



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA NUCLEAR

“EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO CON YODO
RADIOACTIVO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON METÁSTASIS PULMONAR POR CÁNCER
DE TIROIDES EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS EN LOS AÑOS
2013 AL 2018”

Nombre del Autor: TESSY SHIRLEY TAIRO CERRON

Nombre del Asesor: ROSSANA ELVIRA MORALES GUZMAN BARRON

LIMA – PERÚ

2020

1. RESUMEN

El cáncer diferenciado de tiroides (DTC) en la población menor de 18 años es una enfermedad relativamente rara, representa el 1.4-2 % de todas las neoplasias malignas pediátricas, con una tasa de incidencia estandarizada en Perú de 0.4 por 100,000, y con mayor prevalencia en adolescentes a predominio del sexo femenino. Debutan con metástasis a ganglios linfáticos regionales y a distancia, 25% a los pulmones con un predominio del patrón micronodular. Afortunadamente, el DCT muestra una ávida absorción del yodo radioactivo (I-131), con un excelente pronóstico cuando se administra el tratamiento adecuado. No existen estudios prospectivos claros sobre el manejo, la American Thyroid Association (ATA) aborda una serie de pautas; sin embargo, quedan muchas preguntas abiertas sobre el manejo óptimo. / El objetivo es valorar la efectividad del tratamiento con I-131 en pacientes con metástasis pulmonar por DTC en el Departamento de Medicina Nuclear del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante el periodo 2013 al 2018, evaluando la respuesta al tratamiento mediante imágenes (rastreo post terapia, tomografía computarizada y/o radiografía de tórax) y con marcadores bioquímicos de la enfermedad (TSH, Tg, TgAb). / Materiales y métodos: es un estudio observacional transversal retrospectivo; se revisará las historias clínicas de los pacientes seleccionados. Se realizará un análisis descriptivo mediante la obtención de las frecuencias absolutas y relativas de las variables cualitativas, de igual forma se utilizará el programa estadístico SPSS 25.0 para el cálculo de la media \pm desviación estándar y moda del estudio.

Palabras claves: pediatría, metástasis pulmonar, yodo radioactivo (I-131), cáncer diferenciado de tiroides.

2. INTRODUCCIÓN

El cáncer diferenciado de tiroides (DTC) en la población menor de 18 años es una enfermedad relativamente rara, representa el 1.4-2 % de todas las neoplasias malignas pediátricas. En el año 2018, GLOBOCAN reportó 1364 nuevos casos (13.9%) y 6 muertes (1.4%) en América Latina y el Caribe, a diferencia de la población asiática, en los que se presentaron 5062 nuevos casos (51%) y 393 muertes (92.9%). En Perú la tasa de incidencia estandarizada fue de 0.4 por 100000 a predominio del sexo femenino, siendo el séptimo u octavo más frecuente en la edad pediátrica. El DTC está aumentando anualmente; se ha triplicado en los últimos 30 años en todos los grupos de edad (1) (2)

El DTC no muestra relación con el género en niños pre-púberes. Sin embargo, con el aumento de la edad, la incidencia también aumenta, especialmente en los adolescentes jóvenes que son 10 veces más que en niños pequeños, con una relación del sexo femenino sobre el masculino de 5:1. (2)

El DTC en pediatría presenta grandes diferencias en la fisiopatología, la clínica y un excelente pronóstico a largo plazo, en comparación con el cáncer de tiroides en adultos. En la literatura no existen pautas claras acerca de su manejo. Afortunadamente el DTC muestra avidez por la absorción de yodo radioactivo (I-131), siendo el tratamiento de elección, debido a la presencia del simportador sodio-yodo (NIS) en las células tiroideas, que permite que el I-131 llegue a la zona de tratamiento, provocando la muerte celular por emisión de partículas beta; como resultado, el pronóstico es excelente cuando se administra el tratamiento adecuado y oportuno. Sin embargo, cuando se presenta metástasis a distancia, la calidad de vida y la supervivencia del paciente se ven afectadas. (2) (3) (4) (5)

