

FACULTAD DE MEDICINA Y ENFERMERÍA

eman ta zabal zazu



Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea

TESIS DOCTORAL

**MUTACIÓN BRAF V600E EN EL CÁNCER
PAPILAR DE TIROIDES: ANÁLISIS DEL EFECTO
SOBRE LA TERAPIA CON ¹³¹I POSTQUIRÚRGICA**

MAITE DOMÍNGUEZ AYALA

AÑO 2019

TESIS DOCTORAL

FACULTAD DE MEDICINA Y ENFERMERÍA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA Y RADIOLOGÍA Y MEDICINA FÍSICA

MUTACIÓN BRAF V600E EN EL CÁNCER PAPILAR DE TIROIDES: ANÁLISIS DEL EFECTO SOBRE LA TERAPIA CON ¹³¹I POSTQUIRÚRGICA

2019

DIRECTORA:

Dra. AMAYA EXPÓSITO RODRÍGUEZ

TUTOR:

Dr. FRANCISCO SANTAOLALLA MONTOYA

DOCTORANDA:

MAITE DOMÍNGUEZ AYALA

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quisiera agradecer este trabajo a mis padres, responsables fundamentales de mi educación desde mi infancia. Fueron ellos los que me apoyaron desde el principio y me dieron todas las oportunidades haciéndome el camino lo más fácil posible. Gracias a mi madre por transmitirme su fortaleza, su perseverancia, su capacidad de mejorar y avanzar. Gracias a mi padre por enseñarme a observar y por transmitirme su inquietud por aprender. Y gracias a mi hermana Amaia, porque con ella aprendí a pensar, y me mostró de una forma valiente los diferentes caminos de la vida.

A la Prof. Dra Amaya Expósito, Jefa de la Sección de Cirugía Endocrina y Directora de esta tesis. Nunca olvidaré la oportunidad que me dio desde el principio para que este proyecto saliera adelante. Con ilusión, siempre paciente, siempre en calma, con acertadas aportaciones e incansable trabajo, por lo que no puedo dejar de agradecerle la parte tan fundamental que ha sido y sigue siendo para mí.

Al Prof. Dr. Pablo Mínguez, su trabajo ha sido esencial para poder desarrollar este proyecto. Por su paciencia, sus cálculos, sus consejos, sus explicaciones siempre precisas e inmediatas y por mostrarme el mundo de la física desde una perspectiva clara y concisa. A todo el equipo de Medicina Nuclear del H.U. Cruces y en especial a la Prof. Dra. Rodeño, Jefa del Servicio, por apoyarme desde el principio y permitirme que siguiera adelante. Sin su ayuda no hubiera podido finalizar el trabajo.

A mi tutor en el programa de Doctorado, el Prof. Dr. Santaolalla, siempre disponible para mis dudas y siempre avisándome de los tiempos.

A Antonio Escobar de la Unidad de Investigación del HUB, y en especial a Amaia Bilbao, por su imprescindible colaboración en el análisis estadístico, y por su inagotable paciencia.

Al Servicio de Anatomía Patológica del HUB, y especialmente a la Dra. Ugalde; por sus explicaciones y sus correcciones.

Al Dr. Paja, por sus consejos y por ayudarme siempre que le he necesitado.

Al Prof. Dr. García Alonso, Director del Departamento, por facilitarme el camino.

A mis compañeros del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del HUB, por transmitirme sus conocimientos desinteresadamente y contagiarme su pasión por la cirugía, tanto la parte técnica como la parte humana. En especial, a mis compañeras de la Sección de Cirugía Endocrina, la Prof. Dra. Gutiérrez y a la Dra. García, por su apoyo, su labor didáctica y su fortaleza, soy afortunada por trabajar a vuestro lado y aprender de vosotras.

A mis amigos de Gasteiz, de Bilbao, de Asturias, por todas las horas que os he quitado por avanzar en este proyecto.

Y, por último, también debo muchas horas a Rober, gracias por estar ahí siempre, por encender luces cuando sólo había sombras; tu apoyo constante y tu cariño imbatible han hecho más llevadera esta etapa. A él va dedicado este trabajo.

ÍNDICE DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

Ac antiTg: anticuerpos anti-tiroglobulina

AJCC: American Joint Committee on Cancer

ATA: American Thyroid Association

BAG: biopsia con aguja gruesa

BSGC: biopsia selectiva del ganglio centinela

BTA: British Thyroid Association

CDT: cáncer diferenciado de tiroides

CFT: carcinoma folicular de tiroides

CPT: cáncer papilar de tiroides

cm: centímetros

cps: cuentas por segundo

CT: cáncer de tiroides

DCC: disección del compartimento central

DE: desviación estándar

dL: decilitro

ECM: esternocleidomastoideo

EGF: factor de crecimiento epidérmico

ETA: European Thyroid Association

FN: falso negativo

GBq: gigabecquerelios

GC: ganglio centinela

GTPasa: guanosa trifosfatasa

HUB: Hospital Universitario Basurto

IARC: The International Agency for Research on Cancer

kDa: kilodalton

KeV: kiloelectronvoltio

MAPK: mitogen activated protein cinasas

MBq: megabecquerel

mCi: milicurios

MIRD: Dosis Médica de Radiación Interna

MMPs : matrix metalloproteinases

MRND: disección cervical radical modificada

mL: mililitros

NCI: Instituto Nacional del Cáncer de EE.UU

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

NIFTP: neoplasia tiroidea folicular no invasiva con rasgos nucleares de tipo papilar

NIS: simportador sodio/yodo

NF- κ B : nuclear factor κ B

OMS: Organización Mundial de la Salud

PAAF: punción-aspiración con aguja fina

PET: tomografía por emisión de positrones

RAI: yodo radiactivo

RCT: rastreo corporal total

RET: rearranged during transfection

RNM: resonancia nuclear magnética

ROI: región de interés

SEEN: Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición

SPECT: tomografía computarizada de emisión monofotónica (single photon emission computed tomography)

TAC: tomografía axial computarizada

Tg: tiroglobulina

TGF- β : factor de crecimiento transformante β

TPO: tiroperoxidasa

TSH: tirotropina

VEGF: vascular endothelial growth factor

VGB: vaciamiento ganglionar bilateral

VGCB: vaciamiento ganglionar central bilateral

VGL: vaciamiento ganglionar lateral

VPN: valor predictivo negativo

VPP: valor predictivo positivo

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	24
1.- CÁNCER DE TIROIDES	25
1.1 Epidemiología	25
1.2 Diagnóstico.....	28
1.2.1 Valoración clínica	29
1.2.2 Determinaciones de laboratorio	29
1.2.3 Ecografía cervical.....	30
1.2.4 Estudio histológico.....	30
1.3 Clasificación histopatológica	31
1.4 Tratamiento quirúrgico.....	37
1.4.1 Nomenclatura	37
1.4.2 Tiroidectomía	40
1.4.3 Disección ganglionar cervical	40
1.5 Estratificación para riesgo de mortalidad.....	42
1.6 Estratificación para riesgo de enfermedad persistente o recurrente.....	46
1.6.1 Estratificación dinámica de riesgo	48
2.- BASES MOLECULARES Y GENÉTICAS DEL CÁNCER DE TIROIDES. MUTACIÓN BRAF V600E	50
2.1 Génesis del cáncer: conceptos generales.....	50
2.2 Genoma del cáncer tiroideo.....	51
2.2.1 Mutación del gen RET	53
2.2.2 Mutación del gen BRAF	54
2.2.3 Mutación del gen RAS	55
2.2.4 Vía MAPK.....	55
2.2.5 Activación de la vía MAPK	56
2.2.6 Secuenciación completa del genoma del carcinoma papilar de tiroides	58
2.2.7 TERT	61
2.3 Detección preoperatoria de la mutación BRAF V600E.....	61
2.4 Características histopatológicas de los CPT asociadas a la mutación BRAF ...	62
2.5 BRAF como marcador pronóstico	64
2.6 Refractariedad al tratamiento con radioyodo	66
3.- TRATAMIENTO CON YODO RADIATIVO (¹³¹ I)	70
3.1 Conceptos y desarrollo histórico	70
3.2 Terapia actual con ¹³¹ I en CPT	73
3.2.1 Preparación previa.....	73

3.3.2 Dosis recomendada de ¹³¹ I	74
3.2.3 Medición del éxito de la ablación	78
3.3 Papel de BRAF en la toma de decisiones para la terapia con ¹³¹ I.....	79
3.4. Complicaciones de la terapia con ¹³¹ I	79
3.5 Tratamiento supresor con hormona tiroidea.....	81
3.6 Seguimiento.....	82
3.6.1 Métodos de seguimiento	82
3.6.2 Protocolo de seguimiento	87
3.6.3 Situaciones especiales	88
3.7 Proceso de obtención y análisis de imágenes tras la administración de radioyodo.....	89
3.7.1. Definición de dosimetría y generalidades	89
3.7.2 Interacción de la radiación con la materia.....	90
3.7.3 Obtención de una imagen diagnóstica tras ¹³¹ I.....	91
3.7.4 Evaluación del tiroides	92
3.7.5 Adquisición de los datos	94
3.7.6 Cuantificación de imágenes mediante spect.....	95
3.7.7 Análisis de las imágenes mediante dosimetría.....	96
3.7.8 Empleo del spect/ct para optimizar la dosimetría	98
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	99
MATERIAL Y MÉTODO.....	103
1. Diseño del estudio	105
2. Selección de la muestra	105
3. Variables a estudio	106
4. Análisis de las variables demográficas.....	107
5. Método	108
6. Análisis estadístico	119
7. Limitaciones del estudio.....	120
8. Consideraciones éticas y legales	120
RESULTADOS	123
1. Análisis descriptivo de los pacientes a estudio.	125
1.1. Características generales de los pacientes a estudio.....	125
1.2 Características histológicas	126
1.3 Características generales según el estado mutacional: variables epidemiológicas y quirúrgicas.....	127
1.4 Características generales según el estado mutacional: variables histológicas	128

1.5 Características generales según el estado mutacional: variables de seguimiento	130
2. Análisis de los remanentes tiroideos	133
2.1 Descripción de los remanentes tiroideos	133
2.2 Localización anatómica.....	134
2.3 Dosis de actividad de ¹³¹ I administrada postquirúrgica	136
3. Cuantificación de la respuesta al tratamiento con ¹³¹ I: análisis comparativo de los remanentes tiroideos según BRAF.....	137
4. Análisis del resultado inmediato y a corto plazo del tratamiento quirúrgico y de la terapia posterior con ¹³¹ I.....	142
5. Análisis del efecto de la mutación y la dosis de ¹³¹ I recibida sobre las variables dosimétricas y de seguimiento.	144
6. Relación entre las características tumorales con variables dosimétricas absorción, captación al 2º día y porcentaje de captación al 2º día.....	151
7. Capacidad predictiva de la actividad al 2º día y absorción para valores de Tg a las 48 horas después del ¹³¹ I.....	155
DISCUSIÓN.....	159
CONCLUSIONES.....	187
BIBLIOGRAFÍA	191
ANEXOS	211
ANEXO I: Hoja de información y consentimiento informado	213
ANEXO II: Preparación previa a la administración de ¹³¹ I	216
ANEXO III. Protocolo para la adquisición de imágenes en el SPECT-TC.	217
ANEXO IV: Aprobación del Comité de Ética asistencial del HUB	218
ANEXO V: Definiciones de variables dosimétricas	219

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Incidencia de cáncer de tiroides de 2018 a 2040 para todas las edades por géneros.....	26
Tabla 2. Mortalidad prevista por cáncer de tiroides en España para 2040 para todas las edades, géneros.....	27
Tabla 3. Incidencia estimada para 2040 del cáncer de tiroides en la Unión Europea. ...	27
Tabla 4. Mortalidad estimada por cáncer de tiroides en la Unión Europea para 2040...	27
Tabla 5. Sistema Bethesda para informar el resultado de la citología.....	31
Tabla 6. Clasificación histológica de los tumores tiroideos .	33
Tabla 7. Variantes histológicas del carcinoma papilar de tiroides	36
Tabla 8. Sistema de clasificación TNM para el carcinoma tiroideo diferenciado	43
Tabla 9. Estratificación del cáncer diferenciado de tiroides	44
Tabla 10. Clasificación inicial del riesgo de recurrencia según la ATA.	47
Tabla 11. Diferencias entre las características de los tumores BRAF-like y RAS-like	60
Tabla 12. Terapia con ¹³¹ I: criterios de decisión según la estratificación del riesgo	76
Tabla 13. Efectos de la radiación en función del nivel de dosis	81
Tabla 14. Género y edad de los pacientes a estudio.	108
Tabla 15. Terapia con ¹³¹ I: criterios de indicación adaptado de ATA	113
Tabla 16. Características de los pacientes a estudio.....	125
Tabla 17. Variables histológicas	126
Tabla 18. Características según el estado mutacional, variables epidemiológicas y quirúrgicas	127
Tabla 19. Características según el estado mutacional, variables histológicas	129
Tabla 20. Niveles de Tg y Ac antiTg según el estado mutacional .	131
Tabla 21. Numero de remanentes por paciente	133
Tabla 22. Descripción de los remanentes tiroideos .	134
Tabla 23. Localización de los remanentes tiroideos	135
Tabla 24. Distribución de dosis de ¹³¹ I	137
Tabla 25. Cuantificación de la respuesta al ¹³¹ I, media y desviación estándar	139
Tabla 26. Valores de Tg y Ac antiTg de los remanentes tiroideo.	142
Tabla 27. Análisis comparativo entre las diferentes dosis para variables dosimétricas según BRAF.	146
Tabla 28. Variables relacionadas con Actividad Absorbida de ¹³¹ I por actividad administrada y A. captada al 2º día.	152
Tabla 29. Análisis multivariante.....	154
Tabla 30. Capacidad predictiva de los valores dosimétricos más representativos para predecir valores de Tg > 0,2.	155

Tabla 31. Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN con puntos de corte establecidos para predicción de valores de $T_g > 0,2$	157
Tabla 32. Revisión de estudios sobre ablación vs observación	172

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Incidencia del cáncer de tiroides en Estados Unidos, 1975-2015	25
Figura 2. Tasas de mortalidad estimadas según la edad (mundial) en 2018, para el cáncer de tiroides, ambos géneros y en todas las edades	26
Figura 3. Incidencia estimada para el año 2040 en Europa y en el Mundo para cáncer de tiroides en ambos géneros para todas las edades	28
Figura 4. Algoritmo diagnóstico en el nódulo tiroideo	29
Figura 5. Patrón histológico clásico del carcinoma papilar.....	35
Figura 6. Variante folicular del carcinoma papilar.....	36
Figura 7. Niveles ganglionares del cuello	39
Figura 8. Clasificación TNM	45
Figura 9. Riesgo de enfermedad persistente o recurrente en pacientes sin evidencia de enfermedad estructural tras terapia inicial	48
Figura 10. Modelo escalonado de formación del cáncer en CPT.....	52
Figura 11. Genes del CPT y su frecuencia	52
Figura 12: Ilustración esquemática de la vía MAPK	56
Figura 13. Activación de la vía MAPK por los diferentes oncogenes	57
Figura 14. Secuenciación del genoma del CPT.....	58
Figura 15. Genes implicados en el CPT	59
Figura 16. Diferencias entre las características de los tumores BRAF-LIKE y RAS-like	59
Figura 17. Modelo escalonado de carcinogénesis basado en la secuenciación del genoma	60
Figura 18. Impacto del diagnóstico genético en el futuro	66
Figura 19. Síntesis de hormonas tiroideas tras la captación de yodo en la membrana del tirocito	67
Figura 20. Contador tipo Geiger-Muller con contador tipo ventana al final.....	72
Figura 21. SPECT-CT	85
Figura 22. Localización más frecuente de los remanentes	86
Figura 23. Localización más frecuente de los remanentes en las imágenes de SPECT-TC	87
Figura 24. Proceso de obtención de la distribución del radiofármaco en el organismo para el diagnóstico, desde la ingesta del radiofármaco hasta la digitalización de las imágenes.	92
Figura 25. Centellograma tiroideo.....	94
Figura 26. Representación de un plano espacial mediante ROI.....	96
Figura 27. Pistola y aguja 18G de corte frontal idónea para realizar la BAG.....	108
Figura 28. Biopsia con aguja gruesa con avance de 1cm en un nódulo tiroideo.....	109
Figura 29. Tinción con Hematoxilina-eosina de la muestra.....	110

Figura 30. Secciones del material para estudio inmunohistoquímico.	110
Figura 31. Anticuerpo VE-1+ reactivos depositados en la plataforma	111
Figura 32. Muestra positiva por presencia de inmunotinción neoplásica citoplasmática difusa.	111
Figura 33. Gammagrafía planar a las 4 y 24 horas de la inyección del isótopo. Se localizan 2 GC, uno en el nivel II izdo y otro en el nivel IV izdo.....	112
Figura 34. Cápsulas de 1110 MBq y 5550 MBq de ¹³¹ I en envases con medidas de radioproteccion.	114
Figura 35b . Ventana de la habitación con cristal plomado.....	114
Figura 35a. Habitación con medidas de proteccion radiológica y gestión de residuos.	114
Figura 37. Imágenes SPECT-CT.....	115
Figura 36.Estación Xeleris	115
Figura 38. SPECT-CT.	116
Figura 39. Imagen de ROI correspondiente al acúmulo del ¹³¹ I en un remanente tiroideo.....	117
Figura 40. Ligamento de Berry.	135
Figura 41. Polo superior tiroideo.....	135
Figura 43. Surco traqueoesofágico	136
Figura 42. Pirámide tiroidea.	136
Figura 44. Distribución de dosis de actividad de ¹³¹ I administrada.....	137

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 1. Tamaño tumoral, según el estado mutacional.	132
Gráfica 2. Proporción de ganglios afectados, según el estado mutacional.....	132
Grafica 3. Absorción de ¹³¹ I en los dos grupos de estudio, todos los casos	140
Grafica 4. Actividad acumulada (MBq h), todos los remanentes	140
Grafica 5. Actividad captada por unidad de masa a los 2 días, todos los remanentes .	141
Grafica 6. Actividad captada por unidad masa a los 7 días, todos los casos	141
Grafica 7. % Actividad captada a los 2 y a los 7 días tras administración de ¹³¹ I	142
Grafica 8. Valores de tiroglobulina.	143
Gráfica 9. Valores de Ac antiTg preyo, a las 48 hrs tras la administración de yodo y a los 6 meses.....	143
Gráfica 10. Tiroglobulina en el tiempo para BRAF + en las diferentes dosis.....	147
Gráfica 11. Tiroglobulina en el tiempo para BRAF - en las diferentes dosis.....	147
Grafica 12. Dosis absorbida para los diferentes grupos de dosis según esté presente o no la mutación.	148
Grafica 13. Actividad captada por unidad de masa a los 2 días para los diferentes grupos de dosis según la mutación.....	148
Grafica 14. Tiempo de eliminación del ¹³¹ I para los diferentes grupos de dosis según esté presente o no la mutación.....	149
Gráfica 15. Tg a las 48 horas tras administración de 131 I para los diferentes grupos de dosis según la mutación.....	149
Gráfica 16. Valores de Tg en el tiempo para dosis 1110 MBq según el estado mutacional.	150
Gráfica 17. Valores de Tg en el tiempo para dosis 3700 MBq según el estado mutacional.	150
Gráfica 18. Valores de Tg en el tiempo para dosis 5550 MBq según el estado mutacional.	151
Gráfica 19. Curva ROC para la actividad captada al 2º día.....	155
Gráfica 20. Curva ROC para el porcentaje de actividad captada al 2º día.	156
Gráfica 21. Curva ROC para dosis absorbida por actividad administrada.....	156

INTRODUCCIÓN

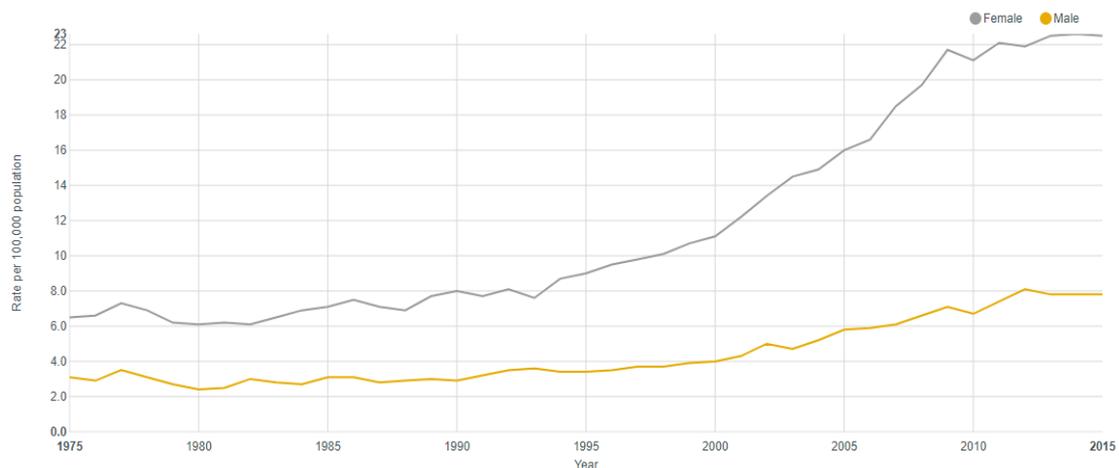
1.- CÁNCER DE TIROIDES

1.1 EPIDEMIOLOGÍA

En el año 2017, según los datos publicados por la Sociedad Española de Oncología Médica, el cáncer de tiroides (CT) representa solamente el 1% de los tumores malignos. Aun así, constituye la neoplasia maligna endocrina más frecuente (90%) y la principal causa de muerte de todos los tumores localizados en dichos órganos (1).

Según la Sociedad Americana del Cáncer, para el año 2019 se diagnosticarán 52,070 casos nuevos de cáncer tiroideo, siendo 3 de cada 4 enfermos mujeres. Se ha experimentado un incremento de esta patología triplicándose en las tres últimas décadas en Estados Unidos (figura 1), probablemente debido a una mayor sensibilidad y especificidad en las pruebas diagnósticas. Su incidencia fue de 21,4 por 100,000 habitantes/año en mujeres y de 7,3 por 100,000 habitantes/año en hombres desde el 2011 hasta el 2015 (2).

Figura1. Incidencia del cáncer de tiroides en Estados Unidos, 1975-2015.



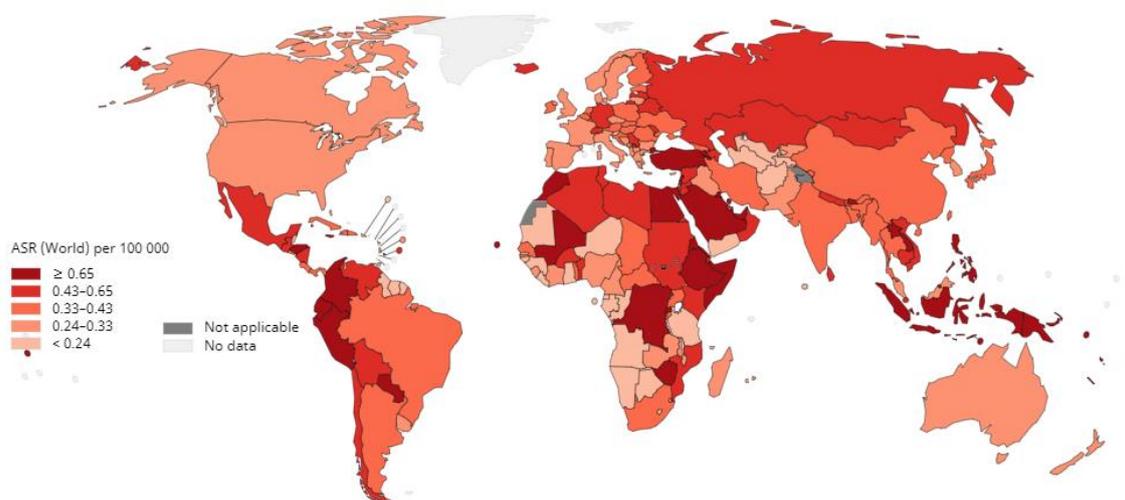
La incidencia del cáncer de tiroides en España igualmente está en aumento. Se informa de unos 1.700 nuevos casos/año e incidencias hombre-mujer/100.000 habitantes de 4,8 y 2,7% respectivamente (3), aunque incluso otros autores definen cifras más elevadas (4).

INTRODUCCIÓN

La Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición, (SEEN) informa de que en España cada año se diagnostican 2,1 casos por cada 100.000 habitantes, una cifra que se triplica en caso de las mujeres, representando 6 casos por cada 100.000 habitantes (3).

Por otro lado, *The International Agency for Research on Cancer* (IARC) y la Organización Mundial de la Salud, han elaborado el proyecto Globocan 2018 (5). El objetivo del citado proyecto es proporcionar estimaciones contemporáneas de la incidencia, mortalidad y prevalencia de los principales tipos de cáncer en 184 países (figura 2).

Figura 2. Tasas de mortalidad estimadas según la edad (mundial) en 2018, para el cáncer de tiroides, ambos géneros y en todas las edades (5).



Los datos publicados para España respecto a la incidencia prevista en el cáncer de tiroides para 2040, están reflejados en la Tabla 1 (5).

Tabla 1. Incidencia de cáncer de tiroides de 2018 a 2040 para todas las edades por géneros (5).

AÑO	Nº Estimado de nuevos cánceres	Hombre	Mujer	Ambos géneros
2018	Todas las edades	1037	3764	4801
2040	Todas las edades	1106	3720	48206

La mortalidad prevista en España para 2040 por cáncer de tiroides se representa en la tabla 2.

Tabla 2. Mortalidad prevista por cáncer de tiroides en España para 2040 todas las edades, géneros (5).

AÑO	Nº Estimado de nuevos cánceres	Hombre	Mujer	Ambos sexos
2018	Todas las edades	155	215	370
2040	Todas las edades	229	309	528

Para la Unión Europea, los datos de incidencia de cáncer de tiroides prevista para 2040 están representados en la tabla 3.

Tabla 3. Incidencia estimada para 2040 del cáncer de tiroides en la Unión Europea (5).

AÑO	Nº Estimado de nuevos cánceres	Hombre	Mujer	Ambos sexos
2018	Todas las edades	18007	60411	78418
2040	Todas las edades	18987	58655	77642

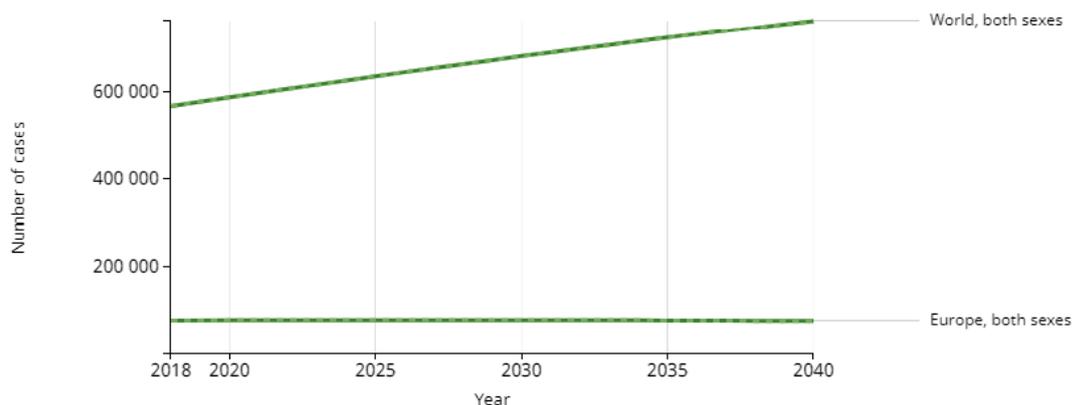
Los datos de mortalidad prevista en la Unión Europea para el cáncer de tiroides en 2040 se detallan en la Tabla 4.

Tabla 4. Mortalidad estimada por cáncer de tiroides en la Unión Europea para 2040 (5).

AÑO	Nº Estimado de nuevos cánceres	Hombre	Mujer	Ambos sexos
2018	Todas las edades	2784	4204	6988
2040	Todas las edades	3714	5506	9220

El número estimado de casos incidentes en Europa con respecto al Mundo se presenta en la figura 3.

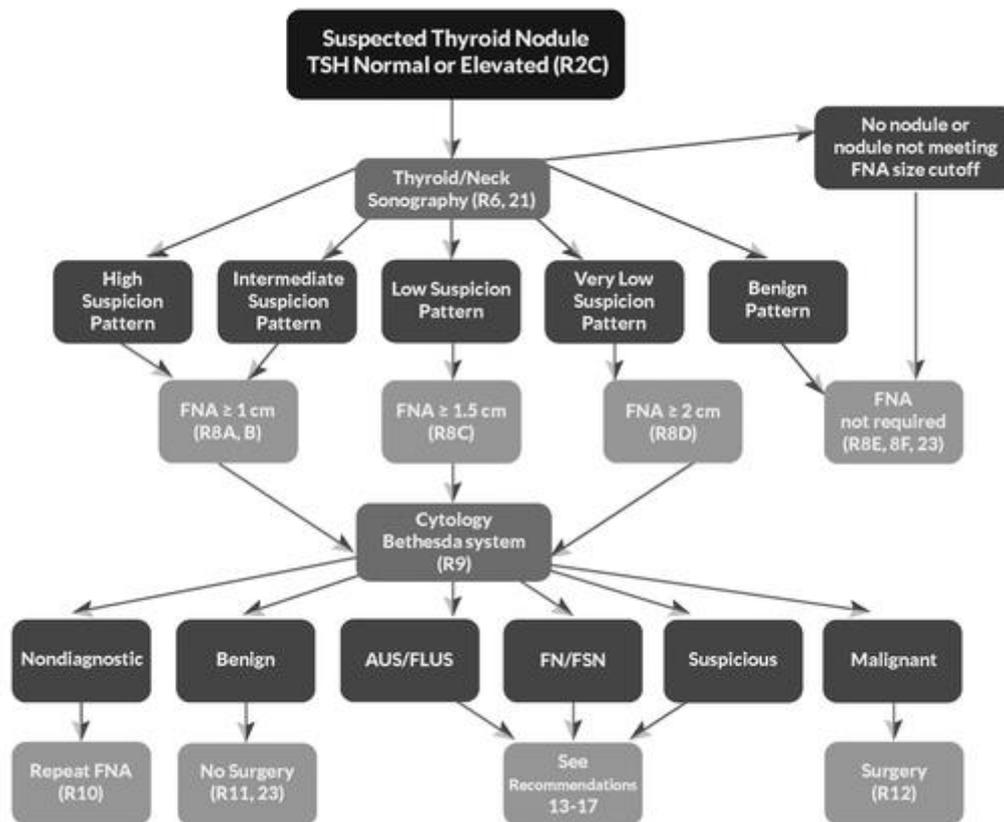
Figura 3. Incidencia estimada para el año 2040 en Europa y en el Mundo para cáncer de tiroides en ambos géneros para todas las edades (5).



1.2 DIAGNÓSTICO

En el estudio diagnóstico del nódulo tiroideo debemos realizar las pruebas necesarias que nos permitan diferenciar entre la naturaleza benigna o maligna del mismo. La *American Thyroid Association* (ATA) (6) publicó un algoritmo para la evaluación y el tratamiento del nódulo tiroideo basado en el patrón ecográfico y la citología analizada en la punción aspiración con aguja fina (PAAF) (figura 4).

Figura 4. Algoritmo diagnóstico en el nódulo tiroideo (6).



1.2.1 Valoración clínica

Los antecedentes familiares de primer grado con cáncer de tiroides, deben tenerse en cuenta, especialmente en el cáncer medular o en las formas familiares del cáncer papilar. De la misma manera, debe de quedar reflejada la historia previa de radiación cervical durante la infancia o adolescencia.

Lo datos sospechosos de malignidad fundamentales a considerar durante la exploración son el crecimiento rápido, multinodularidad, la consistencia y fijación a planos profundos y la presencia de adenopatías.

1.2.2 Determinaciones de laboratorio

En el estudio de un nódulo tiroideo la determinación de T4 libre, T3 y TSH orienta sobre la función de la glándula tiroides (hiper, normo o hipofuncionante). Además, hay que tener en cuenta que la presencia de anticuerpos antitiroideos es relativamente frecuente en procesos autoinmunes.

La tiroglobulina (Tg) es una glicoproteína compuesta por dos subunidades idénticas, producida exclusivamente por las células foliculares del tiroides. Es útil como marcador tumoral en el cáncer diferenciado de tiroides una vez realizado el tratamiento y también

para el seguimiento, pero no tiene ninguna especificidad para diferenciar un nódulo benigno de uno maligno. Solamente cuando la tiroglobulina es 10 veces más elevada de lo normal se sospechará carcinoma metastásico, si el nódulo es pequeño y no existe hipertiroidismo (7).

1.2.3 Ecografía cervical

La ecografía es la técnica de imagen de elección en el estudio de la glándula tiroides y debe ser realizada en todos los pacientes en los que se sospeche la existencia de nódulos tiroideos (8). Según los signos ecográficos específicos, tales como ecogenicidad, tamaño, bordes o calcificaciones; y la valoración conjunta de estas características específicas, se identificarán aquellos nódulos sospechosos de malignidad que serán candidatos al estudio citológico mediante punción-aspiración con aguja fina (PAAF). De igual forma, se valorarán la existencia de adenopatías sospechosas.

1.2.4 Estudio histológico

- Punción-aspiración con aguja fina

La prueba de elección para valorar la naturaleza del nódulo tiroideo es la PAAF. Según algunos autores, es la técnica más eficaz y con la mejor relación coste-efectividad para su estudio, con una sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de malignidad superior al 90% (8). La PAAF realizada bajo control ecográfico ha demostrado ser más eficaz que la guiada por palpación manual, para llegar al diagnóstico correcto, disminuyendo significativamente los resultados no diagnósticos y los falsos negativos, y aumentando por tanto la sensibilidad y la especificidad. Además, con el control ecográfico ante la presencia de más de un nódulo, se puede seleccionar aquel que sea más susceptible de ser puncionado y no sólo el dominante.

En el año 2007 en Bethesda, el *National Cancer Institute* (NCI) de Estados Unidos con la finalidad de homogeneizar la interpretación de los resultados obtenidos con la citología del nódulo tiroideo, organizó una reunión para consensuar la terminología a emplear y universalizar su uso. En la actualidad, dicha terminología es la más utilizada por las principales guías sobre cáncer de tiroides (8).

Siguiendo los criterios de Bethesda, se definen los resultados de la citología en seis categorías (Tabla 5), dependiendo del riesgo de malignidad.

Tabla 5. Sistema Bethesda para informar el resultado de la citología.

BETHESDA	RIESGO DE MALIGNIDAD	CONDUCTA A SEGUIR
I No diagnóstica/ insatisfactoria	1-4%	Repetir PAAF
II Benigna	0-3%	Seguimiento
III Atipia de significado indeterminado o lesión folicular de significado indeterminado	5-15%	Repetir PAAF/Estudio genético/Cirugía
IV Neoplasia folicular o sospecha de neoplasia folicular	15-30%	Cirugía/estudio genético
V Sospecha de malignidad	60-75%	Cirugía
VI Maligno	97-99%	Cirugía

- Biopsia con aguja gruesa

La biopsia con aguja gruesa (BAG) es una técnica diagnóstica preoperatoria del nódulo tiroideo, que puede sustituir o complementar a la PAAF.

Algunos autores están a favor de realizar la BAG (9) ante la mejora de la sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de malignidad en el nódulo tiroideo respecto a la PAAF, incluso aun cuando esta última sea realizada en más de una ocasión en el mismo paciente. En cualquier caso, no todos los grupos de trabajo la realizan de inicio, solamente aquellos con mayor experiencia.

1.3 CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA

Los dos tipos principales de células del parénquima tiroideo son:

- Las células foliculares: son el componente principal de la glándula. Se caracterizan por tener citoplasma rico en retículo endoplasmático rugoso y mitocondrias. Tiene positividad inmunohistoquímica para la tiroglobulina (Tg), citoqueratina 7 (CK7), citoqueratina 18 (CK18), vimentina y para los

factores de transcripción TTF-1, TTF-2 y PAX8. Su función es utilizar el yodo de la sangre para producir hormona tiroidea, la cual, ayuda a regular el metabolismo.

- Las células C o parafoliculares: producen calcitonina, hormona que actúa sobre el metabolismo del calcio. Constituyen el 0,1% del total de la masa tiroidea y su rasgo más característico es la presencia de gránulos citoplasmáticos secretores limitados por membrana (10).
- Otras células menos comunes son las células del sistema inmunitario (linfocitos) y las células de apoyo (estromales).

El folículo representa la unidad funcional de la glándula, siendo una estructura esférica revestida por una capa de células foliculares que en su borde apical está en contacto con el coloide.

Clásicamente, para la clasificación de los tumores tiroideos se han seguido los criterios de *Hedinger* y *Sobin* adoptados a su vez por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (11). Según esta clasificación, los tumores se dividían en: de origen epitelial, no epitelial, linfomas malignos, tumores varios, secundarios, no clasificados y lesiones pseudotumorales.

Una clasificación más reciente de los tumores tiroideos elaborada por la OMS (12) en 2004, divide a los carcinomas tiroideos en cuatro grupos principales: papilar, folicular, medular e indiferenciado o anaplásico. También reconoce la existencia de un carcinoma pobremente diferenciado como una categoría intermedia entre los carcinomas diferenciados y el anaplásico y los tumores oncócitos (de células de Hürthle u oxifílicos) que tradicionalmente se han incluido en los carcinomas foliculares.

A continuación, en la tabla 6, se detalla la última clasificación histopatológica de los tumores tiroideos de la OMS descrita en el 2017:

Tabla 6. Clasificación histológica de los tumores tiroideos (13).

<ol style="list-style-type: none"> 1. Adenoma folicular 2. Neoplasia (tumor) trabecular hialinizante 3. Otros tumores tiroideos encapsulados con patrón folicular <ul style="list-style-type: none"> • Tumor folicular de potencial maligno incierto • Tumor bien diferenciado de potencial maligno incierto • Neoplasia tiroidea folicular no invasiva con núcleos de tipo papilar (NIFTP) 4. Carcinoma papilar <ul style="list-style-type: none"> • Variantes: microcarcinoma papilar, encapsulada, folicular (infiltrativa vs encapsulada con invasión, difusa/multinodular, macrofolicular), sólida/trabecular, esclerosante difusa, células altas, células columnares, cribiforme-morular, células en clavo (<i>hobnail</i>), con estroma de tipo fascitis, oncocítica, células fusiformes, células claras y tipo Warthin 5. Carcinoma folicular <ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma folicular mínimamente invasivo (sólo invasión capsular) • Carcinoma folicular encapsulado angioinvasivo • Carcinoma folicular ampliamente invasivo 6. Tumores de células de Hürtle <ul style="list-style-type: none"> • Adenoma de células de Hürtle • Carcinoma de células de Hürtle 7. Carcinoma pobremente diferenciado 8. Carcinoma anaplásico (indiferenciado) 9. Carcinoma escamoso 10. Carcinoma medular 11. Carcinoma mixto de células foliculares y medular 12. Carcinoma mucoepidermoide 13. Carcinoma mucoepidermoide esclerosante con eosinofilia 14. Carcinoma mucinoso 15. Timoma ectópico 16. Tumor epitelial fusiforme con diferenciación de tipo timo (SETTLE) 17. Carcinoma con diferenciación de tipo timo (ITET/CASTLE) 18. Tumores estromales y mesenquimales 19. Tumores hematológicos 20. Tumores de células germinales
--

Esta última clasificación, ha incluido nuevas categorías para dividir los diferentes tipos tumorales. La nueva nomenclatura se basa fundamentalmente en cambios morfológicos y genéticos (14). En un enfoque pragmático, se ha propuesto denominar tumor folicular de potencial maligno incierto a los nódulos tiroideos encapsulados con patrón folicular y dudosa invasión vascular y/o capsular. También recomienda el diagnóstico de neoplasia

tiroidea folicular no invasiva con rasgos nucleares de tipo papilar (NIFTP) para designar a aquellos casos neoplasias foliculares encapsuladas con núcleos típicos de CP sin invasión (13).

Las diferencias fundamentales con respecto a la anterior del 2004, son las siguientes:

- Nueva variante histológica en cáncer papilar: *hobnail* o células en clavo. Muy infrecuente 0,2-1,2%.
- Nueva entidad excluida del cáncer papilar: neoplasia folicular no invasiva con rasgos nucleares tipo papilar (NIFTP).
- El carcinoma folicular de tiroides (CFT) lo clasifica en 3 grupos.
- Tumores de células de Hürthle como grupo independiente y clasificado en 3 grupos.

Además de la ATA, la OMS (13) recomienda utilizar el algoritmo diagnóstico de Turín para el diagnóstico de carcinoma pobremente diferenciado que permitirá diferenciarlo del CPT sólido y CFT altamente invasivo. A esto hay que añadirle que considera importante informar de la presencia de > 10% de áreas pobremente diferenciadas por su relación con el pronóstico. Así mismo, recomienda que se especifiquen las variantes histopatológicas de pronóstico desfavorable. Estas son:

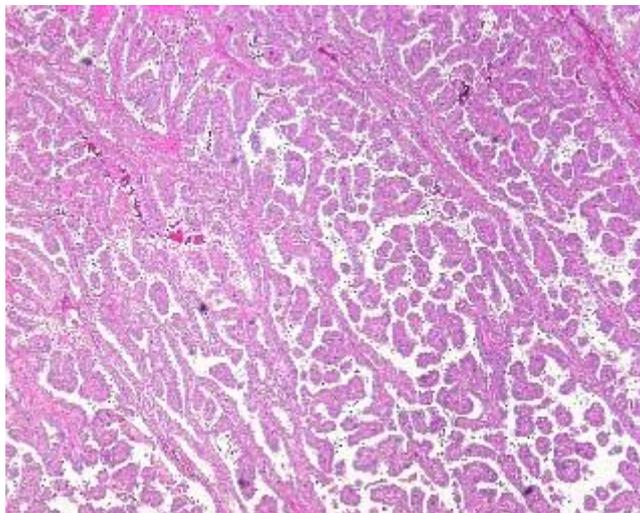
- CP de células altas.
- CP de células columnares.
- CP de células en clavo (*hobnail variant*).
- Carcinoma folicular altamente invasivo.
- Carcinoma pobremente diferenciado.

A continuación, se describe la forma más frecuente de cáncer de tiroides:

CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES

Es el carcinoma más frecuente dentro de las neoplasias malignas del tiroides, su frecuencia es de, aproximadamente, un 80% del total de los cánceres tiroideos. Es más frecuente en las mujeres y se suele presentar en la tercera y la cuarta década de la vida (7). Es el tipo de CT en el que más ha aumentado la incidencia en los últimos años, debido tanto a un aumento del número de microcarcinomas como de su variante folicular (12). Se define como un tumor de estirpe epitelial que muestra diferenciación celular folicular y se caracteriza por la formación de papilas y/o alteraciones nucleares características (Figura 5).

Figura 5. Patrón histológico clásico del carcinoma papilar.



Es una neoplasia invasiva de bordes mal definidos, aunque puede presentar una cápsula firme, así como calcificaciones e incluso metaplasia ósea.

Las características nucleares incluyen: aumento del tamaño, forma oval, superposición, aclaramiento de la cromatina (vidrio esmerilado), contorno irregular, hendiduras longitudinales (grano de café) y pseudoinclusiones intranucleares. Una estructura clásicamente asociada al carcinoma papilar son los cuerpos de psamoma. Se encuentran en torno al 40-50% de los casos y son calcificaciones redondeadas con laminaciones concéntricas (15).

La invasión de estos tumores es hacia el sistema linfático, con una alta incidencia de metástasis linfáticas regionales que pueden oscilar entre el 50-90% (10). Esta característica conlleva, además, una elevada tendencia a la multifocalidad (21-46%) y bilateralidad, que son considerados como factores de mal pronóstico o recidiva.

Las variantes histológicas se definen según las características celulares, su comportamiento biológico y pronóstico (Tabla 7). La variante más frecuente y de mejor pronóstico corresponde a la variante folicular del carcinoma papilar (Figura 6).

Figura 6. Variante folicular del carcinoma papilar

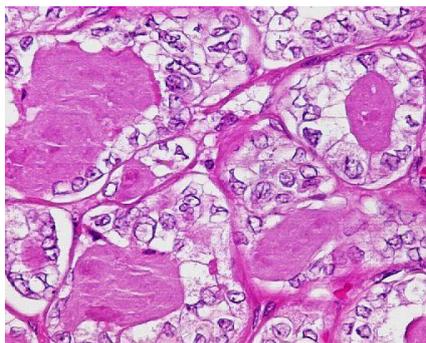


Tabla 7. Variantes histológicas del carcinoma papilar de tiroides (Guía AEC) (7).

Tipo histológico/ frecuencia	Características orientativas principales
Encapsulado/8-13,8%	Tasa de supervivencia superior a la del CP convencional y se aproxima al 100%.
Folicular	Pronóstico similar al del CP convencional.
Células claras o clásico	Pronóstico similar al del CP convencional.
Células altas/4-13%	La extensión extratiroidea y la adhesión a estructuras cervicales es frecuente y las metástasis a distancia aparecen en mayor proporción que en otras variedades de carcinoma papilar. La tasa de recidiva también está aumentada.
Células columnares	Infrecuente, asociado a metástasis tempranas, gran agresividad y muerte precoz.
De esclerosis difusa / 1,6-5,7%	Con peor pronóstico que el CP convencional.
Sólido o trabecular	Infrecuente. Tendencia al crecimiento extratiroideo y a provocar metástasis pulmonares.

En los últimos años ha habido un aumento del diagnóstico de lo que se define como microcarcinoma papilar de tiroides (MPT) que, según la clasificación de la OMS, es una lesión de ≤ 10 mm en su diámetro máximo (11) alcanzando una incidencia de hasta un 73% en algunas series (15). Su desarrollo, al igual que otros carcinomas y adenomas tiroideos, es un proceso gradual de desdiferenciación de las células foliculares normales con eventual transformación en carcinomas.

1.4 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

En la actualidad, se considera que el paciente que presenta cáncer papilar de tiroides, debe ser tratado de forma multidisciplinar y que las decisiones terapéuticas deben de ser tomadas de forma coordinada entre cirujanos, oncólogos, endocrinólogos y médicos nucleares.

Según la última versión de la ATA (6), el objetivo de aplicar un correcto tratamiento en el cáncer de tiroides debe de tener en cuenta los siguientes puntos:

- 1) La resección quirúrgica debe de ser lo más completa posible, incluyendo la resección de los ganglios y la presencia de metástasis y teniendo en cuenta que la recidiva y persistencia de la enfermedad, tiene lugar por la presencia de adenopatías no detectadas en las pruebas diagnósticas preoperatorias.
- 2) Reducir la morbilidad asociada al tratamiento. La extensión de la cirugía y la experiencia del cirujano, son los factores más importantes para reducir el riesgo.
- 3) Realizar una correcta estadificación de la enfermedad. La correcta adecuación del estadio de la enfermedad permite realizar un correcto pronóstico y tratamiento, así como ayudar a decidir el seguimiento de cada paciente.
- 4) Asociar el tratamiento con radioyodo cuando esté indicado.
- 5) Permitir una vigilancia y exacto control a largo plazo para detectar la recidiva de la enfermedad.

El tratamiento del cáncer de tiroides, conlleva inicialmente el planteamiento de la estrategia quirúrgica (extensión de la cirugía) con base en la estadificación preoperatoria, la valoración de aplicar o no el tratamiento adyuvante con radioyodo, así como el uso de la terapia hormonal supresora con hormona tiroidea. Otros tratamientos como quimioterapia y radioterapia no son de uso habitual en el CPT quedando restringidos a otros CT.

1.4.1 Nomenclatura

El tratamiento inicial del paciente con CPT debe iniciarse con el tratamiento quirúrgico. Los diversos tipos de intervención quirúrgica sobre la glándula tiroides se definen de la siguiente manera según la guía de la *British Thyroid Association* (BTA)(16):

1. Lobectomía o hemitiroidectomía: resección total de un lóbulo tiroideo o del istmo.
2. Lobectomía casi total: lobectomía dejando un remanente de tejido tiroideo de 1 gramo para evitar lesionar el nervio recurrente.

3. Tiroidectomía casi total: resección extracapsular total de un lóbulo e istmectomía, con resección del lóbulo piramidal, dejando menos de 1 gramo de la porción externa del lóbulo contralateral.
4. Tiroidectomía total: resección de ambos lóbulos tiroideos, lóbulo piramidal e istmo.

La BTA también aconseja no utilizar términos como tiroidectomía subtotal o lobectomía subtotal, por considerarlos imprecisos para saber el remanente de tejido tiroideo que se ha dejado.

Compartimento lateral del cuello (figura 7):

Nivel I: ganglios submentonianos y submandibulares.

Nivel II: ganglios de la cadena cervical profunda desde la base del cráneo hasta el nivel del hioides. El nervio espinal accesorio lo divide en IIa (medial) y IIb (lateral).

Nivel III: ganglios de la cadena ganglionar profunda desde el hioides hasta el cartílago cricoides.

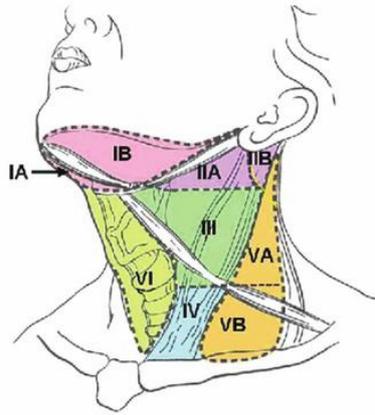
Nivel IV: ganglios de la cadena cervical profunda desde el cricoides hasta la clavícula.

Nivel V: ganglios del triángulo posterior subdividido por el cartílago cricoides en Va (superior) y Vb (inferior). El Va guarda íntima relación anatómica con el nervio espinal accesorio.

Compartimento central del cuello:

Niveles VI y VII: ganglios prelaríngeos, pretraqueales y paratraqueales entre el hueso hioides por arriba, la arteria innominada inferiormente y lateralmente hasta las arterias carótidas (17).

Figura 7. Niveles ganglionares del cuello (17).



También se definen las estructuras cervicales que deben incluirse en las distintas disecciones ganglionares del cuello:

Disección del compartimento central:

Incluye linfadenectomía de los niveles ganglionares VI y VII.

Disección cervical selectiva:

Cualquier tipo de linfadenectomía cervical de los niveles I-V, donde se conservan el nervio espinal accesorio, la vena yugular interna y el músculo esternocleidomastoideo y uno o más grupos ganglionares pertenecientes a dichos niveles.

Disección cervical radical:

Linfadenectomía de los niveles I-V incluyendo el músculo esternocleidomastoideo, la vena yugular interna, el nervio espinal, los ganglios parafaríngeos, paratraqueales y el mediastino superior. Actualmente rara vez se indica en el tratamiento del cáncer de tiroides.

Disección cervical radical modificada (MRND)

Linfadenectomía de los niveles I-V preservando algunas de las siguientes estructuras:

- MRND tipo I: con preservación del nervio espinal accesorio.
- MRND tipo II: con preservación del nervio espinal y de la vena yugular interna.
- MRND tipo III (funcional): con preservación del nervio espinal, vena yugular interna y músculo esternocleidomastoideo.

A continuación, se detallan las opciones de tratamiento quirúrgico en el cáncer papilar de tiroides.

1.4.2 Tiroidectomía

La BTA (16) recomienda realizar una tiroidectomía total en los tumores > 4 cm o tumores de cualquier tamaño asociado a algunas de las siguientes características: enfermedad multifocal, bilateralidad, afectación extratiroidea, enfermedad familiar o ante la presencia de adenopatías metastásicas o metástasis a distancia.

En los pacientes con tumores > 1 cm y \leq de 4 cm con antecedente de radiación como único factor de riesgo, recomienda tomar una decisión basándose en una serie de datos personalizados según el paciente.

También aconsejan seguir estas directrices en pacientes con tumores unifocales de entre 1 y 4 cm de diámetro mayor, edad inferior a 45 años, sin afectación extratiroidea, sin antecedentes de enfermedad familiar, sin adenopatías metastásicas ni a distancia y sin invasión vascular.

En la última revisión de la guía ATA (6), se recomienda la realización de tiroidectomía total en los siguientes casos: tumores de > 4 cm, o con extensión extratiroidea macroscópica (T4 clínica), y enfermedad metastásica ganglionar (N1) o a distancia (M1). En pacientes de bajo riesgo, es decir, con cáncer de tiroides > 1 cm y < 4 cm sin extensión extratiroidea, y sin evidencia de metástasis ganglionares (N0), el procedimiento quirúrgico puede ser tanto tiroidectomía total como lobectomía. Sin embargo, un estudio reciente (18), ha evaluado la supervivencia global y el riesgo de muerte en relación con la extensión de la cirugía en pacientes de bajo riesgo. Los autores concluyeron que resulta insuficiente la lobectomía en estos pacientes al asociarse a una menor supervivencia global.

La *European Thyroid Association* (ETA) (19) establece que los carcinomas diferenciados de tiroides > 1 cm deben tratarse con tiroidectomía total o casi total. La realización de una cirugía radical de inicio tiene un impacto favorable sobre la supervivencia a largo plazo en los pacientes considerados de alto riesgo, así como en la recidiva en los pacientes considerados de bajo riesgo.

1.4.3 Disección ganglionar cervical

1) Compartimento central (DCC)

En la cirugía del CPT se encuentran metástasis ganglionares en el compartimento central hasta en un 60% de los pacientes (24).

Según la ETA (19), la disección del compartimento central solo debe realizarse cuando es terapéutica es decir, cuando hay evidencia pre o intraoperatoria de metástasis ganglionares, puesto que se consigue un impacto favorable sobre la supervivencia en los pacientes de alto riesgo y sobre la recidiva en los de bajo riesgo al realizar una cirugía radical. Estas mismas directrices se postulan en la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) (17), que recomienda la disección del compartimento central sólo si se identifican ganglios afectados en esta área.

Respecto a la disección central profiláctica, no existe evidencia de sus beneficios, aunque sí permite realizar una mejor estadificación y facilita un correcto seguimiento.

La guía ATA (6) establece que la disección del compartimento central debe ser terapéutica en todos los pacientes con ganglios afectados y profiláctica en aquellos pacientes con tumores avanzados (T3 o T4) o ganglios laterales afectados (N1b), pero no en los tumores pequeños (T1 y T2) ni en los no invasivos. De esta forma se logra una mayor supervivencia y una reducción del riesgo de recidiva en tumores avanzados.

La BTA (16) establece que no es recomendable realizar la DCC en pacientes sin evidencia pre o intraoperatoria de afectación ganglionar metastásica (DCC profiláctica), cuando además se cumplen algunos de los siguientes criterios: CPT variante clásica, <45 años, tumor unifocal, ≤ 4 cm y sin datos ecográficos de extensión extra-tiroidea. Sin embargo, existe controversia sobre la realización de la disección central profiláctica en aquellos pacientes considerados de alto riesgo; multifocales y con afectación extratiroidea.

El principal punto de controversia que existe en la actualidad, es sobre la necesidad de realizar o no la DCC profiláctica, especialmente en los tumores pequeños. Algunos autores (20) se postulan a favor de realizarla, independientemente del tamaño tumoral, basándose en la elevada frecuencia de metástasis ganglionares, su posible impacto en la tasa de recidiva y supervivencia, la mejora de efectividad de la terapia con radioyodo, y para mejorar la estadificación, siempre que sea realizada por cirujanos expertos para no aumentar la morbilidad.

2) Compartimento lateral

Hoy en día, existe consenso general sobre las indicaciones de realizar una disección del compartimento lateral: evidencia de adenopatías patológicas detectadas bien en la exploración física mediante ecografía cervical y confirmadas mediante estudio anatomopatológico una vez realizada PAAF o BAG.

