

Estudio gammagráfico de la disfunción de las glándulas salivales en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides tratados con yodo radiactivo

Luis Carlos Araujo Cachay¹, Brisaida Flores Barrenechea¹.

1 - Departamento de Medicina Nuclear, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Lima, Perú..

Resumen

El objetivo del estudio fue determinar con gammagrafía el grado de disfunción de las glándulas salivales en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides tratados con yodo radiactivo. Se dividieron a los pacientes en dos grupos: de poca o nula afectación (grado I-II), de mayor afectación (grado III-IV) y se realizó la prueba estadística U de Mann-Whitney. La dosis de radioyodo usada tuvo un rango entre 80 y 200 mCi. Se encontraron 19 pacientes en el grupo de afectación nula o leve (grupo 1), correspondientes al grado I y II y 11 pacientes en el grupo de afectación mayor (grupo 2), los cuales tuvieron grado III. La severidad de afectación de las glándulas salivales no guardó relación con la dosis ablativa de yodo radioactivo utilizada en el tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides ni tampoco hubo una clara influencia del sexo del paciente. Posiblemente otros factores estén relacionados con dicha severidad.

Palabras clave: Glándulas salivales, cáncer diferenciado de tiroides, yodo radiactivo.

Abstract

The aim of the study was to determine the degree of scintigraphic salivary gland dysfunction in patients with differentiated thyroid cancer treated with radioiodine. Patients were divided in two groups: null or mild dysfunction (grade I-II), moderate-severe dysfunction (grade III-IV) and statistical Mann-Whitney U test was applied. The radioiodine dose ranged between 80 and 200 mCi. Nineteen patients were found to be less affected (group 1), corresponding to grades I and II, and 11 patients were more affected (group 2), with grade III involvement. The severity of involvement of the salivary glands was not related with the dose of radioiodine used in the treatment of differentiated thyroid cancer and the sex of the patients had no clear influence either. Other factors are possibly related to the severity of salivary gland involvement.

Key words: Salivary glands, differentiated thyroid cancer, radioiodine.

Introducción

La patología maligna tiroidea representa menos de 1% de los cánceres en general, aunque alcanza el 90% de las patologías malignas endocrinas y ocasiona aproximadamente 0,4% de la mortalidad relacionada al cáncer ⁽¹⁻³⁾. El tratamiento inicial de carcinoma de tiroides es la tiroidectomía, con posterior ablación de los remanentes glandulares mediante la administración de yodo radioactivo (RAI) en la mayoría de los casos ⁽⁴⁻⁶⁾.

Desde hace más de 50 años, el tratamiento con yodo radioactivo (¹³¹I) forma parte esencial del manejo del paciente con cáncer tiroideo ⁽²⁾. Sin embargo, el empleo de esta modalidad de tratamiento trae a menudo como consecuencia una serie de efectos adversos, entre ellos la disfunción de las glándulas salivales, que genera a su vez una disminución en la calidad de vida de estos pacientes ^(5,6). En efecto, varios estudios han demostrado que el uso de alta dosis de ¹³¹I está asociado con cierto número de efectos colaterales como insuficiencia gonadal primaria, reducción de la hematopoyesis, síntomas gastrointestinales y sialoadenitis ⁽⁷⁾. Esta última constituye una complicación común, principalmente en presencia de captación cervical residual y/o ausencia de metástasis. Se estima que aproximadamente un tercio (de 10% a 67%) de los pacientes sometidos a terapia de ablación con RAI a dosis altas pueden desarrollar este tipo de complicaciones. ⁽⁸⁻²⁰⁾ El objetivo del presente estudio fue determinar mediante gammagrafía dinámica el grado de disfunción de las glándulas salivales en pacientes con cáncer

diferenciado de tiroides tratados con yodo radiactivo.

Materiales y Métodos

Se trata de un estudio observacional, prospectivo, de una sola cohorte, realizado en el Hospital Nacional Guillermo Almenar de Lima, Perú desde julio de 2012 hasta mayo de 2013, en el que se evaluó el grado de disfunción de glándulas salivales estimado gammagráficamente en relación a la dosis de yodo radioactivo recibido como tratamiento de cáncer de tiroides.

