir ciertos alimentos como: mariscos, embutidos, productos lácteos, pescados y suspender la sal yodada.

Para finalizar, cabe destacar que este tratamiento con I-131 queda totalmente contraindicado durante el embarazo (dos días antes del tratamiento se le realiza un test de embarazo a las pacientes en edad fértil) y durante la lactancia materna. Además, se debe evitar el embarazo en los 6-12 meses siguientes al tratamiento con I-131.

Una vez tratada la enfermedad deberá realizarse un seguimiento del paciente que consistirá en:

- A los 3 meses: exploración física y determinación de hormonas tiroideas (T4 y TSH libre) y tiroglobulina (lo ideal será que estos valores sean indetectables)
- A los 6 - 12 meses de la primera revisión: ecografía tiroidea, determinación de tiroglobulina basal y tiroglobulina tras la administración de TSH recombinante.

RIESGO	TG BASAL	TG TRAS TSHr	RCE TRAS TSHr	ECOGRAFÍA	ACTITUD
BAJO	< 1 mcg/L	< 1 mcg/L	NEGATIVO	NO RESTOS	SEGUIMIENTO. TG basal y ecografía cada 6-12 meses
INTERMEDIO	< 1 mcg/L	< 10 mcg/L	INESPECÍFICO	INESPECÍFICO	REPETIR RCE TRAS TSHr a los 12 meses
ALTO	< 1 mcg/L	< 10 mcg/L	ENF PERSISTENTE	RESTOS TIROIDEOS Y/O ADENOPATÍAS	NUEVO TRATAMIENTO CON I131 Y RCE posterior

4. Justificación

Se trata de un estudio descriptivo observacional retrospectivo de una serie de casos. Mediante este trabajo se pretende observar y presentar, a pequeña escala, si la RT adyuvante en el tratamiento del Carcinoma Diferenciado de Tiroides (CDT) repercute de manera favorable en los pacientes que la han recibido.

La importancia de esta observación radica en que, como ya se ha mencionado previamente, el tratamiento adyuvante habitual del CDT es el I131, sin embargo, existen ciertas contraindicaciones y limitaciones de este tratamiento, por lo que en casos seleccionados se decide un tratamiento con RT en su lugar. Este tratamiento alternativo podría resultar igual o incluso más efectivo, por lo que la literatura científica hasta ahora no descarta ampliar sus indicaciones en otros pacientes que, aunque puedan tolerar bien la terapia con I131, es posible que se beneficiaran de este tratamiento debido, en parte, a su menor número de efectos adversos.

5. Objetivos

El objetivo principal es realizar un estudio de una serie de casos para observar si el tratamiento alternativo con RT en lugar de con I131, como tratamiento adyuvante, repercute de manera favorable en la evolución del Carcinoma Diferenciado de Tiroides, y si se debería plantear la posibilidad de aumentar su indicación.

6. Material y métodos

6.1 Diseño del estudio

El estudio realizado consiste en un estudio descriptivo observacional retrospectivo de una serie de casos. El estudio se llevó a cabo mediante la búsqueda de datos en las historias clínicas de todos aquellos pacientes del área de Endocrinología y Nutrición del HUNSC que, tras recibir el diagnóstico de Carcinoma Diferenciado de Tiroides, recibieron tratamiento con radioterapia como tratamiento principal o adyuvante.

Actualmente el esquema clásico de tratamiento está basado en una combinación de cirugía (tiroidectomía) y adyuvancia con Yodo 131. En este estudio se han incluido un total de 8 pacientes (todos los que en este hospital han recibido dicho tratamiento).

6.2 Criterios de inclusión y exclusión

- Inclusión: todos aquellos pacientes del Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria que han recibido radioterapia como adyuvancia durante su tratamiento del carcinoma diferenciado de tiroides.
- Exclusión: pacientes que llevaron a cabo el tratamiento habitual del Ca de tiroides con el empleo de Yodo como adyuvancia.

6.3 Variables del estudio

- Cualitativas: sexo, tipo de carcinoma, BRAFV600F, tamaño tumoral, grado de invasión, enfermedad ganglionar, enfermedad a distancia, estadio T, tipo de cirugía, intención, localización, técnica de RT, anticuerpos antitiroglobulina post tratamiento y mortalidad.
- Cuantitativas: edad, TG inicial, TSH inicial, anticuerpos antitiroglobulina inicial, dosis de RT, número de sesiones de RT, dosis de levotiroxina, TSH post tratamiento y tiroglobulina post tratamiento.

