

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

**Liliana Patricia Torres Agredo<sup>1\*</sup>, Edwin Antonio Wandurraga Sánchez<sup>2</sup>, Tatiana Morales Avellaneda<sup>3</sup>, Miguel Enrique Ochoa Vera<sup>4</sup>.**

*<sup>1\*</sup>MD, Epidemióloga, Residente en Medicina Nuclear UNAB Universidad Autónoma Bucaramanga. SPECT Medicina Nuclear. Clínica Carlos Ardila Lulle. Floridablanca, Santander, Colombia.*

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

*<sup>3</sup>MD, Médica nuclear, Universidad autónoma de Bucaramanga y SPECT Medicina Nuclear S.A.S.*

*<sup>4</sup>MD, MSc en Epidemiología Profesor Asociado Universidad Autónoma de Bucaramanga, UNAB. Universidad Autónoma Bucaramanga.*

\*Autor correspondencia:

Liliana Patricia Torres Agredo

[lilipa.torres@gmail.com](mailto:lilipa.torres@gmail.com)

medico residente de medicina nuclear

Cra 23A #241, Floridablanca, Santander, Colombia, SPECT medicina nuclear

## RESUMEN

Estudio de cohorte retrospectivo, con pacientes con diagnóstico de carcinoma diferenciado de tiroides con metástasis pulmonares, a quienes se les realizó terapia ablativa con yodo radioactivo. De los 10 años de seguimiento se identificaron 2640 pacientes con CDT el 3,18% presentaron metástasis a nivel pulmonar, y al aplicar los criterios de inclusión - exclusión se reclutaron 54 pacientes (2,05%). 42 % de los pacientes presentaron remisión completa posterior a la tercera dosis de  $[^{131}\text{I}]\text{NaI}$ ; el tener mas sesiones de terapia con yodo-radioactivo presenta una probabilidad de 4,7 veces más de presentar remisión imagenológica que el realizar menos sesiones de terapia con  $[^{131}\text{I}]\text{NaI}$  [RR 4.7, IC (95% 1.13-12.34)  $p = 0.03$ ]. En el análisis multivariado, los factores asociados con la predicción de la eficacia en la terapia con  $[^{131}\text{I}]\text{Na}$  para CDT con metástasis pulmonares fue la administración de yodo radiactivo en un número de dosis > de 3 veces.

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

## ABSTRACT

Retrospective cohort study, with patients diagnosed with differentiated thyroid carcinoma with lung metastases, who underwent ablative therapy with radioactive iodine. Of the 10 years of follow-up, 2,640 patients with DTC were identified, 3.18% had metastases at the lung level, and when applying the inclusion-exclusion criteria, 54 patients (2.05%) were recruited. 42% of the patients had complete remission after the third dose of  $[^{131}\text{I}]\text{NaI}$ ; having more sessions of therapy with radioactive iodine is 4.7 times more likely to present imaging remission than having fewer sessions of therapy with  $[^{131}\text{I}]\text{NaI}$  [RR 4.7, CI (95% 1.13-12.34)  $p = 0.03$ ]. In multivariate analysis, the factors associated with the prediction of efficacy in  $[^{131}\text{I}]\text{Na}$  therapy for CDT with lung metastases was the administration of radioactive iodine in a number of doses > 3 times.

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

## INTRODUCCIÓN

Para el CDT metastásico a pulmón, se dispone de varios sistemas para estimar el riesgo de recurrencia y/o persistencia de la enfermedad. En el 2009, se definió por parte de la AJCC y ATA, un sistema de estratificación de riesgo clínico patológico que permite clasificar el riesgo de recurrencia y/o persistencia de la enfermedad en 3 diferentes niveles de riesgo y que proporciona una perspectiva del porcentaje de pacientes que pueden estar libres de enfermedad: bajo riesgo (78-91%); riesgo intermedio (52% -64%) y riesgo alto de recurrencia (31% - 32%)[1-2].

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

El CP generalmente tiene un excelente pronóstico, sin embargo, en pacientes con alto riesgo se reduce notablemente la supervivencia y la respuesta al tratamiento. A pesar de la información existente, los estudios realizados sobre la efectividad del [131I]NaI en pacientes con metástasis a distancia es controvertida y deficiente; existen pocos estudios prospectivos que demuestran la mejoría en la supervivencia, disminución en la recurrencia o tenga efectos paliativos importantes. Existen estudios retrospectivos, pero son heterogéneos y los resultados son contradictorios [3-4].

