

ORIGINAL

Edad de menopausia en pacientes tratadas con I¹³¹ por cáncer diferenciado de tiroides

Juan Manuel García-Quirós Muñoz^a, Tomás Martín Hernández^a, Alberto Torres Cuadro^{a,*}, Teresa Cambil Molina^b, Juan Castro Montaña^b y Ángel Sendón Pérez^a

^aServicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

^bServicio de Medicina Nuclear, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

Recibido el 25 de octubre de 2009; aceptado el 25 de enero de 2010

Disponible en Internet el 20 de marzo de 2010

PALABRAS CLAVE

Menopausia;
Radioyodo;
Cáncer de tiroides;
Fertilidad;
Amenorrea

KEYWORDS

Menopause;
Radioiodine;
Thyroid cancer;
Fertility;
Amenorrhea

Resumen

Introducción: El cáncer diferenciado de tiroides es la neoplasia endocrina más frecuente. El tratamiento con radioyodo es una pieza importante del tratamiento.

Objetivo: Analizar los efectos de esta terapia sobre la función ovárica y reproductiva en las pacientes tratadas con I¹³¹.

Material y método: Se realizó un análisis retrospectivo de los datos de 202 mujeres afectas de cáncer diferenciado de tiroides y tratadas con I¹³¹ en nuestro servicio entre 1985–2008. Se recogieron datos acerca de la edad de la menopausia de las pacientes y de sus madres y hermanas, historia menstrual, fertilidad y patología neonatal.

Resultados: 34 mujeres alcanzaron la edad de menopausia durante su seguimiento, con una edad media de $49,94 \pm 3,45$ años mientras que en madres y hermanas fue de $49,20 \pm 5,37$ y $48,73 \pm 3,74$ años, respectivamente. Tres de estas pacientes presentaron oligomenorrea transitoria. Ninguna tuvo infertilidad ni alteraciones en la descendencia.

Conclusiones: En nuestra serie no se halló un adelanto significativo de la edad de la menopausia respecto a sus familiares de primer grado ni una incidencia significativa de patología neonatal, infertilidad y/o alteraciones menstruales.

© 2009 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Age of menopause in patients with differentiated thyroid cancer treated with radioiodine

Abstract

Introduction: Differentiated thyroid cancer (DTC) is an increasingly frequent endocrinological disease. Radioiodine is a key component of treatment.

Objective: To analyze the effects of I¹³¹ therapy on ovarian and reproductive function.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: casablanca37@terra.es (A. Torres Cuadro).

Material and methods: We retrospectively analyzed data from 202 women treated with radioiodine for DTC in our service from 1985–2008. Data on age at menopause in patients and their mothers and sisters, menstrual history, fertility and neonatal abnormalities were collected.

Results: Menopause occurred in 34 patients at follow-up. The mean age at menopause in patients was 49.94 ± 3.45 while that in their mothers and sisters was 49.20 ± 5.37 and 48.73 ± 3.74 years, respectively. Three patients had transient amenorrhea. No infertility or neonatal alterations were found.

Conclusions: In our series, menopause did not occur earlier in patients than in their first degree relatives. No significant alterations in neonatal health, fertility or menstruation were found.

© 2009 SEEN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La incidencia en mujeres de cáncer diferenciado de tiroides (CDT) en nuestro país, según los datos del Ministerio de Sanidad y Consumo publicados en el año 2004, es de 424 nuevos casos al año por cada 100.000 mujeres menores de 50 años, lo que supone la neoplasia endocrina más frecuente en este grupo poblacional¹.

Dentro del abordaje multidisciplinar de esta enfermedad el tratamiento con I^{131} , supone uno de los pilares principales junto a la cirugía, dada su capacidad para actuar sobre las células que no han podido ser eliminadas mediante la intervención quirúrgica o sobre la enfermedad residual. Esta terapia puede asociarse con algunos efectos adversos incluyendo el deterioro transitorio o definitivo de la función ovárica y su repercusión cardiovascular, metabólica y ósea para esta población a largo plazo. La capacidad reproductiva (esterilidad transitoria o permanente), así como la posible morbi-mortalidad neonatal o teratogenicidad son otras potenciales complicaciones de esta terapia²⁻⁴.

Sin embargo, existen pocos datos acerca de un posible adelanto en la edad de menopausia en pacientes que recibieron tratamiento con I^{131} . En una revisión reciente sobre los efectos del I^{131} sobre la función ovárica y su potencial efecto teratogénico realizado por Sawka et al⁵ se identificaron solo 2 estudios^{6,7} en los que se investigó dicha precocidad y sólo uno mostró datos significativos a favor de una menopausia ligeramente precoz en relación con la dosis administrada de I^{131} ⁷.

