

**Factores asociados a remisión imagenológica funcional completa en
pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides tratados con yodo
radiactivo para manejo de metástasis pulmonares**

Liliana Patricia Torres Agredo, Md
Médico Residente De La Especialización De Medicina Nuclear

**Trabajo de Investigación para optar a título de Especialista en Medicina
Nuclear**



**Universidad Autónoma De Bucaramanga
Facultad Ciencias De La Salud Escuela De Medicina
Especialización En Medicina Nuclear
Bucaramanga
2021**

**Factores asociados a remisión imagenológica funcional completa en
pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides tratados con yodo
radiactivo para manejo de metástasis pulmonares**

Liliana Patricia Torres Agredo, Md
Médica Residente De La Especialización De Medicina Nuclear

Edwin Antonio Wandurraga Sánchez, Md, Esp
Médico especialista en medicina interna, endocrinología.
Docente Universidad Autónoma De Bucaramanga.
Director de proyecto de grado

Tatiana Morales Avellaneda, Md, Esp
Médica Especialista En Medicina Nuclear y
Docente Universidad Autónoma de Bucaramanga.
Directora de proyecto de grado.

Paul Anthony Camacho Lòpez, Md, MSc
Médico magister en epidemiología
Especialista en gerencia de servicios de salud
Asesor epidemiológico

**Universidad Autónoma De Bucaramanga
Facultad de Ciencias de la Salud Escuela de Medicina
Especialización en Medicina Nuclear
Bucaramanga
2021**

DEDICATORIA

A Dios todopoderoso, por se la luz y guía, permitiéndome culminar esta importante etapa durante el caminar de mi vida.

Para mi madre Graciela Agredo, a mi padre Jesús Torres y a mis hermanos German y Juan Sebastián, quienes han sido un pilar importante en mi formación en la especialidad y en la realización del presente estudio, por darme la confianza y ánimos que fortalecieron mi constancia y esfuerzo personal.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios. Pues gracias a sus bendiciones he logrado alcanzar los objetivos propuestos.

A mis padres y hermanos, quienes, con su cariño, paciencia y fortaleza y demás virtudes, me fortalecieron en cada desafío que se presentó.

A mi director de tesis, Dr. Edwin Wandurraga, autor de esta idea, gran ser humano, y profesional, quien confió en mi para ejecutarla, acompañándome en este proceso de forma incondicional.

A la Dra. Tatiana Morales, mi directora de tesis y directora de programa quien con su experiencia como docente ha sido la guía durante mi proceso desde mi época de estudiante de postgrado, me ha prestado su apoyo en todo momento y en la ejecución de esta investigación.

A la Universidad Autónoma de Bucaramanga y al cuerpo docente de la especialización de medicina nuclear, en el transcurso de la especialización, han sabido guiarme con su sabiduría y experiencia fomentando el interés por la superación académica.

Agradezco también a la Clínica Foscal, SPECT medicina nuclear, por haberme brindado todas las facilidades para la realización del presente estudio.

LISTA DE SIGLAS

1.

Sigla	Definición
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ATA	American thyroid association
ATg	Anticuerpos antiroglobulina
BRAF	Gen humano que produce una proteína llamada B-Raf
CDT	Cáncer Diferenciado de Tiroides
CF	Carcinoma folicular de tiroides
CP	Carcinoma Papilar de Tiroides
EBRT	Radioterapia externa
EORTC	European organization research treatment cancer
GBq	Giga bequerel
HDAC	Enzimas histona-deacetilasa
INC	Instituto Nacional de Cancerología
IMK	Inhibidores multincinasas
mCi	Milicurios
MBq	Megabequerel
PAX	Paired box gene-protein
PET -CT	Tomografía Computarizada por emisión de positrones
Receptor NIS	Transportador sodio/yodo
RECIST	Response evaluation criteria in solid tumors
RAI	Radioterapia con yodo radioactivo
RNM	Resonancia magnética nuclear
SLR	Supervivencia libre de recaída
TC	Tomografía axial computarizada
Tg	Tiroglobulina
TPO	Peroxidasa tiroidea
TSH	Hormona Estimulante de la Tiroides
TSHrh	TSH recombinante humana
UICC	International Union Against Cáncer
[¹³¹ I]NaI	¹³¹ Yodo radiactivo
[¹³¹ I]NaI- RCT	Rastreo corporal total con [¹³¹ I]NaI
2-[¹⁸ F]FDG	¹⁸ Flúor-desoxi-glucosa

LISTADO DE TABLAS

Tabla 1 Clasificación de riesgo para el cáncer de Tiroides de ATA 2015	30
Tabla 2 Durante el seguimiento se pueden presentar diferentes respuestas al tratamiento	32
Tabla 3 Análisis de los factores pronósticos de la eficacia del tratamiento con [131I]NaI para el CDT con metástasis pulmonares	58
Tabla 4 Análisis multivariado de los factores pronósticos de la eficacia del tratamiento con [131I]NaI para el CDT con metástasis pulmonares	61

LISTA DE ILUSTRACIONES O FIGURAS

Fig. 1 Clasificación TNM AJCC/UICC	29
Fig. 2 Diagrama de flujo sobre recolección de datos	54
Fig. 3 Número de dosis con respecto a respuesta funcional	56
Fig. 4 Curvas ROC para dosis acumulada(A) y el número de veces que se administró la terapia (B) para predecir eficacia de la terapia con $[^{131}\text{I}]\text{NaI}$ en pacientes con CDT con metástasis pulmonares	57
Fig. 5 Supervivencia global de los pacientes con CDT con metástasis pulmonares	63

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1. Variables del estudio.

Anexo 2. Aprobación del Comité de Ética, Investigación de la Clínica FOSCAL.

Anexo 3. Carta de autorización de director de tesis.

Anexo 4. Formato de entrega de trabajo de grado.

2. RESUMEN

Título: Factores asociados a remisión imagenológica funcional completa en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides tratados con yodo radiactivo para manejo de metástasis pulmonares.

Autores: Torres Agredo, Liliana Patricia¹; Wandurraga Sánchez, Edwin Antonio². Morales Avellaneda, Tatiana;³ Camacho López, Paul Anthony⁴.

Introducción: el carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) es uno de los tipos de cáncer endocrino más comúnmente observados. En general, el pronóstico del CDT es favorable; sin embargo, los pacientes que presentan metástasis a distancia tienen peor pronóstico. La localización a distancia más frecuente de las metástasis del CDT es a nivel pulmonar y la terapia con yodo radiactivo [¹³¹I]NaI es la más adecuada para aquellas metástasis pulmonares de CDT ávidas de [¹³¹I]NaI pero que no se pueden resear quirúrgicamente y puede aliviar la afección parcialmente o eliminar la lesión de manera efectiva. Actualmente se ha convertido en la piedra angular del tratamiento de las metástasis pulmonares del CDT y hasta la fecha, algunas investigaciones previas han discutido la eficacia del yodo radioactivo y sus factores influyentes para los pacientes con CDT con metástasis pulmonares.

Objetivo: Evaluar la eficacia de la terapia con el [¹³¹I]NaI para los pacientes con CDT con metástasis pulmonares, buscando explorar los factores asociados con la remisión imagenológica funcional completa.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo, incluyendo a los pacientes atendidos en un centro de medicina nuclear entre el 1 enero de 2010 al 31 de diciembre de 2019 con diagnóstico de carcinoma diferenciado de tiroides

con metástasis pulmonares, a quienes se les realizó terapia ablativa con yodo radioactivo luego de la tiroidectomía total y posteriormente se analizó la remisión imagenológica completa, mediante los hallazgos del [131I]NaI -RCT posterior a los 24 meses de tratamiento con [131I]NaI. Se tomaron las variables sociodemográficas, histopatológicas, clínicas y quirúrgicas, para establecer los factores asociados con la remisión funcional pulmonar.

Resultados: De los 10 años de seguimiento se identificaron 2640 pacientes con CDT el 3,18% presentaron metástasis a nivel pulmonar, y al aplicar los criterios de inclusión - exclusión se reclutaron 54 pacientes (2,05%). En el análisis bivariado, se encontró asociaciones entre la respuesta funcional pulmonar posterior a la terapia con yodo y el tamaño tumoral mayor a 3,5 cm RR 0.56, IC (95% 0.19-1.6) $p = 0,28$], la presencia de extensión extratiroidea (ETE) [RR 0.53, IC (95% 0.18-1.57) $p = 0,24$], y tener una dosis acumulada mayor a 370 mCi (13690 MBq) [RR 3.75, IC (95% 1.13-12.34) $p = 0.16$]. El 42 % de los pacientes presentaron remisión completa posterior a la tercera dosis de [131I] NaI; el tener mas sesiones de terapia con yodo-radioactivo presenta una probabilidad de 4,7 veces más de presentar remisión imagenológica que el realizar menos sesiones de terapia con [131I]NaI [RR 4.7, IC (95% 1.13-12.34) $p = 0.03$]. Al realizar el análisis multivariado, los factores asociados con la predicción de la eficacia en la terapia con [131I]Na para CDT con metástasis pulmonares fueron la presencia de ETE y la administración de yodo radiactivo en un número de dosis > de 3 veces.

Conclusiones: Este estudio indicó que uno de cada cinco pacientes con CDT con metástasis pulmonares pueden obtener una remisión completa después de la terapia con [131I]NaI. La administración de yodo radiactivo en un número de dosis > de 3 veces, es un factor indicativo de buena respuesta.

Palabras clave: cáncer de tiroides, metástasis pulmonar, terapia yodo radioactivo, rastreo corporal total

¹ MD, Epidemióloga, Residente en Medicina Nuclear UNAB Universidad Autónoma Bucaramanga. SPECT Medicina Nuclear. Clínica Carlos Ardila Lulle. Floridablanca, Santander, Colombia.

² MD, Endocrinólogo, MSc Oncología Molecular. Profesor Asociado Universidad Autónoma de Bucaramanga, UNAB. Universidad Autónoma Bucaramanga. Endocrinólogos del Oriente (ENDORIENTE) FOSCAL Internacional, Floridablanca, Santander, Colombia.

³MD, Médica nuclear, Universidad autónoma de Bucaramanga y SPECT Medicina Nuclear S.A.S.

⁴MD, MSc en Epidemiología Profesor Asociado Universidad Autónoma de Bucaramanga, UNAB. Universidad Autónoma Bucaramanga.

3. ABSTRACT

Title: Factors associated with complete functional imaging remission in patients with differentiated thyroid carcinoma treated with radioactive iodine for the management of lung metastases.

Authors: Torres Agredo, Liliana Patricia¹. Wandurraga Sánchez, Edwin Antonio². Morales Avellaneda, Tatiana³. Camacho López, Paul Anthony⁴.

Introduction: differentiated thyroid carcinoma (DTC) is one of the most commonly observed types of endocrine cancer. In general, the prognosis for CDT is favorable; however, patients with distant metastases have a worse prognosis. The most frequent distant localization of CDT metastases is at the pulmonary level and radioactive iodine therapy [¹³¹I] NaI is the most appropriate for those pulmonary metastases of CDT avid for [¹³¹I] NaI but that cannot be surgically resected and can alleviate the condition partially or remove the injury effectively. It has now become the cornerstone of treatment for CDT lung metastases and to date, some previous research has discussed the efficacy of radioactive iodine and its influencing factors for CDT patients with lung metastases.

Objective: To evaluate the efficacy of therapy with [¹³¹I] NaI for patients with DTC with pulmonary metastases, seeking to explore the factors associated with complete functional imaging remission.

Materials and methods: A retrospective cohort study was conducted, including patients treated at a nuclear medicine center between January 1, 2010 and December 31, 2019 with a diagnosis of differentiated thyroid carcinoma with pulmonary metastases, who underwent he performed ablative therapy with radioactive iodine after total thyroidectomy, and complete imaging remission was

subsequently analyzed, using the [131I] NaI -RCT findings after 24 months of treatment with [131I] NaI. Sociodemographic, histopathological, clinical and surgical variables were taken to establish the factors associated with functional pulmonary remission.

Results: Of the 10 years of follow-up, 2,640 patients with DTC were identified, 3.18% presented metastases at the lung level, and when applying the inclusion-exclusion criteria, 54 patients (2.05%) were recruited. In the bivariate analysis, associations were found between the pulmonary functional response after iodine therapy and tumor size greater than 3.5 cm [RR 0.56, CI (95% 0.19-1.6) $p = 0.28$], the presence of extrathyroid extension (TEE) [RR 0.53, CI (95% 0.18-1.57) $p = 0.24$], and having a cumulative dose greater than 370 mCi (13690 MBq) [RR 3.75, CI (95% 1.13-12.34) $p = 0.16$]. 42% of the patients had complete remission after the third dose of [131I] NaI; having more sessions of therapy with radioactive iodine is 4.7 times more likely to present imaging remission than having fewer sessions of therapy with [131I] NaI [RR 4.7, CI (95% 1.13-12.34) $p = 0.03$]. When performing multivariate analysis, the factors associated with the prediction of efficacy in [131I] Na therapy for CDT with lung metastases were the presence of TEE and the administration of radioactive iodine in a number of doses > 3 times.

Conclusions: This study indicated that one in five CDT patients with lung metastases can achieve complete remission after [131I] NaI therapy. The administration of radioactive iodine in a number of doses > 3 times is an indicative factor of a good response.

Key words: thyroid cancer, lung metastasis, radioactive iodine therapy, whole body scan

1 MD, Epidemiology, Resident of the specialization in Nuclear Medicine UNAB Autonomous University of Bucaramanga. SPECT Nuclear Medicine. Carlos Ardila Lulle Clinic. Floridablanca, Santander, Colombia.

2MD, Endocrinology, MSc Molecular Oncology. Associate Professor at the Autonomous University of Bucaramanga, UNAB. Bucaramanga Autonomous University. Endocrinologists from the East (ENDORIENTE) FOSCAL Internacional, Floridablanca, Santander, Colombia.

3MD, Nuclear Medicine, Autonomous University of Bucaramanga and SPECT Medicina Nuclear S.A.S.

4MD, MSc in Epidemiology, Autonomous University of Bucaramanga and FOSCAL Clinic - FOSCAL international.

1 RESUMEN: FACTORES ASOCIADOS A REMISIÓN IMAGENOLÓGICA FUNCIONAL COMPLETA EN PACIENTES CON CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES TRATADOS CON YODO RADIATIVO PARA MANEJO DE METÁSTASIS PULMONARES

El Cáncer Diferenciado de Tiroides (CDT) es la neoplasia endocrina maligna más frecuente en el mundo y constituye entre el 1 a 2 % de todos los cánceres. Es una enfermedad limitada a la glándula tiroides, con o sin afectación de los ganglios linfáticos regionales, lo cual corresponde a un cáncer endocrino curable y con una supervivencia aproximada del 97% a 10 años [1].

Sin embargo, existe un subgrupo de pacientes, (7%), que presentan metástasis a distancia, siendo el pulmón el sitio más frecuente [2-8] con una tasa de supervivencia a 10 años, de un 25 a 70% [3,7; 9-15].

Reconocidos estudios han evidenciado respuesta estructural completa en pacientes con CDT y enfermedad metastásica a distancia; C. Durante y cols demostraron que el 43% de 295 pacientes con captación pulmonar en el rastreo corporal total (RCT) post tratamiento con $[^{131}\text{I}]\text{NaI}$ tuvieron RCT de control negativo.

Varios de los estudios retrospectivos han demostrado que los factores pronósticos para la supervivencia y la respuesta al tratamiento de los CDT metastásicos incluyen la edad menor a 46 años al momento del diagnóstico, la variante histológica del tumor no agresiva, la presencia de tiroglobulinas menores de 56 ng/ml preablativa, el tamaño del nódulo pulmonar menor a 1 cm, la ausencia de metástasis distantes extra pulmonares, el patrón de la localización de las metástasis y la avidéz por el $[^{131}\text{I}]\text{NaI}$ [15,26-29].

A pesar de ello, en nuestro medio no existen estudios sobre los factores relacionados con la respuesta clínica de estos pacientes. El objeto de la propuesta fue evaluar los factores asociados con la respuesta del tumor frente al tratamiento, y además, estimar la respuesta con respecto a la actividad acumulada del $[^{131}\text{I}]\text{NaI}$.

2 INTRODUCCIÓN

El CDT, derivado de las células epiteliales foliculares de la tiroides, es el prototipo de la gran mayoría de los cánceres de tiroides. Durante las últimas décadas la incidencia del cáncer de tiroides ha aumentado [35]. La razón de que las tasas de incidencia aumenten, no solo se explican por la detección temprana con la toma de ecografías de cuello de alta resolución [36-37], sino también, por estar asociada con cambios ambientales o exposición a radiación [38-39].

Al realizar el diagnóstico, la mayoría de los pacientes presentan metástasis ganglionares linfáticos, y del 4 al 23% de los pacientes presentan metástasis a distancia [2-8]. Al evaluar la supervivencia de los pacientes con metástasis a distancia se ha demostrado que aproximadamente el 10% de los pacientes con cáncer papilar (CP) y entre un 20 y un 40% con cáncer folicular (CF) han presentado un desenlace de muerte [35].

El $[^{131}\text{I}]\text{NaI}$ se ha utilizado en el tratamiento del cáncer de tiroides por más de 7 décadas, con ventajas particularmente en el tratamiento de metástasis diseminadas y funcionales. En estudios de imagenología realizados en pacientes con CDT y metástasis pulmonares pequeñas se ha demostrado una mejoría hasta del 40% posterior al tratamiento con el yodo radiactivo en los focos tumorales; en otros pacientes se ha logrado una respuesta parcial o mejoría sintomática transitoria [25]. Hasta las dos terceras partes de los pacientes tratados con $[^{131}\text{I}]\text{NaI}$ se vuelven refractarios, con una disminución considerable de la supervivencia y con una posibilidad de remisión completa con el tratamiento estándar de un 0-30% [9,25,40].

La finalidad terapéutica es evitar o mitigar la progresión de la enfermedad y tratar la sintomatología asociada. Actualmente existen nuevas terapias moleculares dirigidas con los denominados Inhibidores Multicinasas (IMK). Uno de los principales

problemas es esclarecer, cuándo iniciar el tratamiento para generar un impacto de la supervivencia, lo cual implica modificar la calidad de vida del paciente. Con el ^{131}I Nal se debe definir qué pacientes se benefician con este tratamiento.

El presente estudio pretende realizar un enfoque descriptivo para comprender las posibles combinaciones en los factores pronósticos que puedan predecir la respuesta al tratamiento con ^{131}I Nal, a partir de estos datos, estimar la actividad acumulada óptima de ^{131}I Nal que se debe administrar.

3 JUSTIFICACIÓN

Para el CDT metastásico a pulmón, se dispone de varios sistemas para estimar el riesgo de recurrencia y/o persistencia de la enfermedad. En el 2009, se definió por parte de la AJCC y ATA , un sistema de estratificación de riesgo clínico patológico que permite clasificar el riesgo de recurrencia y/o persistencia de la enfermedad en 3 diferentes niveles de riesgo y que proporciona una perspectiva del porcentaje de pacientes que pueden estar libres de enfermedad: bajo riesgo (78-91%); riesgo intermedio (52% -64%) y riesgo alto de recurrencia (31% - 32%) [41-42].