La ATA en 2012 declaró que la realización de una disección ganglionar profiláctica del compartimento lateral del cuello en el CDT no está justificada (21). El vaciamiento profiláctico de esta zona no ha demostrado mejorar la supervivencia, por lo que se realiza siempre de forma terapéutica cuando hay afectación ganglionar laterocervical clínica comprobada, por citología, por biopsia o por niveles elevados de tiroglobulina en el aspirado ganglionar. Las guías japonesas, en cambio, son la únicas que recomiendan su

disección profiláctica porque disminuyen el riesgo de recidiva ganglionar y mejora la supervivencia libre de enfermedad (22).

La BTA (16) publica que no existe evidencia científica para recomendar la disección lateral de cuello profiláctica, y que no está clara la ventaja de su realización incluso cuando existen ganglios positivos para metástasis en el compartimento central.

1.5 ESTRATIFICACIÓN PARA RIESGO DE MORTALIDAD

Existen distintas clasificaciones para la estratificación del cáncer de tiroides descritas en la literatura (16).

Tras la cirugía, los pacientes se clasifican de acuerdo a dos criterios: la mortalidad que queda definida por la clasificación TNM según la *International Union Against Cancer/American Joint Committee on Cancer* UICC/AJCC (23); y por otro lado el riesgo de recidiva. De esta forma se establece el pronóstico del paciente, el tratamiento complementario en caso de requerirlo y el seguimiento posterior.

De todos los sistemas de estadificación propuestos (EORTC, AGES, MACIS, SAG, AMES...) varios estudios han demostrado que el sistema TNM de la AJCC/UICC y la puntuación MACIS son los más predictivos (24). No obstante, no incluyen datos como variantes histológicas, perfil molecular o efectividad del tratamiento inicial.

La 8ª y última edición del sistema TNM para el cáncer de tiroides de estirpe folicular, queda recogido en la tabla 8.

Tabla 8. Sistema de clasificación TNM para el carcinoma tiroideo diferenciado (23).

<p>T: Características del tumor</p>	<p>T0: no evidencia de tumor primario.</p> <p>T1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • T1a: tumor ≤ 1 cm en su diámetro mayor, limitado al tiroides. • T1b: tumor >1 cm, pero ≤ 2 cm en su diámetro mayor, limitado al tiroides. <p>T2: tumor >2 cm, pero no >4 cm en su diámetro mayor, limitado al tiroides.</p> <p>T3:</p> <ul style="list-style-type: none"> • T3a: tumor >4 cm en su diámetro mayor, limitado al tiroides. • T3b: tumor de cualquier tamaño con extensión extratiroidea que invade músculos esternohioideo, esternotiroideo, tiroideo u omohioideo. <p>T4:</p> <ul style="list-style-type: none"> • T4a: tumor de cualquier tamaño extendido más allá de la cápsula tiroidea para invadir el tejido subcutáneo, la laringe, la tráquea, el esófago o el nervio laríngeo recurrente. • T4b: tumor que invade la fascia prevertebral o encierra la arteria carótida o los vasos mediastínicos. Todos los carcinomas anaplásicos se consideran T4.
<p>N: metástasis ganglionares</p>	<p>Nx: los ganglios regionales no pueden ser evaluados.</p> <p>N0: ausencia de metástasis ganglionares regionales.</p> <ul style="list-style-type: none"> • N0a: uno o más ganglios linfáticos benignos citológicos o histológicamente confirmados. • N0b: sin evidencia radiológica ni clínica de metástasis ganglionares regionales <p>N1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • N1a: metástasis hasta el nivel VI o VII (pretraqueal, paratraqueal y prelaríngeo). • N1b: metástasis unilaterales, bilaterales o contralaterales (niveles I, II, III, IV o V) o ganglios linfáticos retrolaringeos.
<p>M: Metástasis a distancia</p>	<p>Mx: las metástasis a distancia no pueden ser evaluadas.</p> <p>M0: sin metástasis a distancia.</p> <p>M1: presencia de metástasis a distancia.</p>

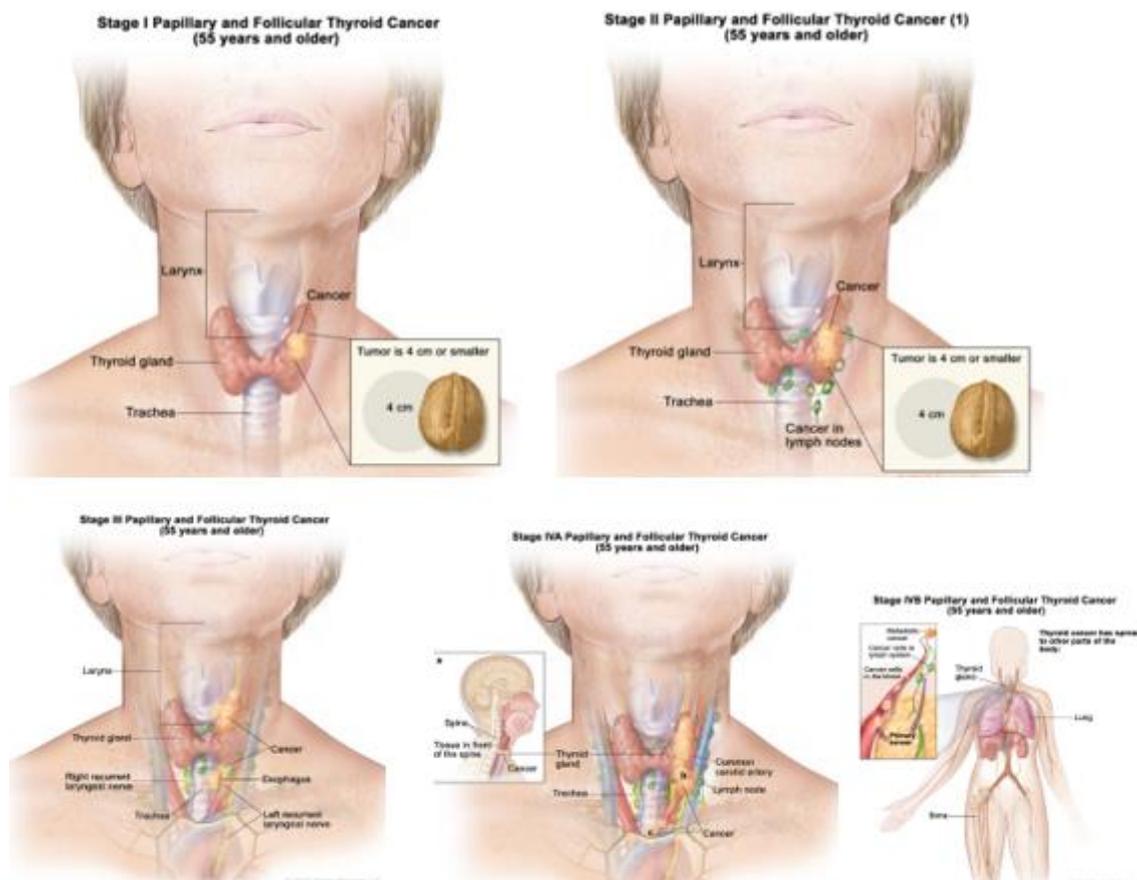
INTRODUCCIÓN

El Sistema TNM permite, además, clasificar a los pacientes en estadios pronósticos según la edad, con límite de 55 años (tabla 9, figura 8). Define un grupo de bajo riesgo (estadios I y II) para los menores de 55 años y todos los mayores de 55 años que además presenten extensión extratiroidea, afectación de la cápsula, vascular o linfática, adenopatías o metástasis a distancia. Éstos últimos quedarán clasificados como de alto riesgo (estadios III y IV) (6). Sin embargo, solamente describe el riesgo de mortalidad y no de recidiva de la enfermedad, además de no modificarse ni variar con la propia evolución del paciente.

Tabla 9. Estratificación del cáncer diferenciado de tiroides (25).

Edad en el momento del diagnóstico < 55 años			
Estadio I	Cualquier T	Cualquier N	M0
Estadio II	Cualquier T	Cualquier N	M1
Edad en el momento del diagnóstico ≥55 años			
Estadio I	T 1	N0/NX	M0
	T 2	N0/NX	M0
Estadio II	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3a/T3b	Cualquier N	M0
Estadio III	T4a	Cualquier N	M0
Estadio IVA	T4b	Cualquier N	M0
Estadio IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1

Figura 8. Clasificación TNM (23).



Esta 8ª y última edición, publicada en el año 2017, difiere de la anterior publicada en el año 2009 en varios aspectos. Las principales diferencias entre ambas ediciones serían (26):

1. El límite de edad utilizado para la estadificación ha aumentado de 45 a 55 años al momento del diagnóstico.
2. La extensión extratiroidea detectada solo en el examen histológico se ha eliminado de la definición de T3 y, por lo tanto, no tiene impacto en la categoría T ni en la etapa general.
3. La enfermedad N1 ya no es importante en un paciente hasta la etapa III. Si tiene <55 años de edad en el momento del diagnóstico, N1 es estadio I. Si ≥ 55 años de edad, N1 es estadio II.
4. T3a es una nueva categoría para tumores > 4 cm confinados a la glándula tiroides.
5. T3b es una nueva categoría para tumores de cualquier tamaño que demuestran una extensión extratiroidea macroscópica de la musculatura cervical (músculos esternohioideo, esternotiroideo, tirohioideo u omohioideo).

6. Los ganglios linfáticos del nivel VII, previamente clasificados como ganglios linfáticos laterales del cuello (N1b), se reclasifican como ganglios linfáticos centrales del cuello (N1a) para ser más anatómicos y porque el nivel VII presenta dificultades significativas de codificación para los clínicos e investigadores.

7. La presencia de metástasis a distancia en pacientes mayores se clasifica como enfermedad en estadio IVB en lugar de enfermedad en estadio IVC.

1.6 ESTRATIFICACIÓN PARA RIESGO DE ENFERMEDAD PERSISTENTE O RECURRENTE

Dentro de las novedades sobre la estratificación del riesgo inicial de la nueva guía ATA (6), las variables pronósticas añadidas son el estado mutacional y la extensión de la afectación ganglionar.

Como se verá en apartados posteriores, diferentes estudios han reconocido el impacto pronóstico negativo de la mutación del gen BRAF V600E con respecto al riesgo de recidiva, sobre todo en aquellos pacientes con afectación ganglionar, estadios avanzados o edad superior a 45 años. Igualmente, si se tiene en cuenta la mutación del promotor TERT, la mejora de la estratificación de riesgo de recidiva es aún mayor. Se ha visto que de forma aislada disminuye la supervivencia libre de enfermedad y asociado a BRAF, aumenta el riesgo de recidiva.

Con respecto a la afectación ganglionar:

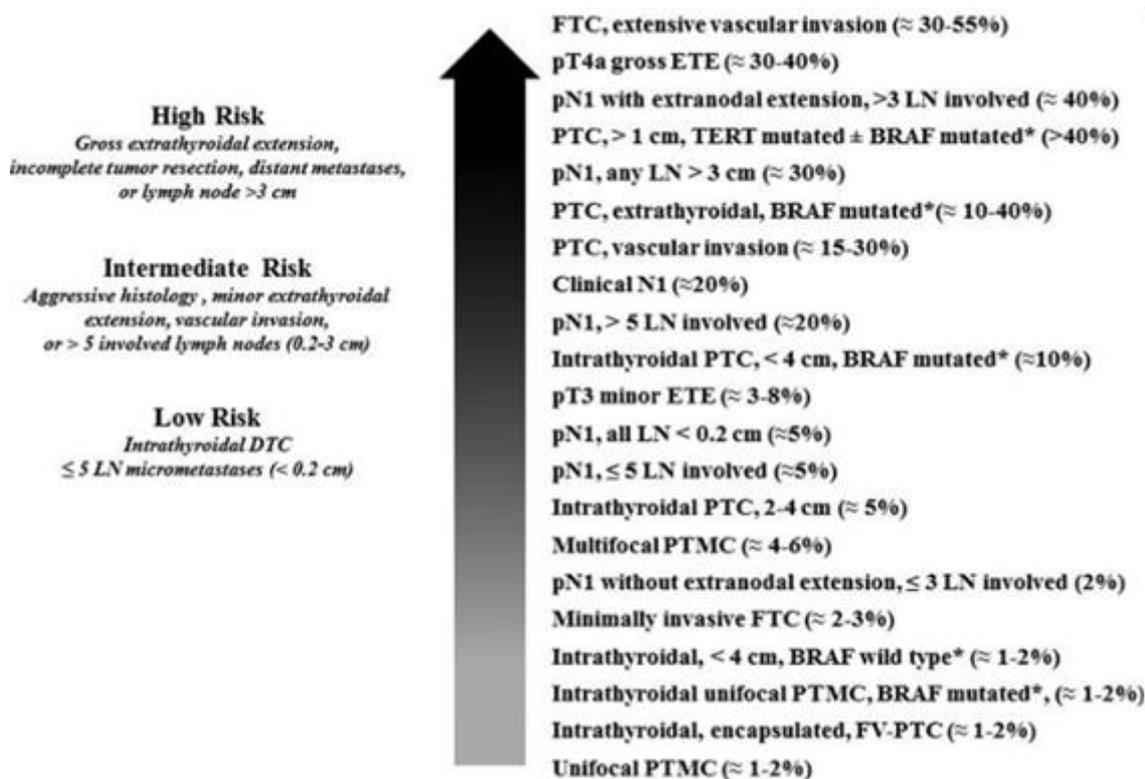
- Los pacientes con micrometástasis pasan al grupo de riesgo bajo.
- Los pacientes con afectación ganglionar clínica pasan a ser de riesgo alto de recidiva.
- La variante folicular encapsulada intratiroidea pasa a ser de bajo riesgo.
- Los pacientes con tumores pT1 o T2 con BRAF mutado o microcarcinomas multifocales con extensión extratiroidea y BRAF mutado se consideran de riesgo intermedio.

Tabla 10. Clasificación inicial del riesgo de recurrencia según la ATA (6).

Bajo riesgo:	<p>Cáncer papilar de tiroides (con todo lo siguiente):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sin metástasis locales o distantes. • Se ha resecado todo el tumor macroscópico. • No hay invasión tumoral de los tejidos o estructuras locorregionales. • El tumor no tiene histología agresiva (p. ej., Células altas, variantes de clavos, carcinoma de células columnares). • Si se administra ¹³¹I, no hay focos metastásicos fuera del lecho tiroideo en la primera TAC postratamiento. • Sin invasión vascular. • N0 clínica o ≤5 micrometástasis N1 patológicas (<0.2 cm en la dimensión más grande) variante folicular intratiroidea encapsulada de cáncer papilar de tiroides. • Cáncer de tiroides folicular intratiroideo bien diferenciado sin invasión capsular y vascular nula o mínima (<4 focos). • Microcarcinoma papilar, intratiroideo, unifocal o multifocal, incluido BRAF V600E mutado (si se conoce).
Riesgo intermedio:	<ul style="list-style-type: none"> • Invasión microscópica de los tejidos blandos peritiroideos, incluidos microcarcinomas multifocales con BRAF mutado. • Captación de ¹³¹I fuera del lecho tiroideo después de la ablación. • Afectación de más de 5 adenopatías siempre que sean menores de 3 cm. (N1). • Tumor con histología agresiva: células altas, células columnares y variante hobnail. • CPT con invasión vascular del tumor.
Alto riesgo:	<ul style="list-style-type: none"> • Invasión macroscópica. • Resección quirúrgica incompleta del tumor. • N1 con cualquier adenopatía > de 3 cm. • Carcinomas foliculares con invasión vascular extensa. • Presencia de metástasis a distancia. • CPT ampliamente invasivo.

Esta nueva clasificación en contraste con la anterior guía ATA del 2009, es más individualizada y se percibe más como una valoración continua desde la situación de menor riesgo de recidiva (1-2%) hasta la más desfavorable, con un riesgo superior al 40% (tabla 10, figura 9).

Figura 9. Riesgo de enfermedad persistente o recurrente en pacientes sin evidencia de enfermedad estructural tras terapia inicial (6).



1.6.1 Estratificación dinámica de riesgo

Los sistemas de estratificación preoperatorios son útiles para determinar la estrategia terapéutica y el seguimiento inicial. Sin embargo, ninguno puede utilizar datos evolutivos de la enfermedad o de respuesta terapéutica. Es por ello, que autores como *Tuttle et cols.* (27) promueven la utilización de la estratificación dinámica del riesgo en el carcinoma diferenciado de tiroides, y tiene en cuenta la respuesta al tratamiento para modificar las predicciones de riesgo de recidiva iniciales. Esta idea de la estratificación dinámica tiene su fundamento en el manejo individualizado del cáncer de tiroides que propone la última guía de la ATA (6) que postula un sistema de clasificación basado en características clinicopatológicas que podría ayudar a mejorar la valoración pronóstica ya que informa del riesgo de recidiva o persistencia de la enfermedad, fundamental para decidir la actitud terapéutica. De este modo además de establecer el pronóstico, ayuda a la toma de decisiones sobre la terapia adyuvante con ^{131}I , el grado de supresión de la TSH necesario y la frecuencia y tipo de seguimiento posterior. En definitiva, tiene en cuenta la modificación que puede suceder tanto del riesgo de recidiva como el de mortalidad en función del curso de la enfermedad. Así, Podemos reclasificar a los pacientes en cuatro categorías:

Respuesta excelente:

- No hay evidencia clínica, ni bioquímica (Tg con LT4 indetectable, estimulada tras TSHrh < 1 ng/ml) ni estructural de la enfermedad. Presentan un riesgo muy bajo de recidiva (1-4%) y prácticamente nulo de mortalidad a los 5-10 años.

Respuesta bioquímica incompleta:

- Presenta Tg detectable (suprimida: ≥ 1 ng/ml o estimulada: Tg ≥ 10 ng/ml) o aumento en los niveles de anticuerpos antitiroglobulina, sin evidencia de enfermedad estructural. A los 5-10 años aproximadamente el 60% no presentan evidencia de enfermedad (34% espontáneamente), el 23 % se mantiene estable y en el resto se acaba detectando enfermedad estructural. Presentan una tasa muy baja de mortalidad (< 1%).

Respuesta estructural incompleta:

- Enfermedad persistente o metastásica detectada mediante pruebas de imagen o funcionales (no siempre requiere confirmación citológica/histológica). Frecuentemente precisan tratamientos adicionales a pesar de lo cual la mayoría persiste en la misma situación. Presenta mayor tasa de mortalidad a los 5-10 años (11% enfermedad loco-regional y 50% enfermedad metastásica).

Respuesta indeterminada:

- Sin hallazgos específicos ni bioquímicos ni estructurales que permitan clasificar al paciente en las categorías anteriores (Tg suprimida < 1 ng/ml, Tg estimulada < 10ng/ml, Ac antiTg estables o en descenso) sin evidencia de enfermedad con hallazgos en pruebas de imagen no claramente sugestivas de malignidad, pero no completamente normales. Presentan una evolución intermedia entre los de excelente respuesta y respuesta incompleta. Aproximadamente en el 80% las alteraciones se mantienen estables o desaparecen. En el 20% restante se identifica enfermedad estructural en el seguimiento. No obstante, la mortalidad a los 10 años es muy baja, de < 1%.

Por tanto, a la hora de realizar el tratamiento y el seguimiento de un paciente con CPT a largo plazo es importante conocer perfectamente las características del tumor, su riesgo de recidiva inicial, estudiar y reclasificar a los pacientes según la respuesta a los tratamientos realizados y valorar individualmente el riesgo y el beneficio en un equipo multidisciplinar.

2.- BASES MOLECULARES Y GENÉTICAS DEL CÁNCER DE TIROIDES. MUTACIÓN BRAF V600E

2.1 GÉNESIS DEL CÁNCER: CONCEPTOS GENERALES

Los autores Hanahan y Weinberg (28) en el año 2000, definieron las condiciones esenciales para que una célula sea considerada como cancerosa:

- a) Una célula neoplásica tiene que ser autosuficiente en la producción de factores de crecimiento.
- b) Insensible a las señales de inhibición de estos factores.
- c) Evadir la apoptosis.
- d) Potencial para replicarse ilimitado.
- e) Capacidad para la angiogénesis.

Diez años más tarde, asociaron dos condiciones más (29):

- f) Capacidad para reprogramar el metabolismo.
- g) Escape del sistema inmune.

Estas características no se encuentran presentes en las células normales, por lo que todas ellas constituyen el proceso de génesis tumoral.

Desde un punto de vista biológico, el proceso ha sido estudiado y definido desde diferentes perspectivas. En el año 2010, los grandes modelos que explican la génesis del cáncer propuestos en los últimos 100 años se resumieron en 5 (30). Sin embargo, la mayoría de ellos, especialmente los más antiguos, otorgan el papel principal a cambios con base genética que sufre la célula actual. Teorías más recientes ofrecen un protagonismo mayor a la interacción de los factores extrínsecos con la célula diana. En este sentido, *Sonnenschein Soto et al.*, (31) resumen dichos modelos en dos grupos: aquellos centrados en la célula (teoría de la mutación somática) y los basados en la interacción entre célula y entorno (teoría del campo de organización tisular) (10).

El proceso de formación del cáncer debe ser entendido como un conjunto de alteraciones celulares que ocasionarían modificaciones en el ADN celular. Estas alteraciones pueden ser necesarias tanto para la puesta en marcha de la transformación neoplásica como para el mantenimiento y progresión del cáncer. Este “modelo escalonado” o teoría de los múltiples pasos fue propuesto inicialmente en 1954 por *Armintage y Doll et al.*,(32).

Posteriormente, numerosos estudios realizados en cultivos celulares en los que se objetiva la relación de distintos cánceres con la edad de aparición específica, o la demostración de lesiones premalignas intermedias, demuestran la veracidad de dicho proceso.

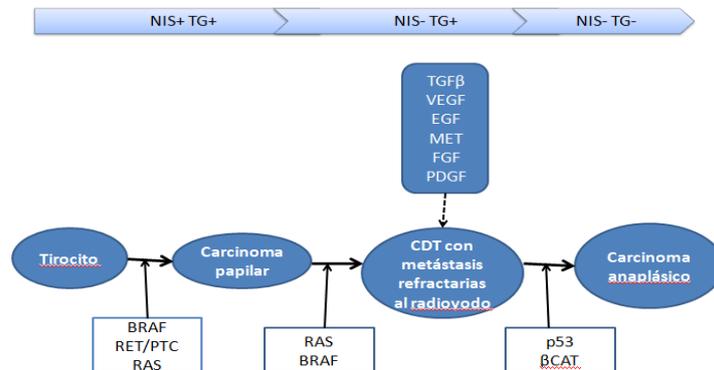
Además, actualmente, se cree que un cierto porcentaje de estos pasos sería común a un gran número de cánceres. Esto explicaría la elevada frecuencia de mutaciones de algunos genes, como el gen RAS (presente en más del 25% de los casos) o el gen de la proteína p53, que podría estar relacionado con el 50% de todos los cánceres humanos (10).

Junto con estas alteraciones genéticas comunes y/o necesarias; existen otras modificaciones específicas de cada tipo particular tumoral que, sumado en conjunto, resultaría una combinación altamente específica no sólo para cada neoplasia, si no para cada cáncer en cada persona que lo sufre. El conocimiento de todos los componentes en una neoplasia concreta es prioritario en la investigación actual ya que supondría una mejora en la terapia oncológica con unos objetivos individuales en el tratamiento para el cáncer.

2.2 GENOMA DEL CÁNCER TIROIDEO

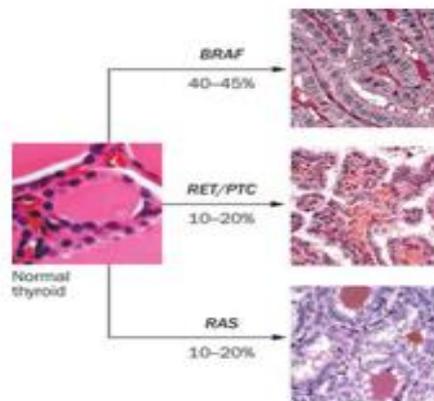
El modelo escalonado ha sido el más ampliamente aceptado para el cáncer papilar de tiroides, en el que el tirocito evolucionaría directamente hacia CPT, a diferencia del carcinoma folicular de tiroides donde existe un paso intermedio de proliferación benigna (33). En este modelo que ilustra la figura 10, el carcinoma papilar que expresa el simportador yodo y sodio (NIS) y tiroglobulina (Tg), es carcinoma diferenciado y aún sensible al tratamiento con yodo radiactivo. La pérdida de la expresión NIS y su posterior evolución, conlleva la aparición de metástasis refractarias al yodo. Finalmente, los carcinomas pobremente diferenciados y anaplásicos, han perdido casi todo su grado de desdiferenciación tiroidea, sin expresar NIS ni Tg siendo su pronóstico muy desfavorable(10).

Figura 10. Modelo escalonado de formación del cáncer en CPT(10).



Dentro del estudio del genoma tiroideo, clásicamente se han descrito 3 genes que conducen el inicio del cáncer tiroideo (figura 11) (34).

Figura 11. Genes del CPT y su frecuencia (34).



- Gen BRAF: entre sus principales características se encuentra su asociación frecuente a la variante clásica y células altas; mayor propensión a la extensión extratiroidea; estadio avanzado en el diagnóstico inicial y alta tasa de recidiva.
- Gen RET/PTC: se asocia a la variante clásica; presentación en gente joven; asociado a exposición a la radiación y metástasis ganglionares frecuentes, así como estadios más precoces en su diagnóstico inicial.
- Gen RAS: se asocia a la variante folicular en el cáncer papilar, tumores encapsulados y más frecuentes las metástasis a distancia que las ganglionares.

Estos tres oncogenes se les considera “drivers” es decir, oncogenes que inician el proceso de génesis del cáncer papilar; mutuamente excluyentes y con diferente comportamiento biológico por lo que producen una serie de consecuencias funcionales diferentes en la célula tumoral (34).

A continuación, se describirá de forma más detallada las características de cada uno de ellos.

2.2.1 Mutación del gen RET

Además de las evidencias histológicas sobre el modelo escalonado tiroideo, el aislamiento del gen RET en 1985 supuso el inicio de las primeras aportaciones importantes que demostraban el nexo entre una alteración genética con el inicio de la transformación neoplásica (35).

El gen RET (REarranged during Transfection) se localiza en el cromosoma 10 y codifica para un receptor de tirosina cinasa, que es una enzima del grupo de proteína quinasas implicadas en la transducción de ciertas señales que regulan la actividad metabólica. Este gen codifica a una proteína presente y necesaria en procesos de maduración de células del sistema nervioso periférico, del desarrollo renal y espermático. Sin embargo, también se encuentra implicado en diversas enfermedades humanas, como la enfermedad de Hirschprung, neoplasia endocrina múltiple (36) o el CPT.

Fusco et al., (37) y *Grieco et al.*, (38) describieron la activación del RET en el CPT. Observaron la fusión de este gen con otro gen, por aquel entonces desconocido, denominado H4, también localizado en el cromosoma 10. A esta fusión se denominó reordenamiento RET/PTC. Posteriormente, se descubrieron nuevas variantes, aunque en todas ellas la región activa de RET se fusiona con diferentes fracciones de este cromosoma 10 o de otros cromosomas, dando lugar a la activación de distintas porciones enzimáticas (39). De las más de 15 variantes descritas, las más frecuentes son RET/PTC1 y RET/PTC3.

Desde este hallazgo, se han realizado numerosos trabajos que demostraban que el reordenamiento genético en células tiroideas era suficiente como para iniciar el proceso de transformación neoplásica hacia CPT (40) (41), considerándose la translocación neoplásica del cromosoma RET como un promotor del inicio del cáncer.

En la actualidad se acepta que su papel queda restringido específicamente al tipo histológico papilar, ya que no ha sido detectado en otras clases de neoplasias tiroideas, como el carcinoma folicular o el carcinoma medular.

RET/PTC se encuentra frecuentemente en microcarcinomas papilares. Por otro lado, la presencia de RET/PTC es suficiente para ocasionar cambios morfológicos característicos de CPT en el núcleo de células foliculares. Además, RET/PTC es más predominante en las formas de CPT bien diferenciadas, como la variante clásica, que en variantes histológicas más agresivas, como el carcinoma pobremente diferenciado y el carcinoma

anaplásico (42). Todo ello lleva a considerar que RET/PTC actúa en los primeros pasos de la transformación tumoral, pero no participa en los eventos posteriores.

Desde su descubrimiento, son numerosos los trabajos que han analizado la incidencia RET/PTC en el CPT, pero se observa gran disparidad de resultados. Así, la frecuencia oscila desde el 2,5 hasta más del 80% según las series estudiadas (43). La heterogeneidad detectada ha sido atribuida a diferentes causas, como factores geográficos, características de los pacientes que configuran las distintas series, variantes histológicas o la metodología empleada.

Otro aspecto controvertido es la utilidad clínica que puede ofrecer RET/PTC puesto que no hay un claro consenso sobre el valor pronóstico de esta alteración. Lo que sí parece claro es que RET/PTC fue la primera alteración genética específica descrita en el CPT y que se le considera un evento precoz en el proceso de formación de este tipo de neoplasias. Su presencia define un patrón histológico de bajo grado de malignidad, aunque puede asociarse a una mayor predisposición de afección ganglionar cervical.

2.2.2 Mutación del gen BRAF

Otro de los hallazgos importantes relacionados con el inicio de la formación del CPT fue el descubrimiento en 2003 de la elevada frecuencia de la mutación del gen de la familia RAF: el gen BRAF (44).

Inicialmente, los genes de la familia RAF (ARAF, BRAF y RAF-1ó CRAF) fueron identificados como oncogenes en diferentes especies animales (45). En el caso del gen BRAF, mutaciones específicas han sido descritas en una gran variedad de tumores humanos: melanomas, cáncer colorrectal, y cáncer de ovario (46), siendo más prevalente en el CPT.

El gen BRAF es una serina-treonina protein-kinasa que regula la vía de señalización intracelular MAPK/ERK, una cascada de señalización implicada en la regulación de la proliferación celular, la diferenciación y la supervivencia en respuesta a señales extracelulares procedentes del factor de crecimiento vasoendotelial (VEGF). BRAF es el más potente activador de esta vía.

La mutación en el CPT es casi exclusivamente debida al cambio puntual de timina por adenosina en el nucleótido 1,796 (T1796A), lo que provoca la sustitución de valina por ácido glutámico en el aminoácido 600 (V600E) llamado previamente V599E (47).

La mutación BRAF representa una alteración genética somática y no es una mutación de línea germinal en el cáncer de tiroides familiar (48). De hecho, un hallazgo sorprendente es su aparición exclusiva en CPT, con una prevalencia que oscila entre el 23 y el 83% según las series (49) (50) y que no se produce en tumores foliculares u otros tipos de tumores tiroideos (51). La alta prevalencia y alta especificidad de BRAF para CPT

sugieren un papel único y fundamental, lo que ha dado lugar a un gran interés en los últimos años sobre la utilidad clínica de esta mutación como un nuevo marcador molecular pronóstico y como objetivo eficaz para el tratamiento de CPT.

2.2.3 Mutación del gen RAS

El protooncogén Ras codifica una proteína de 21 kDa que actúa como transductor de señales de receptores de factores de crecimiento. Las mutaciones del dominio del GTP o de la GTPasa producen un cambio en la secuencia de aminoácidos cuyo resultado es su activación constitutiva. Entre sus muchos efectos reguladores, cabe destacar la acción inhibitoria sobre p27, proteína que regula el ciclo celular por lo que su efecto es una estimulación en la progresión del ciclo de la célula e inhibición de la apoptosis.

La mutación Ras es uno de los trastornos más prevalentes, ya que afecta a un 30% de los cánceres en la especie humana. Se han descrito mutaciones en los tres genes de Ras: H-Ras, K-Ras y N-Ras. Todas ellas fueron las primeras en ser asociadas a carcinomas tiroideos y han sido encontradas en las diversas variedades histológicas del cáncer de dicha glándula. De igual forma que los reordenamientos de PAX8-PPAR7, son mucho más frecuentes en el carcinoma folicular (CFT) y en la variante folicular del CPT, así como en neoplasias tiroideas benignas, mientras que son muy poco frecuentes en el CPT (52). No hay evidencias suficientes de la asociación entre esta mutación y variantes histológicas o evolución clínica; aunque sí se ha descrito una relación con la variante folicular y metástasis a distancia más que metástasis ganglionares (34). Como en el caso de RET/PTC, se considera que es una alteración propia de las etapas tempranas de la génesis de CPT.

2.2.4 Vía MAPK

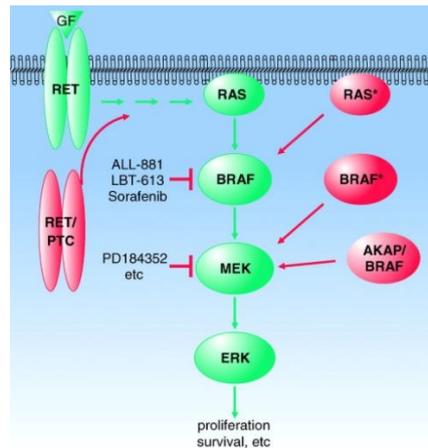
La principal vía molecular de señalización intracelular implicada en el CPT es la vía MAPK / ERK ("vía MAPK"). Como se ilustra en la Fig. 12 (53), juega un papel fundamental en las funciones celulares tales como la proliferación, la diferenciación, la apoptosis y la supervivencia, y, cuando se activa de forma aberrante, la génesis tumoral. A través de ella, se producen, entre otros eventos, reordenamientos específicos en los diferentes genes (42).

Su activación transmite señales desde distintos tipos de receptores de membrana hasta activar factores de transcripción nuclear. La activación fisiológica de esta vía se desencadena por una gran variedad de factores de crecimiento, hormonas y citoquinas a través de sus receptores en la membrana celular.

Una vez iniciada la señal y activados los receptores de membrana, la molécula RAS, una proteína de unión a guanosintrifosfato (GTP), actúa como transductor inicial. RAS se comporta como un interruptor bimodal, con dos estados conformacionales, uno activo y otro inactivo. La conformación activa produce la activación de la MAP-cinasa-cinasa-cinasa, conocida también como RAF. A su vez, RAF activa, mediante fosforilación, la MAP-cinasa-cinasa o MEK. Finalmente, MEK activa la MAP-cinasa o ERK.

Por lo tanto, la estructura básica de MAPK está formada por un módulo de tres cinasas (RAF, MEK y ERK) dependiente de la proteincinasa que se activan de manera secuencial. Mientras que RAF y MEK son de localización citoplásmica, ERK tiene la capacidad de translocarse al núcleo, y ahí puede fosforilar directamente un gran número de factores de transcripción (53).

Figura 12: Ilustración esquemática de la vía MAPK (53).



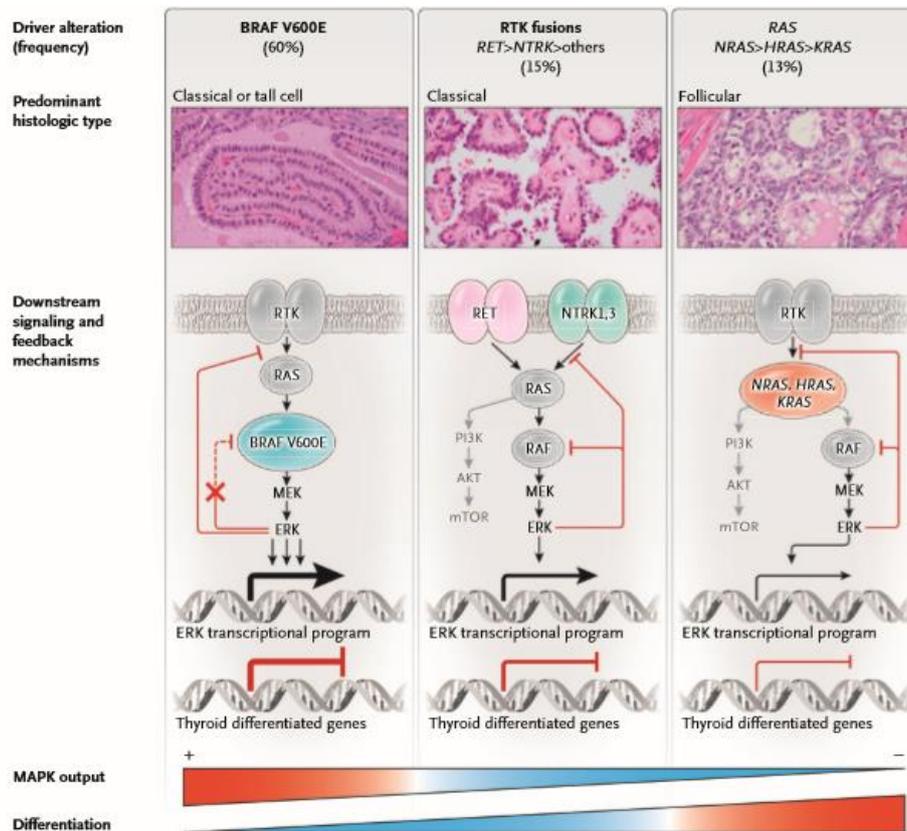
En la última década, se ha podido demostrar que la alteración de la vía MAPK constituye un elemento precoz, y necesario, en el desarrollo del CPT (54). Concretamente, tres elementos de la vía ya han sido implicados en más del 70% de los casos, y se acepta que la desregulación de MAPK es un evento inicial en la génesis del cáncer. Estos elementos son el receptor tirosincinasa RET, la proteína RAS y la cinasa RAF. Dichas alteraciones son mutuamente excluyentes, lo que refuerza la idea de que la aberración de la vía de la cual forman parte es un elemento indispensable para el desarrollo del CPT (54). Así, *Melillo et al.*, (55) han demostrado que las tres moléculas están implicadas en la iniciación del CPT a través de la misma cascada de señalización.

2.2.5 Activación de la vía MAPK

Cada uno de los tres oncogenes citados anteriormente, activan la vía MAPK con una intensidad distinta además de una forma aberrante diferente (figura 13) (56).

- BRAF activa con más intensidad la vía MAPK.
- RAS activa de una forma menos intensa.
- RET/PTC activa con intensidad moderada.

Figura 13. Activación de la vía MAPK por los diferentes oncogenes (56).



Esta intensidad en la activación de la vía de señalización, va a condicionar el grado de dediferenciación tiroidea y, por tanto, el pronóstico de los pacientes.

- BRAF expresa menos los genes de diferenciación tiroidea, especialmente NIS que es parte fundamental para el tratamiento con radioyodo.
- RAS expresa más los genes de diferenciación tiroidea.
- RET/PTC expresa de una forma intermedia los genes de diferenciación tiroidea.

Como se ha comentado anteriormente, de las tres formas identificadas, llamados A-RAF, B-RAF y RAF-1 (o C-RAF), la isoforma B-RAF es la predominante en las células foliculares del tiroides (57). Como hemos visto, RAS se encuentra en la membrana y puede ser activado por factores de crecimiento, hormonas y citocinas. La activación de esta vía produce la fosforilación de BRAF que activa, constitutivamente, ERK e inicia así un gran número de mecanismos celulares implicados en la genesis del cáncer. Algunos de estos mecanismos son (56):

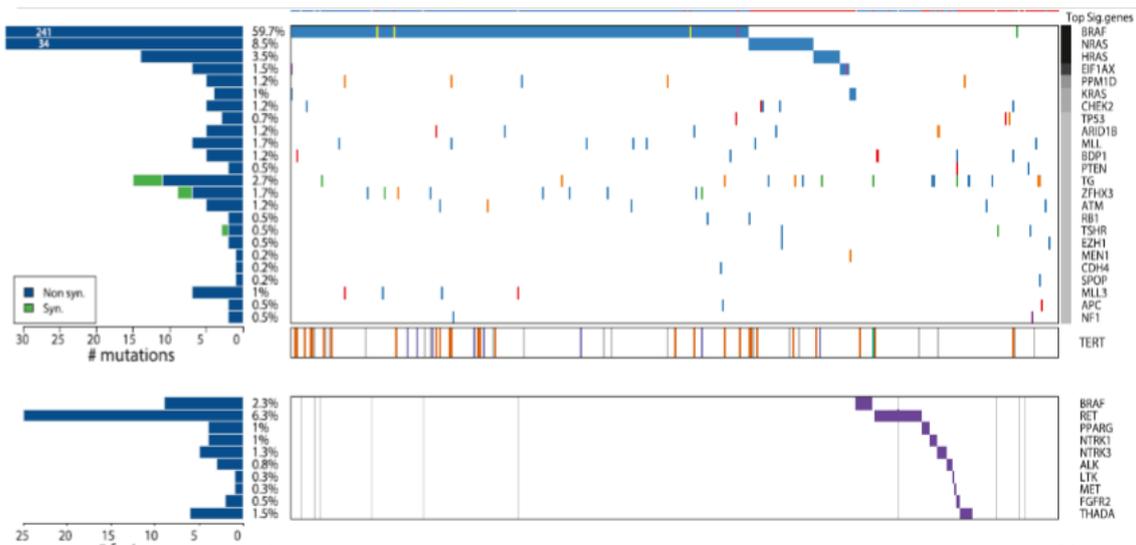
- Metilación aberrante de genes supresores de tumores: TIMP3 (tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-3), DAPK (death-associated protein kinase), SLC5A8, RARβ2 (receptor del ácido retinoico β2).

- Aumento de la expresión de moléculas que favorecen el desarrollo tumoral: VEGF (vascular endothelial growth factor), MMPs (matrix metalloproteinases), NF- κ B (nuclear factor κ B).
- Inhibición de los genes que intervienen en el metabolismo del yodo en las células tiroideas: receptor de TSH, NIS (co-transportador Na/I), tiroglobulina, tiroperoxidasa.

2.2.6 Secuenciación completa del genoma del carcinoma papilar de tiroides

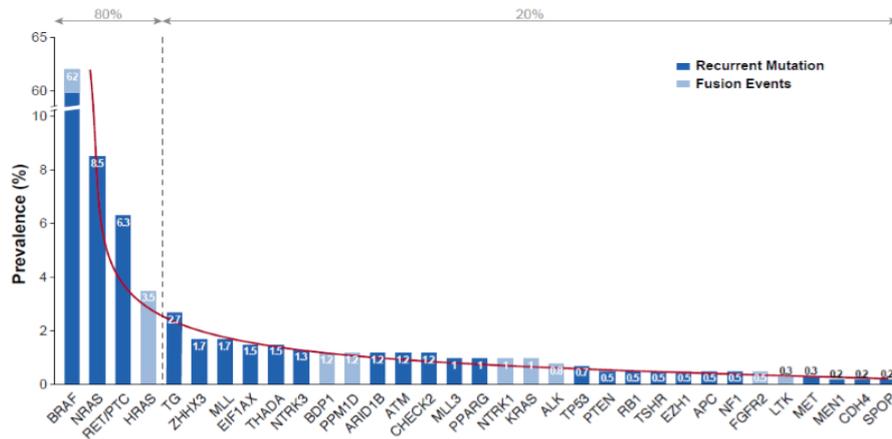
Tras la secuenciación genómica del CPT en 2014 (figura 14) (52), se confirmó que los tres oncogenes citados anteriormente, RAS, BRAF y RET/PTC, eran los principales genes asociados al CPT.

Figura 14. Secuenciación del genoma del CPT (52).



Anteriormente, estos 3 oncogenes correspondían al 80% de los CPT y quedaba un 20% sin conocerse cuál era el gen implicado. Sin embargo, tras la caracterización del genoma del CPT, ahora se conocen la mayoría de los oncogenes que corresponden a ese 20%, y muchos de ellos son genes de baja frecuencia, tal y como se ve en la figura 15 (58).

Figura 15. Genes implicados en el CPT (58).

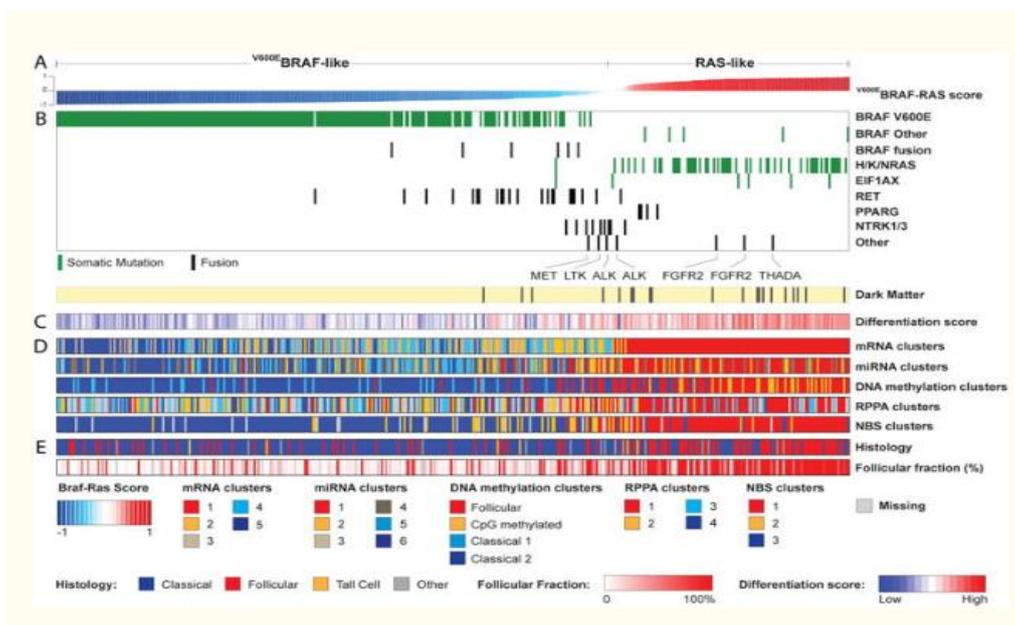


Además de oncogenes, también se han identificado amplificaciones, alteración en el número de copias de DNA, deleciones y mutaciones diferentes que juegan papel de “drivers”, es decir, oncogenes que inician el proceso de la carcinogénesis.

- Nuevas mutaciones del gen BRAF, como, por ejemplo, fusiones en BRAF.
- Nuevos genes en CPT, pero presentes en otros cánceres (TERT, CHEK2, PPM1D).
- Nuevos genes en cáncer, como por ejemplo EIF1AX.

Actualmente, se puede considerar que los carcinomas papilares de tiroides se pueden agrupar en dos tipos diferentes: tumores que presentan patrón BRAF-like o bien RAS-like como se presentan en la figura 16 (52) y en la tabla 11.

Figura 16. Diferencias entre las características de los tumores BRAF-LIKE y RAS-like (52).



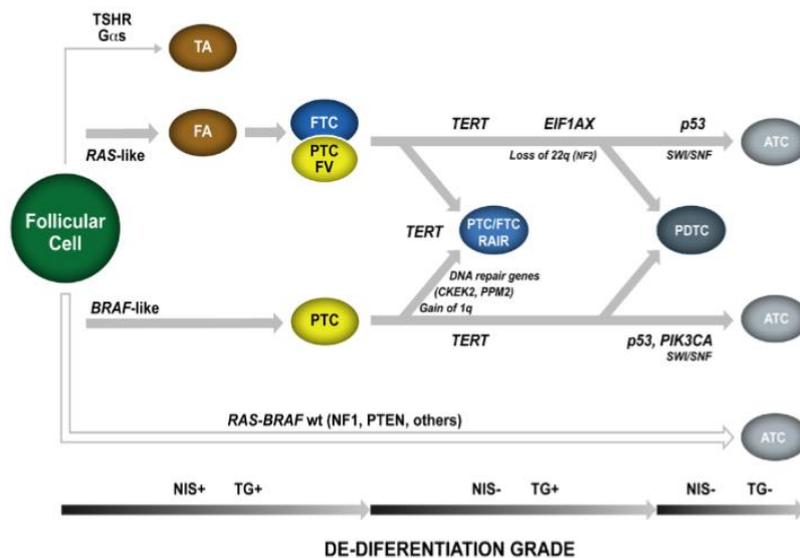
INTRODUCCIÓN

Tabla 11. Diferencias entre las características de los tumores BRAF-like y RAS-like (52).

	Tipo BRAF	Tipo RAS
Activación de la señalización de la vía MAPK	Activación de la señalización intensa	Activación de la señalización baja
Alteraciones genéticas	BRAF V600E, fusiones en RET, fusiones en BRAF	NRAS, HRAS, KRAS, EIF1AX, PAX8/PPAR
Variante histológica asociada	Clásica, células altas	Folicular
Diferenciación	Baja/ heterogénea	Alta
Riesgo de recidiva	Alto	Bajo
Perfil miR	miR-21, miR-146B, miR-204, Mir-221/222 (5 subgrupos)	miR-183-5p, miR-182-5p

Además, *Riesco et al.*, (figura 17) (58) realizaron una propuesta sobre el modelo escalonado de carcinogénesis basado en la secuenciación del genoma del CPT, dividiéndolos en 2 grades grupos: BRAF y RAS. En este modelo, se puede observar que, además de TERT se van acumulando otras mutaciones como p53 o EIFA1X que van a derivar en tumores más avanzados como el anaplásico.

Figura 17. Modelo escalonado de carcinogénesis basado en la secuenciación del genoma (58).



2.2.7 TERT

El mecanismo de reactivación de la telomerasa en el cáncer no había suscitado interés hasta el descubrimiento de mutaciones frecuentes en el promotor del gen de la transcriptasa inversa de telomerasa (TERT). La telomerasa es un complejo de ribonucleoproteína que mantiene la longitud de los telómeros al final de los cromosomas y desempeña un papel clave durante el proceso de desarrollo tumoral. Durante el proceso de investigación de la génesis del cáncer tiroideo, *Liu et col.*, (59) por primera vez en 2013 asociaron la mutación del promotor TERT con el CPT.

Las mutaciones promotoras en el gen TERT que se han descrito recientemente son: C228T y C250T. El porcentaje de estas mutaciones en el cáncer tiroideo es de alrededor del 14% y algo menor en los subtipos bien diferenciados de cáncer de tiroides papilar (10-13%). Sin embargo, aumentan significativamente con el aumento de la agresividad de cáncer de tiroides alcanzando aproximadamente el 40% en los cánceres indiferenciados y anaplásicos (60).

Es un evento tardío, no es un “*driver*” inicial, pero sería clave o esencial para la progresión del cáncer papilar de tiroides, de tal manera que, la presencia de TERT y más si se asocia a la mutación BRAF, producirían recidivas refractarias al tratamiento con ^{131}I (58).

La asociación entre mutaciones de TERT y BRAF, ha sido un foco de investigaciones recientes estando presentes en aquellos tipos de cánceres tiroideos más agresivos con implicaciones pronósticas más desfavorables y mayores recidivas (61). Ya en la última edición de la guía ATA (6), se ha incluido BRAF y TERT para la estratificación dinámica del riesgo como se ha comentado en el apartado anterior.

Por tanto, sería de especial interés desarrollar técnicas diagnósticas futuras que impliquen la identificación de estas dos alteraciones genéticas para reconocer a los pacientes que presentan tumores más agresivos y con peor pronóstico. Además, sería interesante desarrollar estrategias terapéuticas que incluyan el diagnóstico molecular en la toma de decisiones.

2.3 DETECCIÓN PREOPERATORIA DE LA MUTACIÓN BRAF V600E

Para que el diagnóstico molecular sea útil a la hora de planificar el tratamiento, es preciso que la detección de la mutación se realice durante el proceso diagnóstico inicial. Como se ha comentado anteriormente, la mutación BRAFV600E no es germinal sino somática, por lo que no es posible su estudio en células sanguíneas si no que es necesario realizarlo en una muestra del propio tumor. Sin embargo, la disponibilidad en todos los centros del diagnóstico molecular preoperatorio no siempre es asumible.

Una de las principales utilidades de los marcadores moleculares es en el diagnóstico de citologías indeterminadas (Bethesda III y IV) (62).

Hoy en día, existen en el mercado principalmente tres tipos de test genéticos que ayudan a decidir cuáles de los nódulos con citología indeterminada son candidatos a cirugía y cuáles no. Dentro de estos test genéticos, los principales son:

-Panel mutacional” Thyroseq®”: presenta alto VPP por lo que la identificación de un gen mutado indica alta probabilidad de malignidad del nódulo a estudio. Mayor rentabilidad en Bethesda III.

- Clasificador génico “Afirma®”: mayor VPN. Se basa en la búsqueda de expresión de decenas de genes y buscan un perfil asociado a benignidad, por lo que un valor positivo sería indicativo de nódulo benigno. Sin embargo, la extracción de la muestra es más compleja. Presenta mayor rentabilidad en Bethesda IV.

- MicroRNAs: aun no están validados clínicamente, aunque tienen un gran potencial. Muy estables en líquidos biológicos y pueden usarse a partir de una muestra de suero del paciente sin llegar a requerir citología del nódulo.

Los paneles de diagnóstico genético han ido evolucionando a lo largo de los años, de tal manera que en 2004 solamente era posible el diagnóstico de BRAF; y ya en 2015 con la segunda versión de Thyroseq® se pueden analizar hasta 56 genes. La última versión, ha sido validada recientemente con el estudio de 5 tipos de alteraciones diferentes en 112 genes (63). De esta forma, el VPP ha ido incrementándose, así como el VPN, convirtiéndose en una herramienta muy útil para el diagnóstico del nódulo indeterminado con alta sensibilidad y especificidad.

Sin embargo, otra de las opciones para el diagnóstico mutacional es a partir de muestras obtenidas mediante biopsia con aguja gruesa o BAG. Además de aumentar la sensibilidad y la especificidad diagnóstica en los nódulos indeterminados (9), permite realizar un diagnóstico molecular inmunohistoquímico para BRAF (64). De esta forma, se puede planificar un tratamiento individualizado de un modo más preciso.

2.4 CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS DE LOS CPT ASOCIADAS A LA MUTACIÓN BRAF

Los CPT estén mutados o no, presentan unos hallazgos distintivos ya relatados anteriormente. Sin embargo, la mutación se asocia, sobre todo, con la infiltración de los límites del tumor, y una reacción estromal asociada a la neoplasia que va desde la desmoplasia a la fibrosis o esclerosis.

Un signo histológico asociado a la mutación típico, es el aspecto microscópico del núcleo, con sus características morfológicas completas (irregularidades de la forma y tamaño, cromatina clara, pseudoinclusiones, inclusiones verdaderas y apilamientos nucleares) o incompletas (cuando faltan algunos de ellos). Además de los cambios nucleares, se le da mucho valor al aspecto y tamaño citoplasmático, o tamaño celular. Un tamaño mayor con eosinofilia, célula alta y cuerpos de psammoma suelen ser las características predominantes (65).

Dentro de las variables histológicas, el CPT clásico, el de células altas y la forma oncocítica o de células en clavo, son las más asociadas a la mutación, mientras que la variante folicular se asocia a un porcentaje muy bajo.

A modo de resumen de lo expuesto, se puede concretar con más detalle las prevalencias de la mutación dependiendo del subtipo histológico de CPT:

- **Variante clásica (células claras)**: según algunos autores, la mutación del gen BRAF puede estar presente hasta en un 80% (65).
- **Variante folicular**: sobre todo presenta mutaciones en el gen RAS (45%) y entre un 10 y un 27% de mutaciones BRAF según las series (66) y menos de un 5% de reordenamientos RET/CPT o PAX8/PPAR- γ (67). Dentro esta, podemos encontrar dos subclasificaciones:
 - Variante folicular infiltrativa: asociada a mutaciones BRAF.
 - Variante folicular encapsulada: la alteración molecular más frecuente es la mutación del gen RAS; en cambio la mutación BRAF, no se suele asociar a esta variante. A su vez, podemos diferenciarla en dos subtipos dependiendo de la presencia de invasión vascular o capsular:
 - Variante folicular encapsulada invasiva.
 - Variante folicular encapsulada no invasiva (NIFTP) (41), no asociada a mutaciones BRAF.
- **Variante oncocítica**: pese a que la prevalencia de esta variante es $< 1\%$ en los CPT, se han descrito mutaciones de BRAF en el 50% de los casos y frecuentes reordenamientos RET/PTC lo que le otorga un pronóstico diferente respecto a la variante clásica (65).
- **Variante de células altas**: es de interés destacar que este subtipo tumoral tiende a la desdiferenciación y que la prevalencia de la mutación BRAF es del 80% (68).
- **Variante de células en clavo (hobnails)**: muy infrecuente. El número de mutaciones BRAF puede alcanzar entre el 58% y el 70% según las series (69).