Se seleccionaron los pacientes mediante un muestreo no aleatorio en relación temporal con su presentación al hospital portando diagnóstico previo de cáncer de tiroides. Los pacientes se sometieron a una gammagrafía de glándulas salivales previo a la intervención con ^{131}I como parte usual del tratamiento de su enfermedad de fondo. Se verificó la ausencia de enfermedad salivar al momento previo a la gammagrafía.

La función salival se estimó mediante la gammagrafía de glándulas salivales con administración endovenosa de 370 MBq (10 mCi) de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetato. Los pacientes estuvieron en ayunas y fueron estudiados en posición decúbito supino, con una gammacámara de dos cabezales (Siemens E.cam, Hoffman Estates, EEUU). La adquisición fue realizada en modo dinámico en proyección AP en matriz 128x128 word a razón de 1 "frame" por minuto durante 60 minutos, incluyendo post estímulo con jugo de limón a los 15 min ^(21,23). Se construyeron cuatro regiones de interés ovaladas, posicionadas sobre las parótidas y submaxilares y se generaron curvas de actividad en función del tiempo (gráficas roja y verde correspondientes a las parótidas, marrón y verde a las submaxilares ⁽²¹⁾). Dependiendo de las características de captación y la excreción de las glándulas salivales, los pacientes se clasificaron en uno de cuatro patrones diferentes: Grado I, con captación y excreción normal (Fig. 1); Grado II, disfunción leve a moderada, caracterizada por disminución de la captación salival y retraso en la excreción, siendo la actividad oral igual en intensidad a la captación salival a los 60 min (Fig. 2); Grado III, disfunción moderada a severa, con marcada disminución de la captación de las glándulas salivales, excreción retardada y captación glandular mayor que la actividad oral a los 60 min; Grado IV, disfunción severa con disminución marcada de la captación glandular y la actividad de fondo más alta que la saliva durante todo el estudio ^(22,23).

A los seis meses de haber recibido yodo radioactivo, se realizó a todos los pacientes un nuevo control gammagráfico de las glándulas salivales usando la misma metodología que para el estudio basal y se determinó el grado de disfunción que presentaban.

Se proyectó dividir a los pacientes en dos grupos: uno con afectación nula o leve (grado I-II) y otro con afectación moderada/severa (grados III-IV) y se realizó la prueba de contrastación de muestras independientes U de Mann-Whitney. Se evaluaron las variables generales mediante el uso de herramientas estadísticas descriptivas, a partir de las cuales se calcularon medias, desviaciones estándar y modas cuando las variables fueron cuantitativas continuas, y mediante proporciones cuando las variables fueron categóricas. El análisis de los datos y generación de gráficos se realizó con apoyo en los programas estadísticos Minitab 16 (Softonic, Barcelona, España) y SPSS 20 (IBM, Armonk, NY, EEUU).