En pediatría se manifiesta casi en un 90% como cáncer papilar de tiroides (PTC) y menos del 10% como cáncer folicular de tiroides (FTC). El PTC con frecuencia es multifocal y bilateral, se presenta con sus variantes histológicas: esclerosante clásico, sólido, folicular y difuso. El FTC es unifocal y más propenso a dar metástasis hematógena, pero es menos agresivo que el PTC; su prevalencia es mayor en adolescentes. (6) (7)

Los niños en su mayoría debutan con metástasis ganglionar locoregional y a distancia; aproximadamente 20 a 30 % se da en pulmones de manera diseminada o miliar, siendo clasificados como estadio clínico II según la American Joint Committee on Cancer (AJCC 2017) y como un alto riesgo según la American Thyroid Association (ATA 2015). Las metástasis pulmonares generalmente solo se hacen evidentes después del tratamiento con I-131, ya que generalmente no son visibles cuando se utilizan técnicas de imagen morfológica como rayos X o tomografía computarizada (CT). (2) (8)

En pediatría se recomienda la terapia con I-131 en metástasis a distancia, considerando cuidadosamente los riesgos y beneficios relativos y la agresividad de la presentación clínica después de la cirugía (tiroidectomía total ± disección ganglionar cervical). El I-131 podría estar asociado con un aumento en la morbilidad y mortalidad general, debido a que es una población muy sensible a la radiación, especialmente los pacientes menores a 5 años. (2) (9)

Si bien no existen estudios prospectivos claros acerca de la dosis y la frecuencia del tratamiento con I-131 en metástasis pulmonar, la ATA 2015 ha desarrollado pautas en el manejo de niños con DTC. La dosis se puede ajustar según el peso o el área de superficie corporal (SC); otros consideran solamente el peso corporal, con dosis que va desde 37-55.5MBq/kg (1.0–1.5mCi/kg) hasta 99.9MBq/kg (2,7mCi/kg). En términos generales, un niño de 15 años puede requerir cinco sextos de la actividad adulta, un niño de 10 años, la mitad de la actividad adulta y un niño de 5 años, solo un tercio, para extensión similar de la enfermedad. También se puede usar la dosimetría de cuerpo entero para calcular la mayor actividad de I-131, de modo que la actividad absorbida en la sangre no exceda los 200rads (cGy) y que la retención de todo el cuerpo 48 horas después de la administración no exceda 2.96GBq (80mCi). (2) (10) (11)

La valoración de la respuesta al tratamiento con I-131 se clasifica como; respuesta excelente, respuesta indeterminada, respuesta bioquímica incompleta y respuesta estructural incompleta. La ATA pediátrica recomienda un seguimiento mayor a doce meses con imágenes (CT de tórax, rastreo de tejido tiroideo, ecografía cervical) y marcadores bioquímicos tumorales (TSH: Hormona estimulante de la tiroides, Tg: Tiroglobulina y TgAb: Anticuerpos antitiroglobulina). Si existe respuesta a la terapia previa con I-131 o las imágenes salen positivas, se puede considerar administrar una segunda dosis de I-131, individualizando al paciente. En el seguimiento algunos expertos recomiendan la supresión inicial de TSH a <0.1mUI/L seguido de relajación a 0.5mUI/L después de la remisión de DTC. (2) (4) (12) (13) (14)

La remisión completa de las metástasis pulmonares se da en aquellos con enfermedad microscópica y de pequeño volumen. Otros desarrollan enfermedad persistente, aunque estable después de la terapia con I-131 (30 a 45%); esto se asocia con una supervivencia libre de progresión más favorable que en adultos. La eficacia exacta de tratamiento con I-131 para las metástasis pulmonares no ha sido constante, la respuesta y tasas varían ampliamente entre los estudios (rango, 10-90%). (2) (15) (16) (17) (18)

