



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
SECCIÓN DE POSGRADO

**RADIOTERAPIA EXTERNA EN CÁNCER DIFERENCIADO DE  
TIROIDES  
HOSPITAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS  
2012-2016**

**PRESENTADA POR  
HAROLD STEWARD JIMÉNEZ ARISMENDIZ**

**ASESOR  
MGTR. DORIS MEDINA ESCOBAR**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN  
PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN  
RADIOTERAPIA**

**LIMA – PERÚ  
2019**



**Reconocimiento - No comercial - Compartir igual  
CC BY-NC-SA**

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, siempre y cuando se reconozca la autoría y las nuevas creaciones estén bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**

**SECCIÓN POSGRADO**

**RADIOTERAPIA EXTERNA EN CÁNCER DIFERENCIADO DE  
TIROIDES  
HOSPITAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS  
2012-2016**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**

**PARA OPTAR**

**EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN RADIOTERAPIA**

**PRESENTADO POR**

**HAROLD STEWARD JIMÉNEZ ARISMENDIZ**

**ASESORA**

**MGTR. DORIS MEDINA ESCOBAR**

**LIMA, PERÚ**

**2019**

## ÍNDICE

|   | Págs.     |
|---|-----------|
| Portada   | i         |
| Índice  | ii        |
| <b>CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>         | <b>1</b>  |
| 1.1 Descripción del problema                          | 1         |
| 1.2 Formulación del problema                          | 4         |
| 1.3 Objetivos   | 5         |
| 1.4 Justificación                                     | 5         |
| 1.5 Viabilidad y factibilidad                         | 6         |
| <b>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO</b>                     | <b>8</b>  |
| 2.1 Antecedentes                                      | 8         |
| 2.2 Bases teóricas                                    | 13        |
| 2.3 Definición de términos básicos                    | 23        |
| <b>CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES</b>            | <b>25</b> |
| 3.1 Formulación de la hipótesis                       | 25        |
| 3.2 Variables y su operacionalización                 | 25        |
| <b>CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA</b>                       | <b>27</b> |
| 4.1 Tipos y diseño                                    | 27        |
| 4.2 Diseño muestral                                   | 27        |
| 4.3 Técnicas y procedimientos de recolección de datos | 28        |
| 4.4 Procesamiento y análisis de datos                 | 29        |
| 4.5 Aspectos éticos                                   | 29        |

|   |    |
|---|----|
| <b>CRONOGRAMA</b>                       | 30 |
| <b>PRESUPUESTO</b>                      | 31 |
| <b>FUENTES DE INFORMACIÓN</b>           | 32 |
| <b>ANEXOS</b>                           | 36 |
| 1. Matriz de consistencia               |    |
| 2. Instrumentos de recolección de datos |    |
| 3. Tabla de codificación de variables   |    |

## **CAPÍTULO I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

### **1.1. Descripción del problema**

El cáncer diferenciado de tiroides representa de forma general el 90% de todos los cánceres de tiroides, en su mayor variante la histología papilar, con un aumento en su incidencia en los últimos 20 años que se debe principalmente a su detección temprana. Pero, así como su incidencia es alta, la sobrevida también lo es, ya que a los 10 años en pacientes con esta patología gira en torno al 90 a 95% (1).

En el 2014 se estimó que ocurrirían 64 000 casos nuevos de cáncer de tiroides diferenciado en los Estados Unidos, duplicando las cifras de los casos estimados para el 2009 por la American Thyroid Association, y la mayor cantidad de estas cifras dependiente de la histología papilar. Esto ha llevado que se desarrollen guías de manejo para poder orientar a los prestadores de salud, las cuales se han diferenciado mucho desde sus autores a su población objetivo, ya sea en métodos de detección y diagnóstico, en el manejo primario de la neoplasia, hasta su manejo adyuvante con Iodo radioactivo o radioterapia externa. Y esta no uniformidad de criterios a nivel mundial va en contra de un control adecuado de esta enfermedad (2).

La data sobre esta enfermedad a nivel nacional revela según el último análisis de la situación de salud del cáncer en el país que el promedio anual de cáncer de tiroides que se diagnostica en la población es de 2900 casos hasta el 2013, una cifra no despreciable, pero que tal vez no se ajusta con la realidad debido a los casos no registrados por las diferentes especialidades que manejan esta patología. Este subregistro de data, hace que en nuestro país sea más difícil definir a la población objetivo para intervenciones promo preventivas y terapéuticas (3).

A nivel hospitalario no se cuenta con datos específicos de la incidencia de este cáncer, actualmente el servicio de anatomía patológica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins está trabajando con un nuevo sistema que permitirá obtener datos estadísticos exactos de esta y otras neoplasias. Pero si podemos indicar que se reportó en el año 2018 por parte del portal de EsSalud que en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins se atienden 120 pacientes nuevos con cáncer de tiroides por año, y que de cada 1 hombre hay 3 mujeres con esta enfermedad (4). Sobre esta data se ha considerado que existe un subregistro de casos, teniendo en cuenta que los diagnósticos confirmatorios parten del servicio de anatomía patológica y que los casos son manejados por diversas especialidades entre ellas cirugía de cabeza y cuello, endocrinología, oncología médica, radioterapia y medicina nuclear; que en la mayoría de veces no se hace un manejo de forma multidisciplinaria. Además de ello, se asocia la diferente data sobre manejo integral de cáncer diferenciado de tiroides, lo cual dificulta aún más los procesos.

En el manejo del cáncer diferenciado de tiroides, cabe resaltar de que la cirugía asociada a tratamiento con yodo radioactivo son el eje principal, dando resultado a expectativas de curación bastante altas en los pacientes con estadios tempranos (1-2); sin embargo, en pacientes con enfermedad localmente avanzada, la sobrevida decrece grandemente (1). Debido a que la falla local y regional es un componente común en Estadio avanzado, la Radioterapia Externa aparece como una posibilidad para tratamiento adyuvante en esta patología, a pesar de la falta de estudios randomizados que sustenten su eficacia(5), y que la mayor cantidad de data que se tiene sea en base a estudios retrospectivos de diversos centros, con pacientes de características distintas, con formas de tratamiento distintas, y con resultados de beneficio en distintos aspectos, ya sea control local, loco regional, enfermedad a distancia o sobrevida global (6).

El tratamiento de radioterapia tiene tres modalidades en el cáncer diferenciado de Tiroides, como tratamiento primario sin cirugía previa, como tratamiento

adyuvante, y como tratamiento paliativo. Es en el aspecto de tratamiento adyuvante donde existe la mayor variación de criterios para la indicación de radioterapia externa en esta enfermedad, debido a los motivos mencionados previamente (5). Es por ello que los pacientes son manejados de forma diferente entre servicios y entre médicos de un mismo servicio, no solo en nuestro hospital sino también en diferentes centros, esto apoyado también por la no existencia de protocolos de manejo que establezcan una línea única a seguir en la indicación de radioterapia externa en el tratamiento adyuvante del cáncer diferenciado de tiroides.

Inclusive las grandes guías de tratamiento de radioterapia tienen diferencias grandes en la indicación, en revisiones del tema se ha hecho comparaciones entre las guías europeas y guías americanas y se ha evidenciado las diferencias de las mismas, principalmente en factores como edad de paciente, estadio clínico y resultados post quirúrgicos de los mismos para la indicación de radioterapia externa adyuvante (6). Y las guías que han venido presentando mayor evidencia de control y eficacia con tratamiento quirúrgico y yodo radioactivo, dejan recomendaciones que pueden resultar ambiguas y pueden prestarse a errores de interpretación sobre la radioterapia externa en estos pacientes (2).

Una de las guías de orientación con base de sus recomendaciones a estudios retrospectivos ha sido la de la American Head And Neck association, en la cual se resalta el papel del uso de la radioterapia externa en pacientes con enfermedad residual grosera o irresecable, en mayores de 45 años que no sean ávidas a la captación de yodo, y que tengan factores que puedan aumentar la posibilidad de recurrencia locorregional; además de ello se advierte que la radioterapia externa no debe ser considerada como adyuvancia de primera mano en pacientes menores de 45 años con lesiones ávidas a la captación de yodo, y que la invasión de ganglios linfáticos por sí sola no es indicación directa para radioterapia externa como terapia adyuvante (7).