A nivel nacional, se han publicado varios estudios descriptivos regionales sobre cáncer de tiroides. En Bogotá, en una serie de casos por un periodo de 10 años se describió la clínica y los hallazgos histopatológicos, comorbilidades asociadas, tratamiento con [131I]NaI, recurrencias y número de cirugías realizadas [5]. En el Instituto Nacional De Cancerología (INC, Bogotá) se llevó a cabo la caracterización clínica e histopatológica del carcinoma papilar de tiroides durante los años 2006 - 2012. El objetivo principal de este estudios fue determinar las características clínicas e histopatológicas asociadas a este subtipo particular de cáncer de tiroides [6]. En Cauca, se realizó un estudio descriptivo por el cual se determinaron las características de los pacientes, la frecuencia de cáncer según los diferentes subtipos y año del diagnóstico, al igual que se describieron las frecuencias con relación al diagnóstico de la patología distinta al cáncer de tiroides[7]. De manera aislada se han publicado estudios regionales sobre cáncer de tiroides; entre ellos, la experiencia en Bucaramanga, en un estudio descriptivo de corte transversal, en el periodo de tiempo de 1996-1999; el cáncer de tiroides ocupó el séptimo puesto entre las patologías oncológicas detectadas en la población santandereana, presentando 49 casos equivalentes al 2,4% del total de los 1.373 casos de cáncer de diversas localizaciones en el periodo estudiado[8]. En Santander se describieron los hallazgos histopatológicos en la terapia inicial del cáncer de tiroides en un centro de referencia en Bucaramanga, en el periodo de tiempo entre los años 2001-2013, en un estudio descriptivo de corte transversal, en el que se describen las frecuencias de los

hallazgos histopatológicos en 268 reportes de patología con diagnóstico de cáncer de tiroides [9].

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

Cambios en los patrones de metilación se han relacionado con diversos cánceres incluyendo el de tiroides, en el cual se ha sugerido que contribuye a la desdiferenciación y la generación de tumores heterogéneos [10]. El conocimiento de dichos patrones epigenéticos es de gran importancia para el tratamiento de la enfermedad puesto que se ha demostrado in vitro que en líneas celulares de tiroides es posible restablecer la actividad normal de genes como el Transportador sodio/yodo, Peroxidasa tiroidea, tiroglobulina y gen PAX (Paired box gene-protein) mediante el uso de enzimas histona-deacetilasas, lo cual no solo frena el proceso de desdiferenciación tumoral sino que restablece la morfología normal del tejido [11-15].

Si bien existen estudios de tipo retrospectivos a nivel mundial, se desconoce la respuesta clínica de los pacientes con CDT con metástasis pulmonar manejados con [131I]NaI en nuestro medio. En razón a esta situación, uno de los objetivos que se plantearon para el presente estudio fue poder evaluar los factores que influyen en la respuesta frente al tratamiento y además estimar la condición con respecto a la actividad acumulativa del [131I]NaI.

## MATERIALES Y METODOS

### OBJETIVO

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

**TIPO DE ESTUDIO:** Se trató de un estudio observacional, descriptivo analítico–retrospectivo.

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

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

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN

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

### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

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

**PROCEDIMIENTO:** El estudio tomó todos los datos de los pacientes atendidos por el servicio de Medicina Nuclear con diagnóstico de CDT y metástasis pulmonares que recibieron tratamiento ablativo con [131I]NaI, y que cumplieron con los criterios de elegibilidad, para lo cual se contó con el aval de SPECT Medicina Nuclear, ENDORIENTE S.A.S, la FOSCAL y el CIE- FOSCAL. El servicio de endocrinología disponía de un formato digital estandarizado para la recolección de información de las historias clínicas, del cual se extrajeron los datos necesarios para el estudio de acuerdo con las variables planteadas.

### ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó una depuración y limpieza de los datos evaluando frecuencias, promedios y distribución en gráficas, para identificar los datos extremos o no plausibles biológicamente. Para describir a los participantes en el estudio se utilizaron frecuencias

absolutas y relativas para las variables cualitativas. Para las cuantitativas se usaron medidas de tendencia central y dispersión según la distribución normal, lo cual se comprobó con la prueba de Shapiro-Wilk, gráficamente, estimando la asimetría y curtosis de los datos. Inicialmente se procesaron los datos de manera univariada. Las variables cualitativas fueron descritas como proporciones con intervalos de confianza. Por otra parte, las variables cuantitativas fueron descritas mediante medias y desviación estándar, o medianas y rangos intercuartílicos según su distribución. La normalidad de la distribución de las variables, se evaluaron mediante histogramas y Prueba de Shapiro-Wilk. Las variables continuas y categóricas se compararon mediante la prueba t de Student y las pruebas de Chi-cuadrado, respectivamente. Para determinar puntos de corte en las variables de interés respecto a la variable de tiroglobulina, dosis acumuladas de yodo radiactivo, número de veces de administración del  $[^{131}\text{I}]\text{NaI}$ , se calcularon curvas de características operativas del receptor (ROC). Se establecieron asociaciones mediante un análisis bivariado entre las variables de interés en función de la variable remisión funcional pulmonar calculando RR con sus respectivos intervalos de confianza. Finalmente, se realizó un modelo multivariado empleando regresión binomial con las variables clínicas de interés y aquellas que en el análisis bivariado presentaron valores de  $p$  estadísticamente significativos.

## **RESULTADOS**

### **DATOS INICIALES**

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

De los 10 años de seguimiento, se identificaron 2640 pacientes con CDT, de los cuales el 3,18% presentó metástasis a nivel pulmonar, y al aplicar los criterios de inclusión-exclusión se reclutaron 54 pacientes con cáncer diferenciado de tiroides con metástasis pulmonares que tuvieran dos rastreos corporales realizados en su seguimiento. La Figura 1 refleja el diagrama de flujo sobre la recolección de datos.

### **CARACTERIZACIÓN GENERAL DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA**

Se incluyeron en el estudio 54 pacientes, de los cuales 44 fueron mujeres (81,48%) y 10 fueron hombres (18,52%). La edad promedio fue  $43.31 \pm 16.5$  años con rango intercuartil de (RIQ) (38.77- 47.85), y el período medio de seguimiento fue de  $80.66 \text{ meses} \pm 8.47 \text{ meses}$  RIQ (63.67-97.66). El 98,15% de los casos se trató de CP. La variante más frecuente fue la clásica en un 66,67%, seguida del folicular con 22,2%, de las variantes agresivas el 5,56% correspondía a variante de célula alta y el 3,70% a esclerosante difusa.

El procedimiento quirúrgico fue realizado en un 54,9% por un cirujano de cabeza y cuello, seguido de cirujano general con un 27,45%, cirujano oncólogo en un 15,69%,

cirujano endocrino en un 1,96%. El 67,67% de los pacientes requirieron múltiples cirugías. El 100% de los pacientes se sometieron a tiroidectomía total, el 61,11% (n= 33) presentaron compromiso central y 36 pacientes (66,67%) presentaron compromiso ganglionar lateral. Las metástasis pulmonares se detectaron en 33 pacientes (63,46%) antes de la terapia con [131I]NaI y los 19 pacientes restantes (36,54%) fueron diagnosticados por RCT durante la terapia con [131I]NaI. Los sitios de metástasis extrapulmonares fueron hueso en 5 pacientes (9,26%), hepática en 2 pacientes (3,92%).

## **EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON [131I]NAI**

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

La dosis promedio recibida por los pacientes de [131I]NaI fue de 380 mCi  $\pm$  140.2 mCi (135- 660). A todos los pacientes se les administró el tratamiento con [131I]NaI de 2 a 4 veces, y el promedio fue de aproximadamente 2.4 veces. Dos pacientes (3,70%) se les indicó [131I]NaI como diagnóstico para RCT con dosis de 5 mCi (185 MBq). La dosis media acumulada para los pacientes que alcanzaron una remisión imagenológica por RCT fue de 370 mCi de [131I]NaI (13690 MBq) ( $p = 0.015$ ). Los pacientes que presentaron una respuesta estructural se subdividieron según el número de dosis suministrada (ver figura 2).