Un factor interesante es el comportamiento infiltrativo del tumor. El CPT, al ser de crecimiento lento, muestra su agresividad en base a la infiltración de los límites del tumor, entre el mismo o su cápsula si la tuviera y la periferia del tumor. Se debe diferenciar esta

característica de la ocupación de la capsula externa glandular por el crecimiento infiltrante del mismo de forma masiva o por su incremento de tamaño.

La reacción estromal del CPT, es una característica similar a la de otros tumores epiteliales. Esta capacidad de respuesta fibroblástica del tumor se puede establecer de la siguiente forma (65):

- a) Fibrosis. Sería componente colágeno fibroso con un estroma no mixoide.
- b) Desmoplasia con proliferación fibroblástica y estroma laxo joven o mixoide, indicativa de la actividad del tumor.
- c) Esclerosis, con un colágeno paucicelular, eosinófilo y con bandas densas de colágeno ya precipitado.

2.5 BRAF COMO MARCADOR PRONÓSTICO

La mutación del gen BRAF es uno de los marcadores moleculares que se ha estudiado más a fondo. Además de su análisis genético secuencial y las investigaciones realizadas de su papel como factor más determinante en vías de señalización oncogénicas como las mencionadas hasta ahora, uno de los aspectos más estudiados es su utilidad como factor pronóstico en la práctica clínica.

En el 2005 se inició un importante estudio multicéntrico llevado a cabo por *Xing et al.*, (70) con casi 220 pacientes con un seguimiento a 5 años. Se encontró una fuerte asociación entre la mutación BRAF y la presencia de metástasis ganglionares, edad avanzada, el sexo masculino, multifocalidad y bilateralidad, la extensión extratiroidea y los estadios avanzados de la enfermedad (III y IV) además de un aumento del riesgo de recidiva (con una OR=4).

Posteriormente, el mismo autor publicó otro estudio multicéntrico con mayor número de pacientes (71), un total de 1800 procedentes de 13 centros de 7 países diferentes, identificó un aumento de mortalidad en aquellos pacientes que presentaban la mutación (OR= 2,66), además de un aumento del número de recidivas siendo refractarias al tratamiento con ¹³¹I. De igual forma, se describieron las características clinicopatológicas de alto riesgo que se han asociado de forma significativa a la mutación. Estas eran: invasión extratiroidea (OR= 2,5), metástasis ganglionares (OR= 1,8) y estadios III/IV (OR= 2,14). Estas, a su vez, predicen la progresión, la recidiva, la agresividad, y en último lugar, la mortalidad del CPT. Todo ello sin duda, ayuda a elaborar la estrategia terapéutica de los pacientes afectos de este tipo de tumor.

De especial importancia clínica es la asociación con el riesgo de recidiva de la enfermedad, que ha sido confirmada en múltiples estudios con OR de entre 3-5 y valor

predictivo positivo alrededor del 30% y negativo de entorno al 90% (72) (73). Además ha demostrado ser un factor independiente de riesgo de recidiva, sobre todo en mayores de 60 años (74).

En nuestro entorno, se ha confirmado que los pacientes con BRAF mutado tienen un mayor riesgo de recidiva, a raíz de un estudio multicéntrico donde participaron 11 centros de 5 comunidades autónomas con un total de 871 pacientes, asociándose, además a respuesta bioquímica incompleta (75).

Por lo tanto, en cuanto al significado pronóstico de BRAF, éste resulta ser un factor de riesgo independiente de recidiva, pero no de mortalidad. Sin embargo, el incremento de riesgo absoluto no es muy alto, siendo un 25% de media con respecto a los pacientes que no tienen el gen mutado, por lo que no es un marcador pronóstico potente, sobre todo en pacientes de bajo riesgo (74). Si embargo, asociado a otras características de mal pronóstico como extensión extratiroidea o afectación ganglionar, el sinergismo aumenta, incrementando notablemente el riesgo de recidiva. Si además los pacientes de más de 60 años son BRAF+, el riesgo de mortalidad es mayor aún (71).

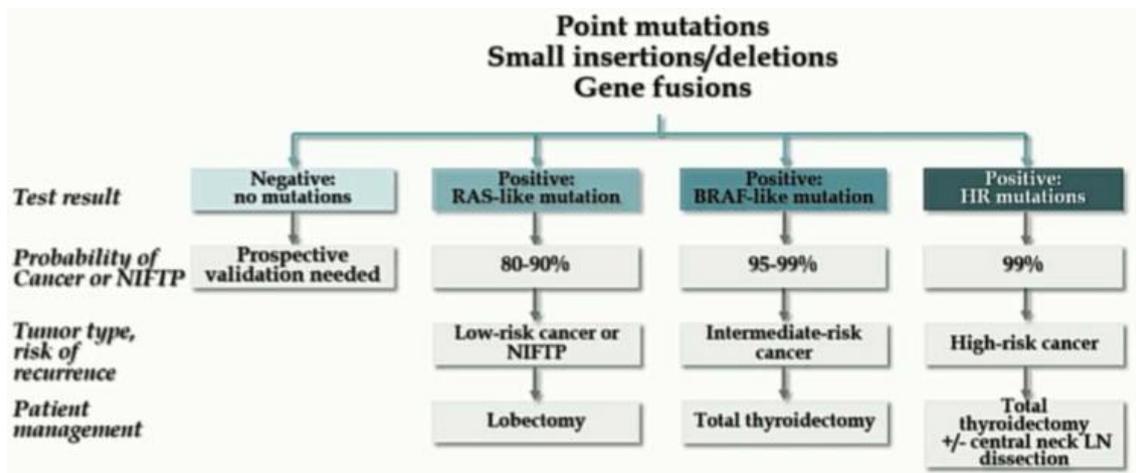
Igualmente, el conocimiento de la mutación puede aportar información añadida en los cánceres intratiroideos en cuanto a riesgo de recidiva en relación con el tamaño tiroideo, siendo de un 10% para tumores de entre 1 y 4 cms; de 16% entre 2 y 4 cms y de 30% de entre 3 y 4 cms (76).

Se ha propuesto como marcador molecular prequirúrgico en pacientes de bajo riesgo, a los que además de tiroidectomía total, debería realizarse la disección ganglionar profiláctica del compartimento central (77). Este hecho es debido a que BRAF es capaz de predecir de forma independiente la aparición de metástasis ganglionares en dicho compartimento en el análisis preoperatorio mediante PAAF, con un valor predictivo positivo del 80% y un valor predictivo negativo del 91% según algunos estudios (78). Aunque está claro que el tratamiento de elección en el CPT es la cirugía, otros autores, sin embargo, sugieren que en los pacientes de bajo riesgo puede optarse por tiroidectomía y evitar el vaciamiento ganglionar si no tenemos evidencia de metástasis, puesto que, como se ha comentado anteriormente, la mutación BRAF no es suficiente como marcador independiente para decidir realizar una disección profiláctica innecesaria (79).

Sin embargo, no hay que olvidar que alrededor del 5% de los CPT experimentan un proceso de dediferenciación que da lugar a neoplasias de agresividad elevada y muy mal pronóstico. En estos casos, el tratamiento convencional se ha demostrado inefectivo y otras estrategias, como la quimioterapia y la radioterapia, tampoco ofrecen resultados satisfactorios. En cambio, el reciente descubrimiento de las bases moleculares causantes del CPT ha generado la posibilidad de actuar sobre nuevas dianas terapéuticas. La vía de señalización MAPK constituye uno de los objetivos del tratamiento para este tipo de cánceres (80). Recientemente, *Nikiforov et al.*, (81) plantearon una propuesta sobre cuál sería el impacto real de los test genéticos en la práctica clínica mediante un algoritmo de decisiones (figura 18). Si bien es cierto que es necesario una evidencia sólida para poder

llevar a cabo esta toma de decisiones, parece razonable otorgar un papel más importante al estado de las mutaciones en la estrategia terapéutica.

Figura 18. Impacto del diagnóstico genético en el futuro (81).



2.6 REFRACTARIEDAD AL TRATAMIENTO CON RADIOYO

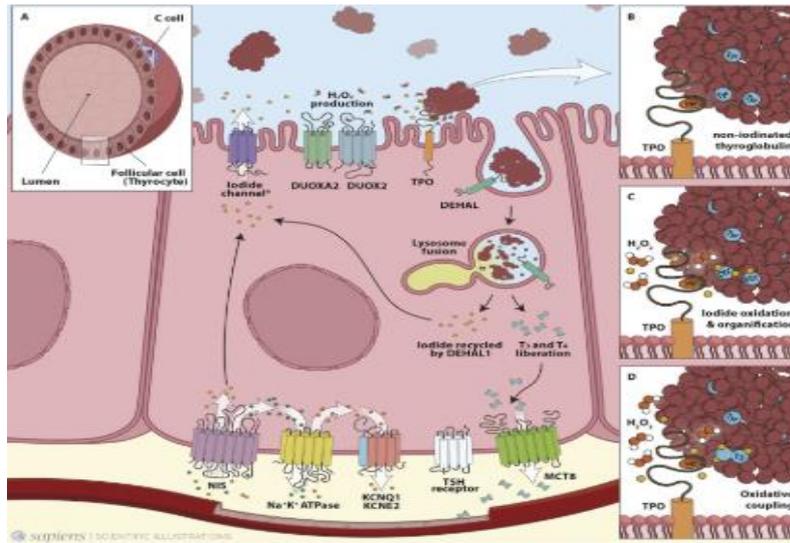
Para entender la refractariedad al tratamiento con ^{131}I de los CPT cuando está presente la mutación del gen BRAF, es necesario conocer el papel del transportador de yodo o NIS (del inglés, “*Na/I symporter*”).

La capacidad única de la glándula tiroidea de transportar y acumular yodo ha sido la base del diagnóstico y el tratamiento con yodo radiactivo. A partir de la caracterización molecular en 1996 de la proteína transportadora de yodo NIS, se abrió un campo en la investigación debido a sus propiedades electrocinéticas como transportador de yodo y otros iones y, por tanto, la repercusión que su estudio podría tener en la clínica.

NIS transporta yodo junto con 2 átomos de sodio de forma activa al interior de la célula por la membrana apical al coloide. La enzima tiroperoxidasa (TPO), situada en la membrana apical, actúa sobre el yodo mediante una reacción compleja en 3 pasos secuenciales: primero lo oxida, segundo lo incorpora a los residuos de tirosina de la Tg y tercero cataliza el acoplamiento de 2 residuos de tirosina yodados que formarán las futuras hormonas tiroideas. Este proceso es denominado organificación del yodo. Dependiendo de las necesidades de hormonas tiroideas por parte del organismo, la Tg yodada es capturada por la membrana apical en forma de gotas de coloide que posteriormente son degradadas por las enzimas lisosomales, liberándose T3 y T4 al torrente sanguíneo. Este

proceso está regulado por la hormona estimuladora del tiroides (TSH) que, tras su unión al receptor, activa las vías dependientes del AMPc e induce el transporte de yodo por regulación de la expresión de NIS tanto transcripcional como postranscripcional (Figura 19). Además, no basta con que NIS se exprese, se tiene que expresar en la membrana por lo que necesita moléculas que guíen el tráfico de NIS a la membrana celular (82).

Figura 19. Síntesis de hormonas tiroideas tras la captación de yodo en la membrana del tirocito (82).



Dentro de los cambios moleculares que hay detrás del proceso de progresión del cáncer, no solamente nos encontramos con alteraciones genéticas, si no con la secreción de moléculas en las vías de señalización que permiten la adquisición de funciones clave para dicha progresión. La vía MAPK no es la única vía que participa en el proceso de desdiferenciación tiroidea. Otra vía de desdiferenciación es la que participa el factor de crecimiento transformante β (TGF- β), el cual se expresa en el cáncer de tiroides. En modelos de experimentación, se ha visto que BRAF induce la secreción de TGF- β al medio extracelular y actúa sobre las células tumorales y los macrófagos asociados al tumor. Esta activación ejerce una doble función:

- 1) Por un lado, como se ha comentado anteriormente, promueve la transición epitelio mesénquima y la desdiferenciación tumoral. Este paso es necesario para que las células puedan invadir, metastatizar y migrar (83).
- 2) Por otro lado, TGF- β , a través de las proteínas intracelulares Smads, reprime la expresión del NIS que, como ya hemos dicho, es necesario para la captación del yodo por la célula. Esta pérdida de expresión del transportador es la base de la refractariedad al tratamiento con ^{131}I (84).

Por tanto, las dianas terapéuticas en enfermedad metastásica refractaria a ^{131}I deben de ir tanto hacia la vía MAPK como a la relacionada con la molécula TGF- β (85).

Con respecto a este hecho, hoy en día en la literatura, las investigaciones corresponden a estudios de investigación preclínica y estudios de investigación aplicada, aunque estos en menor medida.

Entre los primeros, destaca fundamentalmente, el desarrollado por *Riesco Eizaguirre et al.*, (86) en el que tras realizar un seguimiento a pacientes con CPT después de la tiroidectomía total, observaron que aquellos pacientes con recidiva, presentaban disminución de la captación de yodo en los rastreos corporales totales (RCT). Esto los llevo a investigar el papel de BRAFV600E y la vía MEK-ERK en la desdiferenciación tiroidea, particularmente en el deterioro del simportador Na + / I (NIS). Se confirmó una expresión NIS baja significativa para BRAF (3,5% frente a 30%, $p = 0,005$). Además, los experimentos con células tiroideas PCCI3 diferenciadas demostraron que la expresión transitoria de BRAFV600E alteraba tanto la expresión de NIS como el posicionamiento en la membrana y, sorprendentemente, este deterioro no era totalmente dependiente de la vía MEK-ERK. Finalmente, concluyeron que BRAFV600E es un factor pronóstico en el CPT que se correlaciona con un alto riesgo de recidivas y tumores menos diferenciados debido a la pérdida de captación de ^{131}I mediada por NIS.

Posteriormente, han sido varios los estudios que han demostrado la baja expresión de NIS en los pacientes que presentaban la mutación BRAF con metástasis de CPT, e incluso una disminución de la expresión del gen SLC5A5 que codifica para el simportador (87) lo que sugiere una mayor resistencia al tratamiento con yodo (88).

Es interesante destacar, un importante metaanálisis (89) que además de definir el valor pronóstico de BRAF, refuerza la idea de resistencia al tratamiento con ^{131}I tras identificar una baja avidéz por el mismo en las metástasis. Otro importante estudio (90) investiga en las recidivas de los pacientes tras 5 años de seguimiento. En él, encontraron que de los pacientes que no captaban ^{131}I en el rastreo corporal total (RCT), un 79% presentaban la mutación BRAF y que, de todos los pacientes con el gen mutado, el 94% no captaban ^{131}I ($p < 0.001$). Según las series publicadas, esta baja avidéz por el ^{131}I en recidivas y su asociación con BRAF se ha estimado entre un 62% y un 77% (91) (92).

Asociadas a la mutación BRAF, se han ido desarrollando estudios que correlacionan ésta con otras alteraciones genéticas como las mutaciones en el promotor TERT (93) e incluso con la presencia de niveles elevados de anticuerpos antitiroglobulina (Ac antiTg) (94) como herramientas relacionadas con la falta de eficacia al tratamiento con ^{131}I .

Por lo tanto, según estos estudios, parece que la mutación está relacionada con la pérdida de avidéz por el radioyodo en el carcinoma papilar con metástasis. Cabe destacar, que una de las características que tienen en común estos estudios es que, por un lado, se ha comprobado in vitro que la expresión del BRAF mutado puede silenciar la expresión de

algunos genes asociados con la captación de yodo (NIS, TSHR, TPO o TG) como mecanismo responsable de esta resistencia y que no solo es debido a la disminución de la expresión del NIS. Por otro lado, todos ellos han medido esta refractariedad de la siguiente forma:

- 1) En aquellos pacientes que presentan metástasis del CPT, es decir, en un periodo muy posterior al tratamiento quirúrgico y con ^{131}I inicial.
- 2) Después de la realización del RCT, han identificado los pacientes con una disminución de la captación en imágenes de TAC (tomografía axial computarizada) o SPECT-TAC (tomografía computarizada de emisión monofotónica) sin utilizar métodos cuantitativos que estimen valores objetivos a partir de las imágenes obtenidas.

Sin embargo, una medición más detallada del comportamiento del radiofármaco desde el inicio de la terapia en todos los pacientes con CPT y mutación de BRAF y no solamente en aquellos que presentan metástasis, puede ayudar a avanzar en el conocimiento del valor pronóstico de la mutación y optimizar la estrategia terapéutica.

3.- TRATAMIENTO CON YODO RADIACTIVO (¹³¹I)

3.1 CONCEPTOS Y DESARROLLO HISTÓRICO

La disciplina médica que utiliza los radiotrazadores o radiofármacos (formados por un fármaco transportador y un isótopo radioactivo) para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades es la Medicina Nuclear.

Dentro de un marco histórico, la “era de las radiaciones” se inicia cuando Röntgen descubre los Rayos X en 1895, Becquerel la radioactividad del Uranio en 1896 y Marie Curie la radioactividad natural en 1898. En 1913 Soddy introduce el concepto de "isotopía" y posteriormente en 1923 Von Heves desarrolla las técnicas de trazadores en los métodos de exploración biológica. Así mismo, Geiger y Müller en 1927 consiguen obtener el primer detector de radiaciones gamma (95).

Después de la producción inicial de isótopos radiactivos de yodo en 1937, los médicos y físicos del Massachusetts General Hospital y del Massachusetts Institute of Technology utilizaron estos trazadores, inicialmente en animales, para el estudio de la fisiología del yodo. En su publicación inicial basada en estudios en 48 conejos, concluyeron que podía tener efectos diagnósticos o terapéuticos debido al poder del tiroides de concentrar yodo, sobre todo, cuando es hiperplásico o neoplásico. Posteriormente, el equipo de Massachusetts estudió la biodistribución y la cinética de los radiotrazadores de yodo en humanos, particularmente en pacientes con glándulas tiroides hiperfuncionantes. Poco después, en marzo de 1941, Saul Hertz, MD, jefe de la Clínica de Endocrinología en el Hospital General de Massachusetts, y Arthur Roberts, físico del Instituto de Tecnología de Massachusetts, administraron dosis múltiples de yodo radiactivo a un paciente con hiperfunción de la glándula tiroides. Sus resultados iniciales sobre el tratamiento del hipertiroidismo con yodo radiactivo y la primera aplicación de la terapia de radionúclidos dirigida, se presentaron en una reunión científica en Atlantic City en 1942, pero no se publicaron hasta después del final de la Segunda Guerra Mundial. Sin embargo, se difundió la noticia de que el yodo radioactivo, en cantidad suficiente, podría frenar la función tiroidea (96).

En 1942, Samuel Seidlin, Jefe de Endocrinología del Hospital Montefiore en el Bronx, Nueva York, comenzó a evaluar la distribución de yodo radiactivo en un paciente que presentaba características clínicas de hipertiroidismo a pesar de que se le había realizado una tiroidectomía total por cáncer tiroideo. Seidlin no encontró ninguna localización en la región del lecho posquirúrgico, sino una acumulación de radioactividad en la región parietal derecha del cráneo, demostrándose en un examen radiográfico posterior, que coincidía con una lesión ósea lítica. Concluyó que esta masa era carcinoma tiroideo

diferenciado metastásico. Seguidamente, comenzó a administrar de forma repetida, cantidades cada vez mayores de yodo radiactivo, y observó que la radioactividad localizada en los sitios donde se había acumulado previamente era cada vez menor, al mismo tiempo que los síntomas clínicos del hipertiroidismo del paciente desaparecieron con una mejora general en su calidad de vida (97). En ese momento, esta experiencia era inusual ya que otros pacientes con tumores tiroideos malignos no demostraron una captación vigorosa de yodo radiactivo. También en 1942, Albert Keston y sus colegas del Colegio de Médicos y Cirujanos de la Universidad de Columbia observaron una fuerte captación de yodo radiactivo en metástasis óseas después de una tiroidectomía subtotal (98). Tras el final de la Segunda Guerra Mundial, se publicaron informes médicos de estas experiencias con yodo radiactivo como agente terapéutico. Por lo que se considera que entonces nació la terapia dirigida con radionúclidos.

Pronto se descubrió, sin embargo, que el tratamiento del cáncer de tiroides no era tan sencillo como la simple administración de yodo radiactivo por vía oral o parenteral.

En 1948, Seidlin informó sobre sus experiencias de varios años con el uso de yodo radiactivo en pacientes con neoplasia tiroidea diferenciada, confirmando los hallazgos de Keston y concluyendo que era necesario eliminar el tejido tiroideo normal para optimizar la captación de yodo radiactivo por metástasis tiroideas. Esta recomendación fue reafirmada por los Dres. William Blahd y William Bierwaltes (99) (100).

Con el tiempo, el protocolo que involucraba la preparación del paciente antes del tratamiento con ^{131}I se volvió más complejo. Después de 1947, el radionúclido utilizado fue siempre ^{131}I . Se reconoció que la captación de ^{131}I aumentaba en el remanente tiroideo cuando el paciente estaba hipotiroideo; aunque este ensayo no estuvo disponible durante muchos años. Surgió entonces, la práctica de suspender la terapia de sustitución de la hormona tiroidea, generalmente preparada a partir de tejido tiroideo bovino o porcino. Aunque el uso de TSH derivado de animales fue más conveniente que suspender el reemplazo de hormona tiroidea y permitir que el hipotiroidismo se desarrollara durante 4 a 6 semanas, a principios de los años 70 hubo que abandonar esta práctica debido a reacciones alérgicas a la proteína.

De esta manera, el paciente era evaluado inicialmente y se le aconsejaba suspender la hormona tiroidea. Después de 3-4 semanas, se iniciaba una dieta baja en yodo y en la semana 5 o 6, se confirmaba su estado de insuficiencia tiroidea, por lo que seguidamente se administraba una dosis de ^{131}I para evaluar si había evidencia de metástasis o como terapia.

Hasta el desarrollo de equipos de exploración mecánica, el médico realizaba un examen físico después de la ablación o la terapia con radioyodo. Se realizaba con ayuda de un instrumento de detección de radiación sobre varias partes del cuerpo, particularmente el cuello, el mediastino anterior, la columna vertebral y los huesos largos. La instrumentación evolucionó desde simples dispositivos de tipo Geiger-Muller a sondas blindadas con cristales de centelleo y un tubo fotomultiplicador. Con suficiente blindaje, el dispositivo proporcionaba una localización más específica de la acumulación de yodo

radioactivo mediante la emisión de una señal acústica con una intensidad proporcional al número de cuentas (figura 20).

Figura 20. Contador tipo Geiger-Muller con contador tipo ventana al final.



La exploración manual se complementaba con la recolección de la producción urinaria completa durante 24-48 horas. Se contaba una proporción del volumen total y se determinaba el porcentaje de la excreción de la radiactividad que se había administrado. Si toda la actividad administrada podía ser contabilizada de forma proporcional al porcentaje de radioactividad de la orina recogida, se consideraba que el paciente estaba libre de metástasis. Cuando en las concentraciones de orina no había una parte proporcional de actividad a la dosis que se había administrado, para decidir si era por déficit de la muestra o retención de la actividad por metástasis se confirmaba mediante la sonda de detección de radiación. Esta práctica continuó durante la década de 1960 cuando fue reemplazada por escáneres rectilíneos que producían imágenes de tamaño real del área escaneada (101).

Posteriormente, en los Estados Unidos, con el desarrollo de la práctica, los pacientes comenzaron a requerir hospitalización y aislamiento relativo de los pacientes que recibían > 30 mCi de ^{131}I hasta que los instrumentos de detección externos indicaban que la dosis de radiación externa corporal total había disminuido por debajo de ese nivel.

Finalmente, *Mazzaferrri et al.*, (102) realizó un estudio de 1004 pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides y tumores mayores de 1,5 cm, dividiendo la muestra en tres grupos: aquellos que no recibieron tratamiento médico posoperatorio, los que recibieron reemplazo de hormona tiroidea y los que se trataron con ablación de los remanentes con 1.1-7.2 GBq (30-200 mCi) de ^{131}I . No se identificaron diferencias entre los pacientes que recibieron una dosis baja o alta de ^{131}I . En el grupo que recibió ablación con ^{131}I , independientemente de la dosis, la recurrencia del tumor fue significativamente menor; además, menos pacientes desarrollaron metástasis a distancia y hubo menos muertes por cáncer que en los otros grupos. A partir de estos resultados, la práctica de la terapia de yodo radiactivo como tratamiento para la enfermedad metastásica evolucionó hacia un paradigma que aconsejaba yodo radiactivo para prácticamente todos los pacientes con el diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides. Entre estos pacientes, se incluían:

- Enfermedad metastásica (la indicación original para el tratamiento con yodo radiactivo), tratamiento de pacientes con tumor residual probable basado en evidencia histopatológica de márgenes positivos, extensión extratiroidea o afectación tumoral en ganglios linfáticos resecados.
- Terapia adyuvante basada en la evaluación de los factores de riesgo.
- Ablación del tejido remanente para detectar y destruir la enfermedad recurrente.

3.2 TERAPIA ACTUAL CON ¹³¹I EN CPT

La ablación con ¹³¹I hace referencia a la destrucción del tejido residual macroscópicamente normal o del remanente tiroideo después de realizar tiroidectomía total en el cáncer diferenciado de tiroides. Dentro de las ventajas que presenta, destaca la detección temprana de las recurrencias o de la enfermedad metastásica aumentando la sensibilidad de las pruebas de seguimiento. De igual forma, destruye la enfermedad residual microscópica persistente, por lo que podría reducir la morbilidad y la mortalidad, ya que hasta un 20% de las recidivas son debidas a los restos tiroideos (103).

3.2.1 Preparación previa

La realización correcta de la terapia ablativa con ¹³¹I requiere dos condiciones: por un lado, la estimulación de células tiroideas con la hormona estimulante del tiroides o TSH, y, por otro lado, la disminución de la cantidad de yodo endógeno.

a) Estimulación con TSH

La primera condición, es fundamental para que la eficacia del tratamiento sea óptima. Al estimular la TSH, se consigue una estimulación de las células tiroideas y, por tanto, un aumento de la expresión de la proteína transportadora de yodo. De esta forma, se estimula la captación de ¹³¹I y se consigue la destrucción del remanente tiroideo. El procedimiento para conseguir una elevación de la TSH sérica puede conseguirse mediante dos formas (104).

- 1) Suspensión del tratamiento sustitutivo con L-T4 (levotiroxina), durante un total de 4 o 5 semanas, que puede sustituirse por T3 (triyodotironina) hasta 2 semanas antes de la terapia con ¹³¹I. Sin embargo, la interrupción de la terapia hormonal puede presentar problemas derivados de la situación de hipotiroidismo que se genera en el paciente.
- 2) Administración de TSHrh (TSH recombinante humana) (Thyrogens ®, Genzyme Transgenics Corp, Cambridge, MA, EE.UU.) manteniendo la terapia sustitativa. En diferentes estudios se ha demostrado no solo su seguridad y eficacia sino que

además, los pacientes tenían una mejor calidad de vida al no experimentar los síntomas relacionados con el hipotiroidismo (105).

En cualquiera de las dos modalidades, se ha establecido de forma empírica que la concentración plasmática de TSH que se deberá alcanzar sea superior a 30 μ IU/l.

El RCT con ^{131}I , diagnóstico previo puede evitarse y ser sustituido por el RCT tras tratamiento, realizado entre 4 y 7 días después de la administración de la dosis terapéutica de ^{131}I . El RCT con ^{131}I diagnóstico antes de la ablación únicamente se realizará cuando no se conozca la extensión real de la tiroidectomía, utilizando ^{123}I (1 o 3mCi) o ^{131}I con poca actividad (1 o 2mCi) para reducir la disminución de la captación de ^{131}I por las células residuales o metastásicas (6).

b) Eliminación del yodo endógeno

Los pacientes que van a ser sometidos a terapia con ^{131}I deben seguir una dieta baja en yodo, durante al menos 2 semanas, eliminando los alimentos ricos en este elemento (lácteos, mariscos y pescados). Igualmente deben evitar de 3 a 4 semanas, tanto los medicamentos que contienen yodo como los contrastes yodados. Una excepción es la amiodarona, cuya suspensión se ampliará a 12 semanas.

3.3.2 Dosis recomendada de ^{131}I

La dosis o actividad para conseguir una ablación exitosa oscila entre 1,1, y 3,7GBq (30 y 100mCi), salvo en dos excepciones en las que está contraindicada la terapia con radioyodo: durante el embarazo y en la lactancia. En los pacientes pediátricos, sin embargo, la dosis está ajustada al peso o a la superficie corporal. Dosis más elevadas son consideradas terapia adyuvante.

A lo largo de los años, el tratamiento del CDT ha ido modificándose significativamente en varios aspectos. Desde una cirugía cada vez más individualizada, hasta un seguimiento oportuno de cada paciente además de la utilización de la TSHrh o la aplicación de la estratificación del riesgo. La evolución principal de las guías y consensos, así como las nuevas líneas de investigación, se han centrado, principalmente, en tres aspectos fundamentales: la indicación de ^{131}I , la actividad óptima a administrar en base al riesgo y la utilidad del rastreo corporal total antes del inicio de la terapia del ^{131}I . Al modificarse la estratificación del CDT y con el aumento de la evidencia científica a favor de la TSHrh, se van cambiando progresivamente las indicaciones y la dosificación.

Actualmente, la tendencia es valorar la realización de la ablación o tratamiento de forma selectiva en función de las características clínicas y el resultado de la anatomía patológica.

a) Consenso Europeo

En el año 2004 desde la Sociedad Española de Medicina Nuclear se realizaron las primeras indicaciones sobre la aplicación de terapia con ^{131}I . Posteriormente en el año

2006, se elaboraron las recomendaciones sobre el tratamiento del CDT en el documento de consenso europeo.

Las primeras indicaciones fueron muy amplias y solamente excluían de la terapia ablativa a pacientes de muy bajo riesgo sin otros factores de riesgo. De igual forma, propusieron la realización sistemática de RCT antes de la terapia con dosis de 2 o 5 mCi, pero no se pronunciaron en cuanto al protocolo de preparación previa. Posteriormente, *Pacini et al.*, (19) publicaron el primer consenso en el que por primera vez se habló del uso selectivo de la terapia con ^{131}I . Se indicó entonces y de forma definitiva en pacientes con metástasis a distancia, resección tumoral incompleta o pacientes con muy alto riesgo de recidiva.

En el Consenso Europeo de cáncer de tiroides de 2006 (19), se señalan tres supuestos con respecto a la terapia con ^{131}I :

1. Grupo de muy bajo riesgo: pacientes con histología favorable, cirugía completa, unifocal, tamaño tumoral < 1 cm y sin metástasis a ganglios linfáticos. En estos pacientes no hay indicación de tratamiento con ^{131}I .
2. Grupo de alto riesgo: pacientes alto riesgo de persistencia o recurrencia por extensión más allá de la cápsula tiroidea o metástasis a distancia o resección incompleta. Se indica una dosis de $\geq 100\text{mCi}$ después de retirar el tratamiento supresivo.
3. Grupo de bajo riesgo: incluye el resto de los pacientes. En este grupo no está clara la indicación de la ablación. Se administrarían dosis de entre 30 y 100 mCi en pacientes con tiroidectomía total o menor que total, ausencia de exéresis de ganglios linfáticos menores de 18 años, tamaño > 1 cm o histología favorable.

En cuanto al valor del RCT diagnóstico antes de la ablación, se cuestiona su utilidad clínica por una posible disminución de la eficacia de la dosis terapéutica del ^{131}I (fenómeno conocido como aturdimiento celular o “*stunning*”). Por este motivo, el RCT postratamiento de 3 a 5 días después de aplicar la terapia con ^{131}I es mucho más sensible que el RCT diagnóstico, por lo que este último podría ser omitido sin temor a perder información.

b) Guía ATA

b. 1) Recomendaciones sobre la administración de ^{131}I

Siguiendo la tendencia actual sobre estratificación dinámica de riesgo y terapia individualizada, la guía ATA (6) no recomienda de forma rutinaria la administración de ^{131}I , si no que tiene en cuenta las características específicas del paciente, las implicaciones en el seguimiento de la enfermedad y sus preferencias.

De esta forma y en base a la estratificación dinámica de riesgo de la ATA (6) se establece una serie de toma de decisiones para el tratamiento con ^{131}I postoperatorio que se desarrolla en la tabla 12.

INTRODUCCIÓN

Tabla 12. Terapia con ¹³¹I: criterios de decisión según la estratificación del riesgo (6).

Estadificación de riesgo de ATA	Descripción	Indicación de RAI y dosis
Bajo riesgo T1a N0, Nx M0, Mx	Tamaño del tumor ≤1 cm (uni o multifocal)	No
Bajo riesgo T1b,T2 N0,Nx M0,Mx	Tamaño del tumor > 1-4 cm	No de rutina. Considerar con histología agresiva o invasión vascular (riesgo intermedio ATA). Dosis: 30mCi
Riesgo bajo a intermedio T3 N0, Nx M0, Mx	Tumor > 4 cm	Considerar tratamiento con la presencia de otras características adversas. La edad puede favorecer el uso de la RAI en algunos casos, pero los límites específicos de edad y tamaño del tumor están sujetos a cierta incertidumbre. Dosis: 30/100 mCi
Riesgo intermedio T3 N0,Nx M0,Mx	Extensión extratiroidea (ETE) microscópica, cualquier tamaño de tumor	Considerar según el riesgo de enfermedad recurrente. Los tumores más pequeños con ETE microscópico pueden no requerir RAI. Dosis: 30/100 mCi
Riesgo bajo - intermedio T1-3 N1a M0, Mx	Metástasis ganglionares del compartimiento central	Considerar tratamiento al tener riesgo mayor de enfermedad persistente, especialmente con el aumento del número de ganglios linfáticos (> 2-3 cm); clínicamente evidentes o, presencia de extensión extraganglionar o edad avanzada. No hay datos suficientes para el uso de RAI en pacientes con pocas metástasis ganglionares microscópicas (<5) en el compartimiento central en ausencia de otras características adversas. Dosis: < 150 mCi
Riesgo intermedio T1-3 N1b M0, Mx	Metástasis de los ganglios linfáticos mediastínicos o laterales del cuello	Considerar tratamiento debido a un mayor riesgo de enfermedad persistente o recurrente, especialmente con el aumento del número de ganglios linfáticos macroscópicos o clínicamente evidentes o la presencia de extensión extraganglionar y/o edad avanzada. Dosis: < 150 mCi
Alto riesgo T4 Cualquier N/M o M1 cualquier T/N	ETE macroscópica o metástasis a distancia	Si Dosis: <ul style="list-style-type: none"> • Adyuvante: 150 mCi • Terapéutica: <200 mCi

Además de las características clinicopatológicas estándar, pueden ser consideraciones a tener en cuenta en la toma de decisiones, factores como la calidad de las evaluaciones

preoperatorias y postoperatorias, la disponibilidad y la calidad de las mediciones de Tg y la experiencia del equipo quirúrgico.

En general, la guía ATA (6) recomienda actividad baja de aproximadamente 30 mCi en casos de:

- bajo riesgo con histología agresiva o invasión vascular o
- enfermedad de riesgo intermedio con características de bajo riesgo (es decir, metástasis ganglionares centrales sin otra enfermedad residual macroscópica conocida o cualquier otra característica adversa).

De la misma forma, recomienda considerar administrar actividades más altas en los pacientes intervenidos con tiroidectomía total o casi total en la que se sospeche un remanente más grande o en el que se desee una terapia adyuvante.

Igualmente, en cuanto a terapia adyuvante, recomienda tratar en casos en los que exista probable enfermedad residual microscópica, con actividades por encima de las utilizadas para la ablación remanente de hasta 150 mCi (en ausencia de metástasis distantes conocidas).

c) Principios de Martinica (106)

Después de la publicación de la guía ATA (6), diversas sociedades científicas, como la la Sociedad Europea de Medicina Nuclear (EANM), la Sociedad Europea de Tiroides (ETA) y la Sociedad de Medicina Nuclear e Imagen Molecular (SNMMI), se manifestaron en desacuerdo con las recomendaciones dadas, especialmente en los apartados en los que se refiere al tratamiento por parte de Medicina Nuclear; motivadas más por una cuestión de interpretación de la evidencia disponible (107). Entre los desacuerdos esban aquellas cuestiones referidas a la utilidad de las pruebas diagnósticas (108), el uso de TSHrh, así como la dosis de ^{131}I para pacientes con tumores de entre 1 y 4 cm (107). Esta falta de apoyo de las sociedades mencionadas motivó una reunión que se celebró en enero de 2018, entre la SNMMI, la EANM, la ATA y ETA para elaborar un documento de consenso sobre las recomendaciones en el manejo de los pacientes con CPT que requieren terapia con ^{131}I . Se conoce con el nombre de “Principios de Martinica”, en honor al lugar donde se celebró la reunión y comprende los siguientes puntos (106):

1. La mejora del manejo óptimo del cáncer de tiroides requiere el compromiso de clínicos, investigadores, pacientes y sociedades para cooperar de manera proactiva, útil, inclusiva e interdisciplinar.
2. El objetivo de la terapia con ^{131}I debe ser categorizada como ablativa, adyuvante o terapia de enfermedad conocida, utilizando definiciones estandarizadas.
3. Conocer el estado de la enfermedad postquirúrgica es necesario para optimizar la selección de la terapia con ^{131}I (ablación, adyuvancia, tratamiento de metástasis).
4. La evaluación del estatus postquirúrgico debe estandarizarse e integrarse en la práctica habitual

5. La selección óptima de la terapia a administrar requiere de la evaluación de múltiples factores además del estatus postquirúrgica y la estratificación del riesgo.
6. La actividad óptima a administrar en la terapia adyuvante no puede ser determinada por la literatura. Hasta que existan estudios específicos, las dosis de adyuvancia deben ser decididas en comité multidisciplinar.
7. En cuanto a refractariedad, los parámetros deben clasificar a las lesiones en cuanto a la probabilidad de responder al ^{131}I pero no como criterio definitivo para indicar cuándo está o no está indicada la terapia.
8. Los criterios de refractariedad siguen en discusión debido a que: los estudios actuales presentan limitaciones por heterogeneidad de casos, las técnicas de imagen están mejorando (se detectan lesiones que antes no se detectaban), las terapias de rediferenciación modificarán la efectividad del ^{131}I .
9. Las grandes lagunas en el conocimiento y la evidencia en referencia al uso óptimo de la terapia con ^{131}I requieren del diseño de estudios prospectivos.

3.2.3 Medición del éxito de la ablación

Según la ATA (6), la ablación del remanente exitosa puede definirse por una Tg sérica estimulada indetectable, en ausencia de anticuerpos anti-tiroglobulina (Ac antiTg), con o sin estudios nucleares u otros estudios de imagen que lo confirmen. Una definición alternativa en los casos en que los anticuerpos Tg están presentes es la ausencia de captación visible en una exploración diagnóstica después de RAI.

Inmediatamente tras la ablación, se ha observado que los niveles de Tg se elevan de forma transitoria como reflejo de la destrucción del remanente tiroideo (109). Esto es interesante tenerlo en cuenta no sólo porque permite valorar el éxito de la ablación, sino porque además, posibilita un correcto seguimiento posterior del paciente.

3.3 PAPEL DE BRAF EN LA TOMA DE DECISIONES PARA LA TERAPIA CON ¹³¹I

Como ya se ha comentado anteriormente, los estudios preclínicos muestran que la presencia de la mutación BRAF V600E reduce significativamente la expresión del simportador sodio/yodo y la absorción de ¹³¹I (110). *Elisei et al.*, (111) en 2012 publicó un estudio de 134 pacientes con CDT y enfermedad T1aN0M0, donde la tasa de recidiva macroscópica fue 0% en el grupo sin ¹³¹I (24% de los cuales fueron positivos para BRAF), 2,6% en 39 pacientes BRAF positivos que recibieron ¹³¹I, y un 1,7% en pacientes BRAF negativos que recibieron ¹³¹I, con un seguimiento medio de 5,3 años. De los 97 pacientes con T1aN0M0 que recibieron ¹³¹I postoperatoria, la tasa de persistencia bioquímica de la enfermedad (definida por una Tg estimulada de > 1 ng / ml) fue del 13% en los 39 pacientes BRAF positivos y del 1,7% en los pacientes BRAF- negativos; la actividad estándar para la ablación remanente en este estudio fue de 30 mCi en la mayoría de los casos. El número relativamente pequeño de pacientes que no recibieron ¹³¹I postoperatoria, el número relativamente pequeño de recidivas en el subgrupo T1aN0M0 y la falta de aleatorización pueden excluir un análisis significativo de la eficacia terapéutica de la ¹³¹I. El ensayo clínico en fase III aleatorizado de no inferioridad que se está llevando a cabo en Francia, ESTIMABL2, analizará la relevancia del estado de BRAF en el tratamiento con ¹³¹I en pacientes de bajo riesgo (número de registro NCT01837745).

Hoy en día, aún no se ha establecido el papel de los marcadores moleculares para guiar el uso postoperatorio de ¹³¹I. Teniendo en cuenta la fuerte asociación entre la mutación y los mecanismos relacionados con la captación del yodo, y por otro lado el alto riesgo de recidiva en pacientes que presentan la mutación, sería interesante establecer un protocolo de actuación ante la presencia de la mutación o incorporarlo como factor de riesgo independiente.

Sin embargo, actualmente no hay datos clínicos suficientes para saber si la presencia o ausencia de la mutación BRAF V600E u otras alteraciones genéticas en CDT pueden afectar el éxito de la terapia adyuvante o la ablación remanente en CDT, o si se justifican ajustes en la actividad administrada para los pacientes que presentan la mutación, necesitando más estudios de investigación a este respecto.

3.4. COMPLICACIONES DE LA TERAPIA CON ¹³¹I

Las complicaciones de la terapia con ¹³¹I varían en función de sus dosis. Se detallan, a continuación, las más relevantes (112):

- Enfermedad por radiación: caracterizada por cefalea, náuseas y ocasionalmente vómitos, ocurre con relativa frecuencia en los pacientes que reciben dosis altas de ^{131}I . Los síntomas se inician en 8 horas después del tratamiento y ceden en 24 a 36 horas. Se puede tratar con antieméticos y analgésicos.

- Sialoadenitis aguda y crónica: la inflamación y disfunción de las glándulas salivares ocurre entre el 10%-30% de los pacientes cuando alcanzan una dosis acumulada de 200mCi. Se caracteriza por dolor e inflamación de las glándulas que se inicia como término medio a los 6 días después del tratamiento y puede durar hasta 2 años.

Pueden verse afectadas tanto la glándula parótida y como las submandibulares. Una adecuada hidratación, así como el uso de sialagogos o estimuladores de la saliva disminuye el riesgo de la sialoadenitis.

Actualmente, se ha analizado el papel del tratamiento con selenio previo a la terapia con ^{131}I para evitar la disfunción de las glándulas salivares (113). Sin embargo, quedaría pendiente realizar estudios a más largo plazo con un número mayor de pacientes.

- Depresión de la médula ósea: la depresión transitoria de la médula ósea se presenta dentro de las primeras 6 semanas de la dosis de ^{131}I y está relacionada a la dosis administrada. La depresión crónica de la médula ósea se asocia con la dosis total acumulada. Una dosis <500mCi se asocia con depresión medular en un 1%, con una dosis de 500-1000mCi en el 1,3% y con una dosis >1000mCi existe depresión medular en el 28,6% de los casos.

- Fibrosis pulmonar: cuando se tratan las metástasis pulmonares, se puede desarrollar neumonitis si la actividad corporal retenida del ^{131}I a las 48 horas es entre 70-80mCi.

- Efectos gonadales: el tratamiento con ^{131}I se asocia con una elevación de gonadotrofinas, lo que refleja una disminución temporal en la función ovárica que generalmente se resuelven dentro del primer año.

- Neoplasia secundaria: la leucemia u otros tumores se dan por debajo del 1%. El período de latencia para la aparición de nuevos tumores puede superar los 5 años, sobre todo con actividades acumuladas de radioyodo elevadas. No se ha descrito el desarrollo de una segunda neoplasia tras la administración de una única dosis ablativa. Una vez finalizado el tratamiento con radioyodo debe comenzarse el tratamiento hormonal sustitutivo y supresivo de la TSH.

A continuación, en la tabla 13, se muestra el resumen de los estudios principales que evalúan los efectos secundarios obtenidos por nivel de dosis de ^{131}I (114).

Tabla 13. Efectos de la radiación en función del nivel de dosis (114).

TOXICIDAD	PORCENTAJE	DOSIS ¹³¹ I
Enfermedad por radiación: - Náuseas, vómitos, cefalea		Elevadas
Sialoadenitis	20-30%	200mCi
Depresión de médula ósea (aguda o crónica)	1% 1,3% 28,6%	<500 mCi 500-1000 >1000mCi
Fibrosis pulmonar		70-80 mCi con actividad retenida a las 48 hrs
Neoplasia secundaria	<1%	

3.5 TRATAMIENTO SUPRESOR CON HORMONA TIROIDEA

La TSH estimula la proliferación de células foliculares y neoplásicas que constituyen el cáncer diferenciado de tiroides. Una parte del tratamiento del CPT se basa en este hecho, proponiendo la terapia supresiva de TSH (115). Inicialmente, la dosis de L-T4 será la necesaria para conseguir una concentración plasmática de TSH igual o inferior a 0,1mU/l. La TSH debe determinarse a los 3 meses del inicio del tratamiento. La supresión de la TSH (igual o inferior a 0,1mU/l) es obligatoria en cualquier paciente con evidencia de enfermedad persistente (incluyendo Tg detectable sin evidencia de enfermedad). Esta supresión deberá mantenerse en pacientes con riesgo elevado al menos durante 5 años. En los pacientes de bajo riesgo, y tras confirmarse la curación, la dosis de L-T4 deberá descenderse a la necesaria para conseguir concentraciones de TSH entre 0,5 y 1mU/l (116). Existe un acuerdo unánime entre las principales asociaciones internacionales BTA (16), ETA (19) y ATA (6), sobre las concentraciones de TSH que deben mantener los pacientes tratados por cáncer diferenciado de tiroides. Considerando los grupos de riesgo anteriormente descritos los niveles de TSH deberán permanecer en las siguientes concentraciones:

a) Grupo de alto riesgo: si existe persistencia de la enfermedad la TSH se mantendrá $<0,1\text{mU/L}$ en forma indefinida. Si el paciente se encuentra libre de enfermedad, la TSH se conservará entre $0,1$ y $0,5\text{mU/L}$ al menos durante 5 a 10 años.

b) Grupo de bajo riesgo y muy bajo riesgo: en los primeros meses la TSH deberá permanecer entre $0,1$ y $0,5\text{mU/L}$ y si el paciente se encuentra libre de enfermedad la TSH se mantendrá entre $0,3$ y 2mU/L .

3.6 SEGUIMIENTO

A pesar del buen pronóstico del CDT, pueden producirse recidivas, sobre todo los cinco primeros años tras el tratamiento inicial, pero también después, por lo que este tipo de pacientes precisan un seguimiento de por vida.

El estado libre de enfermedad en pacientes que se sometieron a tiroidectomía total y ablación del remanente tiroideo con ^{131}I se define como (ATA):

- Sin evidencia clínica del tumor.
- Sin imágenes evidentes del tumor (captación fuera del lecho tiroideo en el rastreo corporal inicial después del tratamiento; o si la captación fuera del lecho tiroideo había estado presente, sin imágenes de evidencia del tumor en un reciente rastreo corporal diagnóstico y ecografía cervical.
- Concentraciones de tiroglobulina (Tg) sérica indetectables ($\text{Tg} < 0,2 \text{ ng/mL}$) durante la supresión de la hormona estimulante del tiroides (TSH) o tras estimulación ($\text{Tg} < 1 \text{ ng/mL}$), en ausencia de Ac antiTg que interfieran.

Los objetivos del seguimiento son mantener un adecuado tratamiento con levotiroxina y detectar tempranamente la existencia de enfermedad persistente o recidiva. Como hemos mencionado anteriormente, durante el seguimiento, el 20% de los pacientes desarrolla recidivas locales o regionales y el 10% metástasis a distancia, por lo que un diagnóstico temprano es de suma importancia para la supervivencia.

3.6.1 Métodos de seguimiento

Hoy en día, los métodos de seguimiento utilizados clásicamente son la exploración física, la ecografía cervical, los rastreos corporales con radioyodo (^{131}I) y la determinación de tiroglobulina.

a) Exploración física

La inspección y palpación de la región cervical puede evidenciar la aparición de masas o adenopatías que sugieran la posibilidad de recidiva, y nos indica la necesidad de

realizar otras pruebas complementarias. Por sí sola la exploración física no sería suficiente debido a su baja sensibilidad.

b) Tiroglobulina

La tiroglobulina (Tg) es una glucoproteína de alto peso molecular compuesta por dos cadenas polipeptídicas idénticas, producida exclusivamente por las células foliculares del tiroides. La determinación de Tg es de un valor incuestionable en el manejo del CDT, y es el marcador más sensible para la detección de recidiva en el CPT, especialmente cuando se ha realizado tiroidectomía total y ablación con ^{131}I . Sin embargo, la utilidad clínica de la Tg se ve comprometida por las características técnicas de la metodología empleada para su medida. En la actualidad coexisten en el mercado un gran número de métodos de determinación, dividiéndose en dos grupos: los radioinmunoanálisis y los inmunométricos. Debido a la variabilidad entre los resultados, se ha desarrollado un estándar internacional de referencia CRM-457 sobre el cual se calibran los resultados obtenidos, reduciendo, aunque no eliminando, la variabilidad entre los métodos (117). Además, la sensibilidad funcional debe ser lo menor posible (al menos inferior a 1ng/mL). La determinación de tiroglobulina sérica puede llevarse a cabo con estimulación de la TSH (utilizando TSHrh o con supresión de L-T4) o sin estimulación, y debe valorarse en conjunto con la determinación de Ac antiTg, ya que su presencia puede subestimar la concentración real de Tg sérica. En los resultados emitidos del laboratorio, es imprescindible una descripción breve del método de determinación de Tg que indique cómo puede verse afectada la concentración de Tg obtenida en el caso de que existan Antic antiTg en la muestra.

La sensibilidad de la Tg es mucho menor cuando se evalúa con valores de TSH normales o frenados, y aunque con el tratamiento supresor el 98% de los pacientes considerados en remisión completa tiene valores de Tg indetectables, prácticamente todos los pacientes con metástasis a distancia tienen valores de Tg elevados. Además de efectuar controles de Tg en tratamiento supresor, se precisa realizarlos de forma periódica en situación de TSH elevada (19). Los Antic antiTg disminuyen y desaparecen en pacientes en remisión, en 2 o 3 años. Su persistencia o reaparición puede ser considerada como un indicador de enfermedad. Tras la cirugía y la ablación con ^{131}I las concentraciones de Tg deben ser indetectables. Es interesante señalar el aumento transitorio en los valores de Tg tras la ablación del remanente tiroideo relacionado con la destrucción de tejido y la posterior liberación de Tg (118). El reconocimiento de este fenómeno permite interpretar el efecto de la terapia con ^{131}I .

La Tg puede detectarse elevada durante varios meses tras la ablación y no debe ser determinada antes de 3 meses del tratamiento inicial. Por otro lado, la desaparición de los Antic antiTg previamente presentes durante el seguimiento, puede ser considerada como sugestiva de remisión (119).

c) Ecografía cervical

La ecografía cervical se utilizará para el estudio de las áreas ganglionares cervicales y del lecho tiroideo; puede detectar adenopatías de 2 a 3mm. Cuando las adenopatías sean de 5mm o más, la especificidad de la exploración diagnóstica mejora si se practica PAAF guiada por ecografía con citología y estudio de Tg en el aspirado (120).

Cualquier adenopatía >5mm, debe tenerse en cuenta y explorarse periódicamente mediante ecografía (119).

d) Rastreo corporal con radioyodo

Se administra entre 74 y 370 MBq (de 2 a 10 mCi) de ^{131}I y el RCT se llevará a cabo 2 o 3 días más tarde. El RCT tras dosis elevadas (superiores a 30 mCi) de ^{131}I muestra mayor sensibilidad (119). La última guía ATA recomiendan un RCT con o sin SPECT/TC después de la ablación para realizar tanto la estadificación de la enfermedad como informar de la afección de la enfermedad por el ^{131}I .

e) PET-CT con 18F-FDG

La tomografía por emisión de positrones (PET) mide la emisión de dichos positrones de un tejido. Para ello se utiliza un isótopo radiactivo que emite positrones, combinado químicamente con una molécula metabólicamente activa. Tras ser administrada a un sujeto vivo, generalmente por vía intravenosa, se concentra en el tejido que interesa, transcurrido un lapso breve de tiempo; entonces se procede a medir la radiactividad generada mediante una gammacámara diseñada para PET. El radiofármaco más utilizado en la PET para el CDT, es el análogo de la glucosa FDG (2-[18F] fluoro-2-desoxi-D-glucosa), que permite obtener imágenes gracias a su papel en el metabolismo glucolítico de las células tumorales (119). La realización de una tomografía por emisión de positrones con 18FDG (18F-fluoro desoxiglucosa) ha permitido evaluar con mayor precisión a los pacientes en los cuales no se identifica la presencia de recurrencia mediante un rastreo gammagráfico con ^{131}I con Tg elevada (121). La captación elevada de 18FDG por un tejido tiroideo neoplásico tiene un significado pronóstico desfavorable al ser indicativa de desdiferenciación tumoral. La sensibilidad de la exploración mejora en pacientes con concentraciones altas de Tg y tras estímulo mediante TSH (119).

f) SPECT-CT

El SPECT es una técnica de imagen de medicina nuclear que basa su principio en la detección de los fotones con energías comprendidas entre 59 y 364 keV, los cuales se producen como parte del proceso de desintegración radiactiva del núcleo atómico (figura 21). Esta modalidad ofrece una información funcional valiosa acerca de procesos que ocurren a nivel tisular o celular, a partir de la biodistribución de determinadas moléculas marcadas con radionucleidos emisores de radiación gamma. La elevada sensibilidad de esta técnica permite visualizar concentraciones de sustancias en el orden de 10^{-9} - 10^{-12} moles, lo cual resulta de gran interés en el diagnóstico médico de patologías similares

(122). Sin embargo, sus mayores limitaciones se deben a que las imágenes obtenidas son de baja resolución espacial y, a veces, con cierto grado de complejidad para su interpretación.

La CT, por su parte, proporciona al médico reconstrucciones tridimensionales de la anatomía del paciente con una elevada resolución espacial (123). No obstante, una de sus principales limitaciones es la imposibilidad de ofrecer información acerca de la actividad funcional o metabólica de los tejidos, lo cual puede conllevar a falsos positivos o falsos negativos en los resultados del estudio (124).

De esta forma, surgió la idea de unir ambas modalidades de imagen con el fin de obtener lo mejor de cada una: la utilidad de la CT para contribuir a la corrección de la atenuación presente en los estudios SPECT y mejorar la calidad, y la posterior cuantificación de imágenes de estos estudios.

Figura 21. SPECT-CT.

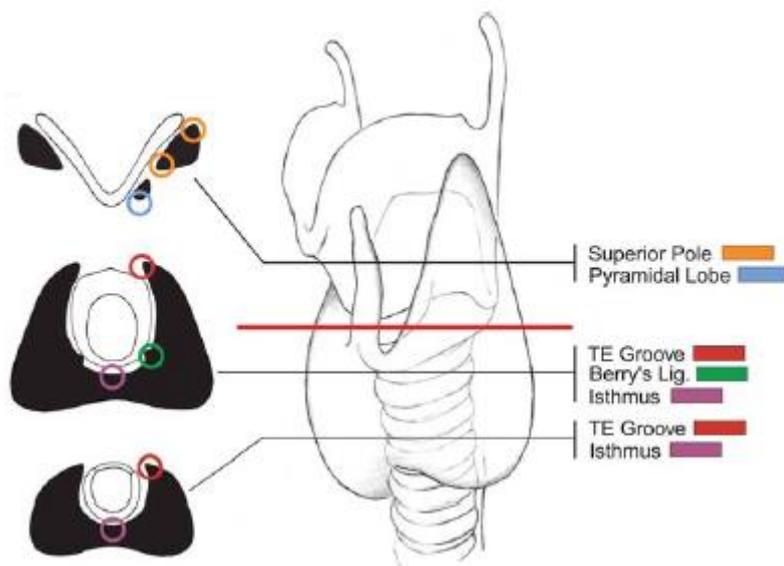


Por tanto, hoy en día se considera que el SPECT/CT ha significado no solo la posibilidad de adquirir las imágenes anatómicas y funcionales en un único estudio, sino una verdadera revolución en la medicina nuclear diagnóstica. Esta técnica híbrida ha mostrado que mejora la sensibilidad y la especificidad de los estudios gammagráficos, a la vez que acorta los tiempos de adquisición y proporciona imágenes corregidas facilitando así el mejor análisis de las mismas (125).