Parecido pero contrastable a otras revisiones que se han realizado, en las cuales se expresa que el principal beneficio de la radioterapia externa se vería en pacientes con lesiones no ávidas a captación de yodo radioactivo, sin establecer una edad como punto de corte, en la cual se resaltan la invasión a ganglios linfáticos como indicación de tratamiento de radioterapia externa en cáncer diferenciado de tiroides, principalmente cuando hay invasión extra nodal o la lesión primaria invade estructuras como vasos, tráquea esófago y tejidos blandos (8).

Toda esa variedad de criterios, hace visible la necesidad de poder establecer claramente en que pacientes la radioterapia externa influye como terapia adyuvante para poder mantener líneas protocolares de manejo que unifiquen la indicación de la misma en cáncer diferenciado de tiroides. En los últimos años no se han iniciado estudios randomizados para poder dar evidencia de la eficacia de la radioterapia externa como adyuvancia, y los reportes en estudios retrospectivos han sido escasos; todo esto conlleva a indicación inadecuada de tratamiento con dos posibles consecuencias: sobre o sub tratamiento de pacientes con radioterapia externa en cáncer diferenciado de tiroides, lo cual se va a cuantificar en el aumento a nivel de recurrencias loco regionales e inadecuado control de enfermedad, y en efectos adversos producidos en pacientes sin indicación adecuada de este tratamiento. Esta falta de data otorga relevancia a la investigación de este problema, que ya sea de forma randomizados o retrospectiva, genera un aporte para su solución, pudiendo evidenciar como influye la radioterapia externa en el manejo del cáncer diferenciado de tiroides en nuestro medio y en la población a la cual atendemos en nuestro centro.

## **1.2 Formulación del problema:**

¿En qué medida el uso de radioterapia externa influye en el manejo del cáncer diferenciado de tiroides Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins 2012–2016?

## **1.3 Objetivos**

### **1.3.1 Objetivo general:**

Evaluar la influencia del uso de radioterapia externa en el manejo del cáncer diferenciado de tiroides en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins 2012 – 2016.

### **1.3.2 Objetivos específicos:**

1. Determinar el grado de respuesta al tratamiento de radioterapia de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides operado.
2. Precisar el tiempo libre de enfermedad y la supervivencia global en los pacientes tratados con radioterapia.
3. Determinar el grado de recurrencia loco regional, metástasis a distancia y muerte por causa específica en los pacientes tratados con radioterapia.

## **1.4. Justificación de la investigación**

### **1.4.1. Importancia de la investigación:**

El presente estudio de investigación es importante debido a que no se han realizado investigaciones similares en nuestro medio, lo que sería un aporte importante y un conocimiento de la realidad a la que nos estamos enfrentando, para así definir directrices de manejo dentro de nuestra sociedad y lograr con ello un beneficio de nuestros pacientes.

Como ya se ha mencionado previamente, el conocimiento para la determinación en que pacientes va a existir un beneficio de añadir el uso de la radioterapia externa, y de esta manera evitar sub o sobretamientos en los pacientes con esta patología. Esto desde un punto de vista técnico, evaluando disminución de costos en tratamientos y reordenamiento de recursos, además, tener en cuenta

que, desde el punto de vista paciente, someterlo o no a un tratamiento de radioterapia externa, implica tiempo invertido en sesiones de tratamiento y la confrontación a probables efectos adversos; los cuales si el paciente no tenía indicación clara de necesidad de radioterapia serían actos iatrogénicos por sobretratamiento.

Importante también será que al tener conocimiento de estos aspectos se podrá unificar criterios para indicación de tratamiento lo cual representa una debilidad clara en este tema. En este aspecto con la definición de los criterios con un real fundamento teórico, se realizarían menos indicaciones inadecuadas del tratamiento de radioterapia externa, con lo cual se podría lograr una reducción de uso inadecuado de recursos materiales y humanos, y se podría tener claro aspectos que hasta ahora desde el punto de vista teórico nos quedan inconclusos.

Y desde el punto de vista metodológico este estudio por su diseño va a servir de base, de acuerdo a sus resultados, para otras investigaciones que de la misma información recolectada en este trabajo van a surgir, y que las interrogantes que vayan surgiendo abrirán puertas para buscar respuestas que nos lleven a un objetivo final de generar conocimiento y mejorar nuestra práctica diaria.

#### **1.4.2. Viabilidad y factibilidad**

El presente estudio es viable, pues la jefatura del servicio donde se realiza ha autorizado la ejecución del presente proyecto. El instrumento, para obtener la información, es claro y sencillo para la recolección de data, sin necesidad por el diseño de consentimiento informado. Además, se cuenta con autorizo de jefatura de registro e historias clínicas. Los recursos financieros y materiales serán asumidos por el equipo investigador.

Asimismo, este estudio es factible, ya que la recolección de datos ya se viene programando según el número estimado de pacientes que se incluirán, se cuenta

con los recursos económicos y humanos que garanticen el desarrollo de la investigación sin dificultades. Además, por las características del diseño, no debe haber dificultades éticas que puedan limitar este estudio.

## **CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO**

### **2.1. Antecedentes**

Besic N. et al. en el 2018 publicaron una experiencia en su institución en Eslovenia, y es una de las últimas publicaciones encontradas, en la cual era objetivo principal analizar el beneficio en control locorregional que aportaba la radioterapia externa sobre los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides como tratamiento adyuvante. Se evaluaron en un estudio de tipo retrospectivo observacional 91 pacientes que recibieron manejo multidisciplinario que incluía radioterapia entre 1973 y el 2015. Como resultados mostraron que la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años fue de 64% y a los 10 años fue de 48%, principalmente en los pacientes con tumores pT4. Concluyeron que la radioterapia aportaba beneficio en el control locorregional de estos pacientes (9).

Tam S. et al. realizaron una de las últimas publicaciones sobre el tema en el 2017 con respecto a la revisión de casos tratados en el MD Anderson Cancer Center en Texas. Esta serie retrospectiva de casos y controles de 88 casos tratados entre el 2000 y el 2015, lo que principalmente quería evaluar era el rol de la radioterapia externa asociada a tratamiento adyuvante con Iodo radioactivo en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides localmente avanzado. El principal objetivo fue definir diferencias a nivel de la supervivencia libre de enfermedad y como resultado se encontró un beneficio de 14% a los 5 años (43% vs 57%) a favor de los pacientes que se les añadió radioterapia externa, frente a los que recibieron solo Iodo radiactivo. Los autores concluyeron que añadir radioterapia externa era beneficioso para los pacientes. Además del beneficio porcentual añadido que encontraron, durante el análisis de sus variables, se demostró que se asociaba con peor supervivencia libre de enfermedad la edad avanzada de los pacientes y la invasión esofágica. Y directamente beneficiado todos los pacientes con invasión a nivel de tráquea y Estadio clínico T4a, concluyendo que los pacientes con este

perfil sometidos a cirugía se beneficiaban de añadir tratamiento de radioterapia externa (10).

Una de las más importantes datas de tipo observacional retrospectivo es la del Memorial Sloan Kettering Cáncer Center, en la cual 76 pacientes con cáncer de tiroides diferenciado fueron tratados con radioterapia externa luego de la cirugía, entre los años 1989 al 2006, donde la mayor parte de pacientes (84%) fueron T4. Solo el 74% recibió previamente Iodo radioactivo. El objetivo era evaluar el control locorregional en los pacientes tratados con radioterapia externa. La radioterapia externa tuvo una dosis media de 63Gy con técnica de intensidad modulada. En este estudio consideraron como áreas de alto riesgo el lecho tumoral, invasión traqueo esofágica o compromiso nodal central. Los resultados a 4 años sobre el control locorregional sin recaída han sido de hasta 72% concluyendo en un aporte a nivel de beneficio con radioterapia externa (11).

En el 2009 también se publicó un estudio observacional analítico retrospectivo de 131 pacientes del MD Anderson (USA) que recibieron radioterapia externa entre el 1996 al 2005. El objetivo era evaluar la sobrevida libre de recaída y factores asociados. La dosis media de tratamiento fue de 60Gy en técnica 3D e IMRT. De esos pacientes 96% presentaron enfermedad extraglandular y 47% presentaron bordes quirúrgicos positivos. Como resultado, la sobrevida libre de recaída fue del 79%, una cifra alta, y además se realizó un análisis multivariado en el que determinaron que la enfermedad residual grosera e histologías de alto riesgo fueron factores predictivos para el aumento de la recaída local. Concluyeron que la radioterapia se asociaba a una sobrevida libre de recaída alta. En el subgrupo de 15 pacientes con enfermedad residual, reportada de este mismo estudio, 4 pacientes obtuvieron respuesta completa (12).