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

Las curvas ROC evaluaron la precisión de la dosis acumulada de [131I]NaI y el número de veces que se administró la terapia (Figura 3). Los resultados demostraron que el valor de corte óptimo para la dosis acumulada, en el que la sensibilidad y la especificidad eran de 75.00% y 61.90 %, respectivamente; el área bajo la curva (AUC) fue de 0.6994 (IC del 95%: 0.54130 a 0.85751). El valor de corte en número de veces que se administró terapia con [131I]NaI fue de 3 veces, en el que la sensibilidad y la especificidad fueron del 75.00% y 69.05%, respectivamente; el AUC fue de 0,7183 (IC del 95%: 0.57066 a 0.86585).

## **ANÁLISIS BIVARIADOS DE LOS FACTORES PRONÓSTICOS DE LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON [131I]NAI PARA EL CDT CON METÁSTASIS PULMONARES**

Los resultados del análisis bivariado que pueden influir en la eficacia de la terapia con [131I]NaI para las metástasis pulmonares de CDT se muestran en la tabla 1. Los resultados mostraron diferencias estadísticamente significativas en los siguientes factores: el tamaño tumoral mayor a 3,5 cm tiene un riesgo de un 44% de no presentar mejoría en las imágenes por RTC [RR 0.56, IC (95% 0.19-1.6)  $p = 0,275$ ].

En el presente estudio encontramos dos factores que influyen en la remisión imagenológica posterior a la terapia con  $[^{131}\text{I}]\text{NaI}$ . Los pacientes que tienen una dosis acumulada mayor a 370 mCi (13690 MBq) tienen una mayor probabilidad de presentar remisión imagenológica que tener dosis inferiores a esta dosis [RR 3.75, IC (95% 1.13-12.34)  $p = 0.157$ ], posterior a la tercera dosis con  $[^{131}\text{I}]\text{NaI}$  el 42 % de los pacientes presentaron remisión completa; el tener más sesiones de terapia con yodo-radioactivo presentó una probabilidad de 4,7 veces más de presentar remisión imagenológica que el realizar menos sesiones de terapia con  $[^{131}\text{I}]\text{NaI}$  [RR 4.7, IC (95% 1.13-12.34)  $p = 0.036$ ]. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas de las demás variables como: la edad ( $p = 0.855$ ), el sexo ( $p = 0.512$ ), el tipo de cirujano ( $p = 0.988$ ), características propias del tumor, entre otras ( ver tabla 1).

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

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

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

## **CARACTERÍSTICAS DE LOS PATRONES GAMMAGRÁFICOS EN LOS PACIENTES CON METÁSTASIS PULMONARES**

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



pulmonar. No obstante, el presentar una captación apical en el 71% de los pacientes es un predictor de mejor respuesta funcional en el RCT.

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

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

## **ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA**

A todos los pacientes con CDT metastásicos de pulmón incluidos se les realizó el análisis de supervivencia desde el tratamiento inicial por tiroidectomía hasta el momento de seguimiento clínico registrados en la base de datos. De los 54 pacientes 7,4% fallecieron, con una mediana de supervivencia de 8 años( RIQ 7.5- 13 años).

## **CONCLUSIONES**

La eficacia exacta del tratamiento con [131I]NaI para las metástasis pulmonares por CDT no ha sido constante, y la respuesta y tasas de remisión completa (RC) puede variar ampliamente entre los estudios (entre un rango de 10-90%) [16-18] . En el presente estudio, la tasa de RC imagenológica funcional por [131I]NaI-RCT fue del 22,2%, comparando con estudios similares retrospectivos como en el caso del estudio de Hong- Jun Song en donde presentaron una tasa de curación completa de 24,2% y Bin Long con una tasa de RC de 23,8% y Renfei Wang con tasas similares de remisión completa de un 20%. Quiere decir que, aproximadamente uno (1) de cada cinco (5) pacientes logran una remisión completa de la imagen funcional, este porcentaje de respuesta a la terapia podría explicarse por la heterogeneidad de los pacientes tratados, de las características clínicas, histológicas, quirúrgicas, de la dosis de yodo radioactivo. Otro punto a destacar dentro de las series reportadas es la evaluación de las tasas de respuestas parciales (RP) o sin respuesta con el tratamiento, Bin long describió RP 71,4% y pacientes sin respuesta en un 4,8%, al igual que Renfei Wang, en su informe reportó tasas de respuesta parcial 52,5% y no respuesta 27,5%, no se presentó en el presente estudio una diferencia en aquellos pacientes que presentaron cierta respuesta parcial.

