UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA

Facultad de Medicina

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS SOCIOSANITARIAS Y RADIOLOGÍA Y MEDICINA FÍSICA

TESIS DOCTORAL

Tirotropina alfa recombinante como método de estimulación en la ablación del Carcinoma Diferenciado de Tiroides

Directores:

Profª Dra. María Martínez Paredes

Dr. Juan Antonio Vallejo Casas

Luisa Mª Mena Bares

Córdoba, 2011

TITULO: *Tirotropina alfa recombinante como método de estimulación en la ablación del Carcinoma Diferenciado de Tiroides*

AUTOR: *Luisa María Mena Bares*

© Edita: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Córdoba. 2011
Campus de Rabanales
Ctra. Nacional IV, Km. 396 A
14071 Córdoba

www.uco.es/publicaciones
publicaciones@uco.es

ISBN-13: 978-84-694-5931-7

Prof.ª Dra. María Martínez Paredes
RADIOLOGIA Y MEDICINA FISICA
FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA

MARÍA MARTÍNEZ PAREDES, PROFESORA TITULAR DE RADILOGÍA Y MEDICINA FÍSICA, ADSCRITA AL DEPARTAMENTO DE CIENCIAS SOCIOSANITARIAS Y RADIOLOGIA Y MEDICINA FÍSICA DE LA UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA

INFORMA:

Que Dña. Luisa María Mena Bares, ha desarrollado bajo mi dirección el trabajo cuya Memoria presenta para optar al Grado de Doctor en Medicina, con el título: "**TIROTROPINA ALFA RECOMBINANTE COMO MÉTODO DE ESTIMULACIÓN EN LA ABLACIÓN DEL CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES".**

Dicho trabajo ha seguido una sistemática de elaboración, en tiempo, forma y contenido según el proyecto inicial. Se ha concluido con el mejor aprovechamiento, por lo que examinado y revisado, se encuentra conforme para su presentación y defensa ante el Tribunal que a tal efecto se designe.

Y para que conste y surta efectos, firma el presente informe en Córdoba, a tres de mayo de dos mil once.

Profª. Dra. María Martínez Paredes

Prof.ª Dra. María Martínez Paredes
RADIOLOGIA Y MEDICINA FISICA
FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA

JUAN ANTONIO VALLEJO CASAS, DOCTOR EN MEDICINA, FACULTATIVO ESPECIALISTA DE ÁREA DE MEDICINA NUCLEAR DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO REINA SOFÍA .

INFORMA:

Que Dña. Luisa María Mena Bares, ha desarrollado bajo mi dirección el trabajo cuya Memoria presenta para optar al Grado de Doctor en Medicina, con el título: "**TIROTROPINA ALFA RECOMBINANTE COMO MÉTODO DE ESTIMULACIÓN EN LA ABLACIÓN DEL CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES".**

Dicho trabajo ha seguido una sistemática de elaboración, en tiempo, forma y contenido según el proyecto inicial. Se ha concluido con el mejor aprovechamiento, por lo que examinado y revisado, se encuentra conforme para su presentación y defensa ante el Tribunal que a tal efecto se designe.

Y para que conste y surta efectos, firma el presente informe en Córdoba, a tres de mayo de dos mil once.

Dr. Juan Antonio Vallejo Casas

AGRADECIMIENTOS

A mi director de tesis, el Dr. Juan Antonio Vallejo Casas, por su entrega y dedicación absoluta. Gracias por los años de conocimiento empleados en mi formación y por toda la confianza depositada en mí desde el primer momento.

A la Profesora. María Martínez Paredes, igualmente directora de esta tesis, por su incondicional apoyo y dedicación durante todas las fases de este trabajo.

A todo el personal de la Unidad de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Reina Sofía, en especial a Estefanía, por sus constantes muestras de interés y colaboración.

A todos mis amigos, por dedicarme siempre un minuto de su tiempo, por su interés en mi trabajo y por confiar siempre en mí.

Por último, a mis padres, hermano y a Juanma, por su entrega y apoyo, dándome en todo momento, la dedicación, comprensión y cariño que he necesitado.

A mis abuelos

Juan y Luisa

ÍNDICE

ÍNDICE GENERAL II-VI
ÍNDICE DE TABLAS VII-VIII
ÍNDICE DE FIGURAS IX-X
ACRÓNIMOS XI-XII

ÍNDICE GENERAL

1.-INTRODUCCIÓN…….1-59
1.- GLÁNDULA TIROIDES…….2-4
1.1.- Función y Control Tiroideo……...3-4
1.2.- Patología Tiroidea…….4

2.- CÁNCER DE TIROIDES……...……...4-26
2.1.- Genética y Bases Moleculares del Cáncer de Tiroides……...8-10
2.2.- Factores de Riesgo del Cáncer de Tiroides……...10-11
2.3.- Diagnóstico del Cáncer de Tiroides……..11-16
2.4.- Clínica del Carcinoma Diferenciado de Tiroides……...16
2.5.- Tratamiento del Carcinoma Diferenciado de Tiroides……..17-21
2.5.1.-Cirugía…….17-20
2.5.1.1.- Tiroidectomía……...17-19
2.5.1.2.- Linfadenectomía……..19-20
2.5.2.-Tratamiento médico sustitutivo……...……..21
2.6.- Estadificación y Pronóstico del Carcinoma Diferenciado de Tiroides..21-26

3.- ABLACIÓN DE RESTOS TIROIDEOS CON ^{131}I…….27-40
3.1.- Dosis Ablativa de ^{131}I……....30-31
3.2.- Efectos Secundarios Derivados del Tratamiento con ^{131}I……..…31-32
3.3.- Estimulación de TSH. Evolución Histórica……...……...33-37
3.3.1.- Estimulación Endógena: Deprivación Hormonal……..…....33-35
3.3.2.- Estimulación Exógena con rhTSH…….……35-37
3.4.- Utilidad del Rastreo Corporal con ^{131}I Preablación y Postoblación.....38-40
3.4.1.- RCT preablación…….38-39
3.4.2.- RCT postoblación……...…39-40

4.- SEGUIMIENTO Y CONTROL DE LA ENFERMEDAD……..…40-59
4.1.- Valores de Tiroglobulina y Anticuerpos Anti-Tiroglobulina…...…...41-43
4.2.- Ecografía Cervical……..…43
4.3.- Rastreo Corporal Diagnóstico con ^{131}I ……...……..43-44
4.4.- Algoritmo de Seguimiento……44-45
4.5.- Diagnóstico y Pronóstico de las Metástasis Locorregionales y a Distancia…….....45-47
4.6.- Tratamiento de la Enfermedad Residual/Persistente y Metastásica…..47-53
4.6.1.- Tratamiento de las metástasis locorregionales……..…48-49
4.6.2.- Tratamiento de las metástasis a distancia……..……..49-52
4.6.3.- Otras opciones terapéuticas……52-53
4.7.- Manejo de los Pacientes con Niveles Elevados de Tg y RCT sin Evidencia de Enfermedad…….53-59
4.7.1.- Utilidad de los estudios PET-FDG ……....56-59

2.- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS……60-61
1.- HIPÓTESIS……...……61
2.- OBJETIVOS……..61
2.1.- Objetivo Principal……...61
2.2.- Objetivos Secundarios……61

3.- MATERIAL Y MÉTODOS……..…62-75
1.- METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN……63-72
1.1.- Diseño……63
1.2.- Ámbito……63
1.2.1.- Geográfico……63
1.2.2.- Temporal……..63
1.3.- Población de Estudio……63-64
1.3.1.- Criterios de inclusión……..63-64
1.3.2.- Criterios de exclusión……..64
1.3.3.- Población diana……...…64
1.3.4.- Población accesible……..64
1.4.- Protocolo de Estudio……64-65

1.4.1.- Flujo de pacientes……...…….64
1.4.2.- Procedimiento del tratamiento ablativo y seguimiento……65
1.5.- Estimulación de la TSH…….65-66
1.5.1.- Estimulación con rhTSH……65-66
1.5.2.- Estimulación con deprivación hormonal…….66
1.6.- Administración de Dosis de ^{131}I y Estadificación de la Enfermedad Local…….……66-69
1.6.1.- Administración de la dosis de ^{131}I……..……..66
1.6.2.- Rastreo corporal con ^{131}I…….67-69
1.6.2.1.- Instrumentación…….....67
1.6.2.2.- Recogida de información……..68
1.6.2.3.- Protocolo de adquisición de imágenes……..68
1.6.2.4.- Interpretación de los resultados…….....68
1.6.3.- Ingreso en la habitación de terapia……...69
1.7.- Determinación y Monitorización Sérica……....69-70
1.8.- Tipo de Análisis de las Variables……..……70-72
2.- FUENTES DE INFORMACIÓN…….72-74
2.1.- Descripción de las Variables…….72-74
2.1.1.- Variables independientes……..……..72-73
2.1.2.- Variables dependientes……74
2.1.3.- Variables resultado: Criterios de certeza…….74
3.- ANÁLISIS DE LOS DATOS…….....74
3.1.- Estadística Descriptiva……...74
3.2.- Estadística Analítica……..74-75

4.- RESULTADOS……..….76-99
1.- ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO. CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR……..……77-81
1.1.- Indicaciones de la Ablación y del Tratamiento con ^{131}I……..……...77
1.2.- Efectos Secundarios tras la Estimulación de TSH……...….77-78
1.3.- Edad……...78-79
1.4.- Género…….79
1.5.- Tipo Histológico……....79-80

1.6.- Tamaño del Tumor……....80-81
2.- TIPIFICACIÓN Y ESTADIFICACIÓN POSTQUIRÚRGICA……..81-84
2.1.- Estadio Tumoral……..……..81-83
2.2.- Multifocalidad……..…….83-84
2.3.- Invasión Vascular……...84
3.- TRATAMIENTO QUIRÚRGICO……...…85-86
3.1.- Tipo y Número de Cirugías Realizadas en la Glándula Tiroides……..85-86
3.2.- Linfadenectomía…….....86
4.- TERAPIA ABLATIVA……....87-89
4.1.- Intervalo de Tiempo entre la Cirugía y la Ablación……...87
4.2.- Administración de Dosis de ^{131}I……...….....88
4.3.- Días de Ingreso……..88-89
4.4.- Complicaciones Durante el Ingreso……89
5.- ANÁLISIS CUANTITATIVO DE LOS VALORES SÉRICOS…….90-92
5.1.- Determinación de Tg……...……..90-91
5.2.- Determinación de AbTg…….……91
5.3.- Determinación de TSH……..….91
5.4.- Determinación de FT4…….....92
6.- VALORACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO ABLATIVO…..92-96
6.1.- Valoración Analítica de la Respuesta al Tratamiento……...92-93
6.2.- Valoración Funcional de la Respuesta al Tratamiento……..93-96
6.2.1.- Análisis visual del RCT……..93-95
6.2.1.1.- Rastreo preablación con ^{131}I……...…….93-94
6.2.1.2.- Rastreo postablación con ^{131}I……94
6.2.1.3.- Rastreo anual de seguimiento con ^{131}I……..95
6.2.2.- Análisis semicuantitativo del RCT…….95-96
6.2.2.1.- Rastreo postablación con ^{131}I……95
6.2.2.2.- Rastreo anual de seguimiento con ^{131}I……..96

7.- RESULTADOS DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO…….96-99
7.1.- Análisis Bivariante……96-97
7.2.- Análisis Multivariante: Regresión Logística…….97-99
7.2.1.- Valoración del resultado estadístico……...98-99

5.- DISCUSIÓN…….……...100-118

1.- ASPECTOS METODOLÓGICOS……..101-102

1.1.- Población…….....101

1.2.- Metodología……..102

2.- RESULTADOS……102-117

2.1.- Estimulación de TSH……...……..103-105

2.2.- Valoración del Tratamiento…….….106-110

2.2.1.- Tratamiento quirúrgico……..….106-107

2.2.2.- Tratamiento ablativo con ^{131}I……..107-110

2.3.- Valoración de la Respuesta al Tratamiento……...110-113

2.3.1.- Respuesta sérica…….….111-112

2.3.2.- Respuesta funcional…….....112-113

2.4.- Análisis Bivariante……113-116

2.5.- Análisis Multivariante……...…116-117

3.- PROPUESTA DE ALGORITMO DE ABLACIÓN Y SEGUIMIENTO EN LOS PACIENTES CON CDT…….……117-118

6.- CONCLUSIONES……...……...119-121

7.- BIBLIOGRAFÍA…….……122-144

8.- ANEXO…….……...145-148

ÍNDICE DE TABLAS

INTRODUCCIÓN		Página
Tabla 1	Clasificación de los tumores tiroideos basada en parámetros histológicos y clínicos	5
Tabla 2	Características ecográficas de los nódulos tiroideos	13
Tabla 3	Clasificación de los pacientes con CDT, según el riesgo	24
Tabla 4	Estadio TNM de los pacientes con CDT	25-26
Tabla 5	Indicaciones del tratamiento con ^{131}I según la asociación americana y europea de tiroides	29
Tabla 6	Indicaciones del tratamiento con 131I en las metástasis locorregionales	48
Tabla 7	Agentes rediferenciadotes en el cáncer de tiroides	56
MATERIAL Y MÉTODOS		Página
Tabla 8	Determinación de variables: método y kit comercial	70
RESULTADOS		Página
Tabla 9	Distribución de la edad de los pacientes estudiados en función del estímulo de la TSH	78
Tabla 10	Distribución de la población según el género y el estímulo de la TSH	79
Tabla 11	Media, rango y desviación típica del tamaño de la lesión primaria medida en mm en los pacientes estudiados en función de los grupos de estimulación de la TSH	81
Tabla 12	Estadiaje TNM del global de pacientes	81
Tabla 13	Estadiaje TNM de los pacientes incluidos en el estudio en función de los grupos de estimulación de la TSH	82
Tabla 14	Distribución de la multifocalidad tumoral en los pacientes en función de los grupos de estimulación de la TSH	84
Tabla 15	Número de intervenciones quirúrgicas realizadas en la glándula tiroides previa al tratamiento ablativo en función de los grupos de estimulación de la TSH	86
Tabla 16	Intervalo de tiempo en días desde la cirugía-ablación en función de la estimulación de la TSH	87
Tabla 17	Intervalo de tiempo en días desde la cirugía-ablación en función de la estimulación de la TSH. Se han eliminado los valores extremos	87
Tabla 18	Tasa de dosis equivalente al alta de los pacientes en función de la estimulación de la TSH	89
Tabla 19	Valores medios, mínimos, máximos y desviación estándar de las determinaciones de Tg basal y estimulada en la albación en función del tipo de estimulación de la TSH	90
Tabla 20	Frecuencia de valores de Tg estimulada detectables y no detectables en función del tipo de estimulación de la TSH	90
Tabla 21	Análisis Chi-Cuadrado de los valores de Tg basal y tras el estímulo de la TSH en el grupo de pacientes rhTSH	91

RESULTADOS		Página
Tabla 22	Análisis Chi-Cuadrado de los valores de Tg estimulada en el tratamiento ablativo y en el seguimiento anual en los dos grupos de pacientes en función del tipo de estimulación de la TSH	93
Tabla 23	Valoración de las captaciones evidenciadas en el RCT postoblación comparadas con las del RCT preablación, en función de la estimulación de la TSH	94
Tabla 24	Localización de las captaciones patológicas en el RCT de seguimiento anual con ^{131}I en función de la estimulación de la TSH	95
Tabla 25	Valoración de la intensidad de las captaciones patológicas en lecho tiroideo observadas en el RCT preablación con ^{131}I en función de la estimulación de la TSH	95
Tabla 26	Distribución de los pacientes respondedores y no respondedores al tratamiento ablativo en función de la comparación de la intensidad de las captaciones patológicas en lecho tiroideo entre el RCT postablación y el de seguimiento	96
Tabla 27	Análisis Chi-Cuadrado de los valores de Tg anual estimulada y RCT en los pacientes de nuestro estudio	97
Tabla 28	Resultados del paso 11 del método Razón de Verosimilitud	98
DISCUSIÓN		Página
Tabla 29	Clasificación del riesgo de recurrencia de los pacientes con CDT según la European Consensus Report	108
Tabla 30	Algoritmo para el tratamiento ablativo y seguimiento de los pacientes con CDT en función del riesgo	108
Tabla 31	Resultados del seguimiento de los pacientes con CDT	115

ÍNDICE DE FIGURAS

INTRODUCCIÓN		Página
Figura 1	Anatomía e histología de la glándula tiroides	3
Figura 2	Esquema de la biología molecular del cáncer de tiroides	8
Figura 3	Diagrama de flujo para la evaluación diagnóstica de los nódulos tiroideos. Consenso Europeo para el manejo de pacientes con CDT	16
Figura 4	Esquema de los niveles ganglionares cerviales y del mediastino superior	20
Figura 5	Esquema del simportador Na/I	27
Figura 6	Protocolo de administración de rhTSH de dos días	36
Figura 7	Esquema de las localizaciones de recurrencia en el lecho tiroideo	40
Figura 8	Diagrama de flujo de seguimiento tras el tratamiento inicial del CDT (cirugía y ablación con radioyodo)	45
Figura 9	Estudio SPECT/TAC, corte coronal y axial, en el que se evidencia un aumento de captación patológico, que la imagen de fusión morfológica-funcional lo localiza en el lóbulo tiroideo derecho	47
Figura 10	Esquema del mecanismo de acción de la ^{18}F-FDG	57
Figura 11	Fenómeno “flip-flop” en el cáncer de tiroides	58
Figura 12	RCT con ^{131}I sin evidencia de enfermedad residual y estudio PET-FDG en el que se observan múltiples afectaciones metastásicas en el territorio cervical y pulmonar	58
MATERIAL Y MÉTODOS		Página
Figura 13	Gammacámara MILLENNIUM MPR (General Electric, GE)	67
Figura 14	Esquema del sistema detector de la gammacámara	67
RESULTADOS		Página
Figura 15	Sintomatología tras la estimulación de la TSH en los dos grupos de pacientes	78
Figura 16	Distribución de la población de estudio por edades	79
Figura 17	Clasificación histológica de los pacientes estudiados en función de los grupos de estimulación de la TSH	80
Figura 18	Distribución de pacientes según el estadio en le momento del diagnóstico	83
Figura 19	Clasificación del estadio tumoral de los pacientes en función de los grupos de estimulación de la TSH	83
Figura 20	Frecuencia de la invasión vascular en función de los grupos de estimulación de la TSH	84
Figura 21	Distribución del tipo de cirugía realizada en los pacientes en función de los dos grupos de estimulación de la TSH	85

RESULTADOS		Página
Figura 22	Linfadenectomía realizada o no en los pacientes en función de los grupos de estimulación de la TSH	86
Figura 23	Media de días de ingreso de los pacientes en nuestra Unidad en función de la estimulación de la TSH	88
Figura 24	Frecuencia de complicaciones durante el ingreso hospitalario en nuestra Unidad en función de la estimulación de la TSH	89
Figura 25	Localización de las captaciones patológicas en el RCT preablación con ^{131}I en función de la estimulación de la TSH	94
DISCUSIÓN		Página
Figura 26	Algoritmo en la ablación de restos tiroideos en pacientes con CDT	117
Figura 27	Algoritmo de seguimiento en pacientes con CDT	118

ACRÓNIMOS

AINES	Antiinflamatorios no esteroideos
AJCC	American Joint Comite on Cancer
ATA	American Thyroid Association
CETP	Cholesteryl Ester Transfer Protein
cGy	Centi Greys
cm	Centímetro
DE	Desviación Estándar
DM	Diabetes Mellitus
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EMEA	European Medicines Agency
EPOC	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
ETA	European Thyroid Association
etc	Etcétera
FDA	Food and Drug Administration
GBq	Giga bequerelio
Gy	Grey
H	Hospital
HDL	High Density Lipoprotein
HTA	Hipertensión Arterial
I	Yodo
IRMA	Inmuno Radiometric Assay
keV	Kilo electrón voltio
LDL	Low Density Lipoprotein
MBq	Mega bequerelio
µg	Microgramo
µg/l	Microgramo por litro
µSv/h	MicroSievert por hora
ml	Mililitro
mm	Milímetro
µm	Micrometro
mU/l	Miliunidades por litro

µU/l	Microunidades por litro
Na/I	Sodio/Yodo
Na/K	Sodio/Potasio
NaI(Tl)	Yoduro sódico activado con talio
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
ng/ml	Nanogramo por mililitro
OMS	Organización Mundial de la Salud
PET	Positron Emission Tomography
QT	Quimioterapia
RIA	Radioinmunometric Assay
RM	Resonancia Magnética
RT	Radioterapia
Sm	Samario
SNC	Sistema Nervioso Central
SPECT	Single Photon Emission Tomography
St	Estroncio
TAC	Tomografía Axial Computerizada
^{99m}Tc	Tecnecio 99 metaestable
T1/2	Periodo de semidesintegración
TGFβ	Tumour Grow Factor beta
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
US	United States
VPP	Valor Predictivo Positivo
VPN	Valor Predictivo Negativo
Vs	Versus
≥	Mayor o igual
±	Más / menos

INTRODUCCIÓN

El Carcinoma Diferenciado de Tiroides (CDT) constituye el 90% de todas las neoplasias tiroideas. Aunque la mortalidad es baja, su morbilidad es elevada, lo que condiciona un seguimiento prolongado de los pacientes.

Tras el diagnóstico, el tratamiento inicial está constituido por una tiroidectomía total o casi total, seguida de una ablación de restos tiroideos realizada con ^{131}I, basada en la propiedad de las células tumorales tiroideas de conservar la capacidad para la captación de yodo y la síntesis de Tiroglobulina (Tg).

La captación de ^{131}I requiere la estimulación del tejido tiroideo normal o de los restos patológicos, la cual se consigue elevando los niveles de tirotropina (TSH) por encima de 30 mU/l con el método clásico de supresión de levotiroxina (LT4) o con la administración exógena de tirotropina alfa recombinante (rhTSH).

La deprivación hormonal causa un amplio rango de síntomas secundarios a la situación de hipotiroidismo, además de provocar un potencial crecimiento del tumor, sin embargo, con el estímulo exógeno a través de la rhTSH el paciente permanece eutiroideo, permitiéndole continuar con su terapia con hormona tiroidea.

En una búsqueda del posible beneficio que supondría para los pacientes el uso de la rhTSH, nos hemos propuesto evaluar la eficacia del estímulo con rhTSH en la ablación y seguimiento de los pacientes con CDT y comparar los resultados con los del método tradicional tras supresión hormonal.

1.- GLÁNDULA TIROIDES

La glándula tiroides es el órgano endocrino mayor en el humano con un peso entre 15-25 gramos y se localiza en la superficie anterior de la tráquea, en la base del cuello. Su función principal es la síntesis, almacenamiento y secreción de las hormonas tiroideas, controlado todo ello por un mecanismo de feedback a través del eje hipotálamo-hipofisario[1].

Se encuentra formado por dos lóbulos simétricos, constituidos por folículos esféricos con un tamaño de 50-500μm, en los que se observan las células del epitelio folicular o foliculares, con forma cuboidal alineadas unas con otras, responsables de la captación de yodo y de la síntesis de las hormonas tiroideas T4 (tiroxina), T3 (triyodotironina) y T3 reversa (biológicamente inactiva).

Otro tipo celular son las células C, que se localizan entre los folículos o a nivel parafolicular, y cuya función es la producción de calcitonina, que es la hormona encargada de la regulación del calcio[1].

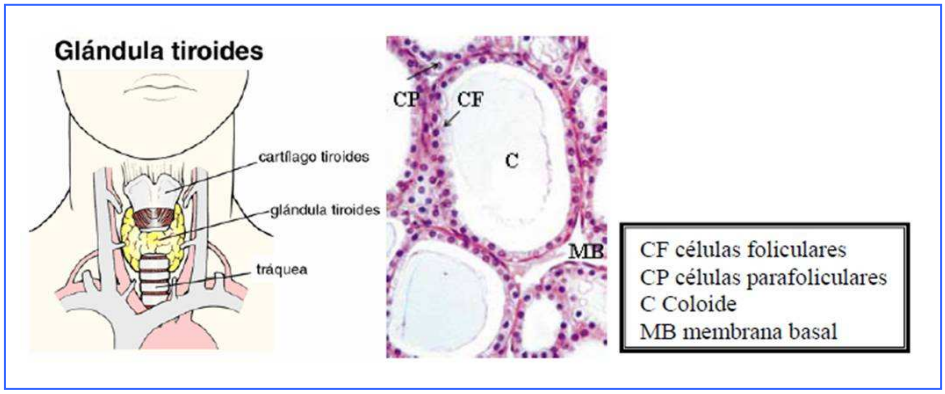

Figura 1: Anatomía e histología de la glándula tiroides (http://www.med.umich.edu)

1.1.- Función y Control Tiroideo

La síntesis y secreción de las hormonas tiroideas se encuentra regulada por la hormona estimulante del tiroides o TSH, así como por un mecanismo intrínseco a través de la autorregulación tiroidea.

La TSH es una glucoproteína que incrementa la captación de yodo, la síntesis de Tg, su yodación, acoplamiento, endocitosis y proteólisis[1]; es segregada en la hipófisis y su control se realiza mediante feedback a partir del hipotálamo, a través de la hormona liberadora de tirotropina (TRH), que estimula, a su vez, la síntesis y secreción de la TSH.

La Tg es una proteína dimérica localizada en los folículos tiroideos y es producida por la glándula tiroides en proporción al tamaño de la misma y a su estado funcional. La TSH la estimula de forma fisiológica y juega un importante papel en la producción de hormonas tiroideas como fuente de tiroxina[2,3].

La autorregulación tiroidea es un mecanismo intrínseco de regulación mediante el cual la glándula tiroides puede modular la cantidad de yodo que capta y la cantidad de hormona tiroidea que sintetiza, con independencia de la TSH. En respuesta a un aumento brusco de la administración de yodo, reduce su transporte activo (efecto Wolf-Chaikoff), y por lo tanto, disminuye las concentraciones de yodo intratiroideo por debajo de niveles inhibitorios, alcanzándose así una nueva situación de equilibrio[4].

La mayor parte de las hormonas tiroideas circulan en sangre en estado inactivo unidas a proteínas transportadoras (albúmina, TBG, PBI). Las células del organismo sólo responden a las hormonas tiroideas libres, preferentemente a la T3, que es la hormona realmente activa y cuya cantidad secretada es muy baja en relación con la de T4. Estas hormonas son de gran importancia en la regulación del metabolismo basal y además intervienen en la maduración y desarrollo de los tejidos, en el proceso de mielinización de las fibras nerviosas, favorecen el crecimiento y desarrollo normal neuronal y participan en las funcionas cardíacas, respiratorias, sexuales y reproductoras.

1.2.- Patología Tiroidea

La patología de la glándula tiroides es variada y se manifiesta como una alteración, en exceso (hipertiroidismo) o defecto (hipotiroidismo), de la secreción hormonal y como un incremento en el tamaño de la glándula, generalizado (bocio) o focal (nódulos) de forma independiente o conjunta.

Los nódulos tiroideos pueden tener su origen en las células foliculares o en las células C[1] y suponen un problema clínico común. No reflejan una sola enfermedad, sino que son la manifestación clínica de una amplia gama de distintas enfermedades tiroideas. Es muy importante establecer el diagnóstico diferencial anatomopatológico entre los nódulos benignos (95%) y los que presentan células neoplásicas[5,6], para su posterior manejo y seguimiento.

2.- CÁNCER DE TIROIDES

El cáncer de tiroides es una neoplasia rara, supone el 1% de todos los tumores y causa el 0,5% de todas las muertes por cáncer, sin embargo, es la neoplasia endocrina más frecuente con una incidencia global que varía entre 0,5-10 casos/100.000 habitantes/año y en nuestro país se sitúa en 3,6-4,9% en mujeres y 0,6-1,3% en varones[3,7,8,9,10].

La clasificación histopatológica de los tumores tiroideos (Tabla 1) es muy importante por las implicaciones pronósticas que conlleva.

Localización histológica del tumor	Subtipos histológicos y variantes
Tumores epiteliales derivados del epitelio folicular	I.-Bien diferenciados (CDT): 90% tumores Tiroideos
	Papilar y variantes (85-90% tumores tiroideos) -Microcarcinoma -Encapsulado -Folicular (más frecuente 9-22,5%) -Encapsulado folicular -Trabecular sólido -Esclerosante difuso -Células altas -Columnar
	Folicular y variantes (11,4%) -Células de Hürthle -Insular
	II.-Pobremente diferenciados
	III.- Indiferenciados o anaplásicos: 2-5%
	Insular -Cribiforme -Variante sólida -Otra
Tumores epiteliales derivados del epitelio parafolicular	I.-Carcinoma medular
	Hereditario -Solitario -MEN IIA -MEN IIB
	Esporádico
De otro origen	I.-Linfomas II.-Sarcomas III.-Metástasis

Tabla 1: Clasificación de los tumores tiroideos basada en parámetros histológicos y clínicos[1,11,12,13]

- Tumores epiteliales derivados del epitelio folicular

a) Tipos histológicos bien diferenciados

El *carcinoma papilar* es el más frecuente y con mejor pronóstico, con una edad media de aparición de 45 años, mostrando mayor agresividad en individuos de más edad[14,15]. Presenta características propias: núcleo aumentado de tamaño con inclusiones citoplasmáticas intranucleares y núcleos con canales[9,16]. Suele presentar un crecimiento lento y puede extenderse fuera de la glándula, afectando principalmente a los ganglios linfáticos próximos al lecho tiroideo (20-90%)[1,17,18,19].

El *microcarcinoma* se define como un tumor papilar de 10 mm o menos de diámetro. A menudo, son incidentales, descubiertos en el examen histopatológico de una enfermedad tiroidea benigna, u ocultos, cuando el diagnóstico de malignidad se hace en base a un ganglio linfático o metástasis a distancia[20,21]. En los últimos años se ha observado un incremento de su prevalencia en las autopsias (superior al 30-40%), traduciendo que la mayoría de los microcarcinomas presentan un comportamiento benigno y una excelente calidad de vida, ya que muchos permanecen silentes[19,20]; sin embargo, hay series que encuentran recurrencias locorregionales en más del 20% de los pacientes[22,23,24].

Kasai y Sakamato[25] proponen una subdivisión del microcarcinoma en base a sus dimensiones (Pequeño: 5-10mm; Diminuto: < 5mm), ya que la incidencia de las metástasis ganglionares y enfermedad extratiroidea aumenta conforme se incrementa el tamaño tumoral[21].

El *carcinoma folicular* es el segundo tipo histológico en frecuencia. La edad media de aparición es 55 años y su agresividad se incrementa con la edad. Está compuesto por células bien diferenciadas del epitelio folicular pero que han perdido las características nucleares que presentaban las células del carcinoma papilar. Este tipo de tumor tiene mayor tendencia a la invasión vascular, metatastizando con mayor frecuencia en hueso y pulmones[1,26,27].

Dentro del carcinoma folicular se encuentra el subtipo histológico *carcinoma de células de Hürthle* o *carcinoma de células oxifílicas*. Constituye una variante más agresiva, con metástasis más tempranas y con menor capacidad de concentrar yodo. La supervivencia a 10 años es del 76%[28].

En general el CDT tiene una supervivencia alta, (carcinoma folicular (94%) y carcinoma papilar (84%)), siendo la causa mas frecuente de fallecimiento la respiratoria, bien por metástasis pulmonares o por compresión de la vía aérea[9]. Los índices de mortalidad son similares para el carcinoma papilar y folicular cuando en el diagnóstico se ha excluido la existencia de metástasis a distancia[26].

En nuestro país se ha observado un incremento en la prevalencia de CDT en los últimos 20 años de 8 casos/100.000 habitantes a 83 casos/100.000 habitantes. El grupo de Rego-Iroeta et al, aparte del incremento en la incidencia de carcinoma papilar, no observan este aumento en los otros tipos histológicos[29].

b) Tipos histológicos poco diferenciados

Suelen ser muy agresivos y constituyen el 5-25% de todos los tumores tiroideos.

c) Tipos histológicos indiferenciados

El *carcinoma anaplásico* es poco frecuente y muy agresivo (mortalidad a los 6 meses tras el diagnóstico). Suele aparecer en los 50-70 años de edad y se caracteriza por extenderse rápidamente, invadiendo estructuras cercanas. No existe un tratamiento efectivo, ya que es relativamente radiorresistente[13,28].

- Tumores epiteliales derivados del epitelio parafolicular

El *carcinoma medular* se origina a partir de las células C neuroendocrinas. Es poco frecuente, suponiendo el 3,2% de los tumores tiroideos. La edad media de aparición es de 50 años y casi la mitad de los

pacientes presentan metástasis ganglionares al diagnóstico. Su pronóstico es más desfavorable que en el CDT, con una supervivencia a 10 años del 78%[13,28].

- Tumores de otro origen

En el grupo de los *tumores no epiteliales* se encuentran ocasionalmente los siguientes: sarcomas, linfomas, carcinomas epidermoides y teratomas, predominando los fibrosarcomas.

2.1.- Genética y Bases Moleculares del Cáncer de Tiroides

En la actualidad se conocen diversos factores implicados en el desarrollo del cáncer de tiroides como activación de proto-oncogenes, inactivación de genes supresores y alteración en la expresión génica.

La transformación de las células del tejido tiroideo normal en células tumorales, en las etapas más tempranas, implica la activación o expresión de los factores proliferativos RAS, BRAF, RET, cMYC, etc, la inhibición de factores que controlan el ciclo celular como son los genes supresores de tumores p21, p53 y los genes reguladores de la apoptosis PTEN, MDM2, etc, y finalmente la muerte celular[30,31,32].

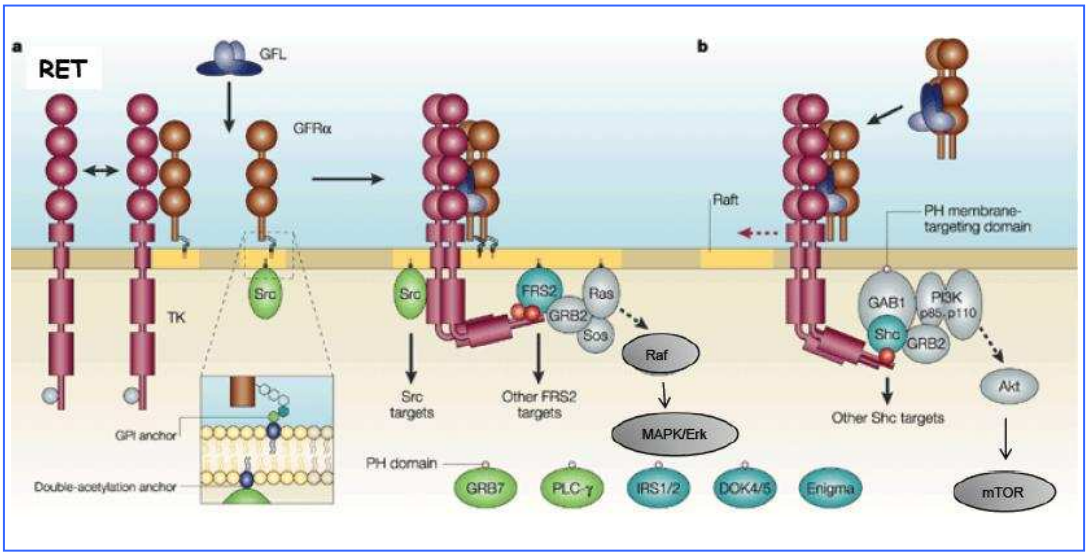

Figura 2: Esquema de la biología molecular del cáncer de tiroides[31]

El papel que ejercen estos factores en la formación de tumores depende del tipo de carcinoma, de tal forma, que las bases moleculares son distintas dependiendo de la variedad histológica:

a) En el **carcinoma papilar** se han encontrado cuatro tipos de alteraciones genéticas: reordenamiento de los genes RET y TRKA, mutaciones puntuales del gen BRAF ($BRAF^{V600E}$ es la alteración más común) y del RAS. Las alteraciones en los oncogenes RET, BRAF y RAS ocurren en el 70% de los casos y raramente a la vez en el mismo tumor[13,27]. Una publicación reciente comprueba que la expresión de $BRAF^{V600E}$ induce la secreción de TGFβ y este a su vez reduce la expresión del simportador Na/I en la membrana celular y por lo tanto la captación de ^{131}I, por lo que abre una futura vía de posible tratamiento en el carcinoma papilar de tiroides indiferenciado[33].

Además la infraexpresión del $p27^{KIP1}$ y la sobrexpresión de la ciclina D1 son predictores independientes de la aparición de metástasis linfáticas en el carcinoma papilar[1].

El agua oxigenada generada durante la biosíntesis de las hormonas tiroideas, añade un daño extra al ADN del epitelio celular. Las enzimas antioxidantes como la glutation peroxidasa 3 (GPX 3), supone la primera línea de defensa contra el agua oxigenada generada y se encuentra infrarregulada en el tejido del carcinoma tiroideo en comparación con las células normales[34].

b) En el **carcinoma folicular** no se ha encontrado una base molecular bien establecida, ya que se piensa que está precedido por adenomas foliculares, al contrario que los carcinomas papilares que surgen de novo. Sin embargo, se han encontrado alteraciones en el oncogen RAS y PAX8=PPARγ (receptor gamma de activación-proliferación de peroxisoma), el cual se correlaciona con mayor frecuencia con el genotipo vasculo-invasivo[27].

c) En el **carcinoma medular** se han aislado mutaciones del gen RET en pacientes con síndromes hereditarios incluyendo el MEN tipo 2A y 2B y el carcinoma medular familiar[13].

d) En el **carcinoma anaplásico**, las bases moleculares no están del todo establecidas, aunque se han descrito mutaciones del gen supresor de tumores p53, del oncogen β-catenina, del gen PIK3CA (fostatidilinositol 3-quinasa)[13,35].

2.2.- Factores de Riesgo del Cáncer de Tiroides

La etiopatogenia del carcinoma de tiroides implica la combinación de varios factores:

a) Exposición a radiaciones ionizantes

Es el único factor de riesgo bien establecido en el carcinoma de tiroides[29]. La exposición a radiaciones en la región cervical, especialmente en niños, incrementa el riesgo de sufrir cáncer de tiroides en 1-7%[9]. Así, mientras el riesgo de malignidad de un nódulo tiroideo es del 5-10% en la población general, para personas irradiadas en el cuello durante la infancia es del 30-40%.

b) Reducción en la ingesta de yodo

El yodo es necesario para la organificación de la hormona tiroidea. En situaciones de déficit, aparece una proliferación tiroidea, que es conocida como bocio. La incidencia de carcinoma folicular es superior en áreas deficientes de yodo. Por otro lado, el exceso de yodo se ha relacionado con un aumento en la incidencia del carcinoma papilar.

c) Enfermedades tiroideas benignas previas

El hecho de haber padecido otras enfermedades tiroideas como bocio, adenomas, hipertiroidismo o tiroiditis linfocitaria, supone un riesgo para desarrollar posteriormente un carcinoma de tiroides[36].

d) Factores hormonales

Existen básicamente dos factores hormonales vinculados con la aparición de un carcinoma de tiroides: la TSH y las hormonas sexuales. Los niveles elevados crónicos de TSH provocan una hiperestimulación permanente del tiroides que causa hipertrofia e hiperplasia. La estimulación sostenida puede generar clones de crecimiento autónomo que deriven en una neoplasia.