6.4 Recogida de datos

Los datos empleados para la realización de este estudio han sido recogidos a partir de las historias clínicas de los pacientes seleccionados (DRAGO AE), así como de la base de datos del Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria.

El diseño de la base de datos fue de elaboración propia y consta de un total de 23 parámetros (con datos previos al tratamiento y post tratamiento) que se tuvieron en cuenta a la hora de analizar los resultados y llegar a una conclusión acerca de la eficacia del tratamiento.

6.5 Análisis estadístico

La información obtenida fue almacenada de manera anónima en un documento de Excel y posteriormente dada la n disponible, se empleó un análisis mediante la prueba U de Mann Whitney para el análisis estadístico de las variables ordinales o continuas, ya que se trata de la mejor prueba para contrastar dos muestras independientes. En el caso de las variables no cuantitativas se empleó la prueba de Chi cuadrado.

6.6 Aspectos éticos y confidencialidad

Este trabajo ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria en el mes de marzo de 2023.

7. Resultados

7.1 Análisis descriptivo de la muestra

- **Datos demográficos:** se estudiaron un total de 8 pacientes con una media de edad de 66,5 años (edad mínima de 44 años y máxima de 91 años), de los cuales un 75% fueron mujeres (N= 6) y un 25% fueron hombres (N= 2).
- **Diagnóstico de la enfermedad:** respecto al tipo de CDT un 62,5% corresponden a un tipo Papilar (N= 5), un 25% corresponden a un tipo medular (N= 2) y solo un 12,5% a un tipo folicular (N= 1).
- **Cirugía previa** (tratamiento inicial de la enfermedad): un 12,5% no tuvo cirugía previa a la RT (N= 1), un 12,5% tuvo una tiroidectomía parcial (N= 1), un 12,5% una tiroidectomía total (N= 1), un 37,5% tiroidectomía total y vaciamiento en un tiempo (N= 3) y un 25% tiroidectomía total y vaciamiento en dos tiempos (N= 2).

Caso	Sexo	Edad	Tipo de CDT	Estadio	Cirugía previa
1	F	54	Medular		Tiroidectomía total y vaciamiento en 2 tiempos
2	M	77	Papilar	T3N1M0	Tiroidectomía

Caso	Sexo	Edad	Tipo de CDT	Estadio	Cirugía previa
					total
3	F	68	Medular	T1N1M0	Tiroidectomía parcial
4	F	91	Papilar		Tiroidectomía total y vaciamiento
5	F	69	Papilar	T2N1M0	Tiroidectomía total y vaciamiento en 2 tiempos
6	M	44	Folicular	T3N1M1	Tiroidectomía total y vaciamiento
7	F	84	Papilar	T2N1M0	Ninguna
8	F	45	Papilar	T2N1M0	Tiroidectomía total y vaciamiento

Estadísticos descriptivos

	N	Media	Desv. típ.
Edad	8	66,50	17,525
TG inicial	0		
TSHinicial	2	80,5000	27,57716
Ac antitiroglobulina inicial	3	107,3667	93,60162
Dosis RT	8	4910,00	1650,039
Nº sesiones RT	8	24,00	10,610
Dosis levotiroxina	2	124,50	17,678
TSH post tratamiento	2	50,02	70,676
Tiroglobulina Post Tratamiento	1	3,00	.

7.2 Comparación de resultados según subgrupos

Para la comparación de los resultados, se ha empleado la U de Mann-Whitney para comparar variables independientes. Para saber si las diferencias son significativas, vemos el valor p tras el análisis estadístico, que podemos observar en la siguiente tabla:

	U de Mann-Whitney	Z	Sig. asintót. (bilateral)
Edad	1,000	-1,938	,053
TSH inicial	,000	-1,000	,317
Ac Antitiroglobulina Inicial	,000	-1,225	,221
Tamaño Tumoral	4,000	-1,155	,248
Grado De Invasión	3,000	,000	1,000
Estadio T	1,500	-,373	,709
Enf. Ganglionar	4,000	,000	1,000
Enfermedad a distancia	3,000	-,707	,480
Dosis RT	,000	-2,263	,024
NºsesionesRT	,000	-2,263	,024
Dosis levotiroxina	,000	-1,000	,317
Ac Antitiroglobulina Post Tto	4,500	,000	1,000

Tras el análisis de los resultados mediante el uso de la prueba U de Mann-Whitney, se observa que en casi todos los casos $p > 0.05$, por lo que no podemos rechazar H_0 en estos casos. Es decir, con los datos que tenemos no podemos afirmar que existan diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes de nuestro estudio en dichos parámetros.

