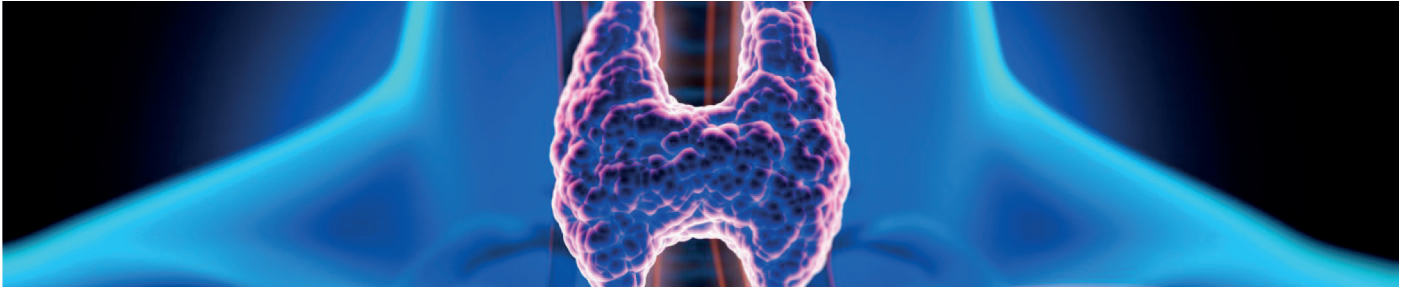


Revisión Bibliográfica



Revisión bibliográfica del riesgo de hipotiroidismo en pacientes tratados con radioterapia por cáncer de mama con enfermedad locorregional

Literature review of the risk of hypothyroidism in patients treated with radiotherapy for breast cancer with locoregional disease

Jhordy Alexander Díaz Jiménez ^{1A}; Pablo Renato Aldaz-Roldán ^{1 2 B}

1. Universidad Técnica Particular de Loja, Departamento de Ciencias de la Salud. Loja Ecuador 1101608

2. Hospital de la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer, SOLCA Núcleo de Loja, Departamento de Radioterapia y Medicina Nuclear

Fecha recepción: 17-10-2024

Fecha aceptación: 21-10-2024

Fecha publicación: 14-11-2024

Resumen

Los sobrevivientes a cáncer de mama, que fueron tratados con radioterapia, presentan riesgo de desarrollar trastornos tiroideos, entre ellos el principal es el hipotiroidismo. La revisión bibliográfica actual pretende ofrecer recomendaciones para realizar un seguimiento adecuado, ya que este problema suele ser minimizado y poco valorado.

El objetivo de esta revisión bibliográfica es determinar, mediante recopilación bibliográfica, si el tratamiento con radioterapia en enfermedad locorregional en pacientes con cáncer de mama aumenta el riesgo de desarrollar hipotiroidismo.

Metodología: Se efectuó una investigación bibliográfica basada en artículos originales, sin limitación de años. La búsqueda se realizó en las principales bases de datos (Pubmed, Elsevier Scopus, Science Direct y Google Académico).

Resultados: Se consideraron un total de 13 artículos. Se incluyeron todos los que detallaban los campos de radiación y el control de hormonas tiroideas antes y después del tratamiento con radioterapia.

Conclusión: En este trabajo se determinó que la glándula tiroides es un órgano de riesgo en todos los pacientes con cáncer de mama tratados con radioterapia, que puede desencadenar en el desarrollo de hipotiroidismo, sobre todo si se incluye la fosa supraclavicular en el campo de radiación. Se necesita más investigación sobre el desarrollo de hipotiroidismo en pacientes tratados con radioterapia, así como la realización de controles de hormonas tiroideas para detectar en ellos la presencia de hipotiroidismo, y así evitar repercusiones en su calidad de vida.

Summary

Breast cancer survivors who were treated with radiotherapy are observed to be at risk of developing thyroid disorders, primarily hypothyroidism. This literature review aims to provide recommendations for adequate follow-up, as this disorder is often minimized and undervalued. The objective of this literature review is to determine whether radiotherapy treatment for locoregional disease in breast

PALABRAS CLAVE:

Cáncer de mama, radioterapia, hipotiroidismo

KEYWORDS:

Breast cancer, radiotherapy, hypothyroidism

A  ORCID iD: 0009-0007-8097-8031

B E-mail: pabloaldazr@icloud.com

 ORCID iD: 0000-0002-2677-2215

cancer patients increases the risk of developing hypothyroidism through a bibliographic compilation.

Methodology: A bibliographic investigation was conducted based on original articles without year limitations. The search was performed in major databases (PubMed, Elsevier Scopus, Science Direct, and Google Scholar).

Results: A total of 13 articles were considered. All articles detailing radiation fields and thyroid hormone control before and after radiotherapy treatment were included.

Conclusion: This study determines that the thyroid gland is an organ at risk in all breast cancer patients treated with radiotherapy, which can lead to the development of hypothyroidism, especially if the supraclavicular fossa is included in the radiation field. More research is needed on the development of hypothyroidism in patients treated with radiotherapy, and thyroid hormone monitoring should be conducted to detect the development of hypothyroidism, avoiding repercussions on patients' quality of life.

INTRODUCCIÓN

“La glándula tiroidea es un órgano que se encarga de regular el metabolismo corporal a través de sus secreciones. Este órgano es vulnerable tanto a la radiación externa como a la radiación interna”⁽¹⁾.

Las anomalías tiroideas inducidas por la radioterapia siguen estando subestimadas y no se notifican. Estas secuelas pueden incluir hipotiroidismo primario o central, tiroiditis, enfermedad de Graves, oftalmopatía eutiroidea de Graves, adenomas benignos, bocio multinodular y carcinoma de tiroides inducido por radiación.

El hipotiroidismo primario, que es la disfunción tiroidea inducida por radiación más común, después de completar el tratamiento con radioterapia curativa en la región del cuello, afecta del 20 al 30% de los pacientes administrados, y aproximadamente la mitad de los eventos ocurren dentro de los primeros 5 años después de la terapia⁽²⁾.