Alzharani y colaboradores reportaron 20 pacientes, de los cuales 80% tuvieron micrometástasis pulmonar; tres (15%) tenían metástasis visualizadas solo en el rastreo postterapia y no en la tomografía, 16 (80%) tenían micrometástasis y uno (5%), tenía macrometástasis. El patrón pulmonar en todos los casos fue bilateral generalizado. La mediana de la dosis acumulada fue de 317mCi (rango 109 a 682mCi). Ningún paciente tuvo una respuesta completa después de la terapia con I-131. 19 pacientes se mantuvieron estables, con una respuesta bioquímica incompleta y el paciente con patrón de macrometástasis falleció. (8)

Una revisión sistémica de 9 artículos que incluyó 112 pacientes con metástasis pulmonar, indica que, después de la terapia con I-131: 47.32% dieron como resultado una respuesta completa, 38.39% una respuesta parcial y 14.29% sin respuesta de enfermedad. Los no respondedores recibieron las dosis más altas de I-131 y los respondedores completos recibieron una dosis más alta que los respondedores parciales. La tasa de mortalidad específica por enfermedad fue del 2.68%, la supervivencia de 97.32%. Un paciente presentó una segunda neoplasia maligna primaria y uno de cada 11 pacientes estudiados experimentó fibrosis por radiación. (19)

Wang y colaboradores refieren que la eficacia de la terapia con I-131 para las metástasis pulmonares está influenciada por muchos factores; el sexo, el tamaño del nódulo pulmonar, la edad (los jóvenes presentaron mejor respuesta que los adultos), el nivel de Tg en el diagnóstico y la ausencia o presencia de metástasis distantes extrapulmonares, además reportaron una tasa de efectividad global del 72,5%, las tasas de respuesta completa, respuesta parcial y ninguna respuesta fueron del 20%, 52.5% y 27.5% respectivamente (15). En un metaanálisis de adultos, el tratamiento con I-131 fue efectivo en pacientes menores de 40 años con metástasis pulmonar por DTC, y la tasa efectiva total de los estudios fue variada de 37.5 a 96.8%. (5)

Los efectos secundarios después de la administración de I-131 pueden ser tempranos como: náuseas y vómitos (30%, más en niños pequeños), dolor en la región cervical, sialoadenitis, epífora, disgeusia, caries dental, xerostomía, tiroiditis, gastritis y disfunción gonadal (oligospermia 20-73% y amenorrea 20-27%, siendo más vulnerables los post-púberes), también puede haber una supresión de la médula ósea temporal (generalmente se normalizan a los 60 días). Los efectos tardíos pueden ser: fibrosis pulmonar (se observó con dosis mayores de 80mCi), mielosupresión o tumores secundarios como leucemias (con dosis mayores a 200-300 mCi). Muchos de los efectos adversos se resuelven espontáneamente, o pueden requerir tratamiento sintomático, pero con dosis altas de I-131 pueden ser definitivas si no se maneja adecuadamente; más aún en pacientes con metástasis pulmonar, que muchas veces requieren dosis repetidas de yodo radioactivo en su tratamiento. (2) (20) (21) (22) (23)

Marti y colaboradores, en un total de 3637 pacientes pediátricos y adultos jóvenes, refieren que el riesgo relativo de una segunda neoplasia maligna primaria (glándulas salivales, leucemias y renal) fue significativamente elevado a los 10 años de seguimiento (razón de incidencia estandarizada = 1.42); el riesgo fue mayor para desarrollar carcinoma de glándulas salivares (razón de incidencia estandarizada = 34.12, $p = 0.0007$). (20)

Reiners y colaboradores, estudiaron el resultado del cáncer de tiroides después de una mediana de seguimiento de 11.3 años en una cohorte seleccionada, en 234 niños y adolescentes bielorrusos expuestos a radiación en Chernobyl, sometidos a terapia con I-131 en Alemania. 69 pacientes presentaron metástasis pulmonar, recibieron una dosis mediana acumulada de 16.9 GBq, correspondiente a 368 MBq/kg. El efecto secundario observado fue fibrosis pulmonar en cinco pacientes (7,2%) con metástasis pulmonares diseminadas, evidenciadas por estudios funcionales y tomografía computarizada. (9)