En el mismo año 2009 se publicaron los datos de un estudio de tipo cohortes prospectivo iniciado en el 1997 de seguimiento, un multicéntrico cuyo objetivo era determinar si existía beneficio en el uso de radioterapia externa en pacientes con

cáncer diferenciado de tiroides. Tuvo dificultades debido al poco consentimiento de los pacientes para randomización obteniendo solo 45 pacientes para el estudio, de los cuales 26 recibieron radioterapia externa. Como resultados se obtuvo diferencias remisión completa en 96% de los pacientes con radioterapia externa versus 86% de los que no recibieron. Y recurrencia 0% versus 3% respectivamente. Sin embargo, los autores concluyeron que la radioterapia externa no debería ser usada de forma rutinaria en estos pacientes debido a su poco beneficio, además de la poca cantidad de pacientes que obtuvieron para la randomización (13).

En un estudio coreano publicado en el 2006, de tipo casos y controles retrospectivo, en el que se evaluó a 68 pacientes que fueron tratados con radioterapia externa luego de escisión fina del tumor de tiroides sobre la tráquea, con el objetivo de determinar beneficio a nivel de recurrencia locorregional, se observó en los resultados que la recurrencia locorregional disminuyó de forma estadísticamente significativa de 51 a 8%. Este es uno de los datos con mayor reducción de recurrencia loco regional a nivel porcentual, pero no concluyeron con que aportaba gran beneficio debido a la cantidad de pacientes incluidos, aunque si establecieron que el beneficio es mayor en pacientes con invasión traqueal (14).

Chow et al. en un estudio grande de pacientes en Hong Kong con cáncer papilar de tiroides con enfermedad residual grosera (n: 217) de tipo observacional analítico, con el objetivo de determinar beneficio estadísticamente significativo al asociar radioterapia externa al tratamiento; presentaron resultados a los 10 años de sobrevida libre de enfermedad de 63% con radioterapia externa comparada con un 24% sin radioterapia externa. Este resultado fue estadísticamente significativo. ( $p < .001$ ). Además de esto, el subgrupo de pacientes con estadio pT4a (131 pacientes) tuvieron mejor sobrevida libre de enfermedad a los 10 años luego de radioterapia externa con Iodo radioactivo (88%) por encima de los que solo recibieron solo Iodo (72%) o solo radioterapia (60%). Como conclusión se

estableció que el asociar radioterapia externa mejoraba la sobrevida libre de enfermedad (15).

La universidad de Michigan en el 2006 publicó un artículo sobre un estudio cuyo objetivo era evaluar la eficacia de la radioterapia externa en el manejo del cáncer diferenciado de tiroides. En este estudio de Meadows et al, de tipo observacional retrospectivo, presentaron a 42 pacientes con cáncer localmente avanzado. Como resultados mostraron la data de control locorregional a los 5 años de 89%, supervivencia causa específica de 89% y supervivencia global de 60%. Además de ello analizaron los factores asociados al control locorregional, reportando que los pacientes con lesión residual microscópica sobre la macroscópica, y a dosis mayores de 64gy se beneficiaban más con el tratamiento. Como conclusión determinaron que el uso de radioterapia externa tenía tendencia a aumentar en control locorregional en estos pacientes (16).

En Canadá, se realizó un análisis de 382 pacientes con esta patología tratados en el Princess Margaret Hospital entre los años 1958 y 1985. Un estudio de tipo analítico retrospectivo. El objetivo principal era evaluar el beneficio de los pacientes tratados con radioterapia a nivel de sobrevida global. En los resultados el uso de radioterapia externa no demostró beneficio no en supervivencia global ni en sobrevida libre de enfermedad en la totalidad de los pacientes, sin embargo, un subgrupo de 155 pacientes con enfermedad microscópica residual e histología papilar obtuvieron 100% de sobrevida por causa específica y 93% de sobrevida libre de recaída en los que recibieron radioterapia versus un 95% y 78% respectivamente en los que no recibieron radioterapia. Como resultados se encontró también en el análisis multivariado de estos pacientes que la edad mayor de 60 años, el tamaño tumoral mayor de 4cm, la multifocalidad, la enfermedad residual postcirugía y la invasión ganglionar linfática actuaban como predictores de falla loco regional. Se asociaba también como factor independiente el no uso de todo radioactivo. Los autores concluyeron que en este subgrupo se observaría el



beneficio mayor y estos factores deberían ser tomados como indicadores de tratamiento (17).

Una publicación más reciente, que tuvo como objetivo la actualización de la data de los pacientes del Princess Margaret mencionado previamente, observo que en una cohorte de 70 pacientes que recibieron radioterapia, la edad mayor de 60 años, la extensión extra tiroidea y la no enfermedad residual se asociaron a valores más altos de supervivencia por causa específica. En esta actualización también concluyeron que estos factores son los que deben ser tomados en cuenta al momento de la indicación de tratamiento (18).

Farahati et al. publicaron en el año 1996, un estudio de tipo observacional prospectivo en los cuales 169 pacientes con estadio clínico avanzado de cáncer diferenciado de tiroides fueron a tratamiento con cirugía, radio yodo y supresión hormonal entre los años 1979 al 1992 en Alemania. El objetivo principal era evaluar el rol de la radioterapia. De ellos solo 99 pacientes llegaron a recibir tratamiento con radioterapia en dosis mayores de 60Gy, con lo cual se mejoró el control loco regional y la supervivencia libre de recurrencia con resultados estadísticamente significativos ( $p= 0.0004$ ), así como en control de falla a distancia ( $p= 0.0003$ ). Este estudio es importante debido a que los autores concluyeron que dosis mayores de 60gy eran las que obtenían un mejor control (19).

Similares a estos resultados se presentaron en el estudio de Kim et al. en el 2003 Donde como objetivo se intentó validar la radioterapia externa para el cáncer diferenciado de tiroides localmente avanzado, mediante un estudio de tipo casos y controles en el cual 23 pacientes recibieron tratamiento de radioterapia con o sin yodoterapia, y 68 pacientes recibieron tratamiento exclusivo de yodoterapia. Como resultados se observó diferencias estadísticamente significativas (EBRT 95.2% versus no EBRT 67.5%;  $p = 0.0408$ ) a nivel del control locorregional, sin diferencias a nivel de supervivencia global. Los autores concluyeron que el añadir

radioterapia externa al manejo del cáncer diferenciado de tiroides mejoraba significativamente el control locorregional sin influir en la supervivencia global (20).

Es este mismo grupo de Kim et al que en el 2010 realizan una publicación para en base al estudio previo realizado, definir como objetivo principal si había una relación directa entre el volumen total irradiado y el control locorregional que se había obtenido. Se analizó este aspecto en el grupo de 23 pacientes, en los cuales 11 recibieron radioterapia a campo electivo (lecho y residuo tumoral y cervical bilateral adyacente) y 12 a campo amplio (campo lecho y residuo tumoral, cervical bilateral completo de los grupos 2 al 6 y mediastino superior). Como resultados reportaron una diferencia significativa en el control local a los 5 años entre el campo electivo y campo amplio (40% vs. 89% respectivamente, con  $p = 0.041$ ). Además de ello no reportaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a toxicidades. Concluyeron que el beneficio mayor en control local y sobrevida libre de recurrencia es con tratamiento de campo extendido (21).

## **2.2. Bases teóricas**

El carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) es la neoplasia endocrina más frecuente, mostrando una tendencia creciente en su incidencia en los últimos años. Generalmente, es un tumor de curso favorable con supervivencias alrededor del 85-90%. No obstante, en todas las series existe un porcentaje de casos de comportamiento más agresivo con recurrencias locales o con aparición de metástasis a distancia, que nos indican la existencia de variantes de peor pronóstico y evolución (22).

Un aspecto muy importante al hablar de cáncer diferenciado de tiroides es el drenaje linfático. El drenaje linfático es hacia el compartimento central (pretraqueales, paratraqueales y ganglios prelaríngeos por encima del istmo/ganglios de Delphian). También puede extenderse a ganglios cervicales y,

menos frecuentemente, al mediastino anterior, supraclaviculares y retrofaríngeos (22).