La mayoría de los CDT ocurren en pacientes con edades comprendidas entre 20-50 años y la enfermedad es de 2-4 veces más frecuente en mujeres que en hombres. Esta distribución por sexo y edad indica que las hormonas femeninas pueden ejercer un papel en la regulación de la carcinogénesis tiroidea, ya que las células foliculares expresan receptores estrogénicos y su activación promueve la proliferación celular.

Otros factores que estimulan el tejido tiroideo, independientes de la TSH son: factor de crecimiento epidérmico (EGF), hormona de crecimiento, gonadotropina coriónica humana, insulina, anticuerpos estimulantes del crecimiento tiroideo, prostaglandina E, etc.

e) Historia familiar

La historia familiar incrementa el riesgo de 3,2 a 6,2 veces cuando existe carcinoma de tiroides en padres o hermanos respectivamente[1,8]. Se acepta que la historia familiar es el segundo factor de riesgo más conocido para desarrollar esta enfermedad. Alrededor del 5% de los pacientes que desarrollan cáncer papilar y el 20-25% de los que desarrollan cáncer medular tienen un familiar que lo ha padecido.

2.3.- Diagnóstico del Cáncer de Tiroides

En los últimos 50 años las técnicas diagnósticas de las alteraciones tiroideas han evolucionado de forma extraordinaria, experimentando un incremento tanto en sensibilidad como en especificidad.

El primer síntoma suele ser la aparición de un nódulo tiroideo, el cual es detectado por palpación en un porcentaje muy bajo: 2,1-4,2% en US y en el 5,1-6,5% en Europa[37]. En la mayoría de los casos los nódulos son benignos, con una incidencia de malignidad del 3,4-29%. Los nódulos no palpables presentan el mismo riesgo de malignidad que los palpables de igual tamaño, así como en el contexto de bocios multinodulares también tienen el mismo riesgo de malignidad que los pacientes con un nódulo único[19].

El estudio del nódulo tiroideo incluye un examen clínico, bioquímico, físico y un estudio de imagen que suele ser ecográfico, gammagráfico y una posible biopsia mediante punción-aspiración con aguja fina (PAAF)[38,39].

a) Examen bioquímico

La medición de la TSH es altamente sensible en la disfunción tiroidea y se recomienda su evaluación inicial en pacientes con aumento de tamaño de la glándula tiroides. Boelaert et al, demuestra que el riesgo de malignidad se incrementa de forma paralela con la concentración de TSH, de tal forma, que es un parámetro útil adicional en la predicción de malignidad[19,40].

b) Ecografía

Es un método seguro y no invasivo que permite la evaluación de la glándula tiroides, extensión de la patología, valoración del lóbulo contralateral, el tamaño del nódulo y cualquier adenopatía cervical asociada, así como la indicación de la posible PAAF[9], con el inconveniente de ser operador-dependiente[37].

El estudio ecográfico permite valorar las diferentes características que pueden presentar los nódulos para realizar un buen diagnóstico de benignidad vs malignidad (Tabla 2). En general un nódulo tiroideo es maligno cuando su morfología es irregular, eco de estructura sólida (en una revisión de 15 artículos la incidencia de malignidad en las lesiones sólidas es del 21%, 12% en lesiones mixtas y 7% en las puramente quísticas[5,6,9]), ausencia de halo, la ecogenicidad es heterogénea, existe un incremento de la vascularización intranodular, aparición de micorcalcificaciones o signos de invasión a otros órganos; pero también pueden ser malignos nódulos solitarios y homogéneos[6,19,37].

En el estudio ecográfico, los carcinomas papilares presentan generalmente una estructura sólida, con márgenes irregulares, vascularización aumentada y microcalcificaciones (estas son altamente específicas). El carcinoma folicular suele ser isoecoico o hiperecoico, con halo irregular y denso y no suelen presentar microcalcificaciones[19].

Los nódulos benignos requieren seguimiento, preferiblemente con ecografía, para detectar cambios significativos en el tamaño. Si se produce un aumento de tamaño en más de un 20% del diámetro, con un incremento mínimo de dos o más dimensiones de al menos 2 mm, se debe realizar una nueva biopsia con PAAF para valorar su etiología[5,39].

Características Ecográficas	Opciones
Márgenes	-Bien delimitado -Mal delimitado
Forma	-Regular -Irregular
Signo del halo	-Presente -Ausente
Eco estructuras	-Sólido -Mixto -Quiste
Ecogenicidad interna del quiste	-Homogénea -Heterogénea
Ecogenicidad	-Hiperecoico o isoecoico -Hipoecoico -Hicoisoecoico
Calcificación	-Fina -Grosera -Ausente
Invasión de órganos adyacentes	-Presente -Ausente
Vascularización	-Presente -Ausente

Tabla 2: Características ecográficas de los nódulos tiroideos[16,36,3739,41]

Si en el estudio ecográfico se sospecha extensión extracapsular o retroesternal, se utiliza la TAC o RM para definir la extensión del tumor así como la presencia de metástasis a distancia[9]. Estas técnicas permiten identificar adenopatías sospechosas de malignidad en el 20-31% de los casos, caracterizadas por: pérdida del centro graso, morfología redondeada, hipoecogenicidad, calcificaciones, vascularización periférica; aunque hay estudios que concluyen que estos hallazgos no presentan una sensibilidad adecuada para la detección de metástasis ganglionares[19].

c) Gammagrafía tiroidea

Cuando el nódulo presenta un tamaño superior a 1-1,5cm en alguno de sus diámetros, es importante valorar los niveles de TSH, ya que si el valor está

por debajo de la normalidad se debe realizar un estudio gammagráfico tiroideo para evaluar su actividad funcional[5].

Durante muchos años se ha empleado como radiotrazador para realizar dicho estudio el ^{131}I, que en la actualidad es sustituido por ^{123}I o por ^{99m}Tc, éste último es emisor gamma, con un T1/2 de 6 horas, actúa de forma similar al yodo en el tiroides, con la única diferencia que no es organificado[9,42]. En función de la captación del trazador, los nódulos se clasifican en:

- Hipercaptantes: captan radiotrazador, sintetizan hormonas y son autónomos, no regulados por la hipófisis. Suelen ser benignos. El riesgo de malignidad en estos nódulos es inferior al 1%.
- Isocaptantes: no presentan un incremento en la captación del radiotrazador ni sintetizan hormonas tiroideas.
- Hipocaptantes: no captan radiotrazador, sintetizan hormonas. El riesgo de malignidad se encuentra en un 10-20%. En estos casos se recomienda la realización de una PAAF.

d) PAAF

En la actualidad el criterio citológico es el que se acepta de forma universal para decidir la necesidad de realizar una intervención quirúrgica tiroidea. Esta técnica fue descrita por Einhorn and Franzen en 1962, es sencilla de realizar y presenta una muy baja morbilidad para el paciente[9].

- Indicaciones de la PAAF:
  - Lesión nodular: es la principal indicación. Se debe de considerar su realización en nódulos de 1cm o más si hay microcalcificaciones presentes y de 1,5cm o más si el nódulo es sólido y si hay una calcificación grosera en el interior del nódulo.
  - Lesión difusa: pacientes con enfermedad autoinmune, como tiroiditis de Hashimoto, que se manifiesta como lesión nodular, para descartar linfoma o carcinoma papilar que pueden coexistir con la tiroiditis. Así como, ante un crecimiento rápido difuso de la glándula, especialmente en mayores de 50 años.
  - Incremento del riesgo de carcinoma de tiroides: historia familiar, sexo masculino, historia de irradiación de cabeza y cuello, edad

inferior a 30 años o superior a 60 años, diagnóstico previo de MEN tipo 2[16].

Uno de los principales problemas de la PAAF son los nódulos indeterminados, la mayoría correspondientes a lesiones foliculares. El diagnóstico de carcinoma folicular se realiza en base a la evaluación de la cápsula, modificando la invasión de la misma el diagnóstico de adenoma hasta carcinoma[9,19,36,39,43].

En función del resultado anatomopatológico, el tratamiento quirúrgico es la opción a escoger en el caso de malignidad o sospecha de malignidad. Ante la presencia de resultados indeterminados, se recomienda realizar un estudio gammagráfico cervical para valor su hiperfuncionalidad, si no es así, la opción es realizar una lobectomía o tiroidectomía total para precisar su diagnóstico. Sin embargo, en caso de sospecha de carcinoma de células de Hürthle se opta por la cirugía de forma directa[5,16,19]. La última guía ATA, considera en el caso de nódulos indeterminados (basado en opinión de expertos) la utilización de marcadores moleculares, con el fin de precisar la histología maligna[19].

En la literatura revisada, esta técnica presenta una sensibilidad para la detección de malignidad del 76-98%, una especificidad del 71-100%, valor predictivo positivo del 84,8% y valor predictivo negativo del 94,4%[9,43,44,45,46].

Una alternativa a la citología por PAAF es la biopsia con aguja gruesa. Dicha técnica presenta una sensibilidad del 98% y una especificidad cercana al 100%, superiores a las de la PAAF[9].

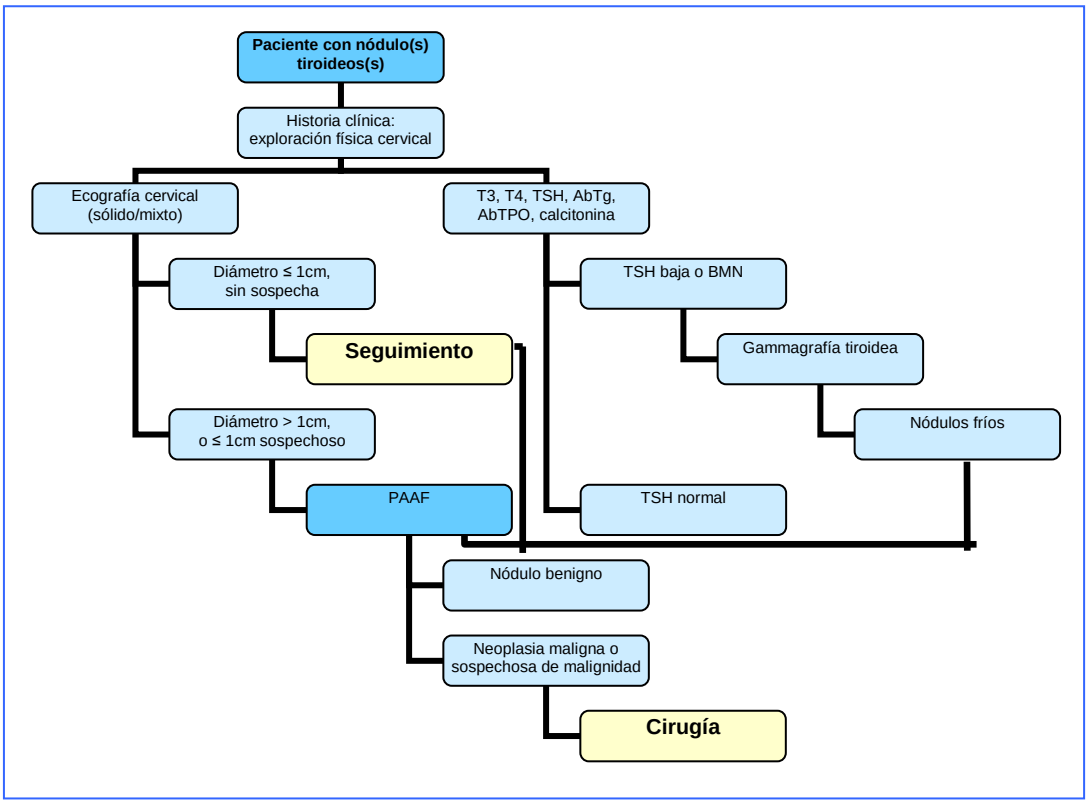

Figura 3: Diagrama de flujo para la evaluación diagnóstica de los nódulos tiroideos. Consenso Europeo para el manejo de pacientes con CDT[6]

2.4.- Clínica del Carcinoma Diferenciado de Tiroides

La forma de presentación más frecuente del CDT es un nódulo tiroideo de consistencia sólida, con fijación a los tejidos subyacentes, que puede provocar síntomas como cambios en la calidad de la voz, debido a la parálisis de la cuerda vocal.

En otras ocasiones la primera evidencia de enfermedad es la presencia de linfadenopatías cervicales ipsilaterales de consistencia sólida e irregular y mucho menos frecuente son los síntomas clínicos derivados de la presencia de metástasis pulmonares u óseas sin evidencia de un nódulo tiroideo[5,6].

La comorbilidad en el CDT está adquiriendo importancia en los últimos tiempos debido al incremento de la incidencia en personas mayores. Las principales enfermedades intercurrentes son: EPOC, enfermedad cardiovascular, enfermedad cerebrovascular, HTA, DM, enfermedades previas neoplásicas; siendo la HTA la más frecuente. Estas enfermedades pueden afectar a la presentación y reconocimiento de los signos y síntomas clásicos[47].

2.5.- Tratamiento del Carcinoma Diferenciado de Tiroides

El manejo del CDT ha cambiado notablemente en las últimas décadas[3], sin embargo, en la actualidad continúan las controversias derivadas del diagnóstico y tratamiento quirúrgico y con radioyodo. Por ello es necesario, y se encuentra establecido en cada centro, el enfoque multidisciplinar de la enfermedad[13], tratando de forma individual a cada caso.

2.5.1.- Cirugía

La cirugía es la primera modalidad terapéutica para pacientes con CDT y debe ser realizada por cirujanos expertos integrados en equipos multidisciplinares, formados específicamente en la cirugía del cáncer de tiroides[5,48].

2.5.1.1.- Tiroidectomía

La extensión de la tiroidectomía en el CDT está sujeta a controversia debido a la inexistencia de estudios prospectivos randomizados. Dicha extensión va a depender del riesgo de sufrir recurrencias que presenten los pacientes y se realiza en base a las características ecográficas del nódulo tiroideo y a los hallazgos de la PAAF:

a) Tiroidectomía total

Se define como tiroidectomía bilateral extracapsular y su utilización en el CDT se basa en:

- Mejora la efectividad de la ablación con radioyodo.
- Supervivencia prolongada y menor tasa de recurrencias.
- La mayor especificidad de la Tg como marcador.
- La recurrencia en el carcinoma papilar ocurre en un 5-10% en el lóbulo contralateral.
- En manos de cirujanos expertos muestra unas tasas de morbilidad y mortalidad equivalentes a la lobectomía[5,6,13].

En cuanto a las indicaciones de la tiroidectomía total, existe un consenso entre los diferentes autores para realizar esta técnica en pacientes

clasificados como riesgo elevado, pero no hay acuerdo en los de riesgo intermedio y bajo[49,50,51].

En la práctica, la tiroidectomía total real es raramente alcanzable (6,9% en el estudio de Salvatori et al), ya que casi siempre queda tejido tiroideo funcionante[48].

b) Hemitiroidectomía

Consiste en la resección del lóbulo tiroideo que se encuentra afecto, conjuntamente con el istmo. Se encuentra indicada en procesos benignos cuando en la PAAF aparece como indeterminado o insuficiente o bien en CDT de bajo riesgo con un tamaño tumoral inferior a 10mm y con buen pronóstico a priori, pacientes con microcarcinoma papilar y carcinoma folicular de pequeño tamaño mínimamente invasivo[3,13,19,39].

c) Tiroidectomía casi total

Queda una pequeña cantidad, inferior a 1g, de tejido tiroideo adyacente a la inserción del nervio laríngeo recurrente dentro del músculo cricotiroideo. Se realiza en pacientes con tamaño tumoral superior a 1-1,5cm, historia familiar de primer grado de CDT, edad superior a 45 años, nódulos contralaterales, radioterapia cervical.

Al realizar una comparación entre la tiroidectomía total y la subtotal, hay estudios que evidencian diferencias significativas en cuanto a parálisis temporal o permanente del nervio laríngeo recurrente, pero hay otros que apuntan a que el riesgo de dañar el nervio laríngeo recurrente es mayor en pacientes reoperados, en los que puede ser superior al 20%[52]. En cuanto al hipoparatiroidismo temporal si que existen diferencias entre ambos métodos (27% vs 7%), y parece estar relacionado con el periodo de recuperación entre las intervenciones[38]. Además la hemostasis se alcanza mejor con la tiroidectomía total, ya que se identifican todos los vasos, mientras que la subtotal deja tejido tiroideo residual vascularizado[52].

- Complicaciones de la cirugía:

1) Parálisis del nervio laríngeo recurrente

La parálisis permanente es rara (< 2%) cuando un cirujano experto trata al paciente. La disfunción vocal transitoria es más habitual, pero se resuelve de forma espontánea en la mayoría de los pacientes al cabo de 1 a 6 meses.

2) Hipoparatiroidismo

Se observa hipocalcemia en la tercera parte de los casos, aunque sólo persiste más de 3 meses en menos del 2% de los pacientes.

3) Infección[6].

2.5.1.2.- Linfadenectomía

Un aspecto importante en el tratamiento quirúrgico del CDT es la linfadenectomía, que nos permite la disección de los ganglios cervicales. Existen diferentes modalidades quirúrgicas:

a) Berry-Picking: sólo se disecan los ganglios afectados.

b) Radical modificada: todo el tejido linfático cervical es disecado.

c) Selectiva: supone un punto intermedio entre las dos anteriores, es decir, se diseca el compartimento ganglionar afecto[17]. Se resecan los niveles con evidencia de enfermedad preoperatoria y/o intraoperatoria, por lo que se debe hacer un estudio exhaustivo para determinar que niveles linfáticos van a ser incluidos en la disección. Es importante tener en cuenta que en los niveles III, IV y VI (compartimento central), son los que más frecuentemente se afectan en el carcinoma papilar (15-40% de pacientes), y de ellos destacan los ganglios prelaríngeos, pretraqueales y paratraqueales derechos e izquierdos[19,53].

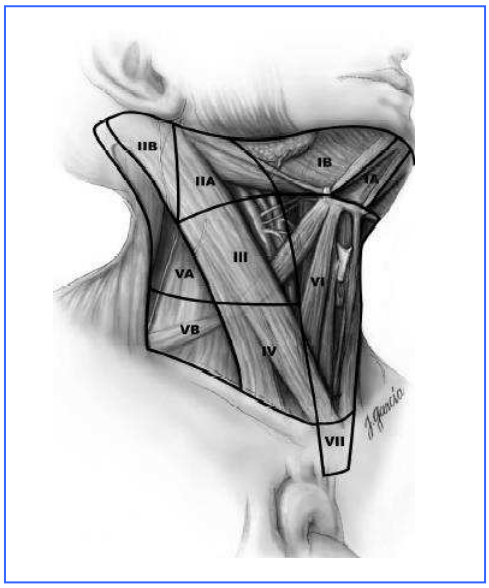

Figura 4: Esquema de los niveles ganglionares cerviales y del mediastino superior[54]

El tratamiento ideal de los ganglios linfáticos es objeto de debate, existiendo guías que apoyan la opción de la linfadenectomía sistemática y otras que no. En la última guía ATA[19], se recomienda realizar una linfadenectomía individualizada, es decir, valorando los riegos y beneficios que se derivan del vaciamiento central. En el pasado, la mayoría de centros no realizaba la disección ganglionar en el tratamiento de pacientes con CDT, salvo en casos con enfermedad avanzada o extensión linfática. En la actualidad, la realización de la disección cervical central homolateral, en la mayoría de casos, se apoya en los datos que apuntan que la presencia de metástasis ganglionares incrementa el riesgo de recurrencia local y no afecta a la morbilidad específica por la enfermedad[53,55].

Las complicaciones más importantes de la linfadenectomía son la presencia de hipoparatiroidismo permanente y parálisis del nervio laríngeo recurrente permanente. Para disminuirlas hay que realizar una cirugía minuciosa y cuidadosa junto con un autotrasplante de las glándulas paratiroideas[55].

2.5.2.- Tratamiento médico sustitutivo

El papel del tratamiento supresor de la TSH tras la cirugía tiroidea inicial es doble: corregir el hipotiroidismo mediante una dosis adecuada para conseguir unas concentraciones sanguíneas normales de hormona tiroidea, y disminuir el riesgo de recurrencias, ya que la estimulación de la TSH incrementa la expresión de las proteínas específicas tiroideas y aumenta el índice de crecimiento celular[5,6,56].

El fármaco de elección es la LT4 y la dosis inicial debe ser suficiente para disminuir la TSH sérica por debajo del límite inferior del rango de normalidad (típicamente 0,1-0,4 mU/l)[3,6,57]. Estudios retrospectivos han demostrado que la supresión de TSH por debajo de 0,1 mU/l mejora los resultados en pacientes de alto riesgo y riesgo intermedio de carcinoma de tiroides, pero no se han encontrado beneficios en pacientes de bajo riesgo[5,19].

Cuando el paciente se encuentra en situación libre de enfermedad, las dosis de LT4 pasan de ser supresoras a ser sustitutivas, manteniendo unos niveles bajos de TSH (0,3-0,5 µU/l), ya que el riesgo de recurrencia es tan bajo en estos pacientes que no está justificado sobredosificarlos. En los pacientes con riesgo de recurrencia elevado, incluso si se consideran curados, hay que mantener dosis supresoras de LT4, ya que el riesgo de recidiva es alto[3,6,15,19].

Entre los efectos adversos de la supresión de TSH destacan: exacerbación de la angina en pacientes con cardiopatía isquemia, incremento del riesgo de fibrilación auricular y de osteoporosis en mujeres postmenopáusicas[5,13].

2.6.- Estadificación y Pronóstico del Carcinoma Diferenciado de Tiroides

Existen diferentes factores que influyen en el pronóstico de los pacientes con CDT:

a) Relativos al paciente

- <u>Edad</u>

  Es el principal factor pronóstico[58,59,60,61,62]. La supervivencia en pacientes menores de 45 años supera el 98-99%[12]. Además el CDT es el único tumor en el que la edad se incluye en el sistema de

estadificación definido por la AJCC y UICC. Algunos estudios proponen que el corte de edad se debería prolongar en las mujeres hasta los 50 años si no tienen ningún otro factor pronóstico negativo[14].

La edad no sólo influye en la supervivencia a largo plazo, sino que también predice el desarrollo de metástasis a distancia[63]. Falvo et al, divide a 403 pacientes en tres grupos de edad: 20-50 años, 51-70años, >70años, observando que el mayor porcentaje de recurrencias ganglionares, metástasis a distancia y mortalidad ocurre en el grupo de mayor edad, que además presenta un mayor número de carcinomas indiferenciados y CDT con histología agresiva[64].

- Género

Aunque la enfermedad es más frecuente en mujeres, el género no está directamente implicado con el resultado obtenido en los pacientes. Sin embargo, el carcinoma de tiroides se muestra más agresivo en los hombres mayores de 45 años[39].

b) Relativos al tumor

- Tamaño tumoral

La mayoría de tumores diagnosticados actualmente presentan un tamaño inferior a 3cm. La presencia de un tumor unifocal con un tamaño inferior a 1,5cm de diámetro máximo marca el buen pronóstico del tumor[12], por contra en tumores de más de 4cm la incidencia de metástasis linfáticas y la extensión extratiroidea es más elevada[27,39,59,65].

- Metástasis a distancia

La localización más común en el carcinoma papilar es el pulmón, aunque también las podemos encontrar en hueso y cerebro. El carcinoma folicular se caracteriza por la preferencia de las metástasis por la vía hematógena, así como por las metástasis óseas[39].

Las metástasis a distancia tienen una asociación significativa con la recurrencia de enfermedad y la muerte[63].

- Extensión extratiroidea

  Se relaciona directamente con la incidencia elevada de recurrencia local y con la presencia de carcinoma pobremente diferenciado, especialmente en individuos mayores.

  Las estructuras que más frecuentemente se ven afectadas son la musculatura y ligamentos adyacentes, a parte, otras estructuras como el nervio laríngeo recurrente, tráquea y esófago pueden ser directamente invadidos.

- Multifocalidad

  Se considera que el carcinoma papilar es multifocal cuando la enfermedad microscópica está presente en el lóbulo opuesto. Este caso supone uno de los mayores criterios que obligan a realizar una tiroidectomía total debido al elevado riesgo que existe de sufrir una recurrencia[39].

- Metástasis en ganglios linfáticos

  La incidencia de metástasis ganglionares en el compartimento central o en la cadena laterocervical excede el 50% en pacientes con carcinoma papilar.

  La aparición de metástasis ganglionares durante el diagnóstico del CDT o en el seguimiento, según el grupo de Lundgren et al, es uno de los factores pronósticos más importantes, sobre todo, en pacientes de edad[66].

- Marcadores moleculares

  Las implicaciones clínicas para el paciente que supone catalogar las alteraciones moleculares que presenta el tumor, no están claras en la actualidad.

- Variante histológica

  Existen variantes histológicas que presentan un mejor pronóstico, como ocurre con la celular insular del carcinoma papilar[11].

El consenso europeo y la sociedad americana, basados en los factores pronósticos expuestos, clasifican a los pacientes en muy bajo riesgo, bajo riesgo o alto riesgo (Tabla 3).

Organización	Grupos de Riesgo		
	Pacientes < 45 años	Pacientes ≥ 45 años	
ATA			
-Estadio I	Cualquier T o N, M0	T1,N0,M0	
-Estadio II	Cualquier T o N, M1	T2,N0,M0	
-Estadio III	No aplicable	T3,N0,M0 o T1/T2,N1,M0	
-Estadio IV	No aplicable		
ETA	**Muy Bajo Riesgo**	**Bajo Riesgo**	**Alto Riesgo**
	T1 (≤ 1cm),N0,M0	T1 (>1cm),N0,M0 T1m,N0,M0 T2,N0,M0	T3 y T4 N1 M1

Tabla 3: Clasificación de los pacientes con CDT, según el riesgo[67]

a) Bajo riesgo

No presentan metástasis locales o a distancia, todo el tumor macroscópico ha sido resecado, no hay invasión del tumor a los tejidos locorregionales, el tumor no presenta una histología agresiva o invasión vascular y no se evidencian captaciones patológicas de ^{131}I fuera del lecho tiroideo en el rastreo corporal total (RCT) postratamiento.

b) Riesgo intermedio

Pacientes con bajo riesgo de recurrencia pero con elevado riesgo tumoral o viceversa. Presentan invasión microscópica del tumor en el tejido peritiroideo en la cirugía inicial, metástasis en ganglios cervicales o captación de ^{131}I fuera del lecho tiroideo tras la ablación y tumor con histología agresiva o invasión vascular.

c) Riesgo elevado

Invasión macroscópica del tumor, resección tumoral incompleta, metástasis a distancia o Tg elevada con un valor superior a lo esperado en un RCT postratamiento.

Esta clasificación es muy importante, ya que el tratamiento posterior que van a recibir los pacientes está basado en el grupo de riesgo en el que se hayan incluido[1,5,19,39,67].

La AJCC/UICC ha desarrollado la clasificación TNM, que ha sido utilizada ampliamente con el propósito de ordenar a los pacientes en probabilidad decreciente de supervivencia, es decir, su función es predecir riesgo de muerte, no de recurrencia. Este sistema está basado en la extensión anatómica de la enfermedad. En el TNM se crean subgrupos en base a variables pronósticas adicionales no anatómicas como la edad, sexo, histología. Además el tamaño tumoral, la invasión extratiroidea y las metástasis ganglionares o a distancia, hay que tenerlas en cuenta para valorar la recurrencia[19,39,63,68,69].

T1	Diámetro tumoral ≤ 2cm
T2	Diámetro tumoral >2 a 4 cm
T3	Diámetro tumoral >4cm limitado al tiroides o con mínima extensión extratiroidea
T4a	Tumor de cualquier tamaño que se extiende a través de la cápsula e invade el tejido subcutáneo, laringe, tráquea, esófago o nervio laríngeo recurrente
T4b	El tumor invade la fascia prevertebral o la arteria carótida o los vasos mediastínicos
Tx	Tamaño del tumor primario desconocido, pero sin invasión extratiroidea
N0	No metástasis ganglionares
N1a	Metástasis en el nivel VI (pretraqueal, paratraqueal y prelaringea)
N1b	Metástasis en la cadena ganglionar unilateral, bilateral, contralateral o mediastino superior
Nx	Nódulos no juzgados en la cirugía
M0	No metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia
Mx	Metástasis a distancia no juzgadas

Estadio	Edad < 45 años	Edad ≥ 45 años
I	Cualquier T y N, M0	T1, N0, M0
II	Cualquier T y N, M1	T2, N0, M0
III		T3, N0, M0 T1/T2/T3, N1a, M0
IVA		T4a, N0/N1a, M0 T1/T2/T3/T4a, N1b, M0
IVB		T4b, cualquier N, M0
IVC		Cualquier T y N, M1

Tabla 4: Estadio TNM de los pacientes con CDT[5]

Existen otros sistemas de estadificación, en la mayoría de los cuales se incluye la edad y género de los pacientes, extensión y tamaño del tumor primario y aparición de metástasis a distancia: AGES (edad, histología, extensión y tumor), MACIS (metástasis a distancia, edad, resección quirúrgica completa, invasión local y tamaño tumor primario), AMES (edad, metástasis a distancia, extensión y tamaño), EORTC (invasión local, metástasis a distancia, edad al diagnóstico)[19,66].

Establecer de forma precisa la estadificación del paciente es muy importante ya que permitirá conocer el pronóstico; tomar decisiones sobre el tratamiento, incluyendo radioyodo y supresión de TSH, según el riesgo de recurrencia y mortalidad; tomar decisiones sobre la frecuencia e intensidad del seguimiento y permitir la comunicación entre profesionales sobre el paciente[5].

3.- ABLACIÓN DE RESTOS TIROIDEOS CON ^{131}I

El ^{131}I es un isótopo radiactivo que presenta las siguientes propiedades biofísicas:

- Es producido en reactores nucleares mediante irradiación de neutrones de dióxido de telurio y durante la fisión de uranio.
- El T1/2 físico es de 8,02 días.
- Es emisor de partículas beta con diferentes energías, siendo la máxima de 606 keV y la media de 191 keV.
- Debido a que virtualmente las partículas beta no se desplazan de los depósitos tumorales donde el ^{131}I es concentrado, se pueden administrar grandes dosis sin dañar el tejido circundante.
- Tras la emisión de las partículas beta, los átomos tienden a estabilizarse mediante la emisión de rayos gamma de diferentes energías, siendo la mayor de 364 y 637 keV. Dicha radiación, contribuye sólo en el 10% de la dosis de la radiación total, una fracción de la cual es absorbida por el tejido funcionante y la inmensa mayoría traspasa al paciente y va a ser detectada con las gammacámaras[7,70].

El ^{131}I sigue las mismas vías fisiológicas y bioquímicas que el yodo no radiactivo, produciéndose su captación a través del simportador Na/I, el cual para ser funcional debe estar localizado en la membrana basal de la célula.

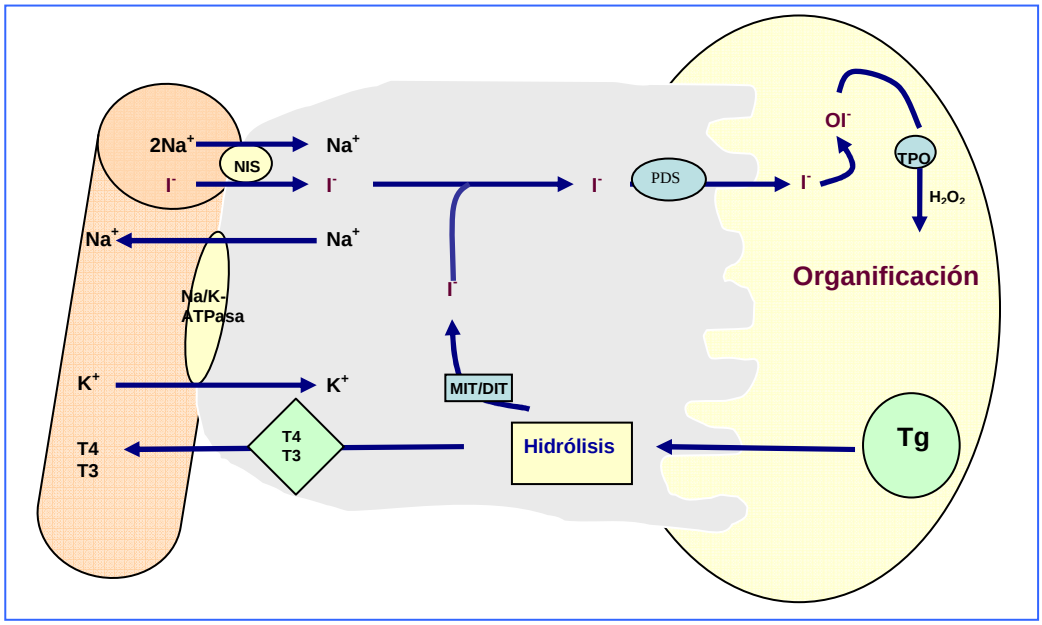

Figura 5: Esquema del simportador Na/I (NIS: transportador Na/I, PDS: pendrina, TPO: tiroperoxidasa, MIT/DIT: monoiodotirosina y diiodotirosina)

Las dosis del radiofármaco se administran en forma de yoduro sódico en solución líquida o en cápsulas, siendo rápidamente absorbido por el tracto gastrointestinal y posteriormente pasa a la circulación sanguínea. Difunde de forma rápida hacia el fluido extracelular, siendo aclarado desde el plasma hacia la glándula tiroides con un índice aproximado de 17 ml/minuto. Otros órganos involucrados en el aclaramiento plasmático del radioyodo son: riñones, glándulas salivales, mucosa gástrica, glándulas sudoríparas y glándulas mamarias[57,71,72].

La persistencia del ^{131}I en el organismo depende tanto de su T1/2 como de su pérdida por excreción, que se realiza de forma mayoritaria por filtración glomerular, aunque existen otras vías como la salival, secreción gástrica y, en menor media, a través del sudor[72].

El órgano diana en el tratamiento con ^{131}I es el tiroides y la dosis absorbida depende de la capacidad de captación del yodo, T1/2 efectivo y la masa del tejido. Tras él, los órganos que reciben las dosis más altas son los que concentran yodo (glándulas salivales, estómago,etc) y los que se encargan de su excreción (vejiga urinaria)[72].

Desde 1945 el ^{131}I se ha convertido en el radiofármaco más utilizado en el tratamiento del CDT, con el fin de destruir el tejido residual macroscópico y microscópico que se localiza en el lecho tiroideo posterior a la cirugía de resección de la glándula tiroides, para alcanzar los objetivos de:

- Mejorar el valor de la Tg sérica como marcador tumoral.
- Aumentar la especificidad del RCT con ^{131}I para determinar la presencia de enfermedad recurrente o metastásica[5,6,11,13,57,71,73,74].
- Disminuir la presencia de recurrencia locorregional y la mortalidad asociada a la enfermedad[67,75,76].

El tratamiento con ^{131}I es muy efectivo. La lesión y destrucción de las células tiroideas ocurre en días y no en horas tras la administración de la dosis[77].

Muy importante en el tratamiento de los pacientes con CDT es valorar las indicaciones de la ablación con radioyodo en cada uno de los pacientes, teniendo en cuenta los riesgos y beneficios, de tal forma que las principales asociaciones recomiendan realizarla en los siguientes casos:

Organización	Indicaciones
ATA	- Pacientes menores de 45 años sólo si presentan metástasis a distancia - Pacientes mayores de 45 años con estadio T2-4, N0-1, M0-1
ETA	- Estadios T3-4, N1 ó M1 - Indicación relativa en pacientes menores de 18 años, pacientes con tumor primario entre 1-2cm sin afectación de ganglios linfáticos o metástasis a distancia o hallazgos histológicos desfavorables - No existe recomendación en pacientes con tumor solitario pequeño (<1cm) y sin metástasis

Tabla 5: Indicaciones del tratamiento con ^{131}I según la asociación americana y europea de tiroides[5,19,67,78]

La última guía ATA, expresa la recomendación (basada en la experiencia de diferentes instituciones) de no administrar un tratamiento ablativo en pacientes con carcinoma unifocal o multifocal inferior a 10mm, sin otros factores de riesgo[19].

Sin embargo, no existe un consenso en la efectividad que presenta la ablación en la prevención de recurrencias y muertes por esta enfermedad, entre las principales asociaciones y grupos de investigación. Existen centros que realizan una ablación en tumores con un tamaño superior a 1cm de diámetro (British Thyroid Association) y otros grupos que apuestan por la ablación en todos los casos en que exista captación de ^{131}I (Northern Cancer Network). Pero, actualmente, la tendencia es realizar una valoración individualizada caso a caso, ya que en los pacientes de bajo riesgo no sería necesario tratar (Amerian Association of Clinical Endocrinologist, American Thyroid Association), salvo que exista un riesgo potencial de que se produzcan recurrencias de la enfermedad[11].

El tratamiento con ^{131}I además de con intención curativa, puede ser utilizado con intención paliativa en el caso de lesiones no resecables o incompletamente resacadas y en pacientes con un estado de salud deteriorado que hace imposible la realización de una cirugía previa[71].

Las contraindicaciones del tratamiento con ^{131}I son:

a) Absolutas

- Embarazo y lactancia.

b) Relativas

- Depresión de la médula ósea (si se van a administrar dosis elevadas).
- Restricción en la función pulmonar (si se tratan metástasis pulmonares).
- Presencia de síntomas neurológicos cuando el radioyodo causa inflamación y edema local en las metástasis cerebrales, pudiendo generar efectos compresivos severos[71].

3.1.- Dosis Ablativa de ^{131}I

La dosis de ^{131}I es determinante para que el tratamiento sea exitoso. Los parámetros a considerar son la actividad terapéutica y la retención de radioyodo en el volumen diana, que dependen del grado de diferenciación celular y de la función fisiológica normal del tejido, estando influenciada por la concentración de TSH en la sangre y posiblemente por otros parámetros como el suplemento individual de yodo.

No existe un consenso en la dosis terapéutica de ^{131}I que debe ser administrada, generalmente oscila entre 1,1 y 3,7 GBq para la ablación tras la realización de una tiroidectomía total, y se limita por seguridad en 7,4 GBq. Para evitar complicaciones serias, el grupo de Benva et al, restringe la dosis de radiación al torrente sanguíneo a menos de 2 Gy[67,71,79,80].