Sin embargo, cabe destacar que en el caso de los parámetros de número de sesiones de RT y dosis de RT $p < 0.05$, lo que implica que el estudio demuestra que sí existe correlación estadística entre dichos parámetros y la mortalidad, asociándose una menor dosis total y un menor número de sesiones de RT a una mayor mortalidad global.

Además, también podemos observar en nuestros resultados una tendencia a la significación estadística según la edad, relacionándose una mayor edad con un aumento de la mortalidad.

Para las variables no cuantitativas (las que quedan por analizar) u ordinales se usa la prueba de Chi Cuadrado. En cuanto a estas variables, no se encontró significación estadística.

8. Discusión

Este estudio pretende observar si los resultados obtenidos al tratar de forma adyuvante a pacientes que padecen CDT con radioterapia en lugar de con I131 son resultados favorables.

Al inicio, la población a estudio era de 13 pacientes diagnosticados de CDT. Sin embargo, fue necesario prescindir de 5 pacientes que carecían de datos suficientes en sus historias clínicas (DRAGO AE), y/o en la base de datos del Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria. Se trata de una muestra pequeña lo que provoca que sea difícil sacar conclusiones a nivel poblacional. Por este motivo, sería conveniente de cara a próximos estudios aumentar el tamaño de la muestra, por ejemplo, realizando un estudio multicéntrico (un ensayo clínico que se lleva a cabo en 2 o más centros con un mismo protocolo y un centro coordinador encargado de procesar todos los datos y llevar a cabo el análisis de los resultados).

Si se analiza el uso de radioterapia como tratamiento adyuvante del CDT, según la American Thyroid Association en su guía de práctica clínica del 2015, con la evidencia disponible (y debido a la falta de datos prospectivos) sigue presentando a día de hoy cierta controversia. Sin embargo, sí existen diversos estudios retrospectivos que aportan datos prometedores con respecto a los beneficios que presenta esta terapia en pacientes seleccionados.

Continuando con el análisis de los datos demográficos y el diagnóstico de la edad de este estudio, se concluye que la edad media de los pacientes es de 66,5 años y que el tipo de CDT más frecuente es el papilar. Estos datos son muy similares a los encontrados en distintos estudios. En relación a la edad, como se ha mencionado con anterioridad, la máxima afectación se produce principalmente en la 4ª y 5ª década de vida, sin embargo en este estudio, la media de edad es de 66,5 años. Esto es debido a las edades superiores en 2 pacientes de la muestra (lo cual amplía la media de edad y la aleja de las décadas que más se afectan frecuentemente). Por otro lado, el diagnóstico más observado es el papilar, coincidiendo con los datos recogidos en la literatura.

En este estudio, 7 de los 8 pacientes de la muestra precisaron tratamiento quirúrgico previo al tratamiento adyuvante. Con esto se puede perpetuar el argumento que sostienen otros estudios de que el tratamiento fundamental es la cirugía y que el tratamiento adyuvante tiene un objetivo diferente (abordar la enfermedad residual).

Además, cabe destacar que el 75% de los pacientes a estudio fueron mujeres frente a un 25% de hombres. En la actualidad (y como se ha mencionado anteriormente) hay una mayor incidencia de CDT en el sexo femenino con respecto al masculino, lo cual concuerda con lo expuesto en los datos epidemiológicos de este trabajo.

Tras la evaluación de los datos del estudio, a pesar de no haber llegado a la significación estadística en la mayoría de variables analizadas (subtipo, tamaño, estadiaje, grado de extensión, tipo de cirugía...), sí que se ha observado como los principales factores que han afectado en la mortalidad de los pacientes de nuestro estudio tratados con radioterapia son:

- La edad (factor biológico no modificable): como se ha explicado en el apartado de resultados, a mayor edad existe un aumento de la mortalidad.
- La dosis total de radioterapia recibida por los pacientes (factor modificable a estudio): como se ha explicado en el apartado de resultados, a menor dosis y menor número de sesiones de radioterapia, mayor mortalidad.