Entre los factores de riesgo asociados para desarrollar esta patología se encuentran: la exposición a radiaciones, antecedentes familiares de enfermedades de la tiroides o síndrome de neoplasia endocrina múltiple (NEM), mutación en el gen RET, antecedentes de bocio, sexo femenino y la raza asiática (23).

Para el proceso de evaluación diagnóstica es posible que se usen las siguientes pruebas y procedimientos: examen físico y evaluación de antecedentes, laringoscopia, estudios hormonales de la sangre, estudios bioquímicos de la sangre, ecografía, tomografía computarizada, biopsia por aspiración con aguja fina de la tiroides y llegar a la extirpación quirúrgica para diagnóstico definitivo (8).

Los factores de mal pronóstico son: edad avanzada (> 60 años), extensión extratiroidea, tamaño grande, enfermedad residual macroscópica postcirugía, varones y presencia de metástasis al diagnóstico. Las metástasis son por orden de frecuencia al pulmón, huesos e hígado (22).

En una serie retrospectiva de 931 pacientes de cáncer de tiroides diferenciado sin tratamiento previo que se sometieron a cirugía, se encontraron los siguientes factores de pronóstico adverso: edad mayor de 45 años, características histológicas foliculares, tumor primario de más de 4 cm (T2–T3), diseminación extratiroidea (T4) y metástasis a distancia (24,25).

La importancia pronóstica del estado de los ganglios linfáticos es objeto de controversia. Es posible que la biopsia de ganglio linfático centinela ayude a identificar a pacientes con metástasis ocultas que se podrían beneficiar de la disección central del cuello (26).

Los pacientes que se consideran de riesgo bajo de acuerdo con los criterios de riesgo de edad, metástasis, extensión y tamaño son las mujeres menores de 50 años y los hombres menores de 40 años sin indicios de metástasis a distancia. En el grupo de riesgo bajo también se incluyen a los pacientes mayores con tumores papilares primarios que miden menos de 5 cm sin indicios de invasión macroscópica extratiroidea y a los pacientes mayores con cáncer folicular sin invasión capsular o vascular de importancia. En un estudio retrospectivo de 1019 pacientes en el que se usaron estos criterios, se observó que la tasa de supervivencia a 20 años fue de 98 % para los pacientes de riesgo bajo y de 50 % para los pacientes de riesgo alto (27).

En los carcinomas bien diferenciados, la edad es el principal factor pronóstico de supervivencia y además define la actitud terapéutica. La estadificación según TNM no es determinante en el manejo de estos tumores, sino las características del tumor y del paciente (28).

En una serie retrospectiva de 1807 pacientes, se encontró que las metástasis a distancia, seguidas por la edad, fueron los factores que permitieron predecir mejor la supervivencia (29). Se identificó que el límite de edad de 55 años tuvo el mayor valor predictivo para la supervivencia. Por este motivo, el límite de 55 años de edad se sometió a validación internacional multinstitucional para la estratificación del riesgo en el sistema de estadificación del American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control (AJCC/UICC) para el cáncer de tiroides bien diferenciado. A partir de este análisis con 9484 pacientes se cambió el límite de edad de 45 a 55 años en la 8.a edición del AJCC Cancer Staging Manual para la estadificación AJCC/UICC del cáncer de tiroides bien diferenciado (30).

Las definiciones para la estadificación de la AJCC en la 8.a edición son (1):

**Tamaño tumoral - T:**

TX = tumor primario no evaluable.

T0 = sin indicios de tumor primario.

T1 = tumor que mide  $\leq 2$  cm en su mayor dimensión y se limita a la tiroides.

T1a = tumor que mide  $\leq 1$  cm en su mayor dimensión y se limita a la tiroides.

T1b = tumor que mide  $> 1$  cm, pero menos  $\leq 2$  cm en su mayor dimensión y se limita a la tiroides.

T2 = tumor que mide  $> 2$  cm, pero  $\leq 4$  cm en su mayor dimensión y se limita a la tiroides.

T3 = tumor que mide  $> 4$  cm y se limita a la tiroides, o diseminación extratiroidea macroscópica con invasión solo de los músculos infrahioideos.

T3a = tumor que mide  $> 4$  cm y se limita a la tiroides.

T3b = tumor de cualquier tamaño con diseminación extratiroidea macroscópica e invasión solo de los músculos infrahioideos (músculos esternohioideo, esternotiroideo, tirohioideo u omohioideo).

T4 = incluye la diseminación extratiroidea macroscópica más allá de los músculos infrahioideos.

T4a = tumor de cualquier tamaño con diseminación extratiroidea macroscópica e invasión de los tejidos blandos subcutáneos, la laringe, la tráquea, el esófago o el nervio laríngeo recurrente.

T4b = tumor de cualquier tamaño con diseminación extratiroidea macroscópica e invasión de la fascia prevertebral, o atrapamiento de la arteria carótida o los vasos mediastínicos.

### **Estado ganglionar - N:**

NX = ganglios linfáticos regionales no evaluables.

N0 = sin indicios de metástasis en ganglios linfáticos locorregionales.

N0a = uno o más ganglios linfáticos benignos según confirmación citológica o histológica.

N0b = sin indicios radiológicos o clínicos de metástasis en ganglios linfáticos locorregionales.

N1 = metástasis en ganglios linfáticos regionales.

N1a = metástasis en ganglios linfáticos de los grupos VI o VII (pretraqueales, paratraqueales o prelaríngeos/délficos o mediastínicos superiores). La enfermedad puede ser unilateral o bilateral.

N1b = metástasis en ganglios linfáticos cervicales unilaterales, bilaterales o contralaterales (grupos I, II, III, IV o V) o ganglios linfáticos retrofaríngeos.

**Metástasis -M:**

M0 = sin metástasis a distancia.

M1 = con metástasis a distancia.

Y en base a estas definiciones los Estadios son:

**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: T1, N0/NX, M0

T2, 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

Las características clínicas y el pronóstico de los tumores de tiroides bien diferenciados varían según el estadio (1).

La mayoría de los cánceres papilares tienen algunos elementos foliculares. Es posible que estos elementos foliculares sean más numerosos que las formaciones papilares, pero no cambian el pronóstico (31).

Los adenomas foliculares, que se caracterizan porque no invaden los tejidos tiroideos circundantes a través de la cápsula, se deben diferenciar del carcinoma de tiroides folicular. Aunque el cáncer folicular tiene un buen pronóstico, este es menos favorable que el del carcinoma papilar. La supervivencia a 10 años es mejor para los pacientes con carcinoma folicular sin invasión vascular que para los pacientes con invasión vascular (31). El carcinoma de células de Hürthle es una variante de carcinoma folicular con un pronóstico similar y se trata de la misma forma que un estadio equivalente de carcinoma folicular de células no Hürthle (32). Los carcinomas papilares metastatizan con más frecuencia a los ganglios linfáticos regionales que a sitios distantes. Los carcinomas foliculares por lo general invaden los vasos sanguíneos y metastatizan por vía hematogena a los pulmones y los huesos en vez de diseminarse por el sistema linfático. Cuando hay metástasis, la terapia con yodo radiactivo es eficaz al comienzo, pero el pronóstico empeora a medida que sobreviene la resistencia al yodo radiactivo (31).

La cirugía es el tratamiento de elección para todas las lesiones primarias. Las opciones quirúrgicas incluyen tiroidectomía total y lobectomía. La elección del procedimiento depende sobre todo de la edad del paciente y el tamaño del nódulo. Los resultados de supervivencia con los dos procedimientos son similares para la enfermedad en estadio temprano, pero hay diferencias en las tasas de complicaciones quirúrgicas y recidivas locales (31, 33). Generalmente, se hará tiroidectomía total con vaciamiento cervical en pacientes de alto riesgo (edad < 15 o > 45 años, tumor > 4 cm, afectación ganglionar, metástasis, irradiación previa) (33).