Aunque ambos esquemas de dosis muestran un éxito similar, las dosis mayores se asocian con un elevado índice de éxito. La recomendación es usar la mínima actividad necesaria para alcanzar una ablación exitosa, pero es importante tener presente, que los mejores resultados en la ablación se alcanzan tras una cirugía previa extensa[5,76,80,81].

En estudios recientes, se ha observado que con dosis bajas existe un retraso en la respuesta terapéutica. Esta apreciación lleva a la cuestión de que es más probable que las dosis bajas de ^{131}I (5Gy) induzcan una muerte por apoptosis de las células tiroideas, mientras que las dosis altas (40-50Gy) provocarían una muerte por necrosis[77].

A parte de las dosis fijas empíricas, se pueden administrar dosis según el estudio dosimétrico realizado en el paciente y que calcula la dosis necesaria en función de la cantidad de tejido que se pretende irradiar. En la práctica, una dosimetría específica para el paciente presenta serias limitaciones:

- La estimación del volumen de tejido que concentra ^{131}I es impreciso.
- La captación puede ser heterogénea.
- El T1/2 biológico puede variar dependiendo del individuo, lesión o tiempo de medición[79,82].

Además, en la actualidad, no existe ningún estudio que haya demostrado que las actividades de ^{131}I basadas en la dosimetría sean más efectivas que las dosis estándar fijas[57].

3.2.- Efectos Secundarios Derivados del Tratamiento con ^{131}I

El tratamiento con ^{131}I puede provocar efectos secundarios indeseables debido a la exposición de otros tejidos normales y sanos a la radiación ionizante y pueden dividirse en:

a) Efectos a corto plazo

Son normalmente temporales y no muy graves. Entre ellos son frecuentes las náuseas y vómitos secundarios a gastritis por radiación, cistitis y pérdida del gusto. La acumulación del radioyodo en las glándulas salivales provoca sialoadenitis, con dolor e incremento del tamaño de las mismas y también puede producirse parotiditis y disfunción de las glándulas lacrimales.

Cuando existen abundantes restos de tejido tiroideo postquirúrgicos, puede aparecer una tiroiditis por radiación, cuya incidencia y severidad depende de la captación de ^{131}I por el tiroides remanente, de las dosis ablativas elevadas y de la cantidad de tejido tiroideo normal residual previo a la ablación[6,13,83].

También se incluyen en este grupo de efectos a corto plazo la neumonitis por radiación y fibrosis pulmonar cuando la enfermedad aparece a nivel del pulmón.

Para paliar estos efectos, el tratamiento indicado es administrar analgésicos del grupo AINEs y en el caso de que persistan, se opta por fármacos del grupo de los corticoides[84].

b) Efectos a largo plazo

Suelen ser más graves, especialmente ante dosis elevadas de radioyodo. En la literatura se recogen diferentes casos, entre ellos cabe destacar la supresión de la médula ósea y leucemia en pacientes con dosis acumuladas mayores de 37 GBq. En este punto, hay que considerar, que muchos de los artículos revisados que son significativos en cuanto a la presencia de efectos a largo plazo, presentan un número de pacientes muy bajo y además el grupo control lo constituyen pacientes sanos[6,7,19,57].

Otros efectos a largo plazo son la aparición de fibrosis pulmonar por radiación en pacientes con metástasis pulmonares difusas que han recibido actividades elevadas de ^{131}I en cortos intervalos[6], y la aparición de xerostomía por el empeoramiento de la función de las glándulas salivales debido a la sialoadenitis crónica con pérdida del gusto e incremento en el riesgo de sufrir caries. Algunas veces se acompaña de empeoramiento de la función lacrimal[67]. Para evitar la aparición de la xerostomía se realiza profilaxis con grandes cantidades de zumo de limón, pero no hay evidencia de que reduzca la incidencia o severidad de la sialoadenitis[57].

Por último, es importante destacar los efectos derivados de la exposición gonadal a la radiación. En varones las dosis repetidas pueden provocar: empeoramiento de la espermatogénesis, aumento en el nivel de hormona estimulante folicular, disminución en el nivel de inhibina B, no incremento significativo de la testosterona.

En las mujeres estas dosis repetidas pueden originar: fallo transitorio ovárico en mujeres mayores premenopáusicas y menopausia precoz en mujeres jóvenes. Además se encuentra descrito en la literatura un incremento en la frecuencia de abortos en las pacientes tratadas en el año anterior a la concepción, por lo que se recomienda posponerla al menos un año tras el tratamiento[57,67].

3.3.- Estimulación de TSH. Evolución Histórica

Los primeros investigadores, en los años 50, llegaron a la conclusión que la captación de ^{131}I aumentaba cuando se elevaban los niveles de TSH por encima de 30mU/l (la máxima estimulación del tirocito ocurre cuando los niveles de TSH se encuentran entre 51 y 82 mU/l) en tumores que expresaban el simportador Na/I y que incrementaban la producción de Tg por todo el tejido tumoral, incluso si no era capaz de concentrar radioyodo. El tejido tiroideo normal es más sensible a la TSH que el tejido neoplásico[5,19,67,78,85].

La elevación de los niveles de TSH se puede realizar mediante:

- Supresión de LT4 durante un periodo determinado.
- TSH bovina: se introdujo como una alternativa a la deprivación hormonal, pero debido a sus frecuentes reacciones adversas y al desarrollo de anticuerpos neutralizantes entraron en desuso, sobre todo, con el descubrimiento de la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob[10,42,82,86].
- TSH recombinante humana (rhTSH).

3.3.1.- Estimulación Endógena: Deprivación Hormonal

La ablación con deprivación hormonal se realiza suspendiendo el tratamiento con LT4 instaurado tras la cirugía.

En la actualidad la indicación de este método de estimulación es la ablación post-cirugía y en pacientes con riesgo elevado de recurrencia o con afectación linfática o metastásica conocida[73].

Existen diferentes protocolos de deprivación hormonal. El método más utilizado es la supresión de LT4 durante 4-6 semanas, con o sin sustitución por T3 en las primeras semanas (tratando de evitar así la clínica hipotiroidea)[57,67,78,87]. Otra opción, menos empleada, es la administración de LT4 de forma discontínua durante 3 semanas sin el uso de LT3[5,6,71].

La principal consecuencia que se deriva es el **hipotiroidismo**, que provoca una disminución en el aclaramiento renal del radioyodo, resultando en una retención corporal prolongada e incrementando su biodisponibilidad en las células tiroideas. Esta situación incrementa en dos o tres veces la dosis de

radiación en el tejido no tiroideo, incluyendo las células sanguíneas y la médula ósea. Disminuye la motilidad colónica, aumentando la radiación a la mucosa, que debería ser minimizada por un tratamiento laxante[57,78,79].

El hipotiroidismo causado por la deprivación hormonal provoca una serie de implicaciones clínicas no sólo a largo plazo, sino también a corto plazo:

a) Efectos cardiovasculares

El hipotiroidismo, subclínico o sintomático, se encuentra asociado con una función sistólica normal o deprimida, disfunción diastólica del ventrículo izquierdo durante el reposo, disfunción sistólica y diastólica durante el esfuerzo, incremento de la resistencia vascular periférica y empeoramiento de la función endotelial.

En los últimos años se ha podido constatar un incremento de la postcarga a corto plazo (seis semanas tras la supresión hormonal), con aumento en la prevalencia de HTA en estos pacientes.

b) Efectos en el control lipídico

Se han hallado niveles incrementados de colesterol total y LDL y disminuidos de HDL y de CETP (proteína con un papel primordial en el transporte inverso de colesterol).

c) Alteraciones en el flujo sanguíneo cerebral y desordenes afectivos

La disminución de las hormonas tiroideas provoca una dificultad de las células cerebrales para la obtención de oxígeno y glucosa de la sangre, lo que puede estar relacionado con la situación de enlentecimiento de las funciones psicomotoras y la depresión.

d) Calidad de vida

En los pacientes con supresión hormonal se identifican cambios en los niveles físicos y psicológicos, provocando una disminución en la motivación, así como en la productividad y la calidad del trabajo.

e) Alteraciones gastrointestinales

El hipotiroidismo a corto plazo puede prolongar de forma significativa el tiempo medio de vaciamiento gástrico, provocando una disminución rápida de los niveles de glucosa debido a un retraso en la absorción y una reducción del transporte hepático[71,82,88].

La supresión hormonal no es siempre efectiva, incluso tras semanas, las concentraciones de TSH no se incrementan lo suficiente en casos de que exista una producción de hormona tiroidea persistente por grandes restos tiroideos o metástasis funcionalmente activas, disfunción hipotalámica o hipofisaria, administración de esteroides a largo plazo como profilaxis contra la compresión tumoral o una inusual respuesta lenta, particularmente en pacientes mayores[82].

3.3.2.- Estimulación Exógena con rhTSH

La tirotropina alfa (Thyrogen®, Genzyme Corporation, Cambridge, MA) es una forma recombinante, altamente purificada, de la proteína humana natural TSH (rhTSH) que se obtiene por técnicas de ingeniería genética al transferir la subunidad α y β de la TSH en varios tipos de células[89,90], y supone uno de los mayores avances en endocrinología en la última década[91]. La secuencia de aminoácidos es idéntica a la de la TSH humana, pero existe una menor glicosidación y más ácido siálico. Estas diferencias son responsables de la menor afinidad de la rhTSH por sus receptores, comparada con la TSH endógena, así como la menor actividad biológica[92].

El 30 de noviembre de 1998 la FDA aprobó el uso de la rhTSH como herramienta diagnóstica en la medición de los valores de Tg, con o sin RCT, y en el seguimiento de pacientes con CDT. Esta misma indicación se consiguió aprobar en Europa en el año 2000. Sin embargo, la utilización de este método para la estimulación de TSH previa a la ablación en pacientes de bajo riesgo, fue aprobada en Europa en el año 2005, mientras que en US la FDA permitió su uso a partir de diciembre del año 2007[73,91,93]. Esta indicación ha sido ampliada por la EMEA en noviembre del año 2009, autorizando el uso de Thyrogen® para la estimulación preterapéutica combinada con 3,7GBq de ^{131}I para la ablación de los restos tiroideos en los pacientes a los que se les ha realizado una

tiroidectomía total o casi total para carcinoma bien diferenciado de tiroides y en los que no hay evidencia de metástasis a distancia[54].

El protocolo de administración de rhTSH más utilizado en la actualidad es el de dos dosis intramusculares de 0,9 mg en días consecutivos; el ^{131}I se administra el día siguiente a la segunda dosis y el RCT se realiza a las 48 horas de la administración del radioyodo, según las recomendaciones revisadas[78].

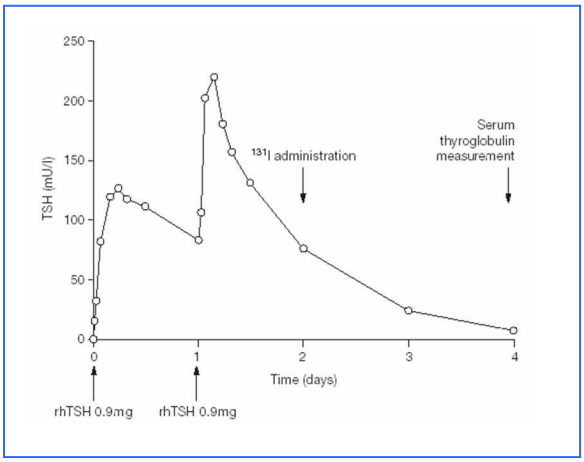

Figura 6: Protocolo de administración de rhTSH de dos días[78]

Algunos autores recomiendan realizar una supresión de LT4 pocos días antes a la administración de la primera dosis de rhTSH y unos pocos días después de la dosis de ^{131}I, con el fin de reducir el suplemento de yodo estable que aporta la LT4. Barbaro et al, observa que este protocolo disminuye la interferencia del yodo estable de la LT4 con el radioyodo, sin embargo, los resultados obtenidos son discutibles[67,82,94].

Este método de estimulación consigue niveles de TSH en el rango de 100-150 mU/l, aunque la estimulación es más corta en el tiempo que en la supresión hormonal, lo que normalmente resulta en unos niveles más bajos de Tg estimulada y una menor captación de yodo por el tejido neoplásico, que se compensa parcialmente por un incremento significativo del tiempo medio en el tejido diana[71,78,90].

La vida media de eliminación aparente de la rhTSH es de 25 ± 10 horas, lo que provoca un mayor aclaramiento renal. Este hecho, en teoría, lleva a un menor pool de radioyodo circulante disponible para el tejido tiroideo maligno, resultando en una menor recaptación por parte de estos tejidos[82,86,91], sin embargo, este mayor aclaramiento renal produce una rápida excreción de la actividad no unida a restos tiroideos y un descenso significativo de la dosis de radiación en los tejidos extratiroideos (la irradiación corporal total disminuye un 33% con respecto a la supresión hormonal)[19,95,96,97,98,99]. Así, los pacientes necesitan una menor estancia hospitalaria bajo las normas de radioprotección.

Lo más importante de este método de estimulación es el mantenimiento del tratamiento con LT4 durante todo el proceso[78], ya que la administración de rhTSH es independiente del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides[73], evitándose así la presencia de hipotiroidismo[67,79].

En la literatura se han recogido un escaso número de reacciones adversas, siendo las más frecuentes: náuseas (11%), seguido de cefalea (7%), astenia (3%) y vómitos (2%), y en ningún caso han desarrollado anticuerpos hacia rhTSH[71,89].

El único punto en contra de la estimulación exógena con rhTSH es su coste. En los análisis de coste-efectividad se produce una reducción en el coste total porque este método previene el deterioro en la calidad de vida de los pacientes disminuyendo la estancia hospitalaria; además los análisis de coste social indican que la disminución en el coste total compensa el coste del producto. En esta línea, al valorar el coste incremental por años ajustados a la calidad de vida (QALY) se observa que el tratamiento de pacientes con CDT con la estrategia de rhTSH tiene un nivel favorable acorde a la regencia usual en la valoración de la tecnología sanitaria[78].

3.4.- Utilidad del Rastreo Corporal con ^{131}I Preablación y Postablación

3.4.1.- RCT preablación

Es una práctica típica encaminada a determinar la cantidad de tejido residual y la dosimetría adecuada de ^{131}I. Cuando existe una gran cantidad de restos tiroideos, la captación dominante se encuentra a este nivel, enmascarando la presencia de enfermedad extratiroidea y disminuyendo la sensibilidad de la detección[5]. Cuando se observa que la captación en el lecho tiroideo es muy elevada, se recomienda completar la tiroidectomía antes de realizar la ablación con ^{131}I[57,67].

El valor del RCT preablación ha sido cuestionado por su escasa utilidad clínica, debido al posible efecto stunning que puede provocar en la dosis terapéutica posterior y a la consideración de que el RCT postablación es mucho más sensible. Así pues, existen diferentes autores que apuestan por omitir este procedimiento sin pérdida de información; sin embargo, se encuentran casos en los que es necesario realizar el RCT diagnóstico, por ejemplo, cuando no existe constatación de forma precisa de la extensión de la tiroidectomía[6,19].

El efecto "**stunning**", se define como la reducción en la captación o alteración de la cinética del ^{131}I en la dosis ablativa posterior a la dosis administrada en el RCT preablación, y por lo tanto, una disminución en la eficacia terapéutica. Cuanto mayor sea la dosis de ^{131}I en el diagnóstico, mayor es la incidencia de stunning; sin embargo si se disminuye la dosis, baja también la sensibilidad en la detección[5,73,100,101,102,103].

Algunos estudios recientes, incluyendo valoraciones cuantitativas, han demostrado que no existe reducción en la captación tras la dosis de rastreo[73,102,104,105,106].

Para reducir o evitar el efecto stunning se han propuesto una serie de recomendaciones a la hora de realizar el RCT preablación:

a) El RCT diagnóstico previo a la ablación se debe realizar con dosis bajas de ^{131}I (40-200 MBq), que no empeora la efectividad de la dosis posterior de tratamiento[107].

b) Utilizar ^{123}I como alternativa para el RCT[67]. Este radionúclido es un emisor gamma puro con una energía de 159 keV, con un T1/2 de 13,3 horas y no presenta efecto stunning, además, dosimétricamente es mas favorable que el ^{131}I[100]. Aunque dado que las lesiones metastásicas o recurrentes tienen un menor metabolismo para el yodo, es posible que no se concentre en cantidad suficiente para su detección. En contra de su uso, se encuentra también el aspecto económico y la disponibilidad[71,100].

c) No realizar dicho RCT diagnóstico, pero esta última posibilidad supone asumir, al menos en teoría, fallos inherentes:

- Peores resultados clínicos debido al infratratamiento de la enfermedad metastásica no diagnosticada.
- Se podría administrar radioyodo a pacientes cuya captación en el lecho tiroideo no es significativa o bien no tienen avidez por el yodo[71,73,108,109].

3.4.2.- RCT postablación

Tiene como objetivo comprobar la existencia de nuevas captaciones no evidenciadas con la dosis diagnóstica de ^{131}I. Se suele realizar a los 4-6 días después de la ablación e incluso antes, sin embargo, el grupo de Morris et al, observa diferencias en la habilidad de detectar la avidez del tejido por el yodo cuando el RCT postablación se realiza a los 7-10 días o a los 2-3 días de la ablación debido a la mejora de la relación de la imagen con respecto al fondo[81].

En la literatura se observa una menor sensibilidad del RCT diagnóstico comparado con el RCT postratamiento, ya que este último detecta nuevas lesiones en más del 50% de los pacientes, lo que supone un cambio en el estadio en un 10% de los pacientes, afectando al manejo clínico en un 9-15%[5,20]. Por lo tanto, aunque el RCT diagnóstico sea negativo no excluye de forma definitiva la presencia de lesiones con avidez por el ^{131}I[15,57,141].

Sin embargo, también hay que tener en cuenta que las lesiones que presentan un “turn over” del radioyodo acelerado pueden observarse con una actividad mínima o pueden incluso desaparecer por completo en el RCT

postratamiento realizado a los días de la administración de la dosis terapéutica[100].

4.- SEGUIMIENTO Y CONTROL DE LA ENFERMEDAD

Generalmente los pacientes son evaluados nuevamente a los 6-12 meses tras la ablación, con el fin de identificar aquellos en los que persiste la enfermedad y que deberán ser tratados nuevamente.

La recurrencia se define como la reaparición de enfermedad tras la ablación completa de restos tiroideos. En US ocurre en aproximadamente 35% de pacientes con CDT, 2/3 de las cuales se producen en la primera década tras su diagnóstico, con una tasa de mortalidad del 12%[3,64,68,110]. La mayoría se evidencian en el lecho tiroideo o los ganglios linfáticos paratraqueales o cervicales (9-30%)[39,111], dependiendo del riesgo de estratificación que presenten[5,41,112].

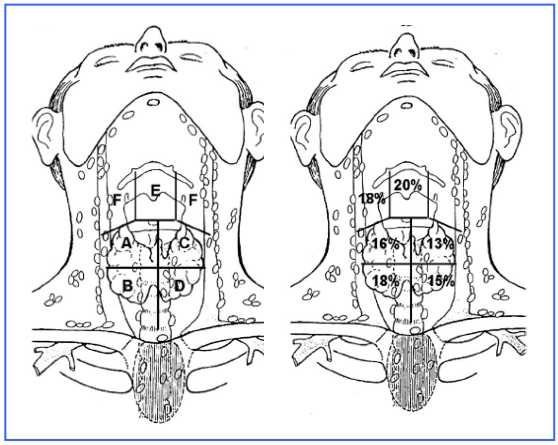

Figura 7: Esquema de las localizaciones de recurrencia en el lecho tiroideo[48]

En el seguimiento de los pacientes se emplean diferentes técnicas diagnósticas con el fin de evaluar el éxito ablativo:

- Valores de la Tg estimulada y de anticuerpos antiTg.
- Ecografía cervical.
- RCT con ^{131}I diagnóstico.
- Otras técnicas de diagnóstico por la imagen: TAC, RM[71].

La utilización de estas herramientas diagnósticas depende del tratamiento quirúrgico realizado:

- *Cirugía conservadora* (lobectomía e istmectomía). El seguimiento se realizaría con ecografía cervical, examen clínico y estudios de imagen no específicos como la TAC y la RM.
- *Tiroidectomía total y ablación con ^{131}I*. En este caso la medición periódica de Tg y RCT con ^{131}I son las pruebas que aportan mayor información para distinguir entre pacientes libres de enfermedad y pacientes con enfermedad persistente o recurrente[15].

4.1.- Valores de Tiroglobulina y Anticuerpos Anti-Tiroglobulina

La Tg es un marcador tumoral específico y muy útil, que presenta una elevada sensibilidad (91%) y especificidad (99%) para el seguimiento de los pacientes tratados con cirugía y ablación de restos. Es secretada por el tejido tiroideo normal y las células foliculares de los tumores diferenciados, y por lo tanto, aporta información de la existencia de tejido residual, recurrencias o metastásis[2,19,43,39,73,110,112,113].

El valor de este marcador se puede obtener con diferentes métodos: RIA, IRMA o ELISA. Es recomendable que las mediciones de Tg se realicen todas en el mismo laboratorio. Los kits utilizados deben de referenciarse al estándar CRM-457, lo que reduce, pero no elimina, los sesgos entre los diferentes métodos de medida[3,24,92,113].

La sensibilidad de la Tg en la detección de enfermedad se incrementa cuando existen niveles aumentados de TSH. Con respecto a los métodos de estimulación, Hauyen et al, demuestra que los valores de Tg medidos con rhTSH son más precisos en identificar tumor residual que si la estimulación se realiza con supresión hormonal[48,111,113,114].

Si la estimulación se realiza con rhTSH, hay que tener presente que el pico se obtiene a las 72 horas de la segunda dosis y que cualquier nivel de Tg, incluso muy bajo, puede estar asociado con la presencia de enfermedad[5,15,24]. Los valores detectables por debajo del rango de normalidad deben evaluarse con cautela, pudiendo normalizarse con el tiempo, debido a la destrucción tardía de las células tiroideas irradiadas[111].

En el primer seguimiento de los pacientes, si éstos no presentan clínica y no existe evidencia ecográfica de enfermedad, se estratifican según los niveles de Tg estimulada con rhTSH como:

- Pacientes con niveles indetectables (VPN=98,5%).
- Pacientes con niveles bajos: por debajo del nivel de corte (1-5 ng/ml).
- Pacientes con niveles elevados: por encima del nivel de corte (>5 ng/ml)[111].

La reciente disponibilidad de nuevos métodos de determinación de Tg en suero altamente sensibles con una sensibilidad funcional tan baja como 0,1 ng/ml, podría en un futuro cambiar el seguimiento de los pacientes con CDT y en muchos casos obviar la necesidad de estimulación con rhTSH, pero para ello se necesitan fuertes estudios prospectivos[115,116].

La sensibilidad del método de detección de Tg se reduce en presencia de determinadas situaciones:

- TSH suprimida.
- Anticuerpos antiTg elevados.
- No detección de Tg por problemas en el acople de las moléculas.

La mayor limitación es la interferencia que ejercen los anticuerpos anti Tg (AbTg) (10% de la población general, pero su porcentaje sube hasta un 25% en pacientes con CDT[2,3,15,73,110])que falsean sus valores cuando reaccionan los complejos de Tg endógenos y los anticuerpos en la circulación. La interferencia que provocan causa una falsa infraestimación de los niveles de Tg medidos con la técnica IRMA y a la alta o a la baja si los medimos con la técnica RIA, por lo tanto, la presencia de enfermedad recurrente/persistente es incorrectamente valorada[2,3,6,15,73].

La disminución de AbTg tras el tratamiento es factor de buen pronóstico, debiendo considerar que el tiempo de retraso entre la desaparición del antígeno y el anticuerpo suele ser superior a 3 años[110]. Por otro lado, la persistencia o incremento de AbTg es un marcador que indica el desarrollo de recurrencia o persistencia de enfermedad[2,110], sin embargo, no está aceptado su uso de forma general en la predicción del pronóstico, ya que este va a depender del tiempo de seguimiento[6,117,118].

El uso combinado de los valores de Tg y AbTg en el seguimiento de los pacientes, incrementa la sensibilidad diagnóstica de enfermedad recurrente/persistente de 52,5 a 78,3%[2].

4.2.- Ecografía Cervical

La ecografía, en el seguimiento de los pacientes con CDT, realizada por un radiólogo experto, es el método más sensible para detectar recurrencias locales y metástasis ganglionares en un estadio inicial, sin embargo no es un método específico[42], ya que tiende a sobrestimar el riesgo de recurrencia local[6,17].

Según la NCCN y la ATA se debería realizar a los 6-12 meses y anualmente durante los siguientes 3-5 años[5], eligiendo este método diagnóstico en sustitución del RCT con ^{131}I, incluso cuando la Tg estimulada es indetectable[41].

4.3.- Rastreo Corporal Diagnóstico con ^{131}I

La sensibilidad del RCT con ^{131}I para el diagnóstico de recurrencia o metástasis a distancia depende de la actividad administrada[42]. En la literatura existen valores de sensibilidad que oscilan entre 45-75% y de especificidad entre 96-100%.

En la actualidad existe una amplia controversia en cuanto a la necesidad de realizar RCT cuando los valores de Tg en el seguimiento son indetectables. Sin embargo, cuando los valores basales o estimulados son detectables los pacientes presentan enfermedad en el lecho tiroideo o en metástasis locales o a distancia, por lo que en este caso se necesitan estudios de imagen que localicen la enfermedad para su posterior tratamiento[15,41,119,120].

Ante esta controversia, la guía ATA de 2009 recomienda, basándose en opinión de expertos, realizar el RCT a los 6-12 meses tras la ablación en los pacientes de riesgo elevado o intermedio[19]. Analizando este aspecto, en la literatura existen dos posturas: autores que opinan que no es necesario realizar un RCT de seguimiento[42], y autores como Robbins o Hung, que si lo consideran necesario en base a los resultados obtenidos en sus trabajos, evidenciando enfermedad en los RCT en el 13% y 42,1%, respectivamente, de pacientes con Tg indetectables en el 13%[120,121]. En nuestra serie de pacientes, obtenemos resultados muy similares a los del grupo de Robbins, con un

13,8% de RCT de seguimiento con presencia de enfermedad y valores de Tg indetectables[122].

El RCT al año tras la ablación permite una mejor interpretación de los valores de Tg, de tal forma que si el RCT no evidencia enfermedad y la Tg es positiva se deben utilizar otros métodos diagnósticos y en el caso que el RCT y la Tg sean negativos para enfermedad, el rastreo gammagráfico confirma que no existe enfermedad y además permite que el seguimiento posterior se pueda realizar sólo con los valores de Tg[5,87]. En base a esta línea, el grupo de Grigsby et al, obtiene un elevado valor predictivo (97%) de pacientes libres de enfermedad con dos RCT consecutivos no patológicos[123].

4.4.- Algoritmo de Seguimiento

La NCCN y la ATA recomiendan realizar ecografía cervical para el seguimiento de pacientes a los 6-12 meses del tratamiento inicial para pacientes en los que se ha realizado tiroidectomía total o casi total y ablación. Esto es particularmente relevante en pacientes con bajo riesgo, en los que la mayoría de las recurrencias ocurren en el cuello. Además es necesario realizar mediciones de los valores de Tg estimulada cada 6-12 meses, así como RCT con ^{131}I cada 12 meses en pacientes con riesgo de recurrencia elevado o intermedio[41].

En la guía ATA de 2009, se establecen los criterios que valoran a los pacientes libres de enfermedad tras la cirugía y la ablación de restos:

- No evidencia clínica de tumor.
- No evidencia de tumor en los métodos de imagen.
- Tg indetectable durante la supresión con TSH y la estimulación, en ausencia de AbTg que interfieran[19].

Si en el primer seguimiento no se evidencia enfermedad y el paciente se encuentra incluido en el grupo de bajo riesgo, los posteriores seguimientos se podrían realizar con mediciones periódicas de Tg tras la estimulación con rhTSH[87,124].

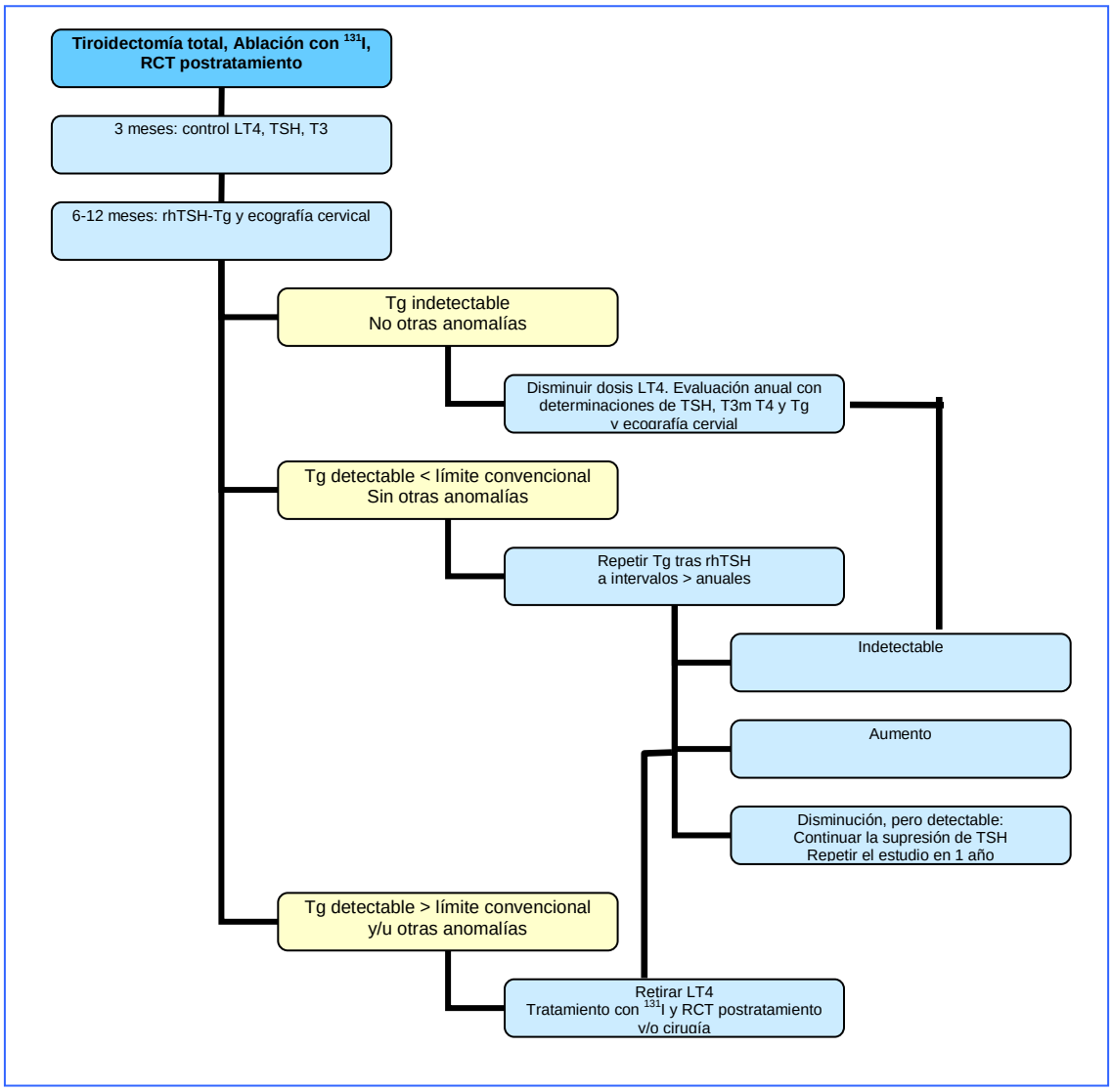

Figura 8: Diagrama de flujo de seguimiento tras el tratamiento inicial del CDT (cirugía y ablación con radioyodo)[6]

4.5.- Diagnóstico y Pronóstico de las Metástasis Locorregionales y a Distancia

La incidencia de metástasis ganglionares en pacientes con CDT es de 15-20% y se incrementa con el aumento del tamaño del tumor primario[55].

La afectación ganglionar está presente en el momento del diagnóstico en un 20-90% de pacientes con carcinoma papilar y en un menor porcentaje en otros histotipos. Es diagnosticada generalmente a través de la ecografía o del examen físico, sin embargo, son detectadas de forma más precisa mediante el RCT con ^{131}I y los niveles de Tg[17,19].

La detección de metástasis a distancia en el seguimiento del CDT ocurre con mayor frecuencia en el pulmón y esqueleto axial y apendicular[57], y supone una disminución de la supervivencia a 10 años del 40%[125]. El RCT con ^{131}I presenta un

papel muy importante en el diagnóstico de las mismas, ya que el 60-80% mantienen la habilidad de captar yodo[15].

El **pulmón** es una de las localizaciones más comunes de metástasis a distancia del CDT, con una incidencia que varía entre el 2 y el 20%. Presentan una mayor incidencia en personas jóvenes con enfermedad nodal tipo masa bulky y con carcinoma papilar. Su patrón de presentación puede ser: micronodular, macronodular o intersticial difuso. En su diagnóstico, los métodos radiológicos simples no suelen presentar alteraciones (50% de pacientes). La TAC convencional mejora la precisión diagnóstica en la gran mayoría de pacientes que presentan un estudio radiológico sin hallazgos patológicos valorables, ya que puede detectar nódulos de 3mm periféricos y de 6mm centrales, pero este método falla en la detección de metástasis tipo intersticial difusa. La TAC de alta resolución es superior a la convencional para valorar los detalles del parénquima y es más útil en la evaluación de pacientes con micronódulos. Sin embargo, la mejor forma de evaluarlas es mediante la administración de dosis elevadas de radioyodo[39,126], como se observa en los estudios de Reiners o Schlumberger[75,127].

Además la incidencia varía dependiendo del tratamiento realizado en el tumor primario, incrementándose el porcentaje de metástasis pulmonares desde un 1,3 hasta el 11 % cuanto menos radical es la cirugía del tumor primario y además no se realiza ablación de restos tiroideos[128].

Otra localización de las metástasis a distancia es el **esqueleto**. Clínicamente se caracterizan por la presencia de dolor óseo[125]y suelen ser diagnosticadas a través del RCT con ^{131}I.

Por último, las metástasis **cerebrales** son inusuales, ocurriendo aproximadamente en el 1% de los casos. El diagnóstico se puede realizar con RM o bien con RCT con ^{131}I. Pueden ser sintomáticas y se asocian con hemorragia crónica o aguda. Los pacientes con metástasis cerebrales presentan un menor tiempo de supervivencia relativo comparado con otros pacientes con carcinoma de tiroides. Sin embargo, este tiempo es mayor que en metástasis cerebrales de otro origen tumoral[129].

En los últimos tiempos ha aparecido una nueva herramienta diagnóstica en los servicios de medicina nuclear para el seguimiento de los pacientes, la SPECT/TAC, la

cual une la información anatómica a la funcional del estudio tomográfico, mejorando la especificidad de las imágenes planares. Permite delimitar de forma precisa la localización del foco patológico de captación evidenciado en el RCT con ^{131}I y además excluye la enfermedad en las localizaciones con captación fisiológica, lo cual es un paso muy importante para el manejo terapéutico de los pacientes[130,131], como se observa en el estudio de Tharp y Wang[130,132], en el que la SPECT/TAC incrementó el valor diagnóstico en el 57% y 21% de los pacientes respectivamente.

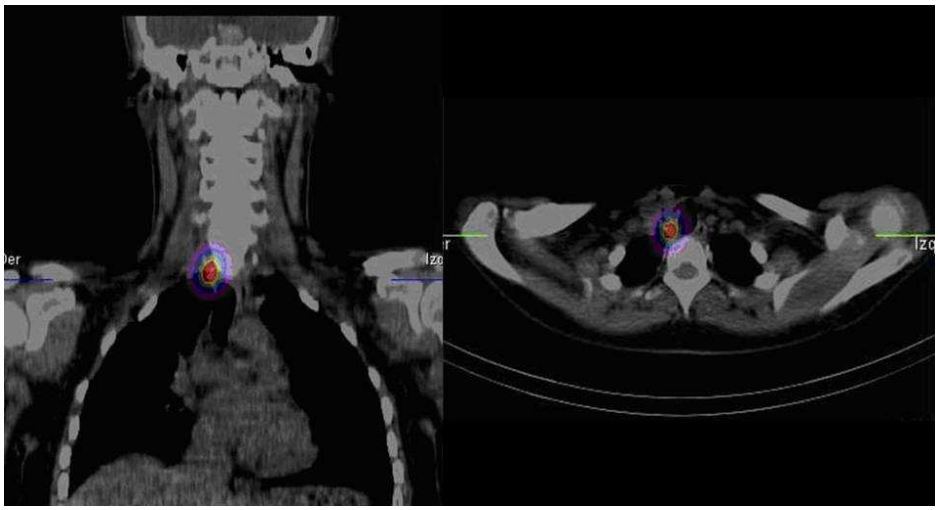

Figura 9: Estudio SPECT/TAC, corte coronal y axial, en el que se evidencia un aumento de captación patológicó, que la imagen de fusión morfológica-funcional lo localiza en el lóbulo tiroideo derecho

4.6.- Tratamiento de la Enfermedad Residual/Persistente y Metastásica

El tratamiento de la enfermedad residual y metastásica se debe realizar con intención curativa en la medida de lo posible. Es muy importante valorar el tratamiento de forma individualizada.

Dentro del amplio abanico terapéutico, las opciones más utilizadas son: cirugía, tratamiento con ^{131}I, radioterapia y quimioterapia.

4.6.1.- Tratamiento de las metástasis locorregionales

La opción terapéutica escogida cuando las recurrencias ocurren en dichas localizaciones es la cirugía, siempre que su tamaño sea accesible[41].

Otra postura terapéutica es retratar a los pacientes con dosis de 3,7-5,5 GBq de ^{131}I, pero esta decisión es tomada en función de las características de la captación (focal o no), localización (si se encuentra en la misma localización que el tumor inicial), multifocalidad, histología tumoral, extensión más allá de la cápsula y edad del paciente[124].

Indicaciones	Características
Absolutas	Metástasis ganglionares con avidez de I, irresecables, con uno o más de los siguientes hechos: -La imagen morfológica no revela la localización. -La cirugía presenta un elevado riesgo o está contraindicada. -La afectación a distancia está presente. Metástasis en tejidos blandos del lecho tiroideo no resecables o parcialmente resecables con avidez de I.
Relativas	Metástasis ganglionares o a distancia recurrentes con avidez de I como adyuvante a la cirugía. Metástasis ganglionares con avidez de I irresecables con uno o más de los siguientes hechos: -Tamaño pequeño. -La afectación incluye numerosos nódulos. Metástasis conocidas o sospechosas de CDT donde la avidez por el I no está bien establecida, especialmente si la Tg es detectable o ha incrementado su valor.
No Indicación	Metástasis ganglionares que no presentan avidez por el I.