En el carcinoma tiroideo, la tiroidectomía total es considerada el tratamiento de elección. El beneficio de este tipo de cirugía, además de una menor recurrencia, es el poder hacer el seguimiento del paciente con rastreo corporal total con [131I]NaI (RCT-[131I]NaI) y determinaciones de las concentraciones de tiroglobulina. La ablación de los restos tiroideos postquirúrgicos con [131I]NaI es usada como adyuvante de la cirugía, en consideración en que se ha asociado con un incremento de la supervivencia, particularmente, en los casos de metástasis yodoávidas. El RCT-[131I]NaI es una imagen que permite el estudio de las metástasis y recidiva del CDT mediante la adquisición de imágenes del cuerpo entero, permitiendo identificar tempranamente la enfermedad persistente.

El CP generalmente tiene un excelente pronóstico, sin embargo, en pacientes con alto riesgo se reduce notablemente la supervivencia y la respuesta al tratamiento. A pesar de la información existente, los estudios realizados sobre la efectividad del [131I]NaI en pacientes con metástasis a distancia es controvertida y deficiente; existen pocos estudios prospectivos que demuestran la mejoría en la supervivencia, disminución en la recurrencia o tenga efectos paliativos importantes. Existen estudios retrospectivos, pero son heterogéneos y los resultados son contradictorios [43-44].

A nivel nacional, se han publicado varios estudios descriptivos regionales sobre cáncer de tiroides. En Bogotá, en una serie de casos por un periodo de 10 años se describió la clínica y los hallazgos histopatológicos, comorbilidades asociadas, tratamiento con $[^{131}\text{I}]\text{NaI}$, recurrencias y número de cirugías realizadas [46]. En el Instituto Nacional De Cancerología (INC, Bogotá) se llevó a cabo la caracterización clínica e histopatológica del carcinoma papilar de tiroides durante los años 2006 - 2012. El objetivo principal de este estudios fue determinar las características clínicas e histopatológicas asociadas a este subtipo particular de cáncer de tiroides [47]. En Cauca, se realizó un estudio descriptivo por el cual se determinaron las características de los pacientes, la frecuencia de cáncer según los diferentes subtipos y año del diagnóstico, al igual que se describieron las frecuencias con relación al diagnóstico de la patología distinta al cáncer de tiroides[48]. De manera aislada se han publicado estudios regionales sobre cáncer de tiroides; entre ellos, la experiencia en Bucaramanga, en un estudio descriptivo de corte transversal, en el periodo de tiempo de 1996-1999; el cáncer de tiroides ocupó el séptimo puesto entre las patologías oncologicas detectadas en la población santandereana, presentando 49 casos equivalentes al 2,4% del total de los 1.373 casos de cáncer de diversas localizaciones en el periodo estudiado[49]. En Santander se describieron los hallazgos histopatológicos en la terapia inicial del cáncer de tiroides en un centro de referencia en Bucaramanga, en el periodo de tiempo entre los años 2001-2013, en un estudio descriptivo de corte transversal, en el que se describen las frecuencias de los hallazgos histopatológicos en 268 reportes de patología con diagnóstico de cáncer de tiroides [50].

Los estudios existentes a nivel nacional corresponden a estudios descriptivos, pero no de asociación entre los factores de riesgo que pueden contribuir al desarrollo o a la progresión de la enfermedad. Como en cualquier tipo de cáncer no existe una única razón que lleve al desarrollo de un tumor en el organismo, sino que,, en la oncogénesis están implicados múltiples factores, tanto genéticos como ambientales que predisponen a que un determinado sujeto desarrolle un cambio en las

características histológicas de un tejido que, si progresa, dé lugar al desarrollo de un tumor con capacidad propia de crecimiento y diseminación por los tejidos del organismo. El cáncer se entiende como un caos celular en beneficio propio del tumor; en un principio, cáncer y paciente pueden convivir, pero llega un momento en el que el tumor consigue la destrucción del organismo que lo sustenta. Esto no significa que sea hereditario, sino que se origina por un daño en el genoma. Este daño puede ser resultado de la acción de diversos factores, como el tabaco, radiaciones o infecciones que actúan sobre una célula, alterando su ciclo normal de funcionamiento. Hay por tanto, una alteración estructural o un cambio epigenético que afecta a genes promotores (los amplifica) y a genes supresores (los inhibe), originando una célula madre tumoral que tiene una proliferación descontrolada y autónoma, no responde a factores de crecimiento ni a proteínas reguladoras, ni tampoco responde a las señales apoptóticas. Las células, aparte de tener un crecimiento descontrolado, pueden generar factores de crecimiento angiogénico y dotarse de una amplia red vascular que les permite migrar hacia otros tejidos en el organismo, extendiendo la enfermedad y agravando la situación del paciente.

Cambios en los patrones de metilación se han relacionado con diversos cánceres incluyendo el de tiroides, en el cual se ha sugerido que contribuye a la desdiferenciación y la generación de tumores heterogéneos [51]. El conocimiento de dichos patrones epigenéticos es de gran importancia para el tratamiento de la enfermedad puesto que se ha demostrado in vitro que en líneas celulares de tiroides es posible restablecer la actividad normal de genes como el Transportador sodio/yodo, Peroxidasa tiroidea, tiroglobulina y gen PAX (Paired box gene-protein) mediante el uso de enzimas histona-deacetilasas, lo cual no solo frena el proceso de desdiferenciación tumoral sino que restablece la morfología normal del tejido [52-56].

Si bien existen estudios de tipo retrospectivos a nivel mundial, se desconoce la respuesta clínica de los pacientes con CDT con metástasis pulmonar manejados

con $[^{131}\text{I}]\text{NaI}$ en nuestro medio. En razón a esta situación, uno de los objetivos que se plantearon para el presente estudio fue poder evaluar los factores que influyen en la respuesta frente al tratamiento y además estimar la condición con respecto a la actividad acumulativa del $[^{131}\text{I}]\text{NaI}$.

4 MARCO TEÓRICO

4.1 EPIDEMIOLOGÍA DEL CDT

El Cáncer Papilar -CP- es la forma más frecuente, representando hasta el 90% de los casos. Su mortalidad alcanza 0.5 por cada 100.000 habitantes/año. Las tasas de supervivencia se basan en varios factores, incluido el tipo específico de cáncer de tiroides, el estadio de la enfermedad, su ubicación y diseminación. La estimación para la supervivencia a 5 años en pacientes con cáncer ubicado en tiroides es del 99%, y si el cáncer se ha diseminado a distancia, la tasa de supervivencia es hasta del 56% [59].

4.2 ETIOPATOGENIA DEL CDT

Los factores de riesgo pueden influenciar en el desarrollo del cáncer; se han descrito, por una parte, la exposición a niveles moderados de radiación ionizante a nivel de cabeza y cuello, que puede incrementar el riesgo de desarrollo de CDT y la presencia de estímulos bociogénicos como el déficit de yodo y las concentraciones elevadas de TSH (Hormona Estimulante de la Tiroides) [61].

El gen *BRAF*, se encarga de producir la proteína B-RAF (complejo proteínico de la familia de la RAF cinasa), la cual tiene la función de regular la vía de la señalización tirosín-cinasa que interviene en la división, diferenciación y secreción celular. La mutación de este gen es crucial para el desarrollo y progresión del CP, asociándose con metástasis ganglionar a distancia y recurrencia tumoral. Entre el 30% y el 70% de los carcinomas papilares muestran una mutación puntual activadora del gen *BRAF*; éste se asocia con un peor pronóstico al ser relacionado con la expresión del receptor NIS (Transportador sodio/yodo), y por tanto, con la capacidad de captar yodo radioactivo por la célula tumoral [62- 63].

4.3 CLASIFICACIÓN DEL CDT

El cáncer de tiroides se clasifica en 4 variedades: papilar, folicular, medular y anaplásico. Los bien diferenciados son aquellos que pueden conservar la respuesta a la TSH, la producción de tiroglobulina y su capacidad de concentración de yodo (papilar y folicular).

Del CDT, el subtipo más común es el CP, que se caracteriza por realizar metástasis por vía linfática presentándose entre el 20-50% de los casos, incluyendo microcarcinomas que pueden llegar a generar compromisos ganglionares, de modo que el tamaño del cáncer no exime del riesgo de compromiso linfático [64-65]. El CF, de células de Hurthle y los poco diferenciados, son de alto riesgo porque tienen tendencia a metastatizar homogéneamente [66]. En paciente con CDT, hasta un 50% de los casos al diagnóstico, tendrán presente metástasis a distancia (metástasis sincrónicas) y en el resto, se diagnosticaron en el seguimiento, luego de los 6 meses del diagnóstico del tumor tiroideo (metástasis metacrónicas). Solamente un 15% aparecerá luego de 10 años del diagnóstico [9,10,25]. Las metástasis sistémicas son más comunes en pacientes con tumores de gran tamaño y extensión local, y se presentan de manera muy infrecuente (< del 1%) en pacientes con microcarcinomas.

4.4 DIAGNÓSTICO DEL CDT

El diagnóstico inicial parte de la investigación de una historia clínica y examen físico apropiado que conduce a detectar los factores de riesgo y los signos que pueden indicar mayor probabilidad de malignidad, como lo son: la historia familiar de cáncer de tiroides; la aparición en el género masculino; detección a una edad menor de 20 años o en una edad mayor de 45 años, especialmente en los mayores de 70 años; antecedente de radiación cervical durante la infancia o adolescencia; presencia de

adherencias a estructuras vecinas; crecimiento rápido; adenopatías laterocervicales sospechosas y síntomas de compresión local como disfonía, disfagia, disnea o tos persistente [67].

Ante un factor de riesgo o la aparición de un nódulo tiroideo, el método de diagnóstico más apropiado y utilizado para estudiar las características es la ecografía y la biopsia con aguja fina guiada por ecografía para descartar malignidad, con posterior confirmación histopatológica [68]. Este estudio es necesario para planear el procedimiento quirúrgico y posteriormente para definir la administración de yodo radioactivo, además permite explorar el posible compromiso ganglionar metastásico que podría modificar la conducta quirúrgica [69].

4.5 TRATAMIENTO INICIAL CDT

El manejo inicial del CDT, incluye la realización de cirugía, que es individualizada según las condiciones de cada paciente, en consideración a que existen diferentes complicaciones potenciales. La hemitiroidectomía o tiroidectomía total son los procedimientos a considerar. Para el caso de la extirpación total, se programa la posterior administración de yodo radioactivo, con el fin de realizar ablación del remanente tiroideo de tejido sano existente y del cáncer, en algunos casos como terapia adyuvante a la cirugía para intentar reducir el riesgo de recurrencia de la enfermedad.

El $[^{131}\text{I}]\text{NaI}$ es un radioisótopo que se comporta fisiológica y metabólicamente igual al yodo no radiactivo, las células blanco son las tiroideas, con avidez por las células normales y cancerígenas. Su administración es oral, absorción gastrointestinal con posterior paso a la circulación; se absorbe en la célula tiroidea a través del receptor NIS y se elimina por vía urinaria. Su mecanismo de acción se basa en la lesión celular por la radiación Beta que conlleva a la muerte celular.

4.6 ESTADIFICACIÓN Y PRONÓSTICO

Clasificación TNM

El sistema de estadificación para estimar la mortalidad más utilizado en el mundo es el TNM de la American Joint Committee on Cáncer/International Union Against Cáncer (AJCC/UICC) [58]. Se basa en las características clínico-patológicas proporcionando información pronóstica. (Ver figura 1).

Fig. 1 Clasificación TNM AJCC/UICC

Staging flowchart for differentiated thyroid cancer (AJCC 8e)						
Age at diagnosis	M category	Gross ETE	Structures involved	Tumor size	N category	Stage
<55 years	M0	yes or no		any	any	I
	M1	yes or no		any	any	II
≥ 55 years	M0	no		≤ 4 cm (T1-2)	N0/Nx	I
				> 4 cm (T3a)	N1a/N1b	II
		yes	only strap muscle (T3b)	any	any	II
			s/cutaneous, larynx, trachea, esophagus, RL nerve (T4a)	any	any	III
			prevertebral fascia, encasing major vessels (T4b)	any	any	IVA
	M1	yes or no	any or none	any	any	IVB

TNM definitions (AJCC 8e)	
for papillary, follicular, poorly differentiated, Hürthle cell, medullary, and anaplastic thyroid carcinomas	
TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
T1	Tumor ≤ 2 cm in greatest dimension limited to the thyroid
T1a	Tumor ≤ 1 cm in greatest dimension limited to the thyroid
T1b	Tumor > 1 cm but ≤ 2 cm in greatest dimension limited to the thyroid
T2	Tumor > 2 cm but ≤ 4 cm in greatest dimension limited to the thyroid
T3*	Tumor > 4 cm limited to the thyroid or gross extrathyroidal extension invading only strap muscles
T3a*	Tumor > 4 cm limited to the thyroid
T3b*	Gross extrathyroidal extension invading only strap muscles (sternohyoid) from a tumor of any size
T4	Includes gross extrathyroidal extension into major neck structures
T4a	Gross extrathyroidal extension invading subcutaneous soft tissues, larynx, trachea, esophagus, or recurrent laryngeal nerve from a tumor of any size
T4b	Gross extrathyroidal extension invading prevertebral fascia or encasing carotid artery or mediastinal vessels from a tumor of any size
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No evidence of regional lymph nodes metastasis
N0a*	One or more cytologic or histologically confirmed benign lymph node
N0b*	No radiologic or clinical evidence of locoregional lymph node metastasis
N1*	Metastasis to regional nodes
N1a*	Metastasis to level VI or VII (pretracheal, paratracheal, or prelaryngeal/Delphian, or upper mediastinal) lymph nodes; this can be unilateral or bilateral disease
N1b*	Metastasis to unilateral, bilateral, or contralateral lateral neck lymph nodes (levels I, II, III, IV, or V) or retropharyngeal lymph nodes
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis
*all categories may be subdivided as solitary tumor (s) and multifocal tumor (m) – the largest tumor determines the classification	

Tomado de Bychkov, A. AJCC / TNM staging. PathologyOutlines.com website.

<http://www.pathologyoutlines.com/topic/thyroidstaging.html>

Accessed October 14th, 2018.

El TNM no predice adecuadamente el riesgo de recurrencia y/o persistencia del cáncer tiroideo, por lo cual la AJCC / TNM ATA (American Thyroid Association) en 2009 establece un sistema de estratificación de riesgo clínico patológico, clasificando en tres tipos de riesgo.

Se consideran pacientes de bajo riesgo aquellos con cáncer diferenciado de tiroides, sin evidencia de extensión extratiroidea, sin invasión vascular o metástasis; de riesgo intermedio los pacientes con invasión microscópica fuera de la tiroides, metástasis a ganglios linfáticos, enfermedad yodo ávida fuera del lecho tiroideo, invasión vascular, o variantes histológicas de agresividad; de alto riesgo aquellos que presentan extensión extratiroidea macroscópica, resección incompleta tumoral, metástasis a distancia o valores de tiroglobulina elevados [44]. (Ver tabla 1).

Es necesario conocer el riesgo de recurrencia para direccionar el tratamiento, y de igual manera, tener en cuenta que está en continua evolución e implica la modificación e individualización del manejo en cada paciente.

Tabla 1 Clasificación de riesgo para el cáncer de Tiroides de ATA 2015

Alto riesgo	Riesgo intermedio	Bajo riesgo
<p><i>Cualquiera de los siguientes factores:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Invasión macroscópica ✓ Resección incompleta con alta carga tumoral ✓ Metástasis a distancia ✓ N1 con ganglio > 3 cm ✓ Tg postquirúrgica elevada ✓ Cáncer folicular con invasión vascular extensa (> 4 focos) 	<p><i>Cualquiera de los siguientes factores:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Invasión microscópica de tejidos blandos peritiroideos ✓ N1 clínico o > 5 ganglios afectados con < 3 cm de dimensión ✓ Metástasis ganglionares o captación extratiroidea de [131I]NaI en rastreo postterapia ✓ Tumor con histología agresiva (célula alta, células columnares, carcinoma esclerosante difuso e insular) o invasión vascular ✓ Cáncer papilar intratiroideo de 1-4 cm con BRAF ** 	<p><i>Todos los siguientes factores:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ No metástasis ✓ Resección completa ✓ No afectación extratiroidea ✓ No histología agresiva ✓ No invasión vascular ✓ N0 o <5 micro metástasis ganglionares (<0,2 cm) ✓ Variante folicular bien diferenciada intratiroidea, con invasión vascular mínima ✓ Microcarcinoma papilar, intratiroideo, uni o multifocal, incluye brafv5006 *

<i>Alto riesgo</i>	<i>Riesgo intermedio</i>	<i>Bajo riesgo</i>
	✓ Microcarcinoma papilar multifocal con extensión extratiroidea BRAF **	

4.7 SEGUIMIENTO CDT

La estratificación del riesgo es un proceso variable en el tiempo, en el cual se harán ajustes basados en los datos clínicos, permitiendo identificar el riesgo de muerte, recurrencia y fallos en la terapia inicial, conduciendo a maximizar los beneficios a cada paciente. Un correcto seguimiento los primeros años permite evaluar el estado clínico, el estado de la enfermedad y la respuesta que ha tenido frente al tratamiento.

Es importante recalcar que la detección de metástasis a distancia, habitualmente, corresponde con el contexto de un CDT conocido. En caso contrario, cuando se documentan lesiones pulmonares u óseas en un paciente con nódulo tiroideo, es conveniente descartar que corresponda a un carcinoma de tiroides u otras patologías. Por tanto, es fundamental realizar biopsia de estas lesiones metastásicas para demostrar su origen tiroideo, antes de iniciar tratamientos agresivos [44]. A su vez, la biopsia nos permite descartar o confirmar el origen de lesiones a distancia, en aquellas lesiones que ponen en duda que sean de origen tiroideo, en el caso de los pacientes que presentan CDT con niveles de Tiroglobulina (Tg) y Anticuerpos antitiroglobulina (aTg) bajos o indetectables, y RCT [¹³¹I]NaI que no muestran captación.

4.7.1 Medición de niveles de Tg sérica

Para establecer la persistencia o recurrencia de la enfermedad, es fundamental un seguimiento bioquímico por medio de la Tg, que, al ser una proteína precursora de hormonas tiroideas, producida exclusivamente por dicha glándula, y en el caso de carcinoma diferenciado de tiroides, también es fabricada por las células

cancerígenas. Al ser extirpada la glándula y el componente tumoral, los niveles de Tg deberán ser bajos o indetectables

Los anticuerpos antitiroglobulina (AcTg) están presentes hasta en el 10% de las personas; se presentan con mayor frecuencia en enfermedades tiroideas autoinmunes (80%) y en (15%-30%) en pacientes con cáncer de tiroides. Los AcTg deben disminuir progresivamente, pero pueden detectarse hasta 10 años después; en consecuencia, la presencia de estos anticuerpos es indicativa de persistencia o recurrencia tumoral cuando las cifras se incrementan o se hacen detectables después de haber desaparecido [70]. (Ver tabla 2).