A las 4-12 semanas se determinarán la tiroglobulina, la tirotropina y los anticuerpos antitiroglobulina, y se hará una gammagrafía con yodo. Si esta es

positiva y/o la tiroglobulina mayor 1 ng/ml, entonces está indicado el tratamiento con I131. La gammagrafía con yodo permite valorar si el paciente precisa tratamiento con I131 y la dosis necesaria. Para su correcta realización debe retirarse el tratamiento hormonal supresor (levotiroxina) y seguir una dieta baja en yodo entre 3-6 semanas antes. El uso de tirotropina recombinante permite la realización de la gammagrafía sin necesidad de estar hipotiroideo, por lo que es mejor tolerada por el paciente, aunque todavía su uso es muy reciente. El tratamiento con I131 consiste, generalmente, en administrar entre 100-200 mCu. A los 7-10 días se debe repetir la gammagrafía para valorar si existen otros focos no objetivados previamente (22).

La determinación de usar I131 para la ablación del residuo tiroideo se sustenta en características de riesgo patológicas como las siguientes: Tamaño del tumor primario, presencia de invasión linfovascular, invasión capsular, cantidad de ganglios linfáticos afectados. No resulta clara la función del radio yodo para los pacientes de riesgo bajo porque no se han logrado demostrar beneficios en la supervivencia sin enfermedad (SSE) ni la supervivencia general (SG) (34).

Después de la cirugía tiroidea, todos los pacientes, excepto los sometidos a lobectomía, necesitarán terapia de reemplazo con hormona tiroidea. Los pacientes que se someten a tiroidectomía reciben de rutina dosis supra terapéuticas de hormona tiroidea con el fin de inhibir la TSH. El grado recomendado de inhibición de la TSH depende del riesgo de recidiva y las comorbilidades del paciente. En estudios se indicó que la inhibición de la TSH mejora la supervivencia sin progresión (SSP), pero no hay datos probatorios definitivos de que mejore la SG (35).

La radioterapia estaría indicada en situaciones de alto riesgo de recidiva local y en caso de enfermedad residual irreseccable. En este sentido, cabe destacar que no existen estudios aleatorizados debido a que son tumores poco frecuentes y con un curso clínico prolongado. Es por ello que la evidencia no se encuentra marcada



para el uso de la radioterapia en los tumores diferenciados de tiroides. Hay que destacar que en casos de enfermedad macroscópica extensa postcirugía, el control con I131 es difícil, de modo que la radioterapia externa es una excelente opción terapéutica. Otra indicación de radioterapia externa serían los tumores no captantes de yodo con tiroglobulina mayor a 1 ng/ml. Estas mismas consideraciones se podrían hacer en caso de recidiva locorregional y/o a distancia (22).

Sobre las técnicas de radioterapia utilizadas en el cáncer de tiroides diferenciado, así como en el caso de otros cánceres ha existido una mejoría con el objetivo de poder definir más adecuadamente los volúmenes a tratar y de que se puedan evitar efectos adversos por la irradiación a los órganos de riesgo adyacentes. En este sentido la radioterapia ha evolucionado desde tratamientos en dos dimensiones (radioterapia convencional 2D), a radioterapia conformada 3D, radioterapia de intensidad modulada (IMRT) y radioterapia estereotáxica extra corpórea (SBRT). La diferencia en estas técnicas varía en la complejidad y precisión al momento de administrar el tratamiento (8).

Con respecto a ello la indicación actual a nivel mundial es que, por las características de estos cánceres y la localización en el cuerpo, al igual que otras neoplasias de cabeza y cuello, la recomendación como técnica es la radioterapia de intensidad modulada, siendo aceptable aún la radioterapia conformada 3D en los lugares que no se cuente con IMRT (8). Cabe resaltar que, a nivel mundial, incluyendo nuestro país aún se tienen equipos para radioterapia 2D debido a la alta demanda de pacientes y por ello se pueden brindar algunos tratamientos con esta técnica, sin embargo, esto no representa una recomendación y se debería evitar (7 - 8).

Para hablar sobre las características del paciente durante el tratamiento de radioterapia se tiene en cuenta el proceso de planificación y simulación del tratamiento. El paciente se sitúa en posición supina con el cuello extendido y la

máscara con inmovilización de cabeza y hombros. Se requiere la planificación con TC. La única excepción para realizar una planificación con 3D es si solo se trata el lecho quirúrgico tiroideo, se incluye desde el hioides hasta la escotadura esternal, pudiendo utilizarse un campo anterior de electrones o dos campos oblicuos de fotones. Cuando se incluyan cadenas ganglionares se utilizará planificación tridimensional o radioterapia de intensidad modulada para conformar la dosis en la médula, la laringe y los pulmones; esto debido a la importancia que tiene establecer los volúmenes de los órganos de riesgo para poder así evitar toxicidades durante y post tratamiento (22).

El volumen blanco clínico (CTV) de bajo riesgo incluye ganglios no afectados cervicales bilaterales (niveles II-IV, VI  $\pm$  retrofaríngeos) y el mediastino superior (generalmente desde los mastoides al arco aórtico). El CTV de alto riesgo incluye el lecho tumoral primario, los ganglios centrales y los niveles ganglionares afectados (22). La conformación adecuada de los CTV de alto riesgo y de bajo riesgo permite que se pueda llegar a dosis más adecuadas en volúmenes específicos, pero bien definidos durante el tratamiento (8).

La dosis en el carcinoma diferenciado es para el CTV de bajo riesgo 54 Gy y para el CTV de alto riesgo de 60 Gy para el volumen tumoral inicial, y 66-70 Gy para enfermedad microscópica-macroscópica. Se utiliza fraccionamiento estándar (12). Se debe tener en cuenta que la técnica de IMRT permitiría llegar a estos volúmenes con las dosis referidas en menos tiempo de tratamiento, debido a la posibilidad de emitir dosis diferenciadas en una misma sesión y poder realizar boost (o refuerzo) de dosis integrado (22).

Una de las medidas de dosis más importantes que se realiza durante la planificación del tratamiento de radioterapia es la de los órganos adyacentes de riesgo. De los mismos ya se tiene establecida una limitación de dosis: a nivel del esófago dosis < 50-60 Gy, en las glándulas salivales dosis < 24 Gy, a nivel de la

médula espinal dosis < 45-50 Gy, a nivel de un volumen de pulmón 2/3 dosis < 20 Gy y a nivel del plexo braquial < 60 Gy (12).

Las complicaciones agudas son radiodermatitis, mucositis, esofagitis, xerostomía y disgeusia. Las tardías son fibrosis cutánea, linfedema submentoniana, caries, xerostomía y estenosis esofágica. En diversas publicaciones se ha identificado que el uso de IMRT sobre la radioterapia 3D tiene una incidencia menor en toxicidades agudas como tardías, es esto lo que coloca al IMRT como técnica de radioterapia de elección en esta patología (7,8, 22).

Si la enfermedad es metastásica al diagnóstico, la supervivencia puede ser prolongada, por lo que está indicada la tiroidectomía total para facilitar el tratamiento con I131. Se administrará radioterapia en caso de persistencia de la enfermedad tras estos tratamientos, en la enfermedad irresecable y si el tumor no capta yodo. En la enfermedad refractaria, los inhibidores de la tirosina-cinasa pueden desempeñar algún papel que aún se encuentra en evaluación (22).

Es importante mencionar también que la radioterapia tiene un rol fundamental para el tratamiento de las metástasis por cáncer diferenciado de tiroides, ya sea a título ablativo con técnicas de SBRT o a título paliativo con técnicas convencionales (8) Además, se vienen desarrollando estudios que asocien el rol de la radioterapia con los inhibidores de la tirosina-cinasa para definir algún beneficio en lo que es respuesta al tratamiento del tejido tumoral (5).

El seguimiento ha de incluir la exploración física, la determinación de las hormonas tiroideas (tiroglobulina, tirotropina, anticuerpos antitiroideos) y una ecografía cervical cada 6-12 meses. A día de hoy, no hay consenso en cuanto a la periodicidad de la gammagrafía con yodo, que se realiza en aquellos pacientes que hayan recibido tratamiento con I131. La tomografía por emisión de positrones puede ser útil en casos de tumores no captantes de yodo (22).

## **2.3. Definiciones de términos básicos**

**2.3.1 Cáncer diferenciado de tiroides:** Es el grupo de histologías favorables del cáncer de tiroides, que no han presentado proceso de dediferenciación ni alteración en su estructura celular, pero que si presentan nivel de proliferación neoplásico. Incluye los tipos papilar, folicular y de células de Hurthle.

