

## TRATAMIENTO ACTINICO Y HORMONAL

*Dr. JORGE A. TRAIHEL*

Existen tres tipos principales de procedimientos complementarios de la cirugía para el tratamiento del cáncer de tiroides, a saber:

- 1) La hormonoterapia tiroidea;
- 2) la actinoterapia interna con yodo radiactivo; y
- 3) la actinoterapia externa.

Los dos primeros métodos aprovechan aquellas características biológicas de los carcinomas tiroideos diferenciados —que ya han sido comentadas— y que hacen de ellos un caso muy peculiar dentro de la cancerología. En cambio la actinoterapia externa, ya sea realizada con los métodos convencionales o mediante cobaltoterapia, sólo desempeña en el tratamiento del cáncer tiroideo un rol similar al que cumple en otros cánceres del organismo, pues actúa de un modo inespecífico; en efecto, sus posibles efectos benéficos no dependen de las peculiaridades biológicas del carcinoma en causa, sino simplemente de su mayor o menor radiosensibilidad.

Como la respuesta al tratamiento médico o actínico suele ser muy diferente, según se trate de un carcinoma tiroideo diferenciado o de uno indiferenciado, consideramos de interés didáctico separar netamente lo que se puede esperar de los métodos coadyuvantes de la cirugía en uno u otro de los dos grandes grupos de carcinomas tiroideos.

### I.— TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO DE LOS CARCINOMAS DIFERENCIADOS

El tratamiento de los carcinomas tiroideos diferenciados se ha modificado profundamente en el curso de los últimos años, debido al mejor conocimiento de su biología y a la disponibilidad de los isótopos radiactivos del yodo. Es por esto que en el momento actual no es posible limitar la terapéutica de dichos

carcinomas al solo acto quirurgico; en la gran mayoría de los casos, éste debe ser complementado por alguno de los procedimientos mencionados al comienzo de la exposición

El fundamento del empleo de la hormonoterapia tiroidea y la posibilidad de aplicación del yodo radiactivo en el tratamiento de los cánceres diferenciados de la tiroides, radica en una característica que posee gran parte de estos carcinomas y que no es otra que su HORMONODEPENDENCIA; esta característica significa que el crecimiento tumoral puede ser acelerado o enlentecido de acuerdo a los niveles circulantes de ciertas hormonas y en el caso de los carcinomas tiroideos la hormona en causa es la tirotrofina hipofisaria (TSH), lo cual puede ser demostrado desde el triple punto de vista experimental, clínico y terapéutico.

A) *En el campo experimental se ha comprobado que existe una estrecha relación entre la hipersecreción de TSH y la producción de carcinomas tiroideos. Es posible afirmar en el mo-*

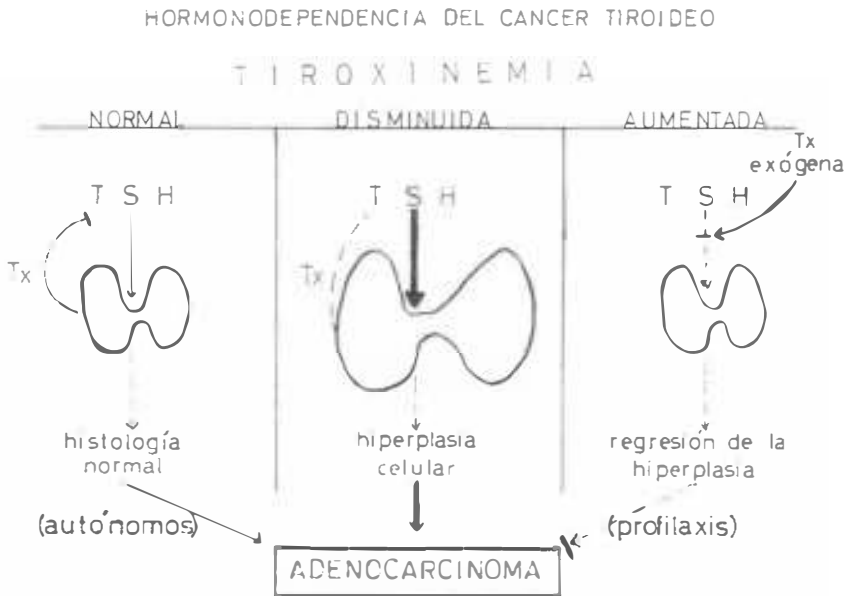


Fig. 1.— Posible mecanismo patogénico de los carcinomas tiroideos y su profilaxis mediante administración de hormonas tiroideas. El carcinoma tiroideo puede ser autónomo desde el comienzo; pero muchas veces es dependiente de la tiroxinogénesis, especialmente en sus primeros estadios. La administración de hormonas tiroideas puede impedir su crecimiento. Si dicha administración se retarda, el carcinoma puede crecer y volverse eventualmente autónomo.

mento actual, que todo procedimiento que determine en el animal de experimentación una disminución de la secreción de tiroxina (dieta carente en yodo, administración de bociógenos o de  $I^{131}$ , etc.) conduce —por tan conocido fenómeno como es el de la homeostasis tirohipofisaria— a una hipersecreción de TSH; ésta, a su vez, al estimular inadecuadamente a la tiroides, puede

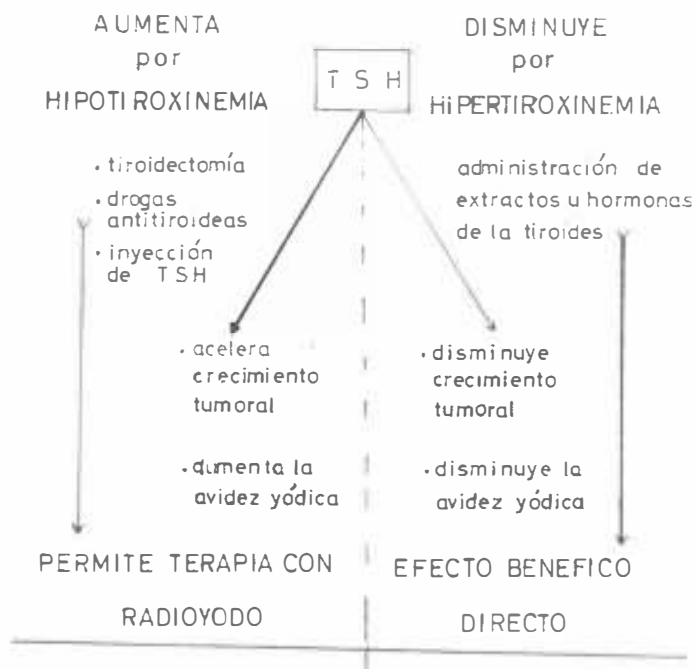


Fig. 2.— Aprovechamiento de la hormonodependencia del carcinoma tiroideo con fines terapéuticos.

provocar en ella la aparición de tumores o acelerar los preexistentes. Al contrario, la administración de hormonas tiroideas, al inhibir la secreción de hormona tirotrófica, disminuye a su vez la velocidad de crecimiento de los tumores ya formados y puede tener incluso un valor profiláctico, impidiendo o retardando su aparición (fig. 1).