El objetivo de nuestro trabajo fue revisar la edad de menopausia de las pacientes que se habían tratado previamente con I^{131} así como otras alteraciones de la función reproductiva que pudieran ser atribuibles a dicha terapia.

Material y método

En el presente estudio se recogieron y analizaron retrospectivamente datos acerca de 202 mujeres a las que se les practicó tiroidectomía total y posterior tratamiento con I^{131} en nuestro centro entre los años 1985 y 2008. De ellas, se incluyeron en el estudio 89 que habían recibido el tratamiento antes de los 50 años cuando mantenían una ciclicidad menstrual normal. Treinta y cuatro de estas pacientes habían alcanzado la menopausia, definida esta como la ausencia de menstruación de, al menos, un año de duración sin otras causas para la misma. El grupo control lo

conformaban las madres y hermanas de las pacientes siempre que no hubieran recibido tratamiento con I^{131} o tuvieran antecedentes de ooforectomía, histerectomía o alteraciones menstruales previas. No hemos registrado pérdidas en el seguimiento de las 89 pacientes consideradas.

Se recogió la edad a la que recibieron el primer tratamiento con I^{131} , la edad de menopausia, así como si presentaron alteraciones menstruales antes y después de la administración de I^{131} , infertilidad, número de hijos nacidos antes y después de recibir el tratamiento, salud de los hijos, características histológicas del cáncer, número de tratamientos y dosis total administrada de I^{131} en mCi. La recogida de datos tuvo un carácter retrospectivo, siendo sus fuentes la historia clínica y la realización de un cuestionario telefónico. Se respetaron las normas de buena práctica clínica de nuestro centro.

El tratamiento con I^{131} fue realizado mayoritariamente en situación de hipotiroidismo (retirándose el tratamiento sustitutivo con levotiroxina durante 4 semanas y exigiéndose una TSH mínima de 30 mU/ml) o tras estímulo con TSH recombinante (una inyección de 0,9 mg de rTSH los días 1 y 2, administrando la dosis de I^{131} requerida el 3.º día y obteniendo imágenes el 5.º día), mediante este protocolo la TSH mínima exigida fue de 80 mU/ml. De las 34 pacientes incluidas en el análisis final, 33 recibieron el tratamiento en situación de hipotiroidismo.

El análisis estadístico de los datos se realizó bajo soporte informático del paquete estadístico SPSS versión 15.0. Las estadísticas descriptivas se presentan como media \pm desviación estándar si la distribución era normal y, como mediana para variables cualitativas. La comparación entre variables se llevó a cabo mediante U de Mann-Whitney. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

Resultados

Las características particulares de las pacientes así como el estudio histológico y la dosis de I^{131} acumulada aparecen recogidos en la [tabla 1](#).

La edad media de las pacientes en el momento del tratamiento fue de $44,44 \pm 6,67$ años, mientras que la edad media en la que alcanzaron la menopausia fue de $49,94 \pm 3,45$ años. Diez pacientes no tenían hermanas y en otros 13 casos estas no habían presentado la menopausia. De las 11 pacientes cuyas hermanas presentaban menopausia,

Tabla 1 Características de las pacientes afectas de carcinoma diferenciado de tiroides

Pacientes	Histología	Edad ¹³¹ I	EM	EMM	EMH	Alteraciones menstruales	Enfermedad hijos	Dosis total I ¹³¹ (mCi)
1	CPT	36	50	50	NH	No	No	133
2	CPT	50	51	53	52	No	No	154
3	CPT	48	54	49	45	No	No	125
4	CPT	30	50	51	NH	No	No	240
5	CPT	40	52	50	NH	No	No	153
6	CPT	43	45	51	NH	No	No	155
7	CPT	37	49	45	NH	Sí	No	174
8	MCP	48	55	50	NH	No	No	110
9	MCP	50	55	53	NH	Sí	No	100
10	CFT	47	50	53	NH	Sí	No	246
11	MCP	50	52	42	NH	No	No	113
12	CPT multifocal	40	45	50	NH	No	No	237
13	CPT	44	46	50	NH	No	No	103
14	CPT	47	52	52	50	No	No	145
15	MCP	49	49	54	NH	No	No	115
16	CPT	50	55	52	51	No	No	105
17	CPT	36	50	51	NH	No	No	105
18	CPT	50	53	50	50	No	No	130
19	CPT	42	49	48	NH	No	No	144
20	CPT	45	46	33	NH	No	No	130
21	MCP	45	51	52	49	No	No	147
22	CPT	33	46	53	NH	No	No	163
23	CPT	39	52	49	40	No	No	110
24	CFT	50	55	54	NH	No	No	130
25	CPT	44	44	36	NH	No	No	272
26	CPT	44	48	48	54	No	No	258
27	MCP variante folicular	48	52	52	49	No	No	115
28	CPT insular	45	49	49	NH	No	No	197
29	CPT	50	52	47	47	No	No	155
30	CPT	37	44	45	NH	No	No	130
31	CPT	40	48	50	NH	No	No	133
32	CPT	50	50	50	NH	No	No	100
33	CPT	48	50	51	49	No	No	132
34	MCP	48	49	51	NH	No	No	460
Total		44,44 ± 6,67	49,94 ± 3,45	49,20 ± 5,37	48,73 ± 3,74	3	0	133 (Me)