**2.3.2 Cáncer de tiroides localizado:** Estado en el cual la enfermedad solo se encuentra dentro de la glándula tiroides

**2.3.3 Cáncer de tiroides localmente avanzado:** Estado en el cual la enfermedad se encuentra por fuera de la glándula tiroides, e infiltra tejidos vecinos y/o ganglios linfáticos.

**2.3.4 Enfermedad microscópica residual:** Restos de tumor dejados luego de una cirugía que solo se evidencian mediante microscopía.

**2.3.5 Enfermedad macroscópica residual:** Restos de tumor dejados luego de una cirugía que se evidencian de forma macroscópica en el acto quirúrgico o a simple vista.

**2.3.6 Iodo radioactivo:** Isotopo 131 del elemento químico Iodo utilizado en el tratamiento del cáncer de tiroides.

**2.3.7 Metástasis a distancia:** Se refiere al cáncer que se ha diseminado desde el tumor original (primario) hasta órganos o nódulos linfáticos lejanos. También se conoce como cáncer distante.

**2.3.8 Radioterapia:** Es un tratamiento basado en el empleo de radiaciones ionizantes. Forma parte de los pilares de tratamiento contra distintos tipos de cáncer.

**2.3.9. Resonancia magnética:** Es un análisis seguro e indoloro en el cual se utiliza un campo magnético y ondas de radio para obtener imágenes detalladas de los órganos y las estructuras del cuerpo.

**2.3.10 Sobrevida global:** Tiempo transcurrido desde el diagnóstico o desde el inicio del tratamiento del paciente con cierta enfermedad hasta su muerte.

**2.3.11 Sobrevida libre de enfermedad:** Tiempo transcurrido después de una respuesta completa al tratamiento para cierta enfermedad hasta la evidencia de una recaída o recurrencia de la misma enfermedad.

**2.3.12 Supervivencia sin progresión:** Período de tiempo durante el tratamiento y después del mismo en que el paciente de una enfermedad, como el cáncer, permanece vivo y la enfermedad no empeora.

**2.3.13 Tratamiento adyuvante:** Tratamiento oncológico de cualquier tipo utilizado posterior a una cirugía o cualquier otro tipo de tratamiento primario.

**2.3.14 Tratamiento primario:** Tratamiento oncológico de cualquier tipo utilizado de primera intención en una enfermedad específica. También se le puede considerar como tratamiento de elección.

**2.3.15 Tiroglobulina:** Forma que toma la hormona tiroidea cuando se almacena en las células de la tiroides. Si se extirpó la tiroides, no debe aparecer tiroglobulina en las pruebas.

## CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

### 3.1 Formulación de la Hipótesis

#### 3.1.1 Hipótesis nula:

El uso de la radioterapia externa en el manejo de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides no influye en los resultados de supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad, control local y locorregional de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides operado. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins 2012 – 2016.

#### 3.1.2 Hipótesis alterna

El uso de la radioterapia externa en el manejo de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides si influye en los resultados de supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad, control local y loco regional de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides operado. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins 2012 – 2016.

### 3.2 Variables y su operacionalización

| Variables | Definición conceptual       | Tipo por su naturaleza | Indicador específico / dimensiones | Escala de medición   | Categorías y sus Valores   | Medio de verificación                    |
|-----------|-----------------------------|------------------------|------------------------------------|----------------------|--|--|
| Edad      | Número de años cumplidos    | cuantitativa           | Años cumplidos                     | Ordinal<br><br>Razón | 1. Menores de 45 años<br>2. De 45 a 60 años<br>3. Mayores de 60 años<br><br>De 0 a 110 | DNI del paciente                         |
| Sexo      | Definición sexual biológica | cualitativa            | Sexo al nacer                      | nominal              | 1. Hombre<br>2. Mujer  | Historia clínica<br>Ficha de tratamiento |

|                               |  |              |   |          |   |  |
|-------------------------------|--|--------------|---|----------|---|--|
| Radioterapia externa          | Tratamiento con radiación ionizante                              | cualitativa  | Tratamiento recibido                        | nominal  | 1. Sí<br>2. No  | Historias clínicas<br>Fichas de tratamiento          |
| Dosis de radioterapia externa | Valor en Grays (gy) de la radiación recibida                     | cuantitativa | Cantidad de radiación recibida              | ordinal  | 1. Dosis de 50 a 60 gy<br>2. Dosis mayores de 60gy  | Fichas de tratamiento                                |
| Etapa clínica                 | Estado del debut de la enfermedad                                | cualitativa  | Estadio clínico al debut                    | ordinal  | 1. Estadio clínico I<br>2. Estadio clínico II<br>3. Estadio clínico III<br>4. Estadio clínico IV        | Historia clínica                                     |
| Estado del Tumor              | Estado del tumor de acuerdo al TNM                               | cualitativa  | Estado del tumor primario                   | ordinal  | 1. T1<br>2. T2<br>3. T3<br>4. T4  | Historias clínicas                                   |
| Invasión local                | Estado de enfermedad en el área primaria                         | cualitativa  | Extensión de enfermedad al debut            | nominal  | 1. Localizado<br>2. Localmente avanzado   | Historia clínica                                     |
| Compromiso ganglionar         | Invasión del cáncer a ganglios linfáticos                        | cualitativa  | Ganglios positivos para enfermedad          | nominal  | 1. Sí<br>2. No  | Historia clínica                                     |
| Metástasis a distancia        | Evidencia de cáncer en otra parte del cuerpo además del primario | cualitativa  | Enfermedad a distancia                      | Nominal  | 1. Sí<br>2. No  | Historia clínica                                     |
| Adyuvancia con radioiodo      | Administración de radioiodo luego de la cirugía                  | Cualitativa  | Tratamiento recibido de radioiodo           | Nominal  | 1. Sí<br>2. No  | Historia clínica                                     |
| Enfermedad residual           | Enfermedad en el área primaria luego de la cirugía               | Cualitativa  | Evidencia de enfermedad luego de la cirugía | Ordinal  | 1. No enfermedad residual<br>2. Enfermedad residual microscópica<br>3. Enfermedad residual macroscópica | Reporte operatorio<br>Reporte de anatomía patológica |
| Evento                        | Suceso luego del tratamiento                                     | cualitativa  | Suceso ocurrido                             | nominal  | 1. recurrencia<br>2. Muerte   | Historias clínicas                                   |
| sobrevivida                   | Tiempo de vida luego del diagnóstico                             | cuantitativa | Tiempo desde el diagnóstico hasta la muerte | continua | Tiempo en meses   | Historias clínicas                                   |

## **CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA**

### **4.1 Tipos y diseño**

De enfoque cuantitativo. Según la intervención del investigador, es un estudio observacional; según el alcance, analítico de casos y controles; según el número de mediciones de las variables de estudio, longitudinal; según el momento de recolección de recolección de datos, retrospectivo.

### **4.2 Diseño muestral**

#### **Población universo:**

Pacientes con diagnóstico de cáncer de tiroides diferenciado operado del Hospital Edgardo Rebagliati, en el periodo 2012 al 2016.

#### **Población estudio:**

Pacientes con diagnóstico de cáncer de tiroides diferenciado operado del Hospital Edgardo Rebagliati, que hayan recibido radioterapia adyuvante en el periodo 2012 al 2016.

#### **Tamaño de la muestra:**

Es un estudio de tipo censal, el tamaño de la muestra es toda la población de estudio definida previamente para los casos.



### **Muestreo o selección de muestra:**

El tipo de selección de muestra es no probabilístico por conveniencia, seleccionando a todos los casos de la población de estudio, y a dos controles por cada caso según las características similares a los casos a juicio del investigador.

### **Criterios de selección**

#### **Definición de casos**

- a. Pacientes con diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides operados.
- b. Pacientes con diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides que hayan recibido radioterapia adyuvante en el servicio de radioterapia del HNERM.
- c. Pacientes con diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides confirmado por anatomía patológica en Hospital Edgardo Rebagliati.
- d. Pacientes mayores de 18 años.

#### **Definición de controles**

- a. Pacientes con similares características a los casos que no hayan recibido radioterapia externa adyuvante.