B) *En el terreno clínico* es de común observación la repetición del hecho que observara ya en 1894 von Eiselsberg (1), o sea que el hipotiroidismo sobrevenido luego de una tiroidec-

tomía total por carcinoma, suele mejorar o desaparecer cuando evoluciona una metástasis distante y reaparece al ser extirpada ésta. Asimismo se puede observar en clínica que el hipotiroidismo favorece netamente el crecimiento de las metástasis, siendo muy ilustrativo a este respecto el caso citado por Crile (2): paciente en quien coexistían un adenocarcinoma tiroideo y una tirotoxicosis y en el cual, el tratamiento de esta última fue seguido por la aparición de múltiples metástasis pulmonares que determinaron el fallecimiento del enfermo. También la hiperestimulación crónica por TSH es capaz de producir carcinomas en la tiroides humana, como lo demuestran algunos casos de

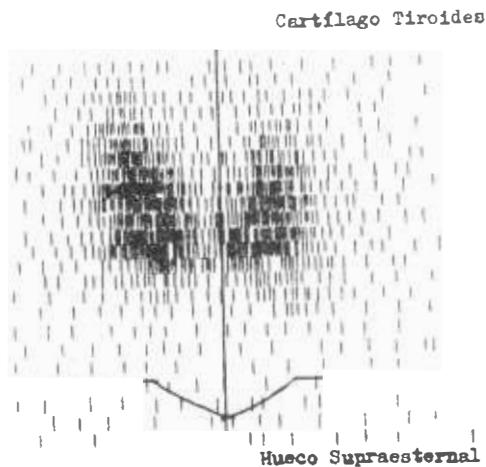


Fig. 3.—Gammagrama tiroideo normal. La tiroidectomía total demostró que la glándula era portadora de un pequeño carcinoma que se manifestó primariamente por una metástasis distante (ver figs. 6 y 7).

bocios congénitos con hipotiroidismo, muy hiperplásicos, que al no recibir medicación adecuada durante mucho tiempo, terminaron por presentar lesiones carcinomatosas (3, 4).

C) *En el terreno terapéutico* la mejor demostración del carácter hormonodependiente de ciertos carcinomas tiroideos se encuentra:

1) En el franco aumento de la avidéz yódica que presentan las metástasis de carcinoma tiroideo, toda vez que se eleva el nivel de hormona tirotrófica circulante; esto puede ocurrir

ya sea por la administración exógena de dicha hormona o por aumento de su secreción endógena (tiroidectomía administración de drogas antitiroideas).

2) En la detención clínica del crecimiento tumoral cuando decrece el nivel de TSH circulante, lo que ocurre cuando se administran dosis supresivas de hormonas o extractos tiroideos, particularmente en el carcinoma papilar (5).

El fenómeno de la hormonodependencia de los carcinomas tiroideos explica dos hechos únicos en la cancerología y que a primera vista podrían aparecer como paradójales (fig. 2).

—En primer lugar, la existencia de metástasis, que en todos los otros cánceres de la economía representa una contraindicación a la intervención sobre el tumor primitivo, significa en cambio en el caso del cáncer tiroideo, una indicación perentoria de la extirpación total, no sólo del tumor primitivo, sino también de todo tejido tiroideo normal; esto se debe a que la tiroidectomía eleva el nivel de TSH y aumenta así la avidéz de las metástasis por el yodo, permitiendo depositar en ellas una dosis radiante eficaz de  $I^{131}$ .

—En segundo lugar, el cáncer tiroideo es único en cuanto al hecho de que la administración de hormonas o extractos provenientes de la propia glándula, sea capaz de detener el crecimiento de los tumores histológicamente más frecuentes.

Hechas estas consideraciones, analizaremos sucesivamente las indicaciones y resultados que cabe esperar en el tratamiento del carcinoma tiroideo diferenciado con cada uno de los métodos complementarios de la cirugía.

## 1º) LA HORMONOTERAPIA TIROIDEA

Hace ya treinta años que Dunhill (6) refirió el efecto benéfico del extracto tiroideo sobre el carcinoma papilar; este tipo de tumor es el más frecuente de los cánceres tiroideos en nuestro medio (7) y sería por otra parte, el más endocrinodependiente (5).

La dosis de extracto u hormona tiroidea a administrar deberá ser la necesaria como para determinar la supresión prácticamente total de la secreción hipofisaria de TSH. El extracto tiroideo deberá darse a razón de 0,20-0,25 gr. diarios (2); asimismo se ha utilizado la L-tiroxina (8) y la triyodotironina (9) en dosis elevadas hasta la producción de síntomas tóxicos, para luego disminuirla a dosis de mantenimiento.

Según Crile (5), los mejores resultados se obtendrían en el carcinoma papilar y en aquellas edades en las que dicho tipo histológico es más frecuente o sea, entre la pubertad y el climaterio ;en cambio, su influencia sería escasa en las edades extremas (niñez y ancianidad), períodos en los cuales el carci-

noma papilar muestra un mayor grado de autonomía. No debe creerse que el éxito logrado será siempre espectacular; por lo común se asiste a una regresión lenta de las metástasis y dicha regresión raramente es completa. Pero con la continuidad del tratamiento, el tumor detiene su crecimiento y queda totalmente asintomático. Sólo en casos excepcionales se asiste a la desaparición clínica y radiológica de las metástasis.

La hormonoterapia tiroidea encuentra su mayor aplicación en el tratamiento complementario de los carcinomas papilares, que son precisamente los carcinomas tiroideos que poseen menor avidez por el  $I^{131}$ ; pero es también de utilidad en el manejo de los adenocarcinomas foliculares, especialmente en sus formas metastásicas y como coadyuvante de la terapia con radioyodo, como se verá más adelante.