En el seguimiento del CDT, comúnmente se realizan gammagrafías de cuerpo entero después de la administración oral de ^{131}I o ^{123}I con el objetivo de detectar enfermedad residual o metastásica, ya que muestran una sensibilidad superior. Sin embargo, las imágenes de ^{131}I resultan muy difíciles de interpretar y con frecuencia es complejo

localizar anatómicamente las zonas captantes y, por consiguiente, se registran falsos positivos. Las imágenes fusionadas de SPECT/CT ayudan a una localización más precisa de las lesiones y a diferenciar mejor el tejido maligno de las áreas de captación fisiológica del radiofármaco en más del 50 % de los pacientes, por lo cual se incrementa sustancialmente el valor diagnóstico de la prueba (125). En un estudio reciente, establecían un nuevo sistema de clasificación anatómica para localizar el remanente tiroideo tras RAI, basándose en la relación de estos con la cápsula tiroidea. De ésta forma se facilitaba su localización anatómica y posterior interpretación de imágenes (126). Esta se basa en la división del tiroides y la laringe a través de una línea imaginaria (línea roja) correspondiente al borde inferior del cartílago tiroideo que separa la parte superior e inferior de captación del lecho quirúrgico tiroideo (figura 22).

Figura 22. Localización más frecuente de los remanentes (126).



1) Superior:

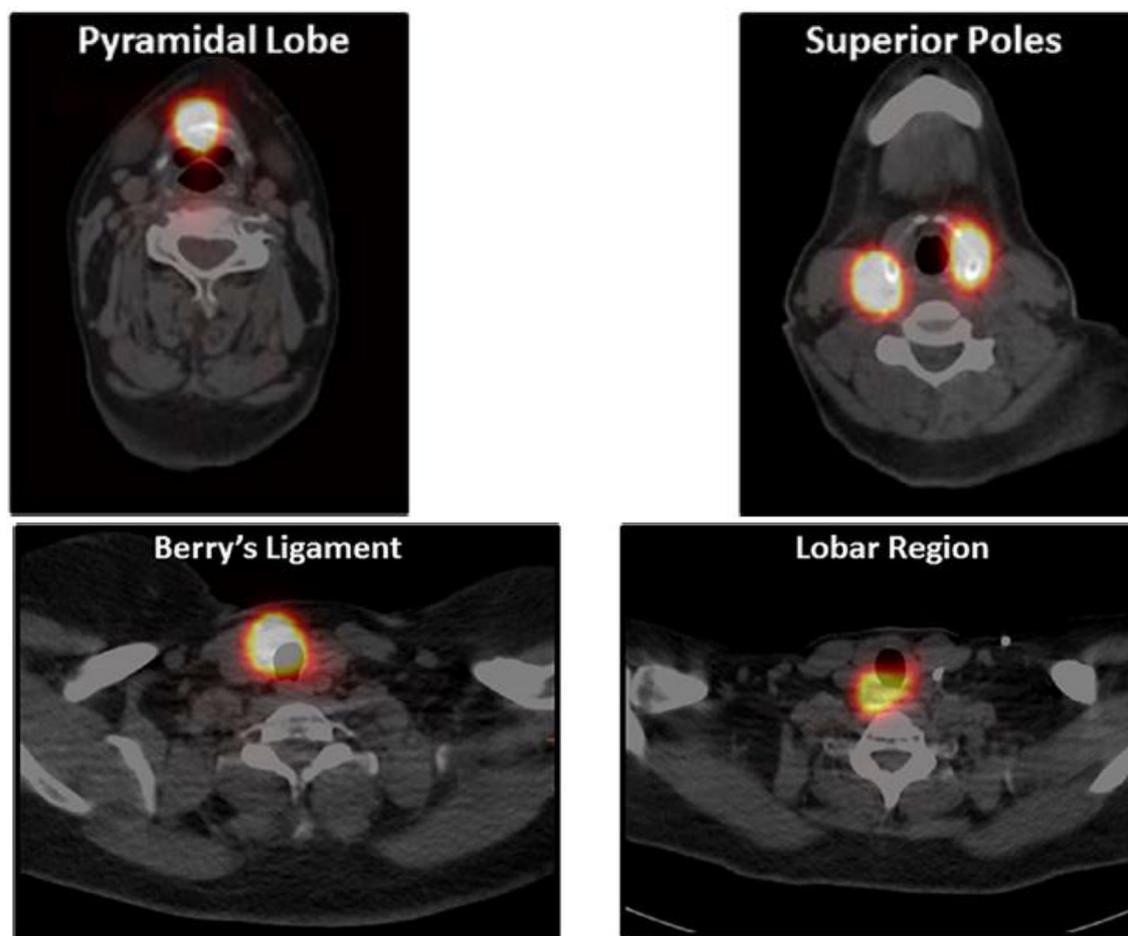
- a. Círculos amarillos: remanentes de polo superior, tanto la parte anterior como su parte posterior.
- b. Círculo azul: remanentes del lóbulo piramidal.

2) Inferior:

- a. Círculo verde: representa los remanentes que se encuentran en el ligamento de Berry.
- b. Círculos morados: istmo.
- c. Círculos rojos: remanentes del surco traqueoesofágico.

A partir de esta división, localizan en las imágenes de SPECT-CT los remanentes (figura 23).

Figura 23. Localización más frecuente de los remanentes en las imágenes de SPECT-TC (126).



3.6.2 Protocolo de seguimiento

La guía ATA (6) realiza las siguientes recomendaciones según el grupo de riesgo en el que se encuentren tras su estratificación:

- En pacientes con bajo riesgo y riesgo intermedio que hayan sido tratados con tiroidectomía total y terapia ablativa con respuesta excelente, la Tg sérica debe medirse a 6-18 meses de terapia con tiroxina. Además, deben ser vigilados a los 6 meses y posteriormente cada año.
- Los pacientes con respuesta intermedia o incompleta, precisan de un seguimiento más frecuente según las necesidades individuales de cada paciente.

En cuanto al enfoque general aconsejado por la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición, sería (116):

- 1) A todos los pacientes, control bioquímico a los 3 meses de la cirugía para determinar T4 libre y TSH, y poder ajustar la dosis de LT4. A los 6 o 12 meses, nuevo control bioquímico para determinar TSH, Tg y Ac antiTg, bajo tratamiento con LT4.
- 2) Pacientes con CDT de bajo riesgo a los que no se les ha realizado tratamiento ablativo con ^{131}I : La ecografía cervical es la herramienta principal en la vigilancia y seguimiento. Inicialmente, se realiza cada 6-12 meses, aunque no está claramente definida la frecuencia y duración del seguimiento.
 - a. El control bioquímico se realizará a los 3 meses solicitando niveles en sangre de L-T4 y TSH. El objetivo es alcanzar unas concentraciones de TSH de 0,3-2mU/L bajo tratamiento hormonal sustitutivo.
 - b. A los 6-12 meses: determinando Tg, Ac antiTg, L-T4 y TSH, bajo tratamiento sustitutivo. Posteriormente, control de la terapia hormonal sustitutiva y determinaciones periódicas de Tg sérica, pero debe evaluarse aumentos progresivos de Tg sérica bajo tratamiento con LT4.
- 3) Al resto de pacientes tras el tratamiento ablativo con ^{131}I , se aconseja realizar una ecografía cervical entre los 6 y 12 meses de la intervención.
- 4) A los pacientes de riesgo moderado alto: los niveles de TSH debe mantenerse inferior a 0,1mU/L.
 - a. El control bioquímico a los 6-12 meses se realizará con medición en sangre de Tg, Ac antiTg, L-T4 y TSH, bajo tratamiento sustitutivo.
 - b. A los 12 meses es recomendable realizar determinación de Tg tras estímulo con TSHrh para verificar la ausencia de enfermedad.

3.6.3 Situaciones especiales

- a) Pacientes que tienen Tg detectable, sin que exista captación de ^{131}I ni siquiera a dosis terapéuticas.
- b) Pacientes que tienen ocasionalmente Tg detectable estando libres de enfermedad.
- c) Pacientes que tienen Tg indetectable y, sin embargo, tienen enfermedad metastásica.

En todos estos casos es importante detectar la localización del tejido metastásico, porque ello condicionará la actitud terapéutica.

En el primer caso, se produce un problema diagnóstico importante puesto que cuando se encuentran niveles elevados de tiroglobulina, es indicativo de persistencia de tejido

tiroideo, pero el rastreo con ^{131}I es negativo y en la ecografía cervical no se observan lesiones sospechosas. En esta situación el manejo tradicional consistía en la administración de una dosis terapéutica de ^{131}I y realizar en los días posteriores un rastreo, en el que muchas veces se observaban las metástasis que habían pasado inadvertidas con la dosis diagnóstica. Sin embargo, con cierta frecuencia la falta de captación del ^{131}I por las células neoplásicas se debe a su desdiferenciación, en cuyo caso ofrece mejores resultados la tomografía por emisión de positrones con 18F-fluor-desoxiglucosa; preferiblemente previo estímulo con TSHrh (127).

Muchos de los pacientes inicialmente catalogados como de moderado o alto riesgo pueden presentar en esta evaluación inicial datos de curación completa, por lo que su seguimiento y tratamiento posteriores podrían ser menos intensivos. Así, en estos casos se recomienda seguir el tratamiento con L-T4 a dosis que mantengan los niveles de TSH por debajo de lo normal pero detectables, entre 0,1 - 0,5 mU/l al menos durante 5 - 10 años (6), mientras que en los pacientes con persistencia de restos tumorales se debe mantener la supresión completa de TSH por tiempo indefinido.

En los pacientes con carcinomas de bajo riesgo sin datos de recidiva tras la ablación inicial con ^{131}I y en aquellos en los que no se ha practicado tiroidectomía total la recomendación es mantener los niveles de TSH dentro de la normalidad, pero parece preferible que se encuentre en el rango bajo de la normalidad ya que se ha encontrado un umbral de 2 mU/l a partir del cual aumenta el riesgo de recidiva y mortalidad (128).

Las revisiones posteriores se realizarán de forma anual salvo que exista sospecha de recidiva o se trate de tumores calificados inicialmente como de alto riesgo, en cuyo caso puede estar indicado realizarlas con mayor frecuencia. En estas revisiones se debe realizar un examen clínico y determinación de niveles de TSH y tiroglobulina (junto con Ac antiTg); la ecografía cervical se puede realizar de rutina a todos los pacientes o bien solo a los que presenten hallazgos sospechosos (19).

3.7 PROCESO DE OBTENCIÓN Y ANÁLISIS DE IMÁGENES TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE RADIOYODO

3.7.1. Definición de dosimetría y generalidades

Como se ha comentado en secciones anteriores, el yodo es un halógeno del grupo VII A y período 5, correspondiente a los elementos no metales; tiene 37 isótopos y solo es estable el yodo 129 (^{129}I). El yodo 129 para uso médico se produce en un reactor nuclear de neutrones al irradiar telurio 130 natural, convirtiéndose en Teluro 131 (129). El ^{131}I es un radiofármaco, es decir, un compuesto radiactivo utilizado para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades. Las dos variantes radioisotópicas del yodo más utilizadas

en la práctica médica (^{131}I y ^{123}I) se utilizan principalmente en la forma química de yoduro de sodio ($^{131}\text{I-NaI}$ y $^{123}\text{I-NaI}$).

La dosimetría es una subespecialidad científica, en el campo de la física de la salud y la física médica de radiación, que se encarga de calcular parámetros de interacción de la materia cuando es expuesta a una fuente de radiación ionizante.

Para considerar los efectos de la radiactividad sobre los tejidos, debemos distinguir entre varios parámetros:

- La cantidad o **actividad** (medida en **bequerelios** o **curies**).
- La **intensidad** (energía, medida en electrón).
- Los efectos sobre un ser vivo o **dosis absorbida**: (**grays** o **rads**) o los efectos sobre una población (medidos en **sievert** o **rem** por persona).

La unidad de la actividad radiactiva tiene como unidad de medida en el sistema internacional (SI) el becquerel (Bq). Esta ha sustituido al curio (Ci) que fue nombrada así en homenaje a los físicos y químicos Pierre y Marie Curie. El curio representaba una cantidad muy grande de radiactividad desde el punto de vista biológico, por lo que se comenzaron a utilizar unidades más pequeñas. La más utilizada ha sido el milicurio (mCi) que corresponde a 10^{-3} Ci.

La equivalencia entre unidades es la siguiente:

- $1 \text{ Bq} = 2,703 \times 10^{-11} \text{ Ci}$
- $1 \text{ Ci} = 3,7 \times 10^{10} \text{ Bq}$

3.7.2 Interacción de la radiación con la materia

La radiación produce diferentes efectos en la materia sobre la que se deposita y va a depender del medio material en el que incide y la energía cinética de las partículas incidentes. Éstas pueden ser de diferente naturaleza: fotones, electrones, partículas alfa... En términos generales, cuando el electrón interactúa con la materia deposita parte o toda su energía en el medio, produciendo un daño en los tejidos. Al chocar los electrones contra un medio material van cediendo su energía cinética a lo largo de la trayectoria y a su vez, disminuyendo su velocidad. Esta reducción de velocidad es consecuencia de diferentes interacciones, bien con otros electrones o bien con los núcleos atómicos. Las interacciones de un electrón con un medio material son lo que se conoce como colisiones.

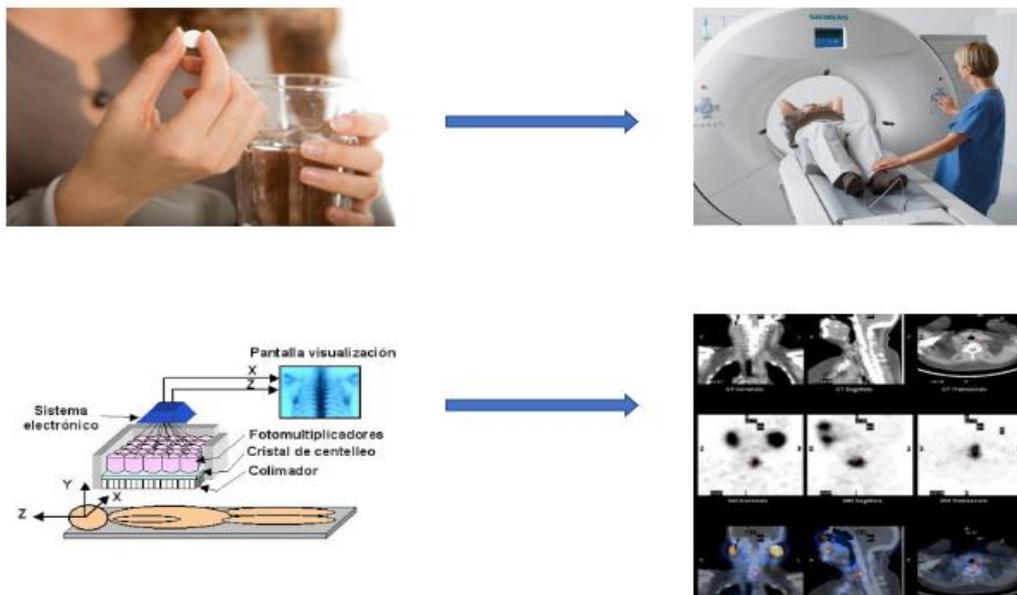
La energía cedida al medio por los electrones emitidos por el ^{131}I es la que produce los efectos biológicos sobre el tejido, ya sea por acción directa o por acción indirecta. La acción directa se da cuando un electrón impacta directamente sobre la cadena de ADN y la rompe en una o varias partes de la hélice.

Los daños a la cadena de ADN se clasifican en: letal, potencialmente letal y subletal. El daño letal sucede cuando la energía impacta en varias zonas de la cadena siendo imposible repararla; en el daño potencialmente letal se puede reparar, aunque en ocasiones la célula puede no ser viable; y el daño subletal es en el que hay viabilidad celular tras la reparación enzimática. La acción indirecta ocurre cuando el electrón ioniza el citoplasma de la célula produciendo radicales libres que hacen no viable a la célula (130).

3.7.3 Obtención de una imagen diagnóstica tras ^{131}I

Las características “ideales” de los radiofármacos están relacionadas con las formas de detección de los mismos que se emplean en medicina nuclear. En la realización de un estudio diagnóstico se pretende obtener, a partir de la detección, una representación lo más exacta posible de la distribución de la radiactividad (y del radiofármaco) dentro del organismo. Muchas veces la detección tiene como resultado la elaboración de una imagen donde se verifica dicha distribución. Y si es posible, se intenta medir (cuantificar) esa distribución. La idea es definir la cantidad de radiactividad que hay en cada sitio y de esa manera caracterizar, con precisión numérica, un evento metabólico, un disturbio funcional, etcétera. En una síntesis extrema del concepto, se puede esquematizar la detección de un radiofármaco con los equipos de medicina nuclear de la siguiente manera: se administra un radiofármaco; el paciente es entonces, un emisor de radiación; la radiación emitida por el paciente interactúa con un cristal de “centelleo” que poseen todos los aparatos de medicina nuclear (desde un antiguo centellógrafo, o la clásica Cámara Gama, pasando por el SPECT, hasta los más modernos PET); la interacción de la radiación electromagnética que proviene del paciente con el cristal de centelleo tiene como resultado un fotón de luz visible; ese fotón atraviesa luego un “fototubo” (tubo fotomultiplicador), y en su paso se transforma en una señal de voltaje. Esa señal es analizada, ampliada y digitalizada y se convierte en un dato representativo de la radiactividad proveniente del paciente o eventualmente en un punto de una imagen (131) tal como se representa en la figura 24.

Figura 24. Proceso de obtención de la distribución del radiofármaco en el organismo para el diagnóstico, desde la ingesta del radiofármaco hasta la digitalización de las imágenes.



Un dato que hay que tener en cuenta es que el paciente está emitiendo radiación electromagnética hacia todos los lados. Para ser capaces de distinguir de dónde proviene la radiación que analizan los cristales de los equipos y adjudicarla a una ubicación precisa, hay dos posibilidades. Una es anteponer al cristal un “colimador” que sólo permita pasar la radiación proveniente de un punto concreto, tal como sucede en la gammacámara y el SPECT. Esta forma de trabajo baja notablemente la sensibilidad de la detección ya que no se emplea toda la información que el colimador desecha. La otra posibilidad es emplear radioisótopos emisores de positrones. Sin embargo, este modo de trabajo sólo es posible en el caso de radioisótopos emisores de positrones y con una tecnología mucho más compleja (131).

3.7.4 Evaluación del tiroides

a) Administración

El radioyodo se administra por vía oral pero también puede administrarse por vía intravenosa.

b) Biodistribución

Los tres radiofármacos más específicos del tiroides son $^{131}\text{I-NaI}$, $^{123}\text{I-NaI}$ y $^{99\text{m}}\text{Tc-NaTcO}_4$, y se localizan principalmente en la glándula tiroides, aunque también en las glándulas salivales y la mucosa gástrica, pero en menor medida, por lo que se consideran marcadores bastante específicos del tiroides. La vida media efectiva de ^{131}I es de 7,61 días, siendo la vida media física es 8,04 días. El tipo de emisiones que emite son β^- de

606 keV, las responsables de la capacidad terapéutica y emisiones γ 364 keV, que son las responsables de proporcionar las imágenes.

c) Mecanismo de localización

Como se ha mencionado anteriormente, la glándula tiroides concentra el yodo circulante a través de un transportador endógeno de yoduro (transporte activo) y lo organifica, haciéndolo pasar a formar parte de las hormonas tiroideas. Las especies ^{131}I y ^{123}I siguen el camino de cualquier yoduro circulante y, por lo tanto, su localización principal es el tejido tiroideo. Si bien este tejido está habitualmente ubicado en la glándula tiroides, también puede detectarse en cualquier parte del cuerpo en caso de haber una metástasis de un carcinoma diferenciado de tiroides.

d) Utilidad diagnóstica

La investigación del tiroides utilizando radiofármacos incluye dos estudios: la curva de captación de yodo y la imagen de la glándula. El primero de los estudios se realiza utilizando $^{131}\text{I-NaI}$ y $^{123}\text{I-NaI}$ mientras que cualquiera de los tres radiofármacos sirve para obtener imágenes centellográficas de la glándula (132).

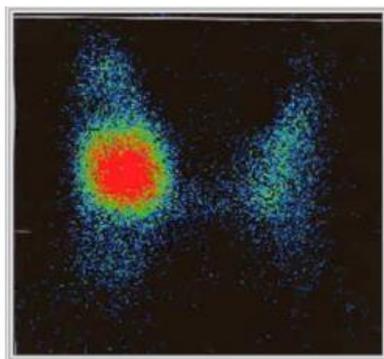
1) Curva de captación de yodo

Como ha dicho ya, el yodo es un elemento con el que el tiroides elabora sus productos, las hormonas tiroideas. Fisiológicamente el tiroides concentra el yodo en su interior. Si se administra radioyodo (^{131}I o ^{123}I), se puede evidenciar el grado de captación del tiroides, en la llamada curva de captación de yodo. La curva no implica, ni necesita, obtener una imagen de la glándula; basta con detectar el número de cuentas radiactivas que concentra la glándula en 24 o 48 horas. Ese simple estudio refleja con bastante fundamento el grado de función tiroidea. En la práctica está cayendo en desuso por la precisión y factibilidad de las dosis hormonales que se administran y pudiendo medirse directamente en sangre los productos del tiroides: la triyodotironina (T3) y la tiroxina (T4) (132).

2) Centellograma tiroideo

La actividad detectada tras de la administración de ^{131}I y ^{123}I , permite también obtener una imagen de la distribución de la actividad; pero aquí se necesita una tecnología más compleja, como por ejemplo, una cámara gamma. La imagen resultante es un centellograma de tiroides (figura 25). De esta forma, distintas situaciones patológicas son reveladas a partir de defectos hipocaptantes o hipercaptantes en el centellograma tiroideo.

Figura 25. Centellograma tiroideo (132).



e) Captación de remanentes tras tiroidectomía

Para poder comprender ese concepto se deben tratar de responder una serie de cuestiones que varían en su complejidad: qué es lo que se detecta, qué es lo que se ve y qué lectura se hace de esa detección. No sólo el tejido tiroideo normal capta el yodo (y el radioyodo), de hecho, el carcinoma diferenciado de tiroides conserva parcialmente esta propiedad. En un paciente con la glándula intacta, el radioyodo se concentra preponderantemente en el tejido sano y en mucha menor proporción en el cáncer diferenciado. Tras la tiroidectomía, eventuales restos, recidivas o metástasis serán los únicos tejidos con capacidad para concentrar yodo. Esas formaciones serán detectadas, se ven en la imagen que nos proporciona la cámara, y la interpretación de esa concentración del radioyodo será que se trata de un tejido residual pero no necesariamente patológico. La distinción entre remanente de tejido tiroideo sano y patológico conlleva gran dificultad en cuanto a que hoy en día no existen estudios que analicen de forma directa su naturaleza. Sin embargo, se han identificado hasta un 20% de recidivas debidas a remanentes tiroideos (104), por lo que parece comprensible administrar una terapia que tenga como finalidad destruir ese tejido, sobre todo en pacientes con moderado o alto riesgo de recidiva. Por todo lo explicado, la distribución detectada, la visualización y la interpretación de los hallazgos no son expresiones absolutas, si no totalmente relativas al contexto (132).

3.7.5 Adquisición de los datos

Algunos de los métodos utilizados para la recolección de los datos tras la administración del radiofármaco son:

- Cuantificación de imágenes mediante gammagrafías planares, SPECT o PET.
- Equipos no formadores de imágenes, como gammasondas y captadores de yodo.
- Muestras de tejidos biológicos, sangre y biopsias.
- Muestras de orina y heces.

En este estudio, los datos se recogerán mediante el método de cuantificación de imágenes que es el que se va a desarrollar a continuación.

3.7.6 Cuantificación de imágenes mediante SPECT

La principal función de los sistemas informáticos y el software asociado a los equipos de adquisición de imágenes es la posibilidad de realizar una evaluación cuantitativa de los datos fisiológicos obtenidos. La característica común a la mayoría de los análisis cuantitativos, es que tienden a calcular un índice numérico como expresión de una función fisiológica de un órgano. Además, el procedimiento de cuantificación de un estudio involucra la construcción de una región de interés (ROI) en la imagen de un órgano, calculando el número de cuentas dentro del ROI y generando una curva que representa las variaciones de cuentas en función del tiempo. Basado en la curva de actividad/tiempo, se pueden obtener uno o más índices numéricos representativos de la función del órgano a estudio (figura 5).

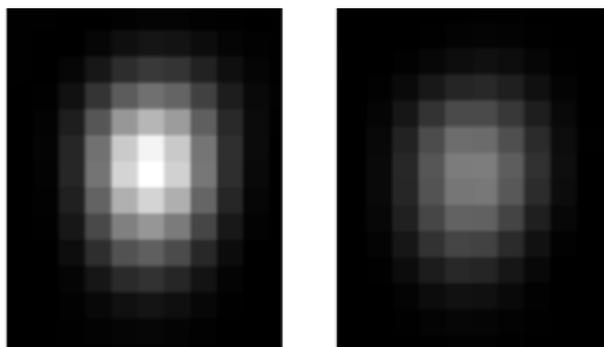
- Creación de ROIs.

Dibujar una ROI es uno de los primeros pasos en casi todas las operaciones de cuantificación de imágenes. La ROI generalmente constituye el contorno de un órgano o tejido cuya función fisiológica se desea evaluar al cuantificar la cantidad de actividad que atraviesa dicha región. Es necesario delinear el órgano o tejido de interés porque solamente se quiere cuantificar la actividad dentro de lo que se investiga y no en otras estructuras anatómicas incluidas en el campo de visión de la gammacámara. Dado que el propósito de la ROI es aislar la actividad para ser cuantificada, su trazado debe ser una representación lo más aproximada posible de los verdaderos contornos del órgano o tejido.

Debido a la subjetividad inherente a la delineación, se han desarrollado ciertos algoritmos con el propósito de identificar con precisión el borde del órgano o tejido objetivamente y de forma reproducible. Estos algoritmos son conocidos como métodos de detección automática de contorno (133). La mayoría de estos métodos utilizan la primera o segunda derivada de los perfiles de actividad, y se basa en el gradiente de cuentas.

Los programas clínicos actuales usados para detección automática de bordes involucran muchos detalles sutiles, tales como detección de umbrales, suavizado de imágenes, etc. a fin de obtener una ROI tan próxima al borde verdadero del órgano o tejido como sea posible (figura 26)(134).

Figura 26. Representación de un plano espacial mediante ROI.



3.7.7 Análisis de las imágenes mediante dosimetría

Una forma de estudiar la biocinética del yodo en las imágenes obtenidas y cuantificar así la respuesta de la terapia, es aplicar dosimetría a partir de estas imágenes. Hoy en día, los casos aceptados para el uso de dosimetría en patología tiroidea son en insuficiencia renal (135), en niños (136), en enfermedad metastásica pulmonar extensa (137) y para tratamiento de las metástasis (138) y fundamentalmente, con el objetivo de calcular la dosis efectiva de ^{131}I . Sin bien es cierto que no se recomienda su uso rutinario para medir el éxito de la ablación de remanentes en CDT, debido a la complejidad de su método y a la necesidad de profesionales con perfiles específicos para el análisis de sus resultados. Sin embargo, es necesario destacar su utilidad para estudios más exhaustivos de respuesta a la terapia con radiofármacos, además de las indicaciones antes mencionadas. La razón del interés de este método reside en que mediante dosimetría, se pueden calcular parámetros tan importantes como la dosis absorbida, variable estrechamente relacionada con la destrucción celular y, por tanto, con el efecto del tratamiento (139). Una vez obtenido este valor, se podrá calcular la dosis absorbida con respecto a la actividad administrada o a la unidad de masa para controlar así el posible error debido a la variabilidad de estos parámetros. La relación entre ambos factores, tanto la actividad administrada inicial como la dosis absorbida, resulta imprescindible calcularla, ya que de esta forma se determinará la destrucción tisular del remanente tiroideo (139). Para obtener este dato, se sigue el formalismo de dosis médica de radiación interna (MIRD) que se explica a continuación (140).

- Esquema MIRD

La metodología MIRD (Medical Internal Radiation Dose) se establece en 1960 por la Sociedad de Medicina Nuclear de Estados Unidos, para asesorar a la comunidad médica en las estimaciones de dosis de radiación recibida en órganos y tejidos debido a la incorporación de material radiactivo en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades. Desde entonces se han publicado “MIRD Dose Estimate Report”, del 1 al 26 y “pamphlets” de gran utilidad para el cálculo de la dosis (141). El esquema MIRD fue planeado básicamente para el cálculo de dosis recibidas por los pacientes durante ensayos

diagnósticos de medicina nuclear. Hoy en día, se usa para calcular, fundamentalmente, la dosis necesaria para que el isótopo radiactivo actúe en el tumor con la menor lesión sobre el tejido sano. Entre otros, se realiza el cálculo de la dosis absorbida en el tejido durante la administración del radiofármaco y para realizar este cálculo de manera precisa, es indispensable conocer la actividad en función del tiempo (tiempo de estancia ($\tilde{A}(t)$) del isótopo en los tejidos) (142). Por tanto, la dosis media absorbida será, de una forma genérica (143):

$$\check{D} = \tilde{A} * S \quad (0)$$

Donde \check{D} es la dosis absorbida (Gy), \tilde{A} es la actividad acumulada (Bq.seg o $\mu\text{Ci. h}$) y S es la dosis media absorbida por unidad de actividad acumulada (Gy/bq. Seg).

De igual forma, la dosis absorbida se puede expresar en función de la actividad administrada A_0 (Bq o μCi) y el tiempo de estancia del isótopo en el tejido definido como:

$$\tau = \tilde{A} / A_0 \quad (1)$$

sustituyendo (1) en (0):

$$\check{D} = A_0 \tau S \quad (2)$$

Y, finalmente, la dosis media absorbida por unidad de actividad administrada:

$$\check{D}/A_0 = \tau * S \quad (3)$$

La actividad media acumulada \tilde{A} es el factor que depende del tiempo de incorporación y retención, y considera el período de semidesintegración y la media vida biológica del isótopo, la fisiología del individuo, la farmacocinética del isótopo radiactivo y los parámetros físicos. Para determinar la actividad acumulada en la región considerada como fuente es necesario realizar una serie de medidas posteriores a la administración del radiofármaco. Estas medidas cuantitativas se pueden realizar con sistemas SPECT-CT o con imágenes en gamma-cámara planares. También se pueden obtener medidas de manera indirectas mediante su excreción urinaria o muestras sanguíneas. El parámetro S representa los factores independientes del tiempo como la energía del isótopo, el tipo de radiación emitida, la geometría de la fuente, la distancia entre la fuente el blanco y de parámetros biológicos anatómicos. En este esquema, la actividad teóricamente se distribuye de manera uniforme en las regiones. Así, la dosis es homogénea en el órgano y depende de las características físicas del radionucleido incorporado y cinética del fármaco.

- Dosimetría aplicada en la glándula tiroides.

Basándose en el formalismo de MIRD, la dosis media absorbida en lecho tiroideo, D_t , se obtendrá mediante la fórmula (105):

$$D_t = \frac{A_{c,lt} \times S_{t \leftarrow t} \times m_t}{m_{lt}}$$

Donde $A_{c,t}$ es la actividad acumulada en los restos del lecho tiroideo, $S_{t \leftarrow t}$ es el factor S para la autoirradiación del tiroideo ($5,652 \times 10^{-3} \text{ Gy MBq}^{-1} \text{ h}^{-1}$) (144), m_t , es la masa de referencia para el tiroideo (20,7 g) y m_{lt} , es la masa de los restos del lecho tiroideo. La actividad acumulada en los restos del lecho tiroideo se calcula de forma similar al procedimiento realizado por *G.D. Flux et al* (145) y la masa de los restos del lecho tiroideo de forma similar al procedimiento realizado por *M.Lassmann et al.*, (146).

Las evaluaciones dosimétricas pre-terapéuticas de la actividad requerida para lograr una determinada dosis absorbida para un remanente tiroideo o para una metástasis, a menudo se han ido basando en adaptaciones de la ecuación MIRD genérica expuesta anteriormente para la dosis absorbida (105).

3.7.8 Empleo del SPECT/CT para optimizar la dosimetría

La suma de las imágenes de biodistribución del radiofármaco que ofrece el SPECT, con la información anatómica derivada de la CT, incrementa la exactitud de los cálculos de las dosis absorbidas por pacientes sometidos a la terapia con fármacos radiactivos y, por tanto, se consigue optimizar los procesos de planificación de la terapia, predicción de la respuesta a los tratamientos y evaluación de la correlación entre la eficacia terapéutica y las dosis que reciben los órganos y tejidos diana. De esta forma, las imágenes híbridas de SPECT/CT han logrado obtener resultados muy positivos en el tratamiento del cáncer de tiroides con ^{131}I (125).

La posibilidad de combinar la información anatómica (CT) y funcional (SPECT) para obtener distribuciones tridimensionales de las dosis absorbidas y emplear herramientas de análisis de valor adicional como los histogramas de dosis-volumen, curvas de isodosis, etc., incrementa la precisión de los estudios dosimétricos en la terapia con fármacos radiactivos. Los datos aportados por estas técnicas permiten corregirle a los datos primarios los factores que afectan la exactitud de los cálculos, tales como la atenuación y dispersión de la radiación, el fondo radiactivo, las interacciones en el colimador, el efecto de volumen parcial, etc. Igualmente, la información que dan permite identificar con mayor precisión datos elementales para garantizar la exactitud de los cálculos dosimétricos, como por ejemplo el volumen y posición de los órganos diana y tejidos diana, así como su composición. Estos últimos son vitales para el empleo de métodos de cálculo que se basan en simulaciones con códigos de Monte Carlo, que proporcionan una mejor distribución regional y espacial de las dosis absorbidas (147).

Es, por tanto, una herramienta fundamental con la que se ha logrado ampliar el conocimiento de patologías, y entre ellas la del cáncer de tiroides, desde su diagnóstico inicial hasta la optimización de la terapia con fármacos radiactivos.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1.HIPÓTESIS PRINCIPAL

La mutación del gen BRAF V600E en el cáncer papilar de tiroides se relaciona con peor pronóstico al asociarse a factores de riesgo de recidiva y menor eficacia al tratamiento con ^{131}I .

2.HIPÓTESIS SECUNDARIA

El análisis del efecto de la mutación sobre terapia con ^{131}I postquirúrgica permite evaluar la biocinética del radiofármaco en presencia de dicha mutación. De esta forma, se consigue establecer la dosis adecuada en función del diagnóstico mutacional.

2.OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

1. Confirmar el efecto de la mutación BRAF V600E en la terapia con ^{131}I postquirúrgica en pacientes con cáncer papilar de tiroides.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

2. Describir las características de los grupos a estudio según el diagnóstico mutacional.
3. Describir los remanentes tiroideos, su teórica localización anatómica y la dosis de actividad de ^{131}I administrada.
4. Cuantificar la respuesta al tratamiento con ^{131}I según el diagnóstico de BRAF.
5. Analizar el resultado inmediato y a corto plazo del tratamiento quirúrgico y de la terapia posterior con ^{131}I .
6. Analizar el efecto de la mutación y de la dosis de actividad recibida de ^{131}I sobre variables dosimétricas y de seguimiento.
7. Estudiar la asociación entre las variables epidemiológicas, histológicas y quirúrgicas de los grupos a estudio y las principales variables dosimétricas: absorción de ^{131}I , captación de ^{131}I al 2º día y el porcentaje de captación de ^{131}I al 2º día.
8. Determinar la capacidad predictiva de las principales variables dosimétricas.

MATERIAL Y MÉTODO

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional de cohortes prospectivo.

2. SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Se han incluido a pacientes diagnosticados histológicamente de carcinoma papilar de tiroides tratados con cirugía y ^{131}I posquirúrgico intervenidos por la Unidad de Cirugía Endocrina del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario Basurto en Bilbao (HUB) entre julio de 2015 hasta enero de 2018.

La decisión del tipo de tratamiento quirúrgico, así como la posterior administración de terapia con ^{131}I fue tomada en el Comité Multidisciplinar de Tumores de Patología Endocrina del HUB. Tras esta evaluación, los pacientes fueron seleccionados de forma consecutiva en las consultas externas de la Unidad de Cirugía Endocrina del HUB.

Para la búsqueda bibliográfica se utilizaron las principales bases de datos académico-científicas incluyendo PubMed[®], Web of Science[®] y Ovid Medline[®]. Primero, se realizó una provisión de palabras clave, incluyendo “*thyroid cancer*”, “*BRAF mutation*”, o “*radioiodine*” entre otras, seguida de la utilización de un formulario de búsqueda avanzada. Posteriormente, se seleccionaron los artículos según el título para determinar con mayor precisión la relevancia de cada resultado en base al resumen. Por último, tras acceder al documento completo de los artículos seleccionados, se realizaron las convenientes exportaciones al gestor de referencias bibliográficas Zotero[®]. Teniendo en cuenta que no hay estudios anteriores similares, para calcular el tamaño de la muestra, se decidió incluir, por motivos organizativos, todos los pacientes que cumplieran los criterios durante un periodo de 30 meses. El número total de pacientes a estudio fue de 61. Se excluyeron un total de 4 pacientes por falta de medios técnicos.

2.2 Criterios de inclusión

A) GRUPO DE ESTUDIO

- Pacientes con diagnóstico preoperatorio por biopsia o citología del nódulo tiroideo de carcinoma papilar de tiroides, confirmado con el estudio histológico de la pieza quirúrgica.
- Pacientes con diagnóstico molecular de presencia de la mutación del gen BRAF V600E (BRAF+).
- Tiroidectomía total con o sin linfadenectomía; realizada por el Sección de Cirugía Endocrina del Hospital Universitario Basurto.

MATERIAL Y MÉTODO

- Recibir terapia con ^{131}I tras la cirugía; en el Hospital Universitario Cruces según los protocolos llevados a cabo por el Comité de Tumores de Patología Endocrina del HUB.
- El paciente debe comprender el estudio y aceptar participar en el mismo, así como firmar el consentimiento informado (Anexo I).

B) GRUPO CONTROL

- Pacientes con diagnóstico preoperatorio por biopsia o citología del nódulo tiroideo de carcinoma papilar de tiroides, confirmado con el estudio histológico de la pieza quirúrgica.
- Diagnóstico molecular de ausencia de mutación del gen BRAF V600E (BRAF-).
- Tiroidectomía total con o sin linfadenectomía; realizada por el Sección de Cirugía Endocrina del Hospital Universitario Basurto.
- Recibir terapia con ^{131}I tras la cirugía; en el H.U. Cruces según los protocolos llevados a cabo por el Comité de Tumores de Patología Endocrina del HUB.
- El paciente debe comprender el estudio y aceptar participar en el mismo, así como firmar el consentimiento informado.

2.3 Criterios de exclusión

- Cánceres papilares incidentales.
- Pacientes con cirugía tiroidea en otro centro diferente o por otro equipo quirúrgico diferente.
- Pacientes con cirugía tiroidea previa y/o tratamiento con ^{131}I previo.
- Pacientes embarazadas o en periodo de lactancia.
- No aceptación del paciente a participar en el estudio.

3.VARIABLES A ESTUDIO

Se diseñó una base de datos anónima EXCEL (Microsoft® Excel® 2011) para la recogida de la variables y posterior análisis estadístico. A continuación, se exponen las variables recogidas.

3.1 Variables demográficas

Edad, género, diagnóstico de mutación BRAF.

3.2 Variables perioperatorias

Diagnóstico de BRAF en BAG, diagnóstico de BRAF postquirúrgico, fecha de intervención quirúrgica, fecha de administración de ^{131}I .

3.3 Variables quirúrgicas

Tipo de cirugía: tiroidectomía total asociando o no linfadenectomía central bilateral, linfadenectomía central bilateral más linfadenectomía homolateral a la lesión o linfadenectomía central bilateral más linfadenectomía bilateral, técnica de ganglio centinela.

3.4 Variables histológicas

Tamaño del tumor, estadio, variante histológica (folicular, mixta, clásica), reacción desmoplásica, multifocal, bilateral, extensión extratiroidea, número de ganglios obtenidos, número de ganglios afectados (número de ganglios obtenidos en el compartimento central y número de ganglios obtenido en el compartimento lateral).

3.5 Variables relacionadas con los remanentes tiroideos

Número de remanentes por paciente, localización anatómica de los remanentes tiroideos (ligamento de Berry, polos superiores, istmo, pirámide y surco traqueoesofágico/región lobar).

3.6 Variables dosimétricas

Dosis de actividad de ^{131}I recibida, actividad captada a los 2 días, actividad captada por unidad de masa 2 días, actividad captada a los 7 días, actividad captada por unidad de masa a los 7 días, actividad acumulada, % actividad acumulada, tiempo de eliminación del ^{131}I , % actividad captada a los 2 días, % de actividad a los 2 días por unidad de masa, % actividad captada a los 7 días, % actividad a los 7 días por unidad de masa y dosis absorbida entre dosis de actividad administrada.

3.7 Variables de seguimiento

Valores de tiroglobulina y anticuerpos antitiroglobulina antes de la administración de ^{131}I , a las 48 horas de la administración de ^{131}I y a los 6 meses.

4. ANÁLISIS DE LAS VARIABLES DEMOGRÁFICAS

Del total de 61 pacientes a estudio, hubo 48 (78,69%) mujeres y 13 (21,31%) hombres. La edad media fue de 54,13 (DE 12,73) años.

Estos resultados se muestran en la tabla 14.

Tabla 14. Género y edad de los pacientes a estudio.

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
GENERO (n, %)		
Mujer	48	78,69%
Hombre	13	21,31%
EDAD (m, DE)	54,13	12,71

5. MÉTODO

5.1 Ecografía cervical

La ecografía es la técnica de imagen de elección para el estudio de la glándula tiroides. Se realizó en todos los pacientes del estudio, definiendo la ecogenicidad, consistencia, márgenes, forma, calcificaciones y patrón de vascularización de los nódulos sospechosos de malignidad. En base a estos resultados, se indicó la realización de BAG en los nódulos seleccionados.

5.2 Biopsia con aguja gruesa

La biopsia se realizó siempre por los mismos radiólogos y con anestesia local. Consistió en la toma de un cilindro de tejido del nódulo tiroideo sospechoso, con control ecográfico y con una aguja de tamaño 18 G (figura 27).

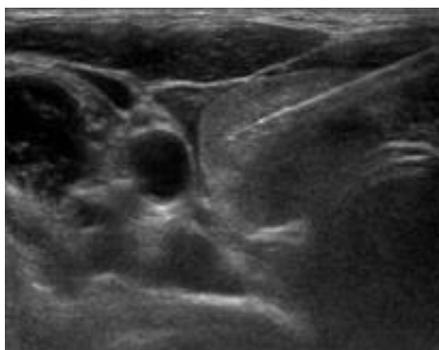
Se trata de una aguja de mayor calibre que las utilizadas para la punción aspiración con aguja fina (PAAF), y está integrada en un dispositivo con control manual.

Figura 27. Pistola y aguja 18G de corte frontal idónea para realizar la BAG.



Este sistema permite al radiólogo realizar el procedimiento disparando la aguja con un avance entre 1 a 3 cm en el tejido sospechoso, realizando un corte frontal del mismo (figura 28).

Figura 28. Biopsia con aguja gruesa con avance de 1cm en un nódulo tiroideo.



Las muestras se transportaron en suero fisiológico y fueron centrifugadas para su estudio histológico. Esta técnica permitió obtener especímenes suficientes como para poder realizar un correcto estudio anatomopatológico e inmunohistoquímico.

5.3 Diagnóstico inmunohistoquímico de BRAF

Previo a la realización de la intervención quirúrgica, se analizó el estado de la mutación BRAF V600E mediante análisis inmunohistoquímico de la muestra obtenida por BAG.

El desarrollo de un anticuerpo específico para la mutación permite la visualización inmunohistoquímica (IHQ) de la proteína mutada con elevada sensibilidad y especificidad (clon VE-1). El VE-1 es el clon del anticuerpo monoclonal de ratón BRAF que ha demostrado su fiabilidad en el cáncer de tiroides (148). Esta técnica resulta económica y rápida, por lo que se ha postulado como un método de primera línea preciso y asequible.

Para llevar a cabo el proceso diagnóstico de BRAF, el Servicio de Anatomía Patológica recibió las muestras obtenidas mediante BAG en formalina neutra al 10% iniciándose así, la fijación de estas.

- Después de la fijación de la muestra se realizó su procesamiento. Una vez procesado, el material se depositaba en un bloque de parafina para posteriormente seccionarlo con el micrótopo (3 micras).

Figura 29. Tinción con Hematoxilina-eosina de la muestra.



- Las secciones fueron estufadas para retirar el exceso de parafina.
- Se realizó la tinción de rutina, hematoxilina-eosina (H-E) (figura 29) y en caso de ser positiva para carcinoma papilar de tiroides, se solicitaba el estudio inmunohistoquímico para BRAF (figura 30).

Figura 30. Secciones del material para estudio inmunohistoquímico.



- Se empleó el anticuerpo monoclonal anti-BRAF V600E(VE-1), generado a partir del sobrenadante de un cultivo celular purificado, con una concentración de 12 $\mu\text{g/ml}$. Éste se añadía junto con los 5 reactivos del kit de detección Optiview DAB IHC (Ventana Medical Systems) y se depositaban en la plataforma Benchmark XT (Ventana Medical Systems) (figura 31).

Figura 31. Anticuerpo VE-1+ reactivos depositados en la plataforma.



- El proceso se completó tras la incubación con el anticuerpo primario a 37°C durante 40 minutos, y posteriormente, se añadió hematoxilina para contratinción.
- La imagen obtenida fue interpretada como positiva o negativa según la presencia o no de inmunotinción neoplásica citoplasmática difusa (figura 32).

Figura 32. Muestra positiva por presencia de inmunotinción neoplásica citoplasmática difusa.



En caso de haber obtenido muestras a partir de la pieza quirúrgica, el procesamiento de estas se realizó con la misma metodología.

5.4 Técnica quirúrgica

Tras completar el estudio preoperatorio con la determinación de la mutación BRAF, los pacientes fueron intervenidos. La técnica quirúrgica consistió en la resección completa de la glándula tiroides (sin preservación macroscópica de restos tiroides) y/o vaciamiento ganglionar central profiláctico bilateral o terapéutico de los compartimentos cervicales afectados. Además, en los pacientes seleccionados, se aplicó la técnica del ganglio

MATERIAL Y MÉTODO

centinela según el protocolo del estudio que se estaba llevando a cabo en la Unidad desde 2012.

A estos pacientes se les aplicaba un radioisótopo (0,2 mL de 4 mCi de tecnecio 99 con nanocoloide) 24 horas antes de la intervención quirúrgica, realizando una gammagrafía planar en proyección anterior, posterior y oblicua, definiendo la localización de los GC (figura 33). Este hecho permitió la localización y extirpación de los ganglios centinelas (GC) intraoperatoriamente.

Figura 33. Gammagrafía planar a las 4 y 24 horas de la inyección del isótopo. Se localizan 2 GC, uno en el nivel II izdo y otro en el nivel IV izdo.



Los GC se enviaban en fresco para su estudio intraoperatorio por parte del Servicio de Anatomía Patológica. Si el resultado del estudio anatomopatológico intraoperatorio era positivo para metástasis ganglionar, se realizaba disección ganglionar del compartimento afecto. En caso de ser negativo, se procedía al vaciamiento ganglionar central bilateral profiláctico.

5.5 Terapia con ¹³¹I

Una vez obtenidos los resultados definitivos tras el estudio histológico de la pieza quirúrgica, se procedió a la estadificación TNM de cada paciente, según la 7ª clasificación de la *America Joint Comitee on Cancer* (149). Posteriormente los pacientes se clasificaron, en función del riesgo de recidiva en: riesgo bajo, intermedio y alto, según la clasificación de riesgo de la guía ATA (6). En el Comité Multidisciplinar de patología tiroidea, se decidió la administración de las diferentes dosis de ¹³¹I en base al riesgo establecido (tabla 15).

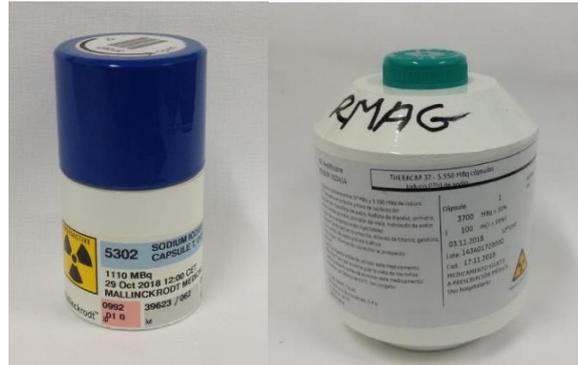
Tabla 15. Terapia con ¹³¹I: criterios de indicación adaptado de ATA (6).

Estratificación del riesgo (ATA)	Descripción	Indicación de ¹³¹I y dosis
Bajo riesgo T1a N0, Nx M0, Mx	Tamaño del tumor ≤1 cm (uni o multifocal)	No
Bajo riesgo T1b, T2 N0, Nx M0, Mx	Tamaño del tumor > 1-4 cm	No de rutina. Considerar con histología agresiva o invasión vascular. Dosis: 30mCi
Riesgo bajo a intermedio T3 N0, Nx M0, Mx	Tamaño del tumor > 4 cm Extensión extratiroidea (ETE)microscópica	Considerar tratamiento con la presencia de otras características adversas y según edad debido al riesgo de enfermedad recurrente Dosis: 30/100 mCi
Riesgo bajo intermedio T1-3 N1a, N1b M0, Mx	Metástasis ganglionares del compartimiento central	Considerar tratamiento debido a un riesgo mayor de enfermedad persistente o recurrente, especialmente con el aumento del número de ganglios linfáticos grandes (> 2-3 cm); clínicamente evidentes o, presencia de extensión extraganglionar o edad avanzada. Dosis: < 150 mCi.
Alto riesgo T4 Cualquier N/M o M1 cualquier T/N	ETE macroscópica o metástasis a distancia	Si Dosis: <ul style="list-style-type: none"> • Adyuvante: 150 mCi • Terapéutica: <200 mCi

MATERIAL Y MÉTODO

En un intervalo entre 1 y 3 meses tras la intervención quirúrgica se inició el tratamiento con ^{131}I . 48 horas antes del mismo, se administraron dos dosis de TSHrh (0,9mg en cada dosis), previa explicación a los pacientes y siguiendo el protocolo establecido por el Servicio de Medicina Nuclear del H.U. Cruces (Anexo II). Las dosis de ^{131}I administradas vía oral fueron: 1110 MBq, 3700MBq y 5700 MBq (figura 34).

Figura 34. Cápsulas de 1110 MBq y 5550 MBq de ^{131}I en envases con medidas de radioproteccion.



Igualmente, antes de la administración de ^{131}I , se determinaron los valores de Tg y el título de Ac antiTg en sangre periférica, así como 48 horas después.

Los pacientes fueron ingresados durante 48 horas en una habitación individual, en aislamiento siguiendo los protocolos de seguridad de la Unidad de Radioprotección y Radiofísica del Servicio de Medicina Nuclear del H.U. Cruces (figura 35a y 35b).

Figura 35a. Habitación con medidas de protección radiológica y gestión de residuos.



Figura 35b . Ventana de la habitación con cristal plomado.



5.6 Adquisición de imágenes mediante SPECT-CT

A las 48 horas y 7 días después de la administración de ^{131}I , se realizaron dos adquisiciones de imágenes SPECT-CT de la región del cuello. Habitualmente, la captación de los remanentes tiroideos se encuentra en su valor máximo en torno a las 24 horas y luego decae de forma exponencial. A los 7 días, la densidad de actividad del ^{131}I en lugares diferentes al lecho tiroideo es insignificante, y en éste, la actividad es considerablemente menor.

En nuestro estudio, se adquirieron imágenes a las 48 horas por ser el momento de salida de los pacientes de las habitaciones en cumplimiento de las medidas de protección radiológica. El análisis de las imágenes de SPECT-CT fue llevado a cabo mediante la herramienta de delineación automática de la estación de trabajo Xeleris de General Electric® (figura 36). Se identificaron los remanentes tiroideos y la diferenciación del acúmulo fisiológico del radiofármaco en otras áreas anatómicas, como se muestra en la figura 37.

Figura 36. Estación Xeleris

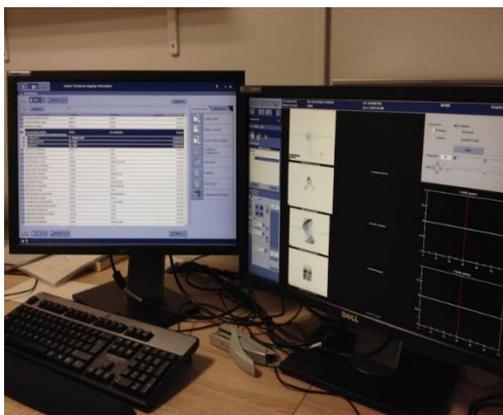
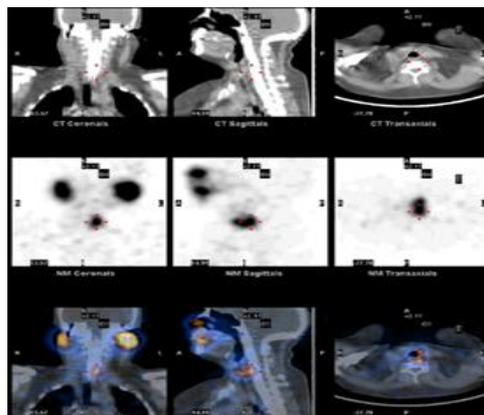


Figura 37. Imágenes SPECT-CT.



Para establecer la localización anatómica de los remanentes tiroideos en el lecho quirúrgico, se siguieron los criterios establecidos según *Zeuren et al.*, (126) y en caso de dudas sobre la localización exacta, se consultó con un segundo observador para establecer un consenso.

Dichos restos se localizaron en las imágenes obtenidas al 2º día tras la administración de ^{131}I , y se comprobaron con las imágenes obtenidas al 7º día.

Las imágenes se realizaron con una gammacámara de doble cabezal de General Electric (Fairfield, CT, EE.UU.) Infinia Hawkeye, con un espesor de cristal de 9,5 mm y con colimadores de altas energías High Energy General Purpose (figura 38). Se adquirieron

60 proyecciones de SPECT, cada una de 45 s, con un tamaño de matriz de 128x128 y un tamaño de píxel de 0,44 cm. Se obtuvo en una ventana de energía centrada en 364 keV con una anchura del 20%, y adicionalmente en una ventana de energía centrada en 297 keV con una anchura del 20% para la corrección de dispersión (método de la doble ventana) de acuerdo al protocolo de General Electric y según el protocolo establecido para el estudio (Anexo III).

La CT se realizó usando 120 kV y 2 mA, y fue utilizado para la corrección de atenuación en las imágenes de SPECT. Finalmente, la reconstrucción de imágenes SPECT se realizó utilizando el algoritmo de maximización de expectativas de subconjuntos ordenado (OSEM) en la estación de trabajo Xeleris de General Electric.

Figura 38. SPECT-CT.