Tabla 2 Durante el seguimiento se pueden presentar diferentes respuestas al tratamiento

Respuesta	Características
Respuesta excelente	Paciente sin clínica, sin evidencia estructural de la enfermedad y con laboratorios bioquímicos (Tg <0,2 ng / ml o Tg <1 ng / mL (THS estimulada).
Respuesta bioquímica incompleta	Imágenes negativas con Tiroglobulina Tg ≥ 1 ng/ml o Tg ≥ 10 ng/ml (THS estimulada) o aumento de AC anti-Tg.
Respuesta estructural incompleta	Evidencia estructural de la enfermedad o funcional con cualquier nivel de Tg y Anticuerpos anti Tg, la enfermedad es persistente o aparición de Metástasis loco-regionales o distantes identificadas.
Respuesta indeterminada	bioquímica inespecífica o estructural que no puede clasificarse como benigno o maligno, niveles de anticuerpos anti-Tg estables o decrecientes sin evidencia estructural definitiva de la enfermedad

4.7.2 Presentación y manifestaciones clínicas de metástasis en el CD

El mecanismo molecular exacto que predispone a la diseminación de la enfermedad a distancia se desconoce. Las metástasis del CDT (CP y CF), se distribuye así:

pulmón en un 50%, hueso 25% pulmón y hueso 20% y otros sitios como cerebro, hígado y piel aproximadamente un 5% [9, 25, 44].

Las metástasis a pulmón son generalmente asintomáticas, sin embargo, cuando presentan sintomatología de dolor torácico, tos, disnea o hemoptisis, usualmente; es en relación a metástasis voluminosas o con compromiso bronquial o pleural.

A nivel óseo, las metástasis se presentan como lesiones múltiples y osteolíticas, localizadas en esqueleto axial, base de cráneo, esternón, costillas, pelvis, huesos largos, base de cráneo. Hasta un 85% presentarán sintomatología de dolor, inflamación y complicaciones ortopédicas como lesiones múltiples en un 68%.

La mayoría de los pacientes con metástasis cerebrales son asintomáticos, aunque se pueden evidenciar síntomas neurológicos y las metástasis cutáneas pueden evidenciarse como lesiones únicas o múltiples, asintomáticas en pacientes con enfermedad avanzada y extensamente diseminada [71-72].

4.7.3 Seguimiento de diagnóstico en CDT con metástasis

4.7.3.1 Medición de niveles de Tg sérica:

Los pacientes con metástasis a distancia que no tengan interferencia en las medidas de las Tg, casi siempre presentan niveles elevados o detectables de Tg durante el tratamiento supresor con Levotiroxina. Es infrecuente que ante la terapia hormonal los niveles de Tg se encuentren indetectables, y en caso tal, podría asociarse con el hallazgo de micronódulos pulmonares o variantes histológicas pobremente diferenciadas [9,25]. Posterior al estímulo de la TSH por suspensión de terapia con levotiroxina o el TSH recombinante humana (TSHrh), la determinación de la Tg aumenta su sensibilidad para la detección de tejido neoplásico hallándose valores habitualmente > a 10 ng/ml en el contexto de metástasis a distancia.

Los niveles de Tg varían bajo ciertas circunstancias: más elevado en CF y también en el caso de metástasis óseas comparadas con las pulmonares aisladas, y en pacientes con lesiones pulmonares macronodulares versus las micronodulares.

4.7.3.2 Métodos por imágenes:

Tomografía computarizada (TC), Resonancia Magnética Nuclear (RMN) y Gammagrafía ósea.

El uso del TC de tórax permite visualizar la anatomía de las metástasis pulmonares, siendo el método más sensible para el diagnóstico de las lesiones a este nivel, por cuanto es capaz de detectar micronódulos de hasta 2 mm [73] y demuestra superioridad a la radiografía de tórax para diagnóstico y evaluación de metástasis pulmonares [74].

La gammagrafía ósea se realiza como ayuda diagnóstica en el estudio de metástasis óseas, las lesiones en general son osteolíticas y se observan con disminución o solo moderado aumento de la captación, conllevando a falsos positivos de la prueba. Por tanto, se prefiere el uso de tomografía por emisión de positrones con 18 flúor-desoxi-glucosa (2-[18F]FDG PET/CT), RNM o TAC [75].

Y en caso de presencia de metástasis cerebrales, óseas o hepáticas el método de elección será la RM. La TAC o RM del cerebro o abdomen deben considerarse en pacientes con Tg elevada e imágenes de cuello y tórax normales, o en aquellos que presenten síntomas referidos a esos órganos [44].

2-[18F]FDG PET/CT

La ATA recomienda la realización de 2-[18F]FDG -PET/CT en pacientes con CDT de alto riesgo o en casos con niveles séricos de Tg elevada (especialmente mayor a 10 ng/ml) [76-77] que presenten RCT - [131I]NaI negativo, mostrando

una sensibilidad de 83% y una especificidad de 84%. También debe considerarse en la estadificación inicial de cáncer de tiroides pobremente diferenciados, y carcinomas de células Hürthle invasivas, o en aquellos con metástasis a distancia ya conocidas. Es importante tener en cuenta que los tumores poco diferenciados podrían no secretar Tg, por lo que, al igual que los pacientes con aTg positivos, tendrían Tg bajas o indetectables [44].

La sensibilidad de la PET-CT aumenta poco al realizarse luego del estímulo con TSH y su relevancia clínica no es clara. Tampoco hay estudios que demuestran mejoría del valor pronóstico del método al realizarse tras el estímulo [44]. La captación tumoral de 2-[18F]FD es un factor predictivo negativo para la respuesta al tratamiento con [131I]Nal y también es un indicador pronóstico de agresividad tumoral y de supervivencia [78-79]. Sin embargo, ha demostrado poca utilidad en metástasis a pulmón, para el cual se recomienda La TC de tórax [80].

4.7.3.3 Biopsia

Es importante asegurarse del origen tiroideo de lesiones a distancia, en particular en aquellos pacientes con lesiones metastásicas a distancia asociadas a niveles de Tg bajos o indetectables por la presencia de ATG, o cuando la localización o características de las metástasis no sean las habituales para un cáncer de tiroides [44].

4.7.4 Tratamiento de metástasis a distancia en CDT

4.7.4.1 Terapia de supresión con levotiroxina

La TSH controla los procesos de regulación de crecimiento y proliferación de la célula tiroidea [81]. Es por esto que en los pacientes con tumores TSH dependientes se administra terapia de supresión con levotiroxina de esta forma enlentece el crecimiento del tumor. Se prefiere en los pacientes con alto riesgo de recurrencia mantener TSH < 0,1 mU/l [82]. Cabe recalcar que esta terapia de

supresión puede presentar efectos adversos como lo son la exacerbación de cardiopatía isquémica, aumento del riesgo de fibrilación auricular en pacientes mayores y una mayor frecuencia de osteoporosis en mujeres posmenopáusicas [83]. Por tal motivo se debe sopesar el riesgo beneficio que conlleva el hipertiroidismo subclínico según la situación de cada paciente en particular [44].

4.7.4.2 Terapia con $[^{131}\text{I}]\text{NaI}$

El objetivo del tratamiento con $[^{131}\text{I}]\text{NaI}$ en pacientes con CDT con metástasis a distancia es la curación, disminución de la tasa de recurrencia y como tratamiento paliativo.

Para su administración adecuada, se suspende el tratamiento con levotiroxina entre 3 a 4 semanas para lograr un nivel de TSH > 30 mU l/l, asociado a una dieta baja en yodo entre 1 a 2 semanas. En casos que exista un riesgo de compresión medular, se indica el uso de corticoides previos a la terapia. El uso de TSH recombinante humana (TSHrh) es debatido, debido a que no se encuentra aprobada para este tipo de pacientes, sin embargo, se debe considerar el uso en los pacientes que por enfermedades clínicas o psiquiátricas graves pueden exacerbarse al inducir el hipotiroidismo, o en pacientes con hipopituitarismo, incapaces de elevar la TSH. Este tratamiento se puede repetir cada 6 a 12 meses, hasta la negativización del RCT post dosis o hasta que el paciente se considere refractario [44].

4.7.5 Eficacia del tratamiento con $[^{131}\text{I}]\text{NaI}$ en metástasis a distancia en CDT

Se estima la eficacia mediante parámetros bioquímicos (Tg sérica) y anatómicos como el porcentaje de captación de $[^{131}\text{I}]\text{NaI}$ en el RCT post dosis y evaluación del volumen tumoral a través de imágenes [84].

Una respuesta favorable, se evidencia mediante una disminución simultánea del tamaño tumoral, de la captación de $[^{131}\text{I}]\text{NaI}$ y de la disminución de los niveles de

Tg, dado que las células tumorales bien diferenciadas tienen la capacidad de captar el yodo. De lo contrario, si se presenta una disminución o ausencia de la captación del [131I]NaI sin una disminución en el volumen tumoral, implica la presencia de células poco diferenciadas que probablemente progresen. Estas células dejarán de responder al tratamiento con [131I]NaI en algún momento de su evolución y son los pacientes que se consideran radio-refractarios, por lo que continuar el tratamiento es ineficaz. Luego del diagnóstico de radio refractariedad, la expectativa de vida es de 3 a 5 años [9,44]. Varias han sido las definiciones y criterios que se han aplicado para calificar las neoplasias de tiroides como radiorefractarias. En las guías ATA se recogen las categorías aceptadas a partir de la reunión del panel de expertos que postularon las categorías como tipos de radiorefractariedad:

- No muestran captación de radioyodo en el momento del diagnóstico inicial de enfermedad locorregional o metástasis
- El tumor ha perdido la capacidad de captar radioyodo tras evidencia de captación previa
- Pacientes que concentran radioyodo en unas lesiones, pero no en otras
- Pacientes con progresión de la enfermedad metastásica a pesar de mostrar captación de radioyodo
- Paciente con captación de radioyodo en todas las lesiones, pero sin curación a pesar de varios tratamientos, que permanece sin progresión: Es una situación más controvertida en cuanto a la actitud a tomar y a la clasificación del paciente como radiorefractario, especialmente si la actividad acumulada recibida es mayor de 600 mCi. La decisión de continuar el tratamiento con [131I]NaI se basará en la respuesta a los tratamientos previos, la intensidad de la captación de radioyodo, la captación de 2-[18F]FDG en los focos tumorales (una baja captación favorece teóricamente la respuesta a radioyodo) y la buena tolerancia con ausencia de efectos colaterales
- Paciente con enfermedad avanzada sin tiroidectomía

El examen de Tiroglobulina y ecografía de cuello se usan de forma rutinaria para el seguimiento clínico. Sin embargo, una vez que la enfermedad persistente o recurrente se detecta con estas pruebas, las imágenes funcionales o las imágenes híbridas deben realizarse para decidir sobre el tratamiento posterior.

Rastreo corporal RCT- [131I]NaI

- **Dosis ablativa o terapéutica con [131I]NaI:**

La obtención de las imágenes con [131I]NaI se aprovecha de la capacidad de las células tiroideas para absorber el yodo de la circulación, que está mediado por el symporter de yodo sódico (NIS). Esta capacidad generalmente se conserva en las células de cáncer de tiroides, aunque pueden mostrar expresión de NIS disminuida o incluso ausente. El [131I]NaI se puede utilizar para obtener imágenes planares o tridimensionales (gammagrafía con [131I]NaI clásico versus tomografía computarizada por emisión de fotón único, SPECT).

Aunque la precisión diagnóstica es aproximadamente del 84-90%, su especificidad (91-100%) supera con creces su sensibilidad (27-55%). Sin embargo, es la herramienta más sensible para la detección del remanente de tiroides y para la evaluación de la ablación del remanente tiroideo. También es útil para la detección temprana de metástasis a distancia.

La enfermedad se localiza anatómicamente con base en la captación de [131I]NaI observada en la imagen planar de todo el cuerpo y, si es necesario, a imágenes de regiones corporales específicas, como el cuello. La precisión de este enfoque es limitada. Debido a que el [131I]NaI puede concentrarse tanto en el tejido tiroideo normal como en el neoplásico y la gammagrafía de cuerpo entero no puede identificar focos de enfermedad persistente / recurrente en el lecho tiroideo. Los resultados falsos positivos también pueden ser causados por la acumulación fisiológica o patológica de [131I]NaI en tejidos no tiroideos y fluidos corporales. La sensibilidad del RCT- [131I]NaI se puede reducir en

presencia de grandes cantidades de tejido tiroideo normal; estos remanentes pueden secuestrar casi toda la actividad $[^{131}\text{I}]\text{NaI}$ administrada, lo que reduce la visualización de lesiones metastásicas más pequeñas. El RCT- $[^{131}\text{I}]\text{NaI}$ no tiene valor alguno en los pacientes cuyos tumores han perdido la capacidad de concentrar la $[^{131}\text{I}]\text{NaI}$, un fenómeno que se presenta hasta en dos tercios de los pacientes con metástasis a distancia [9,44].

- **RCT- $[^{131}\text{I}]\text{NaI}$ Post terapia:**

Se encuentra indicada la realización siempre de un rastreo entre el día 5 y 7, esto se debe a que entre el 10- 26% de los pacientes pueden presentar focos adicionales de enfermedad que modifican la estadificación inicial [41].

La visualización de la metástasis y el resto del tejido tiroideo está relacionada con la dosis de $[^{131}\text{I}]\text{NaI}$. Waxman et al en 1981 informaron que se detectaron más lesiones cuando la actividad administrada se incrementó de 74 a 370 MBq (2 a 10 mCi) e incluso en terapias con mayores dosis 1,110 a 3,700 MBq (30 a 100 mCi); Spies et al, en 1989 informaron que, con una dosis terapéutica más alta, se demostró hallazgos adicionales o una localización más precisa en comparación con una dosis diagnóstica de 185 MBq (5 mCi) en el 46% de los casos. La precisión del diagnóstico de RCT- $[^{131}\text{I}]\text{NaI}$ también está relacionada con el intervalo de tiempo desde la fecha de administración de $[^{131}\text{I}]\text{NaI}$ y la del escaneo. Khan et al, en 1994, informaron que el escaneo anterior podría pasar por alto las lesiones y la efectividad de la exploración diferida al séptimo día desde la administración de $[^{131}\text{I}]\text{NaI}$ e informaron que el escaneo del séptimo día es más sensible que el escaneo del tercer día. Chong et al en el 2010, informaron que el 22% de metástasis pulmonares y el 33% de metástasis óseas que no se mostraron en el tercer día de exploración, se detectaron en el examen del séptimo día. Hung et al. 2009 realizaron un protocolo diferente, RCT- $[^{131}\text{I}]\text{NaI}$ en el tercer al cuarto día, del quinto al sexto día y del décimo al undécimo día después de la terapia. Informaron que existe una tendencia a la

disminución de la visualización de la captación de [131I]NaI en las imágenes secuenciales y que el 17% de las metástasis pulmonares y el 16% de las metástasis óseas se omitieron en las exploraciones del décimo al undécimo día. Lee et al. 2011 realizaron RCT-[131I]NaI el tercer y décimo día después de la terapia e informaron una reducción significativa en los puntajes del análisis visual y las tasas de captación de lesiones ávidas de RCT-[131I]NaI. Además, la precisión diagnóstica de RCT-[131I]NaI está relacionada con la historia anterior de la terapia previa con [131I]NaI. Oh et al, 2011 informaron la sensibilidad de RCT-[131I]NaI en la detección de metástasis a distancia después de que la primera terapia con [131I]NaI es del 75%. Por el contrario, en pacientes con antecedentes de terapia con varias dosis de yodo radiactivo, la sensibilidad de RCT-[131I]NaI en la detección de metástasis a distancia es solo del 35%. Se informa que la sensibilidad de RCT-[131I]NaI y SPECT / CT es similar. Sin embargo, la especificidad de RCT-[131I]NaI es menor que SPECT/CT. La sensibilidad de 2-[18F]FDG PET / CT es menor que RCT-[131I]NaI en la detección de metástasis a distancia y la especificidad de 2-[18F]FDG PET / CT es mucho más alta que RCT-[131I]NaI ó SPECT / CT.

Criterios para la remisión completa

En algunos casos, la exploración post-ablación puede cambiar el manejo del paciente; así mismo, la visualización de sitios inesperados de captación de yodo puede conllevar a la realización de otros estudios o una repetición de la exploración corporal total de diagnóstico antes de lo previsto.

El RCT-[131I]NaI posterior a la ablación es también útil en situaciones en las que una exploración corporal total diagnóstica arroja un resultado negativo, pero los niveles en suero de Tg son elevados. Cuando el análisis post-terapia no revela la captación de yodo fuera del lecho tiroideo, el RCT-[131I]NaI de diagnóstico durante el seguimiento tiene una baja sensibilidad y por lo general no es necesaria en pacientes de bajo riesgo con una excelente respuesta al tratamiento.

Posterior a la utilización de la terapia con [131I]NaI en pacientes con metástasis pulmonares, existen diferentes pruebas diagnósticas disponibles para determinar la respuesta al tratamiento, en este estudio se decide utilizar el rastreo corporal total como prueba diagnóstica para determinar cura completa y evaluar que no exista evidencia o que presente evidencia visual mínima de concentración de Yodo en RCT-[131I]NaI en la región del tórax.

Los criterios de respuesta a la terapia en pacientes con CDT metastásico a pulmón serán los siguientes:

En pacientes que reciban terapia con [131I]NaI se analizará la remisión imagenológica completa, mediante los hallazgos del RCT-[131I]NaI posterior a los 24 meses de tratamiento con [131I]NaI.

Criterios de respuesta estructural mediante RCT-[131I]NaI posterior a terapia ablativa

Respuesta	Características
Respuesta completa	Desaparición de la captación del [131I]NaI a nivel pulmonar
Respuesta incompleta	Igual captación a nivel pulmonar

Una vez se realice la evaluación del RCT-[131I]NaI posterior a la terapia ablativa, se revisará la categoría de riesgo según la ATA, evaluando como respuesta al tratamiento:

Respuesta	Características
Mala respuesta	Continúan en igual categoría de riesgo
Buena respuesta	Disminuyen de categoría de riesgo

5 ESTADO DEL ARTE

Aunque el CDT es una enfermedad con un buen resultado en general, los pacientes con enfermedad metastásica a distancia tienen resultados menos favorables y muchos algoritmos de estratificación de riesgo consideran que estos casos son de alto riesgo [85-86]

El enfoque para el tratamiento de dichos pacientes es reseca todas las enfermedades detectables del cuello, con tiroidectomía total y disección del cuello según se indique y luego tratar con la [131I]Nal posoperatoria [87-89]. Se considera que la resección quirúrgica de las metástasis se realiza: si la lesión es susceptible de resección y si el paciente está en condiciones de recibir tratamiento adicional. El cáncer de tiroides es bastante diferente a otros cánceres, ya que los pacientes con metástasis a distancia todavía pueden disfrutar de una supervivencia prolongada, con el uso de la [131I]Nal, siempre que las lesiones metastásicas tengan avidéz por el [131I]Nal, la cual está directamente relacionada con el grado de diferenciación del cáncer de tiroides, y esto a su vez, está estrechamente relacionado con la edad del paciente. La pérdida de avidéz por el yodo radiactivo se manifiesta cuando se produce una desdiferenciación en el cáncer de tiroides y se ha asociado con un resultado deficiente [90]

En el estudio realizado por Nixon y colaboradores en el año 2012, informaron un mejor resultado en pacientes con enfermedad yodo ávida con una supervivencia a 5 años de 77% en comparación con 66% de metástasis no ávidas por el [131I]Nal.

Dos tercios de los pacientes presentarán refractariedad al tratamiento con yodo, por lo que continuar con el tratamiento con [131I]Nal una vez detectada esta condición será inefectiva. Es así que, para estas metástasis principalmente pulmonares, se ha establecido el uso de los IMK (como el Sorafenib y Lenvatinib) reservando para

aquellos pacientes en lo que se evidencia progresión, o que la progresión determinará rápidamente la aparición de síntomas y/o en aquellos pacientes con enfermedad avanzada que presenten síntomas que no mejoran con tratamiento local. Aunque estos fármacos mantienen la enfermedad, no han demostrado prolongar la supervivencia.

