



**SEGUNDO PRIMARIO CANCER DE TIROIDES EN SOBREVIVIENTES DE OTRO
CANCER Y ASOCIACION A RADIOTERAPIA**

**ANDRES ARTURO CUELLAR CUELLAR
INVESTIGADOR PRINCIPAL**

**Estudiante Maestría en Epidemiología
andres.cuellar@urosario.edu.co**

**Médico - Endocrinólogo
Endocrinología Oncológica Instituto Nacional de Cancerología**

**Tutor: HECTOR POSSO MD. M.Sc.
Docente Universidad del Rosario
hposso@gmail.com**

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD**

**UNIVERSIDAD CES
FACULTAD DE MEDICINA**

MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA

BOGOTÁ, JUNIO DE 2020

La Universidad del Rosario y la Universidad CES no se hacen responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia

AGRADECIMIENTOS

Deseo expresar mi agradecimiento al Instituto Nacional de Cancerología y en especial a sus directivas por el apoyo recibido en este proceso formativo. Adicionalmente a las dos instituciones educativas La Universidad CES y la Universidad del Rosario.

A mi tutor de tesis de maestría Dr. Hector Posso, por la orientación, dedicación, confianza y apoyo que ha brindado a este trabajo.

A la Unidad de Investigación del Instituto Nacional de Cancerología en especial a la Lic Diana Cuéllar pieza importante en el diseño de este trabajo, a la Unidad de Monitoría y Análisis de datos.

Agradezco a mis compañeros de la Unidad de Endocrinología Oncológica, por su apoyo personal, académico y científico.

Gracias a mi madre y familia por el apoyo, comprensión y tiempo.

Gracias a todos.



RESUMEN	6
1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	10
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	10
1.2 JUSTIFICACIÓN	12
1.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	13
2. MARCO TEÓRICO	14
2.1 SEGUNDA NEOPLASIA MALIGNA.....	14
2.2 SEGUNDA NEOPLASIA ASOCIADA A RADIOTERAPIA	15
2.3 CANCER DE TIROIDES ASOCIADO RADIOTERAPIA	19
3. HIPÓTESIS	22
4. OBJETIVOS	23
4.1 OBJETIVO GENERAL.....	23
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	23
5. METODOLOGÍA	24
5.1 ENFOQUE METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN	24
5.2 TIPO DE ESTUDIO	24

5.3	POBLACIÓN	24
5.4	DISEÑO MUESTRAL.....	25
5.5	DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES.....	27
5.6	TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN.....	28
5.6.1	Fuentes de información.....	28
5.6.2	Instrumento de recolección de información	29
5.6.3	Proceso de obtención de la información	29
5.7	TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LOS DATOS	30
6.	CONSIDERACIONES ÉTICAS	31
7.	RESULTADOS	33
7.1	CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO.....	34
7.2	ANÁLISIS BIVARIADO	37
7.3	ANÁLISIS MULTIVARIADO	39
7.4	ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA.....	40
8.	DISCUSION	43
9.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	48

RESUMEN

Introducción: Las segundas neoplasias malignas, particularmente los tumores sólidos, son una causa importante de mortalidad y morbilidad grave entre los sobrevivientes de cáncer que se curaron con éxito de su primera neoplasia. Se sugiere que existe una asociación entre una primera neoplasia y el cáncer de tiroides, y se atribuye parte de ésta a la exposición a radioterapia en el tratamiento de la primera neoplasia.

Objetivo: Determinar la relación de la radioterapia como factor de riesgo en la aparición de cáncer de tiroides en pacientes tratados previamente para la primera neoplasia.

Metodología: Se realizó un estudio retrospectivo de casos y controles; de pacientes con diagnóstico de una primera neoplasia desde el año 2007 hasta el 2017. A partir de éste grupo de pacientes se definió como casos a aquellos que presentaron cáncer de tiroides como segunda neoplasia primaria y como controles a aquellos que no lo presentaron. El factor de riesgo a evaluar fue la exposición o no a radioterapia, además de otras variables como el sitio de radioterapia y la primera neoplasia.

Resultados: Se encontró una asociación entre la radioterapia y el cáncer de tiroides OR 6,580 [95% CI 1,219-4,764], sexo femenino OR 6,188 [95% CI 1,232-7,907], seno como primera neoplasia OR 6,188 [95% CI 1,194-4,941] y como factores independientes radioterapia a nivel torácico OR 6,298 [95% CI 12,581-15,370] y la primera neoplasia de tejidos blandos OR 6,271 [95% CI 1,549-25,37]. La mediana de aparición de cáncer de tiroides como segundo primario fue de 63,80 meses y sin diferencias significativas entre en el tiempo entre exposición o no de radioterapia $p=0,899$.

Conclusión: Existe una posible asociación entre el cáncer de tiroides como segunda neoplasia y haber recibido radioterapia en torax.

Palabras Clave: Neoplasias de la Tiroides, Radioterapia, segundas neoplasias primarias, efectos de la Radiación.

ABSTRACT

Background: Second malignancies, particularly solid tumors, are an important cause of mortality and serious morbidity among cancer survivors who were successfully cured of their first malignancy. It is suggested that there is an association between a first neoplasm and thyroid cancer, and part of it is attributed to exposure to radiotherapy in the treatment of the first neoplasm.

Objective: To determine the relationship of radiotherapy as a risk factor in the appearance of thyroid cancer in patients previously treated for the first neoplasm.

Methodology: A retrospective study of cases and controls was carried out; of patients diagnosed with a first malignancy from 2007 to 2017. From this group of patients, those who presented thyroid cancer as the second primary malignancy were defined as cases and those who did not present as controls. The risk factor to evaluate was the exposure or not to radiotherapy, in addition to other variables such as the radiotherapy site and the first neoplasm.

Results: An association was found between radiotherapy and thyroid cancer OR 6,580 [95% CI 1,219-4,764], female sex OR 6,188 [95% CI 1,232-7,907], sinus as first neoplasm OR 6,188 [95% CI 1,194- 4,941] and as independent factors radiotherapy at the thoracic level OR 6,298 [95% CI 12,581-15,370] and the first soft tissue neoplasm OR 6,271 [95% CI 1,549-25.37]. The median appearance of thyroid cancer as the second primary was 63.80 months and without significant differences between the time between exposure or not of radiotherapy $p = 0.899$.

Conclusion: There is a possible association between thyroid cancer as a second malignancy and having received radiation therapy to the chest.

Key Words: Thyroid Neoplasms, Radiotherapy, second primary neoplasms, Radiation effects.

1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Con el progreso tanto en la detección temprana como en el tratamiento, la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global han mejorado importantemente para los pacientes con neoplasias primarias (1). Sin embargo, los sobrevivientes de cáncer tienen el riesgo de sufrir no sólo una recaída, sino un nuevo cáncer primario (segundo primario) con un riesgo superior al de la población general por lo cual cada vez es más frecuente encontrar pacientes con múltiples neoplasias malignas debido a diferentes razones como la edad, modificaciones en el estilo de vida, predisposición genética, tratamientos recibidos para la neoplasia inicial, aumento en la tamización, vigilancia y aumento en la supervivencia (1,2).

En Estados Unidos se ha estimado que el 18% de los pacientes con enfermedades malignas pueden llegar a tener un segundo primario meses o años después del diagnóstico y tratamiento de la primera neoplasia (2). Las segundas neoplasias malignas, particularmente los tumores sólidos, son una causa importante de mortalidad y morbilidad grave entre los sobrevivientes de cáncer que se curaron con éxito de su primera neoplasia. Múltiples etiologías pueden llevar a que un sobreviviente de cáncer presente una segunda neoplasia maligna, incluyendo tratamientos para el primer cáncer (2).

En Buenos Aires, Argentina se reportó la incidencia de un segundo primario en el tracto aerodigestivo alto de 8.8% en pacientes con primera neoplasia de cabeza y cuello con una supervivencia global de los tumores metacrónicos de 95 meses. El segundo tumor primario fue la causa de muerte en 51.9% de los pacientes (3). Otro trabajo publicado en Chile reportó una frecuencia de segunda neoplasia primaria de 4.9% con un intervalo de 8.2 años entre la primera y segunda neoplasia (4). En Colombia un estudio publicado en la ciudad de Bucaramanga reportó 55 pacientes con 111 tumores primarios múltiples siendo los más frecuentes mama, próstata, melanoma y tiroides; donde el 72.8% fueron metacrónicos y las asociaciones más frecuentes fueron tumor maligno de próstata y melanoma, tumores malignos de mama y endometrio o tiroides (5).