5.7 Aplicación de dosimetría para el análisis de las imágenes

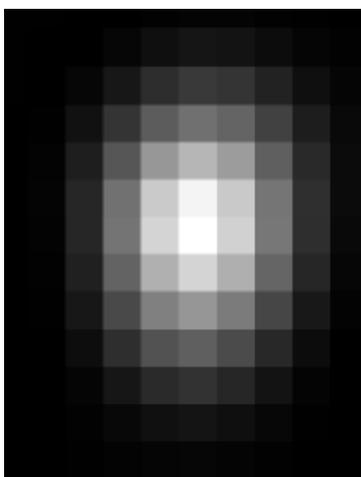
5.7.1 Análisis de imágenes I: cuantificación de la dosis de actividad de ^{131}I captada

La cuantificación de la captación de la actividad de los restos tiroideos en las imágenes adquiridas en el SPECT-CT se realizó con un factor de calibración de acuerdo a las recomendaciones publicadas recientemente (150). El factor se determinó por medición experimental de un maniquí de forma elíptica de 4 litros con una cantidad conocida de

actividad. Después de la adquisición de imágenes SPECT-CT y la reconstrucción incluyendo correcciones de atenuación y dispersión, se determinó el número total de cuentas por segundo (cps) en el volumen correspondiente al maniquí. Este valor se dividió por el tiempo de adquisición y la actividad contenida, obteniendo así el factor de calibración en cuentas por segundo/ Megabecquerel (cps / MBq).

El programa ImageJ (NIH, Bethesda, MD, USA) fue utilizado para calcular tanto la actividad como el volumen de las regiones de interés (ROIs) obtenidas correspondientes a los remanentes tiroideos (figura 39).

Figura 39. Imagen de ROI correspondiente al acúmulo del ^{131}I en un remanente tiroideo.



Se aplicó un método basado en umbrales para analizar la actividad en el lecho tiroideo, y para determinar su volumen el método basado en coeficientes de recuperación, según el protocolo determinado por *Mínguez et al.*, (150).

Para ello se utilizaron imágenes SPECT/CT que contenían 6 esferas llenas de ^{131}I en un fondo frío con volúmenes entre 0,5 cm³ y 26,5 cm³, y actividades entre 1,2 MBq y 10,6 MBq. Durante la evaluación, se observó que un umbral del 5% aplicado a una región corresponde a una actividad estimada del 10%. También se observó, que la proporción de las cuentas, f_{30} , era constante para umbrales del 30% y del 5% sobre la esfera. Por lo tanto, las cuentas de los remanentes se determinaron aplicando primero un umbral del 30% para evitar la inclusión de los tejidos circundantes y luego aplicando la proporción predeterminada f_{30} .

Para determinar la actividad captada, se aplicó al número final de cuentas, un factor de calibración determinado por las imágenes de SPECT de un cilindro con una solución homogénea de ^{131}I .

Los volúmenes de los remanentes, se determinaron mediante la conversión de un volumen aparente, medido en las imágenes del SPECT del paciente, a un volumen físico. El volumen aparente se determinó como:

$$v_a = \Delta v \cdot \frac{C_{30}}{c_m \cdot f_{30}}$$

Donde Δv es el volumen del voxel, C_{30} son las cuentas para un umbral del 30% y c_m son las cuentas del voxel para el mayor número de cuentas.

5.7.2 Análisis de las imágenes II: estimación de la dosis de actividad absorbida, densidad de masa y actividad acumulada

La dosis de actividad absorbida en lecho tiroideo, D_t , se obtuvo siguiendo el formalismo dosis médica de radiación interna (MIRD) (151) mediante la fórmula (150):

$$D_t = A_S S_{S \leftarrow S} (V_s) / P_{thy}$$

Donde $S_{S \leftarrow S}$ se obtienen de los valores de la unidad de densidad esférica (152), usando la función $S_{S \leftarrow S} = 0,110 \times v_s^{-0,974}$.

La densidad de masa de los remanentes tiroideos fue calculada según el procedimiento llevado a cabo por *Mínguez et al* (150), siendo la masa de referencia para el tiroides igual a $1,05 \text{ g/cm}^3$ (153).

Finalmente, la actividad acumulada en los restos del lecho tiroideo se calcula de forma similar al procedimiento realizado por *Gulec et al.*, (154) y *Jentzen et al.*, (155).

5.8 Seguimiento

Los pacientes siguieron un control en consultas externas de cirugía al mes de la intervención.

Posteriormente fueron reevaluados a los 2 y 6 meses de la cirugía. Además, fueron controlados por los endocrinólogos en una consulta específica de cáncer de tiroides del HUB según protocolo (a los 2 meses de la administración del radioyodo, y anualmente). A los tres meses se determinaron los niveles de Tg y Ac antiTg con o sin estímulo con TSHrh dependiendo del título de Ac antiTg (si los anticuerpos se mantenían positivos, se realizó seguimiento y sólo cuando fueron negativos se realizó la estimulación para determinar los niveles de Tg). Al año se determinaron nuevos niveles de Tg y Ac antiTg y se solicitó ecografía cervical.

Se consideró curación cuando los niveles de Tg y Ac antiTg eran indetectables (según sensibilidad funcional).

En el caso del estudio, solamente se obtuvieron los valores de Tg y títulos de Ac antiTg a los 6 meses de la intervención quirúrgica.

Según el protocolo de seguimiento de los pacientes con cáncer papilar de tiroides del H.U. Basurto, a los pacientes con determinaciones de Tg entre 2 y 10ng/mL se les mantiene en seguimiento con mediciones de Tg basal cada 6 meses y estimulada cada 2 años. Se consideran libres de enfermedad a aquellos pacientes con Tg estimulada inferior a 1ng/mL y Ac antiTg indetectables, con ecografía sin evidencia de afectación ganglionar o restos tiroideos. En las analíticas solicitadas en los controles, también se valoran los niveles de PTH y calcio, cuando es preciso, así como el grado de supresión de la TSH.

6. ANALISIS ESTADÍSTICO

Se utilizaron frecuencias y porcentajes para el análisis descriptivo de las variables cualitativas, y medias y desviaciones estándar (DE), así como el rango para las variables cuantitativas.

Se compararon las diferentes características entre los grupos BRAF+ y BRAF-. Para la comparación de las variables cualitativas se utilizó el test chi-cuadrado o el test exacto de Fisher. Para la comparación de las variables cuantitativas se utilizó el test no paramétrico de Wilcoxon.

Se analizó el efecto del BRAF y de la dosis de ¹³¹I recibida conjuntamente sobre las variables dosimétricas principales. Para ello se utilizó el modelo lineal general considerando como variables dependientes cada una de las variables cuantitativas referentes a dosimetría, y como independientes se consideró el BRAF (+ o -), la dosis recibida (1110 MBq, 3700MBq o 5550MBq), así como la interacción entre ambas. Debido a la no normalidad de las variables dependientes, se realizó una transformación logarítmica.

Se estudió la relación entre las diferentes características tumorales con las variables dosimétricas absorción, captación al 2º día y porcentaje de captación al 2º día. Para la comparación de estas variables cuantitativas según variables cualitativas se utilizó el test no paramétrico de Wilcoxon si la variable cualitativa era dicotómica, y el test no paramétrico de Kruskal-Wallis en caso de que la variable cualitativa fuera politómica. Para estudiar la relación de estas variables con variables cuantitativas se utilizó el modelo de regresión lineal. Además, se realizó un análisis multivariante, considerando como posibles variables independientes las que resultaron con $p < 0,15$ en el univariante. Debido a la no normalidad de las variables dependientes, se realizó una transformación logarítmica. En los modelos finales únicamente se consideraron las variables con $p < 0,05$.

Finalmente se estudió la capacidad predictiva de la absorción y la captación al 2º día para valores de Tg a las 48 horas $> 0,20$. Para ello se empleó el área bajo la curva ROC (receiver operating characteristic) junto con su intervalo de confianza del 95% (156). Además, se estableció para cada una de estas variables predictoras un punto de corte, de forma que maximizara la suma de la sensibilidad y la especificidad. Para dicho punto de corte se estimaron la sensibilidad, especificidad, y valores predictivos positivos y negativos.

Para todos los análisis se consideró un resultado estadísticamente significativo para $p < 0,05$. Los análisis se realizaron mediante el programa SAS for Windows statistical software, version 9.2 (SAS Institute, Inc., Carey, NC).

7.LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Las limitaciones de este estudio han sido las siguientes:

- Remanentes tiroideos: algunos de los análisis se fundamentan en los remanentes tiroideos, pudiendo ser tejido tumoral o tejido normal, y, por consiguiente, el carácter directo del proceso tumoral está representado en parte.
- El tamaño muestral: el tamaño muestral es pequeño y puede influir en los resultados.
- La no participación de los pacientes en el estudio: hubo un paciente que decidió no participar en el estudio, a pesar de cumplir criterios de inclusión.
- Dificultades técnicas: debido a la sobrecarga de trabajo en las gammacámaras, puesto que es una terapia centralizada, hubo pacientes que se tuvieron que excluir del estudio al no poder conseguir imágenes a las 48 horas.

8.CONSIDERACIONES ETICAS Y LEGALES

El estudio se ha llevado a cabo tras su aprobación por parte del Comité de Ética del HUB en septiembre de 2015 (Anexo III) y ha seguido los principios éticos de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.

Los pacientes incluidos han sido informados oralmente y por escrito de las características del estudio y finalidad y todos han dado su autorización a participar en el mismo tras firmar el consiguiente consentimiento informado (Anexo I).

La autora de este estudio declara no haber recibido ningún tipo de financiación para la elaboración del mismo, ni haber existido interferencia alguna que haya podido modificar los resultados.

RESULTADOS

1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS PACIENTES A ESTUDIO.

En el presente estudio, se incluyeron un total de 61 pacientes. Todos ellos, siguiendo los criterios de inclusión, con diagnóstico de CPT a los que se les trató quirúrgicamente y con ¹³¹I.

1.1. Características generales de los pacientes a estudio

Las características generales de los pacientes a estudio quedan reflejadas en la tabla 16.

De los pacientes a estudio, un total de 36 (59,02%) fueron BRAF+ mientras que 25 (40,98%) resultaron ser BRAF -. El diagnóstico mutacional prequirúrgico se realizó analizando la muestra obtenida mediante BAG (biopsia con aguja gruesa guiada por ecografía) en 52 (85,25%) y solamente en 15 (24,59%) el diagnóstico del estado mutacional fue postquirúrgico tras el análisis de la pieza quirúrgica. En 6 (9,83%), se realizó el estudio mutacional tanto antes como después de la cirugía.

Con respecto a la técnica quirúrgica, en 7 (11,48%) se realizó solamente tiroidectomía total; en 44 pacientes (72,13%) además de tiroidectomía total, se realizó linfadenectomía del compartimento central bilateral (VGCB) (niveles VI y VII); en 9 (14,75%) se realizó tiroidectomía total, VGCB y además linfadenectomía del compartimento lateral homolateral a la lesión (niveles II,III, IV) y únicamente en 1 (1,64%) se realizó TT, VGCB y linfadenectomía lateral bilateral. La técnica del ganglio centinela se realizó en 36 (59,02%).

Hubo un total de casi 72 días de media (DE 53,02) que trascurrieron desde el tratamiento quirúrgico hasta la terapia con ¹³¹I.

Tabla 16. Características de los pacientes a estudio (n=61).

	FRECUENCIA/ MEDIA	PORCENTAJE/ DESVIACION ESTANDAR
BRAF (n, %)		
Positivo	36	59,02%
Negativo	25	40,98%
BRAF EN BAG (n, %)		
Si	52	85,25%
No	9	14,75%

RESULTADOS

	FRECUENCIA/ MEDIA	PORCENTAJE/ DESVIACION ESTANDAR
BRAF POSTQUIRURGICA (n, %)		
Si	15	24,59%
No	46	75,41%
TIPO DE CIRUGÍA (n, %)		
TT sin linfadenectomía	7	11,48%
TT+VGCB	44	72,13%
TT+ VGCB+VGCL	9	14,75%
TT+VGCB+VGB	1	1,64%
GANGLIO CENTINELA (n, %)		
Si	36	59,02%
No	25	40,98%
DIAS CIRUGÍA-TRATAMIENTO CON ¹³¹I (m, DE)	71,98	53,02

TT: tiroidectomía total; VGCB: vaciamiento ganglionar central bilateral; VGL: Vaciamiento ganglionar lateral; VGB: Vaciamiento ganglionar bilateral.

1.2 Características histológicas

Las características histológicas de los pacientes a estudio están en la tabla 17. En cuanto a las características histológicas, la variante más frecuente fue la variante folicular presente en 28 (45,9%) pacientes. En cuanto al estadio tumoral, en el estadio I hubo 30 (49,18%) pacientes, siendo el estadio más frecuente. El tamaño tumoral fue de 1,83 cm de media (DE 1,04).

Tabla 17. Variables histológicas (n= 61).

	FRECUENCIA/ MEDIA	PORCENTAJE/ DESVIACION ESTANDAR
VARIABLE HISTOLOGICA (n, %)		
Variante folicular	28	45,9%
Variante mixta	18	29,51%
Variante clásica	15	24,59%

	FRECUENCIA/ MEDIA	PORCENTAJE/ DESVIACION ESTANDAR
ESTADIFICACION (n, %)		
Estadio I	30	49,18%
Estadio II	5	8,2%
Estadio III	13	21,31%
Estadio IV	13	21,31%
TAMAÑO TUMORAL	1,83	1,04

1.3 Características generales según el estado mutacional: variables epidemiológicas y quirúrgicas

En la tabla 18 se muestran las características de cada grupo a estudio y sus diferencias en cuanto a variables epidemiológicas y quirúrgicas, dependiendo de la presencia o no de la mutación (BRAF + vs BRAF-).

Como ya se ha comentado, del total de pacientes estudiados (n= 61), el 59,01% (n= 36) tuvieron el gen BRAF mutado o BRAF+ mientras que el 40,98% (n= 25) el gen no estaba mutado o BRAF-.

La frecuencia de la mutación en los hombres fue algo mayor que en las mujeres 61,54% (n= 28) vs 58,33% (n= 8), aunque esta diferencia no resultó significativa. La diferencia de edad entre los dos grupos BRAF + y BRAF -, 52,31 (DE 13,79) vs 56,76 (DE 10,71) tampoco resultó ser estadísticamente significativa.

La técnica quirúrgica más frecuentemente empleada fue la tiroidectomía total con VGCB en el 72,13% (n= 44). De estos, el 52,27% (n= 23) eran BRAF +. La frecuencia de la mutación fue de 71,43% (n= 5) en pacientes con solo tiroidectomía total. En los casos en los que se realizó linfadenectomía del compartimento lateral por la presencia de metástasis ganglionares, el 88,89% (n= 8) eran BRAF+. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas

Tabla 18. Características según el estado mutacional, variables epidemiológicas y quirurgicas (n= 61).

	Total (n=61)	BRAF + (n=36)	BRAF - (n=25)	p
GÉNERO, n (%)				0,835
Mujeres	48 (78,69%)	28 (58,33 %)	20 (41,67%)	
Hombres	13 (21,31%)	8 (61,54%)	5 (38,46%)	

RESULTADOS

	Total (n=61)	BRAF + (n=36)	BRAF – (n=25)	p
EDAD m, DE	54,13 (12,71)	52,31 (13,79)	56,76 (10,71)	0,254
TÉCNICA QUIRÚRGICA, n (%)				0,109
TT	7 (11,48%)	5 (71,43%)	2 (28,57%)	
TT+VGCB	44 (72,13%)	23 (52,27%)	21 (47,73%)	
TT+VGCB+VGL	9 (14,75%)	8 (88,89%)	1 (11,11%)	
TT+VGCB+VGB	1 (1,64%)	0 (0%)	1 (100%)	

TT: tiroidectomía total; VGCB: vaciamiento ganglionar central bilateral; VGL: Vaciamiento ganglionar lateral; VGB: vaciamiento ganglionar bilateral.

1.4 Características generales según el estado mutacional: variables histológicas

Las variables histológicas según el estado mutacional quedan reflejadas en la tabla 19.

Desde el punto de vista histológico, la frecuencia de la mutación fue superior en la variante histológica clásica con un total de 86,67% (n= 13), con respecto a la variante folicular 42,86% (n= 12) y variante mixta 61,11% (n= 11) siendo esta diferencia significativa (p=0,02). En cuanto a la reacción desmoplásica, la mutación fue superior en los pacientes que sí presentaban esta característica histológica, 85,71% (n= 18) vs 45% (n=18). Esta diferencia resultó significativa (p=0,002).

Se identificó mayor frecuencia de mutación BRAF en pacientes con tumores multifocales 69,23% vs 51,43% (18 vs 18) (p=0,162). De la misma forma, la mutación también fue superior en los pacientes con extensión extratiroidea del tumor 76,47% vs 52,27% (13 vs 23) (p=0,085); y con bilateralidad de focos tumorales 72,22% vs 53,49% (13 vs 23) (p=0,175). Estas diferencias, sin embargo, no fueron estadísticamente significativas.

El tamaño tumoral fue mayor para los pacientes sin la mutación 2,17 cms (DE 1,08) vs 1,59 cms (DE 0,95) (p=0,02). El número de ganglios afectados fue significativamente mayor en BRAF+ con respecto a BRAF-, 3,36 (DE 4,45) vs 1 (DE 3,30). No hubo diferencias significativas en el número de ganglios obtenidos. Sin embargo, la proporción de ganglios afectados con respecto a los ganglios obtenidos resultó significativamente mayor en los pacientes con BRAF + 19,99 (DE 22,42) vs 3,12 (DE 7,23) (p= 0,0003).

En términos de estadificación, la frecuencia de la mutación fue muy superior en estadios III y IVa, ambos con un 76,92% (n= 10 y n= 10). En el estadio II, fue de un 60% (n= 3) mientras que en el estadio I la frecuencia fue menor, de 43,33% (n= 13) (p=0,087). Si agrupamos los pacientes en estadios precoces (I y II) y avanzados (III y IVa), se observó

que la frecuencia de la mutación fue mayor en estadios avanzados 76,92% vs 45,71% (20 vs 16). Esta diferencia sí resultó significativa ($p=0,014$).

Tabla 19. Características según el estado mutacional, variables histológicas (n= 61)

	Total (n=61)	BRAF + (n=36)	BRAF – (n=25)	p
VARIANTE HISTOLÓGICA (n %)				0,020
Variante folicular	28 (45,9%)	12 (42,86%)	16 (57,14%)	
Variante mixta	18 (29,51%)	11 (61,11%)	7 (38,89%)	
Variante clásica	15 (24,59%)	13 (86,67%)	2 (13,33%)	
REACCIÓN DESMOPLÁSICA (n %)				0,002
Presente	21 (34,43%)	18 (85,71%)	3 (14,29%)	
Ausente	40 (65,57%)	18 (45%)	22 (55%)	
MULTIFOCALIDAD (n %)				0,162
Si	26 (42,62%)	18 (69,23%)	8 (30,77%)	
No	35 (57,38%)	18 (51,43%)	17 (48,57%)	
EXTENSIÓN EXTRATIROIDEA (n %)				0,085
Sí	17 (27,87%)	13 (76,47%)	4 (23,53%)	
No	44 (72,13%)	23 (52,27%)	21 (47,73%)	
BILATERAL (n %)				0,175
Sí	18 (29,51%)	13 (72,22%)	5 (27,78%)	
No	43 (70,49%)	23 (53,49%)	20 (46,51%)	
TAMAÑO TUMORAL (m, DE)	1,83 (1,04)	1,59 (0,95)	2,17 (1,08)	0,024
NUMERO DE GANGLIOS OBTENIDOS (m, DE)	14,98 (13,46)	16,56 (14,20)	12,72 (12,24)	0,308
NUMERO DE GANGLIOS AFECTADOS (m, DE)	2,39 (4,16)	3,36 (4,45)	1 (3,30)	0,001
PROPORCION DE GANGLIOS (m, DE)	13,06 (19,58)	19,99 (22,42)	3,12 (7,23)	0,0003

RESULTADOS

	Total (n=61)	BRAF + (n=36)	BRAF – (n=25)	<i>p</i>
ESTADIFICACIÓN (n %)				0,087
Estadio I	30 (49,18%)	13 (43,33%)	17 (56,67%)	
Estadio II	5 (8,2%)	3 (60%)	2 (40%)	
Estadio III	13 (21,31%)	10 (76,92%)	3 (23,08%)	
Estadio IVa	13 (21,31%)	10 (76,92%)	3 (23,08%)	
ESTADIFICACION AGRUPADA (n %)				0,014
Estadio I y II	35 (57,38%)	16 (45,71%)	19 (54,29%)	
Estadio III y IVa	26 (42,62%)	20 (76,92%)	6 (23,08%)	

1.4.-CARACTERISTICAS GENERALES SEGÚN EL ESTADO MUTACIONAL: VARIABLES DE SEGUIMIENTO

En la tabla 20, se muestran se muestran las variables de seguimiento: tiroglobulina (Tg) y anticuerpos antitiroideos (Ac antiTg) antes de la administración con ^{131}I , a las 48 horas de la administración de ^{131}I y a los 6 meses tras la cirugía según cada uno de los grupos a estudio.

Los valores de Tg antes de la administración de ^{131}I y postcirugía fueron de 14,35 (DE 71,50) en BRAF+ y 11 (DE 27,48) en BRAF -, sin ser diferencias estadísticamente significativas.

En cuanto al nivel de Tg a las 48 horas de la terapia con ^{131}I fue una media de 13,19 (DE 57,87) en BRAF+ y de 33,04 (DE 74,89) en BRAF-. Las diferencias entre los dos grupos no fueron significativas ($p=0,1$).

A los 6 meses, los valores medios de Tg fueron de 3,43 (DE 19,07) para BRAF+ y de 0,18 (DE 0,21) para BRAF- ($p=0,58$). En este sentido, hubo un número de pacientes que se sometieron a terapia estimulada con TSHrh previa al análisis de la Tg, en concreto un 44,06%.

Tabla 20. Niveles de Tg y Ac antiTg según el estado mutacional (n=61).

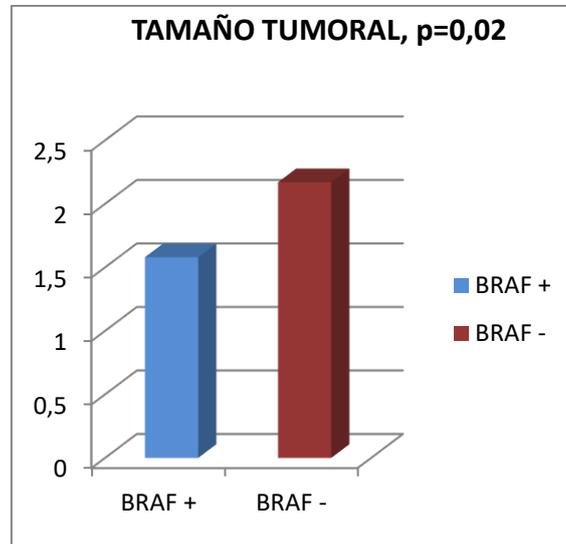
Tiroglobulina y Ac antiTg /tiempo de medición (media, DE)	Total (n=61)	BRAF + (n=36)	BRAF - (n=25)	p
Tg PREYODO	12,97 (57,33)	14,35 (71,50)	11 (27,48)	0,148
Ac antiTg PREYODO	33,67 (73,48)	37,86 (85,56)	27,63 (52,52)	0,581
Tg 48 horas POSTYODO	21,32 (65,53)	13,19 (57,87)	33,04 (74,89)	0,104
Ac antiTg 48horas POSTYODO	12,76 (17,08)	11,94 (16,93)	13,94 (17,58)	0,803
Tg 6 MESES	2,07 (14,57)	3,43 (19,07)	0,18 (0,21)	0,587
Ac antiTg 6 MESES	27,56 (57,11)	34,69 (73,25)	17,28 (12,01)	0,807

En las gráficas 1 y 2 se muestran las variables tamaño tumoral y proporción de ganglios para los dos grupos; BRAF + y BRAF -.

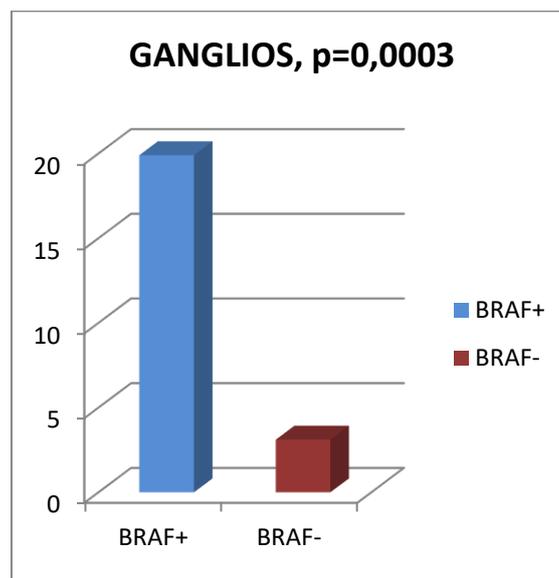
Tal y como se ha explicado anteriormente el tamaño tumoral medio fue de 1,83 cm de media (DE 1,04). En el grupo de pacientes que presentaba la mutación el tamaño medio fue de 1,59 (DE 0,95), frente a los 2,17 (DE 1,08) cms que se registraron en los pacientes que no presentaban dicha mutación. Esta diferencia resultó ser estadísticamente significativa.

Con respecto a la presencia de los ganglios cervicales con metástasis, la diferencia entre ambos grupos también resultó significativa, con una proporción de 19,99 (DE 22,42) en los BRAF + frente a los 3,12 (DE 7,23) en los BRAF -.

Gráfica 1. Tamaño tumoral, según el estado mutacional.



Gráfica 2. Proporción de ganglios afectados, según el estado mutacional.



2. ANÁLISIS DE LOS REMANENTES TIROIDEOS

2.1 Descripción de los remanentes tiroideos

En las tablas 21 y 22 se describe el número de remanentes por paciente y su relación con algunas características de los grupos a estudio.

El número de remanentes fue de 103. En los 61 pacientes a estudio el número de remanentes por paciente (RPP) se distribuyó de la siguiente forma: en 30 pacientes (49,18%) hubo 1 remanente; en 21 (34,43%) hubo 2 remanentes; en 9, (14,75%) hubo 3 remanentes y en solo 1 paciente hubo hasta 4 remanentes (1,64%).

Del total de los remanentes tiroideos a estudio, la mutación hallada en el tumor inicial se distribuyó de la siguiente forma: el 57% (55,34%) presentaron la mutación mientras que 46 (44,66%) fueron BRAF -.

En cuanto a la variante histológica que presentó el tumor inicial, en los remanentes tiroideos se distribuyó de la siguiente forma: 46 (44,66%) variante folicular; 34 (33,01%) variante mixta y 23, (22,33%) variante clásica.

Con respecto a la técnica quirúrgica realizada, los remanentes tiroideos correspondieron a los siguientes tipos de cirugía: en 12 (11,65%) remanentes, se había realizado previamente tiroidectomía total; en 73 (70,87%) tiroidectomía total más linfadenectomía del compartimento central bilateral; en 14 (13,59%) tiroidectomía total más linfadenectomía del compartimento ganglionar central bilateral más linfadenectomía del compartimento ganglionar lateral homolateral y en 4 (3,88%) tiroidectomía total más linfadenectomía del compartimento central bilateral más linfadenectomía del compartimento ganglionar lateral.

Tabla 21. Número de remanentes por paciente (n=61)

n=61	FRECUENCIA	PORCENTAJE
1 RPP	30	49,18%
2 RPP	21	34,43%
3 RPP	9	14,75%
4 RPP	1	1,64%

RPP: Remanente por paciente.

RESULTADOS

Tabla 22. Descripción de los remanentes tiroideos (n=103).

n=103	FRECUENCIA	PORCENTAJE
MUTACIÓN		
BRAF+	57	55,34%
BRAF-	46	44,66%
VARIANTE HISTOLÓGICA		
Variante folicular	46	44,66%
Variante mixta	34	33,01%
Variante clásica	23	22,33%
TIPO DE CIRUGÍA		
TT	12	11,65%
TT+VGCB	73	70,87%
TT+VGCB+VGL	14	13,59%
TT+VGCB+VGB	4	3,88%

TT: tiroidectomía total; VGCB: vaciamiento ganglionar central bilateral; VGL: Vaciamiento ganglionar lateral; VGB: vaciamiento ganglionar bilateral.

2.2 Localización anatómica

A continuación, en la tabla 23, se describen las localizaciones anatómicas más frecuentes de los remanentes tiroideos. El número de remanentes tiroideos de los que se pudieron obtener las localizaciones anatómicas fue de 98, algo menor que el total de los remanentes tiroideos por la pérdida de algunas imágenes.

La localización anatómica más frecuente de los remanentes tiroideos fue la zona correspondiente al ligamento de Berry, que se dio en 30 de los remanentes (30,61%). Seguidamente, la región lobar y la pirámide fueron los más frecuentes con 22 y 19 casos (22,44% y 19,38%). En la zona correspondiente al surco traqueoesofágico se hallaron 15 remanentes (15,30%). Finalmente, las zonas menos comunes fueron los polos superiores y el istmo, con 9 y 3 casos (9,18% y 3,06%).

Tabla 23. Localización de los remanentes tiroideos (n=98) (n,%).

LOCALIZACIÓN	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Ligamento de Berry	30	30,61%
Pirámide	19	19,38%
Polos superiores	9	9,18%
Istmo	3	3,06%
Surco traqueoesofágico	15	15,30%
Región lobar	22	22,44%

En las figuras del 40 al 43 se muestran ejemplos de imágenes del SPECT/TAC con la localización habitual de los remanentes tiroideos.

Figura 40. Ligamento de Berry.

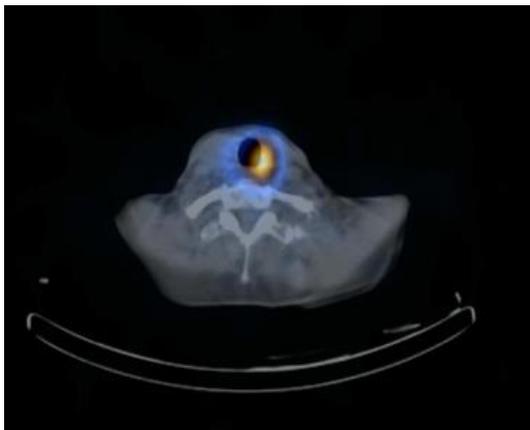


Figura 41. Polo superior tiroideo.

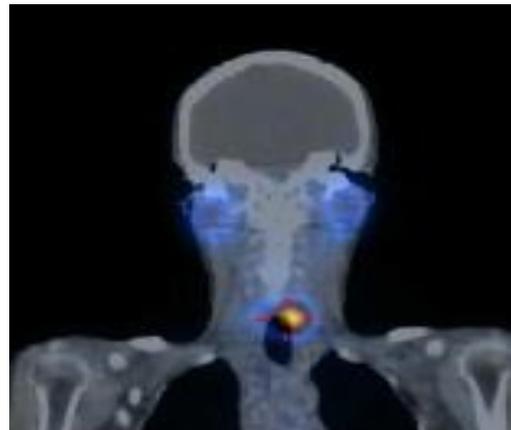


Figura 42. Pirámide tiroidea.

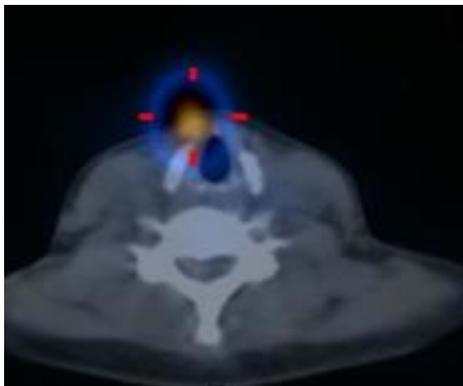
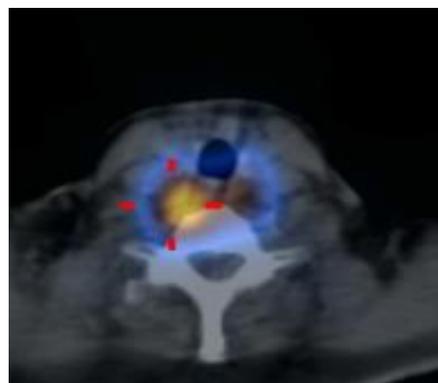


Fig 43. Surco traqueoesofágico



2.3 Dosis de actividad de ^{131}I administrada postquirúrgica

La distribución de las dosis de actividad de ^{131}I administrada en los dos grupos queda representada tanto en la figura 44 como en la tabla 24.

La dosis de actividad de ^{131}I administrada se refiere a la dosis total de radioyodo o ^{131}I que se administra a los pacientes tras el tratamiento quirúrgico. Las unidades que se han utilizado en los siguientes apartados son las utilizadas en el Sistema Internacional (SI) es decir, megabecquerelios (MBq). Las equivalencias a milicurios (mCi) son: 1110 MBq = 30 mCi; 1850 MBq = 50 mCi; 3700 MBq = 100 mCi y 5550 MBq = 150 mCi.

Un total de 68 (66,02%) remanentes tiroideos habían recibido una dosis intermedia de ^{131}I tras el tratamiento quirúrgico, esto es 3700 MBq. Dentro de este grupo, 40 (58,82%) fueron BRAF +.

Los que recibieron mayor dosis, es decir 5550 MBq fueron un total de 16 (15,53%). De éstos, 9 (56,25%) fueron BRAF+.

De entre los que recibieron dosis más bajas de actividad de ^{131}I (1110 MBq), un total de 18 (17,48%) fueron BRAF+ 7 (38,89%). Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p= 0,35$).

En un único caso se administraron 1850 MBq de ^{131}I , por lo que este se excluyó para los análisis posteriores, por razones de cálculo estadístico.

Figura 44. Distribución de dosis de actividad de ¹³¹I administrada.

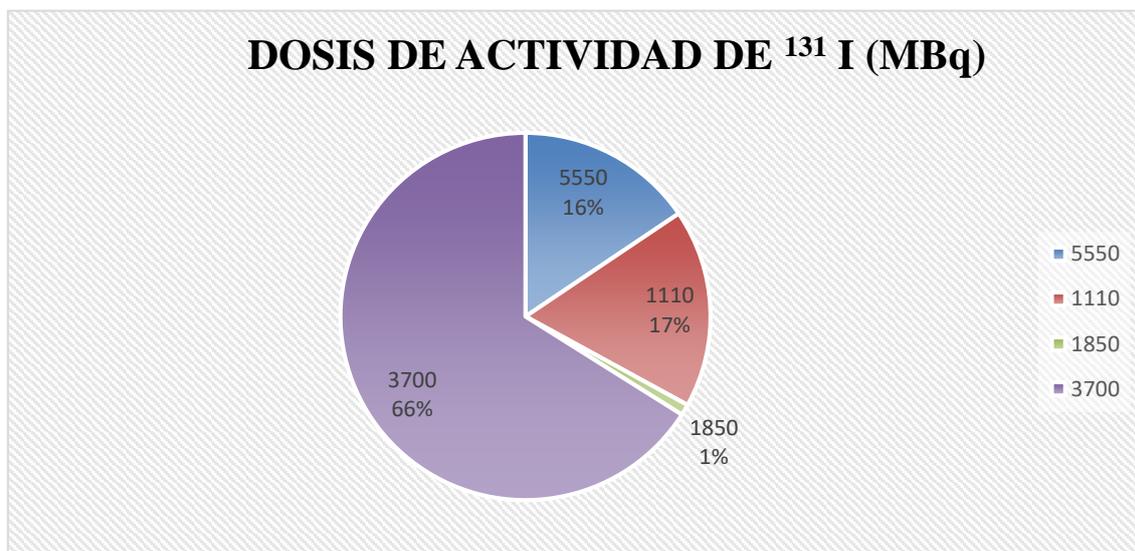


Tabla 24. Distribución de dosis de ¹³¹I (n, %).

Dosis de ¹³¹ I (MBq)	TOTAL (n=103)	BRAF+ (n=57)	BRAF- (n=46)	p
1110	18 (17,48%)	7 (38,89%)	11 (61,11%)	0,356
1850	1 (0,97%)	1 (100%)	0 (0%)	
3700	68 (66,02%)	40 (58,82%)	28 (41,18%)	
5550	16 (15,53%)	9 (56,25%)	7 (43,75%)	

3. CUANTIFICACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON ¹³¹I: ANÁLISIS COMPARATIVO DE LOS REMANENTES TIROIDEOS SEGÚN BRAF

En cuanto a la cuantificación de la respuesta al tratamiento con ¹³¹I, el análisis de las variables dosimétricas queda reflejado en la tabla 25. Las variables de dosimetría utilizadas fueron las siguientes:

- Actividad de ¹³¹I captada o cantidad de ¹³¹I que ha captado el remanente tiroideo en un momento del tiempo, en una imagen de SPECT/ CT obtenida. A partir de este concepto, se van a obtener las siguientes variables:

- Actividad de ^{131}I captada al 2º día (MBq).
- Actividad de ^{131}I captada al 7º día (MBq).
- Actividad de ^{131}I captada al 2º día por unidad de masa: captación al 2º día dividido entre la masa del remanente tiroideo (MBq/g).
- Actividad de ^{131}I captada al 7º día por unidad de masa: captación al 7º día dividido entre la masa del remanente tiroideo (MBq/g).
- Porcentaje de actividad de ^{131}I captada al 2º día por unidad de masa: captación a los 2 días dividido entre unidad de masa y actividad administrada de ^{131}I (%/g).
- Porcentaje de actividad de ^{131}I captada al 7º día por unidad de masa: captación a los 2 días dividido entre unidad de masa y actividad administrada de ^{131}I (%/g).
- Actividad acumulada o cantidad de ^{131}I que se acumula en el remanente tiroideo a lo largo del tiempo (MBq/h).
- Tiempo de eliminación: tiempo en el que tarda el ^{131}I en alcanzar el 50% de su actividad en el remanente tiroideo (h).
- Dosis absorbida por actividad administrada: la cantidad de ^{131}I que se absorbe en el resto tiroideo (Gy/GBq).

Una explicación más detallada se encuentra en el anexo V.

La actividad captada de ^{131}I a los 2 días por unidad de masa (MBq/g) resultó significativa entre los dos grupos de estudio 2,01 (DE 2,31) vs 4,01 (DE 4,57) ($p=0,006$) así como a los 7 días 0,2 (DE 0,24) vs 0,48 (DE 0,88) ($p=0,016$). De igual forma, el porcentaje de estas variables (%/g), también resultó estadísticamente significativo, tanto a los dos días, 0,05 (DE 0,06) vs 0,13 (DE 0,16) ($p=0,0003$) como a los 7 días, 0,01 (DE 0,01) vs 0,03 (DE 0,08) ($p=0,022$).

Por otro lado, la actividad de ^{131}I acumulada en el tiempo (MBq/h) también resultó significativa entre los grupos de BRAF mutado y no mutado 585,5 (DE 741) vs 1535 (DE 2384) ($p=0,002$).

Hubo diferencias entre el tiempo de eliminación del ^{131}I (h) en ambos grupos, 46,5 (DE 24,86) vs 54,76 (DE 40,88) aunque estas diferencias no resultaron estadísticamente significativas ($p=0,92$).

Por último, hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en la actividad absorbida por la actividad administrada de ^{131}I (Gy/GBq) 6,02 (DE 5,92) vs 19,06 (DE 37,24) ($p=0,0002$).

Tabla 25. Cuantificación de la respuesta al ¹³¹I, media y desviación estándar (m, DE).

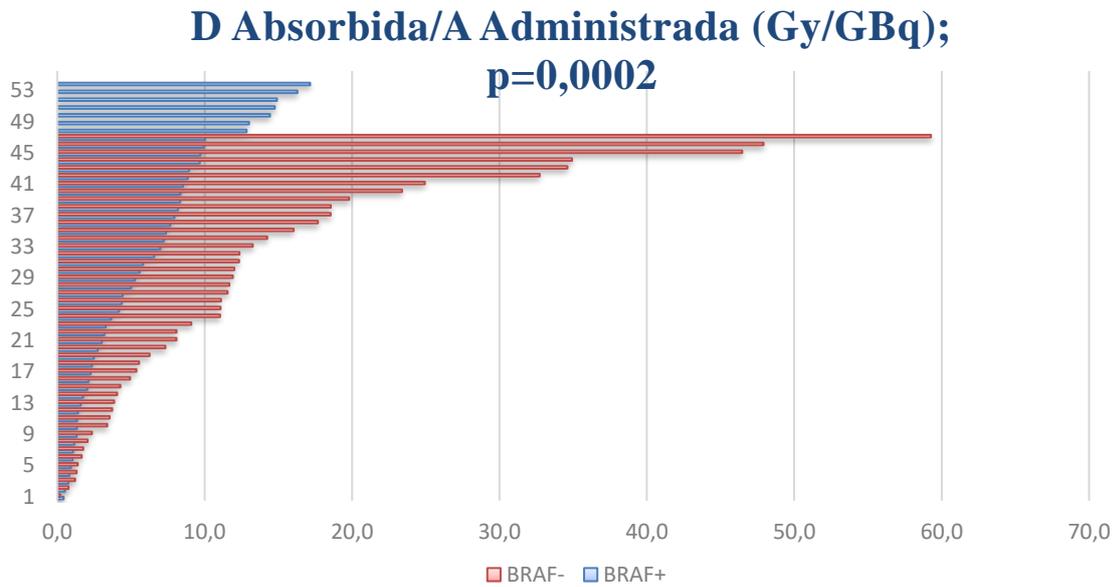
(media, DE)	BRAF + (n=57)	BRAF – (n=46)	<i>p</i>
ACTIVIDAD CAPTADA A LOS 2 DÍAS (MBq)	6,18 (8,56)	14,88(24,91)	0,007
ACTIVIDAD CAPTADA POR UNIDAD DE MASA 2 DIAS (MBq/g)	2,01 (2,31)	4,01 (4,57)	0,006
ACTIVIDAD CAPTADA A LOS 7 DÍAS (MBq)	0,60 (0,71)	1,73 (3,21)	0,010
ACTIVIDAD CAPTADA POR UNIDAD DE MASA 7 DIAS (MBq/g)	0,20 (0,24)	0,48 (0,88)	0,016
ACTIVIDAD ACUMULADA (MBq/h)	585,52 (740,98)	1534,62 (2347,58)	0,002
% ACTIVIDAD ACUMULADA	0,05 (0,05)	0,17 (0,33)	0,0002
TIEMPO DE ELIMINACIÓN (h)	46,50 (24,86)	54,76 (40,88)	0,929
% ACTIVIDAD CAPTADA A LOS 2 DIAS (MBq)	0,17(0,22)	0,47 (0,76)	0,001
% ACTIVIDAD CAPTADA A LOS 2 DÍAS POR UNIDAD DE MASA (%/g)	0,05 (0,06)	0,13 (0,16)	0,0003
% ACTIVIDAD CAPTADA A LOS 7 DIAS (%)	0,02 (0,02)	0,10 (0,26)	0,013
% ACTIVIDAD CAPTADA POR UNIDAD DE MASA A LOS 7 DÍAS (%/g)	0,01 (0,01)	0,03 (0,08)	0,022
DTBR/A ADMINISTRADA O ACTIVIDAD ABSORBIDA POR DOSIS DE ACTIVIDAD ADMINISTRADA (Gy/GBq)	6,02 (5,92)	19,06 (37,24)	0,0002

MBq: megabecquerelios; g:gramos; h:horas; Gy: gray; GBq: gigabecquerelios; DTBR/A Administrada: actividad absorbida por actividad administrada.

En la gráfica 3, se muestran todos los valores de los remanentes tiroideos sobre la dosis absorbida por la actividad administrada de ¹³¹I (Gy/GBq) distribuido entre los dos grupos a estudio. Se identifica la diferente agrupación de cada uno de ellos con una tendencia a valores mayores de dosis absorbida en el grupo de los pacientes BRAF-.

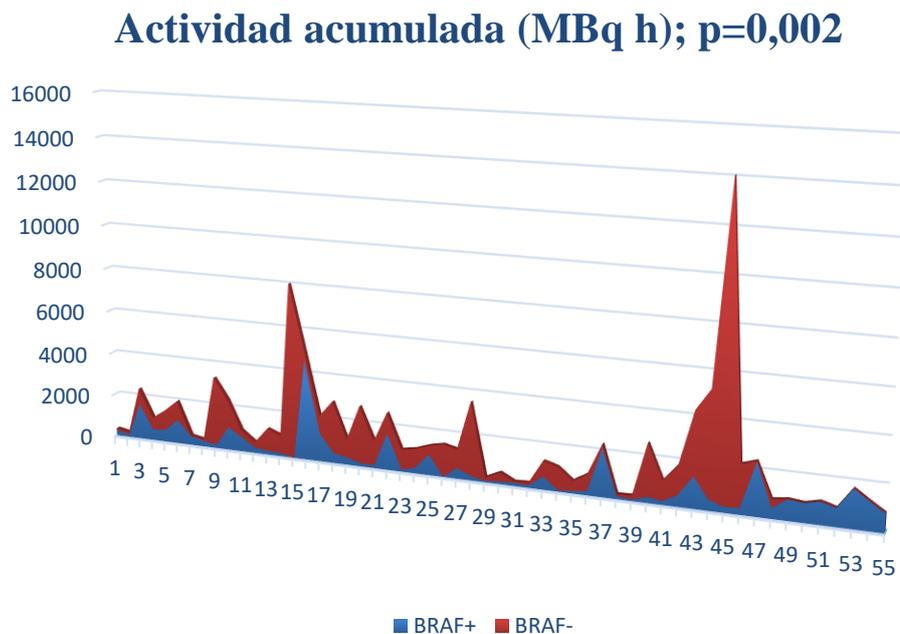
RESULTADOS

Grafica 3. Absorción de ^{131}I en los dos grupos de estudio, todos los casos (n=103).



En la gráfica siguiente (gráfica 4), se identifican los diferentes valores de la actividad acumulada en el tiempo (MBq/h) de cada uno de los remanentes a estudio agrupados según su estado mutacional. Se determina la diferente distribución de los valores con una tendencia hacia una mayor actividad acumulada en el grupo BRAF-.

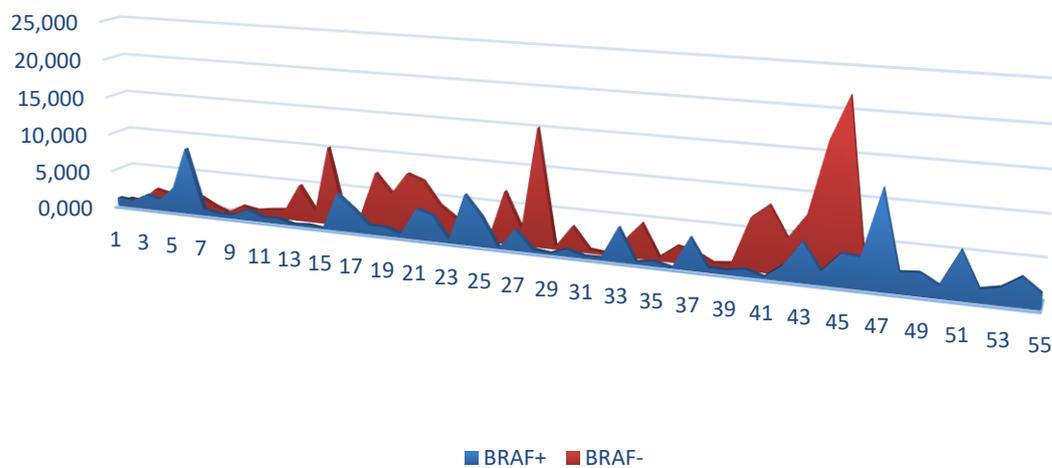
Grafica 4. Actividad acumulada (MBq h), todos los remanentes (n=103).



A continuación, tanto en la gráfica 5 como en la gráfica 6, se muestran los valores del porcentaje de actividad por unidad de masa a los 2 y a los 7 días de todos los remanentes a estudio. Se puede identificar una tendencia hacia valores mayores en el grupo BRAF-, siendo estos más llamativos en la gráfica que representa el porcentaje de actividad captada a los 2 días.

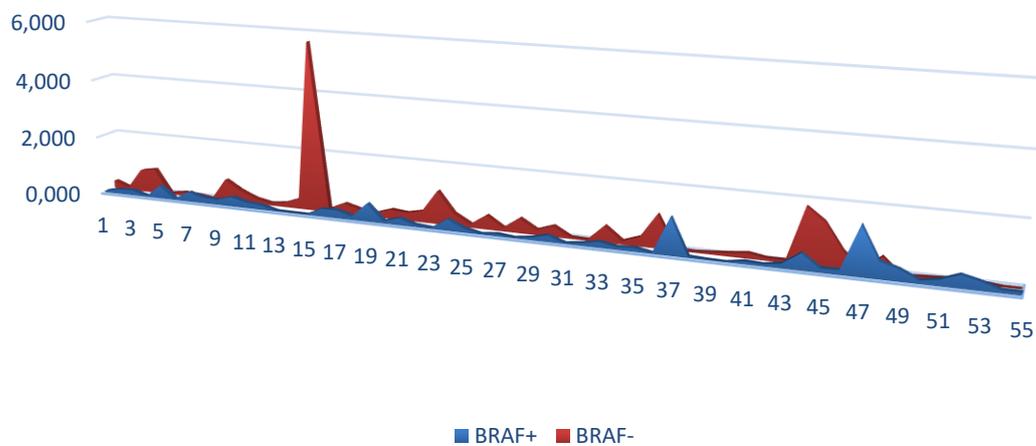
Grafica 5. Actividad captada por unidad de masa a los 2 días, todos los remanentes (n=103).

A. captada por u. masa 2 días (MBq/g); p= 0,006



Grafica 6. Actividad captada por unidad masa a los 7 días, todos los casos (n=103)

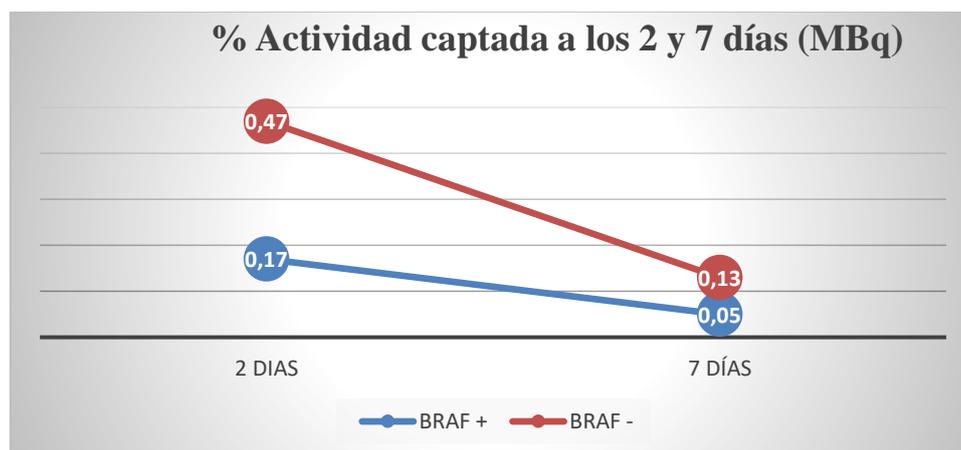
A. captada por u. masa 7 días (MBq/g); p= 0,016



RESULTADOS

En la gráfica 7, se representan la media y su desviación estándar de los valores del porcentaje de actividad captada, tanto a los 2 como a los 7 días. Se identifica un descenso de % de actividad en el tiempo, así como valores medios menores en el grupo de BRAF +.

Grafica 7. % Actividad captada a los 2 y a los 7 días tras administración de ^{131}I (Media, DE).



4. ANALISIS DEL RESULTADO INMEDIATO Y A CORTO PLAZO DEL TRATAMIENTO QUIRURGICO Y DE LA TERAPIA POSTERIOR CON ^{131}I

En la tabla 26, se muestran los valores de tiroglobulina y los valores de anticuerpos antitiroglobulina correspondientes a cada remanente tiroideo, según la presencia o no de la mutación BRAF.

Tabla 26. Valores de Tg y Ac antiTg de los remanentes tiroideos.

	BRAF + n= 57	BRAF - n=46	p
Tg PREYODO (media, DE)	10,54 (57,32)	17,51 (34,40)	0,007
Ac antiTg PREYODO (media, DE)	41,36 (86,70)	26,50 (53,43)	0,820
Tg 48 hrs POSTYODO	9,69 (46,10)	53,97 (95,49)	0,002
Ac antiTg 48hrs POSTYODO	11,95 (15,44)	11,83 (14,13)	0,974
Tg 6 MESES (media, DE)	2,24 (15,08)	0,19 (0,22)	0,226
Ac antiTg 6 MESES (media, DE)	41,23 (81,67)	15,87 (10,40)	0,498

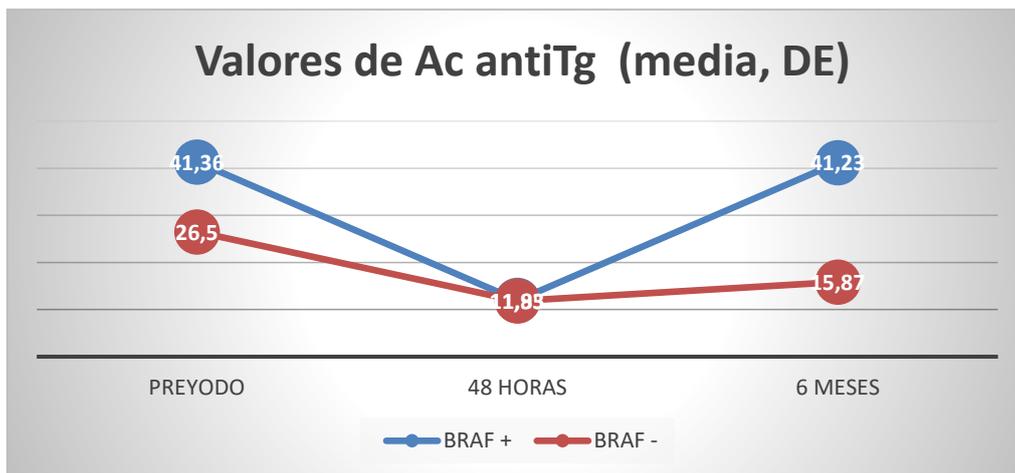
Existieron diferencias significativas entre los dos grupos en los valores de Tg previos a la administración de ¹³¹I, 10,54 (DE 57,32) vs 17,51 (DE 34,4) (p= 0,007).

Cabe destacar, las diferencias estadísticamente significativas en los valores de Tg a las 48 horas de la administración de ¹³¹I entre grupo con la mutación o BRAF + 9,69 (DE 46,1) y el grupo no mutado o BRAF -, 53,97 (DE 95,49) (p=0,002).

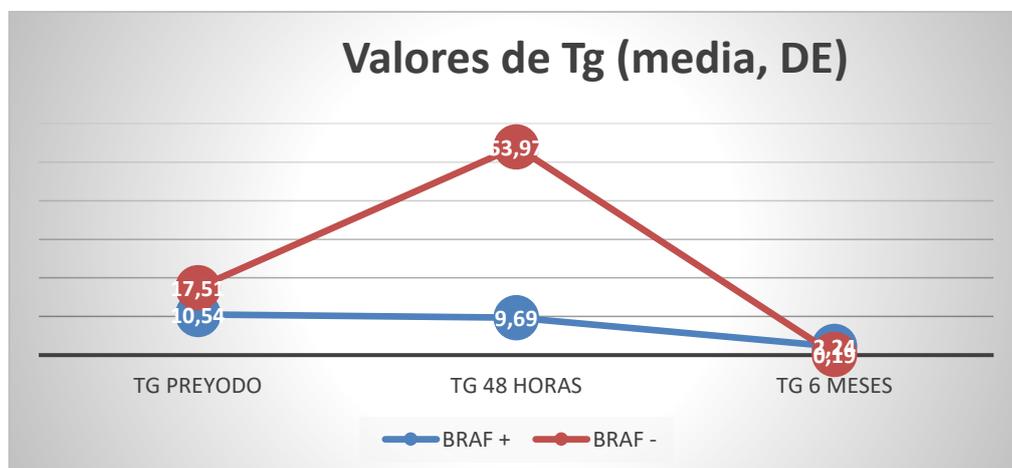
Los valores de Tg a los 6 meses fueron diferentes entre los dos grupos, 2,24 (DE 15,08) vs 0,19 (DE 0,22) sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa (p=0,48).