Uno de los factores de buen pronóstico para la remisión funcional pulmonar en el presente estudio fue obtener un número de dosis administrada a mayor de 3 veces. Dentro de la literatura no se ha documentado este factor a favor o en contra con la radiación con yodo radioactivo, no obstante en estudios experimentales con radiación alfa y beta por medio de radioterapia en otros órganos evidencian una mayor necrosis del tejido por medio de dosis fraccionadas [19]. Se sabe que la radiación ionizante es capaz de inducir formas inmunogénicas de muerte celular apoptótica [20], deteniendo las células tumorales en la fase G2 del ciclo celular. En esta fase, las células son más susceptibles a una mayor irradiación [21]. Dentro de la regulación de la respuesta al estrés celular el gen supresor de tumor p53, su nivel de proteína aumenta después de la exposición a estímulos de estrés como radiación ionizante, agentes que dañan el ADN genotóxico o hipoxia, modulando así el ciclo celular, reparación del ADN, apoptosis, senescencia, diferenciación celular, metabolismo, angiogénesis y respuesta inmune. Dentro de los estudios en radioterapia la hiper radiosensibilidad a dosis bajas de radiación ( $\leq 0,5$  Gy), puede aumentar la letalidad celular más que el modelo lineal-cuadrático en varias líneas celulares. Biológicamente, la hipersensibilidad en esta área de dosis bajas se interpreta como un mecanismo estratégico, por el cual una célula transmutada es eliminada por muerte celular en lugar de quedarse con daño en el ADN. Se evidencia así, que con dosis fraccionadas se induce a mayor apoptosis celular; las células detienen su ciclo celular y comienzan a repararse. El daño no reparable da como resultado el inicio de la muerte celular. Dado que en el ciclo celular G2 es de 4 horas de duración, en una sola dosis no logra generar el efecto apoptótico deseado y requeriría más dosis fraccionadas. Esta teoría utilizada en radiaciones ionizantes por radioterapia, se podrían extrapolar al uso de yodo radioactivo.

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

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

El estudio determinó la efectividad de la terapia mediante RCT posterior a la terapia con el yodo radioactivo; una de las limitaciones fue el patrón de distribución reportado en los diferentes pacientes, lo que dificulta la categorización de las captaciones micro o macronodulares, como también poder distribuir en patrón de respuesta completa, parcial o sin captación. Dado que en estos rastreos corporales totales en nuestra institución, no se utiliza SPECT/CT, para homogeneizar las lecturas, es imperioso implementar un método de cuantificación para la evaluación de la captación de yodo radioactivo en el tumor en la RCT posterior al tratamiento y validar su uso como predictor de la respuesta al tratamiento en pacientes con CDT.

Este estudio tiene una limitación con respecto al tamaño de la muestra que fue pequeña. Además, se requiere un seguimiento a largo plazo de los pacientes que sea homogéneo dentro de la muestra, algunos tenían seguimiento de más de 10 años y otros de menos que podría influir en la respuesta pulmonar.

Es el primer estudio a nivel de Colombia que busca encontrar los factores que predisponen a una mejoría en remisión completa en los pacientes con CDT con metástasis pulmonar; es un primer acercamiento, que permite llevar un registro de estos pacientes y poder llevar una logística de seguimiento, y lograr realizar un multicéntrico para lograr un poder estadístico mayor.

Es un tamaño pequeño, pero se debe destacar el gran análisis de muestra de varios años de seguimiento de pacientes con CDT y que la incidencia de la enfermedad se encuentra dentro de los rangos mundiales, por lo tanto, para ser un solo centro de medicina nuclear, es una buena representación de los pacientes con CDT con metástasis pulmonares.