El hipotiroidismo, secundario al tratamiento de cáncer de mama, es una complicación frecuente y subestimada en pacientes sobrevivientes de cáncer de mama, puesto que la glándula tiroidea es un órgano de alto riesgo ante el tratamiento de radiación para esa dolencia.

Pocos estudios se han realizado referentes al tema de desarrollo de hipotiroidismo en pacientes tratados con radioterapia por padecer cáncer de mama locorregional, y en general. En vista de no existir una recopilación de información actualizada, se ha seleccionado los estudios más sobresalientes, que nos permitan tomar precauciones para la aplicación de técnicas avanzadas de radioterapia, para así no generar trastornos tiroideos, y, en consecuencia, mejorar la calidad de vida de los sobrevivientes de cáncer de mama.

Método del artículo bibliográfico

Se realizó una búsqueda profunda de la bibliografía en los meses de junio a diciembre del 2020, a través de diversas revistas científicas y bases de datos bibliográficas como Pubmed, Elsevier Scopus, Google Académico y Science Direct.

Con el objetivo de desarrollar un proceso de búsqueda, se constituyó la pregunta de investigación mediante la estrategia PICO (población, intervención, comparación y resultados) (Tabla

5). A partir de esta estrategia, se establecieron los objetivos de búsqueda y se obtuvieron los términos MESH (*Medical Subject Heading* por sus siglas en inglés), también conocidos como títulos de temas médicos. Los términos MESH empleados fueron los siguientes: *Breast Neoplasms*, *Radiotherapy*, *Hypothyroidism*. También se usaron las siguientes palabras clave para identificar artículos relacionados con la pregunta de investigación: *breast cancer*, *radiation hypothyroidism*, *thyroid disorders*. Para obtener artículos en el idioma español, se usaron las siguientes palabras clave: “Cáncer de mama”, “Radioterapia” e “Hipotiroidismo”; sin embargo, en idioma español no se encontraron resultados. Se usaron operadores booleanos “AND” con el objetivo de precisar la búsqueda y se combinaron los términos MESH de la siguiente manera: *Breast Neoplasms AND Radiotherapy AND Hypothyroidism*. En total, 235 artículos fueron encontrados para la revisión utilizando los términos MESH y los operadores booleanos. Solo 13 artículos cumplieron con los criterios de elegibilidad propuestos para cumplir con el objetivo de la investigación.

Criterios de elegibilidad

Los artículos fueron incluidos si cumplían los siguientes criterios:

- Artículos sin limitación de años, debido a que no existen estudios recientes.
- Los estudios incluían personas con cáncer de mama tratados con radioterapia en diversos campos.
- Artículos sin limitación de idioma, mayoritariamente en inglés.
- La bibliografía incluía estudios de investigación cuantitativos.
- Los artículos podían ser retrospectivos y/o prospectivos.

Criterios de exclusión

- Imposibilidad de recuperar el texto completo.
- Pacientes de sexo masculino con cáncer de mama.
- Artículos repetidos en otras bases de datos.
- Artículos que no aporten al objetivo de la investigación.

Resultados

La incidencia de hipotiroidismo es tan alta como del 30 al 50% en pacientes tratados con radiación por una neoplasia maligna de cabeza y cuello o enfermedad de Hodgkin⁽³⁾. No obstante, el desarrollo de hipotiroidismo en sobrevivientes de cáncer de mama es bastante común porque una parte de la glándula

tiroides puede incluirse en el campo de tratamiento, esto es más común en pacientes con tumores avanzados con afección de ganglios linfáticos axilares.

Se determinó que la glándula tiroides es un órgano de riesgo en todos los pacientes con cáncer de mama tratados con radioterapia, lo que puede desencadenar en el desarrollo de hipotiroidismo influenciado por diversos aspectos, como distribución de la radiación, volumen impartido, el tamaño de la glándula tiroides y la necesidad o no de aplicar tratamiento en la fosa supraclavicular en los pacientes con enfermedad locorregional.

Se encontraron algunas dificultades debido a escasos estudios realizados y ausencia de bibliografía actualizada; se obtuvieron 13 investigaciones, como se observa en la figura 1, tomando en cuenta los grados de recomendación *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*.

En la tabla 1 se presentan los resultados de diferentes estudios relacionados con el riesgo de hipotiroidismo en pacientes tratados con radioterapia por cáncer de mama con enfermedad locorregional. Con respecto a los artículos revisados, se resumen las características más importantes de los estudios incluidos y sus resultados.