Los aspectos fundamentales que todavía se desconocen son los factores que están involucrados tanto en la génesis como en la progresión de las metástasis. Estos datos son indispensables para el desarrollo de blancos moleculares más específicos y para el empleo de tratamientos secuenciales o combinados, que sin lugar a dudas, cambiarán la historia natural de estos pacientes.

Aunque algunos investigadores han informado que la edad no es predictiva de un resultado [91-92], la mayoría de los informes en la literatura apoyan una asociación entre la edad temprana y un buen resultado después del tratamiento para el cáncer de tiroides metastásico. La asociación con la edad está directamente relacionada con la diferenciación tumoral y, por tanto, con la avidéz de la [131I]NaI. Además de la edad, el sitio de metástasis a distancia y el tipo de patología también son importantes. Se ha informado que el sitio de metástasis es significativo, por cuanto varios estudios encontraron una asociación entre metástasis extrapulmonares y un pronóstico desfavorable [93-94]. También se ha mostrado una asociación entre la extensión extratiroidea y la histología, con un 52% de los carcinomas papilares y un 17% de los carcinomas foliculares que demostraron una extensión adicional de la tiroides, aunque esto no alcanzó la significación estadística ($p = 0,102$). Nuevamente, esto sugiere diversidad en el comportamiento biológico del carcinoma papilar y folicular.

En un estudio realizado por Durante et al. De los 444 pacientes con metástasis a distancia por CDT a 174 pacientes se les realizó medición de Tg en el momento del diagnóstico de enfermedad diseminada; el 97% presentó Tg detectables bajo

tratamiento con levotiroxina y solo el 3% (n = 5) tuvo Tg indetectable. De los 211 pacientes en quienes se obtuvo determinación de Tg con suspensión del tratamiento con levotiroxina, todos tuvieron Tg elevada, el 97% > 10 ng/ml y el 3% entre 5-9 ng/ml. el 70% presentó inicialmente lesiones que captaron ¹³¹I, y de estos, el 42% logró una respuesta completa al tratamiento con radioyodo con la desaparición total de las lesiones en las imágenes. En este trabajo, finalmente, el 29% del total de pacientes logró curación con el tratamiento con yodo radiactivo [96]. La probabilidad de responder al tratamiento con ¹³¹I dependerá de varios factores: será mayor en pacientes jóvenes (< 40-45 años), con metástasis pulmonares micronodulares o miliariformes, histología de estirpe papilar, y ausencia de captación del 2-[18F]FDG en la PET-CT [95-101]

Recientemente, Miyauchi et al, han demostrado que el tiempo de duplicación de Tg menor a un año es predictor de metástasis a distancia y se relaciona con un mayor riesgo de muerte a causa de la enfermedad. En los pacientes que presenten niveles elevados de Tg, sin evidencia de enfermedad localizada en cuello, deberán solicitarse estudios adicionales con el fin de detectar lesiones a distancia, especialmente cuando se observa una tendencia a incrementarse en el tiempo [102].

6 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los factores asociados a la buena respuesta imagenológica con [131I]NaI en pacientes con CDT metastásico a pulmón?

7 OBJETIVOS

7.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar los factores asociados a remisión imagenológica funcional completa mediante los hallazgos del RCT- [131I]NaI de los pacientes con CDT metastásico a pulmón tratados con [131I]NaI.

7.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la proporción de pacientes que obtienen una remisión imagenológica completa mediante los hallazgos del RCT- [131I]NaI posterior a los 24 meses de tratamiento con [131I]NaI
- Determinar la proporción de pacientes que mejoran su categoría de respuesta basado en la clasificación de riesgo para el cáncer de tiroides (Guía ATA) y la clasificación de respuesta, posterior al tratamiento con [131I]NaI
- Establecer el tiempo de supervivencia global en pacientes con CDT metastásico a distancia a los 6 y a 12 meses según la dosis de [131I]NaI recibida
- Determinar la asociación de las características demográficas y clínicas del paciente con CDT metastásico a pulmón con RCT negativo a nivel pulmonar

- Evaluar la respuesta a las dosis acumuladas de $[^{131}\text{I}]\text{NaI}$ en pacientes con CDT metastásico de pulmón a los 6 y 12 meses

8 METODOLOGÍA

8.1 TIPO DE ESTUDIO

Se trató de un estudio observacional, descriptivo analítico–retrospectivo.

8.2 POBLACIÓN DE REFERENCIA

Pacientes con diagnóstico de Cáncer Diferenciado de Tiroides y metástasis pulmonares que fueron llevados a terapia con [131I]NaI en SPECT Medicina Nuclear S.A.S, y asistieron a consulta a ENDORIENTE / CLÍNICA FOSCAL con examen de RCT [131I]NaI entre los 6 meses a 2 años posterior al tratamiento.

8.3 MUESTRA

Fue un estudio censal que recolectó la información de los pacientes que se encontraron en las bases de datos, atendidos durante los periodos 1 enero de 2010 al 31 de Diciembre de 2019.

8.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años con diagnóstico de Cáncer Diferenciado de Tiroides y metástasis pulmonares que fueron llevados a tiroidectomía total y posterior terapia con [131I]NaI
- Pacientes con diagnóstico de Cáncer Diferenciado de Tiroides y metástasis pulmonares en quienes se haya realizado examen de RCT- [131I]NaI
- Pacientes con seguimiento 6 a 12 meses (pacientes que recibieron terapia con [131I]NaI y que posteriormente se les realizo un RCT diagnóstico o como parte de una nueva terapia)

8.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes en periodo de gestación
- Datos insuficientes en las bases de datos relacionados con la confirmación de la respuesta estructural con RCT-[131I]NaI, y la dosis acumulada de [131I]NaI.

8.6 DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES ver anexo 1

9 PROCEDIMIENTO

El estudio tomó todos los datos de los pacientes atendidos por el servicio de Medicina Nuclear con diagnóstico de CDT y metástasis pulmonares que recibieron tratamiento ablativo con $[^{131}\text{I}]\text{NaI}$, y que cumplieron con los criterios de elegibilidad, para lo cual se contó con el aval de SPECT Medicina Nuclear, ENDORIENTE S.A.S, la FOSCAL y el CIE- FOSCAL.

El servicio de endocrinología disponía de un formato digital estandarizado para la recolección de información de las historias clínicas, del cual se extrajeron los datos necesarios para el estudio de acuerdo con las variables planteadas. La base de datos contenía las variables definidas (Ver anexo 1).

9.1 CONTROL DE CALIDAD DE LOS DATOS

Los datos se registraron en una matriz de datos apilados en una hoja de cálculo de Microsoft Excel donde se validaron los campos a su ingreso (con formato de validación de columnas).

Posteriormente exportados para su análisis al software estadístico STATA versión 14; en el caso de los datos que no contamos con toda la información, se dejaron en blanco y se asumieron en el análisis como dato perdido.

9.2 POSIBLES LIMITACIONES DESDE EL PUNTO DE VISTA METODOLÓGICO

La planificación mediante un protocolo riguroso y el uso de un instrumento confiable en la recolección de datos permitió el control de sesgos en este estudio descriptivo.

Existió la posibilidad de sesgos de información debido al sesgo de recuerdo, por lo cual se realizó la revisión de la base de datos, y los registros se compararon con los

reportes de laboratorio y los resultados imagenológicos y con base en ello, se diligenció el formato de recolección de datos previamente diseñado.

Al ser un estudio retrospectivo, el sesgo de selección puede ocurrir, por lo que se controló, a través de los criterios de inclusión y de exclusión al cumplir con el criterio de que sean pacientes con diagnóstico de Cáncer Diferenciado de Tiroides con metástasis pulmonares y que recibieron tratamiento con terapia ablativa con $[^{131}\text{I}]\text{NaI}$ y cuenten con rastreo pos-ablación.

9.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

9.3.1 Procesamiento de los datos y análisis estadístico

Se realizó una depuración y limpieza de los datos evaluando frecuencias, promedios y distribución en gráficas, para identificar los datos extremos o no plausibles biológicamente.

Para describir a los participantes en el estudio se utilizaron frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas.

Para las cuantitativas se usaron medidas de tendencia central y dispersión según la distribución normal, lo cual se comprobó con la prueba de Shapiro-Wilk, gráficamente, estimando la asimetría y curtosis de los datos.

Inicialmente se procesaron los datos de manera univariada. Las variables cualitativas fueron descritas como proporciones con intervalos de confianza. Por otra parte, las variables cuantitativas fueron descritas mediante medias y desviación estándar, o medianas y rangos intercuartílicos según su distribución.

La normalidad de la distribución de las variables, se evaluaron mediante histogramas y Prueba de Shapiro-Wilk. Las variables continuas y categóricas se

compararon mediante la prueba t de Student y las pruebas de Chi-cuadrado, respectivamente.

Para determinar puntos de corte en las variables de interés respecto a la variable de tiroglobulina, dosis acumuladas de yodo radiactivo, número de veces de administración del $[^{131}\text{I}]\text{NaI}$, se calcularon curvas de características operativas del receptor (ROC).

Se establecieron asociaciones mediante un análisis bivariado entre las variables de interés en función de la variable remisión funcional pulmonar calculando RR con sus respectivos intervalos de confianza.

Finalmente, se realizó un modelo multivariado empleando regresión binomial con las variables clínicas de interés y aquellas que en el análisis bivariado presentaron valores de p estadísticamente significativos.

10 DISPOSICIONES VIGENTES

10.1 CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio fue de tipo “observacional” y por tanto careció de riesgos. De ninguna manera los resultados del estudio modificaron la conducta de manejo de los pacientes. Correspondió a una descripción de las características generales de cuidados; por lo tanto, no se requirió de la aceptación o consentimiento previo informado, como lo determina la resolución 008430 de octubre de 1993 del Ministerio de Salud y Protección social, en su artículo 16, párrafo primero. Esta misma resolución en su artículo 11, título II, capítulo 1 define una investigación sin riesgo como:

“Estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta”.

Al ser un estudio retrospectivo, en el cual se reportan los hallazgos en los rastreos y exámenes paraclínicos históricos, no se exponen datos personales de los pacientes, ni se realizó experimentación en las muestras. No obstante, se solicitó la debida autorización de la institución donde se realizó el estudio con el comité de investigaciones y bioética.

11 RESULTADOS

11.1 DATOS INICIALES

Se tomaron pacientes de las bases de datos de SPECT Medicina Nuclear S.A.S. que asistieron a consulta a Endoriente / Clínica Foscal con diagnóstico de Cáncer Diferenciado de Tiroides y metástasis pulmonares, y que fueron llevados a terapia con yodo radioactivo con examen de RCT, para nuevo estudio de RCT de control, el periodo de recolección de datos está comprendido desde el 1 enero de 2010 al 31 de diciembre de 2019.

De los 10 años de seguimiento, se identificaron 2640 pacientes con CDT, de los cuales el 3,18% presentó metástasis a nivel pulmonar, y al aplicar los criterios de inclusión-exclusión se reclutaron 54 pacientes con cáncer diferenciado de tiroides con metástasis pulmonares que tuvieran dos rastreos corporales realizados en su seguimiento. La Figura 2 refleja el diagrama de flujo sobre la recolección de datos.

Fig. 2 Diagrama de flujo sobre recolección de datos

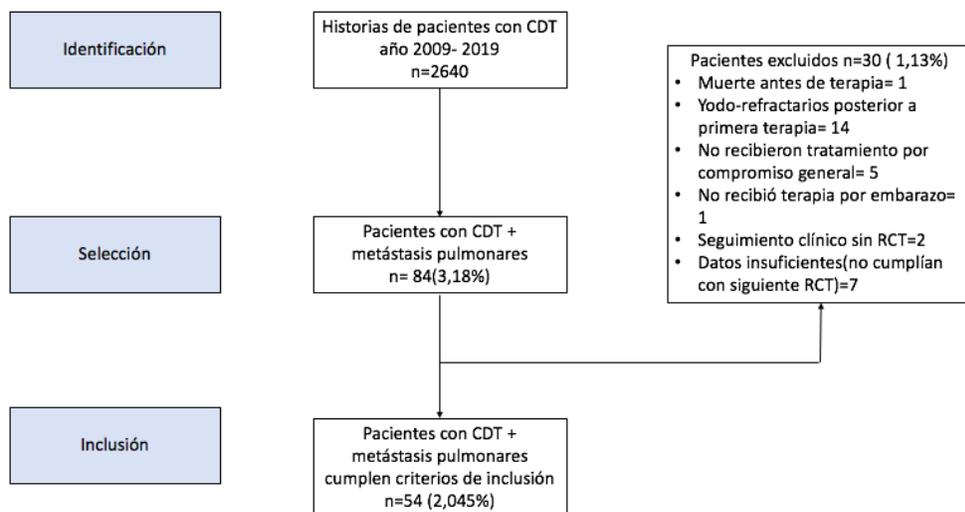


Diagrama de flujo del proceso de selección de pacientes.

11.2 CARACTERIZACIÓN GENERAL DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA

Se incluyeron en el estudio 54 pacientes, de los cuales 44 fueron mujeres (81,48%) y 10 fueron hombres (18,52%). La edad promedio fue 43.31 ± 16.5 años con rango intercuartil de (RIQ) (38.77- 47.85), y el período medio de seguimiento fue de 80.66 meses ± 8.47 meses RIQ (63.67-97.66).

El 98,15% de los casos se trató de CP. La variante más frecuente fue la clásica en un 66,67%, seguida del folicular con 22,2%, de las variantes agresivas el 5,56% correspondía a variante de célula alta y el 3,70% a esclerosante difusa.

El procedimiento quirúrgico fue realizado en un 54,9% por un cirujano de cabeza y cuello, seguido de cirujano general con un 27,45%, cirujano oncólogo en un 15,69%, cirujano endocrino en un 1,96%. El 67,67% de los pacientes requirieron múltiples cirugías. El 100% de los pacientes se sometieron a tiroidectomía total, el 61,11% (n= 33) presentaron compromiso central y 36 pacientes (66,67%) presentaron compromiso ganglionar lateral. Las metástasis pulmonares se detectaron en 33 pacientes (63,46%) antes de la terapia con $[^{131}\text{I}]\text{NaI}$ y los 19 pacientes restantes (36,54%) fueron diagnosticados por RCT durante la terapia con $[^{131}\text{I}]\text{NaI}$.

Los sitios de metástasis extrapulmonares fueron hueso en 5 pacientes (9,26%), hepática en 2 pacientes (3,92%).

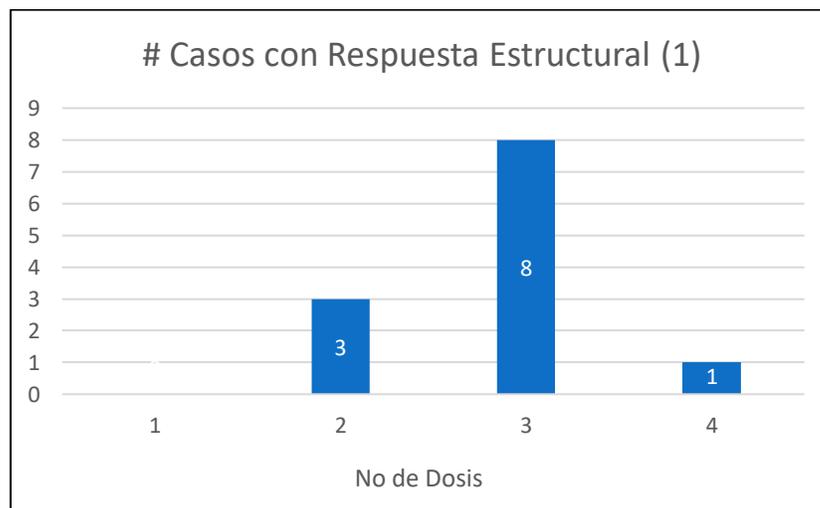
11.3 EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON $[^{131}\text{I}]\text{NaI}$

Las siguientes tasas de respuesta se observaron, según los criterios mencionados, entre los 54 pacientes investigados: no remisión imagenológica 77,8 % (42/54); y remisión imagenológica 22,2% (12/54).

La dosis promedio recibida por los pacientes de $[^{131}\text{I}]\text{NaI}$ fue de $380 \text{ mCi} \pm 140.2$ mCi (135- 660). A todos los pacientes se les administró el tratamiento con $[^{131}\text{I}]\text{NaI}$

de 2 a 4 veces, y el promedio fue de aproximadamente 2.4 veces. Dos pacientes (3,70%) se les indicó [131I]NaI como diagnóstico para RCT con dosis de 5 mCi (185 MBq). La dosis media acumulada para los pacientes que alcanzaron una remisión imagenológica por RCT fue de 370 mCi de [131I]NaI (13690 MBq) ($p = 0.015$). Los pacientes que presentaron una respuesta estructural se subdividieron según el número de dosis suministrada (ver figura 3).

Fig. 3 Número de dosis con respecto a respuesta funcional



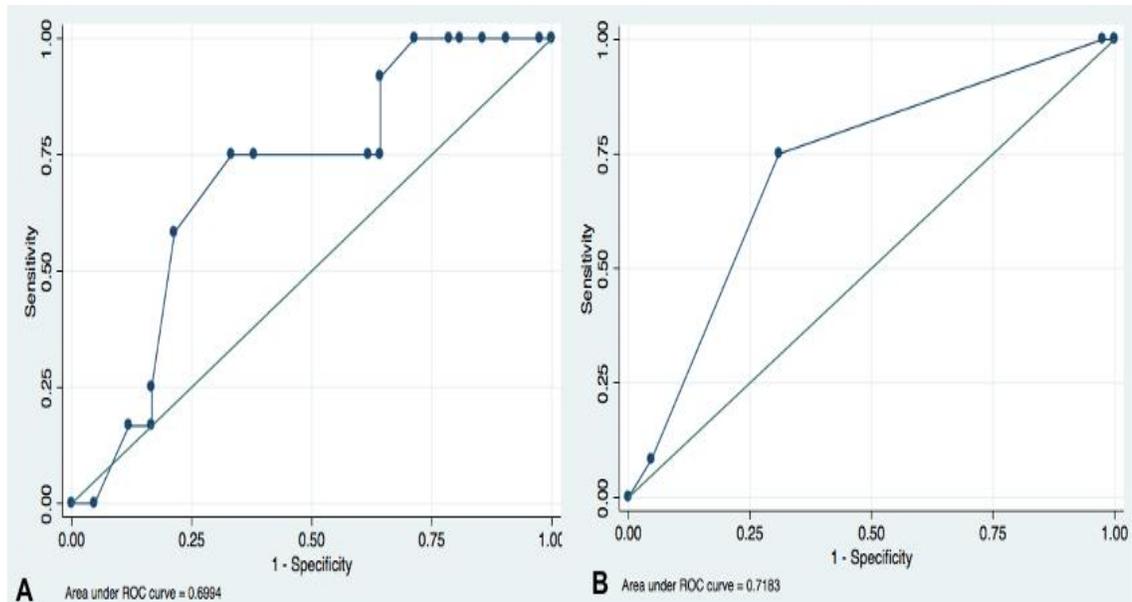
Eje X: numero de dosis, eje Y: numero pacientes

11.4 CURVAS ROC DE LOS FACTORES PRONÓSTICOS EN TÉRMINOS DE EFICACIA DE LA TERAPIA CON [131I]NAI PARA EL CDT CON METÁSTASIS PULMONARES

Las curvas ROC evaluaron la precisión de la dosis acumulada de [131I]NaI y el número de veces que se administró la terapia (Figura 4). Los resultados demostraron que el valor de corte óptimo para la dosis acumulada, en el que la sensibilidad y la especificidad eran de 75.00% y 61.90 %, respectivamente; el área bajo la curva (AUC) fue de 0.6994 (IC del 95%: 0.54130 a 0.85751). El valor de corte en número de veces que se administró terapia con [131I]NaI fue de 3 veces, en el

que la sensibilidad y la especificidad fueron del 75.00% y 69.05%, respectivamente; el AUC fue de 0,7183 (IC del 95%: 0.57066 a 0.86585).