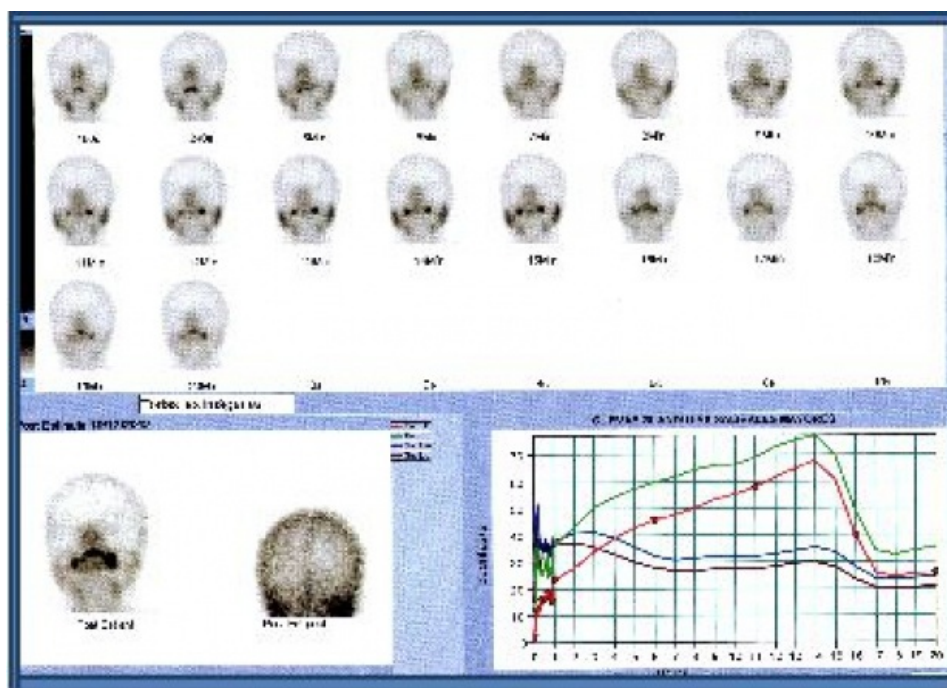


Figura 1. Gammagrafía de salivales Grado I: Captación glandular y excreción normal.

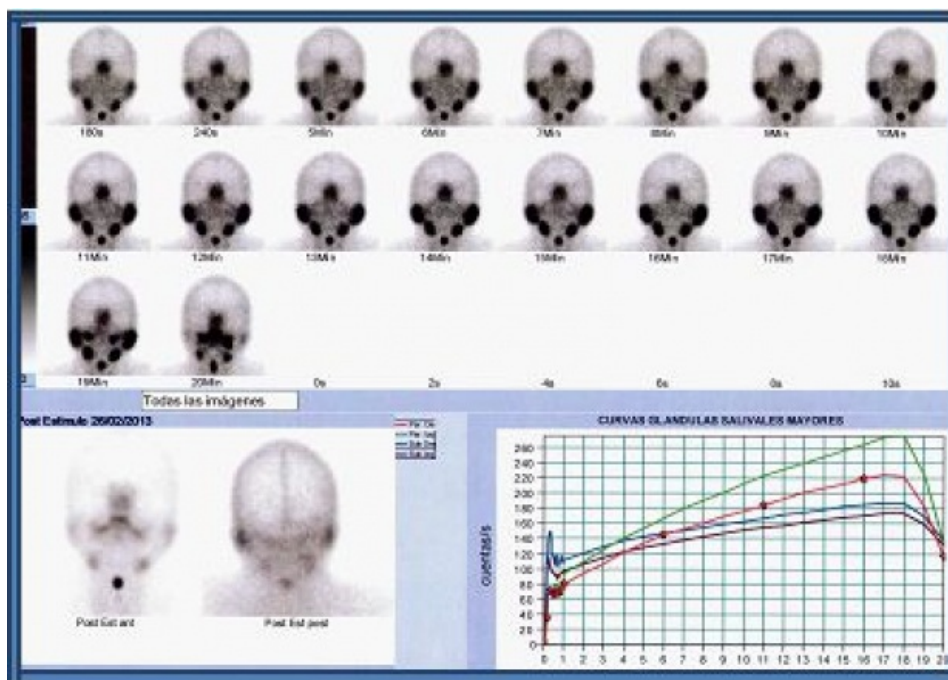


Figura 2. Gammagrafía de salivales Grado II: Disfunción de leve a moderada, disminución de la captación salival y retraso en la excreción.

Resultados

Se realizó gammagrafía de glándulas salivales a 30 sujetos antes de la terapia con yodo radiactivo y a los 6 meses después del tratamiento, de los cuales 24 (80%) fueron mujeres y 6 (20%) varones. Las edades fluctuaron entre 20 y 56 años, con una edad media de 46 años, una mediana de 48 años y una desviación estándar (DE) de casi 11 años. La edad promedio de las mujeres fue de 45,4 años (DE 9,8 años) y de los varones 48,7 años (DE 15,8 años).