Diagrama de flujo de la extracción de artículos

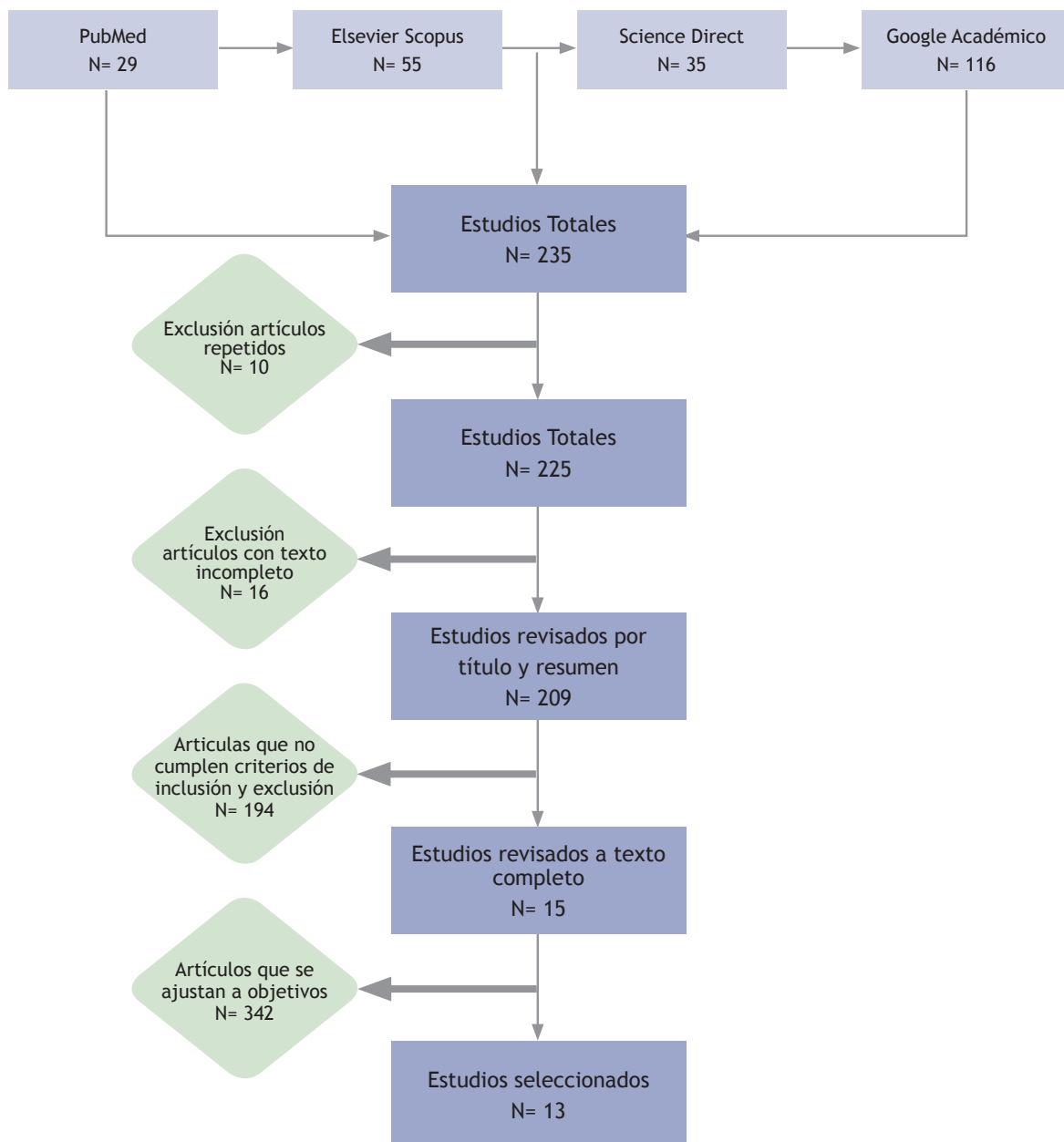


Figura 1. Diagrama que ilustra la estrategia de búsqueda utilizada para los estudios incluidos en esta revisión bibliográfica.

Desarrollo de resultados

Tabla 1. Resultados de los estudios seleccionados

Autor	Título	País/año	Tipo de estudio	Tamaño de la muestra	GR	Objetivo del estudio	Resultados
Bruning et al., 1985 (4)	<i>Primary hypothyroidism in breast cancer patients with irradiated supraclavicular lymph nodes</i>	Países Bajos, 1985	Estudio de cohortes	5 grupos de mujeres posmenopáusicas. Casos: El grupo I consistió en 100 mujeres irradiadas en los ganglios a lo largo de la arteria mamaria interna ipsilateral. El grupo II, 100 mujeres sometidas a amputación de mama e irradiación a la pared torácica y los ganglios linfáticos regionales. Grupos de control con 50 mujeres cada uno. El grupo III, pacientes para cirugía de cáncer de mama primario sin irradiación; el grupo IV, pacientes con carcinoma de endometrio, y el grupo V, pacientes con carcinoma colorrectal,	B	Presentar pruebas de que la irradiación posoperatoria de los ganglios linfáticos supraclaviculares en pacientes con cáncer de mama posmenopáusico con frecuencia puede conducir a una disfunción tiroidea subclínica, aunque su radiación comprende solo una parte menor de la tiroides.	Se encontró más hipotiroidismo en los grupos I, con 10 pacientes, y II, con 25 pacientes, que, en los controles, siendo el grupo II con la mayoría de los casos abiertamente hipotiroideos.
Joensuu & Viikari, 1986 (5)	<i>Thyroid Function after Postoperative Radiation Therapy in Patients with Breast Cancer</i>	Finlandia, 1986	Casos y controles, retrospectivo	80 pacientes. Un grupo de 38 pacientes se trataron con radioterapia en la mama. Posterior al tratamiento con cirugía conservadora de mama, el grupo de control estuvo constituido por 32 pacientes que recibieron radioterapia en la región de mama, cicatriz mamaria y regiones ganglionares (fosa supraclavicular). En ambos grupos se hizo un seguimiento con THS (hormona estimulante de la tiroides), T3 (triyodotironina) libre y T4 (tiroxina) libre cada 2 a 3 meses, por un lapso de 3 años.	B	Investigar el efecto sobre la función tiroidea de la radioterapia posoperatoria después de la mastectomía.	Se administró una dosis de 45 Gy a este campo anterior, con un acelerador lineal de 6 MeV en quince fracciones de 3 Gy, cinco días a la semana en 21 a 25 días. La dosis dentro del tejido tiroideo en el campo fue de unos 45 Gy. Cinco pacientes (6%) tenían hipotiroidismo en el grupo de irradiación de la fosa supraclavicular. El intervalo de tiempo desde la irradiación hasta la detección del hipotiroidismo osciló entre 6 meses a 2 años. La detección se realizó por elevación de los niveles de TSH.
Cutuli et al., 2000 (6)	<i>Severe hypothyroidism after chemotherapy and locoregional irradiation for breast cancer</i>	Francia, 2000	Estudio de cohorte	80 pacientes tratados mediante cirugía, irradiación locoregional y de tres a seis ciclos de quimioterapia.	B		Se utilizó un haz mixto que entrega 20 Gy de fotones de cobalto y 30 Gy por electrones de 9 MeV, con una secuencia semanal alternativa para salvar el corazón subyacente (a 2 Gy por fracción). Así, se considera que en este campo se incluyó alrededor del 65% del lóbulo tiroideo homolateral. Se observó cinco casos (6.2%) de hipotiroidismo clínico severo, que ocurrieron muy precozmente después del final de este tratamiento primario para el cáncer de mama.
Smith et al., 2008 (7)	<i>Risk of hypothyroidism in older breast cancer patients treated with radiation</i>	Estados Unidos, 2008	Estudio de cohorte, retrospectivo	38,255 pacientes con cáncer de mama, mayores de 65 años asignados a grupo caso, con irradiación de la fosa supraclavicular (n=148102); y grupo control, pacientes sin irradiación de fosa supraclavicular (n=111944).	B	Evaluar el riesgo de hipotiroidismo en pacientes con cáncer de mama que estaban recibiendo radioterapia en un campo supraclavicular, que típicamente incluye una porción de tiroides.	La incidencia no ajustada de hipotiroidismo, a los cinco años, fue del 14% en los pacientes de ambos grupos. En el análisis ajustado, en todas las pacientes con cáncer de mama, la asociación entre el tratamiento con radiación y el riesgo de hipotiroidismo posterior permaneció marginal (HR 1.04; 95% IC, 1,17 - 1,25).