Fig. 4 Curvas ROC para dosis acumulada(A) y el número de veces que se administró la terapia (B) para predecir eficacia de la terapia con $[^{131}\text{I}]\text{NaI}$ en pacientes con CDT con metástasis pulmonares



11.5 ANÁLISIS BIVARIADOS DE LOS FACTORES PRONÓSTICOS DE LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON $[^{131}\text{I}]\text{NaI}$ PARA EL CDT CON METÁSTASIS PULMONARES

Los resultados del análisis bivariado que pueden influir en la eficacia de la terapia con $[^{131}\text{I}]\text{NaI}$ para las metástasis pulmonares de CDT se muestran en la tabla 3. Los resultados mostraron diferencias estadísticamente significativas en los siguientes factores: el tamaño tumoral mayor a 3,5 cm tiene un riesgo de un 44% de no presentar mejoría en las imágenes por RTC [RR 0.56, IC (95% 0.19-1.6) $p = 0,275$].

En el presente estudio encontramos dos factores que influyen en la remisión imagenológica posterior a la terapia con $[^{131}\text{I}]\text{NaI}$. Los pacientes que tienen una dosis acumulada mayor a 370 mCi (13690 MBq) tienen una mayor probabilidad de presentar remisión imagenológica que tener dosis inferiores a esta dosis [RR 3.75, IC (95% 1.13-12.34) $p = 0.157$], posterior a la tercera dosis con $[^{131}\text{I}]\text{NaI}$ el 42 % de los pacientes presentaron remisión completa; el tener más sesiones de terapia con yodo-radioactivo presentó una probabilidad de 4,7 veces más de presentar remisión imagenológica que el realizar menos sesiones de terapia con $[^{131}\text{I}]\text{NaI}$ [RR 4.7, IC (95% 1.13-12.34) $p = 0.036$]. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas de las demás variables como: la edad ($p = 0.855$), el sexo ($p = 0.512$), el tipo de cirujano ($p = 0.988$), características propias del tumor, entre otras (ver tabla 3).

De los pacientes 4 (7,4 %) con lesiones óseas evidenciadas en RCT posterior a la administración de $[^{131}\text{I}]\text{NaI}$, no lograron remisión imagenológica pulmonar; tampoco los pacientes que presentaban enfermedad locorregional detectada en el RCT que fueron 11 pacientes (20,3%).

De los pacientes con CDT con metástasis pulmonares evidentes en el RCT, se les realizó estudio anatómico con TAC a 52 pacientes, de los cuales 19 (36,53%) no presentaron lesiones visibles en imágenes anatómicas, y de éstos, 6 pacientes (11,53%) lograron una remisión imagenológica a nivel pulmonar. De los pacientes a los que se les realizó TAC a 33 pacientes (63,2%) se les documentó lesión anatómica de metástasis pulmonar por este método, de los cuales el 51,9% no presentaron evidencia remisión pulmonar posterior a la terapia con $[^{131}\text{I}]\text{NaI}$ frente al 11,53% con remisión funcional documentado por RCT $[^{131}\text{I}]\text{NaI}$. Quiere decir que de los pacientes que no presentan lesión estructural anatómica tienen hasta un 26% de probabilidad de remisión imagenológica funcional, sin embargo, no es estadísticamente significativo.

Con respecto a los niveles de tiroglobulina liberada en la primer estudio de RCT, se obtuvieron registros de 49 de los 54 pacientes con una media de 468,48 ng/dl \pm 1149 y para el segundo RCT, 52 reportes de los 54, con una media 290,81 ng/dl \pm 891,27 se realizaron análisis mediante curva ROC sin encontrar un punto de corte para los de niveles de tiroglobulina en los pacientes con CDT con metástasis pulmonares que recibieron terapia con $[^{131}\text{I}]\text{NaI}$.

Tabla 3 Análisis de los factores pronósticos de la eficacia del tratamiento con $[^{131}\text{I}]\text{NaI}$ para el CDT con metástasis pulmonares

	<i>No Remisión imagenológica funcional pulmonar N :42 (77.78%)</i>	<i>Remisión imagenológica funcional pulmonar N :12 (22.22%)</i>	<i>p</i>	<i>RR</i>
Sexo				
Mujer	35(64.81)	9(16.67)	0.512	1.45 (0.48- 4.45)
Hombre	7(12.96)	3(5.56)		
Edad				
<_55 años	28(51.85)	9(16.67)	0.583	0.72 (0.22- 2.34)
≥ 55 años	14(25.93)	3(5.56)		
Cirujano especialista o cirujano no subespecialista				
No subespecialista	11(21.57)	3(5.88)	0.988	1.00 (0.31-3.26)
Subespecialista	29(56.86)	8(15.69)		
Número de cirugías para manejo locoregional previas				
1 cirugía	27(50)	9(16.67)	0.487	0.66 (0.20- 2.16)
2 ó más cirugías previas	15(27.78)	3(5.56)		
Radioterapia externa				
No	33(61.11)	12(22.22)	0.079	-
Si	9(16.67)	0(0)		
Yodo radioactivo indicado luego de manejo quirúrgico de recaída locoregional				
No	18(33.33)	10(18.52)	0.013	0.21 (0.05- 0.89)

Si	24(44.44)	2(3.70)		
Variante agresiva				
No	38(70.38)	11(20.37)	0.90	0.89 (0.14-5.54)
Si agresividad	4(7.41)	1(1.85)		
Tamaño tumoral				
≤ 10 mm	1(1.89)	1(1.89)	0.346	0.43 (0.98- 1.89)
> 10 mm	40(75.47)	11(20.75)		
Multifocal				
No	17(31.48)	6(11.11)	0.556	0.74 (0.27- 2.00)
Si	25(46.30)	6(11.11)		
Compromiso de cápsula				
No	11(20.37)	5(9.26)	0.30	0.58 (0.21- 1.58)
Si	31(57.41)	7(12.96)		
ETE				
No	20(37.04)	8(14.81)	0.244	0.53 (0.18-1.57)
Si	22(40.74)	4(7.41)		
Cáncer papilar Variante folicular				
Si	7(12.96)	5(9.26)	0.066	2.5 (0.96- 6.47)
No	35(64.81)	7(12.96)		
Cáncer papilar Variante papilar				
Si	30(55.56)	6(11.11)	0.16	0.5 (0.18- 1.33)
No	12(22.22)	6(11.11)		
Dosis > 370 mCi				
Si	15(50)	9(16.67)	0.157	3.75 (1.13-12.34)
No	27(27.78)	3(5.56)		
Tamaño > 3.5 cm				
Si	21(39.62)	4(7.55)	0.275	0.56 (0.19-1.6)
No	20(37.74)	8(15.09)		
Número de dosis > 3 veces				
Si	12(22.22)	9(16.67)	0.036	4.7 (1.43- 15.4)
No	30(55.56)	3(5.56)		
Visualizó lesión pulmón en TAC				
no	13(25)	6(11.54)	0.27	0.74 (0.40-1.35)
si	27(51.92)	6(11.54)		
Lesión pulmonar múltiple				

si	26(78.79)	5(15.15)		
Lesión pequeña o grande en TAC				
pequeña	10(31.25)	4(12.5)	0.209	0.54 (0.1.67-1.74)
grande	16(50)	2(6.25)		
Lesión ósea en TAC				
no	35(67.31)	12(23.08)	0.198	-
si	5(9.62)	0		
2-[18F]FDG PET/CT				
no	28(51.85)	12(22.22)	0.020	-
si	14(25.93)	0		

11.6 CARACTERÍSTICAS DE LOS PATRONES GAMMAGRÁFICOS EN LOS PACIENTES CON METÁSTASIS PULMONARES

De los 54 pacientes estudiados, 14 de ellos (25.92%) presentaban un patrón unilateral, 40 pacientes (74.07%) un patrón bilateral, de los cuales solo el 14% de los pacientes con patrón bilateral presentaron remisión imagenológica funcional. Otra de las características analizadas fue el patrón de distribución; 6 pacientes (11,1%) presentaron captación de [131I]Nal en el RCT a nivel apical; estos pacientes con captación apical presentaron captación sincrónica a nivel basal, de los otros 48 pacientes (88,8%) presentaron captación solo basal 42 (87,5%) y 6 (12,5%) fueron sincrónicos con la captación apical. En el análisis bivariado, no se encontró significancia estadística entre los patrones de captación y la remisión funcional pulmonar. No obstante, el presentar una captación apical en el 71% de los pacientes es un predictor de mejor respuesta funcional en el RCT.

11.7 ANÁLISIS MULTIVARIADO DE LOS FACTORES PRONÓSTICOS DE LA EFICACIA DE LA TERAPIA CON [131I]NAI PARA CDT CON METÁSTASIS PULMONARES

Se realizó un análisis multivariado de los factores que influyeron en la eficacia de la terapia con [131I]Nal para el CDT con metástasis pulmonares. Las variables que

fueron significativas en el análisis bivariado se ingresaron en el análisis de regresión logística binomial utilizando un método por pasos. Los resultados revelaron que al presentar ETE RR 1.45, IC (1.02-2.06)] y administrar [131I]Nal un número de dosis > 3 veces RR 7.79, IC (2.6-23.29)], fueron los factores asociados más significativos independientes que predijeron la eficacia de la terapia con [131I]Nal para CDT con metástasis pulmonares (ver figura 6). Los otros factores de riesgo como la presencia recaída locorregional posterior a la tiroidectomía, el tamaño tumoral y la dosis acumulada de [131I]Nal que habían mostrado ser factores predictores de eficacia no mostraron asociación estadísticamente significativa. El haber presentado lesiones pulmonares por Tac o 2-[18F]FDG PET/CT no mostraron diferencias estadísticamente significativas al momento de ajustar con las demás variables (ver tabla 4).

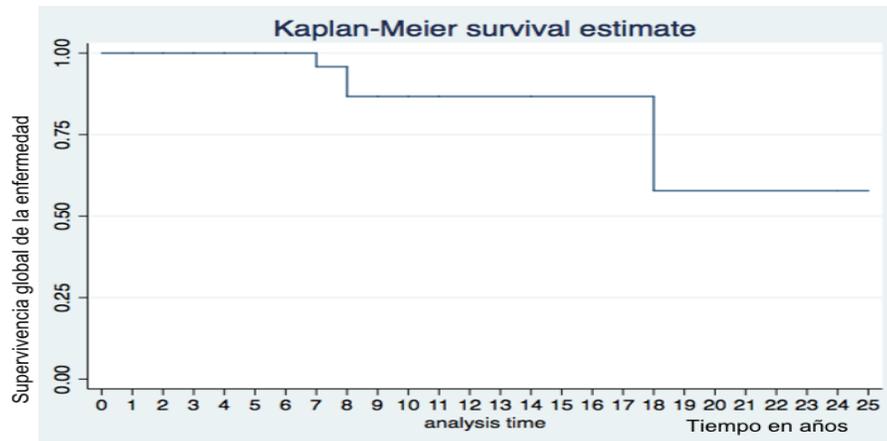
Tabla 4 Análisis multivariado de los factores pronósticos de la eficacia del tratamiento con [131I]Nal para el CDT con metástasis pulmonares

Variable	RR	IC 95%	p
Yodo radioactivo indicado luego de manejo quirúrgico de recaída locorregional	0.23	(0.05-1.01)	0.053
Tamaño > 3.5 cm	0.48	(0.19-1.16)	0.104
Extensión extratiroidea(ETE)	1.45	(1.02-2.06)	0.034
Número de dosis > 3 veces	7.79	(2.6-23.29)	<0.001
Dosis > 370 mCi	0.75	(0.53-1.06)	0.114

11.8 ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

A todos los pacientes con CDT metastásicos de pulmón incluidos se les realizó el análisis de supervivencia desde el tratamiento inicial por tiroidectomía hasta el momento de seguimiento clínico registrados en la base de datos. De los 54 pacientes 7,4% fallecieron, con una mediana de supervivencia de 6,72 años (ver figura 5).

Fig. 5 Supervivencia global de los pacientes con CDT con metástasis pulmonares



12 DISCUSIÓN

El pulmón es el sitio más frecuente de metástasis del CDT. No obstante, las metástasis pulmonares de CDT generalmente progresan lentamente y con frecuencia se presentan, con una distribución pulmonar irregular, varios tamaños de tumores y nódulos tumorales con densidad homogénea (12,13). La presencia de enfermedad metastásica a distancia en el momento de la presentación es relativamente rara, se ha informado una amplia gama de incidencia entre 2 al 20% (103) y una prevalencia entre el 4 a un 23% descrito por Dania Hirsh, del Instituto de endocrinología, Rabin Medical Center en Petach Tikva. No obstante, estudios de 2017 reportan tasas menores hasta de un 5 %(104). Las menores tasas reportadas en las series son por S. Cho con un 3,68 %, seguido por S. Choprac 4,66%, Song con un 7,9%, R Wang reportó la presencia de metástasis pulmonar en un 8,9%,y Schlumberger y cols. reportaron hasta un 17.9% de enfermedad pulmonar metastásica (15-21). En nuestro estudio Informamos de una tasa de enfermedad con metástasis a distancia, similar a la reportada en la literatura. De 2640 pacientes con CDT estudiados en un periodo de 10 años, el 3,18% presentó metástasis pulmonares, la cual puede considerarse desde el punto de vista clínico como baja.

La eficacia exacta del tratamiento con [131I]Nal para las metástasis pulmonares por CDT no ha sido constante, y la respuesta y tasas de remisión completa (RC) puede variar ampliamente entre los estudios (entre un rango de 10-90%) (22-24). En el presente estudio, la tasa de RC imagenológica funcional por [131I]Nal-RCT fue del 22,2%, comparando con estudios similares retrospectivos como en el caso del estudio de Hong- Jun Song en donde presentaron una tasa de curación completa de 24,2% (25) y Bin Long con una tasa de RC de 23,8% (26) y Renfei Wang con tasas similares de remisión completa de un 20%. Quiere decir que, aproximadamente uno (1) de cada cinco (5) pacientes logran una remisión completa de la imagen funcional, este porcentaje de respuesta a la terapia podría explicarse

por la heterogeneidad de los pacientes tratados, de las características clínicas, histológicas, quirúrgicas, de la dosis de yodo radioactivo. Otro punto a destacar dentro de las series reportadas es la evaluación de las tasas de respuestas parciales (RP) o sin respuesta con el tratamiento, Bin long describió RP 71,4% y pacientes sin respuesta en un 4,8%, al igual que Renfei Wang, en su informe reportó tasas de respuesta parcial 52,5% y no respuesta 27,5% (27), no se presentó en el presente estudio una diferencia en aquellos pacientes que presentaron cierta respuesta parcial.

Uno de los factores de buen pronóstico para la remisión funcional pulmonar en el presente estudio fue obtener un número de dosis administrada a mayor de 3 veces. Dentro la literatura no se ha documentado este factor a favor o en contra con la radiación con yodo radioactivo, no obstante en estudios experimentales con radiación alfa y beta por medio de radioterapia en otros órganos evidencian una mayor necrosis del tejido por medio de dosis fraccionadas (105). Se sabe que la radiación ionizante es capaz de inducir formas inmunogénicas de muerte celular apoptótica (106), deteniendo las células tumorales en la fase G2 del ciclo celular. En esta fase, las células son más susceptibles a una mayor irradiación (107). Dentro la regulación de la respuesta al estrés celular el gen supresor de tumor p53, su nivel de proteína aumenta después de la exposición a estímulos de estrés como radiación ionizante, agentes que dañan el ADN genotóxico o hipoxia, modulando así el ciclo celular, reparación del ADN, apoptosis, senescencia, diferenciación celular, metabolismo, angiogénesis y respuesta inmune. Dentro de los estudios en radioterapia la hiper radiosensibilidad a dosis bajas de radiación ($\leq 0,5$ Gy), puede aumentar la letalidad celular más que el modelo lineal-cuadrático en varias líneas celulares (108). Biológicamente, la hipersensibilidad en esta área de dosis bajas se interpreta como un mecanismo estratégico, por el cual una célula transmutada es eliminada por muerte celular en lugar de quedarse con daño en el ADN. Se evidencia así, que con dosis fraccionadas se induce a mayor apoptosis celular; las células detienen su ciclo celular y comienzan a repararse. El daño no reparable da

como resultado el inicio de la muerte celular. Dado que en el ciclo celular G2 es de 4 horas de duración, en una sola dosis no logra generar el efecto apoptótico deseado y requeriría más dosis fraccionadas. Esta teoría utilizada en radiaciones ionizantes por radioterapia, se podrían extrapolar al uso de yodo radioactivo.

En este estudio, tratamos de investigar si había diferencias al considerar las dosis acumulativas como predictor de mejoría funcional pulmonar. En nuestro primer análisis pudimos encontrar diferencias estadísticas, pero en el análisis multivariado no fue un factor que representa cambios significativos a nivel pulmonar. Lo que buscamos era encontrar una dosis acumulada de RAI que lograra un RCT negativo en el seguimiento clínico, encontramos un punto de corte con 370 mCi, inferior a lo reportado en el estudio de Durante et al (52), ellos evidenciaron que ante una dosis acumulada de 7,4 GBq (200 mCi) presentaban el 48 % resultados negativos, el 36% con 7,4–14,8 GBq (201–400 mCi), el 12% con 14,8–22,2 GBq (401– 600 mCi), y solo el 4% con una actividad acumulada superior a 22,2 GBq.

Otros estudios (54) han recibido dosis acumulada media de 297 mCi con una remisión, se ha visto que han logrado la remisión con una dosis acumulativa igual o <600 mCi. Cabe señalar que la resolución de la enfermedad ávida de RAI no garantiza la eliminación del tumor. Puede ser el resultado de la pérdida de las células tumorales ávidas de [131I]NaI. Se evidencia que al igual que al aumento de dosis acumulada presenta disminución progresiva en la tasa de remisión, se debe utilizar con precaución en pacientes que reciban dosis de 600 mCi, lamentablemente no pudimos encontrar una dosis estándar que represente la eficacia de la terapia, podría deberse a el tamaño de la muestra y que no todos los pacientes alcanzaron una dosis tope debido a su seguimiento clínico.