La dosis usada de ^{131}I estuvo en un rango entre 80 y 200 mCi, con una media y mediana de 100 mCi (DE = 23 mCi). Solamente una paciente recibió la dosis más alta de la cohorte (200 mCi). En cuanto a las dosis recibidas en ambos sexos no existieron diferencias entre varones y mujeres, habiendo recibido en promedio 103 mCi en varones y 98 mCi en mujeres ($p=\text{ns}$).

Todos los pacientes presentaron gammagrafía basal grado I. En el estudio post-terapia, se encontraron 19 pacientes en el grupo de afectación menor (grupo 1), correspondiente al grado gammagráfico I y II (14 y 5 casos respectivamente) y 11 pacientes en el grupo de afectación mayor (grupo 2), los cuales tuvieron gammagrafía grado III. Se destaca que en esta población no hubo pacientes con gammagrafía Grado IV, o sea con alteración funcional severa de las glándulas salivales. Las características de ambos grupos en cuanto a edades y dosis de ^{131}I administradas se pueden apreciar en las figuras 3 y 4.

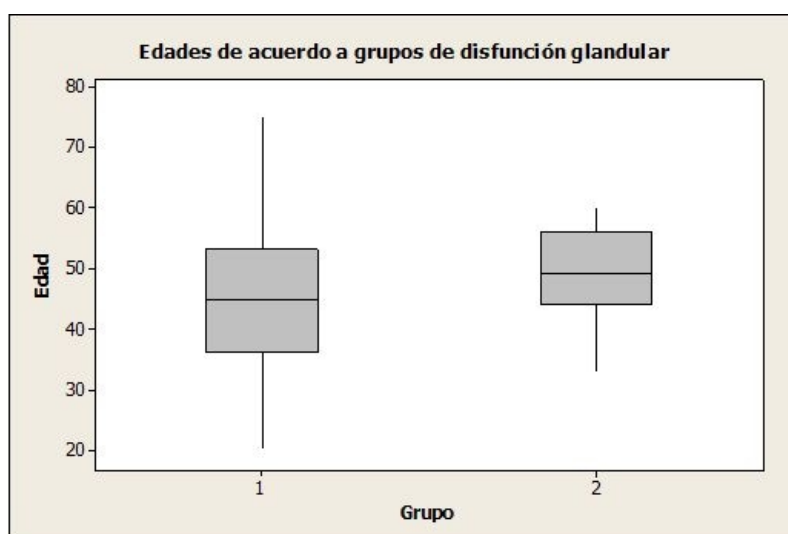


Figura 3. Distribución de las edades de acuerdo al grupo de afectación al que pertenecen.

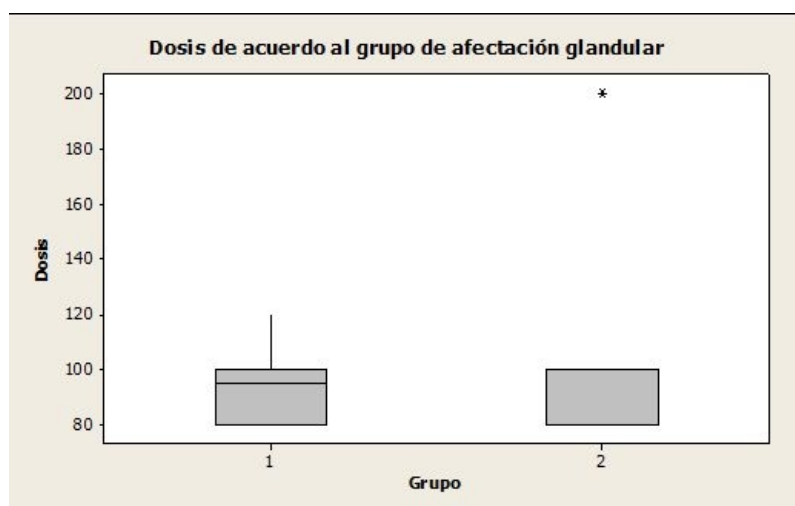


Figura 4. Distribución de las dosis de yodo radioactivo recibidas de acuerdo al grupo de afectación glandular.