Los valores medios de Tg y Ac antiTg y su desviación estándar se representan en una gráfica lineal en 3 tiempos diferentes con respecto al momento de administración del ¹³¹I y agrupados según el estado mutacional (gráficas 8 y 9).

Gráfica 8. Valores de tiroglobulina (Media, DE).



Gráfica 9. Valores de Ac antiTg preyodo, a las 48 hrs tras la administración de yodo y a los 6 meses.



5. ANALISIS DEL EFECTO DE LA MUTACIÓN Y LA DOSIS DE ¹³¹I RECIBIDA SOBRE LAS VARIABLES DOSIMÉTRICAS Y DE SEGUIMIENTO.

En la tabla 27, se presentan los resultados del análisis de efecto de la presencia de BRAF y la dosis de ¹³¹I recibida sobre variables dosimétricas y de seguimiento.

En los pacientes BRAF+, para la variable dosis absorbida por actividad administrada de ¹³¹I (Gy/GBq), entre los 3 grupos de dosis de actividad de ¹³¹I (1110 MBq, 3700MBq y 5550 MBq) 6,27 (DE 4,70); 5,77 (DE 6,51) y 6,16 (DE 3,99) no hubo diferencias.

Sin embargo, para la misma variable, sí se observaron diferencias estadísticamente significativas en los pacientes BRAF- para dosis de 1110MBq vs 3700MBq, 43,13 (DE 70,01) vs 11,3 (DE 13,3) (p=0,004).

Se han identificado diferencias estadísticamente significativas entre los BRAF+ y BRAF- dentro del grupo que recibió dosis de 1110 MBq 6,27 (DE 4,70) vs 43,13 (DE 70,01) (p=0,01). De igual forma sucede en el grupo que recibió dosis de 3700 MBq 5,77(DE 6,51) vs 11,30 (DE 13,30) (p= 0,02). Sin embargo, no se han visto diferencias en el grupo de 5550MBq.

En cuanto a la actividad captada de ¹³¹I por unidad de masa al 2º día, hubo diferencias dentro de los BRAF + para dosis de 1110 MBq vs 3700 MBq, 0,38 (DE 0,28) vs 1,97 (DE 2,32) (p=0,002); para dosis de 3700 vs 5550 MBq, 1,97 (DE 2,33) vs 3,52 (DE 2,39) y para las dosis de 5550 MBq vs 1110 MBq 3,52 (DE 2,39) vs 0,38 (DE 0,28) (p < 0,0001).

Igualmente, para los pacientes BRAF -, hubo diferencia estadísticamente significativa para dosis de 5550 vs 3700 MBq, 3,97 (DE 4,89) vs 7,30 (DE 3,95) (p=0,01); y para dosis de 5550 vs 1110 MBq 7,30 (DE 3,95) vs 2,02 (DE 2,81) (p= 0,0012).

Entre los BRAF+ y BRAF -, hubo diferencias estadísticamente significativas dentro del grupo que recibió dosis de 1110 MBq 0,38 (DE 0,28) vs 2,02 (DE 2,81) (p=0,01). De igual forma sucede en el grupo que recibió dosis de 3700 MBq 1,97 (DE 2,33) vs 3,97 (DE 4,89) (p= 0,02). Sin embargo, no se han visto diferencias en el grupo de 5550MBq.

En cambio, para la actividad captada de ¹³¹I por unidad de masa al 7º día, no hubo diferencias dentro del grupo BRAF + y sí las hubo dentro del grupo de BRAF – para dosis de 1110 vs 3700 MBq 0,98 (DE 1,59) vs 0,34 (DE 0,46) (p= 0,03).

En cuanto al tiempo de eliminación, hubo diferencias estadísticamente significativas dentro del grupo BRAF+ para los 3 tipos de dosis: 1110 MBq vs 3700 MBq, 81,31 (DE 18,34) vs 43,92 (DE 22,89) (p=0,002); 5550 MBq vs 3700 MBq 29,18 (DE 7,85) vs 43,92

(DE 22,89) ($p=0,03$) y para 5550 MBq vs 1110 MBq, 29,18 (DE 7,85) vs 81,31 (DE 18,34) ($p=0,03$).

Dentro del grupo de BRAF -, para la misma variable, es decir, tiempo de eliminación, hubo diferencias para la dosis de 1110 MBq vs 3700 MBq, 101,2 (DE 37,95) vs 43,57 (DE 32,17) ($p=0,001$) y para las dosis de 5550 MBq vs 1110 MBq 26,56 (DE 2,65) vs 43,57 (DE 32,17) ($p=0,007$).

Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de BRAF + y BRAFF para ninguna de las dosis de ^{131}I en la variable tiempo de eliminación.

Para la variable valores de Tg a las 48 tras la administración de ^{131}I ; en el grupo de BRAF + hubo diferencias para la dosis de 1110 MBq vs 3700 MBq 0,31 (DE 0,18) vs 12,42 (DE 54,88) ($p=0,007$) y para las dosis de 5550 MBq vs 1110 MBq 5,5 (DE 7,55) vs 0,31 (DE 0,18) ($p=0,001$).

Dentro del grupo BRAF- para la misma variable, hubo diferencias para la dosis de 5550MBq vs 3700 MBq 177,27 (DE 112,04) vs 40,89 (DE 86,11) ($p=0,001$) y para las dosis de 5550 MBq vs 1110 MBq 177,27 (DE 112,04) vs 8,81 (DE 10,79) ($p=0,001$).

Hubo diferencias estadísticamente significativas entre los BRAF+ y BRAF- dentro del grupo que recibió dosis de 1110 MBq, 0,31 (DE 0,18) vs 8,81 (DE 10,79) ($p=0,006$). De igual forma sucede en el grupo que recibió dosis de 3700 MBq, 12,42 (DE 54,88) vs 40,89 (DE 86,11) ($p=0,01$). También hubo diferencias estadísticamente significativas para el grupo que recibió dosis de 5550 MBq 5,5 (DE 7,55) vs 177,27 (DE 11,04) ($p < 0,001$).

Para la variable valores de Tg a los 6 meses; no hubo diferencias significativas entre los diferentes grupos de dosis para los BRAF + ni tampoco para los BRAF-.

RESULTADOS

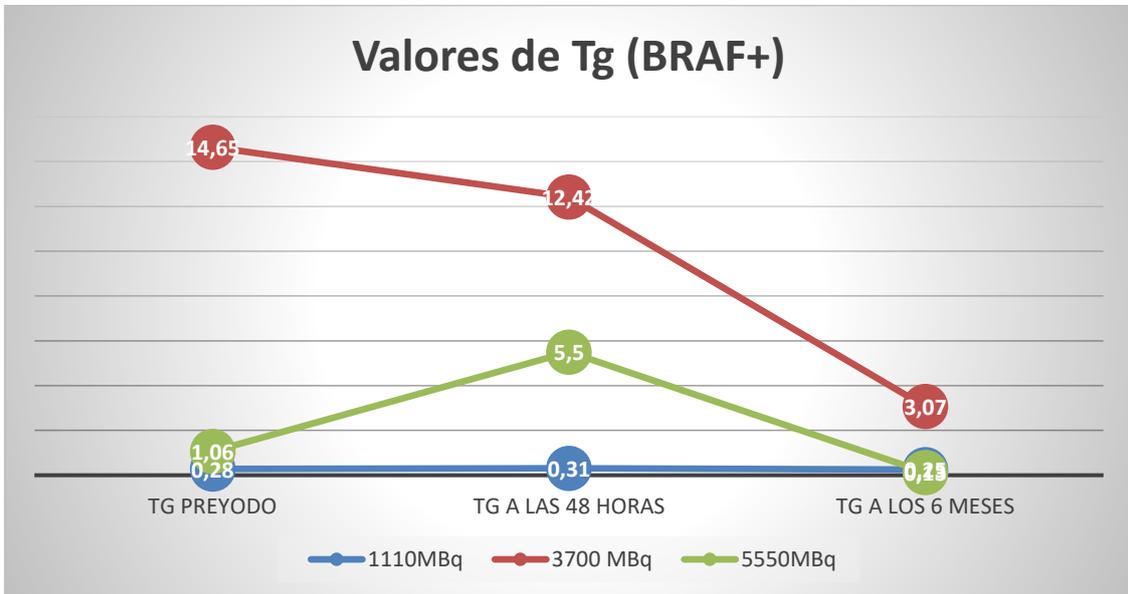
Tabla 27. Análisis comparativo entre las diferentes dosis para variables dosimétricas según BRAF.

	BRAF+ Dosis	(MBq)		BRAF- Dosis	(MBq)				
(media, DE)	1110^a(n=7)	3700^b (n=40)	5550^c (n=9)	1110^a (n=11)	3700^b (n=28)	5550^c (n=7)	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>
DOSIS ABSORBIDA/A. ADM (Gy/GBq)	6,27 (4,70)	5,77 (6,51)	6,16 (3,99)	43,13 (70,01) ^b	11,30 (13,30) ^a	12,29 (6,49)	0,005	0,026	0,017
ACTIVIDAD CAPTADA POR UNIDAD DE MASA 2 DIAS (MBq/g)	0,38 (0,28) ^{b,c}	1,97 (2,33) ^{a,c}	3,52 (2,39) ^{a,b}	2,02 (2,81) ^c	3,97 (4,89) ^c	7,30 (3,95) ^{a,b}	0,010	0,018	0,154
ACTIVIDAD CAPTADA POR UNIDAD DE MASA 7 DIAS (MBq/g)	0,14 (0,11)	0,21 (0,28)	0,16 (0,13)	0,98 (1,59) ^b	0,34 (0,46) ^a	0,29 (0,15)	0,013	0,183	0,256
TEFF	81,31 (18,34) ^{b,c}	43,92 (22,89) ^{a,c}	29,18 (7,85) ^{a,b}	101,20 (37,95) ^{b,c}	43,57 (32,17) ^a	26,56 (2,65) ^a	0,413	0,480	0,767
Tg 48 hrs	0,31 (0,18) ^{b,c}	12,42 (54,88) ^a	5,50 (7,55) ^a	8,81 (10,79) ^c	40,89 (86,11) ^c	177,27 (112,04) ^{a,b}	0,006	0,014	<0,0001
Tg 6 MESES	0,25 (0,16)	3,07 (17,84)	0,13 (0,06)	0,19 (0,12)	0,21 (0,27)	0,13 (0,04)	0,604	0,888	0,871

A. Adm: actividad administrada; MBq: megabecquerelios; g:gramos; h:horas; Gy: grey; GBq: gigabecquerelios; Tg: tiroglobulina. Los superíndices ^{abc} corresponden a diferencias estadísticamente significativas para p<0,05.

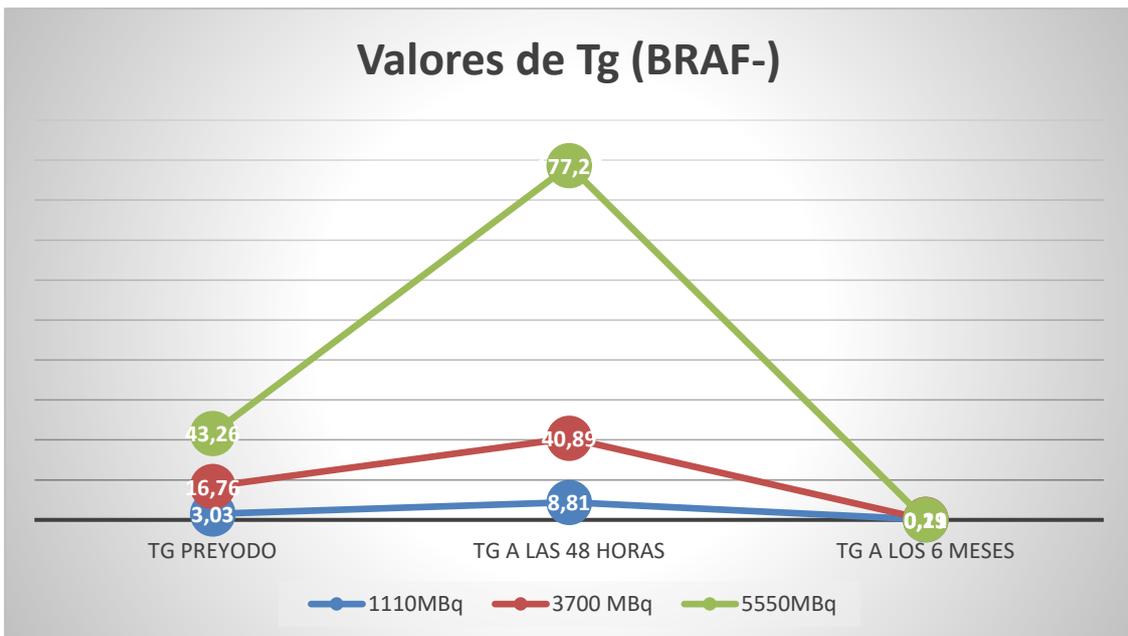
En la gráfica 10, se representa la evolución en el tiempo de los valores de tiroglobulina para las diferentes dosis de ¹³¹I en pacientes BRAF+.

Gráfica 10. Tiroglobulina en el tiempo para BRAF + en las diferentes dosis.



En la gráfica 11, se representa la evolución en el tiempo de los valores de tiroglobulina para las diferentes dosis de ¹³¹I en pacientes BRAF-.

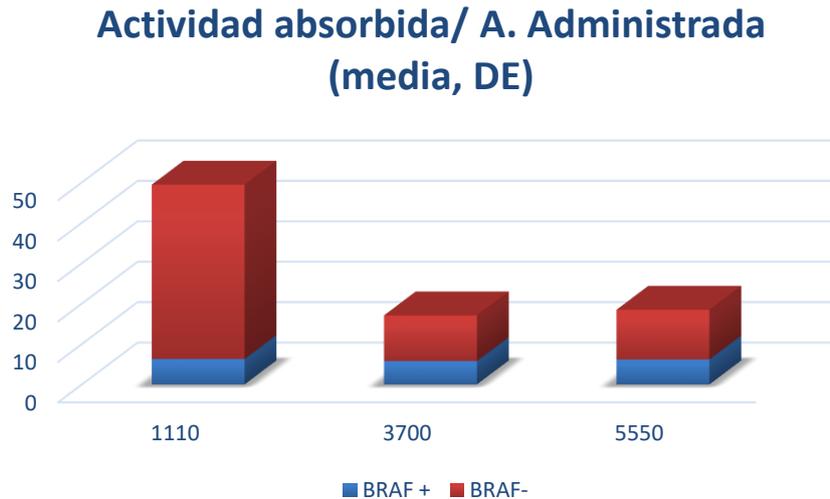
Gráfica 11. Tiroglobulina en el tiempo para BRAF - en las diferentes dosis.



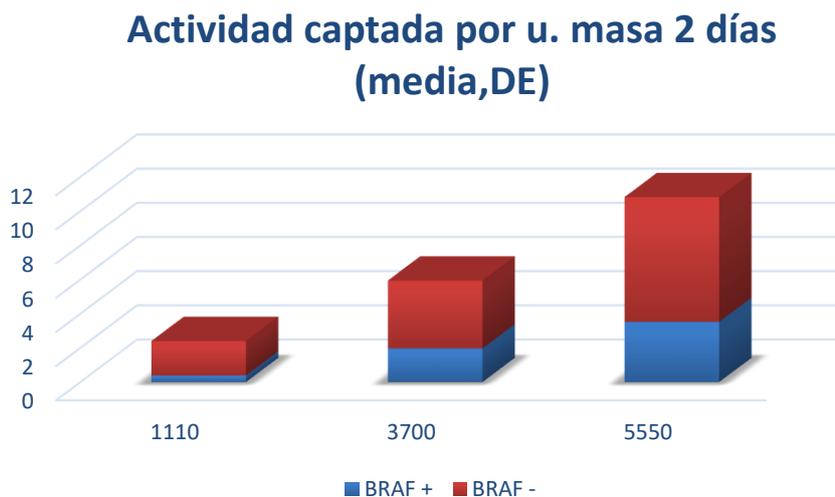
RESULTADOS

En las gráficas 12 y 13 se muestra el efecto de la mutación y la dosis de ^{131}I para las variables absorción y captación al 2º día. Se puede apreciar valores mayores en el grupo de BRAF – siendo más llamativo para dosis de 1110 MBq.

Grafica 12. Dosis absorbida para los diferentes grupos de dosis según esté presente o no la mutación.

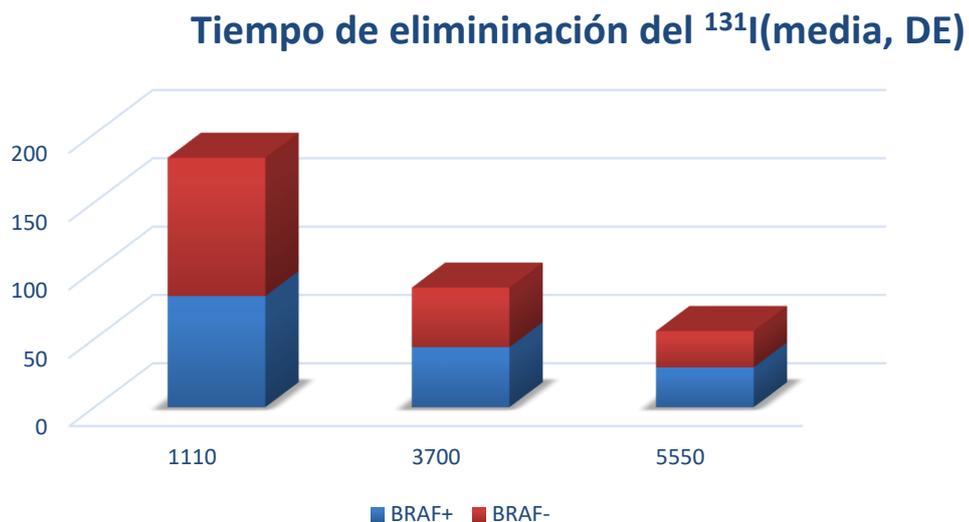


Grafica 13. Actividad captada por unidad de masa a los 2 días para los diferentes grupos de dosis según la mutación.



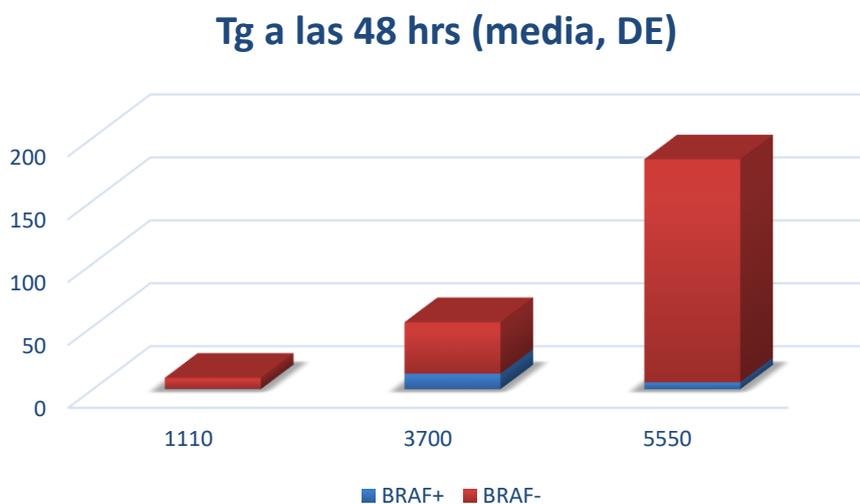
En la gráfica 14, se muestra el efecto de la mutación y la dosis de ^{31}I para el tiempo de eliminación. Se puede apreciar una distribución más homogénea entre los diferentes grupos.

Grafica 14. Tiempo de eliminación del ^{131}I para los diferentes grupos de dosis según esté presente o no la mutación.



En la gráfica 15, se muestra el efecto de la mutación y la dosis de ^{31}I para la variables tiroglobulina a las 48 horas.

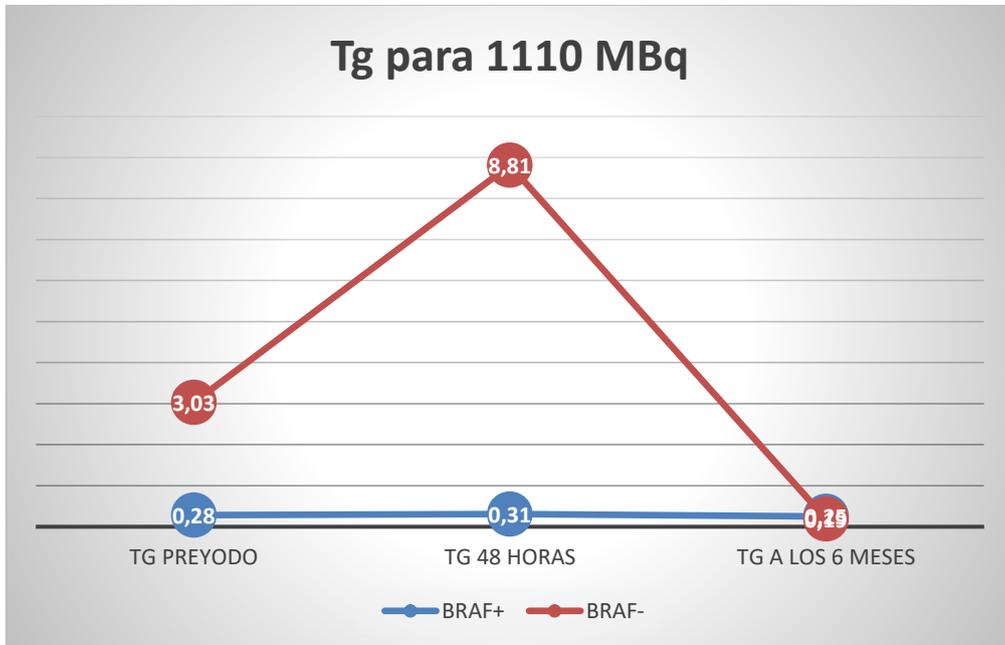
Gráfica 15. Tg a las 48 horas tras administración de ^{131}I para los diferentes grupos de dosis según la mutación.



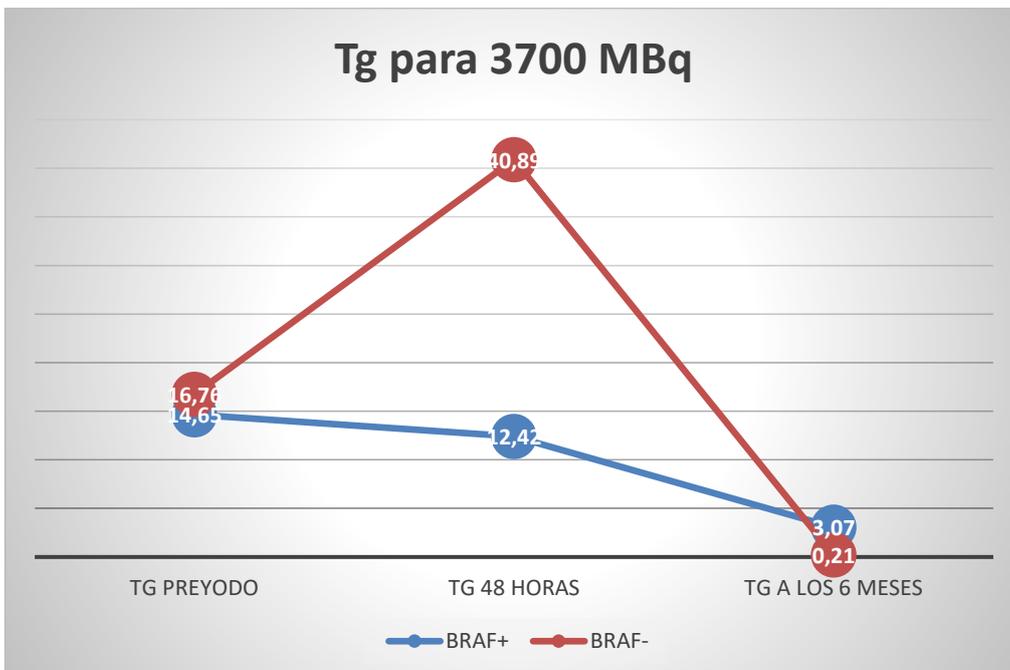
RESULTADOS

En las gráficas 16,17 y 18, se muestran la evolución en el tiempo de los valores de Tg para cada dosis de ^{131}I según su estado mutacional.

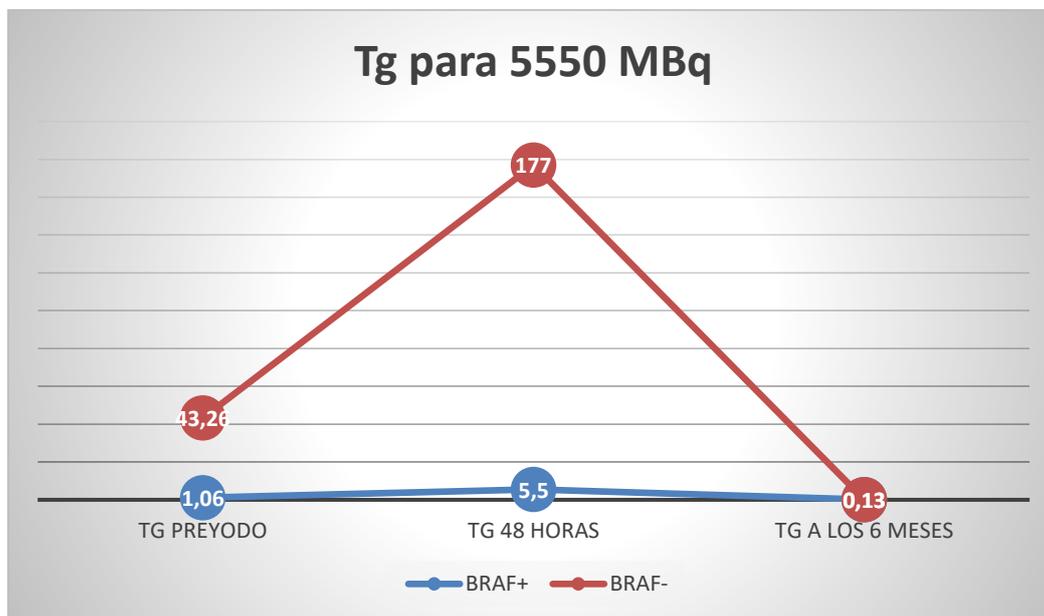
Gráfica 16. Valores de Tg en el tiempo para dosis 1110 MBq según el estado mutacional.



Gráfica 17. Valores de Tg en el tiempo para dosis 3700 MBq según el estado mutacional.



Gráfica 18. Valores de Tg en el tiempo para dosis 5550 MBq según el estado mutacional.



6. RELACION ENTRE LAS CARACTERISTICAS TUMORALES CON VARIABLES DOSIMETRICAS ABSORCIÓN, CAPTACIÓN AL 2º DIA Y PORCENTAJE DE CAPTACION AL 2º DIA

En la tabla 28, se describen las variables relacionadas con la actividad de ^{131}I absorbida por actividad administrada y con la actividad de ^{131}I captada por unidad de masa al 2º día y el porcentaje.

La única variable relacionada con la actividad de ^{131}I absorbida por actividad administrada fue la mutación BRAF, siendo la absorción de actividad de ^{131}I de media 19,06 (DE 37,24) en los BRAF -, mientras que en los BRAF + fue de media 6,02 (DE 5,92) ($p=0,0002$).

Cabe señalar, que, aun no siendo estadísticamente significativo, dentro de las variantes histológicas la variante mixta se relacionó con mayor actividad de ^{131}I absorbida por actividad administrada, con una media de 16,69 (DE 42,28) ($p=0,055$). Igualmente, sin ser significativo, la mayor actividad de ^{131}I absorbida por actividad administrada fue en los estadios agrupados I y II, siendo de media de 15,58 (DE 34,68) mientras que los estadios más avanzados III y IVa la media de 7,56 (DE 6,71) ($p=0,541$).

Las variables relacionadas con la actividad de ^{131}I captada por unidad de masa al 2º día, fueron la mutación BRAF, número de ganglios afectados y los estadios precoces (I y II). De tal manera que los BRAF -, se relacionaron con una media de actividad captada al 2º día por unidad de masa mayor, de 4,01 (DE 4,57) mientras que en los BRAF + fue menor,

RESULTADOS

con una media de 2,01 (DE 2,31) ($p= 0,0006$). En cuanto a los ganglios afectados, por cada ganglio afectado, la actividad captada al 2° día por unidad de masa fue de 1,07 veces mayor ($p = 0,026$). En cuanto al estadio, al agruparlos en estadio I y II (más precoces) y III y IVa (más avanzados) se observó una mayor captación en estadios avanzados (III y IVa) con 3,33 (DE 3,21) vs 2,53 (3,94) ($p=0,025$).

En cuanto al porcentaje de actividad captada por unidad de masa al 2° día, la única variable relacionada fue la mutación BRAF, siendo la media de porcentaje de actividad en los BRAF + menor, de 0,05 (DE 0,06) mientras que en los BRAF – fue de 0,13 (DE 0,16).

Tabla 28. Variables relacionadas con Actividad Absorbida de ^{131}I por actividad administrada y A. captada al 2° día.

	A.ABSORBIDA/A ADM (Gy/GBq)		A.CAPTADA POR UNIDAD DE MASA 2° DIA (MBq/g)		% A.CAPTADA POR UNIDAD DE MASA 2° DIA (%/g)	
	MEDIA (DE)	<i>p</i>		<i>p</i>		<i>p</i>
Genero		0,907		0,191		0,812
Mujer	12,57 (29,50)		2,65 (3,54)		0,09 (0,13)	
Hombre	9,69 (9,80)		3,66 (3,82)		0,08 (0,08)	
BRAF		0,0002		0,006		0,0003
+	6,02 (5,92)		2,01 (2,31)		0,05 (0,06)	
-	19,06 (37,24)		4,01 (4,57)		0,13 (0,16)	
Técnica quirúrgica		0,407		0,093		0,251
TT	7,27 (4,05)		1,59 (1,47)		0,05 (0,03)	
TT+VGC	14,25 (31,29)		2,96 (3,84)		0,10 (0,14)	
TT+VGC+VGL	5,99 (6,21)		2,82 (3,72)		0,06 (0,07)	
TT+VGC+VGB	9,49 (4,60)		5,66 (2,74)		0,10 (0,05)	

	A.ABSORBIDA/A ADM (Gy/GBq)		A.CAPTADA POR UNIDAD DE MASA 2° DIA (MBq/g)		% A.CAPTADA POR UNIDAD DE MASA 2° DIA (%/g)	
	MEDIA (DE)	<i>p</i>		<i>p</i>		<i>p</i>
Estadio		0,541		0,097		0,926
I	15,70 (36,58)		2,61 (4,11)		0,10 (0,16)	
II	14,62 (12,10)		1,86 (2,06)		0,07 (0,05)	
III	7,53 (7,87)		2,79 (2,88)		0,07 (0,08)	
IVa	7,58 (5,59)		3,84 (3,47)		0,08 (0,06)	
Estadio agrupado		0,369		0,025		0,929
I y II	15,58 (34,68)		2,53 (3,94)		0,10 (0,15)	
III y IVa	7,56 (6,71)		3,33 (3,21)		0,07 (0,07)	
Variante histológica		0,055		0,321		0,122
Folicular	11,63 (12,90)		2,87 (4,11)		0,09 (0,11)	
Mixta	16,69 (42,28)		3,50 (3,67)		0,11 (0,16)	
Clásica	5,08 (4,19)		2,09 (2,19)		0,05 (0,05)	
Ganglio centinela		0,242		0,652		0,600
Si	8,16 (8,06)		2,43 (2,41)		0,07 (0,07)	
No	17,19 (39,13)		3,59 (4,83)		0,11 (0,17)	
	Exp (β) (IC 95%)	<i>p</i>	Exp (β) (IC 95%)	<i>p</i>		
Días cirugía- yodo	1,002 (0,997 – 1,006)	0,475	1,002 (0,998 – 1,007)	0,305	1,002 (1 – 1,01)	0,337
Ganglios afectados	0,99 (0,94 – 1,05)	0,844	1,07 (1,01 – 1,13)	0,026	1,02 (0,96 – 1,07)	0,569
Edad	1,01 (0,99 – 1,03)	0,569	1,001 (0,98 – 1,02)	0,954	1,005 (0,99 – 1,02)	0,626

DE: desviación estándar; IC: intervalo de confianza; A.: Actividad; Exp (β): exponencial del parámetro beta estimado del modelo de regresión lineal. Debido a la no normalidad de las variables dependientes DTBR/A Adm, Actividad el 2° día, y el porcentaje de actividad al 2° día, se realizó una transformación logarítmica de ambas. Por lo tanto, para la interpretación de los resultados se consideró la exponencial de los parámetros beta, indicando que el aumento en una unidad de la variable explicativa supone que la variable dependiente es Exp (β) veces mayor.

RESULTADOS

En la tabla 29 se representa el análisis multivariante.

En el análisis multivariante, las únicas variables que se asociaron a la actividad de ^{131}I captada al 2º día fueron mutación BRAF ($p=0,0001$) y estadio agrupado ($p=0,0007$) de tal manera que en los pacientes BRAF – la actividad de ^{131}I captada al 2º día fue de 2,61 veces mayor que en los BRAF+. En cuanto a los estadios agrupados, en los pacientes con estadio III y IVa la actividad de ^{131}I captada al 2º día fue de 2,34 veces mayor que en los pacientes con estadio I y II.

La dosis de actividad de ^{131}I absorbida por la actividad administrada solamente se ha correlacionado con el estado de la mutación, por lo que no se ha representado en la tabla.

De igual forma, el porcentaje de actividad captada por unidad de masa al 2º día solamente se ha correlacionado con el estado de la mutación, por lo que no se ha representado en la tabla.

Tabla 29. Análisis multivariante.

	ACTIVIDAD CAPTADA 2º DIA	
	Exp (β) (IC 95%)	<i>p</i>
BRAF		
+	Ref.	
-	2,61 (1,61 – 4,22)	0,0001
Estadio agrupado		
I y II	Ref.	
III y IVa	2,34 (1,45 – 3,78)	0,0007

Ref.: grupo de referencia; IC: intervalo de confianza; Exp (β): exponencial del parámetro beta estimado del modelo de regresión lineal. Debido a la no normalidad de la variable dependiente Actividad el 2º día, se realizó una transformación logarítmica. Por lo tanto, para la interpretación de los resultados se consideró la exponencial de los parámetros beta, indicando cuantas veces mayor es la Actividad en comparación con el grupo de referencia.

7. CAPACIDAD PREDICTIVA DE LA ACTIVIDAD AL 2º DÍA Y ABSORCIÓN PARA VALORES DE Tg A LAS 48 HORAS DESPUES DEL ¹³¹I

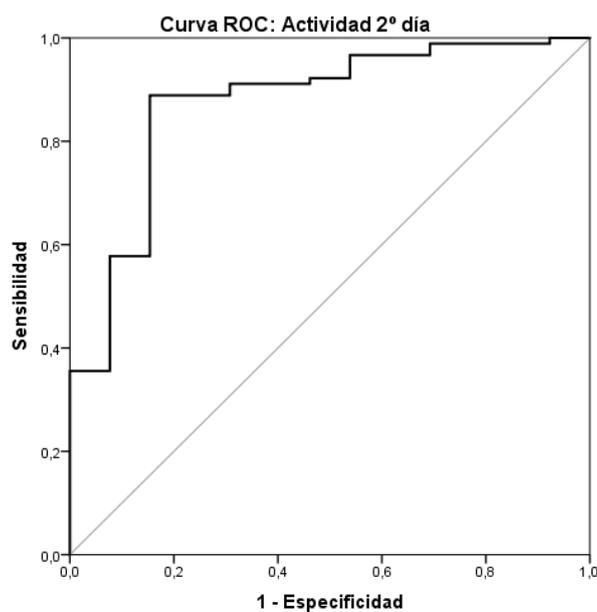
A continuación, en la tabla 30 se muestra la capacidad predictiva de los parámetros de dosimetría más representativos para valores de Tg a las 48 horas > 0,2 tras la terapia con ¹³¹I.

Se han analizado el área bajo la curva (AUC) junto con el intervalo de confianza de las siguientes variables: actividad captada de ¹³¹I al 2º día por unidad de masa y el porcentaje, así como la dosis absorbida de ¹³¹I por la actividad administrada. Éstas se representan en las gráficas 19, 20 y 21.

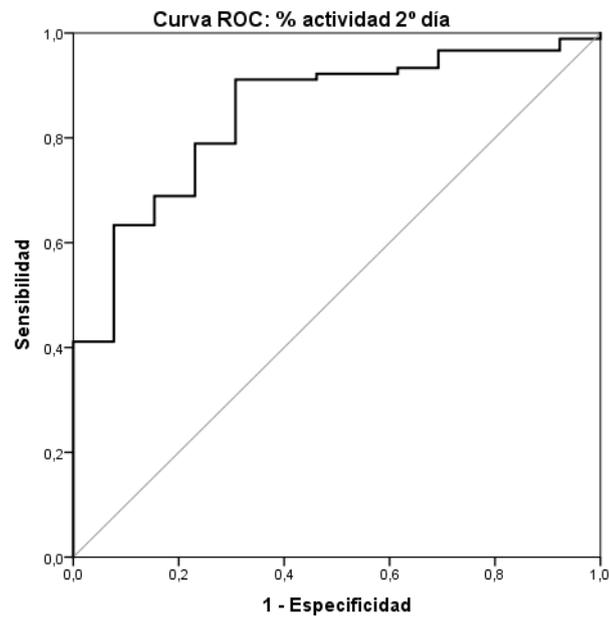
Tabla 30. Capacidad predictiva de los valores dosimétricos más representativos para predecir valores de Tg > 0,2.

	AUC (IC 95%)
Actividad captada entre unidad de masa al 2º día	0,874 (0,764 – 0,983)
% Actividad captada por unidad de masa al 2º día	0,847 (0,743 – 0,951)
Dosis absorbida por actividad administrada	0,814 (0,702 – 0,926)

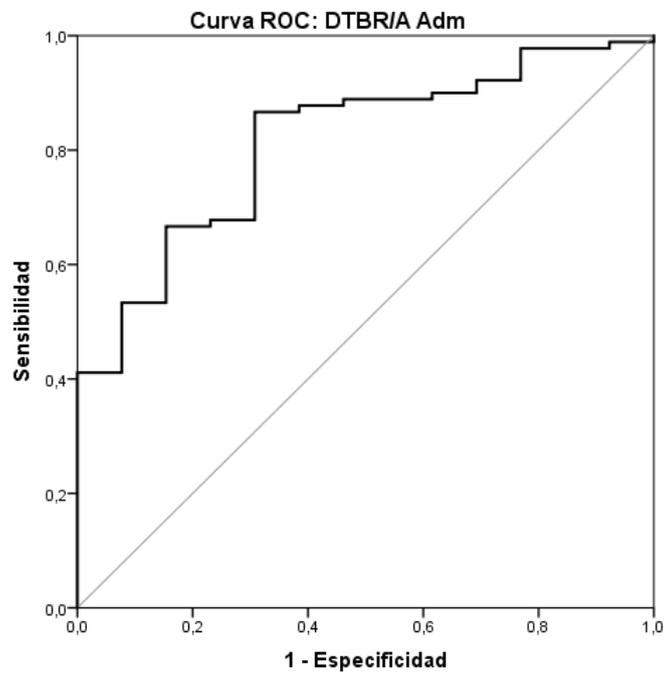
Gráfica 19. Curva ROC para la actividad captada al 2º día



Gráfica 20. Curva ROC para el porcentaje de actividad captada al 2º día.



Gráfica 21. Curva ROC para dosis absorbida por actividad administrada.



Tras la realización de las diferentes curvas ROC, se ha calculado la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de la actividad captada de ^{131}I al 2º día por unidad de masa y el porcentaje, así como de la dosis absorbida de ^{131}I por actividad administrada una vez establecidos los puntos de corte, para la predicción de valores de $T_g > 0,2$.

Tabla 31. Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN con puntos de corte establecidos para predicción de valores de $T_g > 0,2$.

Puntos de corte	S	E	VPP	VPN
Actividad captada por unidad de masa 2º día $> 0,50211$	87,78%	84,62%	97,53%	50%
Porcentaje de actividad captada por unidad de masa 2º día $> 0,013569$	92,11%	69,23%	95,35%	52,94%
Dosis absorbida $> 2,0392$	85,56%	69,23%	95,06%	40,91%

DISCUSIÓN

El cáncer de tiroides, como se ha señalado anteriormente, es la neoplasia endocrina más frecuente, aunque solamente supone el 1% del total de los tumores (1). Cabe destacar, que su incidencia ha ido incrementándose debido, probablemente, a la mejora de las pruebas diagnósticas sin descartar otras causas (157). En cambio, en la última actualización del proyecto Globocan del 2018, la incidencia calculada hasta el año 2040 parece permanecer sin variaciones a nivel europeo, aumentando, sin embargo, a nivel mundial (5).

En lo que respecta al diagnóstico, la prueba de elección para el estudio de un nódulo tiroideo sospechoso es la ecografía. Según los signos ecográficos específicos, se seleccionarán aquellos nódulos que sean candidatos a estudio citológico mediante PAAF (6). En caso de diagnóstico indeterminado o sospechoso de malignidad y dependiendo de la disponibilidad de los centros, se puede optar por incorporar estudios genéticos que ayudarán a decidir cuál de estos nódulos sospechosos son candidatos a tratamiento quirúrgico (63). La realización de biopsia con aguja gruesa (BAG) es otra de las opciones que se ha validado en algunos centros, con resultados excelentes en cuanto a sensibilidad y especificidad (158). Ésta permitirá obtener una muestra suficiente para un resultado anatomopatológico más preciso. Si bien y como se ha comentado, está sujeta a la disponibilidad de especialistas formados en la realización de esta técnica.

Una vez obtenido el diagnóstico de cáncer papilar de tiroides, el tratamiento inicial de elección es la cirugía. En relación con la técnica quirúrgica no hay consenso entre las principales guías internacionales. En este sentido, la ATA (6) recomienda la posibilidad de realizar lobectomía en los tumores entre 1-4 cms y siempre que no haya otros factores de mal pronóstico, mientras que aconseja la tiroidectomía total en los tumores > 4 cm. Por otro lado, la guía europea ETA (19) se postula por la realización de una tiroidectomía total en tumores de más de 1 cm.

Sin embargo, cada vez son más los autores que defienden la tiroidectomía total en pacientes de bajo riesgo, por su relación con una mayor supervivencia global (18). Por otro lado, la disección ganglionar del compartimento central está indicada en todos los pacientes con sospecha clínica o radiológica de invasión ganglionar. En cuanto a la disección profiláctica del compartimento central, hay autores que defienden esta indicación basándose en las altas tasas de afectación subclínica, y por qué permite realizar una estratificación del riesgo más precisa y, por tanto, un mejor seguimiento (159). Sin embargo, estas altas tasas de enfermedad metastásica ganglionar oculta no siempre conllevan progresión hacia una enfermedad clínicamente significativa (160), por lo que se mantiene la controversia hacia la realización o no de la misma.

Dentro del estudio anatomopatológico del tumor, y para lograr una mayor precisión en la estratificación del riesgo, cada vez está siendo más aceptada la determinación de la mutación del gen BRAF V 600E. Dicha mutación es la alteración genética más frecuente en el cáncer papilar de tiroides con una frecuencia del 25 al 70% según las series (161). La importancia de su diagnóstico radica en su asociación a factores de mal pronóstico,

tales como estadios avanzados, extensión extratiroidea, mayor edad (73), e incluso a un aumento de recidiva (74) y refractariedad al tratamiento con ^{131}I . Si bien es cierto que a pesar de estos resultados, la guía ATA no recomienda su estudio rutinario, en su última actualización sí se acepta la determinación tanto de la mutación BRAF como TERT para la realización de la estratificación dinámica del riesgo (6). Probablemente esta falta de consenso sea por la existencia de otros estudios que no han confirmado la asociación independiente entre las características clínico-patológicas y BRAF con un peor pronóstico (162) (163).

La mutación BRAF consiste en la sustitución de valina por glutamato en la posición 600 de la proteína b-raf. Esta alteración activa la vía de señalización proteincinasa activada por mitógenos (MAPK)(164) junto a los oncogenes RET/PTC y RAS, siendo éstos 3 genes los elementos iniciales principales o “*drivers*” en la carcinogénesis del cáncer tiroideo. Esta activación constitutiva de la vía MAPK mediante estas oncoproteínas induce un crecimiento anormal y una resistencia a señales proapoptóticas (165). Las bases moleculares que explican las relaciones entre los diversos componentes, aun siendo complejas y controvertidas, son de gran relevancia clínica por su relación directa tanto con la desdiferenciación de los tumores tiroideos como con la resistencia al tratamiento con ^{131}I . Para entender el proceso de refractariedad, es necesario conocer el papel del transportador de yodo o NIS. Éste, es el responsable principal de transportar yodo al interior de la célula. En el proceso que conlleva desdiferenciación y resistencia al yodo, no solo está implicada la vía MAPK, sino que también participa la vía del TGF- β o factor de crecimiento transformante β , que es secretado fundamentalmente por BRAF. Este, a través de diversas proteínas intracelulares, reprimen la expresión de NIS siendo ésta la base de la refractariedad al tratamiento con ^{131}I (85).

El otro pilar fundamental del tratamiento del cáncer papilar de tiroides, es la terapia posterior con ^{131}I . La capacidad fisiológica que tienen las células del tejido tiroideo para concentrar yodo sanguíneo es la base de su utilización. El efecto terapéutico se produce debido a la emisión de partículas beta, que con un recorrido de 1-2 mm, destruye las células que acumulan el ^{131}I . Los principales objetivos de la terapia con ^{131}I son la ablación del remanente tiroideo, tanto para destruir el tejido residual como para permitir un óptimo seguimiento; como tratamiento adyuvante, con intención de destruir los restos de tejido tiroideo tumoral microscópicos o subclínicos no conocidos tras la cirugía; y además como tratamiento de la enfermedad macroscópica o metastásica. El fin último de estos objetivos son disminuir el riesgo de recidiva y mortalidad específica. Otra de las características específicas de este tratamiento es que su utilización permite obtener imágenes con alta sensibilidad y especificidad que mejoran el conocimiento de la extensión de la enfermedad. Con respecto a la dosis necesaria, desde los estudios de *Mazzferri et al.*, (104) y *Samaan et al.*, (166) que generalizaron el uso de una estrategia de 100 mCi tras tiroidectomía total, han sido varias las publicaciones posteriores las que han cuestionado la necesidad de una misma dosis para todos los pacientes (114). Así, se ha ido modificando la terapia en dos aspectos fundamentales: seleccionando grupos de pacientes en base a su riesgo de recidiva y ajustando la dosis de ^{131}I en función de las

variables clínico patológicas. De tal manera que, según las guías internacionales (6) (167) (168) (105), para pacientes de bajo riesgo, esto es, tumores < 1 cm y sin otros factores clinicopatológicos agresivos asociados y en cirugía completa, no se indica terapia con ^{131}I . En cambio, la terapia con ^{131}I está recomendada para pacientes con metástasis, tumores > 4 cms, cirugía incompleta u otros factores clínico-patológicos de riesgo añadidos. Tras la publicación de la última actualización de la guía ATA (6), la controversia surgió al incluir un grupo de pacientes de bajo riesgo en los que aconsejan no tratar con ^{131}I : multifocales < 1 cm, intratiroides de 1 a 4 cms y micrometástasis (< 2 mm en menos de 5 ganglios afectados). Sin embargo, han sido varias las sociedades científicas que no están de acuerdo con estas directrices al no existir una sólida evidencia científica para apoyar esta recomendación (168) (105).

En cuanto a los pacientes de riesgo intermedio propuesto por la guía ATA (6), tampoco parece que haya una recomendación específica, sino que se propone un manejo individualizado y multidisciplinar según la experiencia de cada centro. En este sentido, parece razonable pensar, que además de las características clínico-patológicas del paciente, es necesario obtener el diagnóstico mutacional que orientará hacia una recomendación más sólida sobre la terapia con ^{131}I .

La evidencia científica sobre el efecto de la mutación BRAF en el tratamiento con ^{131}I , en sus investigaciones iniciales, se ha fundamentado en estudios realizados en grupos de pacientes con metástasis a distancia o en investigación preclínica (86). En este campo, el principal objetivo de trabajo es el desarrollo de dianas terapéuticas capaces de inhibir vías de señalización oncogénicas para incrementar la supervivencia en pacientes con cáncer papilar tiroideo refractario a ^{131}I . Por otro lado, recientemente, están surgiendo estudios que evalúan el impacto de la mutación BRAF V600E en relación con el tratamiento con ^{131}I (169) (170) (171); basándose, fundamentalmente en respuesta clínica a medio y largo plazo con valores de Tg y mediante pruebas de imagen. Sin embargo, ninguno de estos estudios evalúa el comportamiento del ^{131}I en pacientes cuando está presente la mutación en el tratamiento inmediato postquirúrgico. Tampoco utilizan métodos directos de cuantificación en el análisis de las imágenes, sino que se fundamentan en mediciones indirectas.

Teniendo en cuenta estos aspectos mencionados, el capítulo de discusión abordará fundamentalmente, las controversias actuales sobre la presencia de la mutación en el cáncer papilar de tiroides con respecto a su papel como factor de mal pronóstico, teniendo en cuenta las evidencias actualmente aceptadas. En este sentido, en este capítulo, con respecto a la relación de la mutación y el tratamiento con ^{131}I , se analizará la biocinética del ^{131}I en los diferentes grupos a estudio, así como su seguimiento a corto plazo. Finalmente, se completará la discusión repasando la influencia de la mutación en los diferentes grupos de dosis de ^{131}I recibida; la influencia de las características clínico-patológicas en la biocinética del ^{131}I , así como la capacidad predictiva de las variables dosimétricas. Para terminar, se describirá el perfil de pacientes con las características concretas que van a influir en la terapia con ^{131}I .

1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS PACIENTES A ESTUDIO. **DIAGNÓSTICO MUTACIONAL**

Tal y como se ha comentado, la mutación BRAF V600E es la alteración genética más frecuente en el CPT. Según los resultados del presente estudio, el 59,02% fueron BRAF+ mientras que el 40,98% resultaron ser BRAF -. La frecuencia de la mutación en el grupo a estudio coincide con los resultados publicados en otras series, en las que la presencia de la mutación oscila entre el 25% y el 70% (161) (162).

En cuanto al diagnóstico mutacional, los estudios coinciden en que la principal aportación de la realización de los test genéticos es en los casos de citología indeterminada (63) una vez obtenida la muestra del nódulo tiroideo mediante PAAF. En cambio, según el protocolo utilizado en este estudio, tanto el diagnóstico anatomopatológico de cáncer de tiroides como la determinación por inmunohistoquímica de BRAF se ha realizado a partir de una muestra obtenida mediante BAG, ya que se ha demostrado que aumenta la rentabilidad diagnóstica (158) (64). Hecho avalado igualmente por *Huang et al.*, que publican en cuanto al diagnóstico mediante BAG, unas tasas de detección de la mutación muy similares a la PAAF, con VPP cercano al 100% pero con mayor rendimiento diagnóstico y menos diagnósticos indeterminados (172). En el presente estudio se realizó un diagnóstico mutacional prequirúrgico en el 85,25% aunque el 24,59% dicho diagnóstico fue postquirúrgico tras el análisis de la pieza quirúrgica. Esto supone que en el 9,83% de las ocasiones, hubo que realizar un nuevo análisis, también inmunohistoquímico, de la mutación en la pieza quirúrgica al no ser concluyente la inmunohistoquímica inicial por BAG.

Algunos autores como *Rossi et al.*, han propuesto el diagnóstico de BRAF como marcador molecular prequirúrgico en pacientes de bajo riesgo, para establecer una estrategia quirúrgica (77). Esto se debe fundamentalmente a que la mutación es capaz de predecir de forma independiente, la aparición de metástasis ganglionares en el análisis preoperatorio mediante PAAF, con un VPP del 80% y un VPN del 91% tal y como publican *Danilovic et al.*, (78). Además de esto, si tenemos en cuenta que la prevalencia de la mutación, según las series, es de aproximadamente el 45%, se podría afirmar que en casi la mitad de los casos de CPT podría llevarse a cabo su diagnóstico preoperatorio. Por lo tanto, es posible plantear una estrategia prequirúrgica individualizada para cada paciente con el diagnóstico inmunohistoquímico de BRAF en el momento de la obtención del diagnóstico tras la realización de PAAF y/o BAG.

Según los datos del estudio, la frecuencia de la mutación en los hombres fue mayor que en las mujeres 61,54% vs 58,33%. Estos resultados concuerdan con algunos autores en cuanto al género (70), puesto que la mutación sí se ha correlacionado con una mayor presencia en el género masculino. En este sentido, *Wang et al.*, (173) en un estudio del 2018, encontraron que el género masculino fue un factor de riesgo independiente para mortalidad en pacientes BRAF+.

Otro factor a destacar es la edad. Así, en los resultados de *Huang M et al.*, (174) publicados también en 2018, en los pacientes por encima de 45 años la frecuencia de la mutación fue mayor, siendo la edad un factor independiente para presentar la mutación. Igualmente, *Shen X et al.*, (175) en el mismo año, en sus resultados destacaban que los pacientes con el gen mutado tienen una edad media mayor a los que no la presentan, de 48 años. Sin embargo, en el presente trabajo, los resultados no concuerdan con la literatura puesto que los pacientes con BRAF mutado son algo más jóvenes (52 años de media) con respecto a los pacientes sin la mutación, (56 años de media). Aunque cabe decir que estos resultados no fueron significativos, sí son pacientes que globalmente son más mayores que los estudios citados anteriormente.

Con respecto a la técnica quirúrgica, el tipo de cirugía a realizar se decidió en el Comité Multidisciplinar de Patología Endocrina, basándose en los protocolos establecidos en el HUB. Así, en el 72,13%, se realizó tiroidectomía total y linfadenectomía del compartimento central bilateral (VGCB) (niveles VI y VII), seguidamente del 14,75% que se realizó tiroidectomía total, VGCB y además linfadenectomía del compartimento lateral homolateral a la lesión (niveles II, III, IV) mientras que en el 11,48% de los casos se realizó solamente tiroidectomía total. Las diferencias en la distribución de la mutación se han repartido prácticamente por igual en los grupos; excepto para los pacientes a los que se sometió a tiroidectomía total, VGCB además de linfadenectomía del compartimento lateral homolateral a la lesión, en los que la mayoría, el 88,89% fueron BRAF+, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Cabe señalar que en ningún caso se realizó hemitiroidectomía, puesto que a pesar de que la última actualización de la guía ATA (6) recomienda su realización en caso de no haber otros factores de mal pronóstico, cada vez son más los estudios que revelan resultados desfavorables con hemitiroidectomía. En este sentido, autores como *Rajjoub et al.* (18) evaluaron la supervivencia global y el riesgo de muerte en relación a la extensión de la cirugía en pacientes de bajo riesgo concluyendo que no era suficiente con la lobectomía. Así mismo, *Di Marco AN et al.*, en un estudio publicado en 2019 (176) indicó porcentajes altos de reintervención tras lobectomía en pacientes clasificados de bajo riesgo. Por otro lado, en el presente estudio, la biopsia selectiva del ganglio centinela se realizó en el 59,02% de los casos. Entre los casos que no se realizó fue por no cumplir los criterios de inclusión de dicha técnica.