Lo que sí podemos establecer es que, suministrar varias veces la terapia con [131I]NaI sí representa una eficacia en la respuesta funcional pulmonar; dentro de los estudios publicados actualmente no se ha evidenciado que el uso de múltiples

terapias conlleve a una respuesta completa, sin embargo, podría explicarse con el uso de dosis fraccionada, dentro de las hipótesis ya mencionada del ciclo celular y también fenómeno de aturdimiento donde genera una disminución de la captación de las dosis terapéutica de $[^{131}\text{I}]\text{NaI}$ poco después de la dosis administrada (109). El grado de aturdimiento parece estar relacionado con la actividad terapéutica administrada. En Taiwán, los protocolos fraccionados administraron tres o cuatro dosis terapéuticas de $[^{131}\text{I}]\text{NaI}$ con una semana de diferencia. Por tanto, la absorción de dosis posteriores de $[^{131}\text{I}]\text{NaI}$ después de la dosis inicial puede verse significativamente reducida por el "efecto aturridor". Por otra parte a una mayor dosis acumulada es un factor independiente para la supervivencia global como también en el beneficio de la respuesta pulmonar (55-59). Con respecto a la dosis acumulada se plantea una pregunta con respecto a considerar si la dosis acumulativa de $[^{131}\text{I}]\text{NaI}$ con 600 mCi es un umbral para definir resistencia al RAI (60-61). Debido que se debe establecer si el paciente podría continuar con la administración del yodo radioactivo en los pacientes con avidez por el $[^{131}\text{I}]\text{NaI}$ a pesar de cumplir con la dosis superior permitida.

La extensión extratiroidea (ETE) se define como la extensión del tumor primario fuera de la cápsula tiroidea y la invasión a las estructuras circundantes (p. Ej., músculos del cuello, tráquea, laringe, vasculatura, esófago y nervio laríngeo recurrente)(62-63). La incidencia de ETE en el CDT varía en diferentes series pero oscila entre el 5 y el 34%(62-63). La extensión extratiroidea está bien establecida como un importante factor pronóstico adverso (62-72) y se utiliza en varios sistemas de estadificación, incluyendo la EORTC (European Organization Research Treatment Cancer) (73), clasificación TNM (74), sistema por DeGroot et al (75), AGES (edad, grado, ETE y tamaño)(76), AMES (edad, metástasis, ETE y tamaño) (77), y MACIS (metástasis, edad, integridad de la resección, invasión y tamaño) (78). Aunque la ETE se ha estudiado ampliamente, no está claro si la ETE microscópica conlleva el mismo resultado adverso que la ETE macroscópica. Se ha evidenciado que la ETE bruto (T4a o T4b) se ha asociado claramente con un

peor pronóstico en los pacientes con cáncer de tiroides (79-82). T4a incluye invasión en tejido blando subcutáneo, laringe, tráquea, esófago y nervio laríngeo recurrente, y T4b incluye invasión en fascia prevertebral, vasos mediastínicos o recubrimiento de la arteria carótida. En una revisión retrospectiva de 1067 pacientes con extensión extratiroidea (ETE) tratados con cirugía sola, Ito et al. informaron que la ETE mínima (T3) no tuvo un efecto deletéreo sobre la supervivencia libre de recaída (SLR) en comparación con ninguna extensión extratiroidea, pero que la ETE masiva (T4) sí lo hizo (84). En nuestra investigación con respecto a los factores que evidenciamos como factor pronóstico de eficacia en la mejoría funcional pulmonar, se encuentra la extensión extratiroidea, no se pudo clasificar de la ETE macro y microscópica y el uso de radioterapia externa (EBRT) en estos pacientes que puedan determinar un factor de confusión significativo.

Se ha visto adicionalmente, que uno de los factores pronósticos independientes de la eficacia de la terapia con yodo radioactivo en el CDT es la edad, tal como se ha demostrado en el estudio de Renfei Wang en el 2017, donde los pacientes más jóvenes tuvieron mejores respuestas que los pacientes mayores, Chopra y cols en su estudio de 200 pacientes también encontraron que la edad era un factor que predice la remisión de la enfermedad después de la terapia, con similares datos representados en Corea por Cho y colaboradores donde informaron que el mal pronóstico se asoció con una edad avanzada de los pacientes. Otro de los factores influyentes que han mostrado en numerosos estudios es la concentración sérica de la Tg al momento del diagnóstico, es un indicador pronóstico de eficacia (30, 110-111). Uno de los factores desfavorables para no presentar una eficacia con el tratamiento de yodo radioactivo es la presencia de metástasis a distancia (112). Estos factores descritos, no fueron significativos en el presente estudio, posiblemente debido a la falta de una muestra más amplia, y en el caso de las tiroglobulinas, a datos perdidos de los mismos.

El resultado de la terapia con $[^{131}\text{I}]\text{NaI}$, se relaciona con la dosis liberada en el tejido tiroideo, o las metástasis regionales o a distancia que presenten sensibilidad a la radiación. La dosis absorbida proviene principalmente de la emisión β y depende del tiempo medio efectivo en el tejido y de la concentración radiactiva (41). Una herramienta cada vez más útil en la detección del CDT con radioyodo negativo y tiroglobulina positiva es la tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa 2- $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ -PET/CT(42 - 45). Hasta dos tercios de los pacientes con metástasis mostraron poca avidéz por el $[^{131}\text{I}]\text{NaI}$. Estos pacientes tienden a tener un mayor metabolismo de la glucosa y exploraciones positivas con mayores volúmenes de enfermedad ávida de FDG o SUV más altos en el 2- $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ -PET/CT (42,46,47). Esto tiende a ser representativo de la desdiferenciación tumoral, con menor probabilidad de responder al yodo radiactivo y tener una mayor mortalidad durante un seguimiento de 3 años en comparación con los pacientes sin captación de 2- $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ (47,48,50). Llama la atención en nuestra serie que, al 25,92% de los pacientes se les realizó estudio de 2- $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ -PET/CT, de los cuales ninguno presentó remisión imagenológica funcional, y que se explicaría en parte por ser no yodo ávidos. La controversia radica en el uso de terapia con yodo radiactivo, en pacientes con avidéz en el $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ -PET/CT, podría explicarse en parte porque si bien desde el año 1952 se informó sobre el fenómeno de la avidéz o no por el RAI, no se había definido claramente hasta en el año 2010 en Francia en el XIV Congreso Internacional de Tiroides en París, que un panel internacional definió a radioyodo refractarios RAIR-CDT como un combinación de al menos una lesión que no muestra captación de RAI en una exploración de cuerpo entero (CT) de RAI o evidencia clínica de que el RAI ya no proporciona un beneficio al paciente. Estas definiciones fueron complementándose posteriormente en las guías ATA 2015 clasificaron el RAIR CDT . Teniendo en cuenta que nuestro estudio es retrospectivo con datos del año 2010, cabría la posibilidad que este tipo de pacientes diagnosticados con CDT metastásicos pulmonares recibieron terapia posterior a el uso del PET/CT (50). Por otra parte, en algunas ocasiones el $[^{131}\text{I}]\text{NaI}$ se concentra en algunas lesiones, pero no en

otras; en este caso, a pesar de que el paciente se encuadraría en la definición de radio refractario, podría beneficiarse de la combinación de tratamiento con $[^{131}\text{I}]\text{NaI}$ y terapia local sobre la lesión sin captación.

Esta investigación no encontró factores asociados a remisión funcional como la edad, o las tiroglobulinas, como se ha evidenciado en estudios previos (51,52,53), las limitantes que pudieron presentarse al no encontrar un punto de corte en la edad, en la distribución de los pacientes donde es una población homogénea y la mayoría de los paciente eran jóvenes, por otro lado las tiroglobulinas, se presentaron pérdidas en los registros de las Tg liberadas en los rastreos y a su vez presentar rangos amplios pudieron interferir en encontrar un punto de corte.

Es de destacar que, todos los pacientes de esta serie se sometieron a una terapia inicial que incluyó tiroidectomía seguida de ablación con el $[^{131}\text{I}]\text{NaI}$, algunos pacientes se les realizó disección de cuello fuera central o lateral de cuello. Ciertos pacientes tenían una enfermedad del cuello importante o recurrente que fue tratada de manera agresiva y requirió múltiples cirugías. La resección completa de la enfermedad local (incluida la adenopatía) parece ser importante (28-32). Cuando la resección no se completa después de la cirugía inicial, las disecciones locales repetidas pueden resultar beneficiosas (33). Para nuestros resultados encontramos que los pacientes con recaída locoregional tienen un 79% menos probabilidad de una remisión funcional pulmonar, este evento se explicaría dado la incorporación del yodo radioactivo por las células cancerosas mediada por el simportador de yoduro de sodio (NIS) si existe presencia de restos tiroideos o enfermedad metastásica a nivel ganglionar cervical, el yodo radioactivo quedaría en parte en estas localizaciones, siendo insuficiente para generar una respuesta favorable a nivel pulmonar. También se ve reflejado la relación de los simportadores NIS en referencia a la clasificación histológica del CDT. Dado que el perfil molecular de los tumores es diferente para diferentes sitios de metástasis a distancia, no es

sorprendente que el tipo de patología tiroidea determine el resultado en pacientes con metástasis a distancia.

Al no presentarse una variante histológica folicular del carcinoma papilar, se tiene una probabilidad de 2,5 veces más de presentar una respuesta pulmonar mediante RCT [RR 2.5, IC (95% 0.96- 6.47) $p=0.066$]. Podría explicarse por dos hipótesis; la primera que los simportadores NIS se encuentra con menor frecuencia a la variante clásica como lo sugiere un estudio con una presencia de los simportadores en el 74,8% en carcinoma papilar variante clásico, seguido del 69,8% en carcinoma papilar variante folicular (34); la segunda, porque es importante reconocer los cambios nucleares e identificar FVPTC se comporta de manera diferente a las lesiones foliculares con las que se puede confundir. El cáncer de tiroides folicular típicamente metastásica por vía hematogena a órganos distantes. Por otro lado, el cáncer de tiroides papilar generalmente hace metástasis a los ganglios linfáticos y rara vez se disemina a otros órganos. El FVPTC generalmente se comporta como PTC que invade los ganglios linfáticos. Sin embargo, se han descrito casos en los que FVPTC involucra metástasis a órganos distantes, similar a la observadas en nuestros casos. De hecho, un estudio ha informado que FVPTC puede comportarse de manera diferente según su subtipo y señala la asociación del subtipo no encapsulado de FVPTC con metástasis en los ganglios linfáticos. También se afirma que el FVPTC encapsulado es como el cáncer folicular de tiroides en su comportamiento y a nivel molecular (35,36). La variante folicular de PTC es un tumor único con subtipos distintos. Estos subtipos deben tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con este tumor, por lo que es importante comprender la biología de la enfermedad puede ayudar a guiar el manejo de estas distintas entidades. Lo que sugiere que en el momento previo a la terapia con yodo radiactivo es importante clasificar los pacientes de forma histológica conocer sus variantes para poder predecir en parte su eficacia al tratamiento (113).

La mayoría de los pacientes que presentan metástasis pulmonares se diagnostican mediante TAC de tórax y [131I]NaI- RTC antes del RAI (38,39). El [131I]NaI-RTC se realiza con frecuencia para la detección temprana de metástasis, sin embargo, sigue siendo controvertido si la RCT es lo suficientemente sensible como para detectar metástasis pulmonares tempranas y si la dosis del tratamiento se ve afectada debido a su efecto de reducir la captación de [131I]NaI (40). Sin embargo, hay pacientes que presentan TAC negativas y positividad en el [131I]NaI- RTC para metástasis, y queda por dilucidar si el RAI es eficaz en estos pacientes. De nuestra serie, se les realizó TAC de 33 pacientes, de los cuales el 46% de los pacientes sin lesiones evidentes en imágenes anatómicas presentaron respuesta funcional pulmonar posterior al [131I]NaI. En el estudio de Bin Long, para el año 2015, evaluaron la eficacia de los pacientes con CDT con metástasis pulmonar no evidenciado mediante TAC, encontrando que respondieron bien a la radioterapia con [131I]NaI y demostraron un pronóstico positivo con una eficacia del 23,8%.

13 CONCLUSIONES

En conclusión, nuestro estudio indicó que, aproximadamente uno de cada cinco de los pacientes con CDT con metástasis pulmonares pueden obtener una remisión completa posterior a las terapias con $[^{131}\text{I}]\text{NaI}$. Es indispensable en los pacientes realizar un seguimiento completo conocer las variables propias de la cirugía, del tumor, de las terapias, conocer las imágenes de RCT- $[^{131}\text{I}]\text{NaI}$, hacer un exhaustivo seguimiento con imágenes funcionales como el RCT.

En este caso, el estudio determinó que con el uso de administrar el $[^{131}\text{I}]\text{NaI}$ en más de tres ocasiones y la ETE se tienen más probabilidades de un pronóstico favorable. El análisis de la eficacia y los factores pronósticos de la terapia con $[^{131}\text{I}]\text{NaI}$ tiene el beneficio de establecer una estrategia de tratamiento individualizada, predecir el efecto curativo y evaluar el pronóstico de los pacientes con CDT.

14 FORTALEZAS Y LIMITACIONES

- El estudio determinó la efectividad de la terapia mediante RCT posterior a la terapia con el yodo radioactivo; una de las limitaciones fue el patrón de distribución reportado en los diferentes pacientes, lo que dificulta la categorización de las captaciones micro o macronodulares, como también poder distribuir en patrón de respuesta completa, parcial o sin captación. Dado que en estos rastreos corporales totales en nuestra institución, no se utiliza SPECT/CT, para homogeneizar las lecturas, es imperioso implementar un método de cuantificación para la evaluación de la captación de yodo radioactivo en el tumor en la RCT posterior al tratamiento y validar su uso como predictor de la respuesta al tratamiento en pacientes con CDT.
- Este estudio tiene una limitación con respecto al tamaño de la muestra que fue pequeña. Además, se requiere un seguimiento a largo plazo de los pacientes que sea homogéneo dentro de la muestra, algunos tenían seguimiento de más de 10 años y otros de menos que podría influir en la respuesta pulmonar.
- Es el primer estudio a nivel de Colombia que busca encontrar los factores que predisponen a una mejoría en remisión completa en los pacientes con CDT con metástasis pulmonar; es un primer acercamiento, que permite llevar un registro de estos pacientes y poder llevar una logística de seguimiento, y lograr realizar un multicéntrico para lograr un poder estadístico mayor.
- Es un tamaño pequeño, pero se debe destacar el gran análisis de muestra de varios años de seguimiento de pacientes con CDT y que la incidencia de la enfermedad se encuentra dentro de los rangos mundiales, por lo tanto, para ser un solo centro de medicina nuclear, es una buena representación de los pacientes con CDT con metástasis pulmonares.

15 FINANCIACIÓN Y CONFLICTOS DE INTERÉS

El presente estudio fue autofinanciado por el autor principal. Los autores no recibimos ayuda económica alguna para la realización de este trabajo. Tampoco se firmó acuerdo alguno por el que vayamos a recibir beneficios u honorarios por parte de alguna entidad comercial. Además, ninguna entidad comercial ha pagado ni pagará a fundaciones, instituciones educativas u otras organizaciones sin ánimo de lucro a las que estemos afiliados.

16 REFERENCIAS

1. Hundahl, S., Fleming, I., Fremgen, A., & Menck, H. (1998). A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995. *Cancer*, 83(12), 2638-2648. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19981215)83:12<2638::aid-cnrcr31>3.0.co;2-1
2. Massin, J., Savoie, J., Garnier, H., Guiraudon, G., Leger, F., & Bacourt, F. (1984). Pulmonary metastases in differentiated thyroid carcinoma. Study of 58 cases with implications for the primary tumor treatment. *Cancer*, 53(4), 982-992. doi: 10.1002/1097-0142(19840215)53:4<982::aid-cnrcr2820530427>3.0.co;2-e
3. Ruegamer, J., Hay, I., Bergstralh, E., Ryan, J., Offord, K., & Gorman, C. (1988). Distant Metastases in Differentiated Thyroid Carcinoma: A Multivariate Analysis of Prognostic Variables*. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 67(3), 501-508. doi: 10.1210/jcem-67-3-501
4. Brown, A., Greening, W., McCready, V., Shaw, H., & Harmer, C. (1984). Radioiodine treatment of metastatic thyroid carcinoma: The Royal Marsden Hospital experience. *The British Journal Of Radiology*, 57(676), 323-327. doi: 10.1259/0007-1285-57-676-323
5. Casara, D., Rubello, D., Saladini, G., Gallo, V., Masarotto, G., & Busnardo, B. (1991). Distant Metastases in Differentiated Thyroid Cancer: Long-term Results of Radioiodine Treatment and Statistical Analysis of Prognostic Factors in 214 Patients. *Tumori Journal*, 77(5), 432-436. doi: 10.1177/030089169107700512

6. Samaan, N., Schultz, P., Haynie, T., & Ordonez, N. (1985). Pulmonary Metastasis of Differentiated Thyroid Carcinoma: Treatment Results in 101 Patients. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 60(2), 376-380. doi: 10.1210/jcem-60-2-376
7. Jonklaas, J., Sarlis, N., Litofsky, D., Ain, K., Bigos, S., & Brierley, J. et al. (2006). Outcomes of Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma Following Initial Therapy. *Thyroid*, 16(12), 1229-1242. doi: 10.1089/thy.2006.16.1229
8. Lang, B., Wong, K., Cheung, C., Wan, K., & Lo, C. (2012). Evaluating the Prognostic Factors Associated with Cancer-specific Survival of Differentiated Thyroid Carcinoma Presenting with Distant Metastasis. *Annals Of Surgical Oncology*, 20(4), 1329-1335. doi: 10.1245/s10434-012-2711-x
9. Schlumberger M, Challeton C, De Vathaire F, Travagli JP, Gardet P, Lumbroso JD, Francese C, Fontaine F, Ricard M, & Parmentier C. (1996). Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 37:598–605.
10. Mihailovic, J., Stefanovic, L., Malesevic, M., & Markoski, B. (2009). The Importance of Age over Radioiodine Avidity as a Prognostic Factor in Differentiated Thyroid Carcinoma with Distant Metastases. *Thyroid*, 19(3), 227-232. doi: 10.1089/thy.2008.0186
11. Lee, J., & Soh, E. (2010). Differentiated Thyroid Carcinoma Presenting with Distant Metastasis at Initial Diagnosis. *Annals Of Surgery*, 251(1), 114-119. doi: 10.1097/sla.0b013e3181b7faf6
12. Fahey, T. (2007). Long-Term Outcome of 444 Patients with Distant Metastases from Papillary and Follicular Thyroid Carcinoma: Benefits and Limits of

Radioiodine Therapy. Yearbook Of Surgery, 2007, 161-163. doi: 10.1016/s0090-3671(08)70119-8

13. Shoup, M., Stojadinovic, A., Nissan, A., Ghossein, R., Freedman, S., & Brennan, M. et al. (2003). Prognostic indicators of outcomes in patients with distant metastases from differentiated thyroid carcinoma. Journal Of The American College Of Surgeons, 197(2), 191-197. doi: 10.1016/s1072-7515(03)00332-6
14. Benbassat, C., Mechlis-Frish, S., & Hirsch, D. (2006). Clinicopathological Characteristics and Long-term Outcome in Patients with Distant Metastases from Differentiated Thyroid Cancer. World Journal Of Surgery, 30(6), 1088-1095. doi: 10.1007/s00268-005-0472-4
15. Huang, I., Chou, F., Liu, R., Tung, S., Chen, J., & Kuo, M. et al. (2012). Long-term outcomes of distant metastasis from differentiated thyroid carcinoma. Clinical Endocrinology, 76(3), 439-447. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04231.x
16. Wartofsky, L., & Van Nostrand, D. (2012). Radioiodine treatment of well-differentiated thyroid cancer. *Endocrine*, 42(3), 506-513. doi: 10.1007/s12020-012-9729-5
17. Tumino, D., Frasca, F., & Newbold, K. (2017). Updates on the Management of Advanced, Metastatic, and Radioiodine Refractory Differentiated Thyroid Cancer. *Frontiers In Endocrinology*, 8. doi: 10.3389/fendo.2017.00312
18. Robbins R., Schlumberger M.(2005). The evolving role of 131I for the treatment of differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 46:28S–37S