Autor	Título	País/año	Tipo de estudio	Tamaño de la muestra	GR	Objetivo del estudio	Resultados
Reinertsen et al., 2009 (8)	Thyroid function in women after multimodal treatment for breast cancer stage II/III: comparison with controls from a population sample	Noruega, 2009	Estudio de casos y controles, prospectivo	403 pacientes con cáncer de mama	C	<p>Examinar la prevalencia y el desarrollo de enfermedades de la tiroides en mujeres, después del tratamiento multimodal, para el estadio II / III de cáncer de mama, comparando con mujeres de población general.</p> <p>Explorar el impacto de dos técnicas de radioterapia diferentes (técnica tradicional (T-RT) versus conformacional (CT-RT)) en las enfermedades de la tiroides en pacientes con cáncer de mama, examinados a los 35-120 meses después del tratamiento primario con cáncer de mama.</p>	<p>El volumen objetivo de radiación incluyó la mama después de una cirugía conservadora de este órgano, o la pared torácica después de una mastectomía radical modificada, la fosa supra e infraclavicular ipsilateral, los ganglios linfáticos a lo largo de la arteria mamaria interna ipsilateral y la axila ipsilateral.</p> <p>Se observó un marcado aumento en el desarrollo de hipotiroidismo después del tratamiento multimodal del cáncer de mama en estadio II / III.</p> <p>De los 44 pacientes con hipotiroidismo postratamiento con radioterapia, 26 pacientes habían sido tratados con CT-RT frente a 18 pacientes tratados con T-RT</p>
Johansen et al., 2011 (9)	Dose distribution in the thyroid gland following radiation therapy of breast cancer- a retrospective study	Noruega, 2011	Estudio de casos y controles	32 pacientes tratadas con radioterapia de 4 campos en donde el volumen objetivo incluía la mama o la pared torácica, la fosa supra e infraclavicular ipsilateral, los ganglios linfáticos ipsilaterales a lo largo de la arteria mamaria interna y la axila ipsilateral.	B	Relacionar el desarrollo de hipotiroidismo postratamiento con la distribución de dosis dentro de la glándula tiroides en pacientes con cáncer de mama (CM) tratadas con radioterapia locorreional.	Las pacientes con cáncer de mama que desarrollaron hipotiroidismo posterior a la radioterapia mostraron un volumen de glándulas tiroides significativamente menor antes de la radioterapia adyuvante que sus controles que no habían desarrollado hipotiroidismo posterior a la radioterapia. Esto resultó en subvolúmenes tiroideos absolutos significativamente más pequeños que recibieron 30 o más Gy en los casos que en los controles. Se concluye que volúmenes tiroideos relativamente pequeños, con alta exposición a la radiación, pueden ser responsables del desarrollo de hipotiroidismo después de la radioterapia, en comparación con sus controles.
Tunio et al., 2015 (10)	Is thyroid gland an organ at risk in breast cancer patients treated with locoregional radiotherapy? Results of a pilot study	Arabia Saudita, 2015	Estudio cohorte, prospectivo	40 pacientes consecutivos con cáncer de mama tratados con radioterapia; un grupo de 20 pacientes recibió tratamiento con radioterapia en pared torácica/ mama adyuvante con radioterapia supraclavicular (SC-RT), y un grupo de 20 pacientes control (pared torácica adyuvante) /radioterapia de mama solamente.	B	Evaluar la distribución de la dosis dentro de la glándula tiroides y su asociación con el hipotiroidismo en pacientes con cáncer de mama que reciben radioterapiasupraclavicular.	La mayoría de los pacientes (90%) tenía pruebas de función tiroidea normal a los 52 meses de seguimiento, cuatro pacientes (10%) desarrollaron hipotiroidismo; 3 de 20 pacientes (15%) en el grupo de radioterapia supraclavicular (SC-RT) y 1 de 20 pacientes (5%) en el grupo control con radioterapia solo en la pared costal desarrollaron hipotiroidismo. Los factores pronósticos significativos fueron: SC-RT (P = 0,001), 30 Gy por encima del 50% del volumen tiroideo (P = 0,001) y menor volumen tiroideo (P = 0,03).