En cuanto al tiempo medio de administración del ^{131}I tras la cirugía, hubo un total de casi 72 días de media (DE 53,02). El tiempo exacto desde la tiroidectomía hasta la administración de ^{131}I para conseguir el mejor resultado aún no está claro. Si bien en un estudio publicado en 2018 (177), los autores proponen administrarlo antes de los 3 meses puesto que obtuvieron tasas mayores de respuesta incompleta en el grupo que es tratado más allá de los 3 meses (18,8% vs 4,3%, $p = 0,001$) y menor proporción de respuesta completa (62,5% vs 78,1%, $p = 0,027$). Además, en el análisis multivariante, el tiempo fue un factor de riesgo independiente para la respuesta incompleta ($p = 0,008$). Teniendo en cuenta esto, en nuestro estudio, se mantuvo un tiempo de menos de 3 meses que permite obtener una respuesta óptima.

1.1. Características histológicas según el estado mutacional. Mutación BRAF como factor pronóstico

En nuestro estudio, la frecuencia de la mutación fue superior de forma significativa en la variante histológica clásica, con un total de 86,67%, siendo estos resultados muy similares a algunos estudios publicados que revelan cifras de aproximadamente 80% (65)(178), e incluso superiores a porcentajes publicados por otros autores que describen esta asociación en el 65% (70) de los CPT. Por el contrario, en los CPT variante folicular, dicha asociación se dio en el 42,80% de los casos, cifras, pese a todo, superiores a lo publicado en la literatura, que oscila entre el 27% y el 14 % (70).

En lo que respecta a la reacción desmoplásica, la mutación fue superior en los pacientes que sí presentaban esta característica histológica, 85,71% con diferencia significativa. Diferentes series publicadas describen la reacción desmoplásica como un factor de mal pronóstico (179) aun cuando son pocos los estudios que la asocian a la mutación BRAF (180), siendo el presente estudio uno de los pocos en confirmar esta asociación.

En cuanto a los factores de mal pronóstico descritos en el segundo capítulo de la introducción, los principales que se han asociado a BRAF han sido extensión extratiroidea, multifocalidad, bilateralidad, tamaño tumoral y metástasis ganglionares. Haciendo referencia a la literatura, destaca el estudio multicéntrico llevado a cabo por *Xing et al.*, donde encontraron una fuerte asociación entre la mutación BRAF y la presencia de metástasis ganglionares, edad avanzada, el género masculino, multifocalidad, la extensión extratiroidea y los estadios avanzados de la enfermedad (III y IV) además de un aumento del riesgo de recidiva (con una OR=4) (70). Posteriormente, el mismo autor, publicó otro estudio multicéntrico con mayor número de pacientes, (71) donde se describieron las características clinicopatológicas de alto riesgo que se han asociado de forma significativa a la mutación. Estas eran: invasión extratiroidea (OR= 2,5), metástasis ganglionares (OR= 1,8) y estadios clinicopatológicos III/IV (OR= 2,14). Estas, a su vez, predicen la progresión, la recidiva, la agresividad, y en último lugar, la mortalidad del CPT.

En este sentido, en el presente estudio, también encontramos una frecuencia superior de pacientes con la mutación con respecto a la presencia de tumores multifocales 69,23% vs 51,43%; con extensión extratiroidea del tumor 76,47% vs 52,27% y con bilateralidad de focos tumorales 72,22% vs 53,49%, aun cuando no son diferencias estadísticamente significativas. Este hecho puede justificarse por el tamaño muestral de nuestro trabajo, ya que los artículos previamente referidos analizan una muestra de más de 100 pacientes (181) e incluso llegando a muestras de más de 2000 (70). Cabe destacar la asociación encontrada, próxima a la significación estadística ($p=0,085$), con respecto a la extensión extratiroidea, que se da en el 76,47% de los pacientes mutados, cifras mayores que las publicadas que se encuentran en torno a un 41% (70). Otra de las asociaciones que se ha

visto en la literatura relacionadas con la mutación BRAF, es la presencia de metástasis ganglionares, como ya publicó *Xing et al.*, y *Kim et al.*, (70)(182). En el presente estudio, igualmente, hubo significación estadística tanto en el número de ganglios afectados, como en la proporción de ganglios afectados con respecto a los ganglios obtenidos, siendo mayor para el grupo BRAF+, lo que pone de manifiesto el carácter invasivo de la mutación.

Una vez realizada la estadificación de los pacientes, se ha visto que la frecuencia de la mutación fue muy superior y de forma significativa en estadios avanzados (III y IV a), ambos con un 76,92%, siendo este porcentaje superior a otros autores que han referido cifras del 30% en estadios III y IVa para BRAF+ (70). En relación a este hecho, cabe decir que el estadio en el que menos se encontraba la mutación fue en el estadio I, de acuerdo con la mayor parte de las publicaciones.

Por último, llama la atención que el tamaño tumoral fuera significativamente mayor para los pacientes sin la mutación 2,17 cms vs 1,59 cms, en contraposición a lo descrito por autores como *Wang et al.*, que en sus resultados describían que la mayoría de los tumores asociados a BRAF eran los de mayor tamaño, y siempre mayores de 1 cm (183). Igualmente en el estudio de *Cañadas et al.*, (163), encontraron un tamaño tumoral significativamente mayor, de 1,7 cm en los pacientes con BRAF+. Además, en un estudio de 2013 de *Xing et al.*, (71) se evaluó, entre otras variables, el riesgo de recidiva asociado a la mutación y al tamaño del tumor; encontrando este riesgo mayor para tumores BRAF+ mayores de 4 cms. Sin embargo, cabe señalar, que el mismo autor posteriormente en 2015, no encontró correlación entre un tamaño mayor y la mutación; es más, la significación estadística fue igual que el resultado de nuestro estudio: menor tamaño en pacientes BRAF+; 2 cm vs 2,4 (70). En cualquier caso, hay que tener en cuenta que la mayoría de los autores analizan la asociación entre el riesgo de recidiva, el tamaño tumoral y la mutación, no solamente entre el tamaño del tumor y la mutación.

Aunque en nuestro estudio no se ha calculado puesto que el seguimiento es a corto plazo, es importante señalar la asociación con el riesgo de recidiva de la enfermedad en pacientes BRAF+, que ha sido confirmada en múltiples estudios con OR de entre 3-5 y valor predictivo positivo alrededor del 30% y negativo de entorno al 90% (72) (73).

Por otro lado, hay otros autores que no han confirmado la asociación de BRAF con un peor pronóstico. De esta forma *Ito et al.*, (162) en 2009 no encontró relación con variables de peor pronóstico como metástasis linfáticas o estadio avanzado, no como en el presente estudio. Sin embargo, estos resultados deben interpretarse con cautela. Por un lado, en el estudio de *Ito et al.*, a un porcentaje alto de los pacientes, un 41,5%, se les realizó hemitiroidectomía. Como consecuencia, hay una descripción incompleta de las características patológicas del tumor, entre ellas, la probable presencia de metástasis ganglionares o multifocalidad tumoral. Además, tan solo 11 pacientes de más de 600 recibieron tratamiento posterior con ¹³¹I, y una de las principales variables a medir para

evaluar la influencia pronóstica de la mutación es su resistencia a la terapia con ^{131}I . Por lo que el efecto de la mutación en la recidiva del CPT ha podido quedar enmascarada por la ausencia de tratamiento con ^{131}I en la mayoría de los pacientes. A esto hay que añadir que el seguimiento realizado fue con pruebas de imagen que no incluían rastreo corporal total (RCT) o niveles de Tg como indican las guías; por lo que es posible que haya una menor sensibilidad para la detección de recidivas. Otros autores como *Cañadas et al.*, (163) tampoco encontraron diferencias en pacientes que presentaban la mutación con respecto a persistencia de enfermedad o recidiva tumoral. Si bien es cierto que la falta de asociación pudiera deberse a la selección heterogénea de la muestra en cuanto al tratamiento inicial, el diagnóstico y el insuficiente tiempo de seguimiento de 2 años. Todo ello favorece el que no sea suficiente como para extraer unas conclusiones sólidas.

La importancia del significado pronóstico del BRAF radica, fundamentalmente en que aunque por sí solo el incremento de riesgo absoluto no es muy alto, siendo un 25% de media de riesgo de recidiva (74). En cambio, al asociarse a otras características de mal pronóstico como extensión extratiroidea o afectación ganglionar, el sinergismo es mucho mayor incrementando notablemente dicho riesgo de recidiva, tal y como publicó *Xing et al.*, (71) en el año 2013.

1.2 Variables de seguimiento según los grupos a estudio

El estudio se ha realizado con el objetivo de evaluar el efecto de la mutación en el tratamiento del ^{131}I postquirúrgico. Es por ello por lo que las variables de seguimiento recogidas se han centrado en ese momento terapéutico, y posteriormente a los 6 meses.

Los valores de Tg previos al tratamiento con ^{131}I , se tomaron como referencia inicial. Hay que tener en cuenta que valores altos de Tg son consecuencia de la estimulación con TSHrh que se administra previamente por protocolo, pudiendo quedar sobreestimado el resultado inicial de partida.

El significado que se da al parámetro Tg a las 48 horas tras el tratamiento con ^{131}I difiere del significado de la Tg a los 6 meses: el primero da una idea de la destrucción del remanente tiroideo y la consecuente liberación de la proteína como ya se ha descrito en la literatura (118). En este sentido, nuestros resultados aún sin ser estadísticamente significativos, sí se diferencian entre los dos grupos de forma llamativa: los valores de Tg fueron de media de 13,19 (DE 57,87) en BRAF+ y de 33,04 (DE 74,89) en BRAF-. Una menor concentración de Tg en los pacientes con el gen mutado se interpreta como una menor destrucción celular y, por tanto, un menor efecto del tratamiento. Aunque para la interpretación de estos datos se debe tener en cuenta que los valores de Ac antiTg altos

pueden subestimar el valor de la Tg. En este sentido, cabe destacar que la presencia de Ac antiTg han sido proporcional en ambos grupos, por lo que esta diferencia no debería influir en los resultados.

El segundo valor de Tg (6 meses), indica la persistencia de enfermedad o la necesidad de realización de otras pruebas de imagen para detectar un foco activo (6). Se pueden identificar entonces, que, a los 6 meses, los valores medios de Tg fueron de 3,43 (DE 19,07) para BRAF+ y de 0,18 (DE 0,21) para BRAF-. Aunque esta diferencia no es significativa, se puede objetivar una mayor concentración en los pacientes con BRAF + lo que correspondería a una respuesta bioquímica incompleta, tal y como se ha descrito en estudios anteriores (75)(111). Sin embargo, quedaría pendiente un seguimiento posterior y a más largo plazo para identificar las posibles consecuencias clínicas de este resultado. Tal y como se ha comentado en el párrafo anterior, se debe de tener en cuenta que los valores de Ac antiTg altos pueden subestimar el valor de la Tg. Por el contrario, casi la mitad de los pacientes recibieron TSHrh para estimular los niveles de Tg cuando se encuentran indetectables, de manera que algunos de estos valores, pueden estar discretamente sobreestimados.

Actualmente en la literatura no hay estudios que evalúen el efecto de la mutación en el tratamiento con ^{131}I postquirúrgico; la mayoría analizan los resultados en pacientes con metástasis. Las publicaciones que evalúan la influencia de la mutación en la respuesta tratamiento con ^{131}I en pacientes sin metástasis son pocas, y estudian el efecto a medio y largo plazo (170) (171) (184) .

Así *Shen et al.*, (170) evaluó un total de 512 pacientes sin metástasis con un media de seguimiento de 3 años divididos en BRAF + y BRAF- . Además de las variables como género, tamaño y extensión extratiroidea, en las que sí obtuvo diferencias para los dos grupos, no objetivó diferencias en cuanto al mayor riesgo de recidiva para BRAF+. Aunque sin significación estadística, sí se pudo observar una mayor frecuencia de respuesta bioquímica y estructural incompleta en los pacientes con la mutación (13,6% vs 10,9%). El seguimiento de estos pacientes se hizo con valores de Tg, Ac antiTg, TSH y TAC.

El mismo autor, realizó otro estudio para identificar la respuesta al ^{131}I en pacientes con BRAF, pero en una muestra de pacientes con microcarcinomas papilares de tiroides, sin obtener diferencias significativas en un seguimiento a 3 años (171).

Por otro lado, *Li et cols.*, (184), en una muestra de 228 pacientes, analizaron la respuesta al tratamiento con ^{131}I utilizando la estratificación dinámica de riesgo. No se obtuvo diferencia significativa entre los pacientes BRAF + y BRAF- en los diferentes niveles de riesgo (bajo, intermedio y alto).

Cabe destacar, que la medición de la respuesta al ^{131}I de estos estudios se realiza con la estratificación dinámica de riesgo y esta herramienta evalúa la respuesta al tratamiento tanto quirúrgico como con ^{131}I , no sólo el impacto de la terapia con ^{131}I . Por este motivo

no se puede establecer si esta respuesta excelente se debe sólo al tratamiento quirúrgico o a la asociación entre éste y la terapia con ^{131}I .

2. ANÁLISIS DE LOS REMANENTES TIROIDEOS

2.1 Localización anatómica

De aquí en adelante, el presente estudio se ha centrado en las características de los remanentes tiroideos, siendo éstos un total de 103. Cabe señalar que todos pertenecen a cirugías totales en las que no ha habido preservación macroscópica de tejido, por lo que no ha sido posible identificar mediante ningún método la naturaleza de los mismos ni existe en la literatura estudios al respecto. Por tanto, tal y como se recomienda en las guías sobre la terapia con ^{131}I (105), la referencia a los remanentes será tanto para tejido tiroideo normal como tejido tumoral microscópico-subclínico no conocido tras la cirugía.

De los 61 pacientes a estudio, en casi la mitad de los pacientes sólo hubo un remanente, mientras que, en 34,43% de los casos se identificaron 2 remanentes. En el resto de pacientes, el 14,75% se objetivaron 3 remanentes y en solo 1 paciente, hasta 4 remanentes 1,64%.

Hay pocas referencias en la literatura sobre el estudio pormenorizado de los remanentes, en su número y localización. Sin embargo, es interesante destacar la publicación de *Zeuren et al.*, (126) con respecto a las localizaciones anatómicas y su clasificación para la cual utilizaron imágenes de SPECT/CT, al igual que en nuestro estudio. En nuestro trabajo se ha encontrado que la localización anatómica más frecuente de los remanentes tiroideos fue la zona correspondiente al ligamento de Berry, en un 30,61%. En el estudio referenciado, también fue la localización más frecuente, pero con una frecuencia algo mayor, del 87%. La pirámide correspondió a una frecuencia intermedia, en nuestro trabajo, un 19,38%, siendo en el estudio de referencia la zona menos frecuente. En cambio, la localización menos frecuente del presente estudio es el istmo, con un 3,06%. Cabe señalar, que las zonas de mayor dificultad de diferenciación para la asignación anatómica han correspondido al surco traqueoesofágico y a la región algo más lateral, denominada región lobar. Éstas corresponden al 15,30% para el surco y al 22,44% para la región lobar. Finalmente, los polos superiores correspondieron al 9,18%. La importancia de las localizaciones anatómicas de los remanentes radica en ampliar el conocimiento sobre el lugar donde es conveniente incidir durante la disección en las tiroidectomías extracapsulares oncológicas, y reconocer los puntos donde exista mayor dificultad de resección. Sobre esto, parece razonable pensar que, la frecuencia mayor donde se han localizado los remanentes haya sido en la zona correspondiente al ligamento de Berry, puesto que se trata de una zona fibrosa y comprometida debido a su relación con el nervio laríngeo recurrente.

2.2 Dosis de actividad administrada postquirúrgica

La dosis de actividad de ^{131}I administrada se refiere a la dosis total de radioyodo o ^{131}I que se administra tras el tratamiento quirúrgico.

La importancia de describir la dosis del ^{131}I en los remanentes tiroideos se fundamenta en la necesidad de obtener estos valores para los análisis posteriores de dosimetría. Así, tenemos que, en los remanentes tiroideos, la dosis más frecuentemente administrada fue la de 3700 MBq, en un total de 66,02% remanentes. Los que recibieron mayor dosis, es decir 5550 MBq, fueron el 15,53%. De entre los que recibieron dosis más bajas de actividad de ^{131}I (1110 MBq), fueron un total de 17,48%. Las diferencias con respecto a la presencia o no de la mutación BRAF no fueron significativas. Esto es coherente con el protocolo de la sección, puesto que la dosis de ^{131}I a administrar tras la cirugía, no tiene en cuenta, de forma independiente la mutación BRAF.

2.2.1 Controversias acerca de la dosis recomendada

- Administrar tratamiento ablativo con ^{131}I versus observación

Recientemente, *Andresen et al.*, (114) realizó una revisión de los estudios sobre la utilidad de realizar tratamiento ablativo con ^{131}I , toxicidad y la dosis. Los resultados hallados son muy diversos y dispersos en cuanto a recidiva y mortalidad.

Por un lado, entre las series con mayor número de pacientes está la de *Mazzaferrri et al.*, del Registro Nacional de las Fuerza Aéreas y de la Universidad de Ohio (102) , que demostró una disminución de la recidiva (38 vs.16%) y de la mortalidad (8 vs 3%) a los 15 años en el grupo que recibió tratamiento con ^{131}I tras cirugía con respecto al grupo que solo recibió tratamiento quirúrgico. Por otro lado, en la larga serie de casos de la Clínica Mayo (185) , no se encontraron diferencias entre ambos grupos ni en la supervivencia ni en la recidiva, aunque si bien es cierto que tuvieron una menor tasa de recidiva en el grupo de pacientes tratados solo con tiroidectomía que los resultados presentados por *Mazzferri et al.*, (102) (8-13%). En general, las diferencias en los resultados entre estos estudios son debidas en su mayor parte a las variaciones en la demografía, la evolución de la técnica quirúrgica, la extensión de la resección y la variabilidad en factores más específicos del tumor, como el estadio. Estas disparidades quedaron más ajustadas en el Registro Nacional Del Tratamiento del Cáncer de Tiroides (NTCTCSR) llevado a cabo por *Hay et al.*, (186) quienes demostraron una mejora en la mortalidad con en el grupo que recibió ^{131}I tras cirugía pero solo para estadio II a IV, no en estadio I en el que no hubo diferencias.

El resumen de estos estudios se refleja en la tabla 32.

DISCUSIÓN

Tabla 32. Revisión de estudios sobre ablación vs observación (114).

Autor, referencia	Pacientes, n	Año	Extensión de cirugía	Dosis de ¹³¹ I, mCi	Años seg.	Recidiva	Mortalidad
Cunnhingan (187)	2282	1970-1984	TT, NTT, STT	NR	6,5	NS	RR=1,54 p=0,05
Loh (188)	700	1970-1995	79%TT/ NTT 19%STT 2%otras	30-50 75-200	11,3	RR=2.1 p=0,0001	RR=1,1 p=0,76
Mazzferri (102)	1005	1962-1996	90% TT o NTT	29-200	18,7	p < 0,001	p=0,001
Morris (189)	1075	1969-1993	NR	NR	99 meses	NR	OR=0,96 p=0,151
Taylor (190)	1607	1987-1997	82% TT o NTT	<30(17%) 30-75 (9%) >75 (50%)	3,1	RR=0,3 p=0,01	p=0,04
Jonklass (186)	2936	1987-2001	85% TT o NTT 15% otras	Nada (32%) <30 (12%) 31-75 (6%) >75 (50%)	3	I:NS II-IV:S	I:NS II-IV:S
Hay (185)	2512	1940-2000	87% TT o NTT	N/A	14	NS (MACIS <6)	NS (MACIS <6)

TT: Tiroidectomía total; NTT: Tiroidectomía casi total; STT: tiroidectomía subtotal; NS: no significativo; NR: no informado; S: significativo; I,II,IV: estadios.

Por último, es necesario nombrar el ensayo clínico aleatorizado que se está llevando a cabo en Reino Unido con el objetivo de comparar tratar con ¹³¹I tras cirugía versus tratamiento quirúrgico solo en pacientes con cáncer de tiroides de bajo riesgo (“IoN” número de registro NCT01398085). Tras los resultados de este estudio con 10 años de seguimiento, se determinará la actitud terapéutica a seguir para este grupo de pacientes.

- Dosis de 1110 versus 3700 en pacientes de bajo riesgo.

Recientemente, se han publicado los resultados a 5 años del ensayo clínico aleatorizado multicéntrico en fase III ESTIMABL1 en el que participaron 26 centros de Francia dirigido por *Schulumberger et al.*, (191) cuyo objetivo fue estudiar las diferencias en dosis de 1110 MBq vs 3700MBq en pacientes de bajo riesgo. Revelaron que no existen diferencias entre los dos grupos en cuanto a persistencia de enfermedad. En la misma línea, se ha publicado recientemente el estudio HiLo, ensayo clínico aleatorizado multicéntrico realizado en Reino Unido y llevado a cabo por *Dehbi et al.*, con un periodo de seguimiento algo mayor, también para evaluar las diferencias en dosis de 1110 MBq vs 3700MBq en pacientes de bajo riesgo, sin hallar diferencias significativas (192) . La evidencia de estos dos ensayos lleva a la recomendación de tratar a los pacientes de bajo riesgo con dosis de 1110 MBq.

Estos dos ensayos fueron diseñados para evaluar la eficacia de la ablación en pacientes de riesgo bajo a intermedio. Además, algunos de los pacientes de riesgo bajo a intermedio correctamente seleccionados con cirugía tiroidea sola también tienen tasas bajas de recidiva de enfermedad (192). Por tanto, sería interesante determinar si los resultados excelentes después del tratamiento inicial son un reflejo de la eficacia de la cirugía de tiroides o si la terapia con ^{131}I está teniendo un impacto significativo en la recidiva de la enfermedad y la supervivencia general.

- Pacientes de riesgo intermedio

Los análisis ajustados de SEER (“Surveillance, Epidemiology, and End Results Program” del Instituto Nacional de Cáncer, que proporciona incidencia, mortalidad y supervivencia de 27 tipos de cánceres de la población de EEUU) sugieren que el tratamiento posquirúrgico con ^{131}I se asocia con una mejor supervivencia general para pacientes que presentan histologías agresivas de CPT, como células altas, la esclerosis difusa y las variantes insulares (193). Junto con esto, *Ruel et al.*, realizaron un estudio en el que incluyeron pacientes adultos con ganglios positivos con CPT o con CPT pT3 N0, en los que el tumor primario era > 4 cm o sin evidencia de extensión extratiroidea microscópica (194). Concluyeron que había un aumento de supervivencia general en paciente de riesgo intermedio tratados con ^{131}I . Sin embargo, es importante señalar que la tasa de supervivencia global con ganglios negativos en menores de 45 años, es del 99% y el 98% con o sin tratamiento con ^{131}I , respectivamente, con diferencia de riesgo absoluto de un 1%. Por el contrario, pero en más de 65 años, el 73% de los pacientes con CPT con ganglios positivos tratados con ^{131}I y el 69% de los que no tratados con ^{131}I presentan supervivencia con diferencia de riesgo absoluto del 4%.

Kruijff et al., (195) publicaron los resultados de los datos de 341 pacientes con CPT estadio III, en los que se administró una actividad de menor de 75 mCi (correspondientes a 2775 MBq) y se comparó con una actividad mayor de 75 mCi. En este estudio, las tasas de recidiva de la enfermedad, mortalidad y Tg estimulada no fueron significativamente

diferentes en el grupo de menor actividad administrada (es decir, 7%, 3%, 72% respectivamente), en comparación con el grupo de mayor actividad (12%, 1.7%, 64%) ($p=0.55, 0.43$ y 0.40). Además, en el análisis multivariante tampoco hubo diferencias en el riesgo de recidiva de la enfermedad con el uso de > 75 mCi en comparación con ≤ 75 mCi ([IC del 95%: 0,61 a 3,98], $p=0,341$), después del ajuste de las siguientes variables: por edad, género, tamaño del tumor primario, presencia de invasión vascular, multifocalidad y positividad de los ganglios linfáticos. El período de seguimiento medio fue de 60 meses.

En otro estudio, *Sabra et al.*, (196) compararon las tasas de recidiva y/o persistencia estructural de la enfermedad en 181 pacientes con ganglios linfáticos positivos (N1b), e indicaron que no hubo ninguna diferencia estadísticamente significativa entre las siguientes categorías de actividad administrada: 75-139 mCi (31%), 140-169 mCi (32%) y 170- 468 mCi (23%) ($p=0.17$). De acuerdo con este hallazgo, no se ha observado una correlación significativa entre la actividad de ^{131}I y la mejor respuesta clínica.

Más recientemente en 2018 *Llamas et al.*, (197) evaluaron no sólo las tasas de recidiva temprana en pacientes de riesgo intermedio, sino también los factores que influyen en éstas. Así, se obtuvo un porcentaje de recidiva temprana tras excelente respuesta inicial del 7,4%, asociando niveles de Tg preabalción mayores de 10 ng/ml; metástasis ganglionar cervical, así como captación lateral cervical en el rastro con ^{131}I . Las dosis de ^{131}I fueron de entre 100mCi (3700 MBq) y 150mCi (5500 MBq).

En estos dos estudios antes referidos, compararon la retirada de la hormona tiroidea con el uso de TSHrh para la preparación a la ablación. Sin embargo, no hubo datos suficientes para hacer cualquier interpretación significativa sobre la relación entre la actividad administrada en el contexto del método de preparación.

En general, se puede concluir que hay pocas pruebas que sugieran que el aumento de las actividades administradas esté necesariamente asociado con la mejoría de los resultados clínicos para pacientes con enfermedad de riesgo intermedio.

3. CUANTIFICACION DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON ^{131}I

Como ya se ha comentado, las principales recomendaciones actuales para realizar dosimetría en la práctica clínica dentro del tratamiento del cáncer tiroideo, se realizan con el objetivo de hallar la dosis efectiva de ^{131}I tras la cirugía en casos de pacientes con insuficiencia renal (135), en niños y adultos con metástasis pulmonares (136) (137), y en tratamiento de las metástasis (138). En este sentido, el cálculo de la dosis sería individualizado para cada paciente en función de sus características y de la extensión de la enfermedad. Sin embargo, la metodología es compleja y variada, por lo que es necesario estandarizar un método más sencillo para una aplicabilidad más generalizada.

La dosimetría permite conocer la biocinética del ^{131}I y su interacción con el tejido tiroideo. Mediante diversos cálculos, se pueden obtener dos de los parámetros imprescindibles para

conocer los efectos de la actividad del ^{131}I : la captación del radiofármaco y la absorción por el tejido tiroideo. Si se tiene en cuenta que los principales factores que determinan la destrucción celular son la dosis absorbida y la dosis administrada (139), si controlamos la dosis absorbida en función de la dosis administrada tal y como se ha realizado en este estudio, obtendremos la variable más precisa para objetivar la efectividad del ^{131}I en el remanente tiroideo. Teniendo en cuenta estos principios, en el presente estudio, se ha utilizado la dosimetría para evaluar el efecto de la mutación en el tratamiento con ^{131}I .

En este sentido, la captación de ^{131}I a los 2 días ha sido de 6,18 MBq para BRAF+ y de 14,88 MBq para BRAF-, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. A los 7 días, aunque la captación ha descendido prácticamente a sus niveles mínimos, las diferencias entre ambos grupos siguen siendo significativas, 0,6 vs 1,73. Si este parámetro se controla con la masa medida en gramos del tejido tiroideo remanente para evitar el posible factor de confusión, también resulta significativa la diferencia entre ambos grupos, tanto a los 2 días como a los 7 días. En cambio, la variable sobre la captación que más ajusta la influencia de otras variables es el porcentaje de captación por unidad de masa, que no sólo ajusta el valor a la cantidad de tejido tiroideo del remanente, sino que, además, ajusta su valor en función de la dosis de actividad de ^{131}I administrada. En este sentido, aun siendo valores numéricos bajos, sobre todo a los 7 días, la diferencia entre ambos grupos también resulta significativa, tanto al 2º día como al 7º día. En cuanto a la actividad del ^{131}I acumulada en el tiempo, ésta es menor para los BRAF+ (585,52 MBq hora) siendo mayor para el grupo de BRAF- (1534,62 MBq hora).

Por último, como se ha comentado, la absorción es el parámetro que mide la interacción del ^{131}I con el tejido tiroideo, y, por lo tanto, la variable principal. Igualmente, las diferencias entre ambos grupos son estadísticamente significativas, en BRAF + de 6,02 Gy/GBq y mayor en BRAF -, de 19,06 Gy/GBq. Este parámetro, además, es calculado en función de la dosis de actividad de ^{131}I , por tanto, su valor está ajustado a la variable que podría ser el principal factor de confusión.

Estos resultados ponen de manifiesto el carácter refractario de la mutación al tratamiento con ^{131}I , tal y como se ha descrito en estudio preclínicos (164).

El único parámetro en el que no hubo diferencias significativas entre ambos grupos fue el tiempo de eliminación del ^{131}I . Sin embargo, los valores sí que fueron diferentes, algo menor el BRAF + de 46,5 horas vs 54,76 horas en BRAF-. De esta forma, se puede ver que existe un tiempo de eliminación más rápido en los pacientes que presentan la mutación con respecto a aquellos que no la presentan, aunque sin significación estadística.

La representación gráfica de las variables absorción, actividad acumulada y captación por unidad de masa tanto a los 2 como a los 7 días, se ha realizado con el registro de los valores de todos los remanentes tiroideos. De esta forma, se puede observar mediante un código de colores, la tendencia hacia una mayor absorción, captación y acumulación de actividad en los pacientes que no presentan la mutación. Igualmente, al plasmar de forma gráfica la media y la desviación estándar del porcentaje de actividad captada en los dos

instantes de tiempo registrados, es decir, a los 2 y 7 días, se puede observar el decaimiento de los valores del 2º día al 7º día. Esta inclinación es mayor en el grupo de BRAF-; sin embargo, hay que tener en cuenta que el valor del punto de partida es más alto.

4. ANÁLISIS DEL RESULTADO INMEDIATO Y A CORTO PLAZO EN REMANENTES TIROIDEOS

Se han medido los resultados inmediatos tras la terapia con ^{131}I analizando los valores de Tg a las 48 horas y anticuerpos antitiroglubulina, así como los valores de estos dos parámetros a los 6 meses tras el tratamiento en los remanentes tiroideos. Es necesario tener en cuenta que los valores de Tg reflejados en este apartado corresponden a los valores de cada remanente tiroideo y no de pacientes, por lo que la muestra es mayor. De la misma forma, conviene recordar que la importancia de medir la Tg antes del tratamiento con ^{131}I radica en que se considera un buen predictor de la eficacia de la terapia con ^{131}I (198).

Por un lado, los valores de Tg a las 48 horas tras la terapia con ^{131}I en BRAF+ son significativamente menores que los de los pacientes BRAF-, 9,69 vs 53,97. Estos valores se han interpretado como un marcador de destrucción tisular y liberación de la proteína a la circulación, por tanto, del efecto del ^{131}I (118). En este sentido, los resultados obtenidos han sido los esperados: una disminución de la absorción calculada en pacientes BRAF+ implica menor interacción del ^{131}I con el tejido y por tanto menor destrucción tisular, por lo que los valores de Tg a las 48 también estarán disminuidos. En el estudio de *Stevic et al.*, (118), la medición de los valores de Tg la realizan entre 2 y 3 días previos a la ablación con ^{131}I , a los 7 días tras ^{131}I para evitar la influencia de la estimulación con TSHrh y a los 6 meses. En los resultados, se vio un aumento transitorio de los valores de la Tg al 7º día. Sin embargo, no especifican la dosis de ^{131}I recibida y hubo pacientes que no recibieron tiroidectomía completa, por lo que la mayor elevación de la Tg en este grupo de pacientes se vio influido por estos motivos. En nuestro estudio, en cambio, la medición de la primera Tg se realiza en el momento antes de la administración con ^{131}I que coincide con las 24 hrs posteriores de la última dosis de TSHrh y, por tanto, bajo su estimulación. Es por ello por lo que los primeros valores de Tg se encuentran en un nivel alto. Sin embargo, en el grupo BRAF+, los valores son significativamente menores, debido, probablemente a una secreción de Tg menos eficiente condicionada por la mutación (199) sin descartar una probable disminución de la sensibilidad de la mutación al estímulo de la TSHrh. En el estudio llevado a cabo por *Kim et al.*, en 2014 (109) calcularon los niveles de Tg para predecir un tratamiento eficaz con ^{131}I a los 3 días, y previamente en 2005, *Bernier et al.*, (200) midieron los niveles de Tg a los 5 días tras el tratamiento con ^{131}I , con el mismo objetivo de obtener un valor de Tg a partir del cual se considera que el tratamiento con ^{131}I es eficaz. Debido a que el objetivo de nuestro estudio es otro, la medición de los valores de Tg se realizó a las 48 hrs tras el tratamiento con ^{131}I y sin

calcular un punto de corte. Independientemente del momento exacto de la medición de la Tg y tras obtener los resultados, se pone de manifiesto que el incremento transitorio de los valores de Tg tras tratamiento con ^{131}I indica destrucción del tejido remanente en ambos grupos; aunque significativamente menor para BRAF+. Por último, es necesario destacar que la importancia de este valor radica en que la estimación de la Tg sérica postablación podría ser un buen marcador tumoral para detectar una recidiva bioquímica temprana en la estrategia del seguimiento a largo plazo (201).

Por otro lado, a los 6 meses, los valores de Tg son prácticamente similares en ambos grupos, muy cercanos a una respuesta excelente. Sin embargo, se identifica una mayor respuesta bioquímica incompleta en BRAF+, tal y como se ha descrito en estudios anteriores (75)(111). Aunque para confirmar estos hallazgos, sería necesario ajustar los valores a la proporción de pacientes que han recibido estimulación previa. Dentro de la interpretación de los resultados de respuesta excelente, hay que tener en cuenta la importancia de la cirugía estandarizada y protocolizada en el tratamiento del cáncer papilar de tiroides. Por tanto, esta respuesta quizá esté más relacionada con el éxito del tratamiento quirúrgico que con el impacto verdadero que haya podido tener la terapia con ^{131}I . En un estudio llevado a cabo por *Heemstra et al.*, (201) obtuvieron un punto de corte para valores de Tg a los 6 meses de más de $10\ \mu\text{g/l}$ indicativo de recidiva tumoral con un 100% de sensibilidad y un 93% de especificidad. Nuestros resultados están por debajo de este rango, por lo que sería interesante realizar un seguimiento a más largo plazo para conocer la evolución en estos pacientes.

5. ANALISIS DEL EFECTO DE LA MUTACION Y LA DOSIS DE ^{131}I RECIBIDA SOBRE LAS VARIABLES DOSIMÉTRICAS Y DE SEGUIMIENTO

El siguiente apartado, analiza el efecto de la mutación y las diferentes dosis de ^{131}I administradas sobre las principales variables dosimétricas y de seguimiento. La variable absorción, es por definición, la más importante a la hora de identificar la interacción del ^{131}I con el tejido tiroideo.

En el grupo BRAF+, no hay diferencias significativas en la variable absorción. Por lo tanto, se podría afirmar que, dentro del grupo de pacientes con la mutación, la dosis no influye en la variable absorción por lo que sería complicado realizar una recomendación acerca de la dosis más efectiva dentro de un mismo grupo de pacientes BRAF+.

Es interesante el resultado en el grupo de los BRAF- para esta misma variable, puesto que se ha observado una mayor absorción significativa para los pacientes con 1110 MBq con respecto a los que se les ha administrado 3700 MBq. Estos datos, no están totalmente en concordancia con las conclusiones de los estudios anteriormente citados ESTIMABL1 (191) y HiLo (192), en los que no se encontraron diferencias significativas para dosis de

1110 vs 3700 MBq, en pacientes de riesgo bajo a intermedio, por lo que se aconseja administrar menor dosis para evitar efectos adversos del ^{131}I . Sin embargo, nuestro resultado aporta incluso un dato más consistente: a los pacientes que no presentan la mutación, con la administración de una dosis de 1110 MBq, la absorción será mayor que si la dosis fuera de 3700 MBq. por lo que pudiera parecer razonable recomendar una dosis de 1110 MBq para pacientes con BRAF-.

Para la misma variable, si comparamos los pacientes que tienen la mutación con respecto a los que no la tienen, sí se observaron diferencias estadísticamente significativas para dosis de 1110MBq y 3700 MBq, siendo mayor la absorción para BRAF-. Este hecho refuerza la idea de que la mutación es resistente en cuanto a la absorción del ^{131}I para actividades tanto de 1110 MBq como de 3700 MBq. En cuanto a la mayor actividad, de 5550 MBq, no se han identificado diferencias estadísticamente significativas, siendo el principal motivo el bajo tamaño de este subgrupo. Al incidir en los resultados, para la dosis de 1110MBq fue donde la diferencia resultó más notable en cuanto a valores numéricos, con un valor de absorción de 43,13 Gy/GBq para BRAF- vs 11,3 Gy/GBq para BRAF+. Es por ello que, aun siendo aventurado recomendar la dosis óptima para pacientes con BRAF+ sin haber aún una sólida evidencia científica en la literatura, si tenemos en cuenta la diferencia que hay en la dosis de 1110 MBq para los dos grupos, pudiera ser razonable plantear en la toma de decisiones clínicas, dosis más altas de 1110 MBq para BRAF+, recomendando, al menos 3700 MBq.

Si bien la variable actividad captada tanto al 2º como al 7º día por definición, no aporta información tan relevante como la absorción, es interesante realizar un análisis de cómo la mutación y las diferentes dosis de ^{131}I influyen en la captación de ^{131}I en el remanente tiroideo en un momento del tiempo, en este caso, al 2º y al 7º día.

Por un lado, al 2º día la captación está casi en su expresión máxima por lo que los valores numéricos serán mayores que la captación al 7º día. Así, en el grupo BRAF+ como cabría esperar, la captación fue mayor según aumentaba la dosis de ^{131}I administrada, siendo estadísticamente significativa entre los tres grupos de dosis de ^{131}I : 1110 MBq vs 3700 MBq; 3700 vs 5550 MBq; y 5550 MBq vs 1110 MBq.

En cambio, para el grupo BRAF -, aunque sí se ha podido identificar un ascenso de los valores de captación de ^{131}I según va aumentando la dosis administrada, solo fue estadísticamente significativo para valores altos, de 5550 vs 3700 MBq, y 5550 vs 1110. Por lo que tendremos que dentro del grupo de BRAF-, los valores altos fueron los que más influyeron en la captación del ^{131}I , siendo para valores de 1110 y 3700 MBq resultados no significativos. Si trasladamos este concepto a su significación clínica, tendremos que este resultado fue concordante con los dos principales ensayos clínicos realizados hasta ahora (191)(192), en los que no hay diferencias las dosis baja e intermedia.

Si comparamos los dos grupos, BRAF+ y BRAF – para la misma variable, hubo diferencias estadísticamente significativas en los que recibieron dosis de 1110 MBq. De igual forma sucede en el grupo que recibió dosis de 3700 MBq. Estas diferencias para ambos grupos estarían en concordancia con los resultados de los estudios preclínicos y el concepto sobre disminución de la captación del radioyodo por bloqueo del simportador secundario al gen mutado (164) (203) con la salvedad del método utilizado en el presente estudio. Por otro lado, al igual que en la absorción, sucede para el grupo de 5550MBq, en él no se han visto diferencias significativas, quizá debido a un menor tamaño de la muestra para este subgrupo.

Como se ha comentado anteriormente, para la actividad captada al 7º día los valores numéricos fueron mucho menores: el tiempo de actividad media para el ^{131}I fue de 7 días y por lo tanto se ha eliminado casi la totalidad del ^{131}I . Cabría esperar una diferencia dentro del grupo BRAF+ para las 3 dosis de ^{131}I , tal y como se ha identificado en la captación al 2º día. En cambio, no hubo diferencias significativas para ninguna de las dosis, alcanzando unos valores de captación prácticamente similares al 7º día para todas las dosis dentro este grupo. Esto mismo sucedió para valores de absorción, por lo que es posible que esta variable vaya a predecir la captación del 7º día para BRAF+. De igual forma sucedió en BRAF– para dosis de 1110 en comparación con 3700 MBq, siendo mayor para dosis más bajas y estadísticamente significativa, tal y como ha resultado en la variable absorción, reafirmando así el concepto de que la absorción prevé la captación de ^{131}I al 7º día en el grupo de BRAF- para dosis bajas.

No obstante, para lograr un mayor conocimiento de la cinética de la variable captación de ^{131}I , sería necesario analizar las captaciones en más momentos del tiempo, no solamente al 2º y al 7º día. De este modo, se obtendría una información mayor sobre cuál es el momento en el que la captación de ^{131}I comienza a no tener significación entre las diferentes dosis para el grupo BRAF+.

El tiempo de eliminación es una variable en la que no ha habido diferencias estadísticamente significativas en el apartado de cuantificación general según el estado mutacional, sin ajustar a la dosis de ^{131}I recibida. Aquí, al ajustar el tiempo de eliminación entre los grupos BRAF + y BRAF- para cada dosis, tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, dentro del grupo BRAF+ para los 3 tipos de dosis: 1110 MBq vs 3700 MBq; 5550 MBq vs 3700 MBq y para 5550 MBq vs 1110 MBq sí hubo diferencias significativas. De igual forma y con la misma tendencia en cuanto a disminución del tiempo de eliminación según se aumenta la dosis, en el grupo BRAF- hubo diferencias estadísticamente significativas para los 3 tipos de dosis: 1110 MBq vs 3700 MBq; 5550 MBq vs 3700 MBq y para 5550 MBq vs 1110 MBq. Por tanto, la variable mutación no ha influido en el tiempo de eliminación del ^{131}I , pero sí se ha correlacionado con las dosis de ^{131}I administradas.

Tal y como se ha comentado anteriormente, los valores de Tg inmediatos tras la administración de ^{131}I , determinan la destrucción del tejido y por tanto la eficacia del ^{131}I (118). Teniendo en cuenta esto, la influencia de la dosis y de la mutación en los valores

de Tg a las 48 horas para el grupo de BRAF +, son significativos para la dosis de 1110 MBq vs 3700 MBq y para las dosis de 5550 MBq vs 1110 MBq. Cabe destacar, puesto que aun cuando no hayan sido significativos los valores de absorción para el grupo de BRAF+ en las diferentes dosis, sí hay diferencias de eficacia entre las diferentes dosis para este grupo, aun siendo una absorción menor para los BRAF+ con respecto a BRAF negativo. Así se ha obtenido la mayor diferencia para la dosis de 3700 MBq, reforzando, la hipótesis anterior sobre la dosis óptima de 3700 MBq para los pacientes BRAF+.

Dentro del grupo BRAF- para la misma variable, el comportamiento es el coherente: los valores fueron mayores al aumentar la dosis administrada, por lo que la destrucción de tejido fue mayor conforme se aumentaba la dosis. Además, estas diferencias fueron significativas entre la dosis baja e intermedia con respecto a la dosis más alta; no así entre el grupo de dosis baja con la intermedias. Esto confirma, una vez más, lo citado anteriormente: para el grupo de BRAF-, aunque los valores de Tg a las 48 hrs sean superiores para 3700 MBq, esta diferencia no es significativa por lo que, para este tipo de pacientes, quizá sea razonable pensar que la dosis de 1110 sea suficiente para lograr un efecto óptimo.

Entre el grupo BRAF+ y BRAF-, hubo diferencias significativas para los 3 grupos de dosis. En un análisis más profundo, se puede ver que la dosis que obtuvo mayor diferencia con respecto a las demás fue para la dosis de 5550 MBq, es decir la dosis más alta, en parte por la gran diferencia de efecto obtenido en pacientes BRAF-.

Por último, ni la mutación ni las diferentes dosis de ^{131}I parecen tener efecto en los valores de Tg a los 6 meses, puesto que no hubo diferencias significativas entre los diferentes grupos de dosis para los BRAF + ni tampoco para los BRAF-. Sin embargo, hay que recordar lo citado anteriormente, y es que para los pacientes de bajo a intermedio riesgo con cirugía tiroidea sola también tienen tasas bajas de recidiva de enfermedad (192). Por tanto, el presente estudio está más cerca de determinar el impacto tras la terapia con ^{131}I en función de si está presente o no la mutación, más que de concretar a qué atribuir los buenos resultados después del tratamiento de la enfermedad y la supervivencia general: si a la eficacia de la cirugía de tiroides o la terapia con ^{131}I .

La dificultad de realizar una discusión en relación a la literatura en este apartado, radica, fundamentalmente, en que los estudios que hay hasta la fecha con respecto a dosimetría, se han centrado en cálculos para obtener la dosis efectiva en pacientes seleccionados, como hemos comentado anteriormente. Sin embargo, no hay ningún estudio en la literatura publicada que calculen la dosis para pacientes con mutación de BRAF, y aún no existe una sólida evidencia científica de que la influencia de la mutación en la dosis de ^{131}I pudiera tener una relevancia clínica suficiente como para plantear aplicar dosimetría con el objetivo de calcular una dosis individualizada. Hasta que no se publiquen los resultados del ensayo clínico en marcha ESTIMABL2 (número de registro NCT01837745), no se establecerá el impacto de la mutación en la clínica en relación con la dosis de ^{131}I . Igualmente, es necesario señalar, en este sentido, que habría que realizar

un seguimiento a más largo plazo de este grupo de pacientes para realizar conclusiones sólidas sobre la repercusión clínica del estado mutacional.

6. ANÁLISIS DE LA RELACION ENTRE LAS CARACTERÍSTICAS TUMORALES CON VARIABLES DOSIMÉTRICAS

En el análisis de las variables que pudieran influir en la absorción, la única variable relacionada fue la mutación BRAF. La mutación es, por tanto, un factor independiente que influye en la absorción del ^{131}I , lo que confirma los resultados de los estudios preclínicos de *Riesco et al.*, (203) y de *Liu et al.*, (164), entre otros.

Es necesario destacar que, aun no siendo estadísticamente significativo, dentro de las variantes histológicas, la mixta se relacionó con mayor absorción con respecto a las otras. De la misma manera, la variante clásica fue en la que se obtuvo menos absorción de ^{131}I , lo que concuerda con los resultados obtenidos anteriormente en los que es la variable que más frecuentemente se ha asociado a BRAF. Igualmente, sin ser significativo, la mayor absorción se obtuvo en los estadios agrupados I y II, con respecto a los estadios más avanzados III y IVa. Este hecho puede justificarse con la mayor desdiferenciación relacionada con los estadios más avanzados y consecuentemente, su mayor resistencia al tratamiento con ^{131}I (79). Con respecto al género masculino, históricamente ligado a un peor pronóstico, se identificó una menor absorción con respecto a las mujeres, sin ser significativo. De igual forma, es necesario destacar, que ni la técnica quirúrgica empleada ni la técnica del ganglio centinela influyeron en la absorción del ^{131}I . Así mismo, el número de días transcurridos desde la cirugía hasta la administración de ^{131}I tampoco influyeron en la absorción del mismo.

En cuanto a la actividad de ^{131}I captada por unidad de masa al 2º día, las variables que se relacionaron fueron la mutación BRAF, el número de ganglios afectados y los estadios precoces (I y II). Esta relación fue de la siguiente manera para la mutación: los BRAF- tuvieron de media menor captación al 2º día que los BRAF+, tal y como se ha estado relatando durante la discusión. Sin embargo, la relación de los ganglios y del estado mutacional fue contraria a lo esperado: tanto el mayor número de ganglios como los estadios más avanzados, se asociaron a una mayor captación al 2º día. En este sentido, cabe recordar que la captación no es un parámetro que informe sobre la interacción del ^{131}I sobre el tejido tiroideo, de manera que esta correlación hay que tenerla en cuenta con cierta cautela. Además, tal y como se ha comentado anteriormente, es necesario señalar la limitación de la variable captación puesto que es la actividad del ^{131}I captada en un momento único del tiempo, en este caso, al 2º día, por lo que no es posible realizar

DISCUSIÓN

conclusiones generales en cuanto a la captación del ^{131}I global y su relación con las variables tumorales.

Al ajustar la captación al 2º día entre la dosis de ^{131}I administrada, esto es, el cálculo del porcentaje de captación al 2º día, obtenemos, de nuevo, que la única variable relacionada es la mutación BRAF, siendo menor para el grupo de BRAF+.

En el análisis multivariante, la única variable que se ha relacionado con la absorción es la variable BRAF. Igualmente sucede en el caso de la variable porcentaje de captación al 2º día. Por tanto, la mutación BRAF es un factor independiente para la absorción del ^{131}I postquirúrgico y para el porcentaje de captación al 2º día tras la administración de ^{131}I . Es necesario recordar que estos dos parámetros son los principales para obtener información sobre la interacción del ^{131}I con la materia, en particular la absorción, puesto que además por sí solos están ajustados a la dosis de ^{131}I administrada al inicio.

Con respecto a la actividad captada al 2º día en el análisis multivariante, las variables que se asociaron fueron mutación BRAF y estadio agrupado. De tal manera que en los pacientes BRAF- la actividad de ^{131}I captada al 2º día fue de 2,61 veces mayor que en los BRAF+. Este resultado concuerda con los resultados de absorción y menor efectividad presentados hasta ahora. Sin embargo, en cuanto a los estadios agrupados, en los pacientes III y IVa la actividad de ^{131}I captada al 2º día fue de 2,34 veces mayor que en los pacientes con estadios I y II, que no correspondería al concepto de desdiferenciación en estadios avanzados y por tanto menor efecto del ^{131}I . Sin embargo, cabe señalar una vez más, que la captación no indica la interacción del tejido con el ^{131}I si no que informa de la actividad captada en un momento del tiempo, en este caso, al 2º día, por lo que los resultados no se pueden generalizar a la captación global.

Tras los resultados analizados, podremos obtener un perfil de pacientes que peor van a responder al ^{131}I en lo que respecta a la absorción del mismo tras su administración. Las características de estos pacientes serían:

- BRAF+
- Estadios III y IVa
- Variante histológica clásica
- Hombre

Estas características están ya descritas por la guía ATA (6) como factores de peor pronóstico y con mayor riesgo de recidiva, sobre todo el género masculino, estadios más avanzados o mutación BRAF, por lo que es congruente pensar que también estos factores están asociados a una absorción menor del ^{131}I .

En base a estos resultados, parece razonable plantear en un futuro, el desarrollo de un modelo de cálculo para individualizar la terapia con ^{131}I en pacientes con la mutación

presente, como se ha realizado anteriormente con pacientes con otras características (204). Sin embargo, esto estará sujeto, fundamentalmente, a la simplificación de los modelos de dosimetría para poder universalizar su uso y siempre y cuando se establezca una repercusión clínica a largo plazo de la influencia de la mutación BRAF en la terapia con ^{131}I .

Hay descritos en la literatura, diferentes factores que influyen en la terapia con ^{131}I (205), siendo entre otros, las metástasis ganglionares, el tamaño tumoral mayor, y los valores de Tg preablación mayor así como estadios más avanzados. Sin embargo, hay que recordar que la medición de la respuesta a la terapia con ^{131}I se realiza, habitualmente, con la medición de los valores de Tg a los 6 meses. Por ello, el cálculo de la absorción ajustado a la dosis de ^{131}I administrada resulta un parámetro más preciso para el estudio de la respuesta inmediata a la terapia con ^{131}I .

7. CAPACIDAD PREDICTIVA DE LAS VARIABLES DOSIMETRICAS

Mediante el cálculo de las curvas ROC, se ha obtenido información sobre la idoneidad de la dosimetría. En términos generales, las curvas ROC cuanto mayor altura alcancen y más a la izquierda se sitúen, más área bajo la curva ofrecen y, por tanto, mayor precisión diagnóstica. Si la curva presenta una situación diagonal, se encontraría en la llamada “línea de no discriminación” que correspondería a 0,5 y nos indicaría que es una prueba sin utilidad para discriminar si un resultado positivo realmente lo es. Tendría por azar, un 50% de probabilidades de serlo. Y, al contrario, si la curva ROC es alta y con curva más horizontal dejaría un área bajo la curva de 1, y discriminaría al 100% si un resultado positivo es realmente positivo. Según el área bajo la curva se vaya acercando a la unidad, la capacidad de discriminación de la prueba es por tanto mejor.

La capacidad predictiva de la absorción y porcentaje de captación y captación al 2º día se ha obtenido para valores de Tg > 0,2 ng/ml siendo este valor el límite superior del laboratorio del que se ha obtenido la muestra por encima del cual, se interpreta como destrucción del tejido tiroideo por el ^{131}I , y, por tanto, buena respuesta inmediata al tratamiento con ^{131}I postquirúrgico. La sensibilidad para este valor según algunos autores, es del 70%, con un 84% de especificidad (109). En las tres variables, se puede ver una curva ROC con área suficiente como para poder afirmar la utilidad de la dosimetría como prueba. Las tres variables tienen una capacidad de discriminación más que aceptable, con valores mayores de 0,80.

En cuanto a la sensibilidad y especificidad para predecir un valor de Tg superior a 0,2, la absorción obtuvo una sensibilidad alta, de un 85,56%, sin embargo, es algo menos específica, siendo la especificidad del 69,23% para un punto de corte de > 2,039. La

actividad captada al 2º día, ofrece una sensibilidad y especificidad mayor, de 87,78% y 84,62%; la mayor de las tres, para un punto de corte de $> 0,502$. Estos puntos de corte se han escogido en función de la mejor sensibilidad y especificidad para cada variable, es decir, los valores más discriminativos. En cuanto a VPP, se puede decir que las tres pruebas no difieren apenas entre ellas, obteniendo buenos resultados, más de un 95%. No es así en relación al VPN, puesto que los valores son bajos para las tres pruebas.

En términos generales, se puede afirmar que las 3 variables dosimétricas son buenos parámetros predictivos de respuesta inmediata al ^{131}I postquirúrgico.

El cáncer papilar de tiroides, por lo general, es uno de los cánceres con mejor pronóstico, tal y como se ha comentado en apartados anteriores. Sin embargo, hay un porcentaje de pacientes en los que el curso de su enfermedad es desfavorable. Con las nuevas herramientas de diagnóstico y su generalización, además de la especialización de los profesionales, se consigue obtener un diagnóstico temprano de la enfermedad lo que conlleva un mejor pronóstico. Teniendo en cuenta la mejora respecto al diagnóstico precoz de esta enfermedad, parece coherente pensar que la investigación sobre esta patología se centre, en estos próximos años, en conseguir una adecuada estrategia terapéutica e individualizarla para cada paciente.

En este sentido, la cirugía es el pilar fundamental e insustituible del tratamiento, obteniendo los mejores resultados oncológicos. Igualmente, la terapia con ^{131}I sigue siendo, hoy en día, parte esencial.

Con el avance de las técnicas en diagnóstico genético, las principales investigaciones se han centrado en conseguir tanto paneles moleculares que resuelven diagnósticos indeterminados como dianas terapéuticas efectivas en casos de cánceres refractarios a la terapia con ^{131}I . Es necesario señalar, que dentro este marco genético, la caracterización del genoma del cáncer papilar de tiroides ha ayudado a conocer los oncogenes implicados que anteriormente no se conocían. Además, se ha conseguido determinar de una forma más precisa alteraciones tan frecuentes como la mutación BRAF. Así, a parte de la refractariedad al ^{131}I mediada por el simportador que ya se ha demostrado en varios estudios preclínicos, se ha logrado confirmar el carácter clonal de la mutación, considerándose como evento inicial o driver, necesario para el comienzo del desarrollo del cáncer. La importancia clínica de la mutación BRAF radica en que, por un lado, se ha demostrado que resulta ser un factor de mal pronóstico, sobre todo si se asocia a otros factores desfavorables; y, por otro lado, que, en caso de metástasis, éstas son refractarias al tratamiento con ^{131}I . Sin embargo, no se conoce cuál es el comportamiento de la mutación en la terapia con ^{131}I postquirúrgica.

Este trabajo arroja resultados esclarecedores sobre la biocinética del ^{131}I en la terapia postquirúrgica y su comportamiento cuando está presente la mutación. Mediante el uso de dosimetría para obtener estos resultados y su capacidad predictiva, queda demostrada la influencia de la mutación del gen BRAF V600E en CPT en la terapia con ^{131}I postquirúrgica. De esta forma, se abre un marco para la investigación futura sobre la mejor estrategia terapéutica para estos pacientes, siempre que se confirme su repercusión clínica a largo plazo.