Al evaluar la afectación de las glándulas salivales en relación al sexo de los pacientes (tabla 1), se observó que la mayoría de los que resultaron con afectación leve fueron varones, sin embargo no es posible concluir que existe relación entre el sexo del paciente y el grado de afectación glandular final (test exacto de Fisher $p=0,372$). Tabla 2.

Tabla 1. Disfunción de las glándulas salivales y sexo de los pacientes.

	Uniformidad Integral	Uniformidad Diferencial		
Promedio	1,809	2,143	1,209	1,425
Desvío Estándar	0,368	0,432	0,246	0,291
Valor Máximo	4,75	4,7	3,47	2,78
Valor Mínimo	1,22	1,05	0,82	0,96

Se contrastó la hipótesis de independendencia entre los grupos mediante la prueba de rangos U de Mann-Whitney, obteniéndose un valor $p=0,592$ por lo que no es posible rechazar la hipótesis nula de no diferencia entre muestras. Por lo tanto, se concluye que no existen diferencias entre las dosis en los grupos con diferentes grados de afectación de glándulas salivales.

Discusión

En el presente trabajo se confirma que la afectación de las glándulas salivales es frecuente (53% de nuestra casuística) en pacientes que reciben una dosis ablativa de ^{131}I . Sin embargo, a pesar de existir distintos grados de daño a las glándulas salivales, el mismo no fue claramente dependiente de la dosis recibida, al menos en el rango utilizado. Aunque la dosis más alta (200 mCi) en la población investigada la haya recibido una sola paciente, existió un espectro de dosis intermedias que no guardaron relación con los grupos de severidad de disfunción glandular encontrados.

El sexo del paciente tampoco fue un factor que determinara el grado de disfunción glandular salivar en nuestro estudio. Sin embargo, se evidenció una tendencia de los varones a experimentar disfunción glandular más leve, aunque la diferencia con las mujeres no revistió significación estadística. Tal relación necesitaría ser confirmada a través de estudios con mayor número de sujetos.

Caglar et al ⁽¹²⁾ reportaron en sus investigaciones que el peor daño glandular salivar es proporcional a la dosis total de ^{131}I recibida. Tales observaciones no se pudieron verificar en el presente estudio, tal vez por la muestra mayor de pacientes que estos autores, o bien por diferencias étnicas o medioambientales, entre otras.

Macioszek y Baczyk ⁽¹¹⁾ demostraron que la gammagrafía posee alta sensibilidad para detectar disfunción de glándulas salivales, por lo que entendemos que la herramienta diagnóstica utilizada en la presente investigación fue adecuada.

Las principales limitaciones de la investigación fueron el escaso número de pacientes, el corto periodo de tiempo de estudio ya que la patología neoplásica diferenciada tiroidea es escasa aún en nuestro hospital, y la distribución no paramétrica de los datos cuantitativos, todo lo cual se podría mejorar al realizar estudios con un mayor número de sujetos y con grupos de control, o bien de manera experimental si fuera posible.

También cabe señalar que es posible que distintos factores además del estudiado guarden relación con el grado de severidad de disfunción glandular salivar. Tales factores podrían la presencia de enfermedades concomitantes, el tipo de celularidad de la neoplasia tiroidea y la medicación asociada, entre otros, lo cual no fue tenido en cuenta en el análisis.

Un estudio de estas características no se había llevado a cabo antes en nuestro medio, por lo cual los resultados obtenidos resultan de interés y se podrían extrapolar a los pacientes que se atienden de manera regular en nuestro hospital.

Conclusiones

Se concluye que la afectación de las glándulas salivales es frecuente en pacientes sometidos a tratamiento de cáncer de tiroides con ^{131}I , pero que el grado de disfunción no siempre guarda relación con la dosis utilizada, es decir, que a mayor dosis de yodo radioactivo no necesariamente cabe esperar una disfunción más severa.

En futuras investigaciones sobre el tema sería de interés la inclusión de sujetos de ambos sexos, de rangos de edad mayores, así como de muestras de mayor tamaño y seguimiento más largo para determinar la evolución a largo plazo de la disfunción salivar.