Existen trabajos enfocados en la aparición de cáncer de tiroides como segunda neoplasia primaria en niños y adolescentes, en especial porque la glándula tiroides es particularmente vulnerable a la acción carcinogénica de la radiación ionizante (6). En uno de estos estudios se identificaron 36 pacientes que presentaron cáncer de tiroides como segundo primario, donde la gran mayoría tuvo como primera neoplasia linfoma Hodking con exposición a radioterapia (7).

A nivel global estudios epidemiológicos han demostrado la relación entre la radiación y el desarrollo de nódulos tiroideos y cáncer de tiroides de años a décadas posterior a la exposición. El desarrollo de nódulos y cáncer de tiroides es prolongado con un mínimo

de latencia de 5 a 10 años y se ha postulado que alrededor del 9% de los cánceres de tiroides son consecuencia de la exposición a radioterapia (8).

1.2 JUSTIFICACIÓN

El cáncer de tiroides es la malignidad endocrina más común; con un aumento en la incidencia alrededor de 3 veces en los Estados Unidos. Constituye el 1% de todos los casos nuevos de diagnóstico de cáncer y se sugiere que el diagnóstico ha ido incrementando. Se presenta 3 veces más en el sexo femenino y tiene su pico de incidencia en 5ª y 6ª década de la vida (9). En Colombia representa la cuarta localización anatómica en mujeres con una tasa ajustada de incidencia para el año 2018 de 12.2 por cada 100.000 mujeres y de 2.9 por cada 100.000 hombres (10).

El riesgo de cáncer de tiroides como segundo primario, posterior a una primera neoplasia, se ve incrementado con una tasa de incidencia estandarizada (SIR por sus siglas en inglés: Standardised Incidence Ratios) de 2.7 [IC 95% 2,4 – 3,0] (11).

Estudios epidemiológicos sobre una posible relación entre la exposición a la radiación y el desarrollo de nódulos tiroideos y cáncer de tiroides apoyan claramente un vínculo estrecho. Se ha demostrado que los pacientes expuestos a radiación ionizante incidental o terapéutica se ven afectados por nódulos tiroideos o carcinomas, de años a décadas después de la exposición (6). El intervalo entre el desarrollo de nódulos tiroideos/cáncer

de tiroides puede ser tan largo como de 15 a 30 años con un mínimo de latencia de 5 a 10 años. Se ha postulado que alrededor del 9 % del cáncer de tiroides está directamente relacionado con la exposición a radioterapia (8).

El propósito de este trabajo de investigación es comprobar si existe un mayor riesgo de presentar una segunda neoplasia primaria en la tiroides, en los pacientes que han sido tratados con radioterapia para una primera neoplasia en el INC. Con los resultados de este proyecto se espera brindar información que permita aproximarse de una manera más adecuada al seguimiento de los pacientes que son expuestos a radioterapia y realizar tamización o vigilancia más acertada para cáncer de tiroides en este tipo de pacientes.

1.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe riesgo de presentar cáncer de tiroides como segunda neoplasia en sobrevivientes de cáncer que han sido expuestos a tratamiento con radioterapia en el Instituto Nacional de Cancerología?

2. MARCO TEÓRICO

2.1 SEGUNDA NEOPLASIA MALIGNA

Las segundas neoplasias malignas generalmente se definen según los criterios de Warren y Gates de la siguiente manera: 1) cada tumor debe tener clara evidencia de la malignidad en el examen histológico, 2) cada tumor debe estar geográficamente separado y diferenciado, y 3) se debe excluir la posibilidad de una lesión metastásica que se haya diseminado de un cáncer previo (1).

Las reglas recientes para clasificar las segundas neoplasias primarias se han modificado en función del sitio de origen del cáncer, la fecha de diagnóstico, la histología, el comportamiento del tumor (es decir, in situ versus invasivo) y la lateralidad del órgano par. Las segundas neoplasias malignas que se producen en el mismo sitio o en lados diferentes de un órgano par se consideran por lo general de origen del primer primario a menos que los dos tumores sean de histología completamente diferente (12). En cuanto al tiempo de aparición, se define neoplasia sincrónica cuando los tumores surgen simultáneamente o dentro de los 6 meses de la primera neoplasia, y metacrónicas cuando los tumores se presentan sin importar un periodo fijo en el tiempo (13).

La ocurrencia de una segunda neoplasia maligna en sobrevivientes de cáncer es una de las más serias y letales complicaciones del cáncer y su terapia. En Estados Unidos los segundos primarios comprenden el 18% de todas las neoplasias (2). En Latinoamérica

se ha reportado la incidencia de un segundo primario en el tracto aerodigestivo alto de 8.8% en pacientes con primera neoplasia de cabeza y cuello, con una supervivencia global de los tumores metacrónicos de 95 meses. El segundo tumor primario fue la causa de muerte en 51.9% de los pacientes (3). Otro trabajo publicado en Chile reportó una frecuencia de segunda neoplasia primaria de 4.9% con un intervalo de 8.2 años entre la primera y segunda neoplasia (4). En Colombia un estudio publicado en la ciudad de Bucaramanga reportó 55 pacientes con 111 tumores primarios múltiples siendo los más frecuentes mama, próstata, melanoma y tiroides; donde el 72.8% fueron metacrónicos y las asociaciones más frecuentes fueron tumor maligno de próstata y melanoma, tumores malignos de mama y endometrio o tiroides (5).

2.2 SEGUNDA NEOPLASIA ASOCIADA A RADIOTERAPIA

La mejor comprensión de las bases biológicas del cáncer ha llevado a tratamientos cada vez más eficaces y a mejoras importantes en la supervivencia global. Para el tratamiento del cáncer existen variedad de opciones que incluyen cirugía, quimioterapia, hemoterapia, radioterapia, terapia hormonal, terapia target e inmunoterapia. Una de las complicaciones y efectos tardíos más graves del cáncer y su tratamiento es la aparición de una segunda neoplasia maligna relacionada con la terapia con altas tasas de curación; ejemplos clásicos incluyen al linfoma Hodgkin y el cáncer testicular (1).

La radioterapia ha sido usada en el tratamiento del cáncer por más de 100 años, a lo largo de los cuales se ha encontrado gran cantidad de información de segundas neoplasias malignas asociadas a su uso, especialmente en cánceres que afectan a pacientes jóvenes que fueron tratados con radioterapia. El tema fue discutido en la primera conferencia de “efectos tardíos” en 1975 por el Dr. George Hutchinson (14).

Estudios han demostrado exceso de riesgo de una segunda neoplasia maligna en los pacientes tratados con radioterapia en las siguientes neoplasias: tumores del sistema nervioso central, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, cánceres del tracto digestivo (esofágico, estómago, colon, recto, hígado, páncreas), otros carcinomas adultos comunes (mama, tiroides, pulmón, riñón, próstata), sarcomas óseos y de tejidos blandos y cáncer de piel (melanoma, cáncer de piel no melanoma) (1).

En un estudio de colaboración internacional en 18.862 pacientes con linfoma Hodgkin sobrevivientes a 5 años y con un seguimiento en promedio de 12,2 años; 1.490 pacientes desarrollaron una segunda neoplasia sólida con un riesgo relativo (RR) de 2,4 [IC 95% 2,3–2,5]. En el caso de cáncer de tiroides el RR fue 3,1 [IC 95% 1,8–5,2] (15).

Adicionalmente en Estados Unidos basado en los registros SEER de 1973 a 2002, de 647.672 pacientes sobrevivientes a 5 años (seguimiento promedio de 12 años) 60.272 (9%) desarrollaron una segunda neoplasia primaria. Para cada sitio primario de cáncer el RR de desarrollar una segunda neoplasia maligna asociada a radioterapia variaba de

1,08 [IC 95% 0,79–1,46] para cáncer de ojo y orbita, a 1,43 [IC 95% 1,13–1,84] en el caso de cáncer de testículo (16). En general, el RR fue más alto para los órganos que típicamente recibieron más de 5 Gy de radiación, disminuyó al aumentar la edad al momento del diagnóstico y aumentó con el tiempo desde el diagnóstico. Se estimó un total de 3.266 [IC 95% 2.862-3.670] segundos cánceres sólidos en exceso que podrían estar relacionados con la radioterapia, es decir, el 8% del total en todos los pacientes con radioterapia (≥ 1 año de supervivencia); y cinco cánceres en exceso por cada 1.000 pacientes tratados con radioterapia 15 años después del diagnóstico (16).

Para el sarcoma, cáncer de mama, cáncer de pulmón y cáncer de estómago, se ha demostrado un aumento significativo del riesgo de segundas neoplasias con el aumento de las dosis de radiación para el órgano en riesgo. En adición, se han identificado relaciones significativas entre el aumento de la dosis de radioterapia y el meningioma y el glioma entre los sobrevivientes de cáncer infantil (2). El riesgo de segunda neoplasia primaria después del cáncer de tiroides en la infancia parece alcanzar su punto máximo a una dosis de radioterapia de 20 Gy y luego disminuye con nuevos aumentos en la dosis (2). Para algunos sitios principales de cáncer, el campo de radiación y/o la dosis se han reducido con el tiempo. Una pregunta fundamental es si el uso de dosis más bajas y volúmenes más limitados de tejido normal expuesto se reflejarán en la reducción del riesgo de segundas neoplasias malignas (2).