*Otras formas de hormonoterapia.*—Según Sonenberg y Brenner (10), la acetilación de la hormona tirotrófica (acetil-TSH) la convertiría en antagonista de la TSH endógena, compitiendo con ella al nivel tiroideo; dichos autores refieren la reducción de masas tumorales palpables en 3 de 4 pacientes en los que utilizaron ese preparado. Asimismo, dada la hormonodependencia de los carcinomas tiroideos y la acción estimulante que sobre su crecimiento tiene la hormona tirotrófica hipofisaria, podría parecer aceptable la práctica de la hipofisectomía, como ocurre en otros cánceres hormonodependientes. Sin embargo, la disponibilidad de un medicamento tan económico como inocuo —el extracto tiroideo— y que suprime tan eficazmente la secreción hipofisaria de TSH, hace que sea ilógico recurrir a procedimientos costosos (acetil-TSH) o que impliquen un severo riesgo para el enfermo (hipofisectomía).

En el tratamiento del carcinoma tiroideo diferenciado se ha empleado también la testosterona y los corticosteroides, pero los resultados obtenidos han sido nulos.

## 2º) LA TERAPEUTICA CON RADIOYODO

Se puede decir en forma esquemática que si la hormonoterapia tiroidea encuentra su mayor aplicación en el tratamiento complementario de los carcinomas papilares, la principal indicación de la radioyodoterapia se halla en el campo de los carcinomas productores de coloide; este grupo está constituido por los carcinomas foliculares —o a forma predominantemente folicular— que son precisamente los que tienen una mayor capacidad relativa para fijar el  $I^{131}$ . Sin embargo, esta afirmación no puede ser tomada al pie de la letra, ya que ciertos carcinomas foliculares pueden no captar yodo en absoluto, mientras

que lo inverso puede ocurrir en los tipos predominantemente papilares; a debe ser, pues, el estudio trazador con  $I^{131}$  y no el histológico, el encargado de asesorarnos si tal o cual carcinoma tiroideo es susceptible o no de ser tratado con radioyodo.

LAS INDICACIONES DEL  $I^{131}$  en el tratamiento del cáncer tiroideo son bien precisas:

a) En primer lugar, se encuentra la INOPERABILIDAD del tumor a tratar: todo carcinoma tiroideo —primitivo o metastásico— al que tenga acceso el cirujano, debe ser extirpado quirúrgicamente.

b) En segundo lugar, EL TUMOR DEBE CAPTAR EL  $I^{131}$  en una proporción suficiente como para que sea posible depositar en él una dosis eficaz de radiación; ésta debe ser de tal grado como para tener un efecto cancericida, sin que a su vez implique riesgos al resto del organismo, particularmente a los órganos hematopoyéticos y a las gónadas; se calcula que para que esto último no suceda, la dosis de radiación en la sangre no debe pasar de cierto nivel (450 rads.), el cual puede ser estimado previamente mediante el estudio trazador.

De acuerdo con lo antedicho se comprende que en las condiciones habituales, el empleo del  $I^{131}$  quede limitado al tratamiento complementario de las metástasis regionales o distantes de los carcinomas tiroideos diferenciados. En efecto, los carcinomas tiroideos primitivos inoperables de entrada son generalmente los más indiferenciados y por lo tanto no concentran en absoluto el yodo ni pueden ser inducidos a fijarlo mediante procedimientos artificiales; en cambio, los tumores primitivos que concentran inicialmente el  $I^{131}$  en una cierta proporción (o pueden ser inducidos a ello), suelen ser los más diferenciados y más fácilmente accesibles al cirujano.

LA PRINCIPAL LIMITACIÓN para el empleo del radioyodo en el tratamiento del cáncer tiroideo radica en el hecho de que aun los tipos más diferenciados tienen una capacidad de concentrar yodo que es de 50 a 100 veces menor que la del tejido tiroideo normal. Por lo tanto, si se desea depositar en el tumor una dosis eficaz de radioyodo será imprescindible —en la gran mayoría de los casos— aumentar la avidéz tumoral por el yodo. Debe recordarse que las células cancerosas diferenciadas son sensibles a la acción de la hormona tirotrófica; si ellas concentran poco yodo es simplemente porque sufren la competencia de las células tiroideas normales, naturalmente más ávidas. Estos hechos fundamentan el concepto más importante de la radioyodoterapia y que siempre deberá ser tenido en cuenta cuando se plantea la posibilidad de tratar un carcinoma tiroideo con  $I^{131}$ ; este concepto no es otro que la necesidad imperiosa de suprimir previamente todo tejido tiroideo normal, con lo cual

se logra aumentar la secreción endógena de TSH y a la vez, suprimir la competencia que con respecto a la captación yódica ejercen las células tiroideas normales.

LA ABLACIÓN TIROIDEA puede ser quirúrgica (tiroidectomía total) o actínica (tiroidocresis). Siempre que sea posible, se debe preferir la primera opción, por ser una solución más rápida y porque con ella se evita la radiación de un paciente que posteriormente será sometido a grandes dosis radiantes. Si existe un problema quirúrgico, se deberá recurrir entonces a la ablación de la tiroides por medio del radioyodo, procedimiento que recibe el nombre de "tiroidocresis". La dosis de  $I^{131}$  a administrar será la necesaria como para suprimir todo el tejido tiroideo normal, sin irradiar inadecuadamente al resto del organismo. Habitualmente empleamos 30-50 milicurios, dosis que ha probado ser eficaz en la tiroidocresis por cardiopatía.

*Plan terapéutico.*— Uno a dos meses después de la ablación quirúrgica o actínica, se debe efectuar un estudio trazador con una dosis de  $I^{131}$  superior a la que se emplea corrientemente; este estudio determinará:

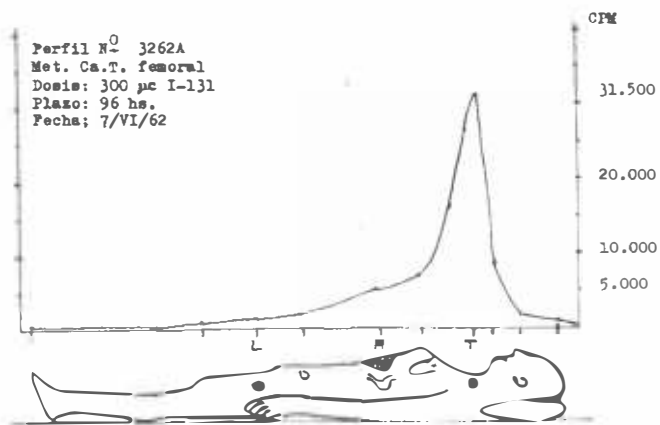
- si existen metástasis en el cuello a distancia;
- la proporción de  $I^{131}$  eliminado por la orina; y
- la proporción del PBI $^{131}$  circulante.