En cuanto a esta relación encontrada entre la dosis de radioterapia, la edad y la mortalidad, resulta consistente con la literatura científica preexistente. Incluso, se han encontrado estudios que refuerzan el argumento de que la radioterapia externa como tratamiento adyuvante ha resultado especialmente beneficiosa en pacientes mayores de 45 años con alta

probabilidad de enfermedad residual microscópica y baja respuesta al tratamiento con yodo radiactivo. Además, la asociación estadísticamente significativa en cuanto a la dosis y sesiones de RT y una menor mortalidad presenta el valor añadido del muy escaso número de pacientes incluidos en el estudio. (21, 22, 23)

9. Conclusión

1. El uso de radioterapia como terapia adyuvante en el carcinoma diferenciado de tiroides constituye una herramienta novedosa en el tratamiento de esta patología, que si bien aún no ha sido extendida como tratamiento alternativo habitual, sí existen diversos estudios retrospectivos al respecto que avalan su uso en pacientes seleccionados.
2. Esta “nueva” herramienta en este campo presenta la ventaja de poder ser modificada, de manera que es posible determinar no solo la cantidad de radiación recibida por sesión, sino también la zona exacta donde se desea emplear, evitando así dañar otras zonas sanas y grandes efectos adversos a nivel sistémico.
3. Se observa una tendencia a un aumento de la incidencia del CDT en los próximos años. Los motivos principales son la detección incidental debido al uso creciente de imágenes de diagnóstico, la exposición a diversos factores ambientales y un mejor acceso a la atención de la salud en países con un nivel socioeconómico alto.
4. Como ya se recoge en la literatura, el CDT es la neoplasia endocrina más frecuente. Éste incluye dos subtipos, folicular y papilar, siendo este último el subtipo histológico predominante como bien se ha demostrado en este estudio. Como era de esperar, esta patología resultó más frecuente entre el sexo femenino, como también se había comprobado en estudios previos.
5. El objetivo principal de este trabajo de investigación era observar si el tratamiento alternativo con RT en lugar de con I131, como tratamiento adyuvante, repercute de manera favorable en la evolución del cáncer de tiroides. Según se desprende de los resultados expuestos, se puede concluir que una menor dosis de RT y un menor

número de sesiones de la misma se asocia significativamente a una mejoría de la supervivencia. Además, también se objetivó una lógica tendencia a menor mortalidad entre los pacientes de menor edad, sin llegar a la significación estadística. Todo ello coincide con la literatura científica revisada (con mayor tamaño muestral), indicando que los resultados con RT adyuvante podrían ser prometedores.

10. Aprendizaje adquirido y agradecimientos.

Este Trabajo de Fin de Grado nos ha permitido aprender cómo realizar un trabajo de investigación y a trabajar en equipo, no solo entre nosotros, sino también con médicos con años de experiencia.

Para ello nos fue imprescindible recoger datos en diversas fuentes bibliográficas, como Pubmed, seleccionando todo lo que pudiese ser de ayuda para nuestro estudio.

Tener una base de datos sólida fue elemental para realizar el análisis estadístico. En nuestro caso, fue necesario interpretar la U de Mann - Whitney para poder emprender una discusión y finalmente establecer las conclusiones pertinentes.

Estos meses de trabajo nos han hecho valorar el trabajo, las horas y la dedicación que puede conllevar el realizar una investigación, así como el papel fundamental que tiene en el área de la salud.

Por último, para finalizar queremos aprovechar para recalcar que este trabajo supone para nosotras, no solo el fin de un año y medio de trabajo, sino el fin de una etapa muy importante de nuestras vidas, concluyendo así nuestro Grado de Medicina, el cual nos ha llevado a reafirmarnos en lo bonita que es nuestra profesión y lo mucho que deseamos pasar a esta próxima etapa como profesionales de la salud.