Tabla 6: Indicaciones del tratamiento con ^{131}I en las metástasis locorregionales[71]

Actualmente, muchos centros plantean la utilización de la radioterapia adyuvante (dosis de 60-70 Gy[133]) cuando existe infiltración de los tejidos blandos del cuello o invasión extracapsular de los ganglios linfáticos en el momento de la recurrencia. Además este tratamiento es particularmente efectivo

en pacientes con invasión de la tráquea por enfermedad residual macro o microscópica (Kerum et al). La última guía ATA, recomienda el uso de la radioterapia cuando exista tumor residual y la cirugía y el tratamiento con ^{131}I hayan sido inefectivos[6,71,133,134].

Sin embargo, esta modalidad de tratamiento incrementa la morbilidad de los pacientes, provocando complicaciones agudas como: mucositis, faringitis, disfagia, ronquera y dermatitis por radiación, y tardías: fibrosis de la piel, estenosis de la tráquea y estrechamiento esofágico[133].

4.6.2.- Tratamiento de las metástasis a distancia

El pronóstico individual de los pacientes con metástasis a distancia de CDT, va a depender de la distribución y número de localizaciones metastásicas[5]. Las opciones terapéuticas utilizadas serán diferentes en función de la localización:

a) Metástasis pulmonares

El tratamiento con ^{131}I, con dosis que oscilan entre 2,7 y 7,4 GBq, se establece en base a que exista o no captación de ^{131}I, al tipo y tamaño de las lesiones pulmonares y al resultado del curso previo de radioyodo en el paciente[19,67]. Si las metástasis muestran captación, ésta va a ser diferente en base al tipo de metástasis pulmonares que presenten:

- Pacientes jóvenes con metástasis de carcinoma papilar con <u>patrón micronodular</u>:
  - Presentan una intensa captación de ^{131}I.
  - Neumonitis y fibrosis son complicaciones raras.
  - La dosis terapéutica se debería administrar repetidamente si fuese necesario a intervalos de 6-12 meses, debido a que el mayor índice de respuesta completa ocurre en este subgrupo. El tratamiento se debe realizar de forma cuidadosa debido al riesgo de fibrosis pulmonar post-radiación[6,19,75,128].

- Pacientes adultos con metástasis de carcinoma folicular con patrón macronodular:
  - A diferencia del anterior es fácil de detectar con estudios radiológicos dirigidos.
  - El tratamiento curativo con radioyodo está indicado, sin embargo, es más difícil alcanzar una curación completa, ya que dicha captación se encuentra muy disminuida o anulada. Generalmente la remisión se obtiene con una actividad acumulada inferior o igual a 22 GBq[19,67,75,128].

Previo al tratamiento con radioyodo es necesario, al igual que en la ablación, realizar una estimulación de la TSH. Cuando ésta se realiza con el método de supresión hormonal existen estudios que demuestran un crecimiento de la masa tumoral o progresión del tumor, por ello Luster en 2004 propuso la administración de rhTSH previo al tratamiento con ^{131}I[67], sin embargo, no existen datos suficientes que impliquen recomendar el estímulo con rhTSH en el tratamiento de pacientes con metástasis de forma generalizada[19].

Generalmente las metástasis pulmonares muestran una buena respuesta a la terapia (17 al 83% según series, alcanzándose el 95% en pacientes con estudio radiológico normal) y un pronóstico favorable[126].

b) Metástasis óseas

Ocurren en 2,3-12,7% de pacientes. Si son diagnosticadas de forma inicial hay que tratarlas con carácter curativo, sobre todo, en pacientes jóvenes (Petrich et al)[125].

La opción terapéutica de estas metástasis va a depender del riesgo de producirse fracturas patológicas o complicaciones neurológicas por compresión, del grado de dolor óseo y de la avidez por el radioyodo (suelen ser resistentes a dosis comunes)[5]. Entre ellas, destaca la cirugía como primera opción cuando las lesiones sean resecables, ya que mejora la supervivencia en pacientes que no presentan otras metástasis a distancia extraesqueléticas[125].

En la actualidad el tratamiento con ^{131}I (5,5-11,1 GBq) se encuentra sujeto a controversias, planteándose como indicación cuando no son resecables o parcialmente resecables, siempre que presenten avidez por el yodo, especialmente si son sintomáticas o amenazan a estructuras vitales[57].

El tratamiento radioterápico se considera en el caso de metástasis óseas dolorosas o en localizaciones críticas que pueden provocar síntomas compresivos. El radioyodo unido a la radioterapia incrementa la respuesta, especialmente cuando el dolor es el síntoma dominante[19,39,67,71,133].

Como último apunte, es importante resaltar el uso de los difosfonatos (Xeloda®) con carácter paliativo en el tratamiento del dolor óseo metastásico. En la actualidad este fármaco es ampliamente utilizado no sólo en las metástasis óseas tiroideas, sino en las de cualquier otro origen.

c) Metástasis cerebrales

Debido a la baja incidencia de metástasis cerebrales, no existen estudios aleatorizados sobre su manejo. Cuando la lesión es solitaria y está accesible, se recomienda realizar cirugía, debido a su lento crecimiento; pero cuando el tumor es más agresivo, está menos establecido, debido a que la enfermedad se expande rápidamente fuera del cerebro[129].

Si la cirugía no es factible, se recomienda la radioterapia percutánea o estereotáxica[133].

Existe estudios que avalan el beneficio del tratamiento con ^{131}I cuando las metástasis presentan captación, lo cual es infrecuente. Es importante prevenir el rápido crecimiento del tumor durante la supresión hormonal y minimizar el edema que se produce como consecuencia del tratamiento. Para evitar lo primero se recomienda realizar el estímulo de la TSH con rhTSH y para reducir al máximo el edema se administran ciclos de corticoides[5,19,67,129].

4.6.3.- Otras opciones terapéuticas

La quimioterapia no juego un papel primordial en el tratamiento de las recurrencias y metástasis a distancia del CDT, debería restringirse su uso a pacientes en estadios finales que no son controlados con radioyodo, cirugía o radioterapia. Hasta la fecha la doxorrubicina es el único quimioterápico citotóxico aprobado por la FDA para el manejo del CDT, pero debido a su baja tasa de respuesta (alcanza tasas de respuesta parcial de un 10-20% y rara vez una respuesta duradera) y a su elevada toxicidad, no es utilizado de forma rutinaria[19,71,135].

En los últimos años, la terapia oncológica ha sufrido una revolución con la aparición de tratamientos selectivos para las células tumorales. En la actualidad existen estudios preclínicos que evalúan la efectividad de diferentes fármacos dirigidos a la oncogénesis y angiogénesis del carcinoma de tiroides.

- Inhibidores de la vía de señalización oncogénica
  a) **Inhibidores de la tirosin-quinasa** (Sorafenib (BAY 43-9006), Vandetanib, (ZD6474), Sunitinib, Gefinib)[135].
  b) **Moduladores del crecimiento o apoptosis**.
  c) **Inhibidores de la angiogénesis**.
  d) **Inmunomoduladores**.
  e) **Terapia génica**[19].

El máximo desarrollo en los últimos años ha ocurrido en el grupo de los inhibidores de la tirosin-quinasa, existiendo en la actualidad diferentes estudios en fase II y III, en los que se ha observado una respuesta parcial en un 31% y estabilización de la enfermedad en un 40-50% de los pacientes con enfermedad progresiva, sin embargo, no se ha observado respuesta completa en ningún caso. El principal inconveniente de este tratamiento es la elevada tasa de efectos secundarios registrados, entre ellos cabe destacar: HTA, diarrea, eritema, fatiga, pérdida de peso, etc[136,137,138,139].

En la guía ATA de 2009, se recomienda la utilización de los inhibidores de la tirosin-quinasa como uso compasivo, en los pacientes que no participen en

los ensayos clínicos y presenten enfermedad metastásica sintomática y progresiva[19].

4.7.- Manejo de los Pacientes con Niveles Elevados de Tg y RCT sin Evidencia de Enfermedad

Existe un amplio debate en cuanto al manejo y seguimiento de pacientes que presentan esta situación (30-70%), apareciendo en la actualidad diferentes vías terapéuticas.

En primer lugar, antes de iniciar el tratamiento, es importante saber y detectar que existen situaciones que pueden provocar un falso RCT no patológico:

- Inadecuada estimulación de la TSH.
- Tumor de pequeño tamaño (inferior a los límites de resolución de la gammacámara).
- Contaminación de yodo (sobre todo por los contrastes).
- Metástasis que no presentan avidez por el yodo.
- Desdiferenciación del tumor, mutación en el gen simportador del Na/I. En este caso la célula neoplásica ha perdido su capacidad de atrapar, organificar, acumular y metabolizar el yodo. Sin embargo las células mantienen la habilidad de sintetizar Tg[42,67,73,140].

El manejo terapéutico de los pacientes con CDT que presentan niveles elevados de Tg y RCT negativo puede realizarse mediante tres vías distintas:

a) Tratamiento empírico con ^{131}I

El tratamiento se realiza mediante la administración de dosis elevadas de radioyodo (3,7-11,1 GBq), pudiendo observarse la presencia de enfermedad en el RCT post-tratamiento hasta en el 50% de los casos[5,140].

La ATA y NCCN considera esta indicación terapéutica si la Tg es mayor de 10 ng/ml tras supresión hormonal o mayor de 5 ng/ml si está estimulada con rhTSH y que todos los estudios de imagen sean negativos. En el caso de que la Tg sea inferior a 10 ó 5 ng/ml, según el método de estimulación, se recomienda seguimiento pasados 6-12 meses, ya que no existen datos que apoyen el

beneficio terapéutico para repetir el tratamiento en estos pacientes de bajo riesgo[41].

En la literatura existen trabajos que apoyan el tratamiento empírico con ^{131}I [141,142,143,144,145], y otros que lo rechazan[57,87].

b) Litio

Las sales de litio se asocian con un incremento del atrapamiento de yodo por la glándula tiroides, permitiendo aumentar la dosis tumoral de radioyodo en el CDT[5,146].

El mecanismo de actuación del litio no esta claro, se cree que la mejor explicación estaría relacionada con el incremento en la función del simportador Na/I, sin embargo el grupo de Liu et al presenta una postura opuesta[146].

c) Tratamientos rediferenciadores

En los últimos tiempos se ha desarrollado el tratamiento rediferenciador celular, que se basa en la posibilidad de cambiar la capacidad de atrapar yodo que presenta la célula y así hacer posible un tratamiento con ^{131}I en carcinomas que se han desdiferenciados. Esto se puede llevar a cabo por diferentes mecanismos:

- Modificación genética de la célula tumoral.
- Reinducción del simportador sodio/yodo.

Existen diferentes agentes que inducen la rediferenciación del carcinoma de tiroides avanzado:

- Retinoides: estructural y funcionalmente se relacionan con el retinol o vitamina A y el ácido retinoico. Los retinoides juegan un papel importante en el crecimiento celular y diferenciación, siendo utilizados en el tratamiento y quimioprevención del cáncer. El primer retinoide utilizado en el tratamiento del cáncer de tiroides fue la isotretinoina, evidenciándose una respuesta en el 20-40% de los pacientes.

  Efectos secundarios: sensibilidad al sol, sequedad de piel y boca. Otros efectos menos comunes son: epístasis, moderado incremento de TSH y moderada anemia, leucopenia y trombocitopenia[57,141,147].

- Tiazolidinas: estudios recientes han demostrado que receptores hormonales que activan la proliferación de peroxisomas (PPARγ) son expresados por tumores y por lo tanto, el ligando sintético para el PPARγ (tiazolidinas) puede tener un beneficio terapéutico en la expresión de este receptor hormonal[147].

  Las tiazolidinas pertenecen al grupo de fármacos dedicados al tratamiento de la DM tipo II: rosiglitazona y pioglitazona. Estos agentes actúan como un agonista del PPARγ, el cual se expresa en mayor medida en las áreas con carcinoma de tiroides que en el tejido tiroideo normal adyacente y provoca un incremento de la captación de ^{131}I[148].

- Inhibidores de la metilación (5-azacitidina, fenilacetato y butirato sódico): la hipermetilación del ADN puede silenciar la expresión del gen de la diferenciación en muchos tipos de cánceres.

  El grupo de Venkataraman et al, ha demostrado hipermetilación en el promotor del simportador Na/I en diferentes tipos de cáncer de tiroides, sobre todo, en la variante de carcinoma papilar de células grandes[147].

- Inhibidores de la histona deacetilasa: su uso causa un incremento de la acetilación de la histona y altera la expresión del simportador Na/I[135,147], provocando un incremento en la captación de yodo en el carcinoma folicular y medular.

- Inhibidores de la HMG-CoA reductasa: son usados ampliamente en la hiperlipemia, pero además, afectan directamente a la proliferación y apoptosis en las células cancerígenas[147].

Agentes	Estudios celulares	Estudios en fase I	Estudios en fase II	Aprobado por la FDA
Retinoides	X	X	X	X
Tiazolidinas	X			X
Inhibidores de la mutilación	X	X		
Inhibidores de la histona deacetilasa	X	X		
Inhibidores de la HMG-CoA	X			X

Tabla 7: Agentes rediferenciadotes en el cáncer de tiroides[147]

Sin embargo, lo ideal antes de tratar a los pacientes con niveles de Tg elevados y RCT con ^{131}I sin evidencia de enfermedad, es realizar otros estudios diagnósticos (ecografía, TAC, RM, PET) para poder localizar el tumor de forma precisa[141].

4.7.1.- Utilidad de los estudios PET-FDG

La PET-FDG es una técnica de diagnóstico oncológico muy utilizada en la actualidad y se basa en la diferencia de actividad metabólica entre los tejidos malignos y benignos. La 18-flúor-2-deoxiglucosa (^{18}F-FDG) es un análogo de la glucosa, que a diferencia de la glucosa-6-fosfato no es metabolizada, no difunde a través de las membranas celulares y queda, por tanto, atrapada en el interior de las células tumorales.

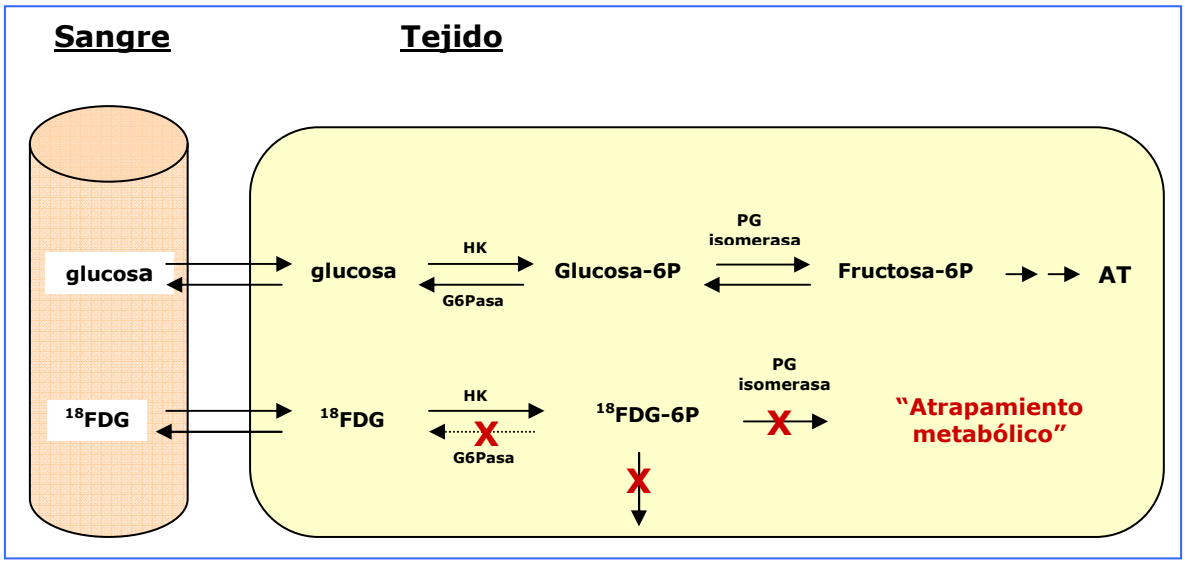

Figura 10: Esquema del mecanismo de acción de la ^{18}F-FDG

La captación de glucosa por las células ocurre por difusión facilitada mediada por las proteínas transportadoras (GLUT 1, 2 y 4). En el caso del carcinoma de tiroides, el aumento de la TSH estimula la expresión del GLUT-1 y el incremento en la concentración de la hormona periférica T3, aumenta los mecanismos de transporte GLUT-4[149], lo que provoca un incremento en el metabolismo de la FDG. Con el fin de incrementar los niveles de TSH se puede utilizar la supresión hormonal o la rhTSH, al igual que en el RCT, sin embargo, existen diferentes estudios que muestran una mayor tasa de detección de lesiones con PET cuando el estímulo se realiza con rhTSH (87% vs 53%)[150,151,152,153].

La PET se utiliza cuando el RCT con ^{131}I no muestra enfermedad. Se observa el fenómeno descrito como "flip-flop", cuando las células tumorales captan yodo, no captan FDG y viceversa. Esta situación se asocia también con la histología tumoral, de tal forma que cuanto más indiferenciado sea el cáncer de tiroides mayor metabolismo de FDG va a presentar, por lo tanto la sensibilidad de la PET disminuye en los carcinomas altamente diferenciados[152,154].

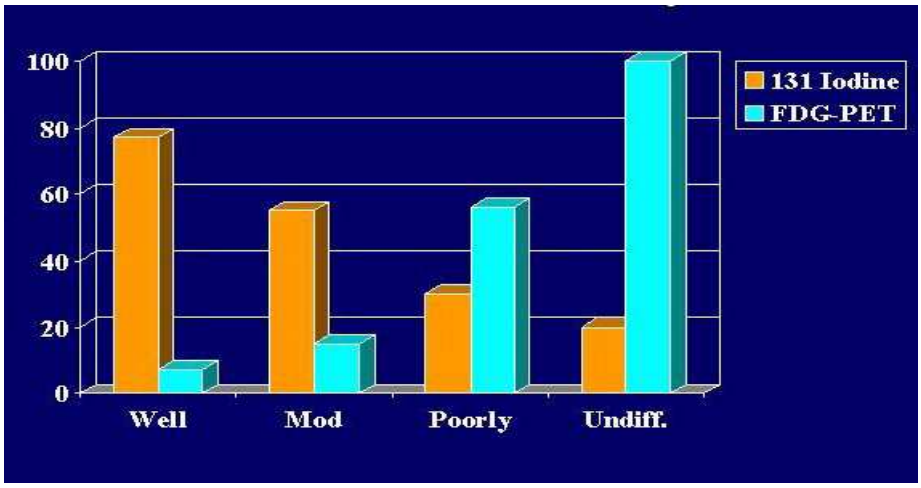

Figura 11: Fenómeno "flip-flop" en el cáncer de tiroides[155]

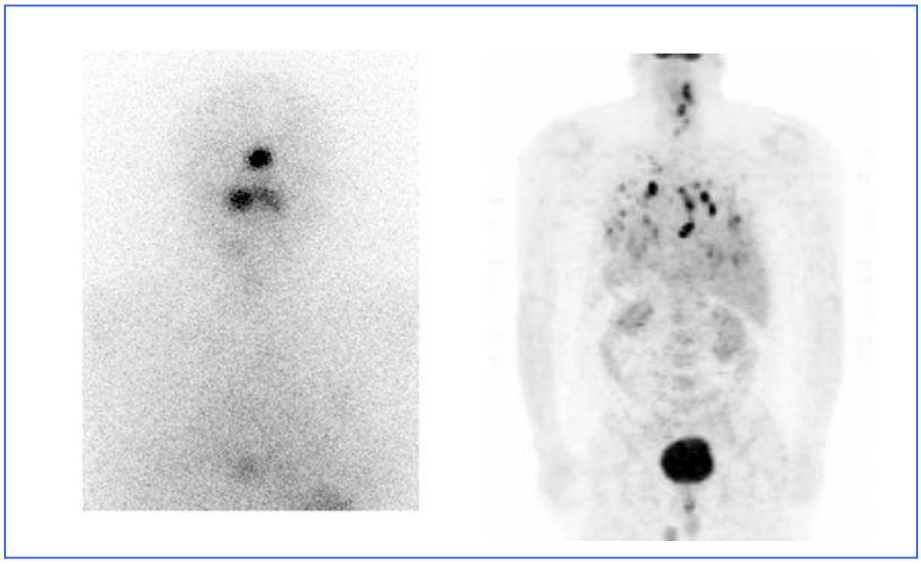

Figura 12: RCT con ^{131}I sin evidencia de enfermedad residual y estudio PET-FDG en el que se observan múltiples afectaciones metastásicas en el territorio cervical y pulmonar

La guía ATA de 2009, establece los diferentes usos clínicos adicionales de la PET, a parte del ya conocido (Tg detectable y RCT sin evidencia de enfermedad), en función de la experiencia de los expertos:

- Estadificación inicial y seguimiento de pacientes de alto riesgo con carcinoma de tiroides pobremente diferenciado que es improbable que concentren yodo y que identifique la enfermedad.
- Estadificación inicial y seguimiento de carcinoma de células de Hürthle metastático o invasivo.

- Función pronóstica en pacientes con metástasis a distancia conocidas.
- Herramienta de selección para identificar los pacientes que con menor probabilidad van a responder a un tratamiento con radioyodo adicional.
- Medida de respuesta postratamiento tras RT, resección quirúrgica, embolización o terapia sistémica[19].

Es importante conocer que la sensibilidad de la PET varía en función de los valores de Tg que presenten los pacientes; de tal forma, que ante valores de Tg inferiores a 5 ng/ml la sensibilidad es del 60% y esta se incrementa hasta el 72% con valores por encima de 10 ng/ml[156,157].

La introducción de la PET en el algoritmo de seguimiento de estos pacientes ha supuesto un cambio en el manejo terapéutico en un 44% de los mismos[157].

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1.-HIPÓTESIS

Los pacientes con CDT se beneficiarían del uso de rhTSH como método de estímulo de la TSH previo al tratamiento ablativo y al seguimiento posterior de los mismos, independientemente de su estadio tumoral.

2.- OBJETIVOS

2.1.- Objetivo Principal

Evaluar la eficacia del estímulo con rhTSH en la ablación y seguimiento de pacientes con CDT, y comparar los resultados con los del método tradicional de estimulo con supresión de la hormona tiroidea T4.

2.2.- Objetivos Secundarios

2.2.1.- Valorar los *efectos secundarios* que se producen tras la administración de las dosis de rhTSH y las *complicaciones* que sufren los pacientes durante el ingreso en la habitación de terapia de nuestra Unidad.

2.2.2.- Determinar los *valores de la TSH sérica y de la Tg* tras la estimulación con rhTSH y compararlos con el grupo de deprivación hormonal.

2.2.3.- Analizar la *utilidad del rastreo corporal con* ^{131}I al año de la ablación de restos tiroideos con ^{131}I, comparándolo con los niveles séricos de Tg tras la estimulación con rhTSH.

2.2.4.- Determinar el *impacto clínico* que produce en el manejo terapéutico y seguimiento de estos pacientes la estimulación con rhTSH.

MATERIAL Y MÉTODOS

1.- METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

1.1.- Diseño

Se trata de un estudio longitudinal observacional retrospectivo de una serie de casos para el análisis del método de estimulación de la TSH.

1.2.- Ámbito

1.2.1.- Geográfico

Los pacientes incluidos en el estudio proceden del área sanitaria de Córdoba y Jaén, de la cual es referencia nuestra Unidad de Gestión Clínica de Medicina Nuclear para el tratamiento del carcinoma de tiroides.

1.2.2.- Temporal

Se han incluido pacientes durante el periodo de tiempo comprendido entre Diciembre del año 2000 hasta Diciembre del año 2009.

1.3.- Población de Estudio

Se considera como población de referencia en nuestro estudio la constituida por los pacientes diagnosticados de carcinoma diferenciado de tiroides, en los que posteriormente se realiza un tratamiento ablativo con dosis de ^{131}I, independientemente del estadio tumoral que presenten, sexo o edad. Los pacientes han de cumplir los siguientes criterios:

1.3.1.- Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico histopatológico de CDT (papilar, folicular o células de Hürthle).
- Pacientes a los que se realiza tiroidectomía total y posteriormente reciben tratamiento ablativo con ^{131}I.

- Pacientes a los que se les realiza al menos un RCT de seguimiento con ^{131}I, para la evaluación de la respuesta
- Consentimiento del paciente.

1.3.2.- Criterios de exclusión

- Pacientes en los que hayan sido utilizados los dos métodos existentes de estimulación de la TSH en la actualidad (deprivación hormonal y rhTSH) en diferentes momentos del curso de su enfermedad.
- Pacientes con cirugías conservadoras (lobectomías).
- Pacientes en los que no se haya realizada al menos un RCT de seguimiento para la evaluación de los resultados.

1.3.3.- Población diana

Estaría constituida por aquellos pacientes diagnosticados anatomopatológicamente de CDT, que a priori son candidatos para el tratamiento ablativo con ^{131}I.

1.3.4.- Población accesible

Es aquella formada por los pacientes diagnosticados de CDT y tratados con cirugía, en el área sanitaria de la cual es referencia la Unidad de Gestión Clínica de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Reina Sofía.

1.4.- Protocolo de Estudio

1.4.1.- Flujo de pacientes

El flujo asistencial de los pacientes incluidos en el estudio se ha realizado en función de su llegada a nuestra Unidad procedentes de las consultas de Cirugía General o Endocrinología para recibir el tratamiento ablativo con ^{131}I. Posteriormente son remitidos nuevamente para la realización del seguimiento mediante RCT con ^{131}I y valores séricos de Tg.

1.4.2.- Procedimiento del tratamiento ablativo y seguimiento

Los procedimientos empleados para el tratamiento y posterior seguimiento de los pacientes con CDT han sido establecidos según el protocolo recomendado por la ETA y la ATA:

a) Entrevista clínica de los pacientes remitidos a nuestro Servicio para tener constancia del tipo histológico de tumor que presentan y de la cirugía realizada, así como la fecha en que tuvo lugar.

b) Estimulación de la TSH previo al tratamiento o seguimiento, para ello disponemos de dos métodos: rhTSH y deprivación hormonal (este último ha sido utilizado en los pacientes que constituyen el grupo control de nuestro estudio).

c) Ablación de restos tiroideos con dosis fijas de ^{131}I tras la cirugía. A efectos prácticos se considera la fecha de dicho tratamiento como momento de inclusión de los pacientes en el estudio.

d) Determinación y monitorización de los niveles basales y post-estímulo de la T4, TSH, Tg y AbTg, siendo estos dos últimos de gran utilidad para el seguimiento de los pacientes.

e) Realización de un RCT con ^{131}I previo y posterior al tratamiento ablativo y en el seguimiento anuale al que son sometidos los pacientes.

1.5.- Estimulación de la TSH

1.5.1.- Estimulación con rhTSH

Previo a la administración de la dosis terapéutica de ^{131}I se deben conseguir valores elevados de TSH, superiores a 30 mU/l, para lo que se emplea la administración exógena de rhTSH. Tras la obtención del consentimiento informado de los pacientes, se realiza el protocolo estándar de administración de tirotropina recombinante, previo a la administración de la dosis ablativa y al RCT.

- Día 1: se reconstruye el vial de Thyrogen® (0,9 mg polvo para solución inyectable) con 1,2 ml de agua para inyección, se extrae 1 ml y se administra a través de la vía intramuscular.
- Día 2: se siguen los mismos pasos que el día anterior.

- Día 3: administración de la dosis correspondiente de ^{131}I.

Es importante apuntar que los pacientes continuaron con las dosis de hormona T4 pautadas por el especialista en endocrinología durante todo el procedimiento.

1.5.2.- Estimulación con deprivación hormonal

El grupo control estuvo constituido por pacientes en los que se utilizó como estímulo para la TSH la supresión hormonal. Para ello, durante cuatro semanas previas a la administración de la dosis de ^{131}I, para tratamiento o rastreo corporal, se suprime la dosis de hormona tiroidea (T4) que se encuentren tomando, con la consecuente posibilidad de aparición de síntomas derivados de esta situación de hipotiroidismo transitorio.

1.6.- Administración de Dosis de ^{131}I y Estadificación de la Enfermedad Local

1.6.1.- Administración de la dosis de ^{131}I

Los pacientes mantuvieron una dieta baja en yodo durante 2 semanas previas a la administración de la dosis de ^{131}I, tras la estimulación de la TSH, como se ha referido previamente. Es importante apuntar que esta dieta es continuada por los pacientes que son sometidos al tratamiento hasta la fecha del mismo.

Las dosis de ^{131}I administradas son fijas

a) Diagnósticas

- 74 MBq para el RCT preablación.
- 148 MBq para el RCT de seguimiento anual.

b) Terapéuticas

- 3700 MBq cuando la enfermedad se encuentra limitada al lecho tiroideo.
- 5550 MBq cuando existe afectación ganglionar.
- 7400 MBq cuando se detecta enfermedad metastásica.

1.6.2.- Rastreo corporal con ^{131}I

1.6.2.1.- Instrumentación

El RCT de los pacientes se realizó en nuestra Unidad con una gammacámara MILLENNIUM MPR (Multiple Propose Rectangular) (General Electric, GE).

Figura 13: Gammacámara MILLENNIUM MPR (General Electric, GE)

El sistema detector consta de un cristal de centelleo de yoduro sódico (INa), que presenta un campo útil de visión en el plano transaxial de 402 mm x 558 mm. Se empleó un colimador de High Energy General Propose (HEGP).

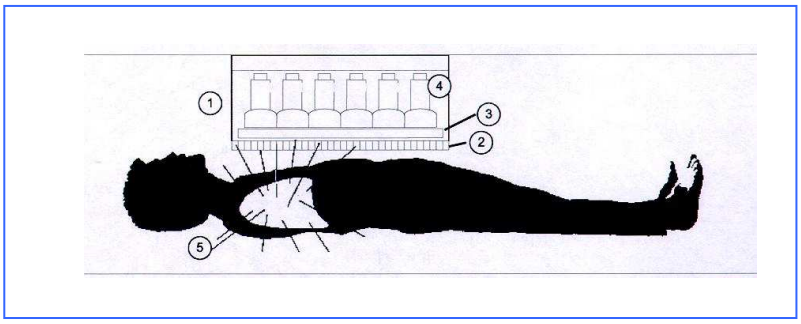

Figura 14: Esquema del sistema detector de la gammacámara
(1-Detector, 2-Colimador, 3-Cristales de centelleo de INa, 4-Tubos fotomultiplicadores, 5-Fotones gamma).

1.6.2.2.- Recogida de información

Para la recogida de los datos y su posterior procesado se utilizó un ordenador con el software e-Entegra de GE que nos permite la presentación de las imágenes obtenidas para su posterior análisis visual.

1.6.2.3.- Protocolo de adquisición de imágenes

El RCT se realizó a las 48 horas tras la administración de la dosis diagnóstica de ^{131}I. Previamente se le instó a los pacientes a miccionar para que no existiera interferencia de la actividad radiactiva existente en vejiga.

La adquisición de las imágenes se realizó con el paciente en decúbito supino sobre la camilla de la gammacámara, con los brazos extendidos a lo largo del cuerpo, para evitar el cansancio por la duración del estudio.

El área de exploración incluía desde la cabeza hasta la región inguinal (incluida la vejiga urinaria). Para ello se utilizaron tres imágenes planares (denominadas: cráneo, tórax y abdomen) con una matriz de 256 x 256, en proyección anterior y con un mínimo de 500 kilocuentas en cada imagen (30 minutos aproximadamente). Cuando el facultativo lo consideró necesario para el diagnóstico se obtuvieron proyecciones adicionales a las descritas.

1.6.2.4.- Interpretación de los resultados

La información obtenida de las imágenes gammagráficas se analizó mediante la valoración visual de las mismas. Se consideraron patológicas todas las imágenes hipercaptantes que no fueran atribuibles a hallazgos de carácter fisiológico o contaminación externa.

Para la correcta interpretación de las imágenes y la determinación de su significado funcional, se procedió a analizar de forma conjunta con el RCT el tipo de cirugía y las imágenes obtenidas con otras técnicas diagnósticas (ecografía, TAC) (si las hubiese) en cada uno de los pacientes.

1.6.3.- Ingreso en la habitación de terapia

Tras la valoración individualizada del paciente, se prescribe la dosis terapeútica a administrar, proceso que se realiza en la habitación de terapia metabólica de la Unidad de Medicina Nuclear del Hospital Universitario "Reina Sofía" de Córdoba.

Esta instalación cumple con todos los requerimientos de radioprotección dictados por el Consejo de Seguridad Nuclear (Real Decreto 1439/2010, de 5 de noviembre, por el que se modifica el Reglamento sobre protección sanitaria contra radiaciones ionizantes, aprobado por el Real Decreto 783/2001, de 6 de julio).

El tiempo de ingreso se establece en función de la tasa de radiación que presenten los pacientes, monitorizados por el personal del Servicio de Protección Radiológica mediante un contador de radiación ambiental tipo Victoreen (unidades μSv/h) a una distancia de 50 cm y 1 metro del paciente. El alta dosimétrica se establece cuando esta tasa es igual o inferior a 60 μSv/h a 50 cm.

1.7.- Determinación y Monitorización Sérica

Se realizaron determinaciones séricas de TSH, FT4, Tg y AbTg los días 0 y 1 de estimulación de la TSH, el día de administración de la dosis de ^{131}I (día 2) y cuando se realizó el RCT (día 5). En el caso de que los pacientes recibieran tratamiento, las determinaciones se realizaron hasta el día 2 del protocolo.

A continuación se describen las técnicas y contadores utilizados en nuestra Unidad dependiendo del tipo de sustancia analizada:

a) Determinación de Tg

Se empleó una técnica IRMA con un rango de normalidad entre 0-1 ng/ml, considerando como resultados negativos para la detección de enfermedad los valores inferiores a 1 ng/ml.

b) Anticuerpos antitiroglobulina

Se utilizó una técnica RIA y los consideramos presentes cuando su valor excede 150 U/ml y ausentes cuando es inferior a 100 U/ml.

c) TSH

Se realizó mediante método IRMA, presentando un rango de normalidad comprendido entre 0,3-3,5 mU/l.

d) T4 libre (FT4)

El rango de normalidad se encuentra entre los valores de 0,7-1,8 ng/dl.

Todas las determinaciones analíticas fueron llevadas a cabo en el laboratorio de nuestro Servicio utilizando contadores gamma de centelleo sólido (NaI(Tl), multipozo) Stratec SR 300 (para el contaje de AbTg y TSH) y Packard Cobra II 5005 (para la Tg y FT4).

La tabla 8 muestra el kit comercial empleado y el método de determinación para cada una de las variables analizadas.

Variable	Método determinación	Kit comercial
Tg	IRMA	SELco® Tg (Medipan)
AbTg	RIA	SELco® anti-Tg (Medipan)
TSH	IRMA	SELco® TSH rapid (Medipan)
FT4	RIA	RIA-gnost® FT4 (Cis bio internacional)

Tabla 8: Determinación de variables: método y kit comercial (Tg: tiroglobulina, AbTg: anticuerpos antitiroglobulina, TSH: tirotropina sérica, FT4: tiroxina libre)

1.8.- Tipo de Análisis de las Variables

- Análisis cualitativo

  La evaluación de la existencia o no de captación de ^{131}I a nivel cervical y a distancia, no atribuible a actividad fisiológica, constituye la etapa inicial del análisis. Se trata de realizar un análisis visual subjetivo en base a la imagen obtenida en el RCT, la cual es presentada en proyección anterior.

En primer lugar, se analizó la presencia de actividad patológica relevante a nivel del lecho cervical (afectación tiroidea, ganglionar cervical), teniendo en cuenta que próximo a esta región existe actividad fisiológica a nivel de las glándulas salivales, fosas nasales y cavidad oral.

A continuación, se analizó la presencia de captaciones en el resto del organismo explorado, localizando cualquier actividad distinta a las captaciones fisiológicas (estómago, heces y orina), clasificándolos como lesiones de naturaleza maligna. Mostrando especial interés en los órganos en los que asientan con mayor frecuencia las metástasis del cáncer diferenciado de tiroides: pulmón, hueso y cerebro.

- Análisis semicuantitativo

El grado de captación de las zonas problema en el rastreo posterior a la ablación, es analizado mediante la utilización de niveles de actividad que varían del 0 al 4 y que se definen como:

- 0: ausencia de captación patológica.
- 1: captación patológica leve.
- 2: captación patológica moderada.
- 3: captación patológica intensa.
- 4: captación patológica muy intensa.

Dichos grados fueron establecidos por dos médicos nucleares de forma independiente.

En los RCT de seguimiento anuales, se referencian los hallazgos al estudio postratamiento.

- Análisis cuantitativo

Los valores de Tg son analizados en los diferentes días del protocolo, estableciendo cual es el valor basal y el mayor valor obtenido tras la estimulación de la TSH, siendo este último el escogido como valor de la Tg estimulada.

Las determinaciones de Tg se realizan en cada uno de las visitas del paciente a nuestra Unidad (4 determinaciones: Tg basal, Tg día 1, Tg día 2 y Tg día 5) y se analiza su valor en cada uno y su evolución numérica en el tiempo.

En el grupo de pacientes con deprivación hormonal sólo existe una determinación sérica de la Tg, por lo que consideraremos globales los resultados.

Los valores obtenidos de la FT4, AbTg y TSH también son analizados con el fin de establecer su evolución dentro de los datos previsibles en la situación de estimulación de TSH.

2.- FUENTES DE INFORMACIÓN

La fuente de información ha sido la historia de Medicina Nuclear de los pacientes y los informes realizados por los especialistas en Cirugía General, Anatomía Patológica y Endocrinología.

2.1.- Descripción de las Variables

2.1.1.- Variables independientes

- Datos sociodemográficos: edad y género.
- Datos de la enfermedad primaria
  - Fecha de la realización de la cirugía inicial.
  - Tipo de cirugía realizada: Tiroidectomía total, tiroidectomía casi total, hemitiroidectomía.
  - Número de cirugías realizadas: en determinados casos es necesario realizar más de un acto quirúrgico, tras el análisis de la anatomía patológica, para alcanzar el éxito deseado.
  - Histología: papilar, folicular, microcarcinoma, mixto, células de Hürthle.