19. Casara, D., Rubello, D., Saladini, G., Gallo, V., Masarotto, G., & Busnardo, B. (1991). Distant Metastases in Differentiated Thyroid Cancer: Long-term Results of Radioiodine Treatment and Statistical Analysis of Prognostic Factors in 214 Patients. *Tumori Journal*, 77(5), 432-436. doi: 10.1177/030089169107700512
20. Dinneen, S. (1995). Distant metastases in papillary thyroid carcinoma: 100 cases observed at one institution during 5 decades. *Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 80(7), 2041-2045. doi: 10.1210/jc.80.7.2041
21. Hindié, E., Mellièrè, D., Lange, F., Hallaj, I., de Labriolle-Vaylet, C., & Jeanguillaume, C. et al. (2003). Functioning pulmonary metastases of thyroid cancer: does radioiodine influence the prognosis. *European Journal Of Nuclear Medicine And Molecular Imaging*, 30(7), 974-981. doi: 10.1007/s00259-003-1174-5
22. Lin, J., Chao, T., Chou, S., & Hsueh, C. (2004). Papillary Thyroid Carcinomas with Lung Metastases. *Thyroid*, 14(12), 1091-1096. doi: 10.1089/thy.2004.14.1091
23. Pacini, F., Cetani, F., Miccoli, P., Mancusi, F., Ceccarelli, C., & Lippi, F. et al. (1994). Outcome of 309 patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma treated with radioiodine. *World Journal Of Surgery*, 18(4), 600-604. doi: 10.1007/bf00353775
24. Song, H., Qiu, Z., Shen, C., Wei, W., & Luo, Q. (2015). Pulmonary metastases in differentiated thyroid cancer: efficacy of radioiodine therapy and prognostic factors. *European Journal Of Endocrinology*, 173(3), 399-408. doi: 10.1530/eje-15-0296

25. Durante, C., Haddy, N., Baudin, E., Leboulleux, S., Hartl, D., & Travagli, J. et al. (2006). Long-Term Outcome of 444 Patients with Distant Metastases from Papillary and Follicular Thyroid Carcinoma: Benefits and Limits of Radioiodine Therapy. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91(8), 2892-2899. doi: 10.1210/jc.2005-2838.
26. Pittas, A., Adler, M., Fazzari, M., Tickoo, S., Rosai, J., Larson, S., & Robbins, R. (2000). Bone Metastases from Thyroid Carcinoma: Clinical Characteristics and Prognostic Variables in One Hundred Forty-Six Patients. *Thyroid*, 10(3), 261-268. doi: 10.1089/thy.2000.10.261
27. Mihailovic, J., Stefanovic, L., Malesevic, M., & Markoski, B. (2009). The Importance of Age over Radioiodine Avidity as a Prognostic Factor in Differentiated Thyroid Carcinoma with Distant Metastases. *Thyroid*, 19(3), 227-232. doi: 10.1089/thy.2008.0186
28. Casara D., Rubello D., Saladini G., Masarotto G., Favero A., Girelli ME., & Busnardo B. (1993). Different features of pulmonary metastases in differentiated thyroid cancer: natural history and multivariate statistical analysis of prognostic variables. *J Nucl Med* 34:1626–1631
29. Sampson, E., Brierley, J., Le, L., Rotstein, L., & Tsang, R. (2007). Clinical management and outcome of papillary and follicular (differentiated) thyroid cancer presenting with distant metastasis at diagnosis. *Cancer*, 110(7), 1451-1456. doi: 10.1002/cncr.22956
30. Hwang, M., Lee, E., & Yang, J. (2014). Nasolacrimal Duct Obstruction after Radioactive Iodine Therapy for Thyroid Cancer. *Journal Of The Korean Ophthalmological Society*, 55(1), 1. doi: 10.3341/jkos.2014.55.1.1

31. Kloos, R., Duvuuri, V., Jhiang, S., Cahill, K., Foster, J., & Burns, J. (2002). Nasolacrimal Drainage System Obstruction from Radioactive Iodine Therapy for Thyroid Carcinoma. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87(12), 5817-5820. doi: 10.1210/jc.2002-020210
32. Mandel, S., & Mandel, L. (2003). Radioactive Iodine and the Salivary Glands. *Thyroid*, 13(3), 265-271. doi: 10.1089/105072503321582060
33. Vargas H., Herrera ,J., Meza, I., & Agredo, V. (2015). Epidemiología del Cáncer de Tiroides. *Medicina*, 37(2),140-163.: <http://revistamedicina.net/ojsanm/index.php/Medicina/article/view/109-4>
34. Xing, M. (2010). Prognostic utility of BRAF mutation in papillary thyroid cancer. *Molecular And Cellular Endocrinology*, 321(1), 86-93. doi: 10.1016/j.mce.2009.10.012
35. Lim, H., Devesa, S., Sosa, J., Check, D., & Kitahara, C. (2017). Trends in Thyroid Cancer Incidence and Mortality in the United States, 1974-2013. *JAMA*, 317(13), 1338-1348 doi: 10.1001/jama.2017.2719
36. Olaleye, O., Ekrikpo, U., Moorthy, R., Lyne, O., Wiseberg, J., Black, M., & Mitchell, D. (2010). Increasing incidence of differentiated thyroid cancer in South East England: 1987–2006. *European Archives Of Oto-Rhino-Laryngology*, 268(6), 899-906. doi: 10.1007/s00405-010-1416-7
37. Reynolds, R., Weir, J., Stockton, D., Brewster, D., Sandeep, T., & Strachan, M. (2005). Changing trends in incidence and mortality of thyroid cancer in Scotland. *Clinical Endocrinology*, 62(2), 156-162. doi: 10.1111/j.1365-2265.2004.02187.x

38. Hayashi, Y., Lagarde, F., Tsuda, N., Funamoto, S., Preston, D., & Koyama, K. et al. (2010). Papillary microcarcinoma of the thyroid among atomic bomb survivors. *Cancer*, 116(7), 1646-1655. doi: 10.1002/cncr.24872
39. Romyantsev, P., Saenko, V., Ilyin, A., Stepanenko, V., Romyantseva, U., & Abrosimov, A. et al. (2011). Radiation Exposure Does Not Significantly Contribute to the Risk of Recurrence of Chernobyl Thyroid Cancer. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(2), 385-393. doi: 10.1210/jc.2010-1634
40. Greenspan, B. (2018). Radioiodine Treatment of Well-Differentiated Thyroid Cancer: Balancing Risks and Benefits. *Journal Of Clinical Oncology*, 36(18), 1785-1787. doi: 10.1200/jco.2018.78.6384
41. Pitoia, F., & Miyauchi, A. (2016). 2015 American Thyroid Association Guidelines for Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer and Their Implementation in Various Care Settings. *Thyroid*, 26(2), 319-321. doi: 10.1089/thy.2015.0530
42. Haugen, B. (2016). 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: What is new and what has changed?. *Cancer*, 123(3), 372-381. doi: 10.1002/cncr.30360
43. Van Nostrand, D. (2009). The Benefits and Risks of I-131 Therapy in Patients with Well-Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*, 19(12), 1381-1391. doi: 10.1089/thy.2009.1611
44. Haugen, B., Alexander, E., Bible, K., Doherty, G., Mandel, S., & Nikiforov, Y. et al. (2016). 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American

Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*, 26(1), 1-133. doi: 10.1089/thy.2015.0020

45. Chala, A., Franco, H., Aguilar, C., & Cardona, J. (2010). Estudio descriptivo de doce años de cáncer de tiroides, Manizales, Colombia. *Rev Colomb Cir*, 25, 276-289.
46. Rojas, W., Vivas-Díaz, J. (2011). Cáncer de tiroides: Características clínicas e histopatológicas servicio de endocrinología, Hospital de San José Bogotá DC, 2000-2010. *Repert.med.cir*, 20(3), 177-184.
47. Cuervo, JA., Osorio, K., Romero, AE., Olaya, N. (2013). Caracterización clínica e histopatológica del carcinoma papilar de tiroides en el Instituto Nacional de Cancerología E.S.E., Bogotá-Colombia durante los años 2006 a 2012. *Rev Col Cancerol*, 17(4), 188.
48. Vargas, H., Herrera, J., Meza, I., & Agredo, Delgado, V. (2015). Cáncer de Tiroides e Indicaciones de Tiroidectomía. *Medicina*, 37(2), 109-121.
49. Mantilla-Reinaud A., Vesga-Angarita BE., Insuasty- Enríquez JS., (2006). Registro de cáncer, Unidad de Oncología, Hospital Universitario Ramón González Valencia, Bucaramanga, Colombia (1996 – 1999). *MedUNAB*, 9, 14-19.
50. Rojas-Castillo, JC., Niño, DC., Wandurraga-Sánchez, EA., García, ME., Camacho PA., Roa, JA., Sarmiento, JG. (2015). Descripción de los hallazgos histopatológicos en la terapia inicial del cáncer de tiroides en un centro de referencia en Bucaramanga, Colombia. *Rev ACE*, 2(1): 40-43.

51. Hansen, K., Timp, W., Bravo, H., Sabunciyan, S., Langmead, B., & McDonald, O. et al. (2011). Increased methylation variation in epigenetic domains across cancer types. *Nature Genetics*, 43(8), 768-775. doi: 10.1038/ng.865
52. Furuya, F., Shimura, H., Suzuki, H., Taki, K., Ohta, K., Haraguchi, K., Kobayashi, T. (2004). Histone deacetylase inhibitors restore radioiodine uptake and retention in poorly differentiated and anaplastic thyroid cancer cells by expression of the sodium/iodide symporter thyroid peroxidase and thyroglobulin. *Endocrinology*, 145, 2865-2875.
53. Kondo, Y. (2009). Epigenetic Cross-Talk between DNA Methylation and Histone Modifications in Human Cancers. *Yonsei Medical Journal*, 50(4), 455. <http://doi.org/10.3349/ymj.2009.50.4.455>
54. Pugliese, M., Fortunati, N., Germano, A., Asioli, S., Marano, F., Palestini, N., Catalano, M. G. (2013). Histone Deacetylase Inhibition Affects Sodium Iodide Symporter Expression and Induces ¹³¹I Cytotoxicity in Anaplastic Thyroid Cancer Cells. *Thyroid*, 23(7), 838-846. <http://doi.org/10.1089/thy.2012.0359>
55. Vu-Phan, D., & Koenig, R. J. (2014). Genetics and epigenetics of sporadic thyroid cancer. *Mol Cell Endocrinol*, 386(1-2), 55-66. doi: 10.1016/j.mce.2013.07.030
56. Russo, D., Damante, G., Puxeddu, E., Durante, C., & Filetti, S. (2011). Epigenetics of thyroid cancer and novel therapeutic targets. *Journal of Molecular Endocrinology*, 46(3), R73-R81. <http://doi.org/10.1530/JME-10-0150>
57. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual and the Future of TNM. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2010;17(6):1471–4. Available from: <http://www.springerlink.com/index/10.1245/s10434-010-0985-4>

58. Guth S, Theune U, Aberle J, Galach A, Bamberger CM. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination. *Eur J Clin Invest.* 2009;39(8):699–706.
59. Aschebrook-Kilfoy, B., Grogan, R., Ward, M., Kaplan, E., & Devesa, S. (2013). Follicular Thyroid Cancer Incidence Patterns in the United States, 1980–2009. *Thyroid*, 23(8), 1015-1021. doi: 10.1089/thy.2012.0356
60. Uribe Pérez, C., Serrano Gómez, S., & Hormiga Sánchez, C. (2018). Incidencia y mortalidad por cáncer en Bucaramanga, Colombia. 2008-2012. *Colombia Médica*, 49(1), 73-80.
61. Bogdanova, T., Zurnadzhy, L., Greenebaum, E., McConnell, R., Robbins, J., & Epstein, O. et al. (2006). A cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chernobyl accident. *Cancer*, 107(11), 2559-2566. doi: 10.1002/cncr.22321
62. Fagin, J. (2004). How thyroid tumors start and why it matters: kinase mutants as targets for solid cancer pharmacotherapy. *Journal Of Endocrinology*, 183(2), 249-256. doi: 10.1677/joe.1.05895
63. Kondo, T., Ezzat, S., & Asa, S. (2006). Pathogenetic mechanisms in thyroid follicular-cell neoplasia. *Nature Reviews Cancer*, 6(4), 292-306. doi: 10.1038/nrc1836
64. Suh, C., Baek, J., Choi, Y., & Lee, J. (2016). Performance of CT in the Preoperative Diagnosis of Cervical Lymph Node Metastasis in Patients with Papillary Thyroid Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal Of Neuroradiology*, 38(1), 154-161. doi: 10.3174/ajnr.a4967

65. Ahn, J., Lee, J., Yi, J., Shong, Y., Hong, S., & Lee, D. et al. (2008). Diagnostic Accuracy of CT and Ultrasonography for Evaluating Metastatic Cervical Lymph Nodes in Patients with Thyroid Cancer. *World Journal Of Surgery*, 32(7), 1552-1558. doi: 10.1007/s00268-008-9588-7
66. Noguchi, S., Noguchi, A., & Murakami, N. (1970). Papillary carcinoma of the thyroid I. Developing pattern of metastasis. *Cancer*, 26(5), 1053-1060. doi: 10.1002/1097-0142(197011)26:5<1053::aid-cnrcr2820260513>3.0.co;2-x
67. Anda, E., Pineda, J., Toni, M., & Galofré, J. (2016). Enfermedad nodular tiroidea. *Medicine - Programa De Formación Médica Continuada Acreditado*, 12(13), 713-721. doi: 10.1016/j.med.2016.06.001
68. Hegedüs, L.(2004).The Thyroid Nodule. *N Engl J Med* 351(17):1764–71. Doi: 10.1056/NEJMcp031436
69. Kwak, J., Han, K., Yoon, J., Moon, H., Son, E., & Park, S. et al. (2011). Thyroid Imaging Reporting and Data System for US Features of Nodules: A Step in Establishing Better Stratification of Cancer Risk. *Radiology*, 260(3), 892-899. doi: 10.1148/radiol.11110206
70. Velasco L, S., Solar G, A., Cruz O, F., Quintana F, J., León R, A., Mosso G, L., & Fardella, C. (2007). Tiroglobulina y sus limitaciones en el seguimiento del carcinoma diferenciado del tiroides: Report of two cases. *Revista Médica De Chile*, 135(4). doi: 10.4067/s0034-98872007000400014
71. Nixon, I., Witcher, M., Palmer, F., Shaha, A., Shah, J., Patel, S., & Ganly, I. (2012). The Impact of Distant Metastases at Presentation on Prognosis in

Patients Differentiated Carcinoma of the Thyroid Gland. *Thyroid*, 120514113505007. doi: 10.1089/thy.2011-0535

72. Henriques de Figueiredo, B., Godbert, Y., Soubeyran, I., Carrat, X., Lagarde, P., & Cazeau, A. et al. (2014). Brain Metastases from Thyroid Carcinoma: A Retrospective Study of 21 Patients. *Thyroid*, 24(2), 270-276. doi: 10.1089/thy.2013.0061
73. Elisei, R., Agate, L., Viola, D., Matrone, A., Biagini, A., & Molinaro, E. (2014). How to Manage Patients with Differentiated Thyroid Cancer and a Rising Serum Thyroglobulin Level. *Endocrinology And Metabolism Clinics Of North America*, 43(2), 331-344. doi: 10.1016/j.ecl.2014.02.002
74. Ilgan, S., Karacalioglu, A., Atac, G., Arslan, N., Ozturk, E., & Gunalp, B. et al. (2004). Iodine-131 treatment and high-resolution CT: results in patients with lung metastases from differentiated thyroid carcinoma. *European Journal Of Nuclear Medicine And Molecular Imaging*, 31(6), 825-830. doi: 10.1007/s00259-004-1460-x
75. Ota, N., Kato, K., Iwano, S., Ito, S., Abe, S., & Fujita, N. et al. (2014). Comparison of 18 F-fluoride PET/CT, 18F-FDG PET/CT and bone scintigraphy (planar and SPECT) in detection of bone metastases of differentiated thyroid cancer: a pilot study. *The British Journal Of Radiology*, 87(1034), 20130444. doi: 10.1259/bjr.20130444
76. Ito, S., Kato, K., Ikeda, M., Iwano, S., Makino, N., & Tadokoro, M. et al. (2007). Comparison of 18F-FDG PET and Bone Scintigraphy in Detection of Bone Metastases of Thyroid Cancer. *Journal Of Nuclear Medicine*, 48(6), 889-895. doi: 10.2967/jnumed.106.039479

77. Salvatori, M., Biondi, B., & Rufini, V. (2015). IMAGING IN ENDOCRINOLOGY: 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography/computed tomography in differentiated thyroid carcinoma: clinical indications and controversies in diagnosis and follow-up. *European Journal Of Endocrinology*, 173(3), R115-R130. doi: 10.1530/eje-15-0066
78. Leboulleux, S., Schroeder, P., Schlumberger, M., & Ladenson, P. (2007). The role of PET in follow-up of patients treated for differentiated epithelial thyroid cancers. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*, 3(2), 112-121. doi: 10.1038/ncpendmet0402
79. Deandreis, D., Al Ghuzlan, A., Leboulleux, S., Lacroix, L., Garsi, J., & Talbot, M. et al. (2010). Do histological, immunohistochemical, and metabolic (radioiodine and fluorodeoxyglucose uptakes) patterns of metastatic thyroid cancer correlate with patient outcome?. *Endocrine Related Cancer*, 18(1), 159-169. doi: 10.1677/erc-10-0233
80. Robbins, R., Wan, Q., Grewal, R., Reibke, R., Gonen, M., & Strauss, H. et al. (2006). Real-Time Prognosis for Metastatic Thyroid Carcinoma Based on 2-[18F]Fluoro-2-Deoxy-d-Glucose-Positron Emission Tomography Scanning. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91(2), 498-505. doi: 10.1210/jc.2005-1534
81. Olaleye, O., Ekrikpo, U., Moorthy, R., Lyne, O., Wiseberg, J., Black, M., & Mitchell, D. (2010). Increasing incidence of differentiated thyroid cancer in South East England: 1987–2006. *European Archives Of Oto-Rhino-Laryngology*, 268(6), 899-906. doi: 10.1007/s00405-010-1416-7
82. Reynolds, R., Weir, J., Stockton, D., Brewster, D., Sandeep, T., & Strachan, M. (2005). Changing trends in incidence and mortality of thyroid cancer in

Scotland. *Clinical Endocrinology*, 62(2), 156-162. doi: 10.1111/j.1365-2265.2004.02187.x

83. SPECKER, B., HO, M., SPERLING, M., LADENSON, P., & ROSS, D. et al. (1998). Thyrotropin Suppression and Disease Progression in Patients with Differentiated Thyroid Cancer: Results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry. *Thyroid*, 8(9), 737-744. doi: 10.1089/thy.1998.8.737
84. Carhill, A., Litofsky, D., Ross, D., Jonklaas, J., Cooper, D., & Brierley, J. et al. (2015). Long-Term Outcomes Following Therapy in Differentiated Thyroid Carcinoma: NTCTCS Registry Analysis 1987–2012. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 100(9), 3270-3279. doi: 10.1210/jc.2015-1346
85. Biondi, B., & Cooper, D. (2010). Benefits of Thyrotropin Suppression Versus the Risks of Adverse Effects in Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*, 20(2), 135-146. doi: 10.1089/thy.2009.0311
86. Eisenhauer, E., Therasse, P., Bogaerts, J., Schwartz, L., Sargent, D., & Ford, R. et al. (2009). New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal Of Cancer*, 45(2), 228-247. doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026
87. R. Shaha, A., P. Shah, J., & R. Loree, T. (1997). Differentiated thyroid cancer presenting initially with distant metastasis. *The American Journal Of Surgery*, 174(5), 474-476. doi: 10.1016/s0002-9610(97)00158-
88. Cady B., Rossi R. (1988) An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery*, 104:947–953. doi: 10.1067/msy.1998.93106