3. OBJETIVOS

a. GENERAL

Evaluar la efectividad del tratamiento con yodo radioactivo (I-131), en pacientes pediátricos con metástasis pulmonar por cáncer de tiroides, que acudieron al Departamento de Medicina Nuclear del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante el periodo 2013-2018.

b. ESPECÍFICOS

- Identificar los pacientes pediátricos con diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides en el periodo 2013-2018.
- Identificar el diagnóstico de metástasis pulmonar por cáncer de tiroides antes o después del tratamiento con I-131.
- Identificar cual es el tipo histológico más frecuente de cáncer diferenciado de tiroides en la población pediátrica estudiada, así como sus características de anatomía patológica.
- Evaluar la respuesta al tratamiento en función de los niveles de marcadores tumorales (TSH, Tg y TgAb) e imágenes (radiografía y/o tomografía computarizada de tórax y/o rastreo de tejido tiroideo); obtenidas un año después de la primera administración de I-131 y la evaluación a largo plazo.
- Evaluar los efectos secundarios agudos o crónicos después de la administración de I-131, en esta población de estudio.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

a. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN: Este es un estudio de tipo: Observacional – Transversal – Descriptivo – Retrospectivo.

b. POBLACIÓN Y MUESTRA

Se realizará en el Departamento de Medicina Nuclear del INEN. Los datos serán obtenidos de las historias clínicas de la institución previa autorización, entre enero del 2013 y diciembre del 2018, con un intervalo de confianza de 95%, mediante un muestreo no aleatorizado, por conveniencia, con los siguientes criterios de selección:

I. Criterios de Inclusión

- Paciente admitido en el Departamento de Medicina Nuclear del INEN durante el periodo 2013 al 2018.
- Paciente menor o igual a 18 años.
- Paciente con el diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides
- Paciente con metástasis pulmonar pre o post tratamiento con yodo radioactivo.

II. Criterios de Exclusión

- Paciente mayor de 18 años.
- Historias clínicas incompletas.

c. DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES

Se recabarán datos sobre: edad, sexo, anatomía patológica del tumor tiroideo (tipo histológico, tamaño, invasión capsular, invasión vascular, invasión linfática, extensión extratiroidea, ganglios linfáticos comprometidos), dosis administrada de I-131 (mCi o MBq) y el número de terapias recibidas (dosis

acumulada), las características de la metástasis pulmonar, los marcadores tumorales tiroideos pre-tratamiento y post-tratamiento (TSH, Tg, TgAb), la respuesta a la terapia con I-131 después de la primera terapia y a largo plazo, así como sus efectos secundarios agudos y crónicos. **Ver Anexo nro. 1**