- Estadio tumoral en base a la clasificación TNM y a los criterios de la ATA: estadios I, II, III y IV[19].
- Tamaño del tumor. En el caso que exista multifocalidad se escogerá el de mayor dimensión.
- Establecimiento de la presencia o no de multifocalidad tumoral.
- Existencia de invasión vascular por parte del tumor.
- Linfadenectomía: no realizada, central y unilateral o central y bilateral.

➢ Datos de Medicina Nuclear en el tratamiento

- Fecha de la ablación.
- Tipo de estímulo utilizado para la TSH (deprivación hormonal, rhTSH).
- Captaciones patológicas evidenciadas en el RCT preablación.
- Dosis de rastreo y tratamiento con ^{131}I.
- Presencia o no de efectos secundarios tras la estimulación de la TSH.
- Días de ingreso en la habitación de terapia.
- Complicaciones durante el ingreso.
- Evaluación de la posibilidad de nuevas captaciones patológicas en el RCT posterapia.

➢ Datos de Medicina Nuclear en el seguimiento

- Fecha de seguimiento.
- Tipo de estímulo utilizado para la TSH (deprivación hormonal, rhTSH).
- Captaciones patológicas evidenciadas en el rastreo.
- Dosis de rastreo con ^{131}I.
- Presencia o no de efectos secundarios tras la estimulación de la TSH.
- Necesidad de otro tratamiento con ^{131}I.

2.1.2.- Variables dependientes

- Valoración de la presencia de enfermedad
  - Análisis cualitativo: mediante el análisis visual de las captaciones patológicas.
  - Análisis semicuantitativo: mediante la gradación de la actividad patológica.
  - Análisis cuantitativo: mediante los valores obtenidos de Tg, AbTg, FT4 y TSH.

2.1.3.- Variables resultado: Criterios de certeza

- Seguimiento clínico e iconográfico de los pacientes.

3.- ANÁLISIS DE LOS DATOS

El análisis de los datos se ha realizado en la población total de estudio, y cuando los resultados lo han requerido, se ha establecido un análisis de los distintos subgrupos en función de las diferentes variables de estudio.

Para este análisis se ha empleado un ordenador personal convencional dotado de un programa estadístico SPSS 15.0 para Windows.

3.1.- Estadística Descriptiva

Para la exposición descriptiva del comportamiento y distribución de las diferentes variables se ha procedido acorde a la naturaleza de las mismas. Para las variables de naturaleza cuantitativa se empleó el formato convencional de medida ± desviación estándar, máximos y mínimos. Y para la descripción de las variables de naturaleza cualitativa, se utilizó la frecuencia absoluta y relativa de la población.

3.2.- Estadística Analítica

El análisis de la respuesta al tratamiento ablativo y el control evolutivo de los pacientes, se ha realizado mediante la confrontación de los resultados procedentes de

los RCT y las determinaciones de Tg estimulada en la ablación y en el seguimiento anual.

Para el análisis del impacto clínico que presenta el RCT en el seguimiento de los pacientes con CDT, comparando sus resultados con los valores estimulados de Tg, se ha utilizado el procedimiento habitual tipo Tabla 2X2, test de Chi-Cuadrado.

La capacidad predictiva de las diferentes variables estudiadas en el éxito del tratamiento ablativo evaluado en el seguimiento anual, ha sido analizada empleando un modelo de regresión multivariante. Dado el carácter dicotómico de las variables se ha utilizado un modelo de regresión logística mediante el método estadístico “Por Pasos Hacia Atrás (Razón de verosimilitud)”, que nos ha permitido analizar las variables que actúan como factores de mal pronóstico en la respuesta completa al tratamiento ablativo de los pacientes de nuestro estudio.

RESULTADOS

1.- ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO. CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR

1.1.- Indicaciones de la Ablación y del Tratamiento con ^{131}I

Todos los pacientes de nuestro estudio fueron sometidos a un tratamiento ablativo con ^{131}I tras la realización de la cirugía. El seguimiento se realiza al año de la ablación con un RCT con ^{131}I y si existe evidencia de enfermedad se realiza un nuevo tratamiento con radioyodo.

En el estudio se han utilizado dos métodos de estimulación de TSH previos a la ablación y seguimiento de los pacientes tras la cirugía tiroidea. La deprivación hormonal (D.H.) (87 pacientes) y la estimulación con rhTSH (187 pacientes).

La elección del tipo de estímulo se realizó en función de la cronología del CDT en nuestra Unidad, de tal forma que la rhTSH se utilizó en todos los pacientes a partir del año 2003 y la deprivación hormonal en los pacientes diagnosticados previos a dicha fecha.

Todos los parámetros fueron analizados en función al tipo de estímulo al que se sometieron los pacientes.

1.2.- Efectos Secundarios tras la Estimulación de TSH

En nuestro estudio, la amplia mayoría de los pacientes, en ambos grupos, no presentó ningún síntoma reseñable (D.H.: 96,6% y rhTSH: 98,0%). Los síntomas registrados fueron de carácter leve: inflamación cervical, sialoadenitis, náuseas, cuadro pseudogripal, etc).

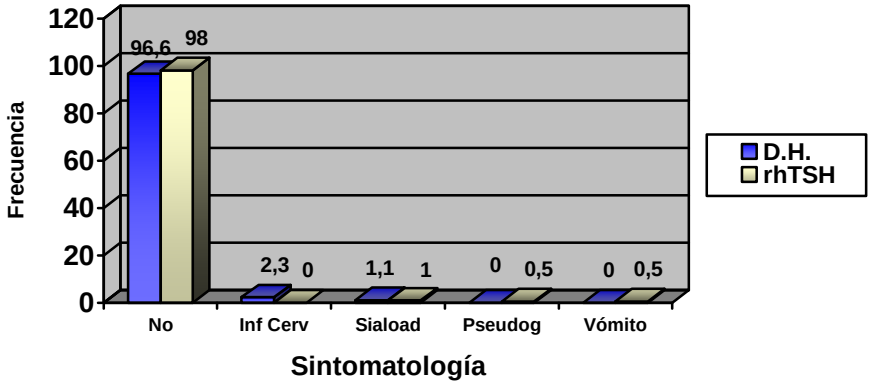

Figura 15: Sintomatología tras la estimulación de la TSH en los dos grupos de pacientes (D.H.: Deprivación hormonal, rhTSH) (Inf Cerv: inflamación cervical, Siaload: sialoadenitis, Pseudog: cuadro pseudogripal)

1.3.- Edad

La media de edad de la población de estudio fue de 43 años (media: 42,9 y DE: 14,8) con un mínimo de 10 años y un máximo de 80 años.

Estimulación TSH	N	Mínimo (años)	Máximo (años)	Media (años)	Desviación Típica
D.H.	87	9,6	77,7	40	15,0
rhTSH	187	17,9	80,5	44	14,5

Tabla 9: Distribución de la edad de los pacientes estudiados en función del estímulo de la TSH (D.H.: Deprivación hormonal, rhTSH)

En la comparación de ambos grupos de pacientes (D.H. y rhTSH) se observó una significación leve (p=0,028) en la edad al diagnóstico de la enfermedad.

La Figura 16, muestra la distribución de la población en decenios, encontrándose entre los 40 y 50 años el 28 % de los pacientes estudiados.

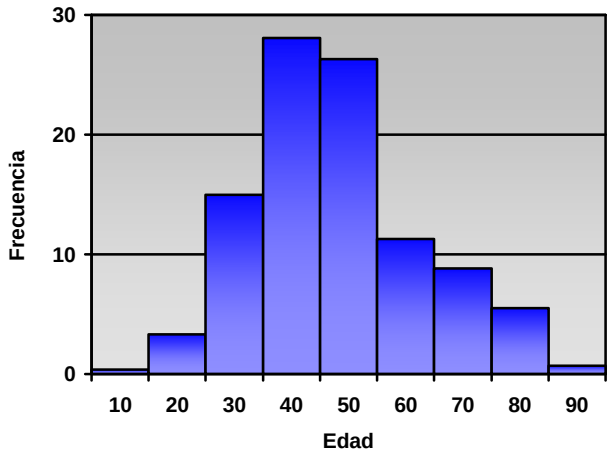

Figura 16: Distribución de la población de estudio por edades

1.4.- Género

El género más frecuente en la población de estudio fue el femenino con 219 (80%) pacientes y el género masculino constituía los 55 (20%) pacientes restantes.

Estimulación TSH	N	Mujer N (%)	Varón N (%)
D.H.	87	72 (83%)	15 (17%)
rhTSH	187	147 (79%)	40 (21%)

Tabla 10: Distribución de la población según el género y el estímulo de la TSH (D.H.: Deprivación hormonal, rhTSH). No se evidencian diferencias significacitvas (test U de Mann-Whitney)

1.5.- Tipo Histológico

El resultado en ambos grupos fue muy similar, siendo el tipo histológico más frecuente el carcinoma papilar (D.H. 61 pacientes y rhTSH 94 pacientes); seguido por el carcinoma mixto, constituido a su vez por carcinoma papilar y folicular (D.H. 12 pacientes y rhTSH 42 pacientes) y carcinoma folicular (D.H. 11 pacientes y rhTSH 31 pacientes). En esta clasificación fueron analizados como un grupo independiente el tipo microcarcinoma papilar (D.H. 3 pacientes y rhTSH 11 pacientes) y el tumor de células

de Hürthle (rhTSH 9 pacientes). Este último tipo sólo fue observado en el grupo de estimulación con rhTSH (Figura 17).

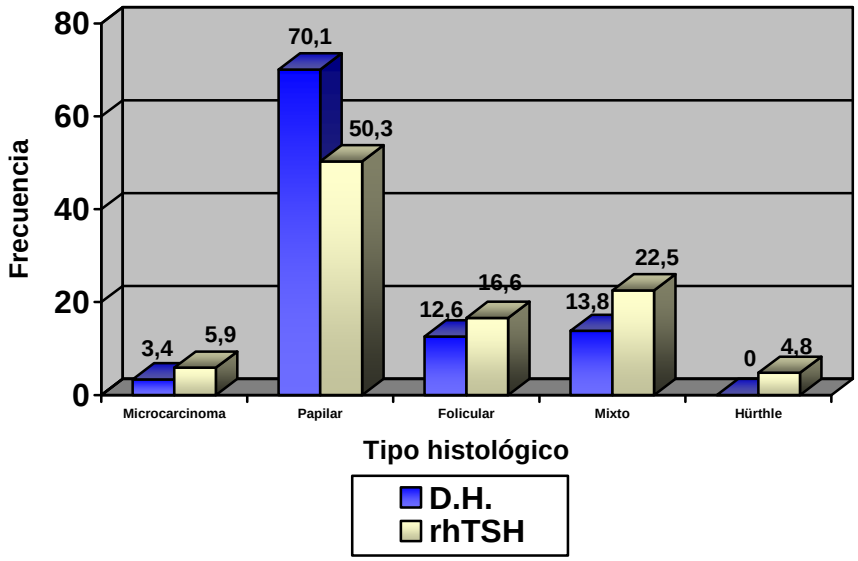

Figura 17: Clasificación histológica de los pacientes estudiados en función de los grupos de estimulación de la TSH (D.H.: Deprivación hormonal y rhTSH)

1.6.- Tamaño del Tumor

El tamaño del tumor primario fue valorado con la medida en mm, aportada por el Servicio de Anatomía Patológica tras la exéresis de la pieza. Se incluyó para la valoración en el estudio la lesión que presentaba el mayor tamaño, en el caso de multifocalidad.

La tabla 11 muestra el valor medio en mm que presentó el tumor primario exvivo en los dos grupos de pacientes que constituyen nuestro estudio, pudiendo observar que la diferencia en el tamaño de la lesión en ambos grupos no fue significativa (p=0,123).

Estimulación TSH	Mínimo (mm)	Máximo (mm)	Media (mm)	Desviación Típica
D.H.	5	65	26,2	12,5
rhTSH	2	90	22,7	16,0

Tabla 11: Media, rango y desviación típica del tamaño de la lesión primaria medida en mm en los pacientes estudiados en función de los grupos de estimulación de la TSH (D.H.: Deprivación hormonal y rhTSH) (mm: milímetros)

2.- TIPIFICACIÓN Y ESTADIFICACIÓN POSTQUIRÚRGICA

2.1.- Estadio Tumoral

La estadificación inicial de los pacientes se realizó en base a la clasificación TNM para el CDT, definida por la AJCC (6ª Edición).

La tabla 12 muestra la clasificación TNM de los 274 pacientes que forman nuestro estudio, observando que la mayoría de ellos (103 pacientes) presentan un T1, N0 (187 pacientes) y M0 (237 pacientes). Existe un porcentaje bajo de pacientes en los que se desconoce el valor del tamaño tumoral (TNd), de los ganglios (Nx) y de la existencia de metástasis (Mx).

	TNM											
	T1	T2	T3	T4	TNd	N0	N1	N2	Nx	M0	M1	Mx
Pacientes N (%)	103 (37,6)	89 (32,5)	37 (13,5)	24 (8,8)	21 (7,7)	187 (68,2)	58 (21,2)	6 (2,2)	23 (8,4)	237 (86,5)	7 (2,6)	30 (10,9)

Tabla 12: Estadiaje TNM del global de pacientes

Al analizar estos datos en función del tipo de estimulación de la TSH utilizado (tabla 13), observamos que el porcentaje de tumores en estadio T1 es significativamente mayor en el grupo rhTSH que en el de D.H. (44,9% vs 21,8%), ($p<0,05$, test U de Mann Whitney). Estos resultados ponen de manifiesto el cambio en las técnicas de diagnóstico que se han producido en los últimos años y que nos permiten detectar el tumor con un menor tamaño.

La amplia mayoría de los pacientes no presentaron metástasis regionales (70,1% en D.H. y 67,4% en rhTSH) o metástasis a distancia (82% en D.H. y 89% en rhTSH). Esta diferencia entre ambos grupos no fue significativa (Test U de Mann Whitney).

TNM	D.H. N (%)	rhTSH N (%)
T1	19 (21,8)	84 (44,9)
T2	37 (42,5)	52 (27,8)
T3	9 (10,3)	28 (15,0)
T4	10 (11,5)	14 (7,5)
TNd	12 (13,8)	9 (4,8)
N0	61 (70,1)	126 (67,4)
N1	13 (14,9)	45 (24,1)
N2	1 (1,1)	5 (2,7)
Nx	12 (13,8)	11 (5,9)
M0	71 (81,6)	166 (88,8)
M1	1 (1,1)	6 (3,2)
Mx	15 (17,3)	15 (8,2)

Tabla 13: Estadiaje TNM de los pacientes incluidos en el estudio en función de los grupos de estimulación de la TSH (D.H.: Deprivación hormonal y rhTSH)

En base a los criterios de la guía ATA publicada en el año 2009[19] se establecieron los estadios clínicos que presenta nuestra población de estudio.

En la figura 18 se expone el estadio clínico que presentó cada uno de los pacientes, determinado por el análisis anatomopatológico, previo al tratamiento ablativo con radioyodo. Se puede observar que del total de los 274 pacientes de la muestra, 192 presentaron un CDT en estadio I (71,5%); 50 pacientes se encontraban en un estadio II (18,2%); 18 pacientes en estadio III (6,6%) y los 14 pacientes restantes en un estadio IV (5,1%).

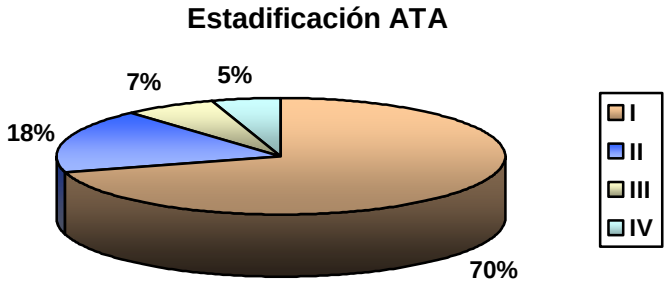

Figura 18: Distribución de pacientes según el estadio en el momento del diagnóstico

Al comparar la distribución por estadios en ambos grupos (D.H. y estimulación con rhTSH) no se encontraron diferencias significativas (Test U de Mann-Whytney) (Figura 19).

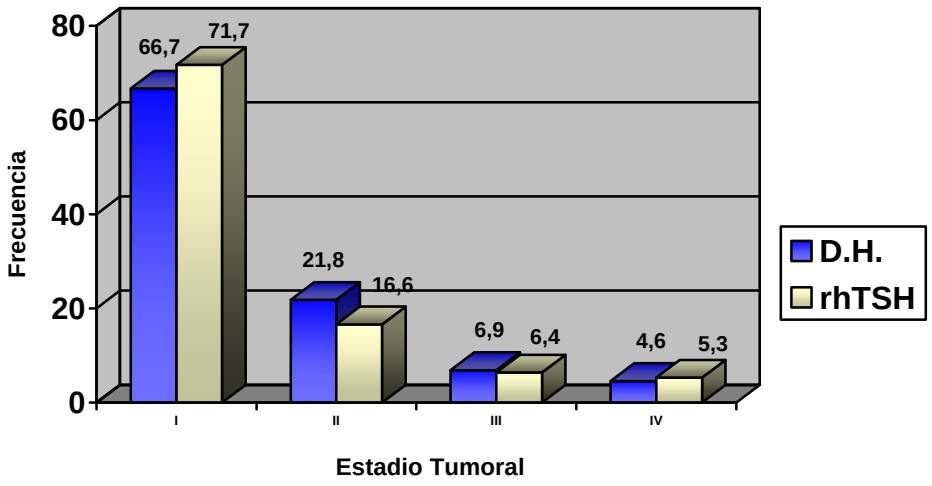

Figura 19: Clasificación del estadio tumoral de los pacientes en función de los grupos de estimulación de la TSH (D.H.: Deprivación hormonal y rhTSH)

2.2.- Multifocalidad

En todos los pacientes de nuestro estudio se valoró la existencia de una o varias lesiones tumorales en la glándula tiroides tras la cirugía.

En la tabla 14 se exponen los resultados obtenidos en los dos grupos de estudio, no existiendo diferencias significativas (Test U de Mann-Whytney) entre ambos.

Estimulación TSH	N	Multifocalidad N (%)	
		Ausente	Presente
D.H.	87	70 (80,5%)	17 (19,5%)
rhTSH	187	141 (75,4%)	46 (24,6%)

Tabla 14: Distribución de la multifocalidad tumoral en los pacientes en función de los grupos de estimulación de la TSH (D.H.: Deprivación hormonal y rhTSH)

2.3.- Invasión Vascular

En base al estudio anatomopatológico se estableció la presencia de invasión vascular del tumor en las estructuras adyacentes. En un número reducido de pacientes (D.H.: 15 pacientes y rhTSH: 5 pacientes) no se dispuso de esta información.

En la figura 20, se puede observar que en la mayoría de los pacientes de los dos grupos (D.H. y rhTSH) no hubo afectación vascular. (Diferencia no significativa, test U de Mann Whitney).

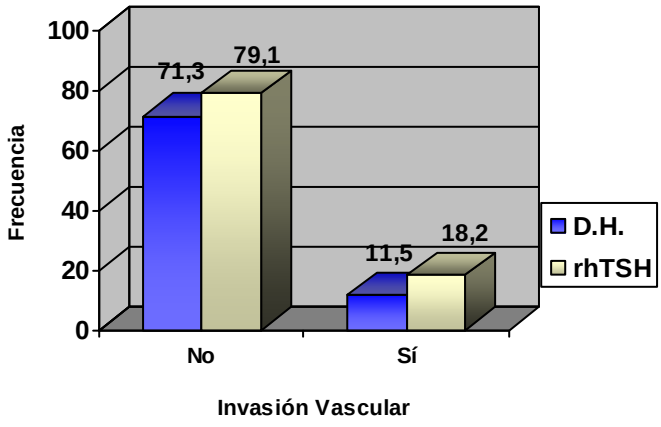

Figura 20: Frecuencia de la invasión vascular en función de los grupos de estimulación de la TSH (D.H.: Deprivación hormonal y rhTSH)

3.- TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

3.1.- Tipo y Número de Cirugías Realizadas en la Glándula Tiroides

En la figura 21 se muestra el tipo de cirugía realizada en los pacientes de ambos grupos. En la mayoría de los sujetos de nuestro estudio la técnica quirúrgica utilizada es la tiroidectomía total (D.H: 68 pacientes y rhTSH: 180 pacientes), seguida por la tiroidectomía casi total (D.H: 17 pacientes y rhTSH: 6 pacientes) y por último la lobectomía (D.H: 2 pacientes y rhTSH: 1 paciente).

Estos datos expresan las modificaciones que la técnica quirúrgica ha sufrido en el tiempo, de tal forma, que en los pacientes intervenidos a partir del año 2003 (rhTSH) se ha adoptado casi de forma unánime realizar una tiroidectomía total como primera opción (D.H.: 78% y rhTSH: 96%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p<0,05$).

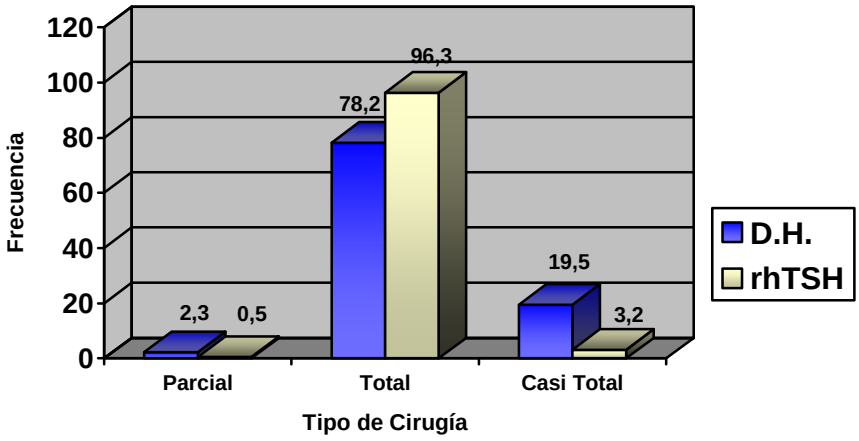

Figura 21: Distribución del tipo de cirugía realizada en los pacientes en función de los grupos de estimulación de la TSH (D.H.: Deprivación hormonal y rhTSH)

En la tabla 15 se expone el número de actos quirúrgicos de la glándula tiroides que se realizó en cada uno de los pacientes antes de recibir el tratamiento ablativo con radioyodo. En ella se evidencia que en la mayoría de pacientes del grupo rhTSH (70%) y del grupo D.H. (65%) ($p=0,153$) el cirujano optó por realizar una tiroidectomía total, y por lo tanto, un solo acto quirúrgico.

Estimulación TSH	N	Número de intervenciones quirúrgicas N (%)	
		Una	Dos
D.H.	87	57 (65,5%)	30 (34,5%)
rhTSH	187	131 (70,1%)	56 (29,9%)

Tabla 15: Número de intervenciones quirúrgicas realizadas en la glándula tiroides previa al tratamiento ablativo en función de los grupos de estimulación de la TSH (D.H.: Deprivación hormonal y rhTSH)

3.2.- Linfadenectomía

La figura 22 muestra el porcentaje en los que el cirujano decidió realizar una linfadenectomía cervical y los compartimentos que consideró oportuno extirpar. Si observamos los datos de ambos grupos, se evidencia que ha existido un incremento de linfadenectomías del compartimento central en el grupo rhTSH y que además ha disminuido el número de pacientes en los que no se realizó linfadenectomía, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p<0,05$). Los resultados están justificados por la mejora quirúrgica en los últimos años.

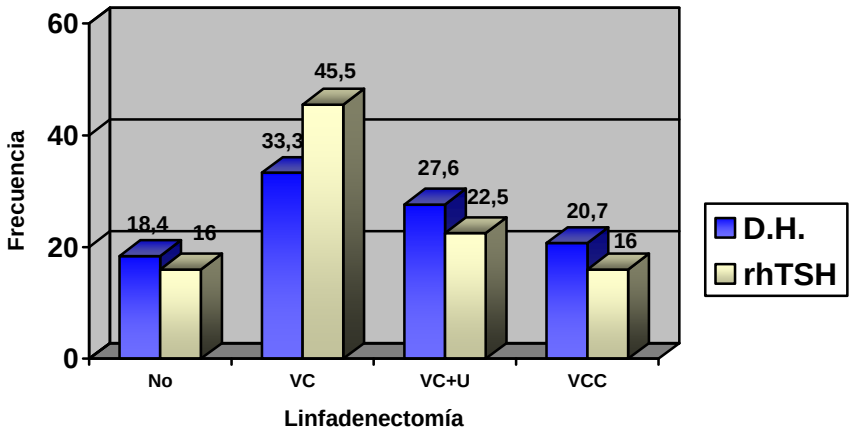

Figura 22: Linfadenectomía realizada o no en los pacientes en función de los grupos de estimulación de la TSH (D.H.: Deprivación hormonal y rhTSH). (VC: vaciamiento central, VC+U: vaciamiento central + unilateral, VCC: Vaciamiento cervical completo)

4.- TERAPIA ABLATIVA

4.1.- Intervalo de Tiempo entre la Cirugía y la Ablación

Todos los pacientes de nuestra población recibieron tratamiento ablativo con radioyodo. En este apartado se hace referencia al intervalo de tiempo que transcurre desde que los pacientes son intervenidos, hasta que acuden a nuestra Unidad para la realización de un tratamiento ablativo de restos tiroideos con ^{131}I.

La tabla 16 muestra el tiempo medio que trascurre desde que los pacientes de nuestro estudio son intervenidos hasta que reciben el tratamiento ablativo en nuestra Unidad. La diferencia de días que existen entre los grupos D.H y rhTSH fue significativa (p<0,000).

Estimulación TSH	Mínimo (días)	Máximo (días)	Media (días)	Desviación Típica
D.H.	15,0	976,0	167,5	132,9
rhTSH	16,0	3347,0	153,7	289,2

Tabla 16: Intervalo de tiempo en días desde la cirugía-ablación en función de la estimulación de la TSH (D.H.: Deprivación hormonal y rhTSH)

Se decidió prescindir de los valores extremos en ambos grupos (tabla 17), (p<0,001).

Estimulación TSH	Media (días)	Desviación Típica
D.H.	144,9	73,9
rhTSH	111,0	55,5

Tabla 17: Intervalo de tiempo en días desde la cirugía-ablación en función de la estimulación de la TSH (D.H.: Deprivación hormonal y rhTSH). Se han eliminado los valores extremos

4.2.- Administración de Dosis de ^{131}I

La dosis media de radioyodo administrada en la población perteneciente al grupo D.H. fue 3607,1 MBq (DE: 333,7) y en el grupo rhTSH fue de 3739,6 MBq (DE: 381,6).

Como se puede observar, en los pacientes del grupo rhTSH se administró una dosis mayor de radioyodo que en el grupo D.H., siendo esta diferencia significativa ($p<0,006$).

4.3.- Días de ingreso

La Figura 23 muestra el tiempo medio de ingreso de los pacientes en la habitación de terapia de nuestra Unidad y se puede observar, que los pacientes del grupo D.H. permanecen ingresados un número mayor de días que los del grupo rhTSH, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p<0,05$).

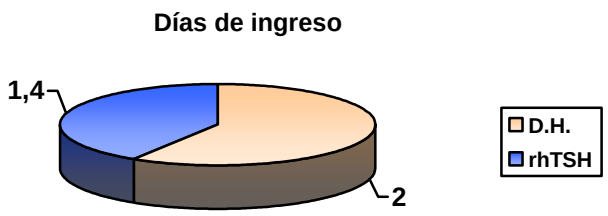

Figura 23: Media de días de ingreso de los pacientes en nuestra Unidad en función de la estimulación de la TSH (D.H.: Deprivación hormonal y rhTSH)

El alta dosimétrica de los pacientes es competencia del Servicio de Protección Radiológica. Al analizar la tasa de dosis equivalente a las 24 horas, se observó que los pacientes con rhTSH presentaban una tasa significativamente menor que los del grupo D.H. ($p<0,000$) (Tabla 18).

Estimulación TSH	Mediana (µSv/h)	Media (µSv/h)	Desviación Típica
D.H.	79,5 (54-189)	83,4	27,9
rhTSH	50,5 (32-154)	57,1	23,5

Tabla 18: Tasa de dosis equivalente al alta de los pacientes en función de la estimulación de la TSH (D.H.: Deprivación hormonal y rhTSH)

4.4.- Complicaciones Durante el Ingreso

Los pacientes durante los días de ingreso pueden presentar complicaciones, habitualmente de carácter banal y que hacen referencia principalmente a inflamación cervical, cuyos síntomas son subsanados mediante la administración de medicación antinflamatoria.

Sólo un pequeño número de pacientes de ambos grupos presentaron alguna incidencia durante el ingreso (D.H.: 12,6% y rhTSH: 9,1%), no siendo significativa esta diferencia (Figura 24).

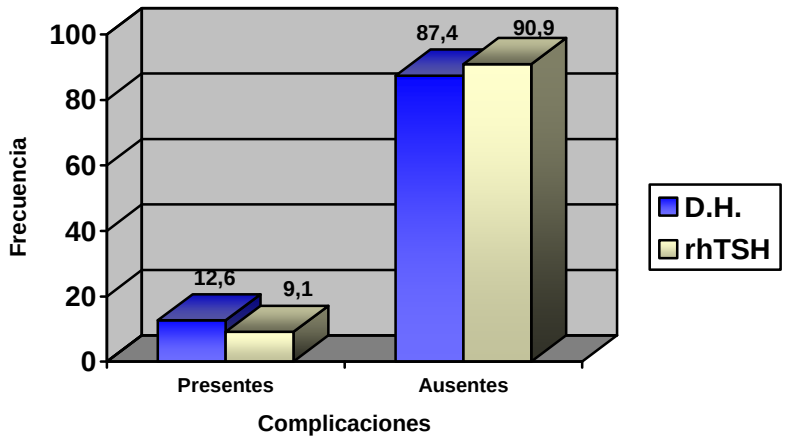

Figura 24: Frecuencia de complicaciones durante el ingreso hospitalario en nuestra Unidad en función de la estimulación de la TSH (D.H.: Deprivación hormonal y rhTSH)

5.- ANÁLISIS CUANTITATIVO DE LOS VALORES SÉRICOS

5.1.- Determinación de Tg

La tabla 19 muestra los valores medios de la Tg en situación basal y en el estímulo máximo de TSH en los dos grupos de nuestro estudio (D.H. y rhTSH) en el momento de la ablación.

	Estimulación TSH	Mínimo (ng/ml)	Máximo (ng/ml)	Media (ng/ml)	Desviación Típica
Tg Basal	D.H.	<0,3	50,1	5,2	13,2
	rhTSH	<0,3	59,8	2,8	8,9
Tg Estimulada	D.H.	<0,3	500	36,4	103,1
	rhTSH	<0,3	1298,1	24,4	116,7

Tabla 19: Valores medios, mínimos, máximos y desviación estándar de las determinaciones de Tg basal y estimulada en la albación en función del tipo de estimulación de la TSH (D.H.: Deprivación hormonal y rhTSH)

La tabla 20, clasifica a los pacientes en dos grupos en función de los valores de Tg estimulada: superiores a 1 ng/ml (detectable) o inferiores (no detectable).

Estimulación TSH	N	Valores de Tg	
		Detectable N (%)	No Detectable N (%)
D.H.	41	21 (24,1%)	20 (23%)
rhTSH	183	92 (49,2%)	91 (48,7%)

Tabla 20: Frecuencia de valores de Tg estimulada detectables y no detectables en función del tipo de estimulación de la TSH (D.H.: Deprivación hormonal y rhTSH)

En el grupo de pacientes con estimulación rhTSH se realizó un análisis Chi-cuadrado (tabla 21) para valorar la asociación existente entre la Tg basal y la estimulada (p<0,000). De los 148 pacientes con Tg basal no detectable, 88 la mantienen tras el estímulo (59,5% de los casos) y de los 35 con Tg basal detectable, 32 la mantienen tras el estímulo (91,4% de los casos). Los 3 pacientes que presentan una Tg basal detectable y en la estimulada es indetectable, puede ser explicado porque el valor

basal se encuentre muy cercano a 1 ng/ml, pero sea inferior a él, y ha sido catalogado como superior a 1 ng/ml.

Tg Basal	Tg Estimulada		
	No Detectable N (%)	Detectable N (%)	Total N
No Detectable N (%)	88 (59,5)	60 (40,5)	148
Detectable N (%)	3 (8,6)	32 (91,4	35

Tabla 21: Análisis Chi-Cuadrado de los valores de Tg basal y tras el estímulo de la TSH en el grupo de pacientes rhTSH

5.2.- Determinación de AbTg

En el grupo D.H., 39 de los 87 pacientes (44,8%) no presentaron anticuerpos y en el grupo rhTSH, 140 de los 187 pacientes (74,9%).

5.3.- Determinación de TSH

De forma similar a los dos epígrafes anteriores, los valores séricos de TSH fueron analizados en el momento previo al estímulo y en el día del pico máximo (D.H. analítica del ingreso y rhTSH 24 horas posterior a la administración de la segunda dosis de tirotropina-alfa).

En el grupo de pacientes con D.H. el valor medio basal de la determinación de TSH fue de 7,7 mU/l en los pacientes analizados y en el máximo estímulo de 102,5 mU/l.

En 181 pacientes del grupo rhTSH se obtuvo el valor medio de TSH basal 1,9 mU/l (DE: 3,6) con un mínimo <0,1 mU/l y un máximo de 21,9 mU/l, y en el momento del estímulo máximo, un valor medio de 115 mU/l (DE: 15,0), un mínimo de 55,6 mU/l y un máximo de 135,8 mU/l.

5.4.- Determinación de FT4

Se realizó en el momento basal y en el de máximo estímulo en los dos grupos de pacientes.

El valor medio en el grupo de D.H. en situación basal fue de 2,4 ng/dl y en el máximo estímulo de 0,9 ng/dl.

En el grupo rhTSH el valor medio basal fue de 2,2 ng/dl (DE: 0,7), el valor mínimo de 0,5 ng/dl y el máximo de 4 ng/dl, y en el momento del estímulo de TSH se obtuvo un valor medio de 2,3 ng/dl (DE: 1,1), un valor mínimo de <0,3 ng/dl y un máximo de 12,5 ng/dl.

6.- VALORACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO ABLATIVO

La respuesta de los pacientes al tratamiento ablativo puede ser establecida mediante dos métodos complementarios entre sí, una respuesta sérica, basada en los niveles de Tg en el seguimiento anual comparados con los niveles en la ablación, y una respuesta funcional, en base al RCT, realizado en el seguimiento de los pacientes y comparado a su vez con el RCT postablación.

A continuación se exponen los resultados ordenados de modo específico al tipo de respuesta.

6.1.- Valoración Analítica de la Respuesta al Tratamiento

La tabla 22 muestra los valores de Tg estimulada (D.H. o rhTSH), realizando una comparación en la ablación y en el seguimiento anual de los pacientes de nuestro estudio.

En el grupo D.H., de los 75 pacientes con Tg basal detectable, 16 la mantienen en el seguimiento anual (21,3% de los casos) y en el grupo rhTSH la mantienen detectable en el seguimiento 21 de los 38 pacientes (55,3% de los casos).

Estimulación TSH	Tg Ablación Estimulada	Tg Anual Estimulada		
		No Detectable N (%)	Detectable N (%)	Total N
D.H.	No Detectable N (%)	7 (70,0)	3 (30,0)	10
	Detectable N (%)	59 (78,7)	16 (21,3)	75
rhTSH	No Detectable N (%)	130 (88,4)	17 (11,6)	147
	Detectable N (%)	17 (44,7)	21 (55,3)	38

Tabla 22: Análisis Chi-Cuadrado de los valores de Tg estimulada en el tratamiento ablativo y en el seguimiento anual en los dos grupos de pacientes en función del tipo de estimulación de la TSH (D.H: deprivación hormonal, rhTSH)

6.2.- Valoración Funcional de la Respuesta al Tratamiento

6.2.1.- Análisis visual del RCT

Se realizó un análisis visual de los RCT en la ablación (preablación y postablación) y en el seguimiento anual de los pacientes, recopilando las localizaciones de las captaciones patológicas del radiotrazador.

6.2.1.1.- Rastreo preablación con ^{131}I

Todos los pacientes de nuestro estudio fueron sometidos a un RCT previo a la ablación con ^{131}I.

En función del territorio anatómico afecto, se observó que la mayoría de los pacientes en ambos grupos presentaban captación patológica del radiotrazador en el lecho tiroideo (D.H.: 92% y rhTSH: 90%).

El RCT inicial mostró en 2 pacientes del grupo rhTSH actividad patológica en pulmón y otros órganos a distancia. En 3 pacientes de este grupo no se evidenciaron captaciones patológicas en el RCT, lo que relacionamos con la mejora de la técnica quirúrgica en el tiempo (Figura 25).

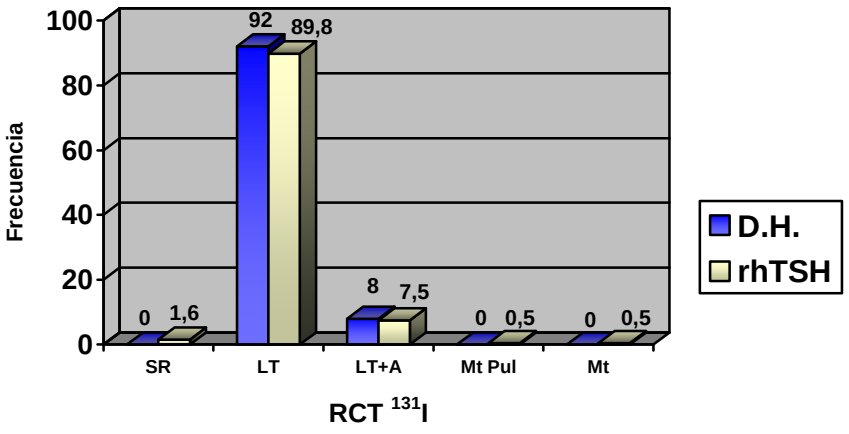

Figura 25: Localización de las captaciones patológicas en el RCT preablación con ^{131}I en función de la estimulación de la TSH (D.H.: Deprivación hormonal y rhTSH). (SR: sin restos, LT: lecho tiroideo, LT+A: lecho tiroideo y adenopatías cervicales, Mt Pul: metástasis pulmonares, Mt: metástasis en otros órganos)

6.2.1.2.- Rastreo postablación con ^{131}I

De forma similar al RCT preablación, se valoró la captación patológica existente en la región cervical y a distancia, y además se estableció si existían otras captaciones patológicas.

En la tabla 23 se observa que en la amplia mayoría de los pacientes de ambos grupos, las captaciones patológicas observadas no presentaban cambios (97% en D.H. y 98% en rhTSH).