La presencia de tejido funcionante cervical puede ser apreciada mediante la gammagrafía de esa región; pero este procedimiento, aun cuando detecte áreas activas en el cuello, no permite diferenciar —salvo cuando dichas áreas están alejadas de la línea media— si ellas se deben a metástasis ganglionares o si simplemente son restos de tejido tiroideo normal persistentes aún luego de tiroidectomías presuntamente totales. Sin embargo, tal distinción no es totalmente necesaria, ya que en ambas circunstancias deberá procederse a la administración de una dosis elevada de radioyodo, con el fin de "limpiar" completamente el cuello.

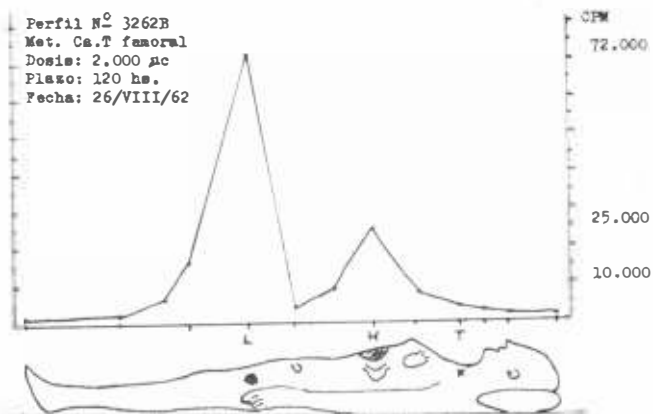
La presencia de metástasis distantes se puede apreciar rápidamente con la "perfilografía"; este método consiste en hacer deslizar un contador de centelleo a lo largo del eje mayor del cuerpo, a velocidad lenta y constante y en plazos variables luego de la administración del  $I^{131}$ . El contador va detectando así el nivel de actividad correspondiente a diversas y sucesivas regiones del organismo (figs. 4 y 5); los resultados obtenidos se registran automáticamente o se trasladan a una gráfica. En aquellos sitios se ha observado una radiactividad importante —siempre que ésta no pueda ser atribuida a circunstancias fi-



ANTES DE TIROIDECTOMIA



DESPUES DE TIROIDECTOMIA TOTAL





Figs. 6 y 7.—Gammagramas de frente y perfil de la región femoral superior correspondientes al mismo caso de las figuras 3, 4 y 5 (ver texto).

siológicas— se practica entonces una gammagrafía zonal, que permitirá apreciar mejor la forma y el volumen aparente de la o las metástasis (figs. 6 y 7).

El porcentaje del  $I^{131}$  administrado que ha sido eliminado por la orina permite apreciar, de un modo más fiel que el simple conteo externo, el grado de fijación yódica del tejido tumoral; éste se determina a “grosso modo” por la diferencia existente entre la cantidad de  $I^{131}$  que ha sido administrada y la que se recoge en la orina emitida en las 72 horas siguientes.

La medida de la proporción de  $PBI^{131}$  circulante tiene una doble importancia:

—Cuando no ha sido posible localizar una metástasis mediante perfilografía o gammagrafía, pero el dato de la eliminación urinaria sugiere que existe una cierta retención del  $I^{131}$ , la presencia de un valor discretamente elevado de  $PBI^{131}$  es un índice más para sospechar que realmente hay focos metastásicos activos.

Por otra parte, el valor de la fracción  $PBI^{131}$  permite calcular la dosis total de radiación que recibirá el organismo, en caso de ser sometido a la terapia con radioyodo.

Cuando los datos del conteo externo, de la eliminación urinaria y del  $PBI^{131}$  coinciden en demostrar que existe una captación apreciable en el tumor, se procede sin más a administrar una dosis terapéutica de  $I^{131}$ , cuya cuantía se considerará después. En cambio, cuando la captación tumoral es muy baja (menos de  $0,2\mu c$  por gramo de tejido) se debe procurar aumen-

tarla; para ello se puede recurrir a la inyección de TSH o mejor aún, a la administración prolongada de altas dosis de drogas antitiroideas (400 mg. de propiltiuracilo o 40 mg. de mercaptoimidazol diarios, durante 2-3 meses). Inmediatamente después de una serie de inyecciones de TSH o una semana después de la supresión de las drogas antitiroideas, se efectuará un nuevo estudio trazador con  $I^{131}$ , similar al primitivo. Algunos autores (11) administran la dosis tan pronto como observan un aumento de la captación o cuando el nivel del PBI<sup>131</sup> se halla por encima del 0,001%/lt. de la dosis trazadora. con la esperanza de que un tratamiento precoz y la posible radiosensibilidad tumoral superen las desventajas de una escasa captación. Means y col. (12), aunque conscientes de que en la actualidad es imposible seguir esquemas rígidos, recurren a la terapia con radioyodo cuando:

- 1) el conteo externo demuestra que el tumor capta el  $I^{131}$ ;
- 2) la eliminación urinaria permite comprobar una retención del 10-15% de la dosis administrada; o
- 3) se encuentran niveles plasmáticos de PBI<sup>131</sup> superiores al 0,02%/dosis/litro.

LA DOSIS de  $I^{131}$  se ha fijado empíricamente en unos 100-150 milicurios como promedio; ella será algo menor (50-100 mc) si la captación tumoral es apreciable (20-50% de la dosis administrada) y sustancialmente mayor (150-200 mc) cuando la captación es baja. Dichas cantidades de radioyodo liberan en general una buena dosis de radiación por gramo de tejido, sin provocar mayores daños al organismo, salvo cuando existen metástasis importantes en la médula osea.