Nos gustaría empezar destacando que sin la colaboración de nuestros fantásticos tutores este trabajo no habría podido salir adelante. Por un lado, agradecer al Dr. Ignacio Llorente haber sido nuestro contacto principal, y haber estado siempre disponible para todas las dudas que nos podían surgir, por haber estado siempre disponible para nosotras, y habernos sabido guiar

en todo el camino a lo largo de la realización de este trabajo, estamos completamente convencidas de que hicimos una gran elección del tutor. En segundo lugar, agradecer también al Dr. Javier García por habernos aportado su ayuda con sus conocimientos, los cuales han sido cruciales para poder enfocar de manera correcta este proyecto.

A continuación, no podíamos terminar el trabajo sin agradecer también al Dr. Antonio Salinas, del servicio de Oncología Radioterápica del HUNSC, quien de manera completamente desinteresada también nos brindó su ayuda durante el trabajo, para ayudarnos a comprender mejor ciertos aspectos de nuestro trabajo.

Sin duda hemos conseguido formar entre todos un gran equipo y esperamos que en el resultado se vea reflejada la ilusión y esfuerzo puestos en este trabajo que hemos realizado.

11. Bibliografía

- (1) Ángeles Martín-Almendra M. ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LA GLÁNDULA TIROIDES. Structure and function of the thyroid gland. Rev. ORL [Internet]. 2016. Disponible en: <https://revistas.usal.es/cinco/index.php/2444-7986/article/download/orl20167s2.14724/15362>
- (2) Santiago-Peña LF. Fisiología de la glándula tiroides. Disfunción y parámetros funcionales de laboratorio en patología de tiroides. Rev. ORL [Internet]. 2019;11(3):4. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2444-79862020000300002
- (3) Ortega Peñate JA, Díaz Alonso O, Cora Abraham J, Méndez Fleitas L, Ortega Rodríguez Y. Comportamiento clínico-epidemiológico del cáncer de tiroides. Rev médica electrón [Internet]. 2020;42(6):2598–608. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1684-18242020000602598&script=sci_arttext&lng=en
- (4) seom.org W. Las cifras del cáncer en España 2022 [Internet]. Seom.org. Disponible en: https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2022.pdf
- (5) Lee K, Anastasopoulou C, Chandran C, Cassaro S. Thyroid Cancer. StatPearls Publishing; 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459299/>
- (6) Granados García M, Mitsuo A, Takahashi L, Guerrero Huerta FJ, Antonio Z, Aslan T, et al. Cáncer diferenciado de tiroides: una antigua enfermedad con nuevos conocimientos [Internet]. Org.mx. Disponible en: http://www.anmm.org.mx/GMM/2014/n1/GMM_150_2014_1_065-077.pdf
- (7) Factores de riesgo del cáncer de tiroides [Internet]. Cancer.org. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-tiroides/causas-riesgos-prevencion/factores-de-riesgo.html>

- (8) Tumminia A, Vinciguerra F, Parisi M, Graziano M, Sciacca L, Baratta R, et al. Adipose tissue, obesity and adiponectin: Role in endocrine cancer risk. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019;20(12):2863. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31212761/>
- (9) Franchini F, Palatucci G, Colao A, Ungaro P, Macchia PE, Nettore IC. Obesity and thyroid cancer risk: An update. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2022;19(3):1116. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph19031116>
- (10) Bogović Crnčić T. Risk Factors for Thyroid Cancer: What Do We Know So Far? *Acta Clinica Croatica*. 2020; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8212601/>
- (11) Cáncer de tiroides - Factores de riesgo [Internet]. Cancer.net. 2018. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/c%C3%A1ncer-de-tiroides/factores-de-riesgo>
- (12) Letelier C. CÁNCER HEREDITARIO DE TIROIDES, SÍNDROMES ASOCIADOS Y ESTUDIO GENÉTICO. *Rev médica Clín Las Condes* [Internet]. 2017;28(4):610–6. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-cancer-hereditario-de-tiroides-sindromes-S0716864017300925>
- (13) Tiroideo N. Recomendaciones para el Diagnóstico, Tratamiento y Seguimiento del [Internet]. Saedyn.es. Disponible en: <https://www.saedyn.es/wp-content/uploads/2018/04/GDV-Libro-No%CC%81dulo-Tiroideo-SAEDYN-DEFINITIVO.pdf>
- (14) Calculadora TIRADS: Puntuación del nódulo tiroideo de USG en <1 min [Internet]. RadioGyan. Disponible en: <https://radiogyan.com/calculadora-tirads-acr/>