Autor	Título	País/año	Tipo de estudio	Tamaño de la muestra	GR	Objetivo del estudio	Resultados
Wolny-Rokicka et al., 2016 (11)	Thyroid Function after Postoperative Radiation Therapy in Patients with Breast Cancer	Polonia, 2016	Estudio cohorte, no aleatorizado	70 mujeres con cáncer de mama tratadas con radioterapia. El total de 32 pacientes recibieron tratamiento con 50 Gy, cuyo volumen objetivo incluyó la mama (después de BCS) o la pared torácica (después de mastectomía), la fosa supra e infraclavicular ipsilateral, los ganglios linfáticos ipsilaterales a lo largo de la arteria mamaria interna y la axila ipsilateral. Las 38 pacientes restantes recibieron irradiación de 50 Gy en toda la mama (WBI) y de 10 a 20 Gy como refuerzo al lecho tumoral después de BCS.	B	Evaluar la función tiroidea en pacientes con cáncer de mama expuestas a radiación de haz externo terapéutico.	Se evidenció que, después de dos años desde la radioterapia, el evento adverso determinado como hipotiroidismo ocurrió en el 6% de la población.
Kanyilmaz et al., 2017(12)	Radiation-induced hypothyroidism in patients with breast cancer: a retrospective analysis of 243 cases	Turquía, 2017	Estudio cohorte, prospectivo	De los 243 pacientes, el 77% de los pacientes recibieron radioterapia en la mama/pared torácica y fosa supraclavicular ipsilateral, mientras que 33% de los pacientes recibieron radioterapia solo en la mama / pared torácica.	B	Estimar la incidencia de hipotiroidismo y evaluar los predictores que afectan el desarrollo de hipotiroidismo después de la radioterapia para el cáncer de mama, con un enfoque en los parámetros volumétricos de dosis de radiación.	De los 243 pacientes, cincuenta y un pacientes (21%) fueron diagnosticados de hipotiroidismo; 22 (9,1%) pacientes presentaban clínica, y 29 (11,9%) tenían hipotiroidismo subclínico). Según el campo de radioterapia, se presentó una frecuencia de 8 casos en los pacientes con RT en pared torácica/mama, mientras en el campo pared torácica/mama + fosa supraclavicular fue de 43 casos. El tiempo de inicio del hipotiroidismo fue entre 5 a 64 meses con una media de 27 meses luego de tratamiento de radioterapia. El porcentaje acumulado de hipotiroidismo a los 3 años fue del 8%; a los 4 años, de 18%, y a los 5 años, del 35% luego de la radioterapia. En el campo de la región supraclavicular se presentó un porcentaje acumulado de hipotiroidismo a los 3, 4 y 5 años del 10%, 22% y 40%, respectivamente, luego del tratamiento de radioterapia. En cambio, en pacientes no irradiados en región supraclavicular, se presentó a los 2, 3 y 5 años en los porcentajes de 3%, 8% y 27%, respectivamente.
Sarkar & Govardhan, 2017 (13)	Incidence of hypothyroidism in patients treated for carcinoma breast with incidental radiation dose to thyroid gland treated with different fractionation and correlation of these doses with thyroid function test	India, 2017	Estudio de casos y controles	83 pacientes tratados con radioterapia adyuvante en carcinoma de mama. Divididos en dos grupos: fraccionamiento estándar hipofraccionamiento	B	Encontrar correlación entre el volumen de tiroides y la prueba de función tiroidea.	El grupo de pacientes tratados en brazo convencional, que fueron 43, en los cuales a los 6 meses se reportaron 5 casos de hipotiroidismo subclínico y 3 de hipotiroidismo clínico, con un total de 8 casos, mientras los pacientes tratados en brazo hipofraccionado fueron 40, en donde se reportaron 1 caso de hipotiroidismo subclínico y 4 de hipotiroidismo clínico. Al año, en el grupo de pacientes tratados en brazo convencional, se reportaron 4 casos de hipotiroidismo subclínico y 5 hipotiroidismo clínico, mientras que, en los pacientes tratados en brazo hipofraccionado, se obtuvieron 2 casos de hipotiroidismo subclínico y 4 de hipotiroidismo clínico. Se concluyó que los pacientes que recibieron fraccionamiento convencional, y con un volumen tiroideo <10 cc, se vieron más afectados por hipotiroidismo después de la radioterapia.

Autor	Título	País/año	Tipo de estudio	Tamaño de la muestra	GR	Objetivo del estudio	Resultados
Choi et al., 2019 (14)	The Effect of Regional Node Irradiation on the Thyroid Gland in the Breast Cancer Patients: The Clinical Significance of Optimization of Radiation Target Volume	Corea del Sur, 2019	Estudio de casos y controles	4.073 pacientes que recibieron radioterapia adyuvante después de la cirugía por cáncer de mama.	B	Determinar la contribución a largo plazo de la irradiación de ganglios regionales sobre el riesgo de hipotiroidismo inducido por radiación. Determinar si la optimización de los volúmenes objetivo de radioterapia para los ganglios linfáticos supraclaviculares podría minimizar su riesgo.	A una mediana de 60 meses, 89 pacientes (2,2%) desarrollaron hipotiroidismo inducido por radiación, el 1,5% se presentó subclínicamente y el 0,7% bioquímicamente. El intervalo de tiempo desde la radioterapia hasta la detección del hipotiroidismo fue de $30,2 \pm 24,0$ meses, y las tasas, a los 3 y 5 años, fueron del 1,3% y el 2,2%. Los pacientes con irradiación de los ganglios regionales tenían una tasa mayor de 3,4% de hipotiroidismo frente a los pacientes sin irradiación de los ganglios con el 1,4%. En el grupo de irradiación de los ganglios regionales (n = 1605), la irradiación supraclavicular baja (SCV) presentó 0,5% de hipotiroidismo, significativamente de menor riesgo frente a la irradiación de los ganglios regionales estándar (RNI), que representó el 3,8% (P<0,001). La irradiación de los ganglios regionales estándar fue el único factor de riesgo independiente para el desarrollo de hipotiroidismo inducido por radiación (RIH) (versus SCV bajo, HR 1,46, IC del 95%, 1,05-2,03).
Dahbi et al., 2019 (15)	Fonction thyroïdienne après une radiothérapie adjuvante hypofractionnée pour un cancer du sein localisé	Marruecos, 2019	Estudio cohorte, prospectivo	50 pacientes con cáncer de mama tratados con radiación adyuvante hipofraccionada.	B	Evaluar el impacto en la función tiroidea de la radioterapia adyuvante hipofraccionada del cáncer de mama localizado.	El volumen tiroideo medio de los pacientes irradiados en la región supraclavicular fue de 29,5 mm ³ y de 28,9 mm ³ para el grupo control. La dosis máxima promedio recibida por la glándula tiroidea fue de 0,24 Gy para el grupo de control y 27 Gy para el grupo irradiado en la región supraclavicular. La mediana de tiempo de seguimiento fue de 28 meses, con un rango 12 a 34 meses, en donde se determinó un 4% de hipotiroidismo. En todos los paciente que recibieron irradiación adyuvante del área hipofraccionada supraclavicular, al hacer el análisis y correlación multivariada, se mostró una asociación significativa entre el volumen tiroideo inicial y el volumen recibido de 50 Gy, 40 Gy o 30 Gy con relación a mayor riesgo de desarrollo de hipotiroidismo.
Huang et al., 2020 (16)	NTCP model for hypothyroidism after supraclavicular-directed radiation therapy for breast cancer	Estados Unidos, 2020	Estudio cohorte, prospectivo	192 pacientes con cáncer de mama recibieron radioterapia dirigida a campos supraclaviculares.	B	Analizar pacientes con cáncer de mama que recibieron radioterapia dirigida a campos supraclaviculares para evaluar predictores de hipotiroidismo; y desarrollar el primer modelo de probabilidad de complicaciones de tejido normal para hipotiroidismo específico para pacientes con cáncer de mama.	Se identificaron 37 pacientes (19,3%) con hipotiroidismo, 21 con hipotiroidismo clínico (10,9%) y 16 con hipotiroidismo subclínico (8,3%). La mediana de tiempo hasta el desarrollo de hipotiroidismo fue de 25 meses entre un rango de 2-83 meses.