*Cuidados inmediatos.*—El paciente al cual se le ha dado una dosis tan elevada de radioyodo debe ser considerado como peligroso, hasta que se calcule que sólo quedan unos 30 milicurios en su organismo; este cálculo puede hacerse con aparatos especiales, denominados “monitores”, que registran desde el exterior la actividad “gama” que existe en el cuerpo del enfermo y la expresan en miliroentgen por hora y a la distancia de 1 metro; el paciente deja de ser peligroso cuando el monitoreo externo comprueba que la radiación gamma que de él proviene se halla por debajo del límite de seguridad, que ha sido estimado en 7 mr/hora/mt.; no es aconsejable en cambio, efectuar el cálculo mediante el estudio de la eliminación urinaria, una vez que se hubo administrado la dosis terapéutica, porque ello expone al personal de enfermería y al propio técnico que realiza las medidas, a una irradiación indebida.

*Conducta posterior.*—Tres meses después de administrada la dosis terapéutica se procederá a efectuar un nuevo estudio

trazador, similar al ya descrito y con el fin de comprobar si aún restan metástasis funcionantes. Si el paciente presenta un cuadro de hipotiroidismo y ha sido menester recurrir al empleo de la hormonoterapia tiroidea, los extractos u hormonas administrados deberán ser suprimidos y sustituidos por drogas anti-tiroideas, las que se administrarán en las dosis ya señaladas durante por lo menos un mes. Si el estudio trazador revela que subsiste tejido tiroideo funcionante, se le dará una nueva dosis terapéutica, cuya cuantía se determinará del mismo modo que se procedió en la primera vez; en cambio, si no existen áreas activas, se continuará (o comenzará) con la hormono u organoterapia tiroidea durante aproximadamente unos 3-6 meses; al cabo de ellos, se suspende el tratamiento tiroideo y se le sustituye nuevamente por las drogas antitiroideas, siguiendo el mismo criterio expuesto anteriormente, con el fin de repetir el estudio trazador. Este plan será continuado durante años, administrándose dosis terapéuticas de  $I^{131}$  cada vez que el estudio trazador atestigüe la presencia de tejido tiroideo funcionante en cualquier sitio, habiéndose llegado en algunos casos, a totalizar una dosis de 2.000 mc en un año (12).

### *Complicaciones*

El empleo de dosis tan altas de radioyodo no está exento de peligros, aunque éstos no suelen ser tan importantes como cabría suponer. Las complicaciones pueden ser inmediatas y tardías; las primeras son en general de poca importancia, mientras que las segundas pueden provocar la muerte.

#### *A) Inmediatas.*

En los primeros días que siguen a la administración de la dosis terapéutica de radioyodo puede observarse:

a) La "enfermedad de radiación", que se manifiesta por anorexia, náuseas y vómitos; su trámite es en general breve (no más de tres días) y responde muy bien a la clorpromazina y los corticosteroides.

b) La "tiroiditis de irradiación", que puede aparecer antes de las 24 horas y desaparece en general antes del tercer día, suele ser de carácter leve, manifestándose por dolor en la región tiroidea y sensación de compresión en el cuello; en casos excepcionales, cuando existe una gran masa tumoral en el cuello, pueden aparecer fenómenos de obstrucción que obliguen a practicar una traqueotomía; el mejor tratamiento de la tiroiditis de irradiación lo constituyen los corticosteroides.

c) La "sialadenitis" se debe a la gran dosis de radiación que reciben las glándulas salivares, ya que ellas constituyen un emunctorio natural del yoduro; se manifiesta por un gusto metálico y sensación de sequedad en la boca; desaparece rápidamente y no merece un tratamiento especial.

## B) *Tardías.*

Este tipo de complicaciones es mucho menos frecuente que el anterior, pero su gravedad es mucho mayor; su aparición depende más de la reiteración que de la cuantía de la dosis y afecta principalmente a los órganos hematopoyéticos, a las gónadas y a los pulmones, cuando éstos son asiento de metástasis extensas.

a) *Alteraciones hematológicas.*— La irradiación de la médula ósea aumenta en relación con los altos niveles de  $I^{131}$  circulante y con la prolongación del tiempo de exposición. El nivel sanguíneo del  $I^{131}$  depende a su vez de la dosis administrada, del grado de captación tumoral y del índice de depuración renal del yoduro; por su parte, el tiempo de exposición será más prolongado a medida que se van repitiendo las dosis terapéuticas, cuando la depuración renal del yoduro es baja y cuando existen metástasis en la propia médula ósea; por esta razón, cuando estas últimas se hallan presentes o si hay insuficiencia renal, la dosis de  $I^{131}$  deberá ser forzosamente menor que la señalada anteriormente.

Las alteraciones hematológicas se pueden clasificar en transitorias y progresivas. Las primeras pueden aparecer ya en seguida de la primera dosis de 100-150 mc, pero en general son asintomáticas y duran menos de un año (13); consisten esencialmente en anemia y leucopenia y excepcionalmente trombocitopenia; se les observa particularmente en pacientes que reciben dosis muy altas de radioyodo, en aquellos a los que previamente se les aplicó radioterapia externa y en los que tienen metástasis óseas muy extendidas. Las alteraciones progresivas reciben este nombre porque se van produciendo a medida que se van reiterando las dosis terapéuticas; luego de los 300-500 mc, es frecuente observar un descenso del 60-80% de los linfocitos y polinucleares, así como una disminución de los eritrocitos y plaquetas; en general, estas alteraciones no progresan con dosis ulteriores, pero en algunos casos se puede llegar hasta la agranulocitosis y la pancitopenia, habiéndose descrito algunos casos de leucemia luego de dosis altas y repetidas (14, 15).

b) *Alteraciones gonadales y genéticas.*— Se ha calculado (16) que tanto en el hombre como en la mujer, se necesita una dosis de 500 r para producir una esterilidad permanente; en la clínica humana se ha comprobado que el ovario —que es la gónada más expuesta, en razón de su vecindad con la vejiga— sólo recibe unas 40 rad. luego de la administración de 100 milicurios de radiodoyo ( $I^{131}$ ) (17). Por esta razón, no debe extrañar la escasez de referencias sobre trastornos gonadales o genéticos en el tratamiento del carcinoma tiroideo con yodo radiactivo; sólo se han descrito algunos casos de amenorrea temporaria o aun permanente (11) o esterilidad y atrofia testicular luego de 563 mc de  $I^{131}$  (18). En lo que a trastornos genéticos se refiere, tenemos la experiencia de una paciente joven a quien se le administraron 100 mc de  $I^{131}$  para el tratamiento de un adenocarcinoma folicular primitivo de tiroides y que al año siguiente dio a luz una criatura perfectamente normal desde el punto de vista clínico.

c) *Neumonitis de irradiación y fibrosis pulmonar.*— Tales complicaciones deben ser tenidas en cuenta cuando existen metástasis pulmonares funcionales, sobre todo si son múltiples, ya que Rall y col. (19) comunicaron su aparición en 6 de 15 casos en los que se cumplían estas condiciones y que fueron tratados con  $I^{131}$ : 2 fallecieron por neumonitis y los otros 4 presentaron síntomas de fibrosis pulmonar.