- El yodo radioactivo (I-131), es un isótopo de yodo con una masa atómica de 131, una vida media de ocho días; se ha utilizado en pacientes con cáncer de tiroides desde la década de 1940. Al acumularse selectivamente en el tejido tiroideo emite partículas beta y gamma, tendiendo a aniquilar así las células tiroideas neoplásicas y disminuyendo la producción de marcadores tumorales. Su dosis administrada se mide en mCi (unidad de actividad radiactiva, representa $3,7 \times 10^{10}$ desintegraciones nucleares por segundo) o en MBq (unidad derivada del Sistema Internacional de Unidades que mide la actividad radiactiva. $1\text{Bq} = 2,703 \times 10^{-11}\text{Ci}$ y $1\text{Ci} = 3,7 \times 10^{10}\text{Bq}$).
- La TSH, hormona que se produce en la glándula pituitaria. Estimula la liberación de las hormonas tiroideas, así como la formación de las células foliculares de la tiroides. Una concentración anormal de TSH puede significar que el sistema de regulación hormonal de la tiroides está fuera de control (hipertiroidismo o hipotiroidismo). En el seguimiento algunos expertos recomiendan la supresión inicial de TSH a $<0.1\text{mUI/L}$ seguido de relajación a 0.5mUI/L después de la remisión de DTC.
- La tiroglobulina (Tg) es una glucoproteína específica de la tiroides que es sintetizada y secretada por la tiroides normal y por el cáncer diferenciado de tiroides.
- Los anticuerpos antitiroglobulina (TgAb) pueden servir como marcador tumoral sustituto de DTC; un aumento significativo en TgAb sugiere una progresión de la enfermedad principalmente en metástasis pulmonar, que justifica una evaluación adicional.
- La medida de la valoración a la respuesta al tratamiento con I-131 se da de la siguiente manera:
 - Respuesta excelente: presencia de Tg suprimida $<0.2\text{ g/mL}$ o Tg estimulada $<1\text{ng/mL}$, TgAb no detectable, y ausencia de enfermedad en ecografía cervical. CT, PET/CT o Rastreo de tejido tiroideo (en caso que se hayan realizado). Presenta un pronóstico bueno, su riesgo de recurrencia es de 1-4% y su riesgo de mortalidad es $<1\%$.
 - Respuesta indeterminada: Tg suprimida de $0.2\text{-}1\text{ ng/mL}$ o Tg estimulada de $1\text{-}10\text{ ng/mL}$, o TgAb estable o en descenso, hallazgos inespecíficos en estudio de imágenes o captación débil en lecho tiroideo después de recibir I-131. En su pronóstico un 15-20% tendrá progresión de enfermedad y el resto se resolverá espontáneamente, su riesgo de mortalidad es $<1\%$.
 - Respuesta bioquímica incompleta: Tg suprimida $\geq 1\text{ng/mL}$ o Tg estimulada $\geq 10\text{ ng/mL}$, o TgAb en ascenso e imágenes negativas. En su pronóstico un 30% se resolverá espontáneamente, 20% requerirá una terapia adicional y 20% desarrollará enfermedad estructural, su riesgo de mortalidad es $<1\%$.

- Respuesta estructural incompleta: con cualquiera de los siguientes, independiente del valor de Tg y TgAb: enfermedad persistente o de diagnóstico reciente en estudio de imágenes o de Medicina Nuclear. En su pronóstico un 50-85% tendrá persistencia de la enfermedad; su riesgo de mortalidad es de 11% con metástasis loco regional y 50% con metástasis a distancia.

d. PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS

Se realizará revisión de historias clínicas, seleccionando a aquellos pacientes con metástasis pulmonar por cáncer diferenciado de tiroides antes o después del tratamiento con yodo radioactivo. Asimismo, se revisará la dosis administrada de I-131 y se determinará la respuesta al tratamiento con I-131 después del primer año de la terapia y a largo plazo.

La recolección de los datos se realizará en una matriz, en hoja de cálculo de Microsoft Office Excel 2017, donde se insertará las variables a estudiar.

e. ASPECTOS ÉTICOS DEL ESTUDIO

El presente proyecto será evaluado por el comité institucional de ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (CIE-UPCH). Al revisar las historias clínicas de los pacientes seleccionados, según los criterios de inclusión, se protegerá la identidad de estos, tomando como identificación el número de la historia clínica.

f. PLAN DE ANÁLISIS

Se realizará un análisis descriptivo mediante la obtención de las frecuencias absolutas y relativas de las variables cualitativas, de igual forma se utilizará el programa estadístico SPSS 25.0 para el cálculo de la media \pm desviación estándar y moda del estudio, para la elaboración de cuadros y gráficos.