- (15) De un nódulo tiroideo mediante una punción LPTCAFTLP es un PS y. SQ se UPC la NB o. M de ULTEPC en EC y. L, Patólogo PSAP, de dicho nódulo. el CV la B o. M. PUNCIÓN-ASPIRACIÓN CON AGUJA FINA DE UN NÓDULO TIROIDEO [Internet]. Seen.es. Disponible en: https://www.seen.es/ModulGEX/workspace/publico/modulos/web/docs/apartados/1950/210121_040152_6977310822.pdf
- (16) De R, Diagnóstica CR, Thy M, Solamente FQ, Paaf R, Insatisfactorio SPQ, et al. Tabla 7. Clasificación y pronóstico citopatológico (BETHESDA y sus modificaciones posteriores) [Internet]. Seen.es. Disponible en: https://www.seen.es/ModulGEX/workspace/publico/modulos/web/docs/apartados/1998/020221_015945_5706642613.pdf
- (17) TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL CÁNCER DE TIROIDES [Internet]. Disponible en: https://www.seen.es/ModulGEX/workspace/publico/modulos/web/docs/apartados/2462/240521_021133_3674429582.pdf
- (18) Tratamiento del cáncer de tiroides (PDQ®)–Versión para profesionales de salud [Internet]. Instituto Nacional del Cáncer. 2023. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/tiroides/pro/tratamiento-tiroides-pdq>
- (19) Estorch M, Mitjavila M, Muros MA, Caballero E, en nombre del Grupo de Trabajo de Endocrinología de la SEMNIM. Tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides con radioyodo a la luz de las guías y de la literatura científica. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol (Engl Ed) [Internet]. 2019;38(3):195–203. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30745131/>
- (20) TRATAMIENTO CON RADIOYODO [Internet]. Disponible en: https://www.seen.es/ModulGEX/workspace/publico/modulos/web/docs/apartados/2463/240521_021448_6093724355.pdf
- (21) Kiess AP, Agrawal N, Brierley JD, Duvvuri U, Ferris RL, Genden E, et al. External-beam radiotherapy for differentiated thyroid cancer locoregional control: A

statement of the American Head and Neck Society: External-beam RT for differentiated thyroid cancer. *Head Neck* [Internet]. 2016;38(4):493–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/hed.24357>

(22) Biermann M, Pixberg M, Riemann B, Schuck A, Heinecke A, Schmid KW, et al. Clinical outcomes of adjuvant external-beam radiotherapy for differentiated thyroid cancer - results after 874 patient-years of follow-up in the MSDS-trial: Results after 874 patient-years of follow-up in the MSDS-trial. *Nuklearmedizin* [Internet]. 2009;48(3):89–98; quiz N15. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19322503/>

(23) Tam S, Amit M, Boonsripitayanon M, Cabanillas ME, Busaidy NL, Gunn GB, et al. Adjuvant external beam radiotherapy in locally advanced differentiated thyroid cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet]. 2017;143(12):1244–51. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoto.2017.2077>

12. Anexos

12.1 Aprobación del comité ético.



El estudio de investigación titulado: "**Resultados de la radioterapia en pacientes con Carcinoma Diferenciado de Tiroides**", versión 2, a fecha de 17 de marzo de 2023, con código **CHUNSC_2023_20**, del que es Investigador Principal la Dr. IGNACIO LLORENTE GOMEZ DE SEGURA, ha sido evaluado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (Provincia de Santa Cruz de Tenerife) en su sesión del 30/03/2023, y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del Protocolo con los objetivos del estudio.

Se garantiza la confidencialidad de los datos de carácter personal, y dadas las características del estudio y de forma excepcional no se solicitará el Consentimiento Informado.

La capacidad del Investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio y no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Por todo ello, el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (Provincia de Santa Cruz de Tenerife) emite dictamen **FAVORABLE** para la realización de este estudio en el Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria.

Secretario Técnico en funciones del CEIm
Complejo Hospitalario Universitario de Canarias

En la dirección https://sede.gobiernodecanarias.org/sede/verifica_doc?codigo_nde=
puede ser comprobada la autenticidad de esta copia, mediante el número de
documento electrónico siguiente:

0PkPou3cyBeB1uHZQFc-yPp1IwQUG6Fs8