### 3º) LA ACTINOTERAPIA EXTERNA

Existe una evidente falta de unanimidad en lo que se refiere tanto a las indicaciones como a los resultados de la radioterapia como tratamiento complementario de la cirugía en el carcinoma diferenciado de la tiroides. En cuanto a las indicaciones, hay autores como Crile (20) que la consideran innecesaria, mientras que en la Clínica Lahey (21) se le utiliza de un modo casi rutinario. Algo similar ocurre en lo que respecta a los resultados obtenidos ya que, mientras la estadística de la Clínica Cleveland (22) parecería indicar que se logró un resultado similar, tanto en los casos en los que se aplicó radioterapia complementaria como en aquellos en los que se recurrió solamente a la cirugía, los informes de la Clínica Mayo (23) sugieren en cambio la utilidad de su empleo postoperatorio (tabla I). Informes más recientes (24) refieren que las recurrencias fueron paradójicamente más frecuentes —y su plazo de aparición más breve— en los pacientes que recibieron radioterapia complementaria que en aquellos que no la recibieron.

Tabla I

INFLUENCIA DE LA RADIOTERAPIA POSTOPERATORIA  
EN LA SOBREVIDA DEL CANCER TIROIDEO

[Comparación de las estadísticas  
de las Clínicas Cleveland (22) y Mayo (23)]

Tratamiento efectuado	Clínica			
	Cleveland		Mayo	
	Número de casos	Sobrevida de 5 años	Número de casos	Sobrevida de 5 años
Sólo tiroidectomía	46	24,9%	66	62,9%
Tiroidectomía más radioterapia	74	33,8%	161	72,9%

Tabla II

RECURRENCIAS POSTTIROIDECTOMIA  
EN EL CANCER DE TIROIDES

Influencia de la radioterapia postoperatoria  
[Robinson y Hochman (24)]

Tratamiento efectuado	Recurrencias (%)	Tiempo promedio de aparición (años)
Sólo tiroidectomía	38,5	2,2
Tiroidectomía más radioterapia	46,5	2,0

A pesar de estas discordancias, cabe admitir que en el momento actual la radioterapia externa ocupa un lugar de cierta importancia en el tratamiento de aquellos carcinomas diferenciados cuya excisión quirúrgica no ha sido completa y especial-

mente cuando existe evidencia de invasión a estructuras vecinas que no se pueden extirpar (laringe, tráquea, hipofaringe, etc.). Los mejores resultados se obtienen en los carcinomas papilares (25, 26), ya que Sheline y col. (25) informan que de 21 pacientes que tenían este tipo histológico y en los cuales la extirpación quirúrgica había sido incompleta por infiltración a órganos no resecables, 14 viven sin recurrencias en un plazo que oscila entre cinco y veinticinco años; resultados similares son referidos por Windeyer (26), quien concluye afirmando que el adenocarcinoma papilar responde bien a la radioterapia, aunque en general se requieren dosis muy altas (más de 4.000 r).

Los resultados obtenidos con los adenocarcinomas foliculares son en general inferiores, aunque se considera (26) que en esta forma histológica la roentgenterapia puede ser útil como método paliativo y que incluso puede llegar a detener durante años el crecimiento de las metástasis.

#### RESULTADOS DEL TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO DE LA CIRUGIA DE LOS CARCINOMAS TIROIDEOS DIFERENCIADOS

La característica lentitud de evolución de los carcinomas tiroideos diferenciados hace que los resultados de la terapéutica médica y actínica sean difícil de valorar. Un enfoque científico del problema obligaría a efectuar estadísticas comparativas con un número importante de pacientes y teniendo la precaución de que las lesiones tratadas fueran de igual tipo histológico y similar grado de malignidad. Como tal tipo de estadística es imposible de practicar en nuestro medio —por razones obvias— deberemos forzosamente contentarnos con exponer nuestro criterio general.

Consideramos que la hormonoterapia tiroidea es una medicación realmente eficaz, pues no sólo alivia los penosos síntomas del hipotiroidismo eventual que puede padecer el paciente, sino que es capaz de detener la evolución del tejido tumoral que persiste luego de la cirugía o de las metástasis distantes, no accesibles al cirujano. Basamos este criterio no sólo en las pruebas experimentales y en las citas bibliográficas (2, 5, 8, 9) mencionadas anteriormente, sino también en la observación personal de varios casos que sobreviven luego de cinco o más años libres de síntomas clínicos y en el efecto realmente enlentecedor del crecimiento tumoral que ejerció la triyodotironina en un caso que será referido en el parágrafo siguiente.

En lo que se refiere al radioyodo, aunque no creemos que tenga un efecto realmente curativo, consideramos que es un extraordinario paliativo para aquellos casos en los que la ciru-



gía ha hecho todo cuanto es posible y en los que el tumor presenta un grado aceptable de fijación yódica; por esta razón y por conocer la lenta evolución de la mayor parte de los carcinomas tiroideos pasibles de tratamiento con radioyodo, no nos esforzamos en administrar dosis demasiado elevadas ni excesivamente repetidas, que puedan poner en peligro la vida del paciente. Hemos tratado con radioyodo a 7 personas del sexo femenino que presentaban metástasis distantes de carcinoma tiroideo: en dos casos las metástasis eran de localización pulmonar y en los otros cinco de localización ósea; el período de observación varía entre uno y once años. De las dos pacientes con metástasis pulmonar, una falleció luego de seis años y la otra sobrevive, prácticamente sin síntomas, seis años después de una única dosis terapéutica; la enferma fallecida recibió asimismo una sola dosis de 100 mc de  $I^{131}$ , que determinó una franca mejoría clínica y radiológica. luego de la cual sobrevino un cuadro de mixedema que debió ser tratado con triyodotironina; en esta paciente fue imposible la repetición de la terapia con radioyodo, pues al menor intento de suprimir la hormonoterapia con el fin de aumentar la captación tumoral (luego de tres años prácticamente asintomáticos), se producía una agravación considerable de su estado respiratorio que obligaba a reiniciar el tratamiento triyodotironina.