Si bien la radioterapia se observa comúnmente como un importante factor causal en el desarrollo de una segunda neoplasia, es importante tener en cuenta que solo el 8% de las segundas neoplasias malignas se deben a radioterapia, y el resto a factores genéticos, estilo de vida y envejecimiento (16). Sin embargo, los radiooncólogos y físicos continúan esforzándose por mejorar los métodos y técnicas para administrar radioterapia, evolucionando desde los primeros días del uso de isótopos de cobalto 60 para administrar radioterapia, hasta el uso de aceleradores lineales, radioterapia de intensidad modulada, radioterapia conformada 3D, y la reciente introducción de la terapia de radiación de protones. Al mismo tiempo, los investigadores han estudiado la dosis eficaz más baja de radiación, con o sin quimioterapia adyuvante o neoadyuvante, para proporcionar una cura duradera. De hecho, la radiación permanece, y seguirá siendo en el futuro previsible, una modalidad críticamente importante en el tratamiento exitoso de muchos cánceres (1).

Segunda neoplasia maligna entorno genético y radioterapia

Mientras que los genes de alta penetrancia, como Rb-1, pueden aumentar el riesgo de segunda neoplasia maligna asociada a la radiación, la prevalencia de tales genes es bastante baja y, por lo tanto, su contribución al riesgo global de segundas neoplasias es moderada. La vía más probable para la tumorigénesis inducida por radiación es a través del daño del ADN (17). Está bien establecido que el daño al ADN y la reparación defectuosa del mismo son fundamentales para el desarrollo del cáncer. Se han comenzado a examinar polimorfismos comunes en genes de baja penetrancia,

responsables de la reparación del ADN, que pueden estar asociados con la inducción de segundas neoplasias por radiación (17).

Best y colegas realizaron un estudio de asociación de genoma completo en muestras de supervivientes de linfoma de Hodgkin infantil con segunda neoplasia maligna en el campo de radiación (100 casos) en comparación con sobrevivientes tratados también con radiación pero sin segunda neoplasia maligna (89 controles) donde identificaron dos variantes en el cromosoma 6q21 asociados a segundas neoplasias malignas en el campo de irradiación. Las variantes comprenden un locus de riesgo asociado con la disminución de la expresión de PRDM1 basal y la inducción alterada de PRDM1 por la exposición a la radiación, lo que sugiere que esta nueva interacción gen-exposición puede implicar a PRDM1 en la etiología de las segundas neoplasias malignas inducidas por radiación(18). Sin embargo se ha planteado la hipótesis de que la radiación puede inducir aberraciones genómicas distintivas y posterior expresión genética que da como resultado un perfil molecular de tumor específico después de la exposición a radiación (1).

2.3 CANCER DE TIROIDES ASOCIADO RADIOTERAPIA

Estudios epidemiológicos sobre una posible relación entre la exposición a la radiación y el desarrollo de nódulos tiroideos y cáncer de tiroides apoyan claramente un vínculo estrecho. Se ha demostrado que los pacientes expuestos a radiación ionizante incidental

o terapéutica se ven afectados por nódulos tiroideos o carcinomas de años a décadas después de la exposición (6).

En un trabajo publicado en 2016, se agruparon y analizaron los datos de 12 estudios con el fin de estimar el exceso de riesgo relativo para desarrollo de segundos primarios por Gy de radioterapia administrada (ERR/Gy) a 10 años de la exposición, el cual fue de 2.76 [IC del 95%, 0,94–4,98] para CT (19). El intervalo entre el desarrollo de nódulos tiroideos y/o cáncer de tiroides puede ser de 15 a 30 años con un período mínimo de latencia de 5 a 10 años (6). Se postula que alrededor del 9% del cáncer de tiroides es una consecuencia directa de la exposición a radioterapia (8).

El principal factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de tiroides después de la exposición a la radiación es la dosis de radiación administrada a la glándula tiroides. En un análisis agrupado el riesgo de cáncer de tiroides aumentó significativamente después de una dosis media en la tiroides durante la infancia, tan baja como 0.05 a 0.1 Gy (50 a 100 mGy) (19). En dosis superiores a 0.1 Gy, el riesgo aumentó linealmente para dosis entre 20–29 Gy [OR: 9.8, IC 95% 3.2–34.8], mientras que en dosis superiores a 30 Gy se observó una reducción en la dosis respuesta. Dicho de otra forma, el riesgo de cáncer de tiroides secundarios aumenta a una dosis de radiación entre 10 y 30 Gy con un aumento relativo de 10 a 15 veces (19). Sin embargo, el riesgo sigue siendo elevado a dosis >50 Gy (8). Por otro lado, no se ha definido un límite de dosis por debajo del cual se pueda excluir

el riesgo de cáncer de tiroides; un reciente metaanálisis calculó una dosis umbral entre 0.0 y 0.03 Gy (20).

Adicionalmente, parece haber algún efecto modificador de la edad en la radiación, y los individuos más jóvenes tienen el mayor riesgo. En niños expuestos a una dosis de 1 Gy en la tiroides, el riesgo relativo de cáncer de tiroides varía entre 5,1 a 8,5 (20). Se estimó que el 88% de los cánceres de tiroides en este grupo de pacientes son atribuibles a la exposición a la radiación. De igual manera, se observó un riesgo relativo similar, después de la exposición a radiación externa, y en niños contaminados que vivían en Bielorrusia y Ucrania en el momento del accidente de Chernobyl (21).

En el análisis agrupado de 12 estudios, los pacientes expuestos a radiación externa antes de los 4 años de edad mostraron un riesgo cinco veces mayor por Gy de desarrollar un cáncer de tiroides en comparación con los de 10 a 14 años (19). Del mismo modo, un estudio sobre el cáncer de tiroides después de la radioterapia externa para el cáncer infantil encontró un riesgo relativo en exceso 10 veces mayor por Gy (ERR / Gy) para los pacientes tratados con radiación a la edad de 0 a 1 año en comparación con los de 15 a 20 años (11).

3. HIPÓTESIS

H0: No existe una asociación entre cáncer de tiroides como segundo primario y exposición a radioterapia.

Ha: Existe una asociación entre cáncer de tiroides como segundo primario y exposición a radioterapia.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar la relación de la radioterapia como factor de riesgo en la aparición de cáncer de tiroides como segundo primario en pacientes sobrevivientes de una primera neoplasia en el Instituto Nacional de Cancerología entre los años 2007-2017.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir las características sociodemográficas, histopatológicas y clínicas de la población de estudio.
- Describir la frecuencia de cáncer de tiroides como segundo primario, en sobrevivientes de cáncer tratados en el INC durante los años 2007 a 2017.
- Estimar la asociación entre la radioterapia y el desarrollo de cáncer de tiroides en los pacientes sobrevivientes de cáncer en el INC.
- Analizar la asociación de variables sociodemográficas, histológicas y clínicas con el desarrollo de segundo primario cáncer de tiroides.
- Describir el tiempo de exposición entre radioterapia y la aparición de la segunda neoplasia (CT) en la población de estudio.

5. METODOLOGÍA

5.1 ENFOQUE METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN

Esta investigación se llevó a cabo a partir de métodos cuantitativos. Se realizó un estudio observacional analítico.

5.2 TIPO DE ESTUDIO

Retrospectivo observacional de casos y controles pareado por fecha de nacimiento.

5.3 POBLACIÓN

Pacientes con diagnóstico de un primer cáncer (primera neoplasia) tratados en el Instituto Nacional de Cancerología desde el año 2007 hasta el 2017.

Criterios de selección:

Casos: Pacientes sobrevivientes de una primera neoplasia que desarrollaron un segundo primario en tiroides, que tengan o no exposición a radioterapia y que cumplan con los siguientes criterios de selección:

Inclusión:

- Paciente valorados en el Instituto Nacional de Cancerología entre 2007-2017 con diagnóstico confirmado de neoplasia primaria en cualquiera de las siguientes localizaciones: seno, oral, linfoma, cerebral, gástrico, otros digestivos, pulmón, otros respiratorios, tejidos blandos, melanoma, urogenital.

- Diagnóstico confirmado de segunda neoplasia primaria de tiroides.
- Diagnóstico cáncer de tiroides 24 meses posterior al diagnóstico de la primera neoplasia.
- Cáncer diferenciado de tiroides.