## Bibliografía

1. Pitoia, F., & Miyauchi, A. (2016). 2015 American Thyroid Association Guidelines for Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer and Their Implementation in Various Care Settings. *Thyroid*, 26(2), 319-321. doi: 10.1089/thy.2015.0530
2. Haugen, B. (2016). 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: What is new and what has changed?. *Cancer*, 123(3), 372-381. doi: 10.1002/cncr.30360
3. Van Nostrand, D. (2009). The Benefits and Risks of I-131 Therapy in Patients with Well-Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*, 19(12), 1381-1391. doi: 10.1089/thy.2009.1611
4. Haugen, B., Alexander, E., Bible, K., Doherty, G., Mandel, S., & Nikiforov, Y. et al. (2016). 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*, 26(1), 1-133. doi: 10.1089/thy.2015.0020
5. Rojas, W., Vivas-Díaz, J. (2011). Cáncer de tiroides: Características clínicas e histopatológicas servicio de endocrinología, Hospital de San José Bogotá DC, 2000-2010. *Repert.med.cir*, 20(3), 177-184.
6. Cuervo, JA., Osorio, K., Romero, AE., Olaya, N. (2013). Caracterización clínica e histopatológica del carcinoma papilar de tiroides en el Instituto Nacional de Cancerología E.S.E., Bogotá-Colombia durante los años 2006 a 2012. *Rev Col Cancerol*, 17(4), 188.
7. Vargas, H., Herrera, J., Meza, I., & Agredo, Delgado, V. (2015). Cáncer de Tiroides e Indicaciones de Tiroidectomía. *Medicina*, 37(2), 109-121.
8. Mantilla-Reinaud A., Vesga-Angarita BE., Insuasty- Enríquez JS., (2006). Registro de cáncer, Unidad de Oncología, Hospital Universitario Ramón González Valencia, Bucaramanga, Colombia (1996 – 1999). *MedUNAB*, 9, 14-19.
9. Rojas-Castillo, JC., Niño, DC., Wandurraga-Sánchez, EA., García, ME., Camacho PA., Roa, JA., Sarmiento, JG. (2015). Descripción de los hallazgos histopatológicos en la terapia inicial del cáncer de tiroides en un centro de referencia en Bucaramanga, Colombia. *Rev ACE*, 2(1): 40-43.

10. Hansen, K., Timp, W., Bravo, H., Sabunciyan, S., Langmead, B., & McDonald, O. et al. (2011). Increased methylation variation in epigenetic domains across cancer types. *Nature Genetics*, 43(8), 768-775. doi: 10.1038/ng.865
11. Furuya, F., Shimura, H., Suzuki, H., Taki, K., Ohta, K., Haraguchi, K., Kobayashi, T. (2004). Histone deacetylase inhibitors restore radioiodine uptake and retention in poorly differentiated and anaplastic thyroid cancer cells by expression of the sodium/iodide symporter thyroid peroxidase and thyroglobulin. *Endocrinology*, 145, 2865-2875.
12. Kondo, Y. (2009). Epigenetic Cross-Talk between DNA Methylation and Histone Modifications in Human Cancers. *Yonsei Medical Journal*, 50(4), 455. <http://doi.org/10.3349/ymj.2009.50.4.455>
13. Pugliese, M., Fortunati, N., Germano, A., Asioli, S., Marano, F., Palestini, N., Catalano, M. G. (2013). Histone Deacetylase Inhibition Affects Sodium Iodide Symporter Expression and Induces <sup>131</sup>I Cytotoxicity in Anaplastic Thyroid Cancer Cells. *Thyroid*, 23(7), 838-846. <http://doi.org/10.1089/thy.2012.0359>
14. Vu-Phan, D., & Koenig, R. J. (2014). Genetics and epigenetics of sporadic thyroid cancer. *Mol Cell Endocrinol*, 386(1-2), 55-66. doi: 10.1016/j.mce.2013.07.030
15. Russo, D., Damante, G., Puxeddu, E., Durante, C., & Filetti, S. (2011). Epigenetics of thyroid cancer and novel therapeutic targets. *Journal of Molecular Endocrinology*, 46(3), R73-R81. <http://doi.org/10.1530/JME-10-0150>
16. Lin, J., Chao, T., Chou, S., & Hsueh, C. (2004). Papillary Thyroid Carcinomas with Lung Metastases. *Thyroid*, 14(12), 1091-1096. doi: 10.1089/thy.2004.14.1091
17. Pacini, F., Cetani, F., Miccoli, P., Mancusi, F., Ceccarelli, C., & Lippi, F. et al. (1994). Outcome of 309 patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma treated with radioiodine. *World Journal Of Surgery*, 18(4), 600-604. doi: 10.1007/bf00353775
18. Song, H., Qiu, Z., Shen, C., Wei, W., & Luo, Q. (2015). Pulmonary metastases in differentiated thyroid cancer: efficacy of radioiodine therapy and prognostic factors. *European Journal Of Endocrinology*, 173(3), 399-408. doi: 10.1530/eje-15-0296
19. Boria, A.J., Perez-Torres, C.J. Minimal difference between fractionated and single-fraction exposure in a murine model of radiation necrosis. *Radiat Oncol* 14, 144 (2019).
20. Zitvogel L, Kepp O, Senovilla L, Menger L, Chaput N, Kroemer G: Immunogenic tumor cell death for optimal anticancer therapy: the calreticulin exposure pathway. *Clin Cancer Res* 2010, 16: 3100-3104. 10.1158/1078-0432.CCR-09-2891
21. Rubner, Y., Muth, C., Strnad, A. et al. Fractionated radiotherapy is the main stimulus for the induction of cell death and of Hsp70 release of p53 mutated glioblastoma cell lines. *Radiat Oncol* 9, 89 (2014).