5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. GLOBOCAN 2018. Graph production: global cancer Observatory. International Agency for Research on Cancer 2019.
2. Francis G, Waguespack S, Bauer A, Angelos P, Benvenga S, Cerutti J, et al. Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2015; 25(7):716–59.
3. Prpić M, Franceschi M, Jukić T, Kust D, Dabelić N. Differentiated thyroid cancer in pediatric population (≤ 18 years): postoperative treatment with radioactive iodine (I-131). *Acta Clin Croat*. 2019;58:119–27.
4. Haugen B, Alexander E, Bible K, Doherty G, Mandel S, Nikiforov Y, et al. American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016;26(1):1–133.
5. Zhang X, Liu D, Luan Z, Zhang F, Liu X, Zhou W, et al. Efficacy of

- radioiodine therapy for treating 20 patients with pulmonary metastases from differentiated thyroid cancer and a meta-analysis of the current literature. *Clin Transl Oncol*. 2018;20(7):928–35.
6. Remiker A, Chuang J, Corathers S, Rutter M, Rutter M, Myer C, et al. Differentiated Thyroid Cancer in the Pediatric / Adolescent Population : Evolution of Treatment. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2019;41(7):532–6.
 7. Anajar S, Tatari M, Lakhbal A, Abada R, Rouadi S, Roubal M, Mahtar M. Le cancer différencié de la thyroïde chez l'enfant et l'adolescent: à propos de 22 cas. *Pan Afr Med J*. 2017;8688:2–6.
 8. Alzahrani A, Alswailem M, Moria Y, Almutairi R, Alotaibi M, Murugan A, et al. Lung Metastasis in Pediatric Thyroid Cancer: Radiological Pattern, Molecular Genetics, Response to Therapy, and Outcome. *Clin Res Artic*. 2019;104:103–10.
 9. Reiners C, Biko J, Haenscheid H, Hebestreit H, Kirinjuk S, Baranowski O, et al. Twenty-Five Years after Chernobyl : Outcome of Radioiodine Treatment in Children and Adolescents. *J Clin Endocrin Metab*. 2013;(C):1–10.
 10. Luster M, Clarke S, Dietlein M, Lassmann M, Lind P, Oyen W, et al. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35(10):1941–59.
 11. Verburg F, Reiners C. Approach to the Patient: Role of Dosimetric RAI Rx in Children With DTC. *Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(10):3912–9.
 12. Liu L, Huang F, Liu B, Huang R. Detection of distant metastasis at the time of ablation in children with differentiated thyroid cancer : the value of pre-ablation stimulated thyroglobulin. *Pediatr Endocrinol Metab*. 2018;1–6.
 13. Livhits M, Pasternak J, Xiong M, Li N, Gosnell J, Yeh M & Chiu H. Pre ablation thyroglobulin y thyroglobulin to Thyroid stimulating hormone ratio may be associated with pulmonary metastases in childre with differentiated thyroid cancer. *Endocr Pract*. 2016;22(11):1259–66.
 14. Vali R, Rachmiel M, Hamilton J, El Zein M, Wasserman J, Costantini D, et al. The role of ultrasound in the follow-up of children with differentiated thyroid cancer. *Pediatr Radiol*. 2015; 45(7), 1039–1045.
 15. Wang R, Zhang Y, Tan J, Zhang G, Zhang R, Zheng W & He Y. Analysis of radioiodine therapy and prognostic factors of differentiated thyroid cancer patients with pulmonary metastasis. *Medicine (Baltimore)*. 2014;96:19.
 16. Song H, Qiu Z, Shen C, Wei W, Luo Q. Pulmonary metastases in differentiated thyroid cancer : efficacy of radioiodine therapy and prognostic factors. *Eur Soc Endocrinol*. 2015;173:399–408.
 17. Long B, Yang M, Yang Z, Yi H, Li L. Assessment of radioiodine therapy efficacy for treatment of differentiated thyroid cancer patients with pulmonary metastasis undetected by chest computed tomography. *Oncol Lett*. 2016;11:965–8.
 18. Cho S, Choi H, Yeom G. Long-Term Prognosis of Differentiated Thyroid Cancer with Lung Metastasis in Korea and Its Prognostic Factors. *Thyroid*. 2014;24(2).
 19. Pawelczak M, David R, Franklin B, Kessler M, Lam L, Shah B. Outcomes

of Children and Adolescents with Well-Differentiated Thyroid Carcinoma and Pulmonary metastases following 131I treatment: a systematic review. *Thyroid*. 2010;20(10):1095–1101.