GR: Grados de recomendación, usTSH: hormona estimulante del tiroides ultrasensible, CM:cáncer de mama, SC-RT: radioterapia supraclavicular, RT: Radioterapia, TFT: prueba de función tiroidea, RIH: hipotiroidismo inducido por radiación
Elaborado por los autores.

Grados de recomendación basados en (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2010 (17))

Discusión

Los trastornos tiroideos, a lo largo de los años, han sido subestimados y no se ha realizado un adecuado seguimiento a los pacientes sobrevivientes de cáncer de mama tratados con radioterapia en los diversos campos.

De acuerdo a los artículos originales encontrados, se ha relacionado el desarrollo de hipotiroidismo a la distribución de la radiación, dosis de radiación y tamaño de glándula.

Distribución de la radiación

En los diversos trabajos revisados, se puede identificar que el riesgo de hipotiroidismo se relaciona con la distribución de la radiación. Este es el caso del trabajo de Bruning et al., en donde se pudo concluir que el grupo I irradiado en pared torácica y los ganglios linfáticos regionales, en donde se incluía los ganglios mamaros internos, infraclaviculares y supraclaviculares ipsilaterales, tuvo una mayor frecuencia con 25 pacientes, mientras que el grupo I, que fue irradiado en ganglios a lo largo de la arteria mamaria interna ipsilateral y ganglios linfáticos axilares, tuvo una frecuencia de 10 casos de hipotiroidismo⁽⁴⁾.

Por otro lado, en el estudio de Cutuli et al., observaron 5 casos de hipotiroidismo posterior a la irradiación locorregional, que comprendía pared torácica en 2 casos y mama completa con 3 casos, los cuales desarrollaron hipotiroidismo severo⁽⁶⁾, que concuerda en cierta forma con las investigaciones de Choi et al., en donde se observó que los pacientes que se sometían a irradiación de los ganglios regionales supraclaviculares tenían una tasa mayor de 3,4% de hipotiroidismo frente a los pacientes sin irradiación de los ganglios supraclaviculares, con el 1,4%, lo que determinó que, si se incluía los ganglios linfáticos supraclaviculares, se aumenta el riesgo de hipotiroidismo de reciente aparición⁽¹⁴⁾.

En la investigación de Johansen et al., en todas las pacientes se realizó radioterapia de 4 campos, que incluía mama o la pared torácica, la fosa supra e infraclavicular ipsilateral, los ganglios linfáticos ipsilaterales a lo largo de la arteria mamaria interna y la axila ipsilateral; aquí el hipotiroidismo se presentó en las 16 pacientes⁽⁹⁾. Dicho resultado se contrapone con la investigación de Smith et al., en la cual se identificó que los pacientes con más de 4 ganglios linfáticos positivos que recibieron radiación tuvieron mayor riesgo de desarrollo de hipotiroidismo en comparación con los que tuvieron 0 ganglios positivos y no fueron expuestos a radiación⁽⁷⁾, similar a lo publicado por Reinertsen et al., en donde los pacientes tratados con imágenes de tomografía computarizada, utilizando un sistema de planificación de tratamiento conformacional (CT-RT) que comprendía los campos tangenciales, campo anteroposterior y campo oblicuo, tuvieron una mayor tendencia de desarrollo de hipotiroidismo que los tratados con disposición de campo estandarizada, que consistía en un campo anterior supraclavicular/axilar, un campo posterior, dos campos tangenciales y un campo de electrones que cubría los ganglios linfáticos paraesternales⁽⁸⁾.

De igual manera, Tunio et al. y Wolny-Rokicka et al., en sus investigaciones pudieron observar que la mayor parte de los

pacientes tratados con radioterapia supraclavicular fueron los que desarrollaron hipotiroidismo, 3 de 10 pacientes y 6%, respectivamente⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾, lo que concuerda con el trabajo de Kanyilmaz et al., en donde la mayoría de pacientes que desarrollaron hipotiroidismo fueron los tratados en campo de pared torácica/mama + fosa supraclavicular, 43 casos de 187 pacientes tratados⁽¹²⁾.