Estimulación TSH	N	RCT postoblación	
		Similar N (%)	Diferente N (%)
D.H.	87	84 (96,6)	3 (3,4)
rhTSH	187	184 (98,4)	3 (1,6)

Tabla 23: Valoración de las captaciones evidenciadas en el RCT postablación comparadas con las del RCT preablación, en función de la estimulación de la TSH (D.H.: Deprivación hormonal y rhTSH). (Similar: idénticas captaciones, diferente: nuevas captaciones en el RCT postoblación)

6.2.1.3.- Rastreo anual de seguimiento con ^{131}I

Se valoró de forma similar al RCT posterapia, evidenciándose que la mayoría de los pacientes (D.H.: 58 pacientes y rhTSH: 146 pacientes) no presentaron captaciones patológicas, es decir, tenían una respuesta completa de la enfermedad (Tabla 24).

Estimulación TSH	N	RCT seguimiento			
		SR N (%)	LT N (%)	LT+Ad N (%)	Mt N (%)
D.H.	87	58 (66,7)	27 (31,0)	1 (1,1)	1 (1,1)
rhTSH	187	146 (78,1)	30 (16,0)	4 (2,1)	7 (3,8)

Tabla 24: Localización de las captaciones patológicas en el RCT de seguimiento anual con ^{131}I en función de la estimulación de la TSH (D.H.: Deprivación hormonal y rhTSH). (SR: sin restos, LT: lecho tiroideo, LT+A: lecho tiroideo y adenopatías cervicales, Mt: metástasis a distancia)

6.2.2.- Análisis semicuantitativo del RCT

6.2.2.1.- Rastreo postablación con ^{131}I

Se determinó la intensidad de captación patológica en el lecho quirúrgico tiroideo, estableciéndose una gradación de intensidad de leve a muy intensa.

En la tabla 25 se muestran los valores obtenidos de la intensidad de respuesta en los dos grupos que forman nuestra población de estudio, evidenciándose que no existen diferencias significativas.

Estimulación TSH	N	Intensidad de Captación				
		SR N (%)	Leve N (%)	Moderada N (%)	Intensa N (%)	Muy Int N (%)
D.H.	87	0 (0)	5 (5,7)	14 (16,1)	31 (35,6)	37 (42,5)
rhTSH	187	3 (1,6)	8 (4,3)	40 (21,4)	58 (31,0)	78 (41,7)

Tabla 25: Valoración de la intensidad de las captaciones patológicas en lecho tiroideo observadas en el RCT preablación con ^{131}I en función de la estimulación de la TSH (D.H.: Deprivación hormonal y rhTSH). (SR: sin restos, Muy Int: muy intensa)

6.2.2.2.- Rastreo anual de seguimiento con ^{131}I

Con la finalidad de poder evaluar la respuesta de los pacientes al tratamiento ablativo con los hallazgos obtenidos en el RCT, se establecen dos categorías: pacientes respondedores (aunque sólo sea de forma parcial) y no respondedores, en función de que en el RCT de seguimiento anual la intensidad de captación en el lecho tiroideo haya disminuido en 2/3 o se mantenga similar, o haya aumentado con respecto a la evidenciada en el RCT postablación.

En la tabla 26 se evidencia que en la mayoría de los pacientes de ambos grupos existe una respuesta al tratamiento (D.H. 98% y rhTSH 97%), sin que existan diferencias significativas.

Estimulación TSH	N	Intensidad de Captación		
		No Respondedores		Respondedores
		NC N (%)	Aumento N (%)	Disminución N (%)
D.H.	87	0 (0)	2 (2,3)	85 (97,7)
rhTSH	187	2 (1,1)	3 (1,6)	182 (97,3)

Tabla 26: Distribución de los pacientes respondedores y no respondedores al tratamiento ablativo en función de la comparación de la intensidad de las captaciones patológicas en lecho tiroideo entre el RCT postablación y el de seguimiento (D.H.: Deprivación hormonal, NC: No cambios)

7.- RESULTADOS DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO

7.1.- Análisis Bivariante

Se realiza la comparación de los valores de Tg estimulada y de los hallazgos observados en el RCT (análisis Chi-Cuadrado) en el seguimiento anual de los pacientes de ambos grupos (D.H. y rhTSH) (tabla 27), con la finalidad de analizar la utilidad de ambas exploraciones en el seguimiento de los pacientes con CDT.

Se obtuvo un número notable de discrepancias entre los valores de Tg estimulada y el RCT en los dos grupos de pacientes. En un porcentaje superior al 50% (D.H. 58% y rhTSH 55%) los valores de Tg estimulada fueron detectables, pero con un RCT no patológico. Sin embargo, en el 30% de pacientes con D.H. y en el 15% con

rhTSH, el RCT mostró la existencia de enfermedad, permaneciendo los valores de Tg estimulada indetectables.

Estimulación TSH	Tg Anual Estimulada	RCT anual		
		No Capt. Pat. N (%)	Cap. Pat. N (%)	
D.H.	No Detectable N (%)	48 (70,6)	20 (29,4)	68
	Detectable N (%)	11 (57,9)	8 (42,1)	19
rhTSH	No Detectable N (%)	126 (84,6)	23 (15,4)	149
	Detectable N (%)	21 (55,3)	17 (44,7)	38

Tabla 27: Análisis Chi-Cuadrado de los valores de Tg anual estimulada y RCT en los pacientes de nuestro estudio (D.H.: deprivación hormonal, Capt. Pat: Captaciones Patológicas)

7.2.- Análisis Multivariante: Regresión Logística

Tras realizar el análisis univariante, se establecieron las variables que se introducen en el modelo final de regresión logística.

Se seleccionaron las variables con significación en torno a p=0,2, junto a las que están representadas en la literatura científica y las que se consideraron como variables de confusión. En principio, no fueron seleccionadas las interacciones, ya que a priori no son conocidas.

Se escogieron 15 variables para realizar posteriormente el análisis multivariante: edad (categorizada en mayor o menor de 45 años), género, TNM, estadio, histología (los pacientes fueron divididos en carcinoma papilar u otro tipo), tamaño tumoral, invasión vascular, multifocalidad, tipo de cirugía, método de estimulación (D.H., rhTSH), linfadenectomía, RCT postablación, Tg basal y estimulada e intervalo cirugía-ablación.

El método estadístico Por Pasos Hacia Atrás (Razón de verosimilitud) fue el escogido para generar el modelo de regresión.

Tras 11 pasos se alcanza el modelo resultado de la regresión (Tabla 28).

Paso 11[a]			I.C. 95,0% para Exp(B)	
	Sig	Exp(B)	Inferior	Superior
> 45 años	0,049	0,414	0,172	0,997
M	0,012			
M (1)	0,005	0,080	0,014	0,466
M (2)	0,894	0,820	0,045	15,073
M (3)	0,999	0,000	0,000	
Inv Vasc	0,034	2,795	1,081	7,227
Constante	0,132	3,794		

Tabla 28: Resultados del paso 11 del método Razón de Verosimilitud. (>45 años: edad superior a 45 años; M: metástasis; Inv Vas: invasión vascular; M(1), M(2), M(3): variables dummy; Sig: significación; Exp(B): coeficiente B; IC: intervalo de confianza)

7.2.1.- Valoración del resultado estadístico

El método estadístico anteriormente expuesto, ha sido utilizado para establecer las variables que influyen como factores de mal pronóstico en la respuesta completa de los pacientes al año tras el tratamiento ablativo.

El resultado final del modelo de regresión es:

logit (p): 1,334 – 880 (edad > 45 años) – 2,52 (Mx) – 21,65 (M1) + 1,334 (Inv Vasc)

De esta ecuación se puede deducir que a pesar de la variabilidad existente en los CDT estudiados, el tener una edad superior a los 45 años, la presencia de metástasis y la existencia de invasión vascular, son factores de mal pronóstico, que van a influir negativamente en la respuesta de los pacientes al tratamiento ablativo.

La ausencia de resultados significativos en el resto de variables analizadas nos mostró, entre otros, que el tipo histológico del tumor, los valores de Tg basal y estimulada, la existencia de adenopatías cervicales metastásicas y sobre todo, el método de estimulación de TSH utilizado (D.H. o rhTSH), no influyen en el resultado final de curación de los pacientes.

Este resultado pone de manifiesto que no existen diferencias en el éxito del tratamiento ablativo en los dos grupos de pacientes en función del tipo de

estimulación utilizada (D.H. y con rhTSH), con la mejora en el manejo terapéutico de los pacientes que supone realizarlo con el segundo método.

DISCUSIÓN

1.- ASPECTOS METODOLÓGICOS

1.1.- Población

La población objeto de nuestro estudio se encuentra constituida por pacientes con CDT que son sometidos a un tratamiento ablativo de restos tiroideos con ^{131}I tras la cirugía previa, y en los que se realiza un control evolutivo con la intención de detectar de forma precoz la enfermedad recurrente y/o recidivante.

El punto básico de nuestra investigación gira en torno al método empleado de estimulación de la TSH, situación imprescindible para una adecuada captación del ^{131}I por los restos tiroideos que quedan tras la cirugía.

A partir de este punto se constituyen dos grupos de pacientes que difieren en algunos aspectos metodológicos.

En primer lugar, la fecha del diagnóstico influye en el procedimiento de estimulación, ya que previo al año 2003 todos los pacientes fueron tratados con deprivación hormonal. A partir de esta fecha, a los pacientes se les ofrecían ambos métodos de estimulación. Así, los pacientes se reclutaron de manera consecutiva en ambos grupos.

La prevalencia en el género femenino ha sido relativamente alta (80%), que no difiere en modo relevante de lo descrito en los diferentes trabajos publicados[8,11,39,68]. Esta similitud nos ofrece cierta coherencia de nuestro estudio, en base a la población representativa que lo forma.

Se ha conseguido una muestra relativamente homogénea en cuanto a la situación clínica de los pacientes, que es la que se encuentra el especialista en su consulta y que supone completar el tratamiento tras la cirugía. Si bien, la preparación de estos pacientes puede realizarse con dos métodos de estimulación distintos, resulta primordial saber si el éxito del tratamiento y del seguimiento es similar en los dos grupos. El intento de responder a esta pregunta llevó a desarrollar el presente trabajo y nos consta que la respuesta es esperada por la mayoría de los especialistas en Endocrinología, con el fin de avanzar y mejorar en el manejo de estos pacientes.

Nuestro grupo de investigación considera que la población estudiada puede ser representativa de la población diana, sin poder obviar por completo el sesgo de inclusión.

1.2.- Metodología

En cuanto al aspecto metodológico de nuestro trabajo, se encuentra bajo la influencia de determinadas características de la selección de los pacientes.

Los pacientes incluidos en el estudio proceden tanto de nuestro propio centro, como de otros (H. Infanta Margarita de Cabra, H. General Ciudad de Jaén, H. San Agustín de Linares, H. San Juan de la Cruz de Úbeda), debido a que nuestro Hospital es centro de referencia de tercer nivel para las provincias de Córdoba y Jaén. Esta diferencia en la procedencia podría aumentar la heterogeneidad en la población estudiada, sin embargo, el análisis muestra que no existen diferencias en este sentido.

En el modelo de estudio planteado en nuestra investigación, hay que precisar que desde su inicio presenta un sesgo importante en lo referente a la inclusión de los pacientes en uno u otro grupo de estimulación. Sin embargo, este sesgo de clasificación no afecta a los resultados de la ablación en ambos grupos.

2.- RESULTADOS

El cáncer de tiroides es la neoplasia endocrina más frecuente y supone el 1% de todos los cánceres. El 90% de los carcinomas de tiroides se incluyen en el grupo de CDT y dentro de ellos, el subtipo histológico papilar es el que se evidencia en la mayoría de los pacientes (80%), seguido por el carcinoma folicular (12%)[1,8,9,11,14,17,26,158].

Nuestros datos se asemejan a los expuestos en la bibliografía en el grupo D.H. (papilar: 70,1% y folicular: 12,6%), sin embargo, en el grupo rhTSH, se ha observado una disminución en el porcentaje de carcinoma papilar (50,3%) y un incremento en la variante folicular (16,6%) y sobre todo, en la variante mixto, que incluye al carcinoma papilar y folicular y supone un 22,5%.

En las últimas décadas hemos asistido a un incremento en el número de CDT que se presentan en la clínica habitual, sobre todo, de la variante microcarcinoma. No está claro que este aumento sea real debido a factores de riesgo hormonales, dieta, genéticos o del medio ambiente, o bien, se encuentre artefactado por la mejora del screening y detección del cáncer. También es importante apuntar el cambio introducido

por la OMS en cuanto al criterio anatomopatológico del carcinoma folicular y la variante folicular del carcinoma papilar, que se encuentra reflejado en nuestros resultados expuestos en el punto anterior[29,39,68,159,160].

2.1.- Estimulación de TSH

Se establecieron dos grupos de pacientes en función del tipo de estimulación de TSH al que fueron sometidos. Esta estimulación es necesaria para poder alcanzar una ablación exitosa de los restos tiroideos.

Los dos métodos utilizados, y que reflejan la práctica clínica habitual en las diferentes Unidades de Medicina Nuclear, fueron la D.H., en los que los pacientes se encuentran en una situación de hipotiroidismo transitorio y rhTSH, en la que los pacientes se mantienen eutiroideos.

Desde que en 2002 se publicaran los primeros artículos de Pacini et al[161] y Robbins et al[162], en los que se exponían los resultados obtenidos de la ablación en el seguimiento de los pacientes con CDT, comparando los dos métodos de estimulación (rhTSH y supresión hormonal de LT4), se pueden constatar un número ingente de trabajos que amplian el uso de rhTSH no sólo al seguimiento, sino también a la ablación, tal y como indican la EMEA y la guía ATA del año 2009[19,54].

La elevación que se produce en los valores de TSH tras la D.H. es lenta, y son necesarias varias semanas de supresión hormonal para alcanzar un nivel suficiente de TSH, sin embargo, los pacientes que reciben rhTSH muestran una subida rápida de los niveles de TSH, generalmente con un pico superior a los pacientes con D.H., pero que también cae rápidamente[79,95,163]. El grupo de Castagna et al, ha constatado que la superficie corporal se asocia de forma independiente e inversamente con el pico de TSH tras la administración de rhTSH[164].

Existen en la literatura trabajos que hacen referencia a los distintos protocolos de administración de las dosis de rhTSH, siendo el más difundido y apoyado por la comunidad científica la inyección en dos días consecutivos, que ha sido el utilizado en nuestro estudio, ya que este protocolo en relación a los autores que defienden el de tres días, presenta una sensibilidad similar, ahorra tiempo y es más económico[10,114,165].

La estimulación de la TSH afecta de forma evidente a la cinética del yodo y en este sentido, el grupo de Vaiano et al[166], constató diferencias significativas en la dosis de radiación a la médula ósea valorada por unidad administrada de actividad en los pacientes sometidos a estímulo con rhTSH y con D.H. Se evidenció una reducción en la T1/2 efectiva en sangre en el grupo rhTSH, pero hay que tener en cuenta que la media de dosis total absorbida por la médula ósea es muy baja con las actividades habituales de la ablación. Múltiples estudios, como el de Tuttle et al[167], han observado que el aclaramiento renal del radioyodo es un 30% más rápido con rhTSH que con D.H., lo que implica una disminución de la dosis absorbida por unidad de actividad en los órganos que no son diana en el grupo rhTSH[92,114,166], lo que permitiría que actividades más elevadas de ^{131}I puedan ser administradas con seguridad tras la estimulación con rhTSH[79]. Robbins et al, propone administrar dosis más elevadas de ^{131}I tras rhTSH para compensar el rápido aclaramiento de yodo[168].

Analizando en nuestro estudio los efectos secundarios derivados de las dosis administradas de rhTSH, se puede observar que en la práctica totalidad de los pacientes (98%) no presentan ningún efecto indeseable. Nuestros datos se asemejan a los encontrados en la literatura[56,141,169,170], como el estudio de David et al[171], realizado con 25 pacientes estimulados con rhTSH, en los que sólo un 9% de los casos presentaron náuseas y cefalea.

Un punto y aparte supone la mejora que ofrece el método de estimulación con rhTSH en la *calidad de vida* de los pacientes y en el mejor manejo por parte del especialista en Medicina Nuclear, con respecto a los pacientes estimulados con D.H.

Según propone la OMS, el término de calidad de vida se define como una percepción del individuo y expectativa de unos estándares de excelencia con respecto a su ambiente social y cultural. La calidad de vida explica cada aspecto positivo o negativo de la vida física, emocional, social y nivel cognitivo[88].

Debido a los excelentes índices de supervivencia a largo plazo del CDT (90-95%) cualquier mejora en la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) durante el periodo de seguimiento es un concepto a considerar, ya que el objetivo del tratamiento no es sólo aumentar la supervivencia sino también preservar el HRQoL[172]. La situación clínica de eutiroidismo, producida por la estimulación de rhTSH, se acompaña de una mejoría en HRQoL y de los síntomas psicológicos, en contra de lo

que ocurre con la situación de hipotiroidismo mantenido durante un tiempo determinado (estimulación con D.H.)[173,174,175,176,177]. Debido a que la mayoría de los pacientes con CDT son adultos jóvenes, el perjuicio físico y el impacto social que provoca la D.H., como demuestra el estudio de Schroeder et al[178], se puede prevenir modificando el protocolo de deprivación de 4 a 3 semanas, o bien estableciendo la mejor opción, que es la estimulación con rhTSH, el único inconveniente que presenta esta última es el elevado coste. Sin embargo, la mayor parte de los autores coinciden en que si se compara con el coste que le supone a la sociedad el absentismo laborar (pérdida de 2,5 millones de euros al año) y el coste asociado a la asistencia médica que estos pacientes demandan durante el hipotiroidismo, hasta un 16%, y el derivado de la demanda de medicación que afecta a un 24%, el balance es a favor del uso de la rhTSH[10,92,179,180,181].

Un trabajo especialmente relevante en este sentido es el desarrollado por el grupo de Duntas et al[88], en el que se expone de forma precisa los síntomas de hipotiroidismo que presentan los pacientes en el momento de la ablación con ^{131}I tras la estimulación con D.H. Aunque los efectos del hipotiroidismo a corto plazo son reversibles, proponen que la D.H. debería ser evitada en los pacientes en los que debido a su trabajo u obligaciones sociales, toleren con dificultad cualquier empeoramiento en su calidad de vida[182,183].

En nuestro trabajo, no hemos realizado un estudio sobre este aspecto, pero si que hemos experimentado una importante mejora en el manejo en nuestra Unidad de los pacientes con CDT. En este sentido, analizamos el número medio de días que trascurren desde que los pacientes son intervenidos hasta que reciben el tratamiento ablativo con ^{131}I y observamos que la diferencia entre los dos grupos de estimulación era significativa, con una media de días de 111 en el grupo rhTSH y 145 en D.H., ya que en el grupo rhTSH no había que suspender la medicación con LT4 durante 4 semanas. Además es importante indicar que para nuestra Unidad, la estimulación con rhTSH, supuso una mejora en la planificación de las fechas para el tratamiento en la habitación de terapia.

2.2.- Valoración del Tratamiento

El diagnóstico y tratamiento del CDT presenta un impacto significativo en la supervivencia de los pacientes[184], de tal forma, que clásicamente se diferencian dos etapas bien establecidas, en primer lugar una cirugía de la glándula tiroides y a continuación un tratamiento ablativo con ^{131}I con intención radical.

2.2.1.- Tratamiento quirúrgico

En este apartado cabe destacar el cambio que ha experimentado la técnica quirúrgica en estos pacientes en los últimos años. La extensión de la tiroidectomía en el CDT es controvertida, debido a que no hay estudios prospectivos randomizados, sin embargo, existe un consenso que indica que no se puede realizar una cirugía menor a la lobectomía[13].

Como se puede apreciar en nuestros resultados, en los pacientes del grupo de estimulación con rhTSH, intervenidos desde el año 2003 al 2009, se les realizó una tiroidectomía total en la práctica totalidad (96%), mientras que en el grupo D.H., este porcentaje era menor (78%), acompañándose por un número mayor de tiroidectomías casi completas (19,5%) o bien por lobectomías del lóbulo afecto por el tumor (2,3%). Consideramos que estos datos se asemejan con los de otros autores y son un fiel reflejo del cambio de tendencia quirúrgica a realizar tiroidectomía total en todos los pacientes con CDT[3,15,185].

Como ya fue comentado en la introducción del presente trabajo, la realización de una linfadenectomía profiláctica de los ganglios cervicales es un tema de debate que ha sido plasmado en la última guía ATA[19]. En base a diferentes estudios que evidencian que el riesgo de recurrencia regional se incrementa en los pacientes con metástasis ganglionares[17,55,74,159,185,186,] proponen realizar un vaciamiento ganglionar profiláctico del compartimento central en pacientes de alto riesgo y en los de bajo riesgo no existe consenso en la decisión quirúrgica y proponen estudiar cada caso de forma individualizada[53]. Sin embargo, autores como Pazaitou-Panayiotou et al[20], no apoyan la disección ganglionar profiláctica, ya que no ha supuesto beneficios en pacientes que no presentaban adenopatías palpables.

En nuestra serie, el grupo rhTSH presentó un menor porcentaje de pacientes en los que no se les realizó linfadenectomía (16%) comparado con el grupo D.H. (18,4%), sin embargo, el dato más importante, es la tendencia que observamos de realizar linfadenectomía del territorio central (33,3% en D.H. vs 45,5% del grupo rhTSH) en los últimos años, en detrimento a realizar una linfadenctomía más invasiva. Estos datos se encuentran en consonancia con la tendencia que los cirujanos están desarrollando en los últimos años en la cirugía del CDT y que ha sido expuesto de forma pormenorizada en la guía ATA del año 2009[19].

2.2.2.- Tratamiento ablativo con ^{131}I

El primer artículo publicado sobre el uso de ^{131}I en el tratamiento del CDT fue en 1948 por Seidlin et al[57].

Los primeros estudios sobre el tratamiento ablativo con ^{131}I en los pacientes con CDT se llevaron acabo a mediados de los años 40[57,75] y desde esta fecha se continúa realizando.

El protocolo en la ablación consiste en administrar una dosis de ^{131}I, que en nuestro estudio presentó una media de 3607,1 MBq en el grupo D.H. y 3739,6 MBq en el grupo rhTSH, esta diferencia aunque significativa desde el punto de vista estadístico, refleja la similitud de la dosis empleada en la mayoría de pacientes en ambos grupos (3700 MBq)[79,92,94,161].

Las diferentes guías de tratamiento (ATA[19], Consenso Europeo[6]) recomiendan establecer el tratamiento con ^{131}I en función del grupo de riesgo de recurrencia al que pertenecen los pacientes, de tal forma que en los de alto riesgo lo recomiendan y no en los pacientes de muy bajo riesgo, pero debido a la definición poco precisa de grupo de bajo riesgo hay controversias sobre el manejo adecuado de estos pacientes[177].

En base a esta discusión, el grupo de Pacini et al[187], han establecido un algoritmo para el tratamiento con ^{131}I y seguimiento en función de la estratificación del riesgo según la European Consensus Report (tabla 29), tal y como se expone en la tabla 30.

Muy Bajo Riesgo	Bajo Riesgo	Alto Riesgo
Tumor intratiroideo (T1≤1cm) No histología agresiva No M1 local o a distancia Cirugía tiroidea completa	Tumor intratiroideo (T1 >1cm y T2) Histología agresiva No M1 local o a distancia Cirugía casi completa	Tumor intratioroideo (T3) Mico o macroinvasión (T3-T4) M1 locorregional o a distancia Resección incompleta

Tabla 29: Clasificación del riesgo de recurrencia de los pacientes con CDT según la European Consensus Report[6]

		Muy Bajo Riesgo	Bajo Riesgo	Alto Riesgo
Tratamiento ablativo	^{131}I	No indicado	Probablemente indicado	Indicado
Seguimiento	Tg on LT4	Cada 6-12meses	Cada 6-12meses	Cada 6-12 meses
	Tg estimulada	No necesario	A los 12meses si la Tg on es indetectable	A los 12meses si la Tg on es indetectable
	Ecografía cervical	Cada 6-12 meses	Cada 6-12 meses	Cada 6-12 meses
	RCT con ^{131}I	No necesario	No si la Tg estimulada es indetectable	Es útil

Tabla 30: Algoritmo para el tratamiento ablativo y seguimiento de los pacientes con CDT en función del riesgo

En la actualidad existe un amplio debate referente a la dosis de ^{131}I , sin embargo, la dosis óptima para una ablación exitosa no se encuentra establecida. Existe un grupo de autores, entre los que se encuentran Pacini[161] y Barbaro[94], que apuestan por dosis bajas de ^{131}I (1110 MBq), alegando que presentan un porcentaje similar de ablación que con las dosis tradicionales de 3700 MBq. Sin embargo, uno de los problemas que se han encontrado es que con una estimulación realizada con rhTSH, esta dosis no es suficiente para una ablación

satisfactoria. En el estudio de Pacini et al, es importante apuntar que la dosis de ^{131}I fue administrada el segundo día después de la última dosis de rhTSH, no ajustándose al protocolo de estimulación establecido actualmente[161].

La utilización de métodos que reduzcan el pool de yodo y quizás una ligera modificación en el protocolo de administración de rhTSH con el fin de incrementar la captación de ^{131}I y su retención en el tejido tiroideo podría en la mayoría de los casos permitir una reducción en las dosis utilizadas[188]. En este sentido el estudio de Barbaro et al[94], evalúa la eficacia de rhTSH en 16 pacientes y D.H. en 24 pacientes para la ablación de restos con dosis baja de ^{131}I (1110 MBq) y observaron que la rhTSH no presenta una potencia suficiente para inducir captación de ^{131}I con un propósito diagnóstico o terapéutico cuando se administran dosis bajas, esto puede explicarse por la interferencia de la administración de LT4 o el aclaramiento de yodo acelerado. Para evitar este efecto, los autores interrumpen el tratamiento con LT4 el día antes de la administración de rhTSH y lo restauran el día después de la dosis de ^{131}I y los datos confirman que el porcentaje de ablación es superior a la literatura, pero las diferencias no son significativas (81,2% rhTSH y mini D.H., y 75% en pacientes sólo con D.H.). Para poder administrar dosis bajas de ^{131}I hay que tener en cuenta que la captación de yodo tiende a ser inferior tras la estimulación con rhTSH que con D.H. Existe una relación inversa entre el pool de yodo estable circulante y el yodo del interior de la célula, de tal forma que lo que nos interesa es disminuir el pool, esto ayudaría a dar dosis bajas en el caso de la preparación de los pacientes con rhTSH. Por ello Barbaro et al, propone realizar una mini supresión de 4 días antes de dar el ^{131}I y dar rhTSH, o bien administrar una preparación con furosemida para incrementar la excreción de yodo[189].

En la literatura existen múltiples estudios que valoran la estimulación con rhTSH en el tratamiento de la enfermedad metastásica de CDT, comparándolo con la estimulación con D.H.[10,185,190,191,192,193]. El grupo de Jarzab et al[191], compara la respuesta clínica y bioquímica en las metástasis de CDT con estimulación con rhTSH y D.H., y encuentran que la respuesta es similar en el 52%, 32% superior con rhTSH y 16% superior con D.H.

Uno de los artículos más relevantes en este aspecto, fue el del grupo de Tuttle et al[194], que realizó con 84 pacientes con enfermedad tumoral fuera del lecho cervical (64 estimulados con rhTSH y 20 pacientes con D.H.). En el seguimiento, el 70% del grupo rhTSH con enfermedad locorregional no presentaban evidencia de enfermedad y el 55% del grupo D.H., con una media de seguimiento de 2,7 años. El autor concluye que la D.H. y la rhTSH presentan similares efectos terapéuticos adyuvantes en la enfermedad de pequeño volumen identificada fuera del lecho tiroideo en el momento o justo antes de la ablación.

Sin embargo, la utilidad de la rhTSH en enfermedad persistente o recurrente no ha sido probada. Los datos son todavía insuficientes para recomendar el uso rutinario de rhTSH en estos pacientes[19,177].

Los diferentes expertos recomiendan tener precaución cuando se use rhTSH en pacientes con sospecha o confirmación de metástasis en el SNC o en columna vertebral, en estos casos hay que ser prudentes y dar rhTSH con CTC, para paliar el efecto inflamatorio directo de la TSH[195].

En nuestro estudio se puede observar que la media de días que permanecen ingresados los pacientes en la habitación de terapia es significativamente menor en el grupo rhTSH que en el de D.H. (1,4 días vs 2 días), en parte debido al rápido aclaramiento renal que presentan los pacientes con rhTSH y que supone una disminución más rápida de la dosis equivalente de radiación, lo que supone una mejora en el rendimiento clínico de la habitación, con la reducción oportuna en el coste económico para el Hospital.

2.3.- Valoración de la Respuesta al Tratamiento

Es importante realizar un seguimiento adecuado de los pacientes tras el tratamiento ablativo, de modo que sea factible hacer el diagnóstico de la recidiva de forma precoz. Para ello se establece una valoración de la respuesta sérica y de la respuesta funcional[196].

2.3.1.- Respuesta sérica

Como ha sido apuntado por la mayoría de los autores, la Tg es el indicador más sensible y específico disponible para detectar enfermedad recurrente o persistente en pacientes con CDT. Esta sensibilidad se ve notablemente incrementado cuando la determinación de los valores de Tg se realizan tras la estimulación de la TSH, con D.H. o rhTSH[25,113,197,198,199,200].

En nuestra serie se ha podido constatar la superioridad diagnóstica de la Tg estimulada, ya que un 40,5% de pacientes con valores de Tg basal indetectables, se transformaban en detectables tras el estímulo de TSH con rhTSH.

En la literatura, diversos trabajos[121,171,200] coinciden con estos hallazgos. En este sentido cabe destacar el estudio de Robbins et al (128 pacientes con rhTSH y 161 con D.H.) que demuestra una sensibilidad de la Tg tras rhTSH del 86% y 79% tras D.H.[201].

Es importante apuntar que el valor más sensible para realizar un diagnóstico preciso de la Tg estimulada tras rhTSH es el obtenido a las 48 horas tras la segunda dosis de rhTSH[202,203].

Sin embargo, la sensibilidad de la Tg tiene algunas limitaciones, especialmente en enfermedad discreta cervical. Se han propuesto diferentes teorías que puedan explicar los falsos negativos, tal y como:

- El pequeño tamaño del tejido neoplásico que provoca una reducción en la síntesis y liberación de la Tg normal.
- Síntesis de una Tg anormal.
- Pérdida de la habilidad de producir Tg[196].

Lo importante de este marcador, como cualquier marcador tumoral, para valorar la presencia de enfermedad, es la evolución que sufren sus valores en el tiempo, no el valor en sí[120].

El valor de corte de la Tg que sugiere la presencia de enfermedad residual ha sido debatido, pero la mayoría de los investigadores lo establecen en 3 ng/ml para el estímulo con D.H. En cuanto a la estimulación con rhTSH, existe

un grupo de autores como Pacini et al[200] y Marioni et al[204] que proponen el valor de 1 ng/ml con un VPP de 100%, VPN de 67% y 87% respectivamente, y otro grupo como Robbins et al[121] y Mazzaferri[205] han propuesto el valor de 2 ng/ml con VPP de 55 y 90% y VPN de 80 y 100%.

Esta diferencia entre los dos métodos de estimulación puede ser debido a que durante la D.H. la síntesis y secreción de Tg es más continua y prolongada y su tasa de aclaramiento más baja comparado con rhTSH, por lo que cualquier valor detectable de Tg tras rhTSH es relevante[92,199].

El grupo de Toubeau et al[197], realizó un estudio con 212 pacientes que demostró que los valores de Tg preablación superiores a 30 ng/ml muestran una asociación significativa con la extensión extratiroidea de la enfermedad, sin embargo, este nivel de corte varía dependiendo de los autores: 10 ng/ml, 20 ng/ml, 23 ng/ml, 69,7ng/ml. Cualquier nivel escogido entre 30 y 100 no cambiará la exactitud.

Con la finalidad de mejorar la capacidad de detección de los niveles de Tg en el seguimiento de los pacientes con CDT, en los últimos años se ha desarrollado la Tg ultrasensible, la cual utiliza las técnicas de ensayo quimioluminiscente y ensayo de inmunoenzima. Este método presenta una sensibilidad superior a los actuales kits de ensayo (0,01 vs 1,0 ng/mL) y además permite realizar la medición sin la necesidad del estímulo previo de la TSH[177,206]. El estudio reciente de Castagna et al[207], realizado con dos tipos de Tg ultrasensible, Basal Access y E-Iason, demuestra una sensibilidad de 82,3% y 82,3%, una especificidad de 85,5% y 86,1%, un VPP de 35,8% y 36,8% y un VPN de 98% y 98,6%, para los dos tipos de Tg, en el seguimiento de los pacientes con CDT.

2.3.2.- Respuesta funcional

El RCT con ^{131}I es una técnica de imagen que permite determinar el éxito del tratamiento ablativo en pacientes con CDT. A pesar de ser altamente específico, su sensibilidad varía según la serie estudiada entre 80-51%[196].

En el Consenso Europeo del año 2006[6] y en la guía ATA del año 2009[19], se han propuesto nuevos algoritmos diagnósticos, en los que el RCT preablación no sería necesario realizarlo. En la bibliografía existen autores que describen que el RCT postablación presenta una mayor sensibilidad y generalmente se observan una o más captaciones patológicas que no habían sido visualizadas en el RCT de menos dosis preablación[15,67,141,208]. Sin embargo, nuestros datos muestran que en la práctica totalidad de los pacientes de ambos grupos (97% D.H. y 98% rhTSH) presentaron las mismas captaciones patológicas en el RCT preablación y postablación, que fueron mayoritariamente en el lecho quirúrgico cervical (92% D.H. y 90% rhTSH). Este hallazgo apoyaría la postura de los expertos de no realizar un RCT preablación.

Al igual que en nuestro estudio, otros autores no observan diferencias significativas en la captación en el RCT con respecto al tipo de estímulo de TSH, D.H. o rhTSH[114,201,209,210].

En la literatura encontramos autores que apuestan por realizar un RCT preablación con ^{123}I, sin embargo, estudios como el del grupo de Geus-Oei et al[211], realizado con 55 pacientes, demuestra que el RCT postablación con ^{131}I evidencia un mayor número de captaciones patológicas que el RCT preablación con ^{123}I.

2.4.- Análisis Bivariante

La literatura muestra un amplio número de artículos que comparan la utilidad de los valores de Tg estimulada y el RCT con ^{131}I en el seguimiento de los pacientes.

En nuestra serie de casos se evidenció un número notable de discrepancias entre los valores de Tg estimulada y el RCT en los dos grupos de pacientes en función del tipo de estimulación de la TSH. En un 58% de los casos en D.H. y 55% en rhTSH presentaban unos niveles de Tg detectables y el RCT no mostraba captaciones patológicas. En el 30% de los pacientes con D.H. y 15% con rhTSH los valores de Tg fueron indetectables y en el RCT se evidenció la existencia de enfermedad, que se localizó en la mayoría de los pacientes en el lecho quirúrgico cervical (93% D.H. y 73% rhTSH).

Como se ha anotado previamente, debido a la extensa bibliografía sobre este tema, hemos considerado oportuno dividirla en dos grupos para hacer más fácil su comprensión:

a) Artículos que proponen que sólo sería necesario el seguimiento de los pacientes con Tg estimulada, ya que el RCT no aumentaría la sensibilidad.

Este grupo se encuentra fuertemente respaldado por el algoritmo de seguimiento propuesto por el Consenso Europeo[6] y la guía ATA[19], comentado en el apartado de Introducción, y que sólo indica la necesidad de realizar el RCT de seguimiento en pacientes con alto riesgo de recurrencia, como apoya el estudio de Pacini et al[212].

Los estudios de Mazzaferri y Kloos[205], David et al[171], Elisei et al[141], Mazzaferri et al[24], Kebebew et al[213], evidencian que el RCT de seguimiento no aporta información adicional que mejore la tasa de detección de enfermedad y la Tg estimulada presenta una mayor sensibilidad en la detección del tejido residual.

El grupo de Schlumberger et al[214], en contraposición al Consenso Europeo, otorga un mayor valor a la estratificación en función del curso clínico del paciente durante el primer año de seguimiento, que al estadiaje inicial para establecer el riesgo de recurrencia que presentan los pacientes.

Berger et al, estudió a 197 pacientes (139 de bajo riesgo y 58 de alto riesgo), mostrando que el RCT al año no está indicado en pacientes de bajo riesgo, ya que el 95,8% no presentaban signos de recurrencia o enfermedad residual. En los pacientes de alto riesgo el 45% tenían uno o unos valores de Tg detectables o el RCT con hallazgos patológicos o ambos estudios eran positivos para enfermedad[215].

El grupo de Cailleux et al[216], observó que los pacientes que presentaban unos valores de Tg indetectables, el riesgo de recurrencia era inferior a 0,6% y proponen que el RCT no es necesario en el seguimiento de pacientes tras la ablación, a menos que los valores de Tg excedan 10 ng/ml tras D.H.

Existen estudios que valoran la utilidad de realizar el seguimiento con Tg sérica estimulada y ecografía cervical en sustitución al RCT. En este sentido, dos estudios, el grupo de Pacini et al[92] y el grupo de Torlontano et al[217],

observan que en los pacientes con bajo riesgo de recurrencia, la combinación de Tg estimulada con rhTSH y la ecografía cervical realizada por un especialista experto, presenta una sensibilidad del 99,5%. Sin embargo, en los pacientes de alto riesgo sería necesario realizar un seguimiento más intensivo, incluyendo el RCT. En este sentido, hay que tener en cuenta, que los artículos nos hablan de realizar la ecografía cervical por un especialista experto en la materia, pero esta premisa supone en la clínica diaria un importante problema, ya que muchos centros hospitalarios no disponen de un especialista en Radiodiagnóstico que únicamente realice ecografías cervicales.

b) Artículos que proponen que el RCT es necesario conjuntamente con los valores de Tg estimulada para realizar un adecuado seguimiento de los pacientes.

Este grupo de artículos apoyan nuestros resultados. En base a la NCCN[121], se debería realizar el RCT de seguimiento hasta conseguir uno o dos RCT de seguimiento consecutivos sin hallazgos patológicos.

Además es importante precisar en este punto que los valores de Tg pueden ser falsamente negativos cuando los pacientes presenten AbTg, como expone el estudio de Niederkohr et al[210]. En estos pacientes es necesario realizar el RCT.

La tabla 31 muestra tres trabajos en los que se evidencian los datos extraídos del seguimiento de los pacientes con CDT y que ponen de manifiesto la necesidad del RCT.