Exclusión:

- Pacientes con diagnóstico de cáncer de piel no melanoma.

Controles: Pacientes sobrevivientes de una primera neoplasia que no desarrollaron un segundo primario de tiroides a la fecha de la selección, que tengan o no exposición a radioterapia y que cumplan con los siguientes criterios de selección:

Inclusión:

- Diagnóstico confirmado de neoplasia primaria en cualquiera de las siguientes localizaciones: seno, oral, linfoma, cerebral, gástrico, otros digestivos, pulmón, otros respiratorios, tejidos blandos, melanoma, urogenital.

Exclusión:

- Pacientes con diagnóstico de cáncer de piel no melanoma.

5.4 DISEÑO MUESTRAL

Muestreo no probabilístico con la totalidad de pacientes que cumplan con los criterios de selección durante los años del estudio.

Calculo de tamaño de muestra: Dado que la frecuencia de CDT como segunda neoplasia primaria es muy baja, se decide tomar todos los casos que cumplan con los criterios de

selección, que se presenten entre los años 2007 a 2017. A pesar de ser un censo se decidió realizar el cálculo del tamaño muestral con los datos obtenidos en este trabajo.

Proporción de exposición en casos: 0,52

Proporción de exposición en controles: 0,31

Nivel de confianza: 95%

Poder del 80%

Razón de controles por caso: 3

Mediante el método de Fleiss CC se obtienen Casos: 62, Controles: 186, Total: 248.

Los controles fueron seleccionados teniendo en cuenta el año de nacimiento de cada caso, 3 controles para cada caso. Fue solicitado a la unidad de epidemiología los números de historias clínicas de los pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología 2007-2017 de las localizaciones mencionadas. Cada control fue seleccionado a través de una muestra aleatoria simple según el año de nacimiento; teniendo en cuenta la información disponible en el sistema SAP, adicionalmente que desde el diagnóstico de su neoplasia tenga al menos 2 años de seguimiento en el Instituto Nacional de Cancerología, su última consulta sea posterior al año de diagnóstico del cáncer de tiroides del respectivo control y se encuentre vivo según los registros del sistema de información institucional.

5.5 DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

Variable dependiente:

Cáncer de tiroides como segundo primario.

Variables independientes:

Exposición a radioterapia, tipo y dosis suministrada.

Variables demográficas: edad, sexo.

Hallazgos patológicos primera neoplasia: órgano afectado y estadio tumoral.

Terapia recibida para primera neoplasia: quimioterapia

Tabla 1. Tabla de variables

Nombre	Definición	Naturaleza	Unidad de medición	Nivel de medición
Edad	En años cumplidos para el momento de la inclusión en el estudio.	Cuantitativa	En años	Discreta
Sexo	Característica biológica con la cual se identifica el sujeto.	Cualitativa	1. Mujer 2. Hombre	Dicotómica
Primera neoplasia	Según hallazgos histopatológicos posquirúrgicos o de biopsia para la primera neoplasia	Cualitativo	1. Seno 2. Oral 3. Linfoma 4. Cerebral 5. Gástrico 6. Otros digestivos 7. Pulmón 8. Otros respiratorios 9. Tej blandos 10. Otros	Nominal
Histopatología primera neoplasia	Hallazgos histopatológicos de biopsia para la primera neoplasia	Cualitativa	Diagnóstico patología	Nominal
Estadio tumoral primera neoplasia	Estadio tumoral de la primera neoplasia según clasificación TNM	Cualitativa	1. I 2. II 3. III 4. IV	Ordinal
Cáncer diferenciado de tiroides.	Según hallazgos histopatológicos posquirúrgicos.	Cualitativo	0. No 1. Si	Dicotómica

Nombre	Definición	Naturaleza	Unidad de medición	Nivel de medición
Estadio Tumoral cáncer de tiroides	Estadio tumoral según clasificación TNM	Cualitativa	1. I 2. II 3. III 4. IV	Ordinal
Radioterapia	Tratamiento con radiación ionizante para la primera neoplasia	Cualitativo	0. No 1. Si	Dicotómica
Dosis Radioterapia	Dosis Total de radiación ionizante administrada para la primera neoplasia	Cuantitativa	En Centigray	Continua
Tipo de radioterapia	Tipo de tecnología radioterapéutica utilizada	Cualitativa	1. IMRT 2. IMAT 3. IGRT 4. Estereotaxica 5. 4D 6. 3D CRT	Nominal
Sitio anatómico de Radioterapia	Sitio anatómico de exposición a radioterapia	Cualitativa	1. Ninguno 2. Cabeza 3. Cuello 4. Tórax 5. Abdomen 6. Pelvis 7. Columna 8. Miembro Sup 9. Miembro Inf	Nominal
Quimioterapia	Tratamiento con fármacos quimioterapéuticos	Cualitativa	0. No 1. Si	Dicotómica
Tiempo de aparición cáncer de tiroides	Tiempo en meses posterior al diagnóstico de cáncer primario	Cuantitativa	En meses	Continua

5.6 TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

5.6.1 Fuentes de información

La fuente primaria de la información es el Registro Institucional del INC, del cual se extrajo la base de datos de pacientes con diagnóstico de cáncer de tiroides como segundo primario durante los años 2007 a 2017. Una vez obtenida esta información, se

revisó cada una de las historias clínicas de los pacientes en el sistema SAP para aplicar los criterios de elegibilidad y se seleccionaron los casos y los controles a incluir en el estudio.

5.6.2 Instrumento de recolección de información

Se diseñó un formato electrónico de recolección de datos bajo la aplicación REDCap, que contiene las variables definidas para el estudio. Dicho formato fue elaborado con el apoyo del Grupo de Análisis de Datos del Instituto Nacional de Cancerología, y avalado por el mismo.

5.6.3 Proceso de obtención de la información

La información se tomó a partir del sistema de historias clínicas del Instituto (SAP) y se diligenció en el formato electrónico diseñado en REDCap. La información fue recolectada por un médico especialista en Endocrinología de la Unidad de Endocrinología Oncológica (estudiante de maestría en epidemiología), quien contó con la capacitación necesaria para el manejo del formato y en caso de ser necesario se consultó con otros servicios en caso de requerir verificación de algunos datos.

A partir de la información recolectada, se generó una base de datos compatible con el paquete estadístico SPSS V26, cuyos registros fueron verificados por el grupo de Monitoria de Investigaciones y el Grupo de Análisis de Datos del Instituto Nacional de Cancerología, que avaló la naturaleza y calidad de los datos recolectados.

5.7 TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LOS DATOS

Análisis univariado:

Se realizó un análisis estadístico descriptivo univariado mediante el cálculo de medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo con las características de la distribución de cada una de las variables cuantitativas, mientras que para las variables categóricas se presentarán frecuencias absolutas y relativas.

Análisis bivariado

Se llevó a cabo análisis bivariados entre la variable de desenlace y las variables de interés para determinar asociación estadística, utilizando las pruebas de Ji cuadrado o Fisher para las variables categóricas, y las pruebas T o Mann Withney en el caso de variables cuantitativas. Se calculó Odds Ratio (OR) crudo para la variable de exposición.

Análisis multivariado

Se realizó un análisis multivariado tipo regresión logística con el objetivo de estudiar la relación entre la radioterapia y el cáncer de tiroides, ajustando según las variables de confusión. Las variables a tener en cuenta para el análisis multivariado, serán aquellas que muestren una asociación con significancia estadística de 0.25 en el análisis bivariado. Finalmente se determinó la función de supervivencia bajo el supuesto de proporcionalidad mediante el método de Kaplan–Meier, con estimación de medianas para el tiempo de aparición de la variable de desenlace.

El nivel de confianza para todos los cálculos fue de 95%.

6. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Esta investigación cumple con lo establecido en la Resolución 8430 de 1993 (Oct. 4) y de acuerdo con su artículo 11 se clasifica en la categoría a (Investigación sin riesgo). Asimismo, adopta las normas de Buena Prácticas Clínicas (BPC) que tienen dimensiones internacionales de calidad científica y ética, que están reflejadas en el diseño, realización, registro y redacción. Además se ajusta a la declaración de Helsinki (1964), revisada en Tokio (1975), Venecia (1983) y Hong Kong (1989), y a las pautas éticas para la investigación biomédica preparadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS).

Según el artículo 11 de la resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, “Investigación sin riesgo: son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta”. De acuerdo con este enunciado y por tratarse de un estudio observacional analítico en el cual se realizara una revisión de datos retrospectivos, este estudio es considerado como investigación sin riesgo.