89. Cooper, D., Doherty, G., Haugen, B., Kloos, R., Lee, S., & Mandel, S. et al. (2009). Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*, 19(11), 1167-1214. doi: 10.1089/thy.2009.0110
90. Watkinson, J. (2004). The British Thyroid Association guidelines for the management of thyroid cancer in adults. *Nuclear Medicine Communications*, 25(9), 897-900. doi: 10.1097/00006231-200409000-00006
91. Pacini, F., Schlumberger, M., Dralle, H., Elisei, R., Smit, J., Wiersinga, W. (2006). European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *European Journal Of Endocrinology*, 154(6), 787-803. doi: 10.1530/eje.1.02158
92. Riesco-Eizaguirre, G., Gutiérrez-Martínez, P., García-Cabezas, M., Nistal, M., & Santisteban, P. (2006). The oncogene BRAFV600E is associated with a high risk of recurrence and less differentiated papillary thyroid carcinoma due to the impairment of Na⁺/I⁻ targeting to the membrane. *Endocrine-Related Cancer*, 13(1), 257-269. doi: 10.1677/erc.1.01119
93. Lin, J. (1999). Prognostic variables of papillary and follicular thyroid carcinoma patients with lymph node metastases and without distant metastases. *Endocrine Related Cancer*, 6(1), 109-115. doi: 10.1677/erc.0.0060109
94. R. Shaha, A., P. Shah, J., & R. Loree, T. (1997). Differentiated thyroid cancer presenting initially with distant metastasis. *The American Journal Of Surgery*, 174(5), 474-476. doi: 10.1016/s0002-9610(97)00158-x

95. Mihailovic, J., Stefanovic, L., Malesevic, M., Erak, M., & Tesanovic, D. (2009). Metastatic differentiated thyroid carcinoma: clinical management and outcome of disease in patients with initial and late distant metastases. *Nuclear Medicine Communications*, 30(7), 558-564. doi: 10.1097/mnm.0b013e32832cc2ab
96. Haq, M., & Harmer, C. (2005). Differentiated thyroid carcinoma with distant metastases at presentation: prognostic factors and outcome. *Clinical Endocrinology*, 63(1), 87-93. doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02304.x
97. Massin, J., Savoie, J., Garnier, H., Guiraudon, G., Leger, F., & Bacourt, F. (1984). Pulmonary metastases in differentiated thyroid carcinoma. Study of 58 cases with implications for the primary tumor treatment. *Cancer*, 53(4), 982-992. doi: 10.1002/1097-0142(19840215)53:4<982::aid-cnrcr2820530427>3.0.co;2-e
98. Pitoia, F., Bueno, F., & Cross, G. (2014). Long-Term Survival and Low Effective Cumulative Radioiodine Doses to Achieve Remission in Patients With ¹³¹Iodine-Avid Lung Metastasis From Differentiated Thyroid Cancer. *Clinical Nuclear Medicine*, 39(9), 784-790. doi: 10.1097/rlu.0000000000000507
99. Mihailovic, J., Stefanovic, L., Malesevic, M., Erak, M., & Tesanovic, D. (2009). Metastatic differentiated thyroid carcinoma: clinical management and outcome of disease in patients with initial and late distant metastases. *Nuclear Medicine Communications*, 30(7), 558-564. doi: 10.1097/mnm.0b013e32832cc2ab
100. Cho, S., Choi, H., Yeom, G., Lim, J., Moon, J., & Park, D. et al. (2014). Long-Term Prognosis of Differentiated Thyroid Cancer with Lung Metastasis in Korea and Its Prognostic Factors. *Thyroid*, 24(2), 277-286. doi: 10.1089/thy.2012.0654

101. Deandreis, D., Al Ghuzlan, A., Leboulleux, S., Lacroix, L., Garsi, J., & Talbot, M. et al. (2010). Do histological, immunohistochemical, and metabolic (radioiodine and fluorodeoxyglucose uptakes) patterns of metastatic thyroid cancer correlate with patient outcome?. *Endocrine Related Cancer*, 18(1), 159-169. doi: 10.1677/erc-10-0233
102. Miyauchi, A., Kudo, T., Miya, A., Kobayashi, K., Ito, Y., & Takamura, Y. et al. (2011). Prognostic Impact of Serum Thyroglobulin Doubling-Time Under Thyrotropin Suppression in Patients with Papillary Thyroid Carcinoma Who Underwent Total Thyroidectomy. *Thyroid*, 21(7), 707-716. doi: 10.1089/thy.2010.0355.
103. Lin JD, Chao TC, Chou SC, et al. Papillary thyroid carcinomas with lung metastases. *Thyroid* 2004;14:1091–6
104. Leite AK, Kulcsar MA, de Godoi Cavalheiro B, de Mello ES, Alves VA, Cernea CR, Matos LL. DEATH RELATED TO PULMONARY METASTASIS IN PATIENTS WITH DIFFERENTIATED THYROID CANCER. *Endocr Pract*. 2017 Jan;23(1):72-78
105. Boria, A.J., Perez-Torres, C.J. Minimal difference between fractionated and single-fraction exposure in a murine model of radiation necrosis. *Radiat Oncol* **14**, 144 (2019).
106. Zitvogel L, Kepp O, Senovilla L, Menger L, Chaput N, Kroemer G: **Immunogenic tumor cell death for optimal anticancer therapy: the calreticulin exposure pathway.** *Clin Cancer Res* 2010, **16**: 3100-3104. 10.1158/1078-0432.CCR-09-2891

107. Rubner, Y., Muth, C., Strnad, A. *et al.* Fractionated radiotherapy is the main stimulus for the induction of cell death and of Hsp70 release of p53 mutated glioblastoma cell lines. *Radiat Oncol* **9**, 89 (2014).
108. Terashima, S., Hosokawa, Y., Tsuruga, E., Mariya, Y., & Nakamura, T. (2017). Impact of time interval and dose rate on cell survival following low-dose fractionated exposures. *Journal of radiation research*, *58*(6), 782–790.
109. Adamczewski, Z., Stasiołek, M., Karwowski, B., Dedecjus, M., Orszulak-Michalak, D., Merez, A., Śliwka, P. W., Puła, B., & Lewiński, A. (2015). The Effect of Diagnostic Absorbed Doses from ¹³¹I on Human Thyrocytes in Vitro. *International journal of molecular sciences*, *16*(7), 14608–14622.
110. Brassard M, Borget I, Edet-Sanson A, et al. Long-term follow-up of patients with papillary and follicular thyroid cancer: a prospective study on 715 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;*96*:1352–9.
111. Heemstra KA, Liu YY, Stokkel M, et al. Serum thyroglobulin concentrations predict disease-free remission and death in differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol* 2007;*66*:58–64.
112. Nixon IJ, Whitcher MM, Palmer FL, et al. The impact of distant metastases at presentation on prognosis in patients with differentiated carcinoma of the thyroid gland. *Thyroid* 2012;*22*:884–9
113. Li YR, Chen ST, Hsueh C, Chao TC, Ho TY, Lin JD. Risk factors of distant metastasis in the follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *J Formos Med Assoc.* 2016 Aug;*115*(8):665-71.

17 ANEXOS

ANEXO 1. VARIABLES DEL ESTUDIO.

Variable	Definición Conceptual	Función	Clasificación	Escala	Valores
Edad	Tiempo de vida de la persona	Independiente	Cuantitativa continua	Razón discreta	Cualquier número entero
Sexo	Fenotipo sexual del paciente.	Independiente	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1.Femenino 2.Masculino
Estrato socioeconómico	Medición indirecta de recursos económicos del paciente.	Independiente	Cualitativo	Ordinal	1-6
Escolaridad	Nivel alcanzado en periodo estudiantil.	Independiente	Cualitativo	Nominal no dicotómica politómica	1. Ninguno 2. Preescolar 3. Primaria 4. Secundaria y media 5. Técnico/ tecnológico 6. Profesional 7. postgrado
Histología	Establecer las características Histopatológicas	Dependiente	Cualitativa	Nominal no dicotómica politómica	1.Micro Tumor papilar 2.Microcarcinoma papilar 3.Variante folicular 4.Ca papilar Variante celula alta 5. Ca papilar Variante celular 6.Ca papilar Variante solida 7. Ca papilar Variante esclerosante difusa 8. Ca papilar variante oncocítica(células hurtle) 9. Ca papilar Variante warthin like

					10. Ca papilar Variante célula clara 11. Ca papilar Variante cribiforme morular 12. Ca papilar características prominentes en tachuela 13. Carcinoma papilar con estroma fascitis like 14. Ca folicular 15. otros
Tipo de cirujano	Especialidad del médico cirujano que realizó el procedimiento quirúrgico	Independiente	Cualitativa	Nominal no dicotómica politómica	1. Cirujano de cabeza y cuello 2. Cirujano Endocrinólogo 3. cirujano general 4: otra
Valor TSH Pre ablativo	Valor TSH Pre ablativo	Dependiente	Cuantitativa	continua de razón	Número decimal
Estimulación de TSH	Método de estimulación de TSH previo a tratamiento con [131I]Nal	Dependiente	Cualitativa	Nominal dicotómica	1. Suspensión de Levotiroxina 2. Tsh recombinante
Tg pre ablativo	Valor sérico de tiroglobulina en ng/dl en el momento previo a la terapia con [131I]Nal	Dependiente	Cuantitativa	continua de razón	Número decimal
Tg post ablativo	Valor sérico de tiroglobulina en ng/dl I en el momento previo a la terapia con [131I]Nal	Dependiente	Cuantitativa	continua de razón	Número decimal
Etapa P	Etapa P en La clasificación TNM	Dependiente	Cualitativa	Nominal no dicotómica politómica	1. T1 2. T2 3. T3 4. T4

Etapa N	Etapa P en La clasificación TNM	Dependiente	Cualitativa	Nominal no dicotómica politómica	1. N0 2. N1 3. N2
Localización De enfermedad	Localización anatómica de la lesiones metástasis previas a la terapia	Dependiente	Cualitativa	Nominal no dicotómica politómica	1: Ganglionar mediastinal 2: Metástasis pulmonar 3: Hueso 4: Otra
Localización Persistente	Localización anatómica de la lesión de persistencia de la enfermedad posterior a la terapia	Dependiente	Cualitativa	Nominal no dicotómica politómica	1: Ganglionar mediastinal 2: Metástasis pulmonar 3: Hueso 4: Otra
Tamaño de las lesiones	Tamaño de las lesiones pulmonares	Dependiente	Cualitativa	Nominal dicotómica	1.No visible o micronódulos (<1 cm) 2.Macronódulos pulmonares (>1 cm 3. macro y micronodular
Tiempo en meses desde la cirugía a la primera terapia con ¹³¹ I	Tiempo en meses desde la cirugía a la primera terapia con [131I]NaI	Dependiente	Cualitativa	Razón discreta	Cualquier número entero
Dosis de ¹³¹ I	Actividad acumulada de [131I]NaI	Dependiente	Cuantitativa	Razón discreta	Cualquier número entero
Número de Dosis de ¹³¹ I	Número de Dosis total recibida de [131I]NaI y de ¹³¹ I	Dependiente	Cuantitativa	Razón discreta	Cualquier número entero

Respuesta estructural posterior a la terapia Rastreo ¹ ₃₁	Respuesta estructural (Evidencia o no de zonas captantes fuera del lecho tiroideo) según la clasificación ATA a los 6 y 12 meses posterior a la terapia con [¹³¹ I]NaI	Dependiente	Cualitativa	Nominal no dicotómica politómica	1. Remisión completa 2. remisión parcial 3. estable 4. progresión
Tg preAblativa	Valor sérico de tiroglobulina en ng/dl preablative	Dependiente	Cuantitativa	continua de razón	Número decimal
Tg postAblativa	Valor sérico de tiroglobulina en ng/dl postablative	Dependiente	Cuantitativa	continua de razón	Número decimal
No. de muertes	Estado al final del estudio, no. de muertes	Dependiente	Cuantitativa continua	Razón discreta	Cualquier número entero
Periodo de muerte	Periodo de muerte	Dependiente	Cualitativa	Nominal no dicotómica politómica	1. 1 mes 2. 3 meses 3. 6 meses 4. 1 año

ANEXO 2. APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA, INVESTIGACIÓN DE LA CLÍNICA FOSCAL.



FUNDACIÓN OFTALMOLÓGICA DE SANTANDER
FOSCAL
NIT 890.205.361-4
Comité de Ética en Investigación CEI-FOSCAL

Floridablanca, 17 de Mayo de 2019

Doctora
Liliana Patricia Torres Agredo
Investigador Principal

De nuestra consideración:

En Floridablanca, a los 17 días del mes de Mayo de 2019, el CEI FOSCAL se reunió en sesión ordinaria dando cumplimiento a lo dispuesto en el ESTATUTO del Comité de Ética de la Investigación en el "ARTÍCULO 10. CONFORMACION.: que expresa: "El CEI-FOSCAL estará integrado por un grupo multidisciplinario de ocho miembros"; en el "ARTICULO 20". QUÓRUM: Para que exista quórum decisorio se debe cumplir los siguientes criterios: a) Contar con mínimo cinco miembros del comité b) Estar presente, al menos, un miembro no vinculado laboralmente a la FOSCAL. c) Estar presente, al menos, un miembro no experto en el área de investigación clínica. d) Estar presente el Presidente del Comité, o el Vicepresidente. e) Estar presente, al menos, un miembro médico. f) Estar presente, al menos, un miembro no científico. g) Estar presente, al menos, el Representante de la comunidad. e) Las discusiones y deliberaciones de cada sesión se documentarán en el acta de sesión que estará a disposición de los entes regulatorios y auditorias de los patrocinadores. f) Solamente los miembros del CEI-FOSCAL que participen en la revisión y discusión deberán dar su opinión y/o asesoramiento y documentarán su presencia firmando las actas y en el numeral que define el Quórum decisorio cuando se cumplan los siguientes criterios: Contar con mínimo cinco miembros del Comité. Estar presente al menos, un miembro no vinculado laboralmente a la FOSCAL, un miembro no experto en el área biomédica, y un miembro con experiencia en investigación en salud." y en su "ARTÍCULO 21o. MECANISMO DE LAS DECISIONES: Las decisiones del CEI-FOSCAL se tomarán preferencialmente por consenso, y ocasionalmente por mayoría absoluta de votos, requiriéndose en esta situación del voto favorable del experto en investigaciones biomédicas y del representante no vinculado a la FOSCAL, contando con el quórum para sesionar de la mitad más uno de los miembros, para expedir la aprobación de un estudio."

Asistieron los siguientes miembros activos: CARLOS PAREDES GÓMEZ Médico Salubrista Presidente del Comité, DAISY ALEJANDRA MÉNDEZ CLAVIJO Abogada, ELIZABETH NIÑO MOSQUERA- Enfermera Especialista en Enfermería en Cuidado Crítico, LUZ AMPARO HERNANDEZ DURAN Trabajadora Social –Especialidad en Gestión Humana - Representante de la Comunidad, GLORIA PATRICIA RUEDA CARREÑO – Odontóloga con Master Universitario en Bioética, SERGIO SERRANO GÓMEZ - Médico Epidemiólogo, Vicepresidente (E) y Representante de la Comunidad, para desarrollar el orden del día 17 Mayo de 2019, y procedieron a revisar el **Estudio:** "Factores asociados a remisión imagenología funcional completa en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides tratados con yodo radioactivo para manejo de metastasis pulmonares" Investigador Principal Dra. Liliana Patricia Torres Agredo, UNAB, se desarrolla en la Fundación Oftalmológica de Santander -FOSCAL;

- Aval del Centro de Investigaciones FOSCAL
- Aval de la universidad
- Hoja de vida del director del proyecto Dra. Tatiana Morales Avellaneda
- Hoja de vida Investigador Principal Liliana Patricia Torres Agredo
- Protocolo

El CEI-FOSCAL revisa la documentación presentada se registra en el Acta No. 15 del 17 de Mayo de 2019 y de acuerdo se decide dar por **APROBADO**;

- ✓ Aval del Centro de Investigaciones FOSCAL
- ✓ Aval de la universidad
- ✓ Hoja de vida del director del proyecto Dra. Tatiana Morales Avellaneda

Calle 158 No. 20-95 Cañaveral Teléfono 7000300 Ext: 6237 correo electrónico comite.etica.foscal@gmail.com
Floridablanca Santander.



FUNDACIÓN OFTALMOLÓGICA DE SANTANDER
FOSCAL
NIT 890.205.361-4
Comité de Ética en Investigación CEI-FOSCAL

- ✓ Hoja de vida Investigador Principal Liliana Patricia Torres Agredo
- ✓ Protocolo

Atentamente,

CARLOS PAREDES GÓMEZ
Presidente CEI-FOSCAL

Floridablanca, 26 de abril del 2019

Doctora
LILIANA PATRICIA TORRES AGREDO
Investigadora Principal

Director del trabajo de grado
Dra. TATIANA MORALES AVELLANEDA

Asunto: 014-19. FACTORES ASOCIADOS A REMISIÓN IMAGENOLÓGICA FUNCIONAL COMPLETA EN PACIENTES CON CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES TRATADOS CON YODO RADIATIVO PARA MANEJO DE METÁSTASIS PULMONARES.

Un cordial saludo.

El Cáncer Diferenciado de Tiroides, es la neoplasia endocrina maligna más frecuente en el mundo y constituye un 1- 2 % de todos los cánceres. Existe un subgrupo de pacientes (7%) que presentan metástasis a distancia, siendo el pulmón el sitio más frecuente. Varios de los estudios retrospectivos han demostrado que los factores pronósticos para la supervivencia y la respuesta al tratamiento de los CDT metastásicos incluyen: la edad al momento del diagnóstico, la variante histológica del tumor, localización de la metástasis y la avidéz por el ¹³¹I. El propósito del trabajo es determinar los factores asociados a remisión imagenológica funcional completa mediante los hallazgos del RCT- 131I de los pacientes con CDT metastásico a pulmón tratados con 131I

Posterior a la evaluación técnica y científica del estudio en referencia, hemos considerado que cumple con los criterios necesarios para lograr el desarrollo de los objetivos propuestos en la investigación. Adicionalmente, se solicita formalmente que, en los procesos de divulgación de la investigación, la Fundación Oftalmológica de Santander – FOSCAL figure como centro de enrolamiento.

Es importante resaltar que, para poder iniciar con el desarrollo del estudio, se debe contar con el aval del Comité de Ética en Investigación Institucional, lo cual garantizará la protección y el bienestar de los participantes en la investigación dentro del marco normativo colombiano.

Sin otro particular,

Prof. PATRICIO LÓPEZ JARAMILLO MD, PhD.
Director
Dirección de Investigaciones, Desarrollo e Innovación Tecnológica

ANEXO 3. CARTA DE AUTORIZACIÓN DE DIRECTOR DE TESIS