De las cinco enfermas con metástasis óseas, una falleció al parecer por afección intercurrente; luego de haber recibido tres dosis de radioyodo en el curso de un año y medio, que provocaron una mejoría espectacular de su síndrome ciático que prácticamente la invalidaba (metástasis lumbosacra), la enferma abandonó el país, habiéndonos enterado que dos años después falleció. Las otras cuatro enfermas viven actualmente (plazo: 1-11 años); todas ellas se hallan muy mejoradas del punto de vista subjetivo, luego de haber recibido 1 a 4 dosis de 100-150 mc de  $I^{131}$ ; en dos de ellas, las imágenes radiológicas han permanecido incambiadas, quizás porque las dosis —por causas que no nos competen— no han sido lo suficientemente reiteradas. En los otros dos casos, la mejoría radiológica ha sido evidente luego de tan solo una dosis de  $I^{131}$ ; una de las pacientes tenía un tumor de tipo aneurismático en la región glútea izquierda y seis meses después de la administración de 100 mc de  $I^{131}$ , se observó una gran mejoría subjetiva (desaparición de intensos dolores de tipo radicular) y una franca reducción del tamaño y de la vascularización del tumor glúteo; la radiografía mostró una notable restitución ósea del ala ilíaca izquierda. El otro caso en el que el tratamiento con radioyodo, unido a la hormonoterapia tiroidea, trajo aparejada una gran mejoría clinicoradiológica, representa una eventualidad poco común de microcar-

cinoma tiroideo que se manifestó primariamente por una metástasis distante y será tratado con un poco más de detalle, ya que él permitirá poner énfasis y ejemplificar algunos aspectos particulares acerca del estudio y tratamiento de los carcinomas tiroideos diferenciados con metástasis distantes. Se trata de una señora de 47 años de edad que, sin afección tiroidea previa conocida ni aparente, consultó a un colega por dolor e impotencia funcional del miembro inferior derecho; una radiografía de la zona muestra una imagen osteolítica del tercio superior del fémur; fue intervenida entonces con el diagnóstico de "quiste solitario" del hueso, pero en el acto quirúrgico el cirujano (Dr. Cagnoli) halló un tejido similar al de una "tiroides normal", por lo que no continuó la intervención. Fue enviada entonces a nuestro laboratorio con el fin de determinar si era o no factible el tratamiento con radioyodo. El primer estudio trazador demostró que su glándula tiroides —como lo hacía sospechar la clínica— era "normal" del punto de vista gammagráfico (fig. 3) y que toda la radiactividad presente en el organismo se concentraba en el cuello, siendo nula a nivel de la zona lesional, como lo muestra el estudio perfilográfico realizado en ese momento (fig. 4). Con el fin de extirpar el supuesto carcinoma tiroideo y a la vez aumentar la posible potencialidad funcional de la metástasis, se le practicó una tiroidectomía total (Prof. Dr. W. Suiffet); un nuevo estudio trazador realizado dos meses después de la tiroidectomía permitió comprobar que efectivamente la metástasis había adquirido actividad funcional y que concentraba eficazmente el yodo, como lo demuestran la perfilografía (fig. 5) y los gammagramas de la región femoral efectuados en ese momento (figs. 6 y 7). A esta enferma se le dio entonces una dosis de 100 mc de  $I^{131}$ , que fue seguida, dos meses después, de la aparición de un franco mixedema que debió ser controlado con triyodotironina. En la actualidad, o sea cinco años después del tratamiento, la enferma se halla libre de síntomas mientras se halla bajo la influencia de la hormonoterapia tiroidea; pero basta veinte días de supresión de la triyodotironina para que reaparezca un cuadro de hipotiroidismo severo, que indica la ausencia absoluta de tejido tiroideo funcionante, tanto cervical como extracervical, lo cual se ratifica por la negatividad de los tests de radioyodo; todo ello coincide con la sustitución de la imagen radiológica de osteólisis por una imagen de condensación. Nos hemos extendido en la consideración de este caso particular porque él ilustra claramente dos hechos que deseamos destacar:

1) La excelente evolución obtenida mediante el aprovechamiento balanceado de los factores hormonales que rigen el crecimiento de estos cánceres endocrinodependientes (fig. 2):

en primer lugar, con la tiroidectomía total se logró un estado de hipertirotofinismo que determinó —aun a riesgo de acelerar el crecimiento tumoral— un aumento de la avidéz yódica de la metástasis, que a su vez permitió depositar en ella una dosis radiante efectiva de  $I^{131}$ ; posteriormente, en cambio, con la administración de hormonas tiroideas —a la vez que se controló su mixedema— se obtuvo un estado de hipotirotofinismo que evidentemente detuvo el crecimiento de la masa tumoral

2) Este caso nos enseña asimismo, que la tiroidectomía total debe ser un paso necesario previo al tratamiento con radioyodo; en efecto, aun cuando se conocía la existencia de la metástasis, ella pasó desapercibida en el primer estudio trazador (fig. 4) efectuado con la glándula tiroides “in situ” y en cambio su presencia fue claramente demostrada en el estudio realizado después de la tiroidectomía (figs. 5, 6 y 7).

No tenemos experiencia personal en cuanto a los resultados de la radioterapia, por lo que remitimos al lector a lo expuesto en el párrafo que trata de este procedimiento terapéutico.