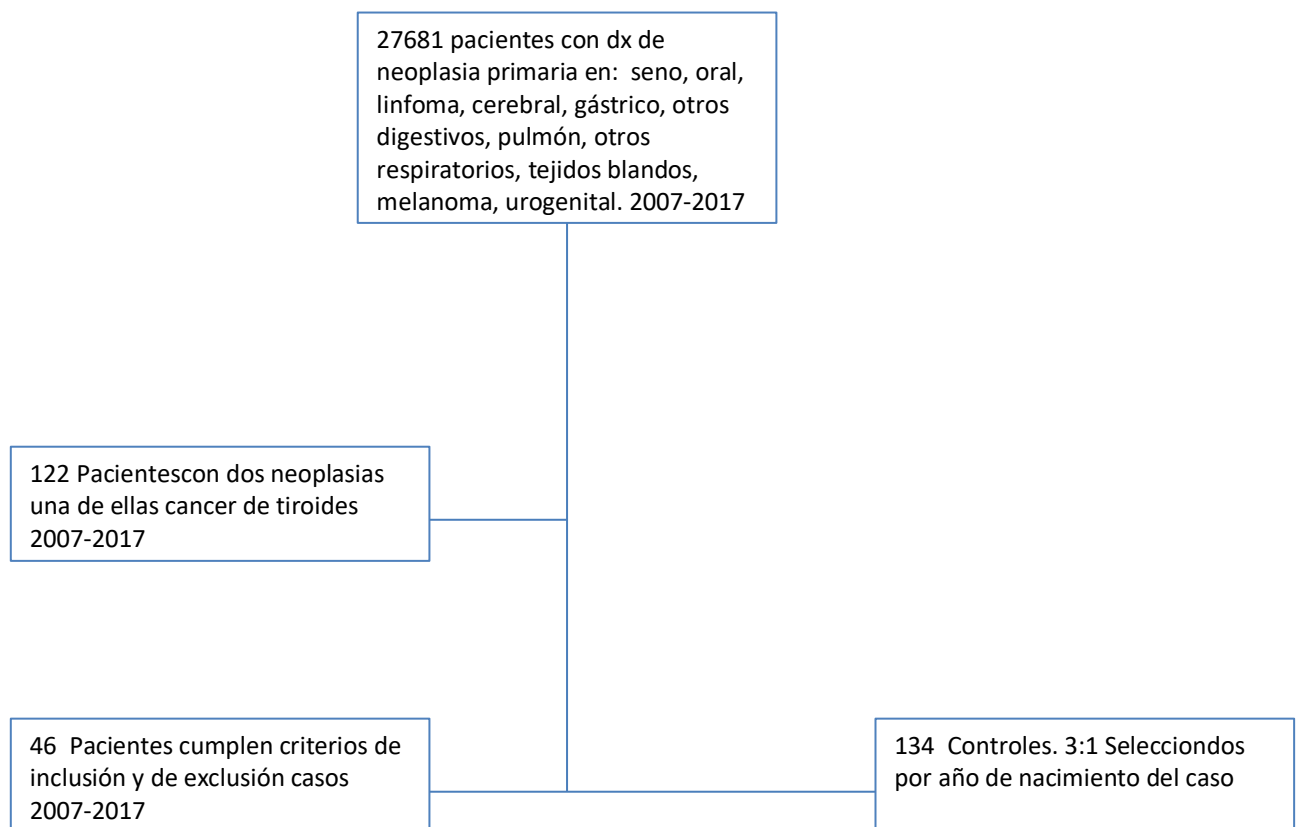
El proyecto fue sometido para su aprobación por parte del Comité de Ética de Investigaciones del Instituto Nacional de Cancerología según acta No 0025-19 y se siguieron las recomendaciones sugeridas por el mismo. Se permitirá acceso ilimitado a la información por el Comité de Ética Institucional en cualquier momento.

Toda la información ha sido administrada respetando su integridad y confidencialidad, y garantizando la adherencia a las normas de manejo de historia clínica vigentes.

7. RESULTADOS

De un total de 122 pacientes que registraban en el sistema de información con diagnóstico de dos neoplasias primarias que se limitaba a una segunda cáncer de tiroides un total de 46 pacientes cumplía con criterios de inclusión y exclusión; posteriormente y mediante la estrategia antes mencionada para seleccionar los controles con una base de datos de 27681 pacientes vistos entre el 2007-2017 de las localizaciones de primarios establecidas se seleccionaron un total de 138 controles. Se calcula una tasa de incidencia 16.6×10000 pacientes nuevos en 10 años en el INC. **Fig 1.**

Figura 1. Flujograma de selección de individuos



7.1 CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO.

Las características demográficas, clínicas y patológicas de la población a estudio se describe en la **Tabla 1**. Se seleccionaron un total de 184 pacientes. De los cuales fueron 46 casos y 138 controles en una proporción de 3 controles por cada caso. La variable de exposición que fue la radioterapia en el grupo de casos fue del 52,2% (n: 24) y en el grupo control el 31,2% (n: 43). La media de edad en los casos fue de $52,25 \pm 10,37$ en los controles de $57,66 \pm 9,36$. El sexo femenino fue más frecuente tanto en los casos como en los controles que fue de 87,0% (n: 40) y 68,1% (n: 94) respectivamente.

Las localizaciones de primera neoplasia en los casos fueron en orden de frecuencia fueron: seno 41,3% (n: 19), urogenital donde se incluyen endometrio, ovario y renal 26% (n: 12), tejidos blandos 15,2% (n: 7), otros digestivos donde se incluyen intestinales y rectales 8,7% (n: 4) y gástricos 4,3% (n: 2), no se presentaron casos de linfoma en este grupo. En los controles las localizaciones más frecuentes fueron otros digestivos 29,9% (n: 40), seguido de seno 22,5% (n: 31), linfomas 21,7% (n: 30), gástricos 10,9% (n: 15) y con menores frecuencias melanoma, tejidos blandos, pulmonares y respiratorios.

Los estadios tumorales de las primeras neoplasias en los casos fueron en orden de frecuencia estadio III 30,4%(n: 14), I 19,6%(n: 9) y II17,4%(n: 8). En los controles el estadio más frecuente fue el III 25,4%(n: 35) ,seguido del II 23,2%(n: 32), I 20,3% (n:28) y el IV 17,4%(n: 24).

Los sitios de exposición a radioterapia tanto en los casos como en los controles fue la zona anatómica tórax 37%(n:17) y 15,2% (n: 21) respectivamente. El tipo de cáncer de tiroides más frecuente fue el papilar con 95,7% (n: 44).

En cuanto a la cantidad de cGy de exposición en el grupo de casos fue de (n: 13) 5214 ± 545,84 cGy (en no todos los casos fue posible recolectar esta información debido a que la radioterapia pudo haber sido recibida en otra institución o no estaba adecuadamente registrada) y en el grupo control (n: 42) 5071 ± 1014,54. Todos los pacientes que recibieron radioterapia fue bajo la modalidad de radioterapia externa (EBRT).

Tabla 2. Distribución de las variables sociodemográficas, clínicas y patológicas de la población del INC que presentan un primario y cáncer de tiroides como segundo primario.

	Casos (n) media DS	Controles (n) media DS
Edad (años)	(46) 52,25 ± 10,37	(138) 57,68 ± 9,35
Dosis total de Radioterapia cGy	(13) 5214 ± 545,84	(42) 5072 ± 1014,49
Tiempo a cáncer de tiroides desde la 1ª Neoplasia (meses)	(46) 88,63 ± 67,59 Mediana: 67,83	
Tiempo a cáncer de tiroides desde radioterapia (meses)	(24) 79,84 ± 81,97 Mediana: 52,73	
	(n) %	(n) %
Sexo		
Masculino	(6) 13,0	(44) 31,9
Femenino	(40) 87,0	(94) 68,1

	Casos (n)%	Controles (n)%
Localización primera neoplasia		
Seno	(19) 41,3	(31) 22,5
Oral	(0) 0	(1) 0,7
Linfoma	(0) 0	(30) 21,7
Gastrico	(2) 4,3	(15) 10,9
Otros digestivos	(4) 8,7	(40) 29,09
Pulmon	(0) 0	(4) 2,9
Otros respiratorios	(0) 0	(1) 0,7
Tejidos blandos	(7) 15,2	(4) 2,9
Melanoma	(2) 4,3	(12) 8,7
Urogenital	(12) 26,1	(0) 0
Estadio Tumoral		
I	(9) 19,6	(28) 20,3
II	(8) 17,4	(33) 23,9
III	(14) 30,4	(34) 24,6
IV	(0) 0	(24) 17,4
Sin clasificar	(15) 32,6	(19) 13,8
Radioterapia	(24) 52,2	(43) 31,2
Sitio de radioterapia		
Cabeza	(0) 0	(2) 1,4
Cuello	(0) 0	(2) 1,4
Tórax	(17) 37	(21) 15,2
Abdomen	(3) 6,5	(12) 8,7
Pelvis	(3) 6,5	(12) 8,7
Columna	(0) 0	(1) 0,7
Miembro Inferior	(1) 2,2	(2) 1,4
Quimioterapia	(28) 60,9	(108) 78,3
Tipo de cáncer de tiroides		
Papilar	(44) 95,7	
Folicular	(2) 4,3	
Estadio cáncer de tiroides		
I	(29) 63	
II	(12) 26,1	
III	(0) 0	
IV	(3) 6,5	
No clasificado	(2) 4,3	

7.2 ANÁLISIS BIVARIADO

El análisis bivariado se muestra en las **tablas 3 y 4**. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la dosis administrada de radioterapia entre casos y controles $p=0.855$. En cuanto a la edad de presentación de la primera neoplasia a pesar de que fueron pareados por fecha de nacimiento de los casos se encontró diferencias estadísticamente significativas con media 52 Vs 57 años con $p=0,001$ (se amplía en la discusión).