### **4.3 Técnicas y procedimientos de recolección de datos**

Los datos serán recolectados de las historias clínicas a través de la ficha de recolección de datos. Una vez realizada la recolección se procederá a llenar con ellos la base de datos previamente elaborada de acuerdo a la categorización de variables adjunta. Tendremos en todo momento la ayuda de la historia clínica del paciente para corroborar los últimos controles, así como para añadir datos que faltaran en la ficha del paciente.

#### **4.4 Procesamiento y análisis de datos**

El procesamiento de los datos se hará por medio del programa SPSS para Windows versión 17. Se aplicará la prueba de Chi cuadrado para buscar si existe diferencia estadísticamente significativa entre los resultados encontrados para variables cualitativas. Además de ello se realizará el análisis de la variable principal que es radioterapia externa en correspondencia a sobrevida global y control local.

#### **4.5 Aspectos éticos**

Durante la elaboración del proyecto se evaluará algunos puntos para garantizar mediante su cumplimiento el respeto por las implicancias que se derivan de la manipulación de información personal que se encuentra en las historias clínicas a estudiar.

Dentro de la evaluación beneficio-riesgo para los sujetos de investigación, los sujetos que se encuentren comprendidos en el proceso de nuestra investigación serán beneficiados por las conclusiones que se deriven del análisis e información obtenida de sus historias clínicas. No se considera necesario una hoja de consentimiento informado para los pacientes que se definan como caso o control debido a que solo se realizará manejo estadístico de la información recabada en las historias clínicas.

Además, será solicitado el consentimiento de autoridades del hospital mediante el envío del proyecto e información de nuestras actividades al comité de ética del HNERM. Una vez finalizado el estudio se entregarán conclusiones a las jefaturas de los departamentos involucrados lo cual redundará en la calidad de los servicios que este brinda. La confidencialidad de los datos obtenidos será de absoluta responsabilidad de los investigadores, razón por la cual se manipulará las historias clínicas con siglas o número de historias clínicas.

## CRONOGRAMA

| PASOS                                     | 2019 |      |       |      |      |      |      |       | 2020 |      |      |       |
|---|------|------|-------|------|------|------|------|-------|------|------|------|-------|
|   | May  | Juni | Julio | Agot | Sept | Octu | Novi | Dicie | Ener | Febr | Marz | Abril |
| Redacción final del proyecto              | X    | X    |       |      |      |      |      |       |      |      |      |       |
| Aprobación del proyecto                   |      | X    |       |      |      |      |      |       |      |      |      |       |
| Recolección de datos                      |      |      | X     | X    | X    |      |      |       |      |      |      |       |
| Análisis y procesamiento de datos         |      |      |       |      | X    | X    | X    |       |      |      |      |       |
| Elaboración de informe final              |      |      |       |      |      |      | X    | X     |      |      |      |       |
| Correcciones del trabajo de investigación |      |      |       |      |      |      |      |       | X    | X    |      |       |
| Aprobación del trabajo de investigación   |      |      |       |      |      |      |      |       |      | X    |      |       |
| Publicación del artículo científico       |      |      |       |      |      |      |      |       |      |      | X    | X     |

## PRESUPUESTO

Todos los gastos generados por la elaboración de este trabajo de investigación serán asumidos única y exclusivamente por el investigador

| n.º   | Descripción del bien o servicio | Unidad de medida | Cantidad | Costo Unitario | Total |
|-------|---------------------------------|------------------|----------|----------------|-------|
| 1     | Computadora                     | Unidad           | 1        | 550 dólares    | 2000  |
| 2     | Antivirus                       | Unidad           | 1        | 150            | 150   |
| 3     | Office                          | Unidad           | 1        | 150            | 150   |
| 4     | Impresora Multifunción          | Unidad           | 1        | 700            | 700   |
| 5     | Pago Estadístico                | Unidad           | 1        | 1000           | 1000  |
| 6     | USB                             | Unidad           | 1        | 30             | 30    |
| 7     | Hojas bond                      | Millar           | 2        | 30             | 30    |
| 8     | Lapiceros                       | Unidad           | 10       | 2              | 20    |
| 9     | Lápiz                           | Unidad           | 10       | 0.5            | 5     |
| 10    | Regla                           | Unidad           | 05       | 2              | 10    |
| 11    | Resaltador                      | Unidad           | 5        | 3              | 15    |
| 12    | corrector                       | Unidad           | 3        | 3              | 9     |
| 13    | borrador                        | Unidad           | 5        | 1              | 5     |
| 14    | Copias                          | Unidad           | 10000    | 0.1            | 100   |
| Total |                                 |                  |          |                | 4224  |

## FUENTES DE INFORMACIÓN

1. American joint committees On Cancer. AJCC Cancer Staging Manual. 8<sup>th</sup> edition. Chicago Il. Ed Springer. 2017
2. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid. 2016. Volume 26 (1): 1-133
3. Ministerio de Salud. Dirección general de Epidemiología. Análisis de la Situación del Cáncer en el Perú 2013. Primera Edición. Lima Perú. Biblioteca Nacional Del Perú. Noviembre 2013
4. EsSalud.gob.pe. Lima Perú 29 de mayo 2018. [Internet] [Citado el 15 de abril del 2018]. Recuperado a partir de: <http://www.essalud.gob.pe/essalud-rebagliati-recibe-cada-ano-120-pacientes-nuevos-con-cancer-de-tiroides>
5. K. Alok Pathak • Richard W. Nason Janice L. Pasioka. Management of Thyroid Cancer, Special Considerations, 1st edition. New York. Ed Springer, 2015.
6. Powell C, Newbold K, Harrington KJ, Bhide SA, Nutting CM. 2010 External Beam Radiotherapy for Differentiated Thyroid Cancer. Clinical Oncology 2010 (22) 456–463.
7. Kiess, AP, Agrawal N, Brierley JD, Duvvuri U, Ferris RL, Genden E, et al. 2015. External-beam radiotherapy for differentiated thyroid cancer locoregional control: A statement of the American Head and Neck Society. HEAD & NECK 2015. Wiley Online Library. DOI 10.1002/hed.24357
8. Mancino AT, Kim LT. Management of Differentiated Thyroid Cancer. 1st edition. New York Springer, 2017.
9. Besic, N., Dremelj, M., & Pilko, G. (2018). Locoregional disease control after external beam radiotherapy in 91 patients with differentiated thyroid carcinoma and pT4 tumor stage - a single institution experience, Radiology and Oncology, 52(4), 453-460.

10. Tan S, Amit M, Bonnsripitayanon M, Cabanillas M, et al. Adjuvant External Beam Radiotherapy in Locally Advanced Differentiated Thyroid Cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. Published online November 2, 2017.
11. Terezakis SA, Lee KS, Ghossein RA, et al. Role of external beam radiotherapy in patients with advanced or recurrent nonanaplastic thyroid cancer: Memorial Sloan–Kettering Cancer Center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:795–801.
12. Schwartz DL, Lobo MJ, Ang KK, et al. Postoperative external beam radiotherapy for differentiated thyroid cancer: outcomes and morbidity with conformal treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:1083–1091.
13. Biermann M, Pixberg M, Riemann B, et al. Clinical outcomes of adjuvant external beam radiotherapy for differentiated thyroid cancer—results after 874 patient-years of follow-up in the MSDS-trial. *Nuklearmedizin*. 2009;48:89–98; quiz N15.
14. Keum KC, Suh YG, Koom WS, et al. The role of postoperative external beam radiotherapy in the management of patients with papillary thyroid cancer invading the trachea. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:474–480.
15. Chow SM, Yau S, Kwan CK, Poon PC, Law SC. Local and regional control in patients with papillary thyroid carcinoma: specific indications of external radiotherapy and radioactive iodine according to T and N categories in AJCC 6th edition. *Endocr Relat Cancer* 2006;13:1159–1172.
16. Meadows et al. External beam radiotherapy for differentiated thyroid cancer. *Am J Otolaryngol*. 2006 Jan-Feb;27(1):24-8.
17. Tsang RW, Brierley JD, Simpson WJ, et al. The effects of surgery, radioiodine, and external radiation therapy on the clinical outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer*. 1998;82:375–88.
18. Brierley J, Tsang R, Panzarella T, Bana N. Prognostic factors and the effect of treatment with radioactive iodine and external beam radiation on patients with differentiated thyroid cancer seen at a single institution over 40 years. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63:418–427.