20. Marti J, Jain K, Morris L. Increased Risk of Second Primary Malignancy in Pediatric and Young Adult Patients Treated with Radioactive Iodine for Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2015;25(6):681–7.
21. Chen P, Feng H, Ouyang W, Wu J. Risk factors for nonremission and progression free survival after I-131 therapy in patients with lung metastasis from DTC: a single institute, retrospective analysis in southern china. *Endocr Pract*. 2016;22(9):1048–56.
22. Hebestreit H, Biko J, Drozd V, Demidchik Y, Burkhardt A, Trusen A. Pulmonary fibrosis in youth treated with radioiodine for juvenile thyroid cancer and lung metastases after Chernobyl. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38:1683–90.
23. Biko J, Reiners C, Kreissl MC, Verburg FA, Demidchik Y, Drozd V. Favourable course of disease after incomplete remission on 131 I therapy in children with pulmonary metastases of papillary thyroid carcinoma : 10 years follow-up. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38:651–5.

6. PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA

a) Presupuesto

CONCEPTO	CANTIDAD	DETALLE	TOTAL (S/.)
SALARIO			
Asesor del Proyecto	1	Trabajo Ad Honorem	S/. 0
Autor del Proyecto	1	Trabajo Ad Honorem	S/. 0
MATERIAL Y EQUIPO			
Computadora	1	Acceso a la información, análisis y redacción de trabajos	S/.1000.00
Útiles de escritorio	500 unidades	Hojas bond	S/. 30.00
	1 caja	Lapiceros	S/. 10.00
	10 unidades	folders	S/. 10.00
	1	Tinta de impresora	S/. 200.00
TRANSPORTE			
Transporte	1	Combustible automóvil	S/.960.00
Comida	1	Almuerzo por día	S/. 800.00
TOTAL			S/. 3010.00

b) Cronograma de actividades

Actividades	Mayo 2020	Junio 2020	Julio 2020	Agosto 2020	Septiembre 2020	Octubre 2020	Noviembre 2020
Presentación del Protocolo	X	X					
Aceptación del Protocolo		X					
Recojo de datos			X	X			
Análisis de datos				X	X		
Análisis de los Resultados					X	X	
Informe final							X

7. ANEXOS

a. Definición operacional de variables:

VARIABLE	INDICADOR	CATEGORIAS	CRITERIOS DE MEDICIÓN DE LAS CATEGORIAS	TIPO	ESCALA DE MEDICIÓN
Edad	Años cumplidos al momento de la terapia con I-131.	Años cumplidos	Revisión de lo consignado en la historia clínica.	Numérica	Cuantitativa discreta
Sexo	Género orgánico referido por el paciente.	0=Femenino; 1= Masculino	Revisión de lo consignado en la historia clínica.	Categórica	Dicotómica nominal
Tipo histológico de Cáncer diferenciado de tiroides (DTC)	Clasificación histopatológica del cáncer de tiroides según la OMS.	1= PTC 2= FTC 3=Otros	Revisión de lo consignado en la historia clínica.	Categórica	Politómica nominal
	Características de anatomía patológica del cáncer diferenciado de tiroides	Tamaño (cm)	Revisión de lo consignado en la historia clínica.	Numérica	Cuantitativa discreta
		Invasión capsular: 1=Si; 2=No	Revisión de lo consignado en la historia clínica.	Categórica	Dicotómica nominal
		Invasión vascular: 1=Si; 2=No	Revisión de lo consignado en la historia clínica.	Categórica	Dicotómica nominal
		Invasión linfática: 1=Si; 2=No	Revisión de lo consignado en la historia clínica.	Categórica	Dicotómica nominal
		Extensión extratiroidea: 1=Si; 2=No	Revisión de lo consignado en la historia clínica.	Categórica	Dicotómica nominal
		Numero de Ganglios linfáticos comprometidos por DCT	Revisión de lo consignado en la historia clínica.	Numérica	Cuantitativa discreta