Autores	Año	Pacientes	Tg negativa y RCT patológico (%)
Park et al[218]	2009	824	7,0
Zanotti-Fregonara[219]	2009	824	6,3
Vallejo et al[122]	2008	51	13,8

Tabla 31: Resultados del seguimiento de los pacientes con CDT

En contra de lo propuesto por diferentes trabajos como el de Robbins et al[121], el estudio multicéntrico de Verburg con 509 pacientes con CDT, mostró que 5/12 pacientes de alto riesgo presentaban recurrencias y en 7/12 pacientes con bajo riesgo, por lo que el riesgo de recurrencia es similar en ambos grupos de pacientes y por lo tanto, el RCT de seguimiento se debería realizar en todos los pacientes con el fin de restadificar el riesgo[220].

2.5.- Análisis Multivariante

Como ha sido expuesto en el epígrafe de Resultados, se escogieron quince variables para realizar el estudio de regresión logística y establecer cuál de ellas se incluye como factor de mal pronóstico en la respuesta al tratamiento ablativo en el seguimiento anual que realizamos a nuestros pacientes.

Nuestro estudio mostró que a pesar de la variabilidad en los CDT, las variables edad al diagnóstico superior a los 45 años, presentar metástasis a distancia en el diagnóstico inicial y la existencia de invasión vascular, son factores de mal pronóstico en nuestros pacientes, de forma similar a como ocurre en otros trabajos[20,27,39,64,68,69].

El resultado de nuestro estudio pone de manifiesto, entre otros, que el método de estimulación de TSH utilizado (rhTSH o D.H.) no influye en el éxito del tratamiento ablativo.

El estudio de Robbins et al del año 2001[221], fue el primero que valoró la utilidad de la estimulación con rhTSH en la ablación con ^{131}I. Posteriormente, múltiples son los estudios que han comparado el éxito de la ablación con rhTSH y D.H.[93,94,141,162,163,188,222,223,224,225,226,227].

En lo que respecta a lo encontrado en la literatura sobre el éxito de la ablación en pacientes con CDT, nuestro trabajo presenta un número de pacientes más elevado que en los artículos publicados (D.H.=87 pacientes y rhTSH=187 pacientes) y los resultados en el porcentaje de éxito en la ablación (D.H.=70,6% y rhTSH=84,6%) no difieren de forma significativa de los recogidos en la bibliografía consultada. Por ello, nuestro trabajo apoya la utilización de la estimulación con rhTSH en la ablación de restos tiroideos en todos los pacientes con CDT, independientemente del tipo histológico y estadio que presenten.

Según nuestra propia observación, la existencia de adenopatías metastásicas no influye en el éxito del tratamiento ablativo. De algún modo, los resultados de nuestra serie apoyan las opiniones de otros grupos en lo referente a las implicaciones pronósticas de la afectación ganglionar[17,20,39,228,229], y se sitúan en contra de lo propuesto por autores como Leboulleux et al[230].

Los resultados que se desprenden del modelo de regresión logística deben de ser interpretados desde un punto de vista clínico, es decir, el método de estimulación de la TSH con rhTSH presenta el apoyo metodológico y estadístico que fundamenta su utilización en el tratamiento y seguimiento de los pacientes con CDT.

3.- PROPUESTA DE ALGORITMO DE ABLACIÓN Y SEGUIMIENTO EN LOS PACIENTES CON CDT

En base a los resultados de nuestro estudio y tras el análisis de los trabajos revisados en la literatura sobre ablación y seguimiento de los pacientes con CDT, nos parece adecuado realizar la estimulación de TSH con rhTSH en todos los pacientes, siguiendo el protocolo de dos dosis en días consecutivos.

En el tratamiento ablativo la determinación de Tg estimulada se realizará el día que el paciente acude a nuestra Unidad para la hospitalización. El RCT preablación no se considera necesario, ya que presenta una menor sensibilidad que el RCT postablación que se adquiere el día del alta médica y dosimétrica de los pacientes (figura 26).

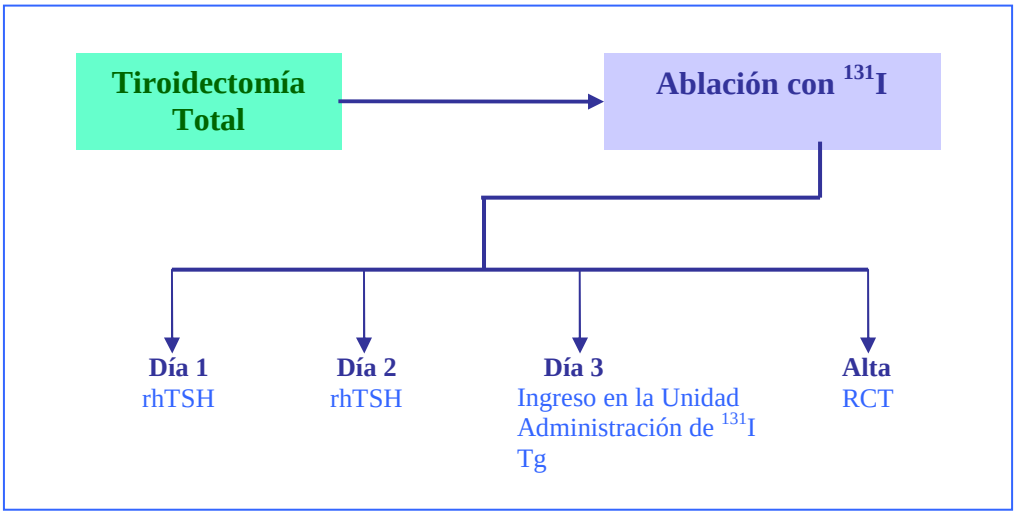

Figura 26: Algoritmo en la ablación de restos tiroideos en pacientes con CDT

En el seguimiento anual de los pacientes, de acuerdo a nuestros resultados, consideramos realizar la determinación de Tg estimulada y el RCT, independientemente del grupo de riesgo al que pertenezca el paciente. Si el RCT no muestra hallazgos patológicos significativos, los seguimientos sucesivos se realizarán con los niveles de Tg estimulada, siempre valorando la tendencia y no el valor aislado. Cuando en el RCT anual se evidencie la presencia de enfermedad, recomendamos continuar con RCT de seguimiento conjuntamente con los valores de Tg estimulada (figura 27).

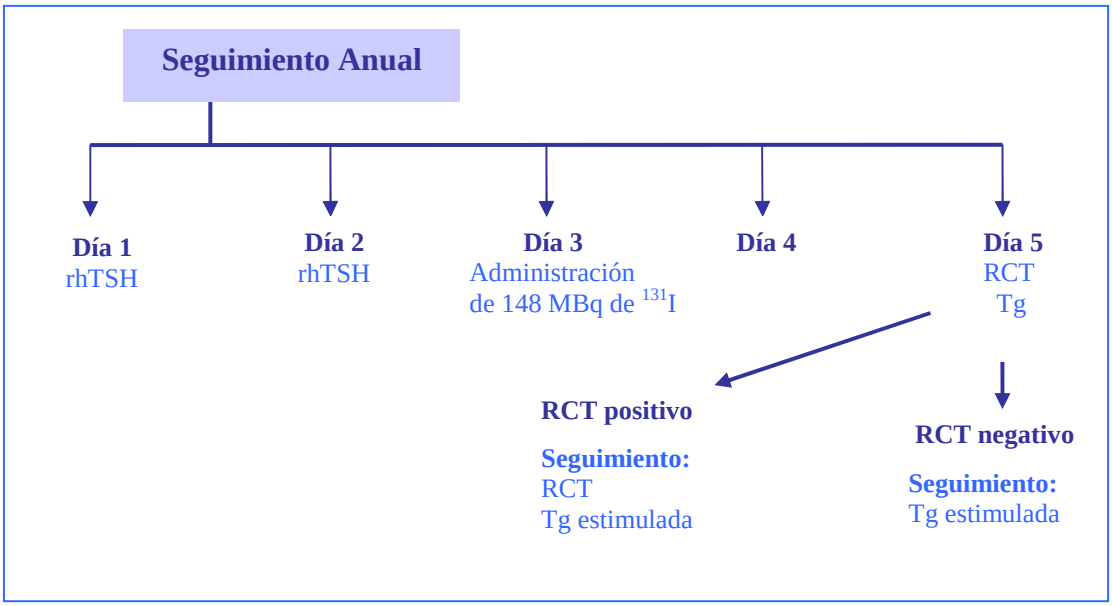

Figura 27: Algoritmo de seguimiento en pacientes con CDT

CONCLUSIONES

El análisis de los resultados del presente estudio y su comparación con los datos publicados al respecto en la literatura científica permiten, a nuestro juicio, formular las siguientes conclusiones:

- **1**.- En el ámbito de la estimulación de la TSH para el tratamiento ablativo y en el seguimiento de los pacientes con CDT, no existen diferencias significativas en los resultados obtenidos mediante la deprivación hormonal y estimulación con rhTSH, permitiendo esta última:
  - Disminuir el tiempo medio de espera de los pacientes, desde el tratamiento quirúrgico hasta la ablación, de 145 días en deprivación hormonal hasta 111 días con rhTSH.
  - Reducir el número medio de días de ingreso de los pacientes en nuestra Unidad, de 2 días en pacientes con deprivación hormonal a 1,4 días en pacientes con rhTSH.

- **2**.- Existen una serie de factores en los pacientes que influyen de forma negativa en la respuesta al tratamiento ablativo con ^{131}I , independientemente del método de estimulación elegido
  - Edad al diagnóstico de la enfermedad superior a los 45 años.
  - Presencia de metástasis a distancia.
  - Existencia de invasión vascular por el tumor primario.

- **3**.- La administración de rhTSH como estímulo se acompaña de una escasa incidencia de efectos secundarios y de incidencias en el ingreso de los pacientes.

- **4**.- Los valores de Tiroglobulina tras el estímulo de TSH no presentan diferencias significativas en los dos grupos comparados, ni tampoco la respuesta del marcador tras el tratamiento ablativo

- **5**.- El RCT postablación el día del alta hospitalaria se presenta como la mejor modalidad diagnóstica funcional para el seguimiento de los pacientes, pudiendo obviar el RCT preablación.

- **6**.- La valoración de la respuesta al tratamiento ablativo en el seguimiento anual, es necesario realizarla con los valores séricos de la Tg, bajo estimulación de la TSH, y con el RCT con ^{131}I, ya que existe un número de pacientes, no despreciable, en los que se observa una discordancia entre ambas exploraciones:
    - En el grupo de pacientes con deprivación hormonal, el 30% presenta unos valores de Tg estimulada indetectables con un RCT patológico.
    - En el grupo de pacientes con rhTSH, el 15% presenta unos valores de Tg estimulada indetectable con un RCT patológico.

BIBLIOGRAFÍA

1.- Kondo T, Ezzat S, Asa SL. Pathogenetic mechanisms in thyroid follicular-cell neoplasia. Nat Rev Cancer 2006; 6: 292-306.

2.- Aras G, Gültekin SS, Küçük NÖ. The additive clinical value of combined thyroglobulin and antithyroglobulin antibody measurements to define persistent and recurrent disease in patients with differentiated thyroid cancer. Nucl Med Commun 2008; 29: 880-4.

3.- Feldt-Rasmussen U. Management of patients with differentiated thyroid cancer. European Endocrine Disease 2007: 70-2

4.- Eng PH, Cardona GR, Fang SL, Previti M, Alex S, Carrasco N, et al. Escape from the acute Wolff-Chaikoff effect is associated with o dedrease in thyroid sodium/iodine symporter messenger ribonucleic acid and protein. Endocrinology 1999; 140: 3404-10.

5.- Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 2006; 16: 109-41.

6.- Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JWA, Wiersinga W, et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. Eur J Endocrinol 2006; 154: 787-803.

7.- Bhattacharyya N, Chien W. Risk of second primary malignancy after radioactive iodine treatment for differentiated thyroid carcinoma. Ann Otol Rhinol Laryngol 2006; 115: 607-10.

8.- Grodski S, Brown T, Sidhu S, Gill A, Robinson B, Learoyd D, et al. Increasing incidence of thyroid cancer is due to increased pathologic detection. Surgery 2008; 144: 1038-43.

9.- Nix P, Nicolaides A, Coatesworth AP. Thyroid cancer review 1: presentation and investigation of thyroid cancer. Int J Clin Pract 2005; 59: 1340-4.

10.- Gómez P, Martínez MA, Rodríguez JR, Navarro E, Tirado JL, González D, et al. La TSH humana recombinante en el seguimiento de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides. Rev Esp Med Nucl 2003; 22: 295-305.

11.- Sawka A, Driedger A, Ezzat S, Lochrin C, Bauman G, Thephamongkhol K, et al. I-131 remnant ablation after thyroidectomy for papillary or follicular thyroid cancer. PEBC 2005; evidence summary report 14-3: 1-20.

12.- Lin JD, Chao T-C, Hsueh C. Clinical characteristics of poorly differentiated thyroid carcinomas compared with those of classical papillary thyroid carcinomas. Clin Endocrinol (Oxf) 2007; 66: 224-8.

13.- Pinchot SN, Sippel RS, Chen H. Multi-targeted approach in the treatment of thyroid cancer. Ther Clin Risk Manag 2008; 4: 935-47.

14.- Cappelli C, Castellano M, Braga M, Gandossi E, Pirola I, De Martino E, et al. Aggressiveness and outcome of papillary thyroid carcinoma (PTC) versus microcarcinoma (PMC): a mono-institutional experience. J Surg Oncol 2007; 95: 555-60.

15.- Pacini F. Follow-up of differentiated thyroid cancer. Eur J Nucl Med 2002; 29 (Suppl.2): S492-S6.

16.- Kim MJ, Kim E-K, Park SI, Kim BM, Kwak JY, Kim SJ, et al. US-guided fine-needle aspiration of thyroid nodules: Indications, techniques, results. Radiographics 2008; 28: 1869-86.

17.- Caron NR, Tan YY, Ogilvie JB, Triponez F, Reiff ES, Kebebew E, et al. Selective modified radical neck dissection for papillary thyroid cancer. Is level I, II and V dissection always necessary?. World J Surg 2006; 30: 833-40.

18.- Rosai J. The encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma: back to the drawing board. Endocr Pathol

19.- Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised american thyroid association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 2009; 19: 1167-214.

20.- Pazaitou-Panayiotou K, Alevizaki M, Boudina M, Drimonitis A, Kiziridou A, Vainas I. Cervical masses as manifestation of papillary thyroid carcinomas ≤ 10mm in diameter, in patients with unknown thyroid disease. Thyroid Res 2008; 1:8.

21.- Pelizzo MR, Boschin IM, Toniato A, Pagetta C, Piotto A, Bernante P, et al. Natural histoy, diagnosis, treatment and outcome of papillary thyroid microcarcinoma (PTMC): a mono-institutional 12-year experience. Nucl Med Commun 2004; 25: 547-52.

22.- Baudin E, Travagli JP, Ropers J, Mancusi F, Bruno-Bossio G, Caillou B, et al. Microcarcinoma of the thyroid gland. The Gustave-Roussy Institute experience. Cancer 1998; 83: 553-9.

23.- Strate SM, Lee EL, Childers JH. Occult papillary carcinoma of the thyroid with distant metastases. Cancer 1984; 54: 1093-100.

24.- Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, Braverman LE, Pacini F, Wartofsky L, et al. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 1433-41.

25.- Kasai N, Sakamoto A. New subgrouping of small thyroid carcinomas. Cancer 1987; 60: 1767-70.

26.- Machens A, Holzhausen HJ, Dralle H. The prognostic value of primary tumor size in papillary and follicular thyroid carcinoma. Cancer 2005; 103: 2269-73.

27.- Verburg FA, Mäder U, Luster M, Reiners C. Primary tumor diameter as a risk factor for advanced disease features of differentiated thyroid carcinoma. Clin Endocrinol 2009; 71: 291-7.

28.- Nix P, Nicolaides A, Coatesworth AP. Thyroid cancer review 3: management of medullary and undifferentiated thyroid cancer. Int J Clin Pract 2006; 60: 80-4

29.- Rego-Iraeta A, Pérez-Méndez LF, Mantinan B, García-Mayor RV. Time trends for thyroid cancer in northwestern Spain: true rise in the incidence of micro and larger forms of papillary thyroid carcinoma. Thyroid 2009; 19: 333-40.

30.- Segev D, Umbricht U, Zeiger MA. Molecular pathogenosis of thyroid cancer. Surg Oncol 2003; 12: 69-90.

31.- Handkiewiez-Junak D, Czarniecka A, Jarzab B. Molecular prognostic markers in papillary and follicular thyroid cancer: current status and future directions. Mol and Cell Endocrinol 2010; 322: 8-28.

32.- Chougnet C, Brassard M, Leboulleux S, Baudin E, Schlumberger M. Molecular targeted therapies for patients with refractory thyroid cancer. Clin Oncol 2010; 22: 448-55.

33.- Riesco-Eizaguirre G, Rodríguez I, De la Vieja A, Costamagna E, Carrasco N, Nistal M, et al. The BRAFV600E oncogene induces transforming growth factor β secretion leading to sodium iodide symporter repression and increased malignancy in thyroid cancer. Cancer Res 2009; 69: 8317-25.

34.- Lin JC, Kuo WR, Chiang FY, Hsiao PJ, Lee KW, Wu CW, et al. Glutathione peroxidase 3 gene polymorphisms and risk of differentiated thyroid cancer. Surgery 2009; 145: 508-13.

35.- García-Rostán G, Costa A, Pereira-Castro I, Salvatore G, Hernández R, Hermsem M, et al. Mutation of the PIK3CA gene in anaplastic thyroid cancer. Cancer Res 2005; 65: 10199-207.

36.- Kuru B. The sensitivity and the false negative rate of fine needle aspiration biopsy in thyroid nodule (to the editor). Ann Surg 2008; 248: 343-4.

37.- Koike E, Noguchi S, Yamashita H, Murakami T, Ohshim A, Kawamoto H, et al. Ultrasonographic characteristics of thyroid nodules. Prediction of malignancy. Arch Surg 2001; 136: 334-7.

38.- Rafferty MA, Goldstein DP, Rotstein L, Asa SL, Panzarella T, Gullane P, et al. Completion thyroidectomy versus total thyroidectomy: is there a difference in complication rates? An analysis of 350 patients. J Am Coll Surg 2007; 205: 602-7.

39.- Shaha A. Treatment of thyroid cancer based on risk groups. J Surg Oncol 2006; 94: 683-91.

40.- Boelaert K, Horacek J, Holder RL, Watkinson JC, Sheppard MC, Franklyn JA. Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 4295-301.

41.- Mittendorf EA, Wang X, Perrier ND, Francis AM, Edeiken BS, Shapiro SE, et al. Followup of patients with papillary thyroid cancer: in search of the optimal algorithm. J Am Coll Surg 2007; 205: 239-47.

42.- Lind P, Kohlfürst S. Respective roles of thyroglobulin, radioiodine imaging, and positron emission tomography in the assessment of thyroid cancer. Semin Nucl Med 2006; 36: 194-205.

43.- Greenblatt DY, Woltman T, Harter J, Starling J, Mack E, Chen H. Fine-needle aspiration optimizes surgical management in patients with thyroid cancer. Ann Surg Oncol 2006; 13: 859-63.

44.- Wu HH, Jones JN, Osman J. Fine-needle aspiration cytology of the thyroid: ten years experience in a community teaching hospital. Diagn Cytopathol 2006; 34: 93-6.

45.- Blanco C, García-Díaz JD, Maqueda E, Martínez-Onsurbe P, Pelaez N, Saavedra P. Diagnostic efficacy of fine needle aspiration biopsy in patients with thyroid nodular disease: analysis of 510 cases. Rev Clin Esp 2005; 205: 374-8.

46.- Sangalli G, Serio G, Zampatti C, Bellotti M, Lomuscio G. Fine needle aspiration cytology of the thyroid: a comparison of 5469 cytological and final histological diagnoses. Cytopathology 2006; 17: 245-50.

47.- Kuijpens JLP, Janssen-Heijnen MLG, Lemmens VEPP, Haak HR, Heijckmann AC, Coebergh JW. Comorbidity in newly diagnosed thyroid cancer patients: a population-based study on prevalence and the impact on treatment and survival. Clin Endocrinol 2006; 64: 450-5.

48.- Salvatori M, Raffaelli M, Castaldi P, Treglia G, Rufini V, Perotti G, et al. Evaluation of the surgical completeness after total thyroidectomy for differentiated thyroid carcinoma. EJSO 2007; 33: 648-54.

49.- Clark OH, Levin K, Zeng Q, Greenspan FS, Siperstein A. Thyroid cancer: the case for total thyroidectomy. Eur J Cancer Oncol 1998; 24: 305-13.

50.- DeJong SA, Demeter JG, Lawrence AM, Paloyan E. Necessity and safety of completion thyroidectomy for differentiated thyroid cancer. Surgery 1992; 112: 734-39.

51.- Mourad M, Pugin F, Elias B, Malaise J, Coche E, Jamar F, et al. Contributions of the video-assisted approach to thyroid and parathyroid surgery. Acta Chir Belg 2002; 102: 323-7.

52.- Bellantone R, Lombardi CP, Bossola M, Boscherini M, De Crea C, Alesina P, et al. Total thyroidectomy for management of benign thyroid disease: Review of 526 cases. World J Surg 2002; 26: 1468-71.

53.- Carty SE, Cooper DS, Doherty GM, Duh QY, Kloos RT, Mandel SJ, et al. Consensus statement on the terminology and classification of central neck dissection for thyroid cancer. Thyroid 2009; 19: 1153-8.

54.- Committee for medicinal products for human use post-authorisation summary of positive option for thyrogen. Doc. Ref: EMEA/CHMP/745393/2009

55.- Palazzo FF, Gosnell J, Savio R, Reeve TS, Sidhu SB, Sywak MS, et al. Lymphadenectomy for papillary thyroid cancer: changes in practice over four decades. EJSO 2006; 32: 340-4.

56.- Vitale G, Lupoli GA, Ciccarelli A, Fonderico F, Klain M, Squame G, et al. The use of recombinant human TSH in the follow-up of differentiated thyroid cancer: experience from a large patient cohort in a single centre. Clinical Endocrinology 2002; 56: 247-52.

57.- Robbins RJ, Schlumberger MJ. The evolving role of 131-I for treatment of differentiated thyroid carcinoma. J Nucl Med 2005; 46: 28S-37S.

58.- Hay ID, Grant CS, Taylor WF, McConahey WM. Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: A retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. Surgery 1987; 102: 1088-95.

59.- Cady B, Rossi R. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. Surgery 1988; 104- 947-53.

60.- Shah JP, Loree TR, Dharker D, Strong EW, Begg C, Vlamis V. Prognostic factors in differentiated carcinoma of the thyroid gland. Am J Surg 1992; 164: 658-61.

61.- Shaha AR, Shah JP, Loree TR. Low-risk differentiated thyroid cancer: The need for selective treatment. Ann Surg Oncol 1997; 4: 328-33.

62.- Clark OH. Total thyroidectomy: the treatment of choice for patients with differentiated thyroid cancer. Ann Surg 1982; 196: 361-70.

63.- Onitilo AA, Engel JM, Lundgren CI, Hall P, Thalib L, Doi SAR. Simplifying the TNM system for clinical use in differentiated thyroid cancer. J Clin Oncol 2009; 27: 1872-8.

64.- Falvo L, Catania A, Sorrenti S, Dándrea V, Berni A, De Stefano M, et al. Prognostic significance of the age factor in the thyroid cancer: statistical analysis. J Surg Oncol 2004; 88: 217-22.

65.- Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. Am J med 1994; 97: 418-28.

66.- Lundgren CI, Hall P, Dickman PW, Zedenius J. Clinically significant prognostic factors for differentiated thyroid carcinoma. Cancer 2006; 106: 524-31.

67.- Reiners Ch, Dietlein M, Luster M. Radio-iodine therapy in differentiated thyroid cancer: indications and procedures. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2008; 22: 989-1007.

68.- Orlov S, Orlov D, Shaytzag M, Dowar M, Tabatabaie V, Dwek P, et al. Influence of age and primary tumor size on the risk for residual/recurrent well-differentiated thyroid carcinoma. Head & Neck 2009; 31: 782-8.

69.- Haymart MR, Glinberg SL, Liu J, Sippel RS, Jaume JC, Chen H. Higher serum TSH in thyroid cancer patients occurs independent of age and correlates with extrathyroidal extension. Clin Endocrinol (Oxf) 2009; 71: 434-9.

70.- Clarke SEM. Radioiodine therapy in differentiated thyroid cancer: a nuclear medicine perspective. Clin Oncol 2010; 22: 430-7.

71.- Luster M, Clarke SE, Dietlein M, Lassmann M, Lind P, Oyen WJG, et al. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008; 35: 1941-59.

72.- Eisenberg B MD. Imaging of the thyroid and parathyroid glands. A practical guide.

73.- Intenzo ChM, Jabbour S, Dam HQ, Capuzzi DM. Changing concepts in the management of differentiated thyroid cancer. Semin Nucl Med 2005; 35: 257-65.

74.- Rosário PWS, Borges MAR, Valadao MMA, Vasconcelos FPJ, Rezende LL, Padrao EL, et al. Is adjuvant therapy useful in patients with papillary carcinoma smaller than 2 cm?. Thyroid 2007; 17: 1225-8.

75.- Reiners C. Radioiodine therapy in patients with pulmonary metastases of thyroid cancer: when to treat, when not to treat?. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2003; 30: 939-42.

76.- Hackshaw A, Harmer C, Mallick U, Haq M, Franklyn JA. Review: 131-I activity for remnant ablation in patients with differentiated thyroid cancer: a systematic review. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 28-38.

77.- Marx K, Moka D, Schomäcker K, Fischer T, Gabruk-Szostak B, Kobe C, et al. Cell death induced by 131-I in a differentiated thyroid carcinoma cell line in vitro: necrosis or apoptosis?. Nucl Med Commun 2006; 27: 353-8.

78.- Schlumberger M, Ricard M, De Pouvourville G, Pacini F. How the availability of recombinant human TSH has changed the management of patients who have thyroid cancer. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2007; 3: 641-50.

79.- Hänscheid H, Lassmann M, Luster M, Thomas SR, Pacini F, Ceccarelli C, et al. Iodine biokinetics and dosimetry in radioiodine therapy of thyroid cancer: procedures and results of a prospective international controlled study of ablation after rhTSH or hormone withdrawal. J Nucl Med 2006; 47: 648-54.

80.- Verkooijen RBT, Stokkel MPM, Smit JWA, Pauwels EKJ. Radioiodine-131 in differentiated thyroid cancer: a retrospective analysis of an uptake-related ablation strategy. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2004; 31: 499-506.

81.- Morris LF, Waxman AD, Braunstein GD. The nonimpact of thyroid stunning: remnant ablation rates in 131-I scanned and nonscanned individuals. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 3507-11.

82.- Luster M, Lippi F, Jarzab B, Perros P, Lassmann M, Reiners C, et al. rhTSH-aided radioiodine ablation and treatment of differentiated thyroid carcinoma: a comprehensive review. Endocrine-Related Cancer 2005; 12: 49-64.

83.- Cherk MH, Kalff V, Yap KSK, Bailey M, Topliss D, Kelly MJ. Incidence of radiation thyroiditis and thyroid remnant ablation success rates following 1110 MBq (30 mCi) and 3700 MBq (100 mCi) post-surgical 131-I ablation therapy for differentiated thyroid carcinoma. Clin Endocrinol 2008; 69: 957-62.

84.- Jentzen W, Balschuweit D, Schmitz J, Freudenberg L, Eising E, Hilbel T, et al. The influence of saliva flow stimulation on the absorbed radiation dose to the salivary glands during radioiodine therapy of thyroid cancer using 124I PET/CT imaging. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2010; 37: 2298-306.

85.- Skoura E, Rontogianni P. The importance of recombinant human thyroid stimulating hormone in the follow-up and treatment of disseminated thyroid cancer after thyroidectomy. Hell J Nucl Med 2007; 10: 40-7.

86.- Meier CA, Braverman LE, Ebner SA, Veronikis I, Daniels GH, Ross DS, et al. Diagnostic use of recombinant human thyrotropin in patients with thyroid carcinoma (phase I/II study). J Clin Endocrinol Metab 1994; 78: 188-96.

87.- Caballero E, Cano C, Sopena R, Reyes D, Abreu P, Ferrer J, et al. Influence of the thyroid remnant in the elevation of the serum thyroglobulin after thyroidectomy in differentiated thyroid carcinoma. Importance of the diagnostic iodine total-body scanning. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008; 35: 1449-56.

88.- Duntas LH, Biondi B. Short-term hypothyroidism after levothyroxine-withdrawal in patients with differentiated thyroid cancer: clinical and quality of life consequences. Eur J Endocrinol 2007; 156: 13-19.

89.- Sugino K, Ito K, Takami H. Management of differentiated thyroid carcinoma with radioiodine and recombinant human TSH. Endocrine J 2006; 53:723-8.

90.- Rodríguez-Merchán B and Mesa J. Una década de tirotropina recombinante humana. Med Clin (Barc) 2009; 132: 560-4.

91.- Haugen BR, Cooper DS, Emerson CH, Luster M, Maciel RMB, Biscolla RPM, et al. Expanding indications for recombinant human TSH in thyroid cancer. Editorial. Thyroid 2008; 18: 687-94.

92.- Pacini F. Diagnostic and therapeutic use of recombinant human TSH (rhTSH) in differentiated thyroid cancer. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2008; 22: 1009-21.

93.- Tuttle RM, Brokhin M, Omry G, Martorella AJ, Larson SM, Grewal RK, et al. Recombinant human TSH-assisted radioactive iodine remnant ablation achieves short-term clinical recurrence rates similar to those of traditional thyroid hormone withdrawal. J Nucl Med 2008; 49: 764-70.

94.- Barbaro D, Boni G, Meucci G, Simi U, Lapi P, Orsini P, et al. Radioiodine treatment with 30 mCi after recombinant human thyrotropin stimulation in thyroid cancer: affectiveness for postsurgical remnants ablation and possible role of iodine content in L-thyroxine in the outcome of ablation. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 4110-15.

95.- Luster M, Sherman SI, Skarulis MC, Reynolds JR, Lassmann M, Hänscheid H, et al. Comparison of radioiodine biokinetics following the administration of recombinant human thyroid stimulating hormone and after thyroid hormone withdrawal in thyroid carcinoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2003; 30: 1371-7.

96.- Watanabe N, Kanegane H, Kinuya S, Shuke N, Yokoyama K, Kato H, et al. The radiotoxicity of 131-I therapy of thyroid cancer: assessment by micronucleus assay of B lymphocytes. J Nucl Med 2004; 45: 608-11.

97.- M´Kacher R, Schlumberger M, Legal JD, Violot D, Béron-Gaillard N, Gaussen A, et al. Biologic dosimetry in thyroid cancer patients after repeated treatment with iodine-131. J Nucl Med 1998; 39: 825-9.

98.- Monsieurs MA, Thierens HM, van de Wiele CV, Vial AM, Meirlaen JA, de Winter HA, et al. Estimation of risk based on biological dosimetry for patients treated with radioiodine. Nucl Med Commun 1999; 20: 911-7.

99.- Sisson JC, Shulkin BL, Lawson S. Increasing efficacy and safety of treatments of patients with well-differentiated thyroid carcinoma by measuring body retentions of 131-I. J Nucl Med 2003; 44: 898-903.

100.- Urhan M, Dadparvar S, Mavi A, Houseni M, Chamroonrat W, Alavi A, et al. Iodine-123 as a diagnostic imaging agent in differentiated thyroid carcinoma: a comparison with iodine-131 post-treatment scanning and serum thyroglobulin measurement. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2007; 34: 1012-7.

101.- Huic D, Madvedec M, Dodig D, Popovic S, Ivancevic D, Pavlinovic Z, et al. Radioiodine uptake in thyroid cancer patients after diagnostic application of low dose 131-I. Nucl Med Commun 1996; 17: 839-42.

102.- McDougall IR. 74 MBq radioiodine I-131 does not prevent uptake of therapeutic doses of I-131 (i.e. it does not cause stunning) in differentiated thyroid cancer. Nucl Med Commun 1997; 18: 505-12.

103.- Jeevanram RK, Shah DH, Sharma SM, Ganatra RD. Influence of initial large dose on subseguent uptake of therapeutic radioiodine in thyroid cancer patients. Int J Radiol Appl Instrumentation 1986; 13: 277-9.

104.- Chengazi V, O´Mara RE. Thyroid stunning after I-131 diagnostic whole-body scanning. J Nucl Med 2001; 42: 986-87. (Reply to letter to editor)

105.- Cholewinski SP, Yoo KS, Klieger PS, O´Mara RE. Absence of thyroid stunning after diagnostic whole-body scanning with 185 MBq I-131. Eur J Nucl Med 2000; 41: 1198-202.

106.- Dorn R, Kopp J, Vogt H, Heidenreich P, Carroll RG, Gulec SA. Dosimetry-guided radioactive iodine treatment in patients with metastatic differentiated thyroid cancer: largest safe dose using risk-adapted approach. J Nucl Med 2003; 44: 451-56.

107.- Sisson JC, Avram AM, Lawson SA, Gauger PG, Doherty GM. The so-called stunning of thyroid tissue. J Nucl Med 2006; 47: 1406-12.

108.- Deklere JMH, Dekeizer B, Zelissen PMJ, Lips CMJ, Koppeschaar HPF. Fixed dosage of 131-I for remnant ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma without pre-ablative diagnostic 131-I scintigraphy. Nucl Med Commun 2000; 21: 529-32.

109.- Salvatori M, Perotti G, Rufini V, Maussier ML, Dottorini M. Are there disadvantages in administering 131-I ablation therapy in patients with differentiated thyroid carcinoma without a preablative diagnostic 131-I whole-body scan?. Clin Endocrinol (Oxf) 2004; 61: 704-10.

110.- Kim WG, Yoon JH, Kim WB, Kim TY, Kim EY, Kim JM, et al. Change of serum antithyroglobulin antibody levels is useful for prediction of clinical recurrence in thyroglobulin-negative patients with differentiated thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 4683-9.

111.- Crocetti U, Durante C, Attard M, Maniglia A, Tumino S, Bruno R, et al. Predictive value of recombinant human TSH stimulation and nech ultrasonography in differentiated thyroid cancer patients. Thyroid 2008; 18: 1049-53.

112.- Tuttle RM, Leboeuf R, Shaha AR. Medical management of thyroid cancer: A risk adapted approach. J Surg Oncol 2008; 97: 712-6.

113.- Duren M, Siperstein AE, Shen W, Duh QY, Morita E, Clark OH. Value of stimulated serum thyroglobulin levels for detecting persistent or recurrent differentiated thyroid cancer in high- and low-risk patients. Surgery 1999; 126: 13-19.

114.- Haugen BR, Pacini F, Reiners C, Schlumberger M, Ladenson PW, Sherman SI, et al. A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 3877-85.

115.- Schlumberger M, Hitzel A, Toubert ME, Corone C, Troalen F, Schlageter MH, et al. Comparison of seven serum thyroglobulin assays in the follow-up of papillary and follicular thyroid cancer patients. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 2487-95.

116.- Smallridge RC, Meek SE, Morgan MA, Gates GS, Fox TP, Grebe S, et al. Monitoring thyroglobulin in a sensitive immunoassay has comparable sensitivity to recombinant human TSH-stimulated thyroglobulin in follow-up of thyroid cancer patients. J Clin Endocrinol Metabol 2007; 92: 82-7.

117.- Chiovato L, Latrofa F, Braverman LE, Pacini F, Capezzone M, Masserini L, et al. Disappearance of humoral thyroid autoimmunity after complete removal of thyroid antigens. Ann Intern Med 2003; 139: 346-51.

118.- Gorges R, Maniecki M, Jentzen W, Sheu SN, Mann K, Bockisch A, et al. Development and clinical impact of thyroglobulin antibodies in patients with differentiated thyroid carcinoma during the first 3 years after thyroidectomy. Eur J Endocrinol 2005; 153: 49-55.

119.- Travagli J, Cailleux A, Ricard M, Baudin E, Caillou B, Parmentier C, et al. Combnation of radioiodine (131-I) and probe-guiaded surgery for persistent or recurrent thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 2675-80.

120.- Huang SH, Wang PW, Huang YE, Chou FF, Liu RT, Tung SC, et al. Sequential follow-up of serum thyroglobulin and whole body scan in thyroid cancer patients without initial metastasis. Thyroid 2006; 16: 1273-8.

121.- Robbins RJ, Chon JT, Flesiher M, Larson SM, Tuttle RM. Is the serum thyroglobulin response to recombinant human thyrotropin sufficient, by itself, to monitor for residual thyroid carcinoma?. J Cin Endocrinol Metab 2002; 87: 3242-47.

122.- Vallejo JA, Mena LM, Moreno E, Maza FR, Hidalgo FR, del Real R, et al. rhTSH stimulated remnant ablation and annual follow up in low risk thyroid cancer patients. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008; 35 (2): S115-S436.

123.- Grigsby PW, Baglan K, Siegel BA. Suveillance of patients to detect recurrent thyroid carcinoma. Cancer 1999; 85: 945-51.

124.- Zanotti-Fregonara P, Khoury A, Duron F, Keller I, Christin-Maître S, Kiffel T, et al. Which thyroid cancer patients need periodic stimulation tests?. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2007; 34: 541-6.

125.- Zettinig G, Fueger BJ, Passler Ch, Kaserer K, Pirich Ch, Dudczak R, et al. Long-term follow-up of patients with bone metastases from differentiated thyroid carcinoma - surgery or conventional therapy?. Clin Endocrinol 2002; 56: 377-82.

126.- Ilgan S, Karacalioglu O, Pabuscu Y, Atac GK, Arslan N, Ozturk E, et al. Iodine-131 treatment and high-resolution CT: results in patients with lung metastases from differentiated thyroid carcinoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2004; 31: 825-30.

127.- Schlumberger M, Arcangioli O, Piekarski JD, Tubiana M, Parmentier C. Detection and treatment of lung metastases of differentiated thyroid carcinoma in patients with normal chest X-rays. J Nucl Med 1988; 29: 1790-4.

128.- Massin JP, Savoie JC, Garnier H, Guiraudon G, Leger F, Bacourt F. Pulmonary metastases in differentiated thyroid carcinoma. Cancer 1984; 53 982-92.

129.- McWilliams RR, Giannini C, Hay ID, Atkinson JL, Stafford SL, Buckner JC. Management of brain metastases from thyroid carcinoma. (A study of 16 pathologically confirmed cases over 25 years). Cancer 2003; 98: 356-62.