Así mismo, existen coincidencias con los trabajos de Dahbi et al. y Huang et al., en donde el grupo que recibió irradiación adyuvante hipofraccionada en el área supraclavicular presentó un porcentaje de hipotiroidismo del 4% en el estudio de Dahbi, mientras que el 19.3% de los que recibieron radioterapia en la región supraclavicular presentaron hipotiroidismo, según el estudio de Huang⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾.

En el estudio de Sarkar & Govardhan, se pudo determinar que los pacientes que recibieron radiación en brazo convencional fueron los más afectados con el hipotiroidismo, con un total de 8 a los 6 meses y 9 al año del seguimiento⁽¹³⁾.

Con base en la evidencia recopilada de los diferentes estudios publicados en la literatura, se puede determinar que los pacientes que son sometidos a una irradiación locorregional, que incluya la fosa supraclavicular, tienen más probabilidad de desarrollar hipotiroidismo.

Volumen irradiado

El impacto de hipotiroidismo también se vio relacionado con la dosis entregada; a mayor dosis, se experimenta un mayor riesgo de sufrir una hipofunción, como lo representa el estudio de Bruning et al., en donde se usó una dosis acumulada que varió de 40 Gy en 3 semanas a 50 Gy en 5 semanas⁽⁴⁾. En el trabajo de Joensuu & Viikari, se determinó una dosis dentro del tejido tiroideo, en el campo supraclavicular, de unos 45 Gy⁽⁵⁾, mientras que en la investigación de Cutuli et al. se entregó irradiación locorregional usando un haz mixto que depositó 20 Gy por fotones de cobalto y 30 Gy por electrones de 9 MeV, con una secuencia semanal a 2Gy por fracción, en donde se desarrolló un caso de hipotiroidismo precoz severo⁽⁶⁾.

En el trabajo de Johansen et al., se recibió una dosis tiroidea media individual en toda la glándula de aproximadamente 30 Gy⁽⁹⁾, mientras que, en Reinertsen et al., evaluaron las técnicas tradicionales de RT, en las cuales las partes blandas de la glándula tiroides no incluidas en los campos de radiación recibieron dosis de 1 a 4 Gy, en tanto que la glándula tiroides recibió como mínimo 12 Gy con RT conformacional en 3 dimensiones. Además, las dosis al 50% de la glándula tiroides fueron hasta 18 veces superiores con la técnica conformacional en 3 dimensiones de RT que con la técnica tradicional en 2 dimensiones⁽⁸⁾.

Por otra parte, la investigación de Tunio et al. determinó que el porcentaje de volumen de la tiroides que absorbió 30 o más Gy fue superior al 50%; este es uno de los factores determinantes en el desarrollo de hipotiroidismo⁽¹⁰⁾, en contraste con el trabajo de Kanyilmaz et al., en el que la dosis que utilizó en general fue de 50 Gy, y obtuvo un porcentaje del 21%⁽¹²⁾. Esto

coincide con la investigación de Sarkar & Govardhan, en la cual los pacientes fueron tratados con 50 Gy en 25 fracciones (brazo convencional) o 40 Gy en 15 fracciones (brazo hipofraccionado) ⁽¹³⁾.

En estudios más actuales, Dahbi et al. mostraron una asociación significativa entre el volumen tiroideo inicial y el volumen recibido de 50 Gy, 40 Gy o 30 Gy con relación a la incidencia de hipotiroidismo ⁽¹⁵⁾.

Volumen de glándula tiroides

En pocas investigaciones se ha considerado al tamaño de la glándula como un factor de riesgo para el desarrollo de hipotiroidismo en los pacientes irradiados por cáncer de mama, pero, en el estudio de Johansen et al., se planteó si los volúmenes relativamente pequeños con alta exposición a la radiación pueden ser responsables del desarrollo de hipotiroidismo después de la radioterapia ⁽⁹⁾. Ya en la investigación de Tunio et al., se determinó el volumen medio de la glándula tiroides, que fue de 19,6 cm³ en radioterapia supraclavicular y 18,7 cm³ en el grupo de control, y concluyeron que volúmenes glandulares pequeños tienen un alto riesgo de desarrollar hipotiroidismo inducido por radioterapia ⁽¹⁰⁾.

En el estudio de Wolny-Rokicka et al., el volumen medio de la glándula tiroides antes de la radioterapia fue de 1,4 (0,4-4,9) cm³ en el grupo de tratamiento, con campos tangenciales mamarios o a pared torácica, mientras que el volumen fue de 1,6 (0,2-6,9) cm³ en el grupo de radioterapia en fosa supraclavicular. En este caso, el grupo más afectado fue el de tratamiento en la fosa supraclavicular ⁽¹¹⁾.

En la investigación de Sarkar & Govardhan, el volumen medio de la tiroides era de 10,3 cc, y dedujeron que un volumen tiroideo menor a 10 cc se vio más afectado por hipotiroidismo después de la radioterapia ⁽¹³⁾, diferenciándose de los volúmenes

del trabajo de Dahbi et al., que presentaban un volumen tiroideo medio de 29,5 mm³ y, para el grupo de control, de 28,9 mm³, en donde se evidenció una asociación significativa entre el volumen tiroideo inicial y el volumen que recibió dosis de 50 Gy, 40 Gy o 30 Gy con relación a la probabilidad de desarrollo de hipotiroidismo ⁽¹⁵⁾.

Limitaciones del estudio

En el presente estudio se encontraron varias dificultades al buscar artículos sobre el hipotiroidismo desarrollado por radioterapia, por cuanto no existen muchos estudios prospectivos y aleatorizados que sean confiables y estén actualizados. Este aspecto es importante tanto por el hecho de tener un mejor conocimiento del tema como para hacer un seguimiento adecuado de los pacientes.

Conclusiones

En esta revisión bibliográfica, se determinó que la glándula tiroides es un órgano de riesgo en todos los pacientes con cáncer de mama tratados con radioterapia, que puede desencadenar en el desarrollo de hipotiroidismo influenciado por diversos aspectos, como distribución de la radiación, volumen tiroideo irradiado, el tamaño de la glándula tiroides y la necesidad o no de aplicar tratamiento en la fosa supraclavicular en los pacientes con enfermedad locorregional maligna de la mama. Los pacientes tratados con irradiación locorregional, volumen de radiación elevado y una glándula tiroides pequeña son los que tienen un riesgo mayor y necesitan un seguimiento más riguroso y estricto luego del tratamiento.