VARIABLE	INDICADOR	CATEGORIAS	CRITERIOS DE MEDICIÓN DE LAS CATEGORIAS	TIPO	ESCALA DE MEDICIÓN
Marcadores tumorales de DCT	Niveles plasmáticos de TSH, Tg y TgAb; previos a la terapia con I-131 y en controles posteriores.	TSH (μ UI/ml) Tg (ng/ml) TgAb (UI/ml)	Revisión de lo consignado en la historia clínica.	Numérica	Cuantitativa discreta
Metástasis pulmonar	Diagnóstico de metástasis pulmonar antes o después del tratamiento con I-131	1=Si; 0=No	Revisión de lo consignado en la historia clínica.	Categórica	Dicotómica nominal
	Características de la metástasis pulmonar según rastreo post terapia con I-131	1= Patrón micronodular (≤ 1 cm) 2= Patrón macronodular (> 1 cm) 3= Patrón mixto	Revisión de lo consignado en la historia clínica.	Categórica	Politómica nominal
Yodo radioactivo (I-131)	Dosis administrada en el tratamiento con I-131	Actividad en mCi o MBq	Revisión de lo consignado en la historia clínica.	Numérica	Cuantitativa discreta
Efectos secundarios	Efectos adversos tempranos o tardíos después de la terapia con I-131.	1=Agudos 2=Crónicos	Revisión de lo consignado en la historia clínica.	Categórica	Politómica nominal
Respuesta al tratamiento con yodo radioactivo (I-131)	Clasificación de la respuesta a la terapia en función de los niveles de marcadores tumorales, imágenes (radiografía y/o tomografía computarizada de tórax y/o rastreo de tejido tiroideo); obtenidas un año después de la administración de I-131.	1=Respuesta excelente; 2= Respuesta indeterminada; 3= Respuesta bioquímica incompleta 4= Respuesta estructural incompleta.	Revisión de lo consignado en la historia clínica.	Categórica	Ordinal politómica

b. FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS:

I. DATOS EPIDEMIOLOGICOS

Historia clínica: _____
 Edad (en años): _____ Fecha de nacimiento: _____
 Sexo: Femenino Masculino
 Peso (kg): _____ Talla (cm): _____

II. CARACTERISTICAS CLÍNICAS

TNM clínico: _____
 Cirugía realizada: _____
 Anatomía patológica de tiroides:
 Tamaño del tumor: _____
 Invasión capsular: _____
 Invasión vascular: _____
 Invasión linfática: _____
 Extensión extratiroidea: _____
 Ganglios linfáticos comprometidos: _____
 Metástasis pulmonar: si no
 Micronodular: _____ Macronodular: _____
 Método de diagnóstico: _____
 Niveles de hormonas tiroideas:

	Pre-terapia	Post-terapia			
		6 meses	1 año	2 años	5 años
TSH					
Tg					
TgAb					

III. TRATAMIENTO CON YODO RADIOACTIVO

Fecha de tratamiento: _____ Dosis (mCi): _____
 Recibió otras dosis:
 Fecha de segunda terapia: _____ Dosis: _____
 Fecha de tercera terapia: _____ Dosis: _____
 Otras: _____
 Efectos adversos: Agudos: _____
 Crónicos: _____

Rastreo postterapia:
 Metástasis pulmonar: si no
 Unilateral _____ Bilateral _____
 Microscópica: _____ Macroscópica: _____
 Captación: difusa _____ focal _____ multifocal _____
 Otras metástasis: _____

IV. Seguimiento:

Respuesta al tratamiento:
 Respuesta completa: _____
 Respuesta indeterminada: _____
 Respuesta bioquímica incompleta: _____
 Respuesta estructural incompleta: _____
 Tomografía computarizada: c/c s/c Fecha: _____
 Tamaño de metástasis: _____
 Patrón de distribución: _____
 Otras: _____
 Comparación con respecto a primera CT: _____
 Fecha de último control: _____
 Estado actual: _____