Tabla 3. Comparación de variables cuantitativas

	Casos (n) media DS	Controles (n) media DS	Valor de p
Edad (años)	(46) 52,25 ± 10,37	(138) 57,68± 9,35	0.001*
Dosis total de Radioterapia cGy	(13) 5214 ± 545,84	(42) 5072 ± 1014,49	0.855**

*Prueba T de Student se asumen Varianzas iguales, cumple prueba de normalidad Shapiro-Wilk.

**Prueba U de Mann-Whitney, no cumple con prueba de normalidad.

Se realizó análisis bivariado mediante la prueba de Ji cuadrado siempre y cuando en la tabla de 2x2 todas las celdas tuvieran valores esperados por encima de 5 y fuera posible el cálculo de OR de lo contrario se realizó la prueba de probabilidades de Fisher. Como variables de asociación para cáncer de tiroides como segundo primario se encontró al sexo femenino con un OR 3,21 [IC 95% 1,232- 7,907], como primera neoplasia en seno OR 2,429 [IC 95% 1,194-4,941], tejidos blandos OR 6,013 [IC 95% 1,673–21,608], el hecho de haber recibido radioterapia como principal factor de exposición tuvo una

asociación con OR 2,410 [IC 95% 1,219-4,762] y el hecho de haber recibido radioterapia a nivel torácico OR 3,266 [IC 95% 1,532-6,968]. Se encontró una asociación negativa con el hecho de haber recibido quimioterapia y radioterapia a nivel pélvico.

Tabla 4. Comparación de variables cualitativas

Variable		No Cancer de tiroides	Cancer de tiroides	Chi ²	OR	IC	P
Sexo	Hombre	44	6	6,188	3,121	1,232-7,907	0,013*
	Mujer	94	40				
Seno	No	107	27	6,188	2,429	1,194-4,941	0,013*
	Si	31	19				
Gastrico	No	123	22				0,247**
	Si	15	2				
Otros digestivos	No	98	42	7,806	0,233	0,078-0,649	0,005*
	Si	40	4				
Tejidos blandos	No	134	39				0,006**
	Si	4	7				
Linfoma	No	108	46				0,000*
	Si	30	0				
Pulmon	No	134	46				0,573**
	Si	4	0				
Melanoma	No	126	44				0,523**
	Si	12	2				
Pelvico	No	122	35	4,181	2,396	1,019-5,633	0,041*
	Si	16	11				
Urogenital	No	138	34				0,000**
	Si	0	12				
Estadio I	No	110	37	0,011	0,956	0,413-2,210	0,915*
	Si	28	9				
Estadio II	No	105	38	0,847	0,670	0,248-1,578	0,357*
	Si	33	8				

Variable		No Cancer de tiroides	Cancer de tiroides	Chi ²	OR	IC	P
Estadio III	No	104	32	0,601	1,338	0,640-2,799	0,438*
	Si	34	14				
Estadio IV	No	114	46				0,002*
	Si	24	0				
Radioterapia	No	95	22	6,580	2,410	1,219-4,764	0,010*
	Si	43	24				
Radioterapia Torax	No	117	29	9,950	3,266	1,532-6,968	0,002*
	Si	21	17				
Radioterapia Abdomen	No	135	43				0,166**
	Si	3	3				
Radioterapia Pelvis	No	126	43				0,765**
	Si	12	3				
Quimioterapia	No	30	18	5,412	0,432	0,212-0,885	0,020*
	Si	108	28				

*Chi cuadrado de Pearson

**Prueba exacta de Fisher

7.3 ANÁLISIS MULTIVARIADO

Se realizó el análisis multivariado incluyendo en el modelo aquellas variables clínicamente relevantes que tuvieran asociación con una $p < 0,25$. Las variables que se incluyeron en la regresión logística fueron: sexo, primera neoplasia seno, primera neoplasia tejidos blandos, exposición a radioterapia, radioterapia en tórax, radioterapia en abdomen y quimioterapia. Finalmente las variables significativas fueron la radioterapia a nivel torácico, primera neoplasia en tejidos blandos y una asociación inversa con la

quimioterapia como se puede observar en la Tabla 5. Adicionalmente se realizó el cálculo de la potencia con el método de Dupont obteniendo un valor de 0,7498.

Tabla 5. Variables significativas en la regresión logística.

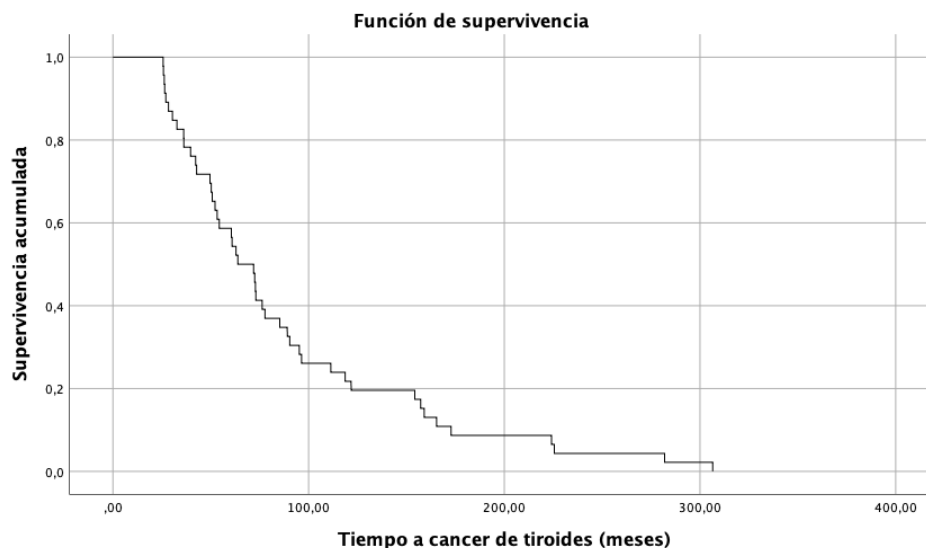
Variable	OR	IC	Valor P
Radioterapia tórax	6,298	2,581-15,370	0.000
Quimioterapia	0,278	0,118-0,655	0,003
Tejidos blandos	6,271	1,549-25,378	0,010

R² Nagelkerke: 0,222. Hosmer y Lemeshow: 0,811

7.4 ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA.

Se realizó análisis de supervivencia mediante el método de Kaplan Meier valorando el tiempo transcurrido entre la primera neoplasia y la aparición de cancer de tiroides. Con una mediana de 63,80 meses. **Fig 2.**

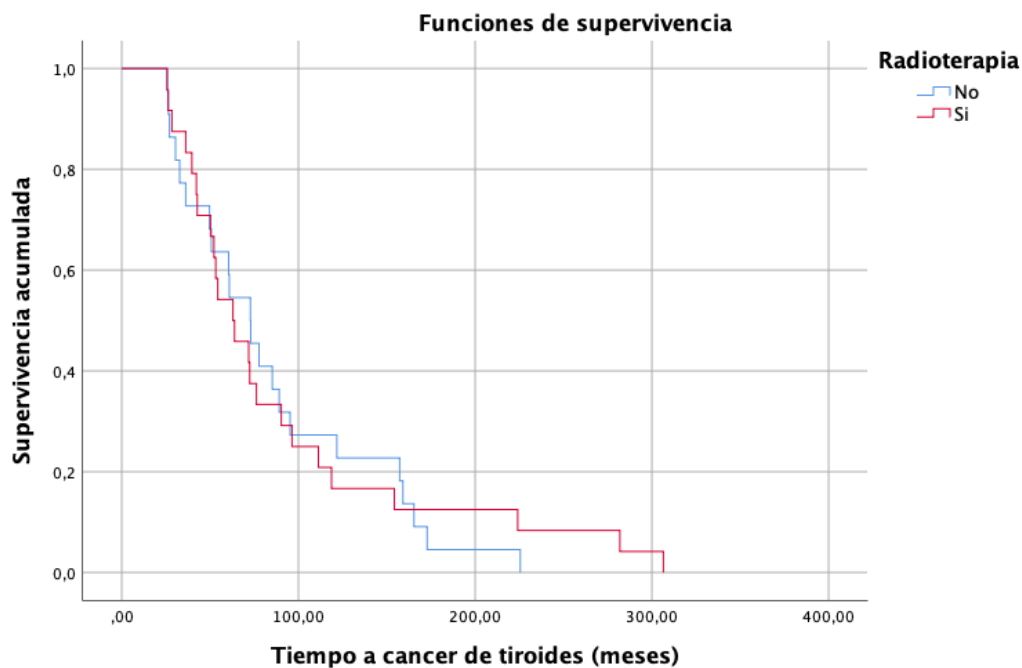
Figura 2. Función de supervivencia entre primera neoplasia y cancer de tiroides