**Figura 1. Diagrama de flujo sobre recolección de datos**

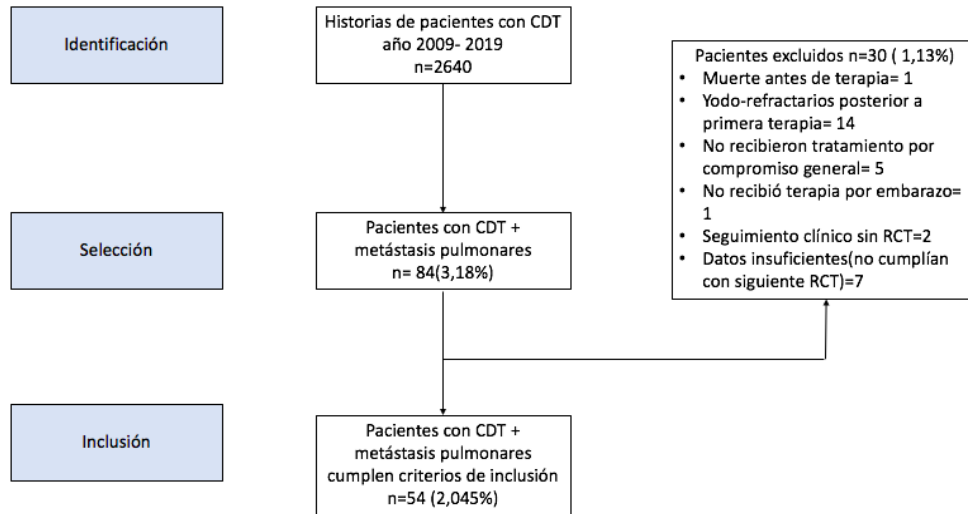
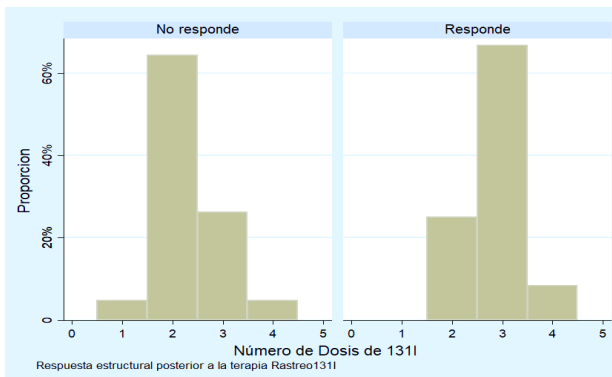
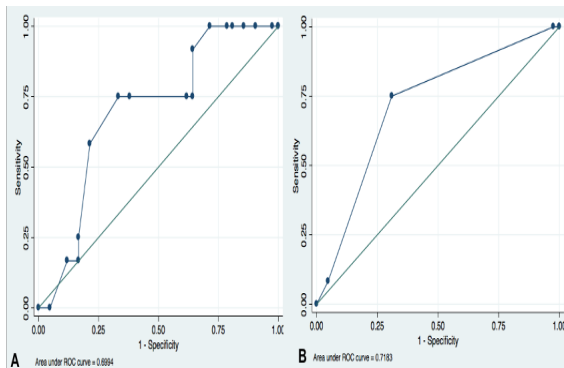


Diagrama de flujo del proceso de selección de pacientes.