CONCLUSIONES

- 1.- La mutación del gen BRAF V600E en el cáncer papilar de tiroides tiene un impacto negativo en la terapia con ^{131}I postquirúrgica, disminuyendo su efecto.
- 2.- La frecuencia de la mutación BRAF es mayor en aquellos cánceres papilares que presentan variante clásica, reacción desmoplásica, menor tamaño, mayor número de ganglios afectados y estadios avanzados.
- 3.- La localización más habitual de los remanentes tiroideos es la zona anatómica correspondiente al ligamento de Berry. La administración postquirúrgica de ^{131}I más frecuente es de 3700 MBq.
- 4.- Después del tratamiento con ^{131}I postquirúrgico, la presencia de la mutación implica una menor dosis absorbida por actividad administrada; una menor captación por unidad de masa al 2º y al 7º día; un menor porcentaje de captación por unidad de masa al 2º y al 7º día; y un menor porcentaje de actividad acumulada.
- 5.- Previo al tratamiento con ^{131}I y tras la administración de TSHrh, la presencia de la mutación implica una menor secreción de Tg. A las 48 horas de la administración de ^{131}I , la presencia de BRAF conlleva un menor efecto sobre la terapia con ^{131}I y a los 6 meses, una mayor respuesta bioquímica incompleta.
- 6.- En presencia de la mutación, es necesaria una dosis intermedia de ^{131}I para conseguir una absorción y captación óptimas. En cambio, en ausencia de la mutación, con dosis bajas de ^{131}I será suficiente para conseguir una absorción y captación adecuadas. La captación al 2º día y el efecto a las 48 horas de la administración de ^{131}I en este grupo será dosis dependiente.
- 7.- La mutación BRAF es un factor independiente para una menor absorción de ^{131}I y menor porcentaje de captación por unidad de masa al 2º día.
- 8.- La capacidad predictiva de la dosimetría es adecuada y permite una valoración más precisa del efecto de la mutación en la terapia con ^{131}I postquirúrgica.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Tumores de cabeza y cuello - Tiroides - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019 [Internet]. [citado 7 de enero 2019]. Recuperado a partir de: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/tiroides>
2. American Cancer Society | [Internet]. American Cancer Society | Cancer Facts & Statistics. 2019 [Internet] [citado 7 marzo 2019]. Recuperado a partir de: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-tiroides/acerca/estadisticas-clave.html> 1
3. Rego-Iraeta A, Pérez-Méndez LF, Mantinan B, Garcia-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 Off J Am Thyroid Assoc.* 2009;19(4):333-40.
4. Thyroid Cancer - Cancer Stat Facts [Internet]. SEER. [citado 26 noviembre 2018] National Cancer Institute. SEER. Recuperado a partir de: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html>
5. Global Cancer Observatory. [Internet]. [citado 26 noviembre 2018]. Recuperado a partir de <http://gco.iarc.fr/>
6. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 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.* 2015;26(1):1-133.
7. Sitges-Serra A, Sancho JJ. Cirugía Endocrina. Guías Clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. Sección Cirugía Endocrina. Madrid: Aran Ed.2009
8. Yeh MW, Bauer AJ, Bernet VA, Ferris RL, Loevner LA, Mandel SJ, et al. American Thyroid Association statement on preoperative imaging for thyroid cancer surgery. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 2015;25(1):3-14.
9. Paja M, del Cura JL, Zabala R, Corta I, Lizarraga A, Oleaga A, et al. Ultrasound-guided core-needle biopsy in thyroid nodules. A study of 676 consecutive cases with surgical correlation. *Eur Radiol.* 2016;26(1):1-8.
10. Gómez Sáez, J. M. *Cáncer De Tiroides* 1ª Ed Elsevier. España 2014:11-20.
11. Hedinger CE, Organizace S zdravotnická. *Histologic Typing of Thyroid Tumours.* 2nd Ed. World Health Organization. New York:Springer-Verlag 1988:9-11.
12. DeLellis RA. *Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs.*IARC;2004. 324 p.
13. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J. *WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs.* 4th Ed. Ed World Health Organization. 2017.

14. Abrosimov AY. The new international histological classification of thyroid tumors. *Arkh Patol.* 2018;80(1):37-45.
15. Sakorafas GH, Giotakis J, Stafyla V. Papillary thyroid microcarcinoma: a surgical perspective. *Cancer Treat Rev.* 2005;31(6):423-38.
16. Perros P, Boelaert K, Colley S, Evans C, Evans RM, Gerrard Ba G, et al. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;81 Suppl 1:1-122.
17. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. [Internet]. [citado 29 Junio 2018]. Recuperado a partir de: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#thyroid
18. Rajjoub SR, Yan H, Calcaterra NA, Kuchta K, Wang C-HE, Lutfi W, et al. Thyroid lobectomy is not sufficient for T2 papillary thyroid cancers. *Surgery.* 2018;163(5):1134-43.
19. 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(6):787-803.
20. Hartl DM, Leboulleux S, Al Ghuzlan A, Baudin E, Chami L, Schlumberger M, et al. Optimization of staging of the neck with prophylactic central and lateral neck dissection for papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg.* 2012;255(4):777-83.
21. Stack BC, Ferris RL, Goldenberg D, Haymart M, Shaha A, Sheth S, et al. American Thyroid Association consensus review and statement regarding the anatomy, terminology, and rationale for lateral neck dissection in differentiated thyroid cancer. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 2012;22(5):501-8.
22. Takami H, Ito Y, Okamoto T, Yoshida A. Therapeutic strategy for differentiated thyroid carcinoma in Japan based on a newly established guideline managed by Japanese Society of Thyroid Surgeons and Japanese Association of Endocrine Surgeons. *World J Surg.* 2011;35(1):111-21.
23. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, et al, eds. *TNM Classification of Malignant Tumours.* 8th ed. Oxford, UK: Wiley Blackwell; 2017.
24. Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, Ebersold JR, Grant CS. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery.* 1993;114(6):1050-7.
25. B. Amin M, M. Gress D, R. Meyer Vega L, *AJCC - Cancer Staging Manual.* 8th Ed Springer; 2018.
26. Tuttle RM, Haugen B, Perrier ND. Updated American Joint Committee on Cancer/Tumor-Node-Metastasis Staging System for Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer (Eighth Edition): What Changed and Why? *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 2017;27(6):751-6.

27. Tuttle RM, Leboeuf R. Follow up approaches in thyroid cancer: a risk adapted paradigm. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008;37(2):419-35.
28. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell.* de 2000;100(1):57-70.
29. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011;144(5):646-74.
30. Vineis P, Schatzkin A, Potter JD. Models of carcinogenesis: an overview. *Carcinogenesis.* 2010;31(10):1703-9.
31. Sonnenschein C, Soto AM. Theories of carcinogenesis: an emerging perspective. *Semin Cancer Biol.* 2008;18(5):372-7.
32. Armitage P, Doll R. The age distribution of cancer and a multi-stage theory of carcinogenesis. *Br J Cancer.* 2004;91(12):1983-9.
33. Farid NR, Shi Y, Zou M. Molecular basis of thyroid cancer. *Endocr Rev.* 1994;15(2):202-32.
34. Nikiforov YE, Nikiforova MN. Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7:569.
35. Takahashi M, Ritz J, Cooper GM. Activation of a novel human transforming gene, *ret*, by DNA rearrangement. *Cell.* 1985;42(2):581-8.
36. Arighi E, Borrello MG, Sariola H. RET tyrosine kinase signaling in development and cancer. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2005;16(4-5):441-67.
37. Fusco A, Grieco M, Santoro M, Berlingieri MT, Pilotti S, Pierotti MA, et al. A new oncogene in human thyroid papillary carcinomas and their lymph-nodal metastases. *Nature.* 1987;328(6126):170-2.
38. Grieco M, Santoro M, Berlingieri MT, Melillo RM, Donghi R, Bongarzone I, et al. PTC is a novel rearranged form of the *ret* proto-oncogene and is frequently detected in vivo in human thyroid papillary carcinomas. *Cell.* 1990;60(4):557-63.
39. de Groot JWB, Links TP, Plukker JTM, Lips CJM, Hofstra RMW. RET as a diagnostic and therapeutic target in sporadic and hereditary endocrine tumors. *Endocr Rev.* 2006;27(5):535-60.
40. Fischer AH, Bond JA, Taysavang P, Battles OE, Wynford-Thomas D. Papillary thyroid carcinoma oncogene (RET/PTC) alters the nuclear envelope and chromatin structure. *Am J Pathol.* 1998;153(5):1443-50.
41. Viglietto G, Chiappetta G, Martinez-Tello FJ, Fukunaga FH, Tallini G, Rigopoulou D, et al. RET/PTC oncogene activation is an early event in thyroid carcinogenesis. *Oncogene.* 1995;11(6):1207-10.
42. Cheung CC, Ezzat S, Freeman JL, Rosen IB, Asa SL. Immunohistochemical Diagnosis of Papillary Thyroid Carcinoma. *Mod Pathol.* 2001;14(4):338-42.

43. Puxeddu E, Moretti S, Giannico A, Martinelli M, Marino C, Avenia N, et al. Ret/PTC activation does not influence clinical and pathological features of adult papillary thyroid carcinomas. *Eur J Endocrinol*. 2003;148(5):505-13.
44. Fukushima T, Suzuki S, Mashiko M, Ohtake T, Endo Y, Takebayashi Y, et al. BRAF mutations in papillary carcinomas of the thyroid. *Oncogene*. 2003;22(41):6455-7.
45. Mercer KE, Pritchard CA. Raf proteins and cancer: B-Raf is identified as a mutational target. *Biochim Biophys Acta*. 2003;1653(1):25-40.
46. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*. 2002;417(6892):949-54.
47. Kumar R, Angelini S, Czene K, Sauroja I, Hahka-Kemppinen M, Pyrhönen S, et al. BRAF mutations in metastatic melanoma: a possible association with clinical outcome. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2003;9(9):3362-8.
48. Xing M. The T1799A BRAF mutation is not a germline mutation in familial nonmedullary thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63(3):263-6.
49. Kim TH, Park YJ, Lim JA, Ahn HY, Lee EK, Lee YJ, et al. The association of the BRAF(V600E) mutation with prognostic factors and poor clinical outcome in papillary thyroid cancer: a meta-analysis. *Cancer*. 2012;118(7):1764-73.
50. Dong S-Y, Zeng R-C, Jin L-P, Yang F, Zhang X-J, Yao Z-H, et al. BRAFV600E mutation is not associated with central lymph node metastasis in all patients with papillary thyroid cancer: Different histological subtypes and preoperative lymph node status should be taken into account. *Oncol Lett*. 2017;14(4):4122-34.
51. Xing M. BRAF mutation in papillary thyroid cancer: pathogenic role, molecular bases, and clinical implications. *Endocr Rev*. 2007;28(7):742-62.
52. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell*. 2014;159(3):676-90.
53. Chiloeches A, Marais R. Is BRAF the Achilles' Heel of Thyroid Cancer? *Clin Cancer Res*. 2006 Mar 15;12(6):1661-4.
54. Kimura ET, Nikiforova MN, Zhu Z, Knauf JA, Nikiforov YE, Fagin JA. High prevalence of BRAF mutations in thyroid cancer: genetic evidence for constitutive activation of the RET/PTC-RAS-BRAF signaling pathway in papillary thyroid carcinoma. *Cancer Res*. 2003;63(7):1454-7.
55. Melillo RM, Castellone MD, Guarino V, De Falco V, Cirafici AM, Salvatore G, et al. The RET/PTC-RAS-BRAF linear signaling cascade mediates the motile and mitogenic phenotype of thyroid cancer cells. *J Clin Invest*. 2005;115(4):1068-81.
56. Fagin JA, Wells SA. Biologic and Clinical Perspectives on Thyroid Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(11):1054-67.

57. Fagin JA. How thyroid tumors start and why it matters: kinase mutants as targets for solid cancer pharmacotherapy. *J Endocrinol.* 2004;183(2):249-56.
58. Riesco-Eizaguirre G, Santisteban P. Endocrine tumours: Advances in the molecular pathogenesis of thyroid cancer: lessons from the cancer genome. *Eur J Endocrinol.* 2016;175(5):R203-17.
59. Liu X, Bishop J, Shan Y, Pai S, Liu D, Murugan AK, et al. Highly prevalent TERT promoter mutations in aggressive thyroid cancers. *Endocr Relat Cancer.* 2013;20(4):603-10.
60. Alzahrani AS, Alsaadi R, Murugan AK, Sadiq BB. TERT Promoter Mutations in Thyroid Cancer. *Horm Cancer.* 2016;7(3):165-77.
61. Moon S, Song YS, Kim YA, Lim JA, Cho SW, Moon JH, et al. Effects of Coexistent BRAFV600E and TERT Promoter Mutations on Poor Clinical Outcomes in Papillary Thyroid Cancer: A Meta-Analysis. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 2017;27(5):651-60.
62. Alexander EK, Kennedy GC, Baloch ZW, Cibas ES, Chudova D, Diggans J, et al. Preoperative Diagnosis of Benign Thyroid Nodules with Indeterminate Cytology. *N Engl J Med.* 2012;367(8):705-15.
63. Zhu C, Yeh MW, Livhits MJ. Clinical Validation of ThyroSeq V3 Shows High Sensitivity and Specificity. *Clin Thyroidol.* 2019;31(1):20-2.
64. Paja Fano M, Ugalde Olano A, Fuertes Thomas E, Oleaga Alday A. Detección inmunohistoquímica de la mutación BRAF V600E en el carcinoma papilar de tiroides. Evaluación frente a la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2017;64(2):75-81.
65. Finkelstein A, Levy GH, Hui P, Prasad A, Virk R, Chhieng DC, et al. Papillary thyroid carcinomas with and without BRAF V600E mutations are morphologically distinct. *Histopathology.* 2012;60(7):1052-9.
66. Kim H, Kim BH, Kim YK, Kim JM, Oh SY, Kim EH, et al. Prevalence of BRAFV600E Mutation in Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma and Non-Invasive Follicular Tumor with Papillary-Like Nuclear Features (NIFTP) in a BRAFV600E Prevalent Area. *J Korean Med Sci.* 2018;33(27):e75.
67. Eloy C, Santos J, Cameselle-Teijeiro J, Soares P, Sobrinho-Simões M. TGF-beta/Smad pathway and BRAF mutation play different roles in circumscribed and infiltrative papillary thyroid carcinoma. *Virchows Arch Int J Pathol.* 2012;460(6):587-600.
68. Ghossein R, Livolsi VA. Papillary thyroid carcinoma tall cell variant. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 2008;18(11):1179-81.
69. Watutantrige-Fernando S, Vianello F, Barollo S, Bertazza L, Galuppini F, Cavedon E, et al. The Hobnail Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: Clinical/Molecular

Characteristics of a Large Monocentric Series and Comparison with Conventional Histotypes. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc* 2018;28(1):96-103.

70. Xing M, Westra WH, Tufano RP, Cohen Y, Rosenbaum E, Rhoden KJ, et al. BRAF Mutation Predicts a Poorer Clinical Prognosis for Papillary Thyroid Cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(12):6373-9.

71. Xing M, Alzahrani AS, Carson KA, Viola D, Elisei R, Bendlova B, et al. Association between BRAF V600E mutation and mortality in patients with papillary thyroid cancer. *JAMA*. 2013;309(14):1493-501.

72. Xing M. Prognostic utility of BRAF mutation in papillary thyroid cancer. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;321(1):86-93.

73. Li C, Lee KC, Schneider EB, Zeiger MA. BRAF V600E mutation and its association with clinicopathological features of papillary thyroid cancer: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(12):4559-70.

74. Xing M, Alzahrani AS, Carson KA, Shong YK, Kim TY, Viola D, et al. Association between BRAF V600E mutation and recurrence of papillary thyroid cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2015;33(1):42-50.

75. Fernandez LP, De la VEA, Zafon C, Galofre JC, Riesco-Eizaguirre G, Spanish TF for the study of BSG. Clinical Utility of response to therapy in combination with BRAF in risk assessment of thyroid cancer. En 19th European Congress of Endocrinology. Lisbon, Portugal 20 - 23 Mayo 2017

76. Huang Y, Qu S, Zhu G, Wang F, Liu R, Shen X, et al. BRAF V600E Mutation-Assisted Risk Stratification of Solitary Intrathyroidal Papillary Thyroid Cancer for Precision Treatment. *J Natl Cancer Inst*. 2018 Apr 1;110(4):362–70.

77. Rossi ED, Martini M, Capodimonti S, Lombardi CP, Pontecorvi A, Vellone VG, et al. BRAF (V600E) mutation analysis on liquid-based cytology-processed aspiration biopsies predicts bilaterality and lymph node involvement in papillary thyroid microcarcinoma. *Cancer Cytopathol*. 121(6):291-7.

78. Danilovic DLS, Lima EU, Domingues RB, Brandão LG, Hoff AO, Marui S. Pre-operative role of BRAF in the guidance of the surgical approach and prognosis of differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc*. 2014;170(4):619-25.

79. Pelizzo MR, Dobrinja C, Casal Ide E, Zane M, Lora O, Toniato A, et al. The role of BRAF(V600E) mutation as poor prognostic factor for the outcome of patients with intrathyroid papillary thyroid carcinoma. *Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother*. 2014;68(4):413-7.

80. Chang F, Steelman LS, Lee JT, Shelton JG, Navolanic PM, Blalock WL, et al. Signal transduction mediated by the Ras/Raf/MEK/ERK pathway from cytokine receptors to transcription factors: potential targeting for therapeutic intervention. *Leukemia*. 2003;17(7):1263-93.

81. Nikiforov YE. Role of molecular markers in thyroid nodule management: then and now. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. 2017;23(8):979-88.
82. Carvalho DP, Dupuy C. Thyroid hormone biosynthesis and release. *Mol Cell Endocrinol*. 2017 Dec 15;458:6–15.
83. Knauf JA, Sartor MA, Medvedovic M, Lundsmith E, Ryder M, Salzano M, et al. Progression of BRAF-induced thyroid cancer is associated with epithelial-mesenchymal transition requiring concomitant MAP kinase and TGF β signaling. *Oncogene*. 2011;30(28):3153-62.
84. Riesco-Eizaguirre G, Rodríguez I, De la Vieja A, Costamagna E, Carrasco N, Nistal M, et al. The BRAFV600E oncogene induces transforming growth factor beta secretion leading to sodium iodide symporter repression and increased malignancy in thyroid cancer. *Cancer Res*. 2009;69(21):8317-25.
85. Spitzweg C, Bible KC, Hofbauer LC, Morris JC. Advanced radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: the sodium iodide symporter and other emerging therapeutic targets. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(10):830-42.
86. Riesco-Eizaguirre G, Gutiérrez-Martínez P, García-Cabezas MA, Nistal M, Santisteban P. The oncogene BRAF V600E is associated with a high risk of recurrence and less differentiated papillary thyroid carcinoma due to the impairment of Na⁺/I⁻ targeting to the membrane. *Endocr Relat Cancer*. 2006;13(1):257-69.
87. Tavares C, Coelho MJ, Eloy C, Melo M, da Rocha AG, Pestana A, et al. NIS expression in thyroid tumors, relation with prognosis clinicopathological and molecular features. *Endocr Connect*. 2018;7(1):78-90.
88. Dong H, Shen W, Yan Y, Yi J, Zhang L. Effects of BRAF(V600E) mutation on Na⁽⁺⁾/I⁽⁻⁾ symporter expression in papillary thyroid carcinoma. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci Hua Zhong Ke Ji Xue Xue Bao Yi Xue Ying Wen Ban Huazhong Keji Daxue Xuebao Yixue Yingdewen Ban*. 2016;36(1):77-81.
89. Tufano RP, Teixeira GV, Bishop J, Carson KA, Xing M. BRAF mutation in papillary thyroid cancer and its value in tailoring initial treatment: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2012;91(5):274-86.
90. Barollo S, Pennelli G, Vianello F, Watutantrige Fernando S, Negro I, Merante Boschini I, et al. BRAF in primary and recurrent papillary thyroid cancers: the relationship with (131)I and 2-[(18)F]fluoro-2-deoxy-D-glucose uptake ability. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc*. 2010;163(4):659-63.
91. Mian C, Barollo S, Pennelli G, Pavan N, Rugge M, Pelizzo MR, et al. Molecular characteristics in papillary thyroid cancers (PTCs) with no 131I uptake. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;68(1):108-16.
92. Ricarte-Filho JC, Ryder M, Chitale DA, Rivera M, Heguy A, Ladanyi M, et al. Mutational profile of advanced primary and metastatic radioactive iodine-refractory

thyroid cancers reveals distinct pathogenetic roles for BRAF, PIK3CA, and AKT1. *Cancer Res.* 2009;69(11):4885-93.

93. Yang X, Li J, Li X, Liang Z, Gao W, Liang J, et al. TERT promoter mutation predicts radioiodine refractory in distant metastatic differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med.* 2017 Feb;58(2):258–65.

94. Zhang N, Liang J, Lin Y-S. Unfavorable efficacy to ¹³¹I ablation in BRAFV600E mutant papillary thyroid carcinoma with positive TgAb. *Oncotarget.* 2017;8(57):97407-15.

95. Reed AB. The history of radiation use in medicine. *J Vasc Surg.* 2011;53(1, Supplement):3S-5S.

96. Bridgewater J. History of radiation. *Lancet Oncol.* 2001;2(11):707.

97. Hertz S, Roberts A. Radioactive iodine in the study of thyroid physiology; the use of radioactive iodine therapy in hyperthyroidism. *J Am Med Assoc.* 1946;131:81-6.

98. Keston AS, Ball RP, Frantz VK, Palmer WW. Storage of radioactive iodine in a metastasis from thyroid carcinoma. *Science.* 1942;95(2466):362-3.

99. Beierwaltes WH, Rabbani R, Dmuchowski C, Lloyd RV, Eyre P, Mallette S. An analysis of «ablation of thyroid remnants» with I-131 in 511 patients from 1947-1984: experience at University of Michigan. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 1984;25(12):1287-93.

100. Bland WH, Nordyke RA, Bauer FK. Radioactive iodine (¹³¹I) in the postoperative treatment of thyroid cancer. *Cancer.* 1960;13:745-56.

101. Cassen B. Theory of the performance characteristics of radioisotope distribution imaging systems. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 1964;5:95-100.

102. Mazzaferri EL. Thyroid remnant ¹³¹I ablation for papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 1997;7(2):265-71.

103. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med.* 1994;97(5):418-28

104. 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(10):1941-59.

105. 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. *Endocr Relat Cancer.* 2005;12(1):49-64.

106. Tuttle RM, Ahuja S, Avram AM, Bernet VJ, Bourguet P, Daniels GH, et al. Controversies, Consensus, and Collaboration in the Use of ¹³¹I Therapy in Differentiated Thyroid Cancer: A Joint Statement from the American Thyroid Association, the European

Association of Nuclear Medicine, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the European Thyroid Association. *Thyroid*. 2019;29(4):461–70.

107. Van Nostrand D. Selected Controversies of Radioiodine Imaging and Therapy in Differentiated Thyroid Cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017;46(3):783–93.

108. Verburg FA, Aktolun C, Chiti A, Frangos S, Giovanella L, Hoffmann M, et al. Why the European Association of Nuclear Medicine has declined to endorse the 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(6):1001–5.

109. Kim Y-I, Im H-J, Paeng JC, Cheon GJ, Kang KW, Lee DS, et al. Serum thyroglobulin level after radioiodine therapy (Day 3) to predict successful ablation of thyroid remnant in postoperative thyroid cancer. *Ann Nucl Med*. 2015;29(2):184-9.

110. Chakravarty D, Santos E, Ryder M, Knauf JA, Liao X-H, West BL, et al. Small-molecule MAPK inhibitors restore radioiodine incorporation in mouse thyroid cancers with conditional BRAF activation. *J Clin Invest*. 2011;121(12):4700-11.

111. Elisei R, Viola D, Torregrossa L, Giannini R, Romei C, Ugolini C, et al. The BRAF(V600E) mutation is an independent, poor prognostic factor for the outcome of patients with low-risk intrathyroid papillary thyroid carcinoma: single-institution results from a large cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(12):4390-8.

112. Robeson WR, Ellwood JE, Margulies P, Margouleff D. Outcome and toxicity associated with maximum safe dose radioiodine treatment of metastatic thyroid cancer. *Clin Nucl Med*. 2002;27(8):556-66.

113. Son H, Lee SM, Yoon RG, Lee H, Lee I, Kim S, et al. Effect of selenium supplementation for protection of salivary glands from iodine-131 radiation damage in patients with differentiated thyroid cancer. *Hell J Nucl Med*. 2017;20(1):62-70.

114. Andresen NS, Buatti JM, Tewfik HH, Pagedar NA, Anderson CM, Watkins JM. Radioiodine Ablation following Thyroidectomy for Differentiated Thyroid Cancer: Literature Review of Utility, Dose, and Toxicity. *Eur Thyroid J*. 2017;6(4):187-96.

115. Biondi B, Filetti S, Schlumberger M. Thyroid-hormone therapy and thyroid cancer: a reassessment. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2005;1(1):32-40.

116. Gómez Sáez JM. Toma de posición en relación con el protocolo de tratamiento actual del nódulo y cáncer diferenciado de tiroides. *Endocrinol Nutr*. 2010;57(8):370-5.

117. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M. Current status and performance goals for serum thyroglobulin assays. *Clin Chem*. 1996;42(1):164-73.

118. Stevic I, Dembinski TC, Pathak KA, Leslie WD. Transient early increase in thyroglobulin levels post-radioiodine ablation in patients with differentiated thyroid cancer. *Clin Biochem*. 2015;48(10-11):658-61.

119. Durante C, Montesano T, Attard M, Torlontano M, Monzani F, Costante G, et al. Long-term surveillance of papillary thyroid cancer patients who do not undergo postoperative radioiodine remnant ablation: is there a role for serum thyroglobulin measurement? *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(8):2748-53.
120. Borel A-L, Boizel R, Faure P, Barbe G, Boutonnat J, Sturm N, et al. Significance of low levels of thyroglobulin in fine needle aspirates from cervical lymph nodes of patients with a history of differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol.* 2008;158(5):691-8.
121. Domínguez-Escribano JR, Pomares FJ, López-Penabad L. Papel de la tomografía por emisión de positrones en el cáncer diferenciado de tiroides. *Endocrinol Nutr.* 2005;52(5):243-50.
122. Seo Y, Mari C, Hasegawa BH. Technological development and advances in single-photon emission computed tomography/computed tomography. *Semin Nucl Med.* 2008;38(3):177-98.
123. Kohl G. The evolution and state-of-the-art principles of multislice computed tomography. *Proc Am Thorac Soc.* 2005;2(6):470-6.
124. Histed SN, Lindenberg ML, Mena E, Turkbey B, Choyke PL, Kurdziel KA. Review of functional/anatomical imaging in oncology. *Nucl Med Commun.* 2012;33(4):349-61.
125. Buck AK, Nekolla S, Ziegler S, Beer A, Krause BJ, Herrmann K, et al. SPECT/CT. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 2008;49(8):1305-19.
126. Zeuren R, Biagini A, Grewal RK, Randolph GW, Kamani D, Sabra MM, et al. RAI thyroid bed uptake after total thyroidectomy: A novel SPECT-CT anatomic classification system. *The Laryngoscope.* 2015;125(10):2417-24.
127. Leboulleux S, Schroeder PR, Busaidy NL, Auperin A, Corone C, Jacene HA, et al. Assessment of the incremental value of recombinant thyrotropin stimulation before 2-[18F]-Fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography imaging to localize residual differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(4):1310-6.
128. Hovens GC, Stokkel MP, Kievit J, Corssmit EP, Pereira AM, Romijn JA, et al. Associations of serum thyrotropin concentrations with recurrence and death in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(7):2610-5.
129. Radioactive Decay - the Java Applet [Internet]. [citado 8 agosto 2018]. Recuperado a partir de: https://www.nucleonica.com/Applet/Decay/radioactive_decay.aspx
130. Early, P. Sodde, B. *Nuclear Medicine.* The C. V. Mosby Company. 1985; p64.
131. Seemann MD. PET/CT: fundamental principles. *Eur J Med Res.* 2004;9(5):241-6.
132. Yeung HW, Humm JL, Larson SM. Radioiodine uptake in thyroid remnants during therapy after tracer dosimetry. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 2000;41(6):1082-5.

133. Calot EP, García-Martínez R (dir). Reconocimiento de patrones en imágenes médicas basado en sistemas inteligentes. [tesis doctoral en internet];Universidad de Buenos Aires; 2008. Recuperado a partir de: <http://materias.fi.uba.ar/7500/calot-tesisingenieriainformatica.pdf>.
134. Núñez M. Fundamentos de SPECT. Montevideo, Uruguay. Escuela Universitaria de Tecnología Médica. Comité de Tecnólogos de ALASBIMN; 2008. Recuperado a partir de https://www.alasbimn.net/comites/tecnologos/material/Fundamentos_PET.pdf
135. Holst JP, Burman KD, Atkins F, Umans JG, Jonklaas J. Radioiodine therapy for thyroid cancer and hyperthyroidism in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 2005;15(12):1321-31.
136. Samuel AM, Rajashekharrao B, Shah DH. Pulmonary metastases in children and adolescents with well-differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 1998;39(9):1531-6.
137. Klubo-Gwiedzinska J, Van Nostrand D, Atkins F, Burman K, Jonklaas J, Mete M, et al. Efficacy of dosimetric versus empiric prescribed activity of ¹³¹I for therapy of differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(10):3217-25.
138. Pacini F, Basolo F, Bellantone R, Boni G, Cannizzaro MA, De Palma M, et al. Italian consensus on diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer: joint statements of six Italian societies. *J Endocrinol Invest.* 2018;41(7):849-76.
139. Samuel AM, Rajashekharrao B. Radioiodine therapy for well-differentiated thyroid cancer: a quantitative dosimetric evaluation for remnant thyroid ablation after surgery. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 1994;35(12):1944-50.
140. Dewaraja YK, Ljungberg M, Green AJ, Zanzonico PB, Frey EC, SNMMI MIRD Committee, et al. MIRD pamphlet No. 24: Guidelines for quantitative ¹³¹I SPECT in dosimetry applications. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 2013;54(12):2182-8.
141. Ljungberg M, Celler A, Konijnenberg MW, Eckerman KF, Dewaraja YK, Sjögren-Gleisner K, et al. MIRD Pamphlet No. 26: Joint EANM/MIRD Guidelines for Quantitative ¹⁷⁷Lu SPECT Applied for Dosimetry of Radiopharmaceutical Therapy. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 2016;57(1):151-62.
142. Makrigiorgos GM, Adelstein SJ, Kassis AI. Limitations of conventional internal dosimetry at the cellular level. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 1989;30(11):1856-64.
143. Adeonibagbe O, Ali K, Bradnock H. Herniation of the liver through the rectus muscle presenting as persistent abdominal pain. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(7):1841-2.
144. Society of Nuclear Medicine. *Radiology.* 1976;119(2):476-476.
145. Flux GD, Haq M, Chittenden SJ, Buckley S, Hindorf C, Newbold K, et al. A dose-effect correlation for radioiodine ablation in differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37(2):270-5.

146. Lassmann M, Luster M, Hänscheid H, Reiners C. Impact of ¹³¹I diagnostic activities on the biokinetics of thyroid remnants. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 2004;45(4):619-25.
147. Prideaux AR, Song H, Hobbs RF, He B, Frey EC, Ladenson PW, et al. Three-dimensional radiobiologic dosimetry: application of radiobiologic modeling to patient-specific 3-dimensional imaging-based internal dosimetry. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 2007;48(6):1008-16.
148. Koperek O, Kornauth C, Capper D, Berghoff AS, Asari R, Niederle B, et al. Immunohistochemical detection of the BRAF V600E-mutated protein in papillary thyroid carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2012;36(6):844-50.
149. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(6):1471-4.
150. Mínguez P, Flux G, Genollá J, Delgado A, Rodeño E, Gleisner KS. Whole-remnant and maximum-voxel SPECT/CT dosimetry in ¹³¹I-NaI treatments of differentiated thyroid cancer. *Med Phys.* 2016;43(10):5279-87.
151. Dewaraja YK, Ljungberg M, Green AJ, Zanzonico PB, Frey EC, SNMMI MIRD Committee, et al. MIRD pamphlet No. 24: Guidelines for quantitative ¹³¹I SPECT in dosimetry applications. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 2013;54(12):2182-8.
152. Stabin MG, Konijnenberg MW. Re-evaluation of absorbed fractions for photons and electrons in spheres of various sizes. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 2000;41(1):149-60.
153. Basic anatomical and physiological data for use in radiological protection: reference values. A report of age- and gender-related differences in the anatomical and physiological characteristics of reference individuals. ICRP Publication 89. *Ann ICRP.* 2002;32(3-4):5-265.
154. Gulec SA, Kuker RA, Goryawala M, Fernandez C, Perez R, Khan-Ghany A, et al. (124)I PET/CT in Patients with Differentiated Thyroid Cancer: Clinical and Quantitative Image Analysis. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 2016;26(3):441-8.
155. Jentzen W, Freudenberg L, Eising EG, Sonnenschein W, Knust J, Bockisch A. Optimized ¹²⁴I PET dosimetry protocol for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 2008;49(6):1017-23.
156. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology.* 1982;143(1):29-36.
157. Kitahara CM, Sosa JA. The changing incidence of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12(11):646-53.

158. Paja, M., del Cura, J.L., Zabala, R. et al. *Eur Radiol.* [Internet] (2019) [citado 2 de febrero 2019]. Recuperado a partir de: <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06038-6>
159. Dadu R, Cabanillas ME. Optimizing therapy for radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: current state of the art and future directions. *Minerva Endocrinol.* 2012;37(4):335-56.
160. Nixon IJ, Wang LY, Ganly I, Patel SG, Morris LG, Migliacci JC, et al. Outcomes for patients with papillary thyroid cancer who do not undergo prophylactic central neck dissection. *Br J Surg.* 2016;103(3):218-25.
161. Fugazzola L, Mannavola D, Cirello V, Vannucchi G, Muzza M, Vicentini L, et al. BRAF mutations in an Italian cohort of thyroid cancers. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004;61(2):239-43.
162. Ito Y, Yoshida H, Maruo R, Morita S, Takano T, Hirokawa M, et al. BRAF mutation in papillary thyroid carcinoma in a Japanese population: its lack of correlation with high-risk clinicopathological features and disease-free survival of patients. *Endocr J.* 2009;56(1):89-97.
163. Cañadas Garre M, López de la Torre Casares M, Becerra Massare P, Nevot L, Ángel M, Villar Del Moral J, et al. Presencia de la mutación BRAFV600E en el tumor primario como indicador de riesgo, recidiva o persistencia de carcinoma papilar de tiroides. *Endocrinol Nutr.* 2011;58 (4):175-84.
164. Liu D, Hu S, Hou P, Jiang D, Condouris S, Xing M. Suppression of BRAF/MEK/MAP kinase pathway restores expression of iodide-metabolizing genes in thyroid cells expressing the V600E BRAF mutant. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2007;13(4):1341-9.
165. Lutz BS, Leguisamo NM, Cabral NK, Gloria HC, Reiter KC, Agnes G, et al. Imbalance in DNA repair machinery is associated with BRAFV600E mutation and tumor aggressiveness in papillary thyroid carcinoma. *Mol Cell Endocrinol.* 2018;472: 140-148.
166. Samaan NA, Schultz PN, Hickey RC, Goepfert H, Haynie TP, Johnston DA, et al. The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinomas: a retrospective review of 1599 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;75(3):714-20.
167. Pacini F, Castagna MG, Brilli L, Pentheroudakis G, ESMO Guidelines Working Group. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2012;23(7):110-119.
168. Mitchell AL, Gandhi A, Scott-Coombes D, Perros P. Management of thyroid cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol.* 2016;130 (S2): S150-60.
169. Li J, Yang T, Zhao T, Liang J, Lin Y-S. Clinical Outcome of Radioiodine Therapy in Low-intermediate Risk Papillary Thyroid Carcinoma with BRAF(V600E) Mutation. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* 2016;38(3):346-50.

170. Shen G, Kou Y, Liu B, Huang R, Kuang A. BRAFV600E Mutation Does Not Significantly Affect the Efficacy of Radioiodine Therapy in Patients With Papillary Thyroid Carcinoma Without Known Distant Metastases. *Clin Nucl Med*. 2018;43(7):e215-9.
171. Shen G, Kou Y, Liu B, Huang R, Kuang A. The BRAFV600E mutation in papillary thyroid microcarcinoma with intermediate-risk to high-risk features: does the mutation have an effect on clinical response to radioiodine therapy? *Nucl Med Commun*. 2019;40(1):8-13.
172. Choi SH, Baek JH, Lee JH, Choi YJ, Ha EJ, Song DE, et al. Initial clinical experience with BRAF(V600E) mutation analysis of core-needle biopsy specimens from thyroid nodules. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016;84(4):607-13.
173. Wang F, Zhao S, Shen X, Zhu G, Liu R, Viola D, et al. BRAF V600E Confers Male Sex Disease-Specific Mortality Risk in Patients With Papillary Thyroid Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2018;36(27):2787-95.
174. Huang M, Yan C, Wei H, Lv Y, Ling R. Clinicopathological characteristics and prognosis of thyroid cancer in northwest China: A population-based retrospective study of 2490 patients. *Thorac Cancer*. 2018;9(11):1453-60.
175. Shen X, Zhu G, Liu R, Viola D, Elisei R, Puxeddu E, et al. Patient Age-Associated Mortality Risk Is Differentiated by BRAF V600E Status in Papillary Thyroid Cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36(5):438-45.
176. DiMarco AN, Wong MS, Jayasekara J, Cole-Clark D, Aniss A, Glover AR, et al. Risk of needing completion thyroidectomy for low-risk papillary thyroid cancers treated by lobectomy. *BJS Open* [Internet]. 2019 Feb 6 [citado 23 Marzo 2019];0(0)BJS Open; Recuperado a partir de: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/bjs5.50137>
177. Li H, Zhang Y-Q, Wang C, Zhang X, Li X, Lin Y-S. Delayed initial radioiodine therapy related to incomplete response in low- to intermediate-risk differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;88(4):601-6.
178. Yazgan A, Yıldırım N, Gözalan A, Gümüştaş S, Kılıçarslan A, Balci S, et al. The correlation of sodium iodide symporter and BRAF(V600E) mutation in classical variant papillary thyroid carcinoma. *Ann Diagn Pathol*. 2016;22:58-62.
179. Cho J-G, Byeon HK, Oh KH, Baek S-K, Kwon S-Y, Jung K-Y, et al. Clinicopathological significance of cancer-associated fibroblasts in papillary thyroid carcinoma: a predictive marker of cervical lymph node metastasis. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg*. 2018;275(9):2355-61.
180. Tarabichi M, Antoniou A, Le Pennec S, Gacquer D, de Saint Aubain N, Craciun L, et al. Distinctive Desmoplastic 3D Morphology Associated With BRAFV600E in Papillary Thyroid Cancers. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(3):1102-11.

181. O'Neill CJ, Bullock M, Chou A, Sidhu SB, Delbridge LW, Robinson BG, et al. BRAF(V600E) mutation is associated with an increased risk of nodal recurrence requiring reoperative surgery in patients with papillary thyroid cancer. *Surgery*. 2010;148(6):1139-45.
182. Kim J, Giuliano AE, Turner RR, Gaffney RE, Umetani N, Kitago M, et al. Lymphatic mapping establishes the role of BRAF gene mutation in papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg*. 2006;244(5):799-804.
183. Wang P, Lun Y, Fu Y, Wang F, Zhao S, Wang Y, et al. Generation of a Potential Prognostic Matrix for Papillary Thyroid Cancer that Assesses Age, Tumor Size, Transforming Growth Factor- β , and BRAFV600E Mutation. *Oncol Res Treat*. 2017;40(10):586-92.
184. Li J, Liang J, Zhao T, Lin Y. Noninferior response in BRAF(V600E) mutant nonmetastatic papillary thyroid carcinoma to radioiodine therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(6):1034-9.
185. Hay ID, McConahey WM, Goellner JR. Managing patients with papillary thyroid carcinoma: insights gained from the Mayo Clinic's experience of treating 2,512 consecutive patients during 1940 through 2000. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2002;113:241-60.
186. Jonklaas J, Sarlis NJ, Litofsky D, Ain KB, Bigos ST, Brierley JD, et al. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. 2006;16(12):1229-42.
187. Cunningham MP, Duda RB, Recant W, Chmiel JS, Sylvester JA, Fremgen A. Survival discriminants for differentiated thyroid cancer. *Am J Surg*. 1990;160(4):344-7.
188. Loh KC, Greenspan FS, Gee L, Miller TR, Yeo PP. Pathological tumor-node-metastasis (pTNM) staging for papillary and follicular thyroid carcinomas: a retrospective analysis of 700 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(11):3553-62.
189. Morris DM, Boyle PJ, Stidley CA, Altobelli KK, Parnell T, Key C. Localized well-differentiated thyroid carcinoma: survival analysis of prognostic factors and (131)I therapy. *Ann Surg Oncol*. 1998;5(4):329-37.
190. Taylor T, Specker B, Robbins J, Sperling M, Ho M, Ain K, et al. Outcome after treatment of high-risk papillary and non-Hürthle-cell follicular thyroid carcinoma. *Ann Intern Med*. 1998;129(8):622-7.
191. Schlumberger M, Leboulleux S, Catargi B, Deandreis D, Zerdoud S, Bardet S, et al. Outcome after ablation in patients with low-risk thyroid cancer (ESTIMABL1): 5-year follow-up results of a randomised, phase 3, equivalence trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(8):618-26.
192. Dehbi H-M, Mallick U, Wadsley J, Newbold K, Harmer C, Hackshaw A. Recurrence after low-dose radioiodine ablation and recombinant human thyroid-stimulating hormone for differentiated thyroid cancer (HiLo): long-term results of an open-label, non-inferiority randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(1):44-51.

193. Kazaure HS, Roman SA, Sosa JA. Aggressive Variants of Papillary Thyroid Cancer: Incidence, Characteristics and Predictors of Survival among 43,738 Patients. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(6):1874-80.
194. Ruel E, Thomas S, Dinan M, Perkins JM, Roman SA, Sosa JA. Adjuvant radioactive iodine therapy is associated with improved survival for patients with intermediate-risk papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(4):1529-36.
195. Kruijff S, Aniss AM, Chen P, Sidhu SB, Delbridge LW, Robinson B, et al. Decreasing the dose of radioiodine for remnant ablation does not increase structural recurrence rates in papillary thyroid carcinoma. *Surgery*. 2013;154(6):1337-45.
196. Sabra MM, Grewal RK, Ghossein RA, Tuttle RM. Higher Administered Activities of Radioactive Iodine Are Associated with Less Structural Persistent Response in Older, but Not Younger, Papillary Thyroid Cancer Patients with Lateral Neck Lymph Node Metastases. *Thyroid*. 2014;24(7):1088-95.
197. Llamas-Olier AE, Cuéllar DI, Buitrago G. Intermediate-Risk Papillary Thyroid Cancer: Risk Factors for Early Recurrence in Patients with Excellent Response to Initial Therapy. *Thyroid*. 2018;28(10):1311-7.
198. Kendler DB, Vaisman F, Corbo R, Martins R, Vaisman M. Preablation stimulated thyroglobulin is a good predictor of successful ablation in patients with differentiated thyroid cancer. *Clin Nucl Med*. 2012;37(6):545-9.
199. Paja M, Lizarraga A, Exposito A, Teresa GM, Barrios B, Iglesias NC, et al. Serum thyroglobulin (sTg) before surgery in euthyroid patients with differentiated thyroid cancer (DTC). En 20th European Congress of Endocrinology. Barcelona, España 19-22 Mayo 2018.
200. Bernier M-O, Morel O, Rodien P, Muratet J-P, Giraud P, Rohmer V, et al. Prognostic value of an increase in the serum thyroglobulin level at the time of the first ablative radioiodine treatment in patients with differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005;32(12):1418-21.
201. Bal CS, Padhy AK. Radioiodine Remnant Ablation: A Critical Review. *World J Nucl Med*. 2015;14(3):144-55.
202. Heemstra KA, Liu YY, Stokkel M, Kievit J, Corssmit E, Pereira AM, et al. Serum thyroglobulin concentrations predict disease-free remission and death in differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;66(1):58-64.
203. Riesco-Eizaguirre G, Rodríguez I, De la Vieja A, Costamagna E, Carrasco N, Nistal M, et al. The BRAFV600E oncogene induces transforming growth factor beta secretion leading to sodium iodide symporter repression and increased malignancy in thyroid cancer. *Cancer Res*. 2009;69(21):8317-25.
204. Stahl AR, Freudenberg L, Bockisch A, Jentzen W. A novel view on dosimetry-related radionuclide therapy: presentation of a calculatory model and its implementation

for radioiodine therapy of metastasized differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36(7):1147-55.

205. Wang C, Diao H, Ren P, Wang X, Wang Y, Zhao W. Efficacy and Affecting Factors of ¹³¹I Thyroid Remnant Ablation After Surgical Treatment of Differentiated Thyroid Carcinoma. *Front Oncol*. 2018;8:640.

ANEXOS

ANEXO I: HOJA DE INFORMACION Y CONSENTIMIENTO INFORMADO**HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE PARA PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN**

TÍTULO DEL PROYECTO: MUTACIÓN DEL GEN *BRAF V600E* EN EL
CANCER PAPILAR DE TIROIDES: SU INFLUENCIA EN LA TERAPIA CON I¹³¹.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dra. Domínguez Ayala

Hospital: H.U. Basurto

DESCRIPCIÓN GENERAL:

Considerando la enfermedad que padece, le solicitamos su consentimiento para participar en un estudio del que le informamos a continuación. Antes de decidir si quiere participar o no, le rogamos lea detenidamente este documento que incluye la información sobre este proyecto. Puede formular todas las preguntas que le surjan y solicitar cualquier aclaración sobre cualquier aspecto del mismo

PROPÓSITO DEL ESTUDIO: Estudiar la influencia de la mutación del gen *BRAF V600E* en el tratamiento con radioyodo en pacientes con cáncer papilar de tiroides.

EXPLICACIÓN DEL ESTUDIO: La realización del estudio no va a implicar ninguna modificación en el tratamiento habitual de su patología. Una vez realizado el diagnóstico inicial y tras el tratamiento quirúrgico consecuente según el protocolo ya establecido, se le realizará una serie de imágenes con la gammacámara tras la administración de radioyodo con el objeto de estimar la captación del yodo radiactivo por el resto tiroideo. Los riesgos de la realización de dichas pruebas están en relación con el propio tratamiento con radioyodo.

No hay contraprestación económica de ningún tipo. Se reembolsarán los gastos ocasionados por el transporte, en el caso de que los participantes se desplacen desde otra localidad.

BENEFICIO Y ATENCIÓN MÉDICA: Es probable que no reciba ningún beneficio personal por su participación en este estudio. En cualquier caso, los datos recogidos en el mismo podrán derivar en un mayor conocimiento de su enfermedad o condición objeto de estudio.

Su participación en este estudio es completamente voluntaria: Si usted decide no participar recibirá todos los cuidados médicos que pudiera necesitar y su relación con el equipo médico que le atiende no se verá afectada.

TRATAMIENTO DE LOS DATOS Y CONFIDENCIALIDAD. Su participación en el presente estudio es totalmente voluntaria y no modificará la forma habitual en que usted es o será atendido por sus médicos y enfermeras. Toda la información será tratada de manera absolutamente confidencial. El tratamiento, la comunicación y la cesión de datos de carácter personal de todas las personas participantes se ajusta a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo establecido en la legislación, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico de estudio.

CONSENTIMIENTO PARA LA REALIZACIÓN DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Investigador/Responsable clínico: Dra. Domínguez Ayala

TÍTULO DEL PROYECTO: MUTACIÓN DEL GEN *BRAF V600E* EN EL CANCER PAPILAR DE TIROIDES: SU INFLUENCIA EN LA TERAPIA CON I¹³¹

Yo.....
..... declaro que he leído la Hoja de Información al paciente, de la que se me ha entregado una copia. Se me han explicado las características del estudio, así como los posibles beneficios y riesgos que puedo esperar, los derechos que puedo ejercitar, y las previsiones sobre el tratamiento de datos. He recibido suficiente información sobre el estudio.

Sé que se mantendrá en secreto mi identidad. Soy libre de revocar mi consentimiento en cualquier momento y por cualquier motivo, sin tener que dar explicación y sin que repercuta negativamente sobre cualquier tratamiento médico presente o futuro.

Yo doy mi consentimiento para que se utilicen los datos asociados como parte de **este proyecto de investigación**. Consiento en participar voluntariamente.

Fecha Firma del paciente
.....

Fecha :..... Firma representante legal (si procede)

Nombre representante legal:

Relación con el paciente:

Constato que he explicado las características del proyecto de investigación.

Nombre del Investigador o la persona designada para proporcionar la información:

Fecha Firma

REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO. Puede revocar en cualquier momento su participación sin necesidad de dar explicaciones. En este caso, no se recogerán nuevos datos después del abandono del estudio. Los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición puede ejercitarlos ante el Dr. _____ que le informa, cuyo lugar de trabajo es _____

ANEXO II: PREPARACIÓN PREVIA A LA ADMINISTRACION DE ¹³¹I

Servicio Medicina Nuclear, H.U.Cruces

Doña (*nombre del paciente*) está siendo sometida a un procedimiento terapéutico que necesita, como paso intermedio, de la administración i.m. de sendas dosis de THYROGEN® (TSH humana recombinante).

Para ello, y dada la dificultad que a la propia paciente le supone el traslado hasta nuestro hospital, le rogamos procedan a la administración de las mencionadas dosis de THYROGEN® de acuerdo con el siguiente protocolo:

1º Preparación de las dosis:

Reconstituir cada vial de liofilizado, **justo antes de cada inyección**, con 1,2 mililitros **de agua estéril** para inyección.

2º Administración de las dosis:

Cada día, Inyectar, intramuscularmente en glúteos, 1 mililitro de esa solución, desechando el sobrante.

La preparación y administración i.m. de cada dosis de THYROGEN debe de efectuarse los días:

Día 1, a las *xxx* horas

Día 2, a la misma hora que el día anterior

Día 3, acudirá a las *xxx horas* a Admisión para realizar el ingreso.

Seguidamente bajará al Servicio de Medicina Nuclear para extracción de analítica, traslado a la habitación del ingreso y administración oral del ¹³¹I.

El día del alta se le indicarán las medidas de radioprotección pertinentes y el día y hora de la siguiente semana, que deberá acudir al Servicio de Medicina Nuclear para la realización del RCT (imagen gammagráfica).

ANEXO III. PROTOCOLO PARA LA ADQUISICIÓN DE IMÁGENES EN EL SPECT-TC.

ESTUDIO MUTACION BRAF EN CANCER PAPILAR DE TIROIDES

PROTOCOLO DE OBTENCION DE IMÁGENES

1° PARA LOS SPECT-TC DE CUELLO:

ELEGIR PROTOCOLO DE ENDOCRINO Y BTC DOSIMETRÍA

2° PACIENTES TRATADOS CON 1110 MBQ:

48HRS: REALIZAR SPECT-TC: TOMO 131I CT-1-SPECT-CT CUELLO

7° DIA: REALIZAR 2° SPECT-CT: TOMO 131 CT-2-SPECT-CT-CUELLO+BTC

3° PACIENTES TRATADOS CON 3700 MBQ Y 5550 MBQ

48 HRS: REALIZAR 1ER SPECT CT: TOMO 131 CT-SPECT-CT CUELLO

7° DIA: REALIZAR 2° SPECT-CT: TOMO 131I CT-1-SPECT-CT-CUELLO+BTC.

ANEXO IV: APROBACION DEL COMITÉ DE ÉTICA ASISTENCIAL DEL HUB



DE: DR. ANTONIO ESCOBAR MARTINEZ
SECRETARIO DEL CEIC H.U. BASURTO

A: Dra. MAITE DOMINGUEZ AYALA
CIRUGIA GENERAL Y APARATO DIGESTIVO

Bilbao, 21 de septiembre de 2015

Dra. Domínguez :

Le comunicamos que en la reunión del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) celebrada el día 14 de septiembre de 2015, fue aprobado para su realización:

"Mutación del Gen BRAF V600E en el cáncer papilar de tiroideas: su influencia en la terapia con I131"

INVESTIGADOR PRINCIPAL Dra. MAITE DOMINGUEZ AYALA
SERVICIO DE CIRUGIA GENERAL Y APARATO DIGESTIVO - OSI BILBAO BASURTO

INFORME FAVORABLE

Atentamente

Fdo.: Dr. Antonio Escobar Martinez
SECRETARIO
CEIC HOSPITAL UNIVERSITARIO BASURTO
OSI BILBAO BASURTO

ANEXO V: DEFINICIONES DE VARIABLES DOSIMETRICAS

- Actividad de ^{131}I captada (o actividad captada), que se refiere a la cantidad de ^{131}I que ha captado el remanente tiroideo en un momento del tiempo, en una imagen de SPECT/CT obtenida. A partir de este concepto, se van a obtener las siguientes variables:
 - Actividad de ^{131}I captada al 2º día: se refiere al ^{131}I captado en el remanente tiroideo medido mediante SPECT/TC a los 2 días de la administración del tratamiento con ^{131}I . La unidad de medida será megabecquerel (MBq).
 - Actividad de ^{131}I captada al 7º día: se refiere al ^{131}I captado en el remanente tiroideo medido mediante SPECT/TC a los 7 días de la administración del tratamiento con ^{131}I . La unidad de medida será megabecquerel (MBq).
 - Actividad de ^{131}I captada al 2º día por unidad de masa: se refiere al ^{131}I captado en el remanente tiroideo medido mediante SPECT/TC a los 2 días de la administración del tratamiento con ^{131}I y dividido entre la masa del remanente tiroideo. La unidad de medida será megabecquerel/gramos (MBq/g).
 - Actividad de ^{131}I captada al 7º día por unidad de masa: se refiere al ^{131}I captado en el remanente tiroideo medido mediante SPECT/TC a los 7 días de la administración del tratamiento con ^{131}I y dividido entre la masa del remanente tiroideo. La unidad de medida será megabecquerel/gramos (MBq/g).
 - Porcentaje de actividad de ^{131}I captada al 2º día por unidad de masa: se refiere al ^{131}I captado en el remanente tiroideo medido mediante SPECT/TC a los 2 días de la administración del tratamiento con ^{131}I y dividido entre la masa del remanente tiroideo y la actividad de ^{131}I (o dosis de actividad de radioyodo) que se ha administrado de forma terapéutica. La unidad de medida será %/gramos (%/g).
 - Porcentaje de actividad de ^{131}I captada al 7º día por unidad de masa: se refiere al ^{131}I captado en el remanente tiroideo medido mediante SPECT/TC a los 7 días de la administración del tratamiento con ^{131}I y dividido entre la masa del remanente tiroideo y entre la actividad de ^{131}I (o dosis de actividad de radioyodo) que se ha administrado de forma terapéutica. La unidad de medida será %/gramos (%/g).
- Actividad acumulada: es la integral con respecto al tiempo de la variación de la actividad en el remanente tiroideo con respecto al tiempo. Hace referencia a la cantidad de ^{131}I que se acumula en el remanente tiroideo a lo largo del tiempo. La unidad de medida será megabecquerel hora (MBq h).

- **Tiempo de eliminación:** También llamado periodo efectivo de eliminación. Se refiere al tiempo de semivida de ^{131}I o el tiempo en el que tarda el ^{131}I en alcanzar el 50% de su actividad en el remanente tiroideo. La unidad de medida será hora (h).
- **Dosis absorbida (de ^{131}I) por (dosis de) actividad (de ^{131}I) administrada:** Es la energía depositada por el ^{131}I por unidad de masa del remanente tiroideo. Hace referencia a la cantidad de ^{131}I (o actividad de ^{131}I) que se absorbe en el resto tiroideo (que a su vez es la actividad acumulada o la actividad integrada en tiempo dividida por la masa) dividido entre la actividad de ^{131}I (o dosis de actividad de radioyodo) que se ha administrado de forma terapéutica. La unidad de medida será grays/gigabecquerel (Gy/GBq).