Mediana 63.80 meses. Min: 25,63m Max: 306,5m
Eventos: 46

Se comparó la función de supervivencia entre aquellos que presentaron cancer de tiroides como segunda neoplasia y si fueron expuestos o no a radioterapia sin diferencia estadísticamente significativas con una $p=0,899$. **Fig 3**

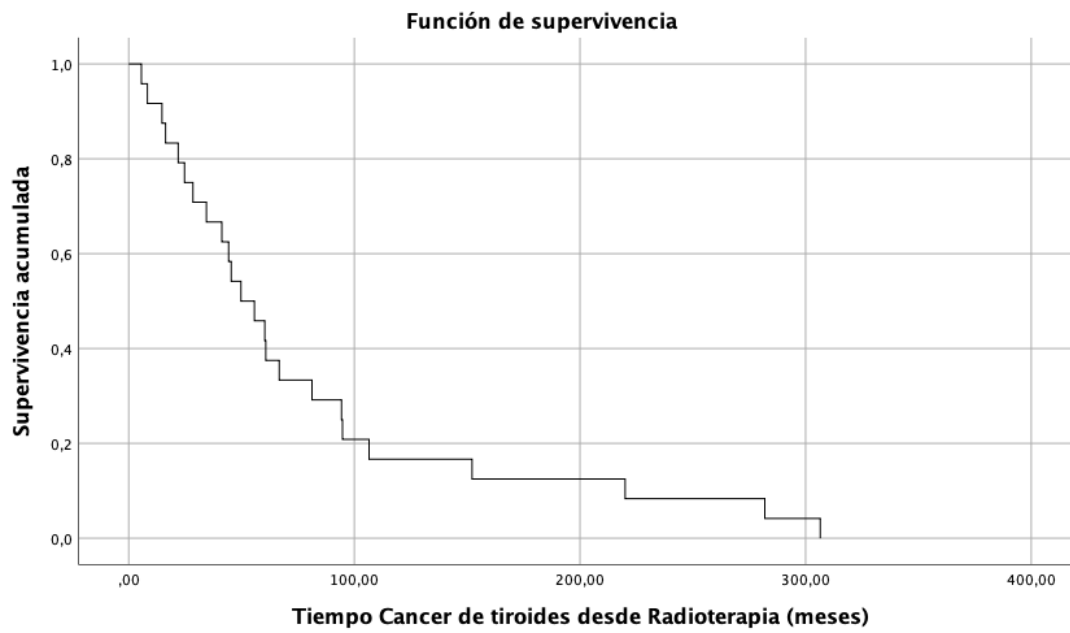
Figura 3 .Función de supervivencia entre primera neoplsia y cancer de tiroides comparando la exposición o no a radioterapia.



Mediana sin Radioterapia: 72,80 meses Eventos: 22 min:25,8m max:225,33
Mediana con Radioterapia: 62,93meses Eventos: 24 min: 25,63m max: 306,50m
Log Rank: p: 0.899

Finalmente la función de supervivencia entre la aparición de cáncer de tiroides en aquellos expuestos a radioterapia la mediana fue de 49,73 meses **Fig 4.**

Figura 4. Función de supervivencia entre la radioterapia y cancer de tiroides.



Eventos: 24

Mediana: 49.73 meses. Min:5,6m Max: 306,5m

8. DISCUSION

Los resultados de este estudio de casos y controles muestran que el hecho de haber recibido radioterapia en cualquier zona corporal aumenta su asociación en 1,4 veces mas que el no recibirla; al igual que el haber tenido como primera neoplasia en seno 1,4 veces mas y el sexo femenino 2,1 veces mas, en los análisis crudos. Cuando se realizó la regresión logística se reporta como variable significativa hasta de 5 veces mas el hecho de haber tenido exposición a radioterapia en tórax. Es importante tener en cuenta que en nuestro estudio en los casos no se reportaron como neoplasias primarias los linfomas; cuestión que si se ha discutido en estudios previos y una posible asociación sin embargo estos trabajos han sido llevado a cabo en pacientes niños y jóvenes (22,23).

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la edad de los pacientes entre casos y controles a pesar de que fueron apareados por fecha de nacimiento y esto es explicado por que el cálculo de la edad de los pacientes fue realizado en el momento que presentaron la primera neoplasia. Sin embargo aun así las diferencias en las medias no son clínicamente relevantes 52 Vs 57 años.

Este es el primer trabajo de casos y controles que pretende evaluar la asociación de cáncer de tiroides como segunda neoplasia exclusiva en pacientes expuestos a radioterapia en adultos en el mundo. Un estudio de diseño similar realizado en niños donde se valoraron 29 individuos con tumores a nivel cervical 17 de los cuales presentaron cancer de tiroides apareados con 57 controles reportando una posible

asociación ante la exposición por Gy administrado para cáncer de tiroides OR 1.051/Gy [95 %-CI 0.984-1.123] (24). En nuestro trabajo la dosis no fue un factor que haya impactado ya que no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la dosis recibida entre casos y controles.

Otro de los hallazgos interesantes de nuestro trabajo es la asociación entre primera neoplasia en tejidos blandos y cancer de tiroides de cerca de 5,2 veces mas como factor independiente.

Estudios que han intentado responder preguntas similares acerca de segundas neoplasias y en especial cáncer de tiroides han sido basados en estudios poblacionales realizados en Europa y Estados Unidos y donde se han valorado SIR. En el trabajo publicado recientemente por Schonfeld donde se evaluaron 3.175.216 de primeras neoplasias desde el año 2000 a 2015 en pacientes de 20-84 años y con más de 1 año de supervivencia se encontró al cancer de tiroides como segunda neoplasia (n=4333) con SIR estadísticamente significativos de 1,2 a 3,5 veces en general. Las SIR por neoplasia primaria mas significativos fueron en su orden pancreas SIR 3,7; [IC del 95% 1,9–6,5], tejidos blandos SIR 4.2; [IC del 95% 2.8–6.2] seguidos por leucemia/linfoma. Sin encontrar asociación a radioterapia ni a la quimioterapia en la discusión los autores proponen que una mayor vigilancia en pacientes con una primera neoplasia puede aumentar la detección de tumores indolentes y una detección mas temprana de tumores avanzados (22).

Adicionalmente en otro estudio poblacional realizado Corea donde se evaluó la posible asociación bidireccional entre cancer de seno y de tiroides; se reporto SIR 2.18 [CI 1.43–

2.82] sin encontrar asociación a radioterapia ni a quimioterapia (25); como se mencionó previamente nuestros hallazgos no relacionan como factor asociado independiente al cáncer de seno pero si en el análisis crudo.

En un trabajo poblacional donde se valoró la proporción de segundas neoplasias atribuibles a radioterapia en el registro SEER de Estados Unidos entre 1973 y 2002 el RR para cáncer de tiroides fue de 1,12 [IC del 95% = 1.9–6.5] y en general concluyen que una pequeña proporción de segundas neoplasias son atribuibles a radioterapia y se deben tener en cuenta factores como los estilos de vida y factores genéticos (16).

Un metanálisis de estudios poblacionales que valoró el riesgo de segundas neoplasias en pacientes con cáncer de seno expuestas o no a la radioterapia que para cáncer de tiroides en pacientes expuestas el SIR fue de 3,15 [IC del 95% 1,34-7,42] y en no expuestas 1,33 [IC del 95% 0,39-4,55] a 15 años del diagnóstico del cáncer de seno (26).

En general los tiempos de latencia reportados para la aparición de cáncer de tiroides van desde los 5 hasta los 15 años en adultos (16) y en pacientes jóvenes se han reportado medianas de 9,3 años (rangos 4.0 -17.6 años) (24). En el caso de primario cáncer de seno el tiempo de latencia fue de 5,9 años (rango 3,4 -12,7 años). En nuestro estudio la mediana para desarrollar cáncer de tiroides fue de 5,3 años y sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre aquellos que recibieron radioterapia (media 5,2 años) vs los que no la recibieron (mediana 6,06 años) $p=0,899$.