## II.— TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO DE LOS CARCINOMAS ANAPLASICOS

Poco es lo que cabe decir a este respecto, ya que en general este tipo de carcinoma es autónomo e insensible a la acción de la hormona tirotrófica; por esta razón, de nada valen ni la hormonoterapia tiroidea ni el tratamiento con  $I^{131}$ . A la primera sólo se recurrirá para aliviar un posible mixedema postoperatorio y en cuanto al  $I^{131}$ , su empleo es sumamente limitado en virtud de que estos tumores no captan el yodo ni pueden ser inducidos generalmente a ello. Si la lesión es inoperable, sólo cabe recurrir a la radioterapia o cobaltoterapia, las que se podrán utilizar asimismo como medio profiláctico una vez practicada la intervención quirúrgica o para reducir masas tumorales que han quedado sin extirpar. Según Smedal y Meissner (27) se pueden lograr éxitos transitorios con este tipo de tratamiento, especialmente en el carcinoma medular o sólido descrito por Hazard y col. (28); en cambio, poco es lo que se puede esperar en el carcinoma a células gigantes y en el tipo difuso del carcinoma a pequeñas células. La roentgenterapia encuentra su mejor aplicación en el tratamiento de los linfomas, en los cuales la extirpación quirúrgica seguida de radioterapia ha permitido obtener sobrevividas de hasta cuatro años en un 30% de los casos (29).

En cuanto al valor de los “agentes alquilantes”, se puede decir que es muy reducido (12), ya que sólo se han logrado mejorías discretas en casos muy excepcionales.

## BIBLIOGRAFIA

1. VON EISELSBERG, A.—Ueber physiologische funktion einer in Sternum zur Entwicklung gekommenen krebsigen Schilddrüsen-Metastase. "Arch. Klin. Chir.", 48: 489; 1894.
- CRILE, G. (Jr.). Treatment of cancer of thyroid with desiccated thyroid. "Cleveland Clin. Quart.", 22: 161; 1955.
- STANBURY, J. B.—Familial goiter. In: "The Metabolic Basis of Inherited Disease", edited by J. B. Stanbury, J. B. Wyngaarden and D. S. Fredrikson. Mc Graw-Hill Book Company, New York, 1960.
4. ELMAN, D. S.—Familial association of nerve deafness with nodular goiter and thyroid carcinoma. "New Engl. J. Med.", 259: 219; 1958.
5. CRILE, G. (Jr.).—Carcinoma papilar del tiroides. En: "Endocrinología Clínica (Recientes avances)", editado por E. B. Astwood. Editorial Toray, Barcelona, 1963, pp. 190-195.
6. DUNHILL, T.—Citado por (5).  
GROSSO, O.; PASEYRO, P. y MAGGIOLLO, J.—"Elementos de patología tiroidea". Editorial Científica de la Facultad de Medicina. Montevideo, Uruguay, 1964.
8. BALME, H. W. Metastatic carcinoma of the thyroid successfully treated with thyroxine. "Lancet", 1: 812; 1954.
9. THOMAS, C. G. (Jr.). Use of L-triiodothyronine as pituitary depressant in management of thyroid cancer. "Surg. Gynec. and Obst.", 106: 137; 1958.
10. SONENBERG, M. and BRENER, J. Inhibitory effects of acetylcholinesterase inhibitor on metastatic thyroid cancer. "Cancer", 17: 122; 1961.
11. POCHIN, E. E. Radioiodine treatment of thyroid carcinoma. In: "Therapeutic Use of Artificial Radioisotopes", edited by P. F. Hahn. John Wiley & Sons, Inc., New York, 1956, pp. 188-223.  
MEANS, J. H.; De GROOT, L. J. y STANBURY, J. B. "Enfermedades del tiroides". Editorial Toray, Barcelona, 1966, pág. 522.
13. HAYNIE, T. P. and BEIERWALTES, W. H. Hematologic changes observed following  $^{131}\text{I}$  therapy for thyroid carcinoma. "J. Nuclear Med.", 4: 85; 1963.
14. BLOM, P. S.; QUERIDO, A. and LEEKSMA, D. C. Acute leukemia following X-ray and radioiodine treatment of thyroid carcinoma. "Brit. J. Radiol.", 26: 165; 1955.
15. POCHIN, E. E.—The occurrence of leukemia following radioiodine therapy. "4th. Internat. Goitre Congress". London, 1960.
16. QUTIMBY, E. H.; FEITELBERG, S. and SILVER, S.—"Radioactive Isotopes in Clinical Practice". Lea & Febiger, Philadelphia, 1958.
17. SILVER, S.—"Radioactive Isotopes in Medicine and Biology". II: Medicine. Lea & Febiger, Philadelphia, 1962.
18. KAMMER, H. and GOODMAN, M. J. Sterility after radioiodine therapy for metastatic thyroid carcinoma. "J. A. M. A.", 171: 1963; 1959.

19. RALL, J. E.; ALPERS, J. B.; LEWALLEN, G. G.; SONENBERG, M.; BERMAN, M. and RAWSON, R. W.—Radiationpneumonitis and fibrosis: complication of radioiodine treatment of pulmonary metastases. "J. Clin. Endocrinol.", 17: 1263; 1957.
- CRILE, G. (Jr.).—Late results of treatment for papillary cancer of thyroid. "Ann. Surg.", 160: 178; 1964.
- LAHEY, E. H. and HARE, H. F.—Malignancy in adenomas of thyroid. "J. A. M. A.", 145: 689; 1951.
- PORTMAN, U. V.—Radiation therapy of malignant tumors of the thyroid gland. In: "Treatment of Cancer and Allied Diseases", edited by G. T. Pack and E. M. Livingston. Hoeber, New York, 1940, pp. 660-671.
- PEMBERTON, J. de J.—Malignant lesions of the thyroid gland. "Surg. Gynec. and Obst.", 69: 417; 1939.
- ROBINSON, E. and HOCHMAN, A.—Treatment of thyroid carcinoma. "Cancer", 15: 1130; 1962.
- SHELLE, G. E.; GALANTE, M. and LINDSAY, S.—Radiation therapy in the control of persistent thyroid cancer. "Am. J. Roentgenol.", 4: 923; 1966.
- WINDEYER, B. W.—Cancer of the thyroid and radiotherapy. "Brit. J. Radiology", 27: 537; 1954.
27. SMEDAL, M. I. and MEISSNER, W. A.—The results of X-ray treatment in undifferentiated carcinoma of the thyroid. "Radiology", 76: 927; 1961.
- HAZARD, J. B.; HAWK, W. A. and CRILE, G. (Jr.).—Medullary (solid) carcinoma of the thyroid gland, A clinicopathologic entity. "J. Clin. Endocrinol.", 19: 152; 1959.
29. WALT, A. J.; WOOLNER, L. B. and BLACK, B. M.—Small-cell malignant lesions of the thyroid gland. "J. Clin. Endocrinol.", 17: 45; 1957.