19. Farahati J, Reiners C, Stuschke M, et al. Differentiated thyroid cancer. Impact of adjuvant external radiotherapy in patients with perithyroidal tumor infiltration (stage pT4). *Cancer* 1996;77:172–180.
20. Kim TH, Yang DS, Jung KY, Kim CY, Choi MS. Value of external irradiation for locally advanced papillary thyroid cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:1006–1012.
21. Kim TH, Ki-Wook C, You JL, Chan SP, Eun KL et al. The effect of external beam radiotherapy volume on locoregional control in patients with locoregionally advanced or recurrent nonanaplastic thyroid cancer. *J Radiation Oncology* 2010, 5:69
22. Sáez-Bravo ML, Carmona R, Lara P. Cáncer de Tiroides. Sociedad Española de Oncología Radioterápica. Manual práctico de oncología radioterápica. Primera Edición. Madrid: Abbvie; 2014. P. 58 – 63.
23. Iribarren C, Haselkorn T, Tekawa IS, et al.: Cohort study of thyroid cancer in a San Francisco Bay area population. *Int J Cancer* 93 (5): 745-50, 2001.
24. Shah JP, Loree TR, Dharker D, et al.: Prognostic factors in differentiated carcinoma of the thyroid gland. *Am J Surg* 164 (6): 658-61, 1992.
25. Andersen PE, Kinsella J, Loree TR, et al.: Differentiated carcinoma of the thyroid with extrathyroidal extension. *Am J Surg* 170 (5): 467-70, 1995.
26. Cunningham DK, Yao KA, Turner RR, et al.: Sentinel lymph node biopsy for papillary thyroid cancer: 12 years of experience at a single institution. *Ann Surg Oncol* 17 (11): 2970-5, 2010.
27. Sanders LE, Cady B: Differentiated thyroid cancer: reexamination of risk groups and outcome of treatment. *Arch Surg* 133 (4): 419-25, 1998.
28. Mazzaferri EL: Treating differentiated thyroid carcinoma: where do we draw the line? *Mayo Clin Proc* 66 (1): 105-11, 1991.
29. Nixon IJ, Kuk D, Wreesmann V, et al.: Defining a Valid Age Cutoff in Staging of Well-Differentiated Thyroid Cancer. *Ann Surg Oncol* 23 (2): 410-5, 2016.
30. Nixon IJ, Wang LY, Migliacci JC, et al.: An International Multi-Institutional Validation of Age 55 Years as a Cutoff for Risk Stratification in the

AJCC/UICC Staging System for Well-Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 26 (3): 373-80, 2016.

31. Carling T, Udelsman R: Thyroid tumors. In: DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA: *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 9th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2011, pp 1457-72.
32. Haigh PI, Urbach DR: The treatment and prognosis of Hürthle cell follicular thyroid carcinoma compared with its non-Hürthle cell counterpart. *Surgery* 138 (6): 1152-7; discussion 1157-8, 2005.
33. Edis AJ: Surgical treatment for thyroid cancer. *Surg Clin North Am* 57 (3): 533-42, 1977.
34. Mazzaferri EL, Jhiang SM: Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 97 (5): 418-28, 1994.
35. Cooper DS, Specker B, Ho M, et al.: Thyrotropin suppression and disease progression in patients with differentiated thyroid cancer: results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry. *Thyroid* 8 (9): 737-44, 1998.



## ANEXOS:

### ANEXO n.º 1. Matriz de consistencia

| Título de la investigación  | Pregunta de la investigación   | Objetivos de la investigación  | Hipótesis   | Tipo y diseño de estudio   | Población de estudio y procesamiento de datos  | Instrumento de recolección de datos                  |
|---|--|--|---|--|--|--|
| <b>Radioterapia externa en el cáncer diferenciado de tiroides. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins 2012-2016</b> | ¿En qué medida el uso de radioterapia externa influye en el manejo del cáncer diferenciado de tiroides en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins 2012 – 2016? | <p>Evaluar la influencia del uso de radioterapia externa en el manejo del cáncer diferenciado de tiroides en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins 2012 – 2016.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Determinar el grado de respuesta al tratamiento de radioterapia de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides operado.</li> <li>Precisar el tiempo libre de enfermedad y la supervivencia global en los pacientes tratados con radioterapia.</li> <li>Determinar el grado de recurrencia loco regional, metástasis a distancia y muerte por causa específica en los pacientes</li> </ol> | El uso de radioterapia externa sí influye en el manejo del cáncer diferenciado de tiroides en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins 2012– 2016. | De enfoque cuantitativo. Según la intervención del investigador, es un estudio observacional; según el alcance, analítico de casos y controles; según el número de mediciones de las variables de estudio, longitudinal; según el momento de recolección de recolección de datos, retrospectivo. | <p><b>Población de estudio:</b><br/>Pacientes con diagnóstico de cáncer de tiroides diferenciado operado del Hospital Edgardo Rebagliati, que hayan recibido radioterapia adyuvante en el periodo 2012 al 2016.</p> <p><b>Tamaño de la muestra:</b><br/>Es un estudio de tipo censal, la muestra es toda la población de estudio.</p> <p><b>Muestreo o selección de muestra:</b><br/>El tipo de selección de muestra es no probabilístico por conveniencia, seleccionando a todos los casos de la población de estudio, y a dos controles por cada caso según las características similares a los casos a juicio del investigador.</p> <p><b>Procesamiento de datos:</b><br/>Programa SPSS para Windows versión 17.<br/>Se aplicará la prueba de Chi cuadrado para</p> | Historias clínicas<br>Ficha de recolección de datos. |

|  |  |                            |  |  |  |  |
|--|--|----------------------------|--|--|--|--|
|  |  | tratados con radioterapia. |  |  | buscar si existe diferencia estadísticamente significativa entre los resultados encontrados para variables cualitativas. |  |
|--|--|----------------------------|--|--|--|--|

ANEXO n.º 2. Instrumento de recolección de datos

|                                      |  |
|--------------------------------------|--|
| <b>Código de historia clínica</b>    |  |
| <b>Edad</b>                          |  |
| <b>Sexo</b>                          |  |
| <b>Radioterapia externa</b>          |  |
| <b>Dosis de radioterapia externa</b> |  |
| <b>Etapa clínica</b>                 |  |
| <b>Estado del tumor</b>              |  |
| <b>Invasión local</b>                |  |
| <b>Compromiso ganglionar</b>         |  |
| <b>Metástasis a distancia</b>        |  |
| <b>Adyuvancia con radio iodo</b>     |  |
| <b>Enfermedad residual</b>           |  |
| <b>Evento</b>                        |  |
| <b>Sobrevida</b>                     |  |

### ANEXO n.º 3. Tabla de codificación de variables

| Variables                     | Categorías y sus valores   |
|-------------------------------|--|
| Edad                          | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Menores de 45 años</li> <li>2. De 45 a 60 años</li> <li>3. Mayores de 60 años</li> </ol>   |
| Sexo                          | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hombre</li> <li>2. Mujer</li> </ol>  |
| Radioterapia externa          | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sí</li> <li>2. No</li> </ol>   |
| Dosis de radioterapia externa | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dosis de 50 a 60 gy</li> <li>2. Dosis mayores de 60gy</li> </ol>   |
| Etapa clínica                 | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Estadio clínico I</li> <li>2. Estadio clínico II</li> <li>3. Estadio clínico III</li> <li>4. Estadio clínico IV</li> </ol>               |
| Estado del Tumor              | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. T1</li> <li>2. T2</li> <li>3. T3</li> <li>4. T4</li> </ol>   |
| Invasión local                | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Localizado</li> <li>2. Localmente avanzado</li> </ol>  |
| Compromiso ganglionar         | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sí</li> <li>2. No</li> </ol>   |
| Metástasis a distancia        | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sí</li> <li>2. No</li> </ol>   |
| Adyuvancia con radio yodo     | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sí</li> <li>2. No</li> </ol>   |
| Enfermedad residual           | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. No enfermedad residual</li> <li>2. Enfermedad residual microscópica</li> <li>3. Enfermedad residual macroscópica</li> </ol>              |
| Evento                        | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Recurrencia</li> <li>2. Muerte</li> </ol>  |
| Sobrevida                     | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Vivo sin enfermedad</li> <li>2. Vivo con enfermedad</li> <li>3. Fallecido por enfermedad</li> <li>4. Fallecido por otra causa</li> </ol> |