Entre las fortalezas de este trabajo se encuentra que es el primer estudio de casos y controles que valora el cáncer de tiroides como segunda neoplasia y exposición a radioterapia; fue realizado en el Instituto Nacional de Cancerología centro de referencia de Cáncer en Colombia encontrando una importante cantidad de casos; este a su vez puede ser una limitación del estudio dado que no fue un estudio poblacional y puede sobrestimar la asociación. Para eventualmente poder definir asociaciones mas fuertes ya sea aceptando o rechazando la hipótesis de relación de radioterapia y cáncer de tiroides es necesario realizar este tipo de trabajos en registros poblacionales o de cohortes. Los tiempos de aparición de cáncer de tiroides como segunda neoplasia oscilan alrededor de los 15 años, en nuestro trabajo el tiempo mínimo fue de 2 años hasta de 25 años posterior al diagnóstico de la primera neoplasia. El principal sesgo que puede tener este trabajo se trata del sobrediagnóstico que como se mencionó previamente pacientes que han tenido tumores sólidos se encuentran en mayor vigilancia y se diagnostican frecuentemente tumores que puede tener un comportamiento indolente; es importante mencionar que en el momento de la revisión de los registros de las plataformas de Instituto Nacional de Cancerología (Feb – Abril 2020) todos los casos se encontraban vivos y al seleccionar los controles se aseguro la condición de al menos 2 años de seguimiento en el Instituto y estar vivos.

Finalmente este estudio encuentra asociación entre el cáncer de tiroides como segunda neoplasia con la exposición a radioterapia principalmente en tórax, adicionalmente asociación con tumores de tejidos blandos probablemente asociado factores genéticos, ambientales y una asociación negativa a quimioterapia que puede ser explicada

posiblemente a un sesgo de selección debido a que aquellos pacientes que reciben quimioterapia probablemente se encuentren en estadios mas avanzados, la enfermedad haya progresado y tengan menor tiempo de desarrollar otra neoplasia.

Se requieren trabajos principalmente de tipo poblacional – cohortes basados en registros en cáncer para el estudio de segundas neoplasias y factores asociados.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Oeffinger KC, Baxi SS, Novetsky Friedman D, Moskowitz CS. Solid Tumor second primary neoplasms: Who is at risk, what can we do? *Semin Oncol*. 2013;40(6):676–89.
2. Travis LB, Wahnefried WD, Allan JM, Wood ME, Ng AK. Aetiology, genetics and prevention of secondary neoplasms in adult cancer survivors. *Nat Rev Clin Oncol*. 2013;10(5):289–301.
3. Patrucco MS, Aramendi M V. Prognostic impact of second primary tumors in head and neck cancer. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2016;273(7):1871–7.
4. González FS, Domínguez CC, Pino FE, Csendes AJ. Experiencia Clínica en Segundos Cánceres Primarios. *Rev Chil Cirugía*. 2015;67(6):605–8.
5. Uribe C, Escudero F, Leon D CR. Tumores primarios múltiples en el Área Metropolitana de Bucaramanga. *MedUNAB*. 2010;13(2):5–9.
6. Maria Laura I, Angelica S, Abir AG, Ludovic L, de Vathaire F, Sylvie Chevillard, et al. Radiation Exposure and Thyroid Cancer. *Arch Endocrinol Metab*. 2017;61(2):180–7.
7. Podda MG, Terenziani M, Gandola L, Collini P, Pizzi N, Marchianò A, et al. Thyroid carcinoma after treatment for malignancies in childhood and adolescence: From diagnosis through follow-up. *Med Oncol*. 2014;31(8):3–9.
8. Gebauer J, Higham C, Langer T, Denzer C, Brabant G. Long-term Endocrine and Metabolic consequences of Cancer Treatment: A Systematic Review. *Endocr Rev*.

2018;(November 2018):711–67.

9. Davies L, Welch HG. Current Thyroid Cancer Trends in the United States. *JAMA Otolaryngol Neck Surg* [Internet]. 2014;140(4):317. Available from: <http://archotol.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaoto.2014.1>
10. International Agency for Research on Cancer. Globocan 2018: estimated incidence, mortality and prevalence worldwide in 2018 [Internet]. International Agency for Research on Cancer. Globocan 2018: estimated incidence, mortality and prevalence worldwide in 2018 [Internet]. Lyon, France: IARC. 2018. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/home>. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/home>
11. Bright CJ, Reulen RC, Winter DL, Stark DP, McCabe MG, Edgar AB, et al. Risk of subsequent primary neoplasms in survivors of adolescent and young adult cancer (Teenage and Young Adult Cancer Survivor Study): a population-based, cohort study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2019;2045(18):1–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30797674>
12. Percy C, Van Holten V, Muir C. International classification of diseases for oncology [Internet]. Third Edit. Fritz A, Percy C, Jack A, Shanmugaratnam K, Sobin L, Parkin DM, et al., editors. Vol. 2nd. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data; 1990. p. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/96612/9789241548496_eng.pdf;jsessionid=529BDAA1794332F4D6C5E521574C25AB?sequence=1
13. S W, O G. Multiple primary malignant tumors: survey of the literature and a statistical study. *Am J Cancer*. 1944;4(9):554–70.

14. Hutchison GB. Late neoplastic changes following medical irradiation. *Cancer*. 1976;37(2 S):1102–7.
15. Hodgson DC, Gilbert ES, Dores GM, Schonfeld SJ, Lynch CF, Storm H, et al. Long-term solid cancer risk among 5-year survivors of Hodgkin’s lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25(12):1489–97.
16. De Gonzalez AB, Curtis RE, Kry SF, Gilbert E, Lamart S, Berg CD, et al. Proportion of second cancers attributable to radiotherapy treatment in adults: A cohort study in the US SEER cancer registries. *Lancet Oncol* [Internet]. 2011;12(4):353–60. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70061-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70061-4)
17. Hoeijmakers JHJ. DNA Damage, Aging, and Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2009;361(15):1475–85. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMra0804615>
18. Best T, Li D, Skol AD, Kirchhoff T, Jackson SA, Yasui Y, et al. Variants at 6q21 implicate PRDM1 in the etiology of therapy-induced second malignancies after Hodgkin’s lymphoma. *Nat Med* [Internet]. 2011;17(8):941–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nm.2407>
19. Veiga LHS, Holmberg E, Anderson H, Pottern L, Sadetzki S, Adams MJ, et al. Thyroid Cancer after Childhood Exposure to External Radiation: An Updated Pooled Analysis of 12 Studies. *Radiat Res*. 2016;185(5):473–84.
20. Lubin JH, Adams MJ, Shore R, Holmberg E, Schneider AB, Hawkins MM, et al. Thyroid cancer following childhood low-dose radiation exposure: A pooled analysis of nine cohorts. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(7):2575–83.
21. Kazakov VS, Demidchik EP, Astakhova LN. Thyroid cancer after Chernobyl. *Nature*

- [Internet]. 1992;359(6390):21. Available from: <https://doi.org/10.1038/359021a0>
22. Schonfeld SJ, Morton LM, de González AB, Curtis RE, Kitahara CM. Risk of second primary papillary thyroid cancer among adult cancer survivors in the United States, 2000-2015. *Cancer Epidemiol* [Internet]. 2020;64(September 2019):101664. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.canep.2019.101664>
 23. Chowdhry AK, Fung C, Chowdhry VK, Bergsma D, Dhakal S, Constine LS, et al. A population-based study of prognosis and survival in patients with second primary thyroid cancer after Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2018;59(5):1180–7. Available from: <https://doi.org/10.1080/10428194.2017.1369063>
 24. Finke I, Scholz-Kreisel P, Hennewig U, Blettner M, Spix C. Radiotherapy and subsequent thyroid cancer in German childhood cancer survivors: A nested case-control study. *Radiat Oncol* [Internet]. 2015;10(1):1–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13014-015-0521-6>
 25. An JH, Hwangbo Y, Ahn HY, Keam B, Lee KE, Han W, et al. A Possible Association Between Thyroid Cancer and Breast Cancer. *Thyroid* [Internet]. 2015;25(12):1330–8. Available from: <http://online.liebertpub.com/doi/10.1089/thy.2014.0561>
 26. Grantzau T, Overgaard J. Risk of second non-breast cancer among patients treated with and without postoperative radiotherapy for primary breast cancer: A systematic review and meta-analysis of population-based studies including 522,739 patients. *Radiother Oncol* [Internet]. 2016;121(3):402–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2016.08.017>