Independientemente del tratamiento impartido, todos los pacientes con cáncer de mama tratados con radioterapia deben realizarse un control de hormonas tiroideas para detectar de forma oportuna el desarrollo de hipotiroidismo y poder suministrar el tratamiento; así se evitarán repercusiones en la calidad de vida de los pacientes.

Referencias

1. Nagayama Y. Radiation-related thyroid autoimmunity and dysfunction [Internet]. Vol. 59, Journal of Radiation Research. Oxford University Press; 2018 [citado el 8 de enero de 2021]. p. ii98-107. Disponible en: /pmc/articles/PMC5941148/?report=abstract
2. Jereczek-Fossa BA, Alterio D, Jassem J, Gibelli B, Tradati N, Orecchia R. Radiotherapy-induced thyroid disorders. Cancer Treat Rev [Internet]. el 1 de junio de 2004 [citado el 12 de septiembre de 2020];30(4):369-84. Disponible en: <http://www.cancertreatmentreviews.com/article/S0305737203002159/fulltext>
3. Carter Y, Sippel RS, Chen H. Hypothyroidism After a Cancer Diagnosis: Etiology, Diagnosis, Complications, and Management. Oncologist [Internet]. enero de 2014 [citado el 21 de septiembre de 2020];19(1):34-43. Disponible en: /pmc/articles/PMC3903058/?report=abstract
4. Bruning PF, Bonfrèr J, de Jong-Bakker M, Nooyen W, Burgers M. Primary hypothyroidism in breast cancer patients with irradiated supraclavicular lymph nodes. Br J Cancer [Internet]. 1985 [citado el 30 de diciembre de 2020];51(5):659-63. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3994909/>
5. Joensuu H, Viikari J. Thyroid function after postoperative radiation therapy in patients with breast cancer. Acta Oncol (Madr). 1986;25(3):167-70.
6. Cutuli B, Quetin P, Rodier JF, Barakat P, Grob JC. Severe hypothyroidism after chemotherapy and locoregional irradiation for breast cancer [Internet]. Vol. 57, Radiotherapy and Oncology. Elsevier; 2000 [citado el 30 de diciembre de 2020]. p. 103-5. Disponible en: <http://www.thegreenjournal.com/article/S016781400001833/fulltext>

7. Smith GL, Smith BD, Giordano SH, Shih YCT, Woodward WA, Strom EA, et al. Risk of hypothyroidism in older breast cancer patients treated with radiation. *Cancer* [Internet]. el 15 de marzo de 2008 [citado el 31 de diciembre de 2020];112(6):1371-9. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/cncr.23307>
8. Reinertsen KV, Cvancarova M, Wist E, Bjørø T, Dahl AA, Danielsen T, et al. Thyroid Function in Women after Multimodal Treatment for Breast Cancer Stage II/III: Comparison With Controls From a Population Sample. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. el 1 de noviembre de 2009;75(3):764-70.
9. Johansen S, Reinertsen K V., Knutstad K, Olsen DR, Fosså SD. Dose distribution in the thyroid gland following radiation therapy of breast cancer-a retrospective study. *Radiat Oncol* [Internet]. el 9 de junio de 2011 [citado el 25 de octubre de 2020];6(1):68. Disponible en: <https://ro-journal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1748-717X-6-68>
10. Tunio MA, Al Asiri M, Bayoumi Y, Stanciu LG, Al Johani N, Al Saeed EF. Is thyroid gland an organ at risk in breast cancer patients treated with locoregional radiotherapy? Results of a pilot study. *J Cancer Res Ther*. el 1 de octubre de 2015;11(4):684-9.
11. Wolny-Rokicka E, Tukiendorf A, Wydmański J, Roszkowska D, Staniul B, Zembroń-Łacny A. Thyroid Function after Postoperative Radiation Therapy in Patients with Breast Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* [Internet]. 2016 [citado el 27 de diciembre de 2020];17(10):4581. Disponible en: </pmc/articles/PMC5454600/?report=abstract>
12. Kanyilmaz G, Aktan M, Koc M, Demir H, Demir LS. Radiation-induced hypothyroidism in patients with breast cancer: a retrospective analysis of 243 cases. *Med Dosim*. el 3 de febrero de 2017;42(3):190-6.
13. Sarkar N, Govardhan HB. Incidence of hypothyroidism in patients treated for carcinoma breast with incidental radiation dose to thyroid gland treated with different fractionation and correlation of these doses with thyroid function test. *Ann Oncol*. el 1 de noviembre de 2017;28:x16-7.
14. Choi SH, Chang J, Keum KC, Byun HK, Kim YB. The Effect of Regional Node Irradiation on the Thyroid Gland in the Breast Cancer Patients: The Clinical Significance of Optimization of Radiation Target Volume. *Int J Radiat Oncol*. el 1 de septiembre de 2019;105(1):S43.
15. Dahbi Z, Sbai A, Mezouar L. Thyroid function after hypofractionated adjuvant radiotherapy for localized breast cancer. *Cancer/Radiotherapie*. el 1 de febrero de 2019;23(1):34-7.
16. Huang H, Roberson J, Hou W, Mani K, Valentine E, Ryu S, et al. NTCP model for hypothyroidism after supraclavicular-directed radiation therapy for breast cancer. *Radiother Oncol*. el 11 de septiembre de 2020;
17. Scottish I, Network G. Management of Obesity: A National Clinical Guideline. 2010;

Como citar el presente artículo:

Díaz J, Aldaz-Roldán P. Revisión bibliográfica del riesgo de hipotiroidismo en pacientes tratados con radioterapia por cáncer de mama con enfermedad locorregional. Revisión bibliográfica. *Indexia*. Diciembre 2024.