Referencias

01. Ariyan S. Cancer of the head and neck. 1st Edition. St. Louis: Mosby; 1987.
02. Becker DV, Sawin CT. Radioiodine and thyroid disease: the beginning. Semin Nucl Med 1996; 26:155-64.
03. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. Am J Med 1994; 97:418-28.
04. Doi SA, Woodhouse NJ. Ablation of the thyroid remnant and ^{131}I dose in differentiated thyroid cancer. Clin Endocrinol (Oxf) 2000; 52:765-73.
05. Allweiss P, Braunstein GD, Katz A, Waxman A. Sialadenitis following ^{131}I therapy for thyroid carcinoma: concise communication. J Nucl Med 1984; 25:755-8.
06. Rosário PW, Maia FF. Sialoadenite após terapia ablativa com altas doses de radioiodo no tratamento do carcinoma diferenciado de tireóide. Endocrinol Metab 2004; 48:241-5.
07. Hyer S, Kong A, Pratt B, Harmer C. Salivary gland toxicity after radioiodine therapy for thyroid cancer. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2007; 19:83-6.
08. Almeida JP, Sanabria AE, Nobrega E, Kowalski LP. Late side effects of radioactive iodine on salivary gland function in patients with thyroid cancer. Head & Neck 2011; 33:686-90.
09. Klubo-Gwiedzinska J, Van Nostrand D, Burman KD et al. Salivary gland malignancy and radioiodine therapy for thyroid cancer. Thyroid 2010; 20:647-51.
10. Newkirk KA, Ringel MD, Wartofsky L, Burman KD. The role of radioactive iodine in salivary gland dysfunction. Ear Nose Throat J 2000; 79:460-8.
11. Macioszek A, Baczyk M, Kopec T, Sowinski J. Salivary gland damage after ^{131}I therapy in patients with differentiated thyroid cancer. Endocrinol Pol 2008; 59:403-10.
12. Caglar M, Tuncel M, Alpar R. Scintigraphic evaluation of salivary gland dysfunction in patients with thyroid cancer after radioiodine treatment. Clin Nucl Med 2002; 27:767-7.
13. Lee SL. Complications of radioactive iodine treatment of thyroid carcinoma. J Natl Compr Canc Netw 2010; 8:1277-86.
14. Van Nostrand D. Sialoadenitis secondary to ^{131}I therapy for well-differentiated thyroid cancer. Oral Dis 2011; 17:154-61.
15. Rosário PW, Maia FF, Barroso A et al. Sialoadenitis following ablative therapy with high doses of radioiodine for treatment of differentiated thyroid cancer. Arq Bras Endocrinol Metabol 2004; 48:310-4.
16. Nakada K, Ishibashi T, Takei T et al. Does lemon candy decrease salivary gland damage after radioiodine therapy for thyroid cancer? J Nucl Med 2005; 46:261-6.
17. Mandel L, Liu F. Salivary gland injury resulting from exposure to radioactive iodine: case reports. J Am Dent Assoc 2007; 138:1582-7.
18. De Groot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Straus FH. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 1990; 71:414-24.
19. Grewal RK, Larson SM, Pentlow CE et al. Salivary gland side effects commonly develop several weeks after initial radioactive iodine ablation. J Nucl Med 2009; 50:1605-10.
20. Mandel SJ, Mandel L. Radioactive iodine and the salivary glands. Thyroid 2003; 13:265-71.

21. Klutmann S, Bohuslavizki KH, Kroger S, et al. Quantitative salivary gland scintigraphy. J Nucl Med Technol 1999; 27:20-26
22. Shall GL, Anderson LG, Wolf RO, et al. Xerostomia in Sjögren's syndrome: evaluation by sequential salivary scintigraphy. JAMA 1971; 216:2109-16.
23. Solans R, Bosch JA, Glofré P, et al. Salivary and lacrimal gland dysfunction (sicca syndrome) after radioiodine therapy. J Nucl Med 2001; 42:738-43.