**Fig. 2 Número de dosis con respecto a respuesta funcional**



**Fig. 3 Curvas ROC para dosis acumulada(A) y el número de veces que se administró la terapia (B) para predecir eficacia de la terapia con [131I]NaI en pacientes con CDT con metástasis pulmonares**



**Tabla 1 Análisis de los factores pronósticos de la eficacia del tratamiento con [131I]NaI para el CDT con metástasis pulmonares**

	No Remisión imagenológica	Remisión imagenológica	p	RR

	<b>a funcional pulmonar N :42 (77.78%)</b>	<b>funcional pulmonar N :12 (22.22%)</b>		
<b>Sexo</b>				
Mujer	35(64.81)	9(16.67)	0.512	1.45 (0.48- 4.45)
Hombre	7(12.96)	3(5.56)		
<b>Edad</b>				
< 55 años	28(51.85)	9(16.67)	0.583	0.72 (0.22- 2.34)
> 55 años	14(25.93)	3(5.56)		
<b>Cirujano especialista o cirujano no subespecialista</b>				
No subespecialista	11(21.57)	3(5.88)	0.988	1.00 (0.31-3.26)
Subespecialista	29(56.86)	8(15.69)		
<b>Número de cirugías para manejo locoregional previas</b>				
1 cirugía	27(50)	9(16.67)	0.487	0.66 (0.20- 2.16)
2 ó más cirugías previas	15(27.78)	3(5.56)		
<b>Radioterapia externa</b>				
No	33(61.11)	12(22.22)	0.079	-
Si	9(16.67)	0(0)		
<b>Yodo radioactivo indicado luego de manejo quirúrgico de recaída locoregional</b>				
No	18(33.33)	10(18.52)	<b>0.013</b>	0.21 (0.05- 0.89)
Si	24(44.44)	2(3.70)		
<b>Variante agresiva</b>				
No	38(70.38)	11(20.37)	0.90	0.89 (0.14-5.54)
Si agresividad	4(7.41)	1(1.85)		
<b>Tamaño tumoral</b>				
≤ 10 mm	1(1.89)	1(1.89)	0.346	0.43 (0.98- 1.89)
> 10 mm	40(75.47)	11(20.75)		
<b>Multifocal</b>				
No	17(31.48)	6(11.11)	0.556	0.74 (0.27- 2.00)
Si	25(46.30)	6(11.11)		
<b>Compromiso de cápsula</b>				
No	11(20.37)	5(9.26)	0.30	0.58 (0.21- 1.58)
Si	31(57.41)	7(12.96)		
<b>ETE</b>				
No	20(37.04)	8(14.81)	<b>0.244</b>	0.53 (0.18-1.57)
Si	22(40.74)	4(7.41)		
<b>Cáncer papilar Variante folicular</b>				
Si	7(12.96)	5(9.26)	<b>0.066</b>	2.5 (0.96- 6.47)
No	35(64.81)	7(12.96)		
<b>Cáncer papilar Variante papilar</b>				
Si	30(55.56)	6(11.11)	<b>0.16</b>	0.5 (0.18- 1.33)
No	12(22.22)	6(11.11)		
<b>Dosis &gt; 370 mCi</b>				
Si	15(50)	9(16.67)	<b>0.157</b>	3.75 (1.13-12.34)
No	27(27.78)	3(5.56)		
<b>Tamaño &gt; 3.5 cm</b>				
Si	21(39.62)	4(7.55)	0.275	0.56 (0.19-1.6)
No	20(37.74)	8(15.09)		
<b>Número de dosis &gt; 3 veces</b>				
Si	12(22.22)	9(16.67)	<b>0.036</b>	4.7 (1.43- 15.4)
No	30(55.56)	3(5.56)		
<b>Visualizó lesión pulmón en TAC</b>				
no	13(25)	6(11.54)	0.27	0.74 (0.40-1.35)
si	27(51.92)	6(11.54)		
<b>Lesión pulmonar múltiple</b>				

si	26(78.79)	5(15.15)		
<b>Lesión pequeña o grande en TAC</b>				
pequeña	10(31.25)	4(12.5)	0.209	0.54 (0.167-1.74)
grande	16(50)	2(6.25)		
<b>Lesión ósea en TAC</b>				
no	35(67.31)	12(23.08)	0.198	-
si	5(9.62)	0		
<b>2-[18F]FDG PET/CT</b>				
no	28(51.85)	12(22.22)	0.020	-
si	14(25.93)	0		

**Tabla 2** Análisis multivariado de los factores pronósticos de la eficacia del tratamiento con [131I]NaI para el CDT con metástasis pulmonares

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