130.- Wang H, Fu H-L, Li J-N, Zou R-J, Gu Z-H, Wu J-C. The role of single-photon emission computed tomography/computed tomography for precise localization of metastases in patients with differentiated thyroid cancer. Clin Imaging 2009; 33: 49-54.

132.- Tharp K, Israel O, Hausmann J, Bettman L, Martin WH, Daitzchman M, et al. Impact of 131-I-SPECT/CT images obtained with an integrated system in the follow-up of patients with thyroid carcinoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2004; 31: 1435-42.

133.- Lee N, Tuttle M. The role of external beam radiotherapy in the treatment of papillary thyroid cancer. Endocrine-Related Cancer 2006; 13: 971-7.

134.- Krämer JA, Schmid KW, Dralle H, Dietlein M, Schicha H, Lerch H, et al. Primary tumour size is a prognostic parameter in patients suffering from differentiated thyroid carcinoma with extrathyroidal growth: results of the MSDS trial. Eur J Endocrinol 2010; 163: 637-44.

135.- Woyach JA, Shah MH. New therapeutic advances in the management of progressive thyroid cancer. Endocr Relat Cancer 2009; 16: 715-31.

136.- Cohen EE, Rosen LS, Vokes EE, Kies MS, Forastiere AA, Worden FP, et al. Axitinib is an active treatment for all histologic subtypes of advanced thyroid cancer: results from a phase II study. J Clin Oncol 2008; 26: 4708-13.

137.- Gupta-Abramson V, Troxel AB, Nellore A, Puttaswamy K, Redlinger M, Ransone K, et al. Phase II trial of sorafenib in advanced thyroid cancer. J Clin Oncol 2008; 26: 4714-9.

138.- Sherman SI, Wirth LJ, Droz JP, Hofmann M, Bastholt L, Martins RG, et al. Motesanib diphosphate in progressive differentiated thyroid cancer. N Engl J Med 2008; 359: 31-42.

139.- Kloos RT, Ringel MD, Knopp MV, Hall NC, King M, Stevens R, et al. Phase II trial of sorafenib in metastatic thyroid cancer. J Clin Oncol 2009; 27: 1675-84.

140.- Saghari M, Gholamrezanezhad A, Mirpour S, Eftekhari M, Takavar A, Fard-Esfahani A, et al. Efficacy of radioiodine therapy in the treatment of elevated serum thyroglobulin in patients with differentiated thyroid carcinoma and negative whole-body iodine scan. Nucl Med Commun 2006; 27: 567-72.

141.- Elisei R, Schlumberger M, Driedger A, Reiners C, Kloos RT, Sherman SI, et al. Follow-up low risk differentiated thyroid cancer patients who underwent radioiodine ablation of postsurgical thyroid remnants after either recombinant human thyrotropin or thyroid hormone withdrawal. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 4171-9.

142.- Fatourechi V, Hay ID, Javedan H, Wiseman GA, Mullan BP, Gorman CA. Lack of impact of radioiodine therapy in Tg positive, diagnostic whole body scan-negative patients with follicular cell-derived thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 1521-6.

143.- Pacini F, Agate L, Elisei R, Capezzone M, Ceccarelli C, Lippi F, et al. Outcome of differentiated thyroid cancer with detectable serum Tg and negative diagnostic 131-I whole body scan: comparison of patients treated with high 131-I activities versus untreated patients. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 4092-7.

144.- Koh JM, Kim ES, Ryu JS, Hong SJ, Kim WB, Shong YK. Effects of therapeutic doses of 131-I in thyroid papillary carcinoma patients with elevated thyroglobulin level and negative 131-I whole body scan: comparative study. Clin Endocinol 2003; 58: 421-7.

145.- Ma C, Xie J, Kuang A. Is empiric 131I therapy justified for patients with positive thyroglobulin and negative 131I whole-body scanning results?. J Nucl Med 2005; 46:1164-70.

146.- Liu YY, van der Pluijm G, Karperien M, Stokkelt MPM, Pereira AM, Morreau J, et al. Lithium as adjuvant to radioiodine therapy in differentiated thyroid carcinoma: clinical and in vitro studies. Clin Endocrinol 2006; 64: 617-24.

147.- Haugen BR. Radifferentiation therapy in advanced thyroid cancer. Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord 2004; 4: 175-80.

148.- Tepmongkol S, Keelawat S, Honsawek S, Ruangvejvorachai P. Rosiglitazone effect on radioiodine uptake in thyroid carcinoma patients with high thyroglobulin but negative total body scan: a correlation with the expression of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. Thyroid 2008; 18: 697-704.

149.- Hosaka Y, Tawata M, Kurihara A, Ohtaka M, Endo T, Onaya T. The regulation of two distinct glucose transporter (GLUT1 and GLUT4) gene expressions in cultured rat thyroid cells by thyrotropin. Endocrinology 1992; 131: 159-65.

150.- Petrich T, Börner AR, Otto D, Hofmann M, Knapp WH. Influence of rhTSH on [18F]fluorodeoxyglucose uptake by differentiated thyroid carcinoma. Eur J Nucl Med 2002; 29: 641-7.

151.- Chin BB, Patel P, Cohade C, Ewertz M, Wahl R, Ladenson P. Recombinant human thyrotropin stimulation of Fluoro-D-Glucose positron emission tomography uptake in well-differentiated thyroid carcinoma. J Cin Endocrinol Metab 2004; 89; 91-5.

152.- Grünwald F, Schomburg A, Bender H, Klemm E, Menzel C, Bultmann T, et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the follow-up of differentiated thyroid cancer. Eur J Nucl Med 1996; 23: 312-9.

153.- Sisson JC, Ackermann RJ, Meyer MA, Wahl RL. Uptake of 18-fluoro-2-deoxy-D-glucose by thyroid cancer: implications for diagnosis and therapy. J Clin Endocrinol Metab 1993; 77: 1090-4.

154.- Feine U, Lietzenmayer R, Hanke JP, Held J, Wöhrle H, Müller-Schauenburg W. Fluorine-18-FDG and Iodine- 131-Iodide Uptake in Thyroid Cancer. J Nucl Med 1996; 37: 1468-72.

155.- Larson SM, Robbins R. Positron emission tomography in thyroid cancer management. Semin Roentgenol 2002; 37: 169-74.

156.- Mirallié E, Guillan T, Bridji B, Resche I, Rousseau C, Ansquer C, et al. Therapeutic impact of 18FDG-PET/CT in the management of iodine-negative recurrence of differentiated thyroid carcinoma. Surgery 2007; 142: 952-8.

157.- Shammas A, Degirmenci B, Mountz JM, McCook BM, Branstetter B, Bencherif BB, et al. 18F-FDG PET/CT in patients with suspected recurrent or metastatic well-differentiated thyroid cancer. J Nucl Med 2007; 48: 221-6.

158.- Ghossein R. Problems and controversies in the histopathology of thryoid carcinomas of follicular cell origin. Arch Pathol Lab Med. 2009; 133: 683-91.

159.- Shaha A. Selective surgical management of well-differentiated thyroid cancer. Ann NY Acad Sci 2008; 1138: 58-64.

160.- Morris LGT, Myssiorek D. Improved detection dose not fully explain the rising incidence of well-differentiated thryoid cancer: a population-based analysis. The Am J Surg 2010; 200: 454-61.

161.- Pacini F, Molinaro E, Costagna MG, Lippi F, Ceccarelli C, Agate L, et al. Ablation of thyroid residues with 30 mCi 131I: A comparison in thyroid cancer patients prepared with recombinant human TSH or thyroid hormone withdrawal. J Cin Endocrinol Metab 2002; 87: 4063-8.

162.- Robbins RJ, Larson SM, Sinha N, Shaha A, Divgi Ch, Pentlow KS, et al. A retrospective review of the effectiveness of recombinant human TSH as a preparation for radioiodine thyroid remnant ablation. J Nucl Med 2002; 43: 1482-8.

163.- Chianelli M, Todino V, Graziano FM, Panunzi C, Pace D, Guglielmi R, et al. Low-activity (2.0 GBq; 54 mCi) radioiodine post-surgical remnant ablation in thyroid cancer: comparison between hormone withdrawal and use of rhTSH in low-risk patients. Eur J Endocrinol 2009; 160: 431-6.

164.- Castagna MG, Pinchera AP, Marsili A, Giannetti M, Molinaro E, Fierabracci P, et al. Influence of human body composition on serum peak thyrotropin (TSH) after recombinant human TSH administration in patients with differentiated thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 4047-50.

165.- Chen M-K, Doddamane I and Cheng DW. Recombinant human thyroid-stimulating hormone as an alternative for thyroid hormone withdrawal in thyroid cancer management. Curr Opin in Oncol 2010; 22: 6-10.

166.- Vaiano A, Traino AC, Boni G, Grosso M, Lazzeri P, Colato C, et al. Comparison between remnant and red-marrow absorbed dose in thyroid cancer patients submitted to

131-I ablative therapy after rh-TSH stimulation versus hypothyroidism induced by L-thyroxine withdrawal. Nucl Med Commun 2007; 28: 215-23.

167.- Tuttle RM, Leboeuf R, Robbins RJ, Qualey R, Pentlow K, Larson SM, et al. Empiric radioactive iodine dosing regimens frequently exceed maximum tolerated activity levels in elderly patients with thyroid cancer. J Nucl Med 2006; 47: 1587-91.

168.- Pötzi C, Moameni A, Karanikas G, Preitfellner J, Becherer A, Pirich C, et al. Comparison of iodine uptake in tumour and nontumour tissue under thyroid hormone deprivation and with recmbinant human thyrotropin in thyroid cancer patients. Clin Endocrinol 2006; 65: 519-23.

169.- Grewal RK, Larson SM, Pentlow CE, Pentlow KS, Gonen M, Qualey R, et al. Salivary gland side effects commonly develop several weeks after initial radioactive iodine ablation. J Nucl Med 2009; 50: 1605-10.

170.- Rosario PW, Borges MA, Purisch S. Preparation with recombinant human thyroid-stimulating hormone for thyroid remnant ablation with 131I is associated with lowered radiotoxicity. J Nucl Med 2008; 49: 1776-82.

171.- David A, Blotta A, Bondanelli M, Rossi R, Roti E, Braverman LE, et al. Serum thyroglobulin concentrations and 131-I whole-body scan results in patients with differentiated thyroid carcinoma after administration of recombinant human thyroid-stimulating hormone. J Nucl Med 2001; 42: 1470-5.

172.- Pelttari H, Sintonen H, Schalin-Jäntti C, Välimäki MJ. Health-related quality of life in long-term follow-up of patients with cured TNM stage I or II differentiated thyroid carcinoma. Clin Endocrinol 2009; 70: 493-7.

173.- Chow SM, Au KH, Choy TS, Lee SH, Yeung NY, Leung A, et al. Health-related quality of life study in patients with carcinoma of the thyroid after thyroxine withdrawal for whole body scanning. Laryngoscope 2006; 116: 2060-6.

174.- Mazzaferri EL, Kloos RT. Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid carncer. J Clin Endocrinol Metab 2001; 87: 1490-98.

175.- Hoftijzer HC, Heemstra KA, Corssmit EPM, van del Klaauw AA, Romijn JA, Smit JWA. Quality of life in cured patients with differentiated thyroid carcinoma. J Cin Endocrinol Metab 2008; 93: 200-3.

176.- Schroeder PR, Haugen BR, Pacini F, Reiners C, Schlumberger M, Sherman SI, et al. A comparison of short-term changes in health-related quality of life in thyroid carcinoma patients undergoing diagnostic evaluation with recombinant human

thyrotropin compared with thyroid hormone withdrawal. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 878-84.

177.- Morgenthaler NG, Froehlich J, Rendl J, Willnich M, Alonso C, Bergmann A, et al. Technical evaluation of a new immunoradiometric and a new immunoluminometric assay for thyroglobulin. Clin Chem 2002; 48: 1077-83.

178.- Wong KK, Zarzhevsky N, Cahill JM, Frey KA, Avram AM. Incremental value of diagnostic 131-I SPECT/CT fusion imaging in the evaluation of differentiated thyroid carcinoma. AJR Am J Roentgenol 2008; 191: 1785-94.

179.- Mernagh P, Campbell S, Dietlein M, Luster M, Mazzaferri E, Weston AR. Cost-effectiveness of using recombinant human TSH prior to radioiodine ablation for thyroid cancer, compared with treating patients in a hypothyroid state: the German perspective. Eur J Endocrinol 2006; 155: 405-14.

180.- Luster M, Felbinger R, Dietlein M, Reiners C. Thyroid hormone withdrawal in patients with differentiated thyroid carcinoma: a one hundred thirty-patient pilot survey on consequences of hypothyroidism and a pharmacoeconomic comparison to recombinant thyrotropin administration. Thyroid 2005; 15: 1147-56.

181.- Borget I, Remy H, Chevalier J, Ricard M, Allyn M, Schlumberger M, et al. Length and cost of hospital stay of radioiodine ablation in thyroid cancer patients: comparison between preparation with thyroid hormone withdrawal and thyrogen. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008; 35: 1457-63.

182.- Tagay S, Herpertz S, Langkafel M, Erim Y, Freudenberg L, Schöpper N, et al. Health-related quality of life, anxiety and depression in thyroid cancer patients under short-term hypothyroidism and TSH-suppressive levothyroxine treatment. Eur J Endocrinol 2005; 153: 755-63.

183.- Tagay S, Herpertz S, Langkafel M, Erim Y, Bockisch A, Senf W, et al. Health-related quality of life, depression and anxiety in thyroid cancer patients. Qual Life Res 2006; 15: 695-703.

184.- Sawka AM, Goldstein DP, Brierley JD, Tsang RW, Rotstein L, Ezzat S, et al. The impact of thyroid cancer and post-surgical radioactive iodine treatment on the lives of thyroid cancer survivors: a qualitative study. PLoS One 2009; 4: e4191.

185.- Handkiewiez-Junak D, Wloch J, Roskosz J, Krajewska J, Kropinska A, Pomorski L, et al. Total thyroidectomy and adjuvant radioiodine treatment independently decrease

locoregional recurrence risk in childhood and adolescent differentiated thyroid cancer. J Nucl Med 2007; 48: 879-88.

186.- Wada N, Masudo K, Nakayama H, Suganuma N, Matsuzu K, Hirakawa S, et al. Recommendation for subclass evaluation of TNM stage IVA papillary thyroid carcinomas: T4aNib patients are at risk for recurrence and survival. Ann Surg Oncol 2008; 15: 1511-7.

187.- Pacini F, Castagna MG, Brilli L, Pentheroudakis G. Thyroid cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2010; 21 (Supplement 5): 214-9.

188.- Barbaro D, Boni G, Meucci G, Simi U, Lapi P, Orsini P, et al. Recombinant human thyroid-stimulating hormone is effective for radioiodine ablation of post-surgical thyroid remnants. Nucl Med Commun 2006; 27: 627-32.

189.- Barbaro D, Verburg FA, Luster M, Reiners C, Rubello D. ALARA in rhTSH-stimulated post-surgical thyroid remnant ablation: what is the lowest reasonably achievable activity?. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2010; 37: 1251-4

190.- Lippi F, Capezzone M, Angelini F, Taddei D, Molinaro E, Pinchera A, et al. Radioiodine treatment of metastatic differentiated thyroid cancer in patients of L-thyroxine, using recombinant human TSH. Eur J of Endocrinol 2001; 144: 5-11.

191.- Jarzab B, Handkiewicz-Junak D, Roskosz J, Puch Z, Wygoda Z, Kukulska A, et al. Recombinant human TSH-aided radioiodine treatment of advanced differentiated thyroid carcinoma: a single-centre study of 54 patients. Eur J of Nucl Med and Mol Imaging 2003; 30: 1077-86.

192.- Luster M, Lassmann M, Haenscheid H, Michalowski U, Incerti C, Reiners C. Use of recombinant human thyrotropin before radioiodine therapy in patients with advanced differentiated thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 3640-5.

193.- Pilli T, Brianzoni E, Capoccetti F, Castagna MG, Fattori S, Poggiu A, et al. A comparison of 1850 (50mCi) and 3700 MBq (100mCi) 131-iodine administered doses for recombinant thyrotropin-stimulated postoperative thyroid remnant ablation in differentiated thyroid cancer. J Cin Endocrinol Metab 2007; 92: 3542-6.

194.- Tuttle RM, Lopez N, Leboeuf R, Minkowitz SM, Grewal R, Brokhin M, et al. Radioactive iodine administered for thyroid remnant ablation following recombinant human thyroid stimulating hormone preparation also has an important adjuvant therapy function. Thyroid 2010; 20: 257-63.

195.- Braga M, Ringel MD, Cooper DS. Sudden enlargement of local recurrent thyroid tumor after recombinant human TSH administration. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 5148-41.

196.- Franceschi M, Kusic Z, Franceschi D, Lukinac L, Roncevic S. Thyroglobulin determination, neck ultrasonography and iodine-131 whole-body scintigraphy in differentiated thyroid carcinoma. J Nucl Med 1996; 37: 446-51.

197.- Toubeau M, Touzery C, Arveux P, Chaplain G, Vaillant G, Berriolo A, et al. Predictive value for disease progression of serum thyroglobulin levels measured in the postoperative period and after 131-I ablation therapy in patients with differentiated thyroid cancer. J Nucl Med 2004; 45: 988-94.

198.- Verkooijen RBT, Rietbergen D, Smit JW, Romijn JA, Stokkel MPM. A new functional parameter measured at the time of ablation that can be used to predict differentiated thyroid cancer recurrence during follow-up. Eur J Endocrinol 2007; 156: 41-7.

199.- Ozata M, Suzuki S, Miyamoto T, Liu RT, Fierro-Renoy F, Degroot LJ. Serum thyroglobulin n the follow-up of patients with treated differentiated thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 1994; 79: 98-105.

200.- Pacini F, Molinaro E, Lippi F, Castagna MG, Agate L, Ceccarelli C, et al. Prediction of disease status by recombinant human TSH-stimulated serum Tg in the postsurgical follow-up of differentiated thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 5686-90.

201.- Robbins RJ, Tuttle RM, Sharaf RN, Larson SM, Robbins HK, Ghossein RA, et al. Preparation by recombinant human thyrotropin or thyroid hormone withdrawal are comparable for the detection of residual differentiated thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 619-25.

202.- Taïeb D, Lussato D, Guedj E, Roux F, Mundler O. Early sequential changes in serum thyroglobulin after radioiodine ablation for thyroid cancer: possible clinical implications for recombinant human thyrotropin-aided therapy. Thyroid 2006; 16: 177-9.

203.- Jímenez-Hoyuela JM, García JM, Delgado A, Aguiler I, Martínez del Valle MD, Ortega S, et al. Aplicación de la TSH humana recombinante en el protocolo diagnóstico del cáncer diferenciado de tiroides. Rev Esp Med Nucl 2005; 24: 152-60.

204.- Mariani G, Fedeghini M, Augeri C, Villa G, Taddei GZ, Scopinaro G, et al. Clinical experience with recombinant human thyrotropin (rhTSH) in the management of patients with differentiated thyroid cancer. Cancer Biother Radiophar 2000; 15: 211-7.

205.- Mazzaferri EL, Kloos RT. Is diagnostic iodine-131 scanning with recombinant human TSH useful in the follow-up of differentiated thyroid cancer after thyroid ablation?. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 1490-8.

206.- Iervasi A, Iervasi G, Bottoni A, Boni G, Annicchiarico C, DiCecco P, et al. Diagnostic performance of a new highly sensitive thyroglobulin immunoassay, J Endocrinol 2004; 182: 287-94.

207.- Castagna MG, Tala Jury HP, Cipri C, Belardini V, Fioravanti C, Pasqui L, et al. The use of ultrasensitive thyroglobulin assays reduces but not abolishes the need for TSH stimulation in patients with differentiated thyroid carcinoma. J Endocrinol Invest. 2010 Mar 7. [Epub ahead of print]

208.- Lee HJ, Rha SY, Jo YS, Kim SM, Ku BJ, Shong M, et al. Predictive value of the preablation serum thyroglobulin level after thyroidectomy is combined with postablation 131-I whole body scintigraphy for successful ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma. Am J Clin Oncol 2007; 30: 63-8.

209.- Caresia AP, Castell J, Obiols G, Pifarré P, Negre M, García C, et al. Estudio comparativo entre la utilización de TSH recombinante y la estimulación endógena con TSH. Valoración en el seguimiento de los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides. Rev Esp Med Nucl 2006; 25: 236-41.

210.- Niederkohr R, McDougall IR. Reproducibility of whole-body 131-I scan and serum thyrotropin and stimulated thyroglobulin values in patients studied twice after injection of recombinant human thyrotropin. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2007; 34: 363-7.

211.- Geus-Oei L-F, Oei H-Y, Hennemann G, Krenning EP. Sensitivity of 123I whole-body scan and thyroglobulin in the detection of metastases or recurrent differentiated thyroid cancer. Eur J Nucl Med 2002; 29: 768-74.

212.- Pacini F, Capezzone M, Elisei R, Ceccarelli C, Taddei D, Pinchera A. Diagnostic 131-Iodine whole-body scan may be avoided in thyroid cancer patients who have undetectable stimulated serum Tg levels after initial treatment. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 1499-501.

213.- Kebebew E, Reiff E. Patients with differentiated thyroid cancer have a venous gradient in thyroglobulin levels. Cancer 2007; 109: 1078-81.

214.- Schlumberger M, Berg G, Cohen O, Duntas L, Jamar F, Jarzab B, et al. Follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European perspective. Eur J Endocrinol 2004; 150: 105-2.

215.- Berger F, Friedrich U, Knesewitsch P, Hahn K. Diagnostic 131I whole-body scintigraphy 1 year after thyroablative therapy in patients with differentiated thyroid cancer: correlation of results to the individual risk profile and long-term follow-up. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2011; 38: 451-8.

216.- Cailleux AF, Baudin E, Travagli JP, Ricard M, Schlumberger M. Is diagnostic iodine-131 scanning useful after total thyroid ablation for differentiated thyroid cancer?. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 175-8.

217.- Torlontano M, Crocetti U, Augello G, Dáloiso L, Bonfitto N, Varraso A, et al. Comparative evaluation of recombinant human thyrotropin-stimulated thyroglobulin levels, 131-I whole-body scintigraphy, and neck ultrasonography in the follow-up of patients with papillary thyroid microcarcinoma who have not undergone radioiodine therapy. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 60-3.

218.- Park EK, Chung JK, Lim IH, Park DJ, Lee DS, Lee MC, et al. Recurrent/metastatic thyroid carcinomas false negative for serum thyroglobulin but positive by posttherapy I-131 whole body scans. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2009; 36: 172-9.

219.- Zanotti-Fregonara P, Grassetto G, Hidie E, Rubello D. A low thyroglobulin level cannot be used to avoid adjuvant 131I therapy after thyroidectomy for thyroid carcinoma. Eur J Nucl Med Mol Imag 2009; 36: 169-71.

220.- Verburg FA, Stokkel MPM, Düren C, Verkooijen RBT, Mäder U, Van Isselt JW, et al. No survival difference after successful 131I ablation between patients with initially low-risk and high-risk differentiated thyroid cancer.Eur J Nucl Med Mol Imaging 2010; 37: 276-83.

221.- Robbins RJ, Tuttle RM, Sonenberg M, Shaha A, Sharaf R, Robbins H, et al. Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotropin. Thyroid 2001; 11: 865-9.

222.- Berg G, Lindstedt G, Suurküla M, Jansson S. Radio-iodine ablation and therapy in differentiated thyroid cancer under stimulation with recombinant human thyroid-stimulating hormone. J Endocrinol Invest 2002; 25: 44-52.

223.- Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, Lippi F, Ceccarelli D, Agate L, et al. Ablation of thyroid residues with 30mCi of 131I: a comparison in thyroid cancer patients prepared with recombinant human TSH or thyroid hormone withdrawal. J Clin Endocrinol Metabol 2002; 87: 4063-8.

224.- Kovatcheva RD, Hadjieva TD, Kirilov GG, Lozanov BS. Recombinant human TSH in radioiodine treatment of differentiated thyroid cancer. Nucl Med Rev East Eur 2004; 7: 13-9.

225.- Pacini F, Ladenson PW, Schlumberger M, Driedger A, Luster M, Kloos RT, et al. Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotropin in differentiated thyroid carcinoma: results of an international, randomized, controlled study. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 926-32.

226.- Barbaro D, Boni G, Meucci G, Simi U, Lapi P, Orsini P, et al. Radioiodine treatment with 30 mCi after recombinant human thyrotropin stimulation in thyroid cancer: effectiveness of postsurgical remnants ablation and possible role of iodine content in L-thyroxine in the outcome of ablation. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 4110-5.

227.- Barbaro D, Boni G, Meucci G, Simi U, Lapi P, Orsini P, et al. Recombinant human thyroid-stimulating hormone is effective for radioiodine ablation of post surgical thyroid remnants. Nucl Med Commun 2006; 27: 627-32.

228.- Noguchi M, Mizukami Y, Michigishi T, Koyasaki N, Ohta N, Miyazaki I. Multivariate study of prognostic factors of differentiated thyroid carcinoma: the significance of histologic subtype. Int Surg 1993; 78: 10-5.

229.- Sugitani I, Kasai N, Fujimoto Y, Yanagisawa A. A novel classification system for patients with PTC: addition of the new variables of large (3 cm or greater) nodal metastases and reclassification during the follow-up period. Surgery 2004; 135: 139-48.

230.- Leboulleux S, Rubino C, Baudin E, Caillou B, Hartl DM, Bidart JM, et al. Prognostic factors for persistent of recurrent disease of papillary thyroid carcinoma with neck lymph node metastases and/or tumor extension beyond the thyroid capsule at initial diagnosis. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 5723-9.

ANEXO

INDICIOS DE CALIDAD

Trabajo Científico

2011.- Juan A. Vallejo, Luisa Mª Mena, Mª Ángeles Gálvez, Rob Marlowe, José Mª Latre, Mª Martínez-Paredes. ***"Treatment room length-of-stay and patient throughput with radioiodine thyroid remnant ablation in differentiated thryroid cancer: comparision of TSH stimulation methods".*** Artículo aceptado para su publicación en la revista Nucl Med Communications.

Nuclear Medicine Communications

Apr 14, 2011

RE: NMC-05-1694R2 , entitled "Treatment Room Length-of-Stay and Patient Throughput with Radioiodine Thyroid Remnant Ablation in Differentiated Thyroid Cancer: Comparison of TSH Stimulation Methods"

Dear Dr. Vallejo Casas,

I am pleased to inform you that your work has now been accepted for publication in Nuclear Medicine Communications. All manuscript materials will be forwarded immediately to the production staff for placement in an upcoming issue.

Thank you for submitting your interesting and important work to the journal.

With Kind Regards,

Prof Alan C Perkins

Editor

Nuclear Medicine Communications.

Manuscript Number: NMC-05-1694R2

Title: Treatment Room Length-of-Stay and Patient Throughput with Radioiodine Thyroid Remnant Ablation in Differentiated Thyroid Cancer: Comparison of TSH Stimulation Methods

Article Type: Original Study

Keywords: differentiated thyroid cancer; radioiodine thyroid remnant ablation; treatment room length-of-stay; treatment room patient throughput; recombinant human thyroid-stimulating hormone; thyroid hormone withdrawal; dose rate; radioiodine, 131-iodine; pharmacoeconomics

Corresponding Author: Juan Antonio Vallejo Casas, MD

Order of Authors: Juan Antonio Vallejo Casas, MD;Luisa M. Mena Bares, MD;María Ángeles Gálvez, MD;Robert J. Marlowe, BA;José M. Latre Romero, MD;María Martínez-Paredes, MD.

Manuscript Region of Origin: SPAIN

Abstract: Objectives: We sought to empirically compare treatment room length-of-stay and patient throughput for recombinant human thyrotropin (rhTSH)-aided thyroid remnant ablation vs thyroid hormone withdrawal (THW)-aided ablation in differentiated thyroid carcinoma (DTC) patients.

Methods: We retrospectively reviewed charts of all eligible (near) totally-thyroidectomised DTC patients undergoing ablation and 1-year ablation success evaluation at our tertiary referral centre from January 2003-February 2009 (N = 274). M1 disease caused exclusion unless discovered via postablation scan or present when rhTSH was the only tolerable stimulation method. We extracted data on length-of-stay, defined as the time between treatment room admission and discharge, and patient throughput, defined as patients ablated/treatment room/week. The treatment room discharge criterion was whole-body dose rate <60 μSv/hr at 50 cm.

Results: The treatment groups (rhTSH, n = 187, THW, n = 87) had mostly statistically similar characteristics, but differed in T status distribution. Additionally, at ablation, the rhTSH patients had a greater prevalence of prior diagnostic scintigraphy, higher mean serum TSH, a shorter interval since surgery, and a 5.6% larger mean ablation activity. On average, rhTSH patients had a significantly lower peak whole-body dose rate (57.1 vs. 83.4 μSv/hr at 50 cm, P <0.0001) and a significantly shorter treatment room stay than did THW patients (1.41 vs. 2.02 days, P <0.001). rhTSH use allowed significantly more patients to be ablated/room/week (2.7 vs. 1.2, P <0.001).

Conclusions: Relative to THW, rhTSH use to aid ablation reduced mean treatment room length-of-stay by almost one-third, and more than doubled the average weekly patient throughput, both significant differences.

Aportaciones a Reuniones Científicas

2007.- **Mena Bares LM**, Vallejo Casas JA, Moreno Ortega E, Gálvez Moreno MA, del Real Núñez R, Louhibi Rubio L, Latre Romero JM. ***"Ablación de restos tiroideos con ^{131}I tras estimulación con rhTSH".*** XXVIII CONGRESO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA NUCLEAR (León 13 al 15 de Junio de 2007). Rev Esp Med Nucl. 2007; 26 (Extraordinario 1): 1-95.

ENDO 6

ABLACIÓN DE RESTOS TIROIDEOS CON 131-I TRAS ESTIMULACION CON RHTSH

L.M. Mena Bares, J.A. Vallejo Casas, E. Moreno Ortega, M.A. Gálvez, R. del Real Nuñez, F.R. Maza Muret, L. Louhibi y J.M. Latre Romero
Unidad Clínica de Medicina Nuclear y Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Introducción. En el manejo del Carcinoma Diferenciado de Tiroides (CDT) actualmente existen dos opciones de preparación de los pacientes para recibir la dosis ablativa de 131-I: la estimulación con rhTSH y la deprivación hormonal.
Objetivo. Valorar los resultados de la estimulación con rhTSH en la ablación de restos postquirúrgicos, comparándolos con los obtenidos por la deprivación hormonal.
Material y métodos. Entre diciembre-2002 y octubre-2005 estudiamos 49 pacientes con CDT, a los que se estimuló con dos dosis IM de 0,9 mg de tirotropina alfa (Thyrogen®). Como grupo control se estudian 47 pacientes consecutivos tratados mediante estímulo con deprivación hormonal. En todos los casos se realizó rastreo corporal completo con 74 – 148 MBq de 131-I, obteniendo imágenes a las 48 horas, realizándose determinaciones de hormonas tiroideas, tiroglobulina y anticuerpos. Para el tratamiento se utilizó una dosis de 3700 MBq. Como variable resultado se considera el rastreo al año postablación. Para el análisis estadístico se ha utilizado el paquete SPSS 12.0
Resultados. El porcentaje de respuestas completas a la dosis ablativa fue del 76%, (93,9% en el grupo rhTHS y 57,4% en el grupo deprivación). De los pacientes que solo presentaron restos en lecho cervical en el rastreo preablación, el 41,9% del grupo deprivación mostraron persistencia de los mismos en el rastreo anual, por un 4,3% en el grupo rhTSH. En todos los casos se documentó disminución de la intensidad de captación. La estancia hospitalaria media fue de 1,97 ± 0,7 días en el grupo de deprivación frente 1,43 ± 0,7 para el grupo rhTSH. No se documentaron efectos secundarios con rhTSH.
Conclusión. El empleo de rhTSH como estímulo para el rastreo y dosis ablativa en CDT presenta una tasa de respuesta alta, comparable a la de la deprivación hormonal. Disminuye la estancia hospitalaria media y mejora la calidad de vida de los pacientes

ENDO 8

RESPUESTA DE TIROGLOBULINA, ANTICUERPOS ANTITIROGLOBULINA, TSH, FT4 Y T3 TOTAL TRAS ESTIMULACION CON RHTSH EN CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES.

E. Moreno Ortega, J.A. Vallejo Casas, L.M. Mena Bares, R. del Real Nuñez, F. Roberto Maza Muret y J.M. Latre Romero
Unidad de gestión Clínica de Medicina Nuclear. Hospital Universitario.

Introducción. La estimulación con rhTSH es hoy una alternativa a la deprivación hormonal en el manejo del carcinoma diferenciado de tiroides (CDT).
Objetivo. Analizar el comportamiento de las determinaciones hormonales tiroideas, tiroglobulina y anticuerpos antitiroglobulina en cada momento del protocolo de estimulación con rhTSH.
Material y métodos. Se realizaron 133 estimulaciones con rhTSH en pacientes con CDT, según protocolo con administración de dos dosis IM de 0,9 mg. Se obtuvieron muestras sanguíneas basales, a las 24, 48 y 96 horas del inicio del estímulo, realizándose las determinaciones mediante técnicas de RIA e IRMA. Para el análisis de resultados se utilizó el paquete estadístico SPSS 12.0
Resultados. Se objetivan diferencias significativas entre los valores medios de tiroglobulina (1,46 ng/dl basal; 1,83 ng/dl a 24 h; 3,68 ng/dl a 48 h y 4,49 ng/dl a 96h) en cada una de las muestras, alcanzándose valores máximos en la determinación de las 96 horas. Igualmente en esta determinación se observó el mayor porcentaje de valores patológicos respecto de cifras basales indetectables (32,5% a las 96 horas; 20% a las 48 horas y 12% a las 24 horas). El valor máximo medio de TSH se obtuvo a las 48 horas (108,39 mU/l), aunque no existen diferencias significativas respecto de las 24 horas (98,95 mU/L). En la determinación de las 96 horas, los valores medios han disminuido 5 veces respecto del máximo (20,55 mU/L). Los valores medios de FT4 y T3T no se modifican en las diferentes determinaciones. No observamos cambios en los niveles de anticuerpos antitiroglobulina.
Conclusión. La valoración de tiroglobulina tras estímulo con rhTSH debe de obtenerse a las 96 horas del inicio del protocolo. En todos los casos se obtienen elevaciones significativas de los valores de TSH. La administración de rhTSH no modifica los valores tiroxina libre ni de triyodotironina total.

ENDO 5 ENDO 7

UTILIDAD DEL RASTREO DIAGNÓSTICO CON I-131 EN EL SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES

S. Sanz Viedma, R. Fernández López, J.R. Rodríguez Rodríguez, I. Cuenca Cuenca, J.L. Tirado Hospital, E. Navarro González y R. Vázquez Albertino
Unidad de Gestión Diagnostica de Medicina Nuclear. HUU Virgen del Rocío. Sevilla.

Objetivo. Las guías y protocolos de consenso actuales para el cáncer diferenciado de tiroides (CDT) proponen la determinación de los niveles de tiroglobulina sérica (Tg) como método diagnóstico de elección en el seguimiento de los pacientes, y restringen el uso de los rastreos I^{131}. En este sentido, nuestro objetivo es evaluar si el rastreo I^{131} debería ser realizado rutinariamente al primer año del tratamiento inicial, en todos los pacientes diagnosticados de CDT.
Material y método. Entre el año 1998 y 2000 se estudiaron 162 pacientes con CDT (115 papilares y 47 foliculares).A todos se les realizó tiroidectomía total y ablación/tratamiento así como revisión al año, que incluyó realización de rastreo I^{131} y determinación de niveles de Tg y AbTg. Se consideró que los pacientes estaban libres de enfermedad cuando el rastreo fue negativo y la Tg estaba por debajo de nuestro nivel de corte. Se estableció la presencia de tejido funcionante cuando: rastreo positivo y Tg > 3 ng/ml, rastreo positivo y Tg ≤ 3 ng/ ml y rastreo negativo y Tg > 3 ng/ml.
Resultados:

	Tg>3	Tg ≤ 3	TOTAL
Rastreo positivo	30	17	47
Rastreo negativo	25	90	115
	55	107	162

En el control anual postoblación la Tg y el rastreo I^{131} fueron concordantes en el 74% de los pacientes. Hubo discrepancias el 26% de ellos. La Tg elevada como único indicador de actividad ocurrió en el 15,5% y por rastreo positivo en el 10,5%.
Conclusiones. En un 10,5% de la población sólo el rastreo detecta ablación incompleta o presencia de enfermedad no Tg detectable. Consideramos por tanto que la realización del rastreo al año postablación tiene valor informativo propio.

ENDO 9

¿CUÁNDO DETERMINAMOS LA TIROGLOBULINA TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE TSH RECOMBINANTE?

A. Andrés, A.L. Tardín, M.D. Abós, E. Prats, P. Ruiz*, P. Razola, F. García y J. Banzo
Servicios de Medicina Nuclear y Física. Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa". Zaragoza*

Objetivo. Comprobar si los valores de Tiroglobulina (Tg) determinados a las 24 horas de la administración de la última dosis de TSH recombinante (TSH®) modifican las decisiones a tomar con respecto al manejo de pacientes en el curso del seguimiento del carcinoma diferenciado (CDT).
Material y métodos. Hemos determinado Tg tras la administración de TSH® siguiendo el protocolo de estímulo habitual. La Tg se ha determinado en 77 pacientes a las 24 y 72 horas de la administración de la última dosis de TSH®. Las determinaciones de Tg se realizaron en el mismo laboratorio utilizando el Analizador IMMULITE 2000 La sensibilidad del análisis es de 0,2 ng/ml y el ensayo está estandarizado frente al CRM 457.
Resultados. Se realiza un análisis comparativo entre los valores de Tg a las 24 y 72 horas. Los resultados son comparables (probabilidad 97,4%) y no comportan variaciones en el manejo de los pacientes con CDT cuando se dan como normales los valores inferiores a 1,7 ng/ml, dudosos entre 1,7-3,1 ng/ml y altos los superiores a 3,1 ng/ml. Solo dos de los 77 pacientes presentaron un valor considerado en nuestro rango normal a las 24 horas y alto a las 72 horas.
Conclusiones. *1.* La determinación de Tg a las 24 horas de la última administración de TSH® no modifica los criterios del protocolo de seguimiento de los pacientes con CDT cuando se compara con la determinada las 72 horas. *2.* Evita una extracción de sangre pues a las 24 horas siempre hay que determinar TSH para asegurar que se ha estimulado de forma suficiente. *3.* Cada laboratorio debe establecer sus valores de normalidad. *4.* Todos los controles de Tg deben realizarse en el mismo laboratorio habida cuenta de las decisiones a tomar con pequeñas variaciones de niveles.