CFM: carcinoma folicular de tiroides; CPT: carcinoma papilar de tiroides; Edad ¹³¹I: edad en años al primer tratamiento con ¹³¹I; EM: edad en años de la menopausia de la paciente; EMM: edad en años de la menopausia de la madre de la paciente; EMH: edad en años de la menopausia de la hermana de la paciente; MCP: microcarcinoma papilar; NH: la paciente no tiene hermana; NM: no ha alcanzado menopausia.

5 tenían más de una hermana con dicha condición por lo que se realizó la media de las edades de menopausia.

La mayoría de los estudios histológicos de los tumores encontrados correspondió con carcinomas papilares (92,9%) distinguiéndose entre ellos 7 microcarcinomas (25% del total de pacientes), 2 variantes foliculares (7,1% del total de pacientes), una variante insular (3,6% del total de pacientes) y un tumor multifocal (3,6% del total de pacientes). Dos pacientes presentaron carcinoma folicular (7,1%).

El número medio de veces que se trataron con I¹³¹ fue de $1,31 \pm 0,79$ veces, siendo la mediana de las dosis administradas de 133 mCi (RI: 48 mCi), 5 mujeres recibieron 2 veces el tratamiento (dosis media de 250,6 mCi) y una de ellas 4 veces (460 mCi) En el caso de las 7 pacientes afectas de microcarcinoma papilar recibieron tratamiento con I¹³¹ por

presentar anticuerpos antitiroglobulina en 4 casos y por la existencia de afectación ganglionar en el resto.

La edad media de la menopausia materna fue de $49,20 \pm 5,37$ y no difirió significativamente de la de las pacientes ($p=0,55$). Tampoco encontramos diferencias significativas cuando se comparó con la edad media de la menopausia que se pudo recoger en las hermanas: $48,73 \pm 3,74$ años ($p=0,64$).

Se analizó la media de edad de menopausia en función de la dosis total de I¹³¹ recibida (tabla 2); separando las pacientes en función de haber recibido uno o más tratamientos con I¹³¹ (nivel de corte 200 mCi). Las pacientes que recibieron menos de 200 mCi ($n=28$) presentaban una edad media a la menopausia de $50,42 \pm 3,62$ años (diferencia no significativa) y las pacientes que recibieron 200 mCi o más de radioyodo

Tabla 2 Edad de menopausia de las pacientes en función de la dosis de ^{131}I recibida

Total pacientes	Edad menopausia (años)	Dosis < 200 mCi (n=28)	Dosis > 200 mCi (n=6)	Significación estadística
Pacientes (34)	49,94 ± 3,45	50,42 ± 3,62	47,66 ± 2,31	p < 0,01

EMM: edad de menopausia de madres de pacientes; EMP: edad media de menopausia de pacientes.

(n=6) mostraron una edad media de menopausia de 47,66 ± 2,31 años (p < 0,01).

Por otro lado, se estableció comparación entre la edad media de menopausia de las pacientes y la de sus madres en función de la edad a la que recibieron el primer tratamiento (fig. 1). No se realizó comparación con las hermanas debido al pequeño tamaño muestral. Así mismo se eliminaron los datos de aquellas pacientes cuyas madres presentaron menopausia precoz. Las pacientes que en el momento de recibir ^{131}I por primera vez tenían 45 años o menos (mediana de edad) presentaron un adelanto en la edad de menopausia de 1,14 años respecto a sus madres, lo que supone un adelanto promedio del 2%. En el segundo grupo, las pacientes mayores de 45 años en el momento del tratamiento alcanzaron la menopausia de media 0,72 años después que sus madres. La comparación no mostró diferencias estadísticamente significativas.

El número medio de hijos fue de 2,35 por paciente, de ellos, uno nació después de haber recibido tratamiento materno con 240 mCi de ^{131}I . Ninguno presentó complicaciones obstétricas ni enfermedades congénitas. Ocho pacientes (8,89%) de las 89 analizadas presentaron alteraciones menstruales transitorias (dentro del primer año) tras el tratamiento.

Discusión

Al igual que en la mayoría de las series recogidas en la revisión sistemática llevada a cabo por Sawka et al⁵ no se ha registrado en la nuestra un descenso en la edad de menopausia de las pacientes tratadas con ^{131}I , comparado con nuestro grupo control, aunque sí con respecto a los datos de la población general española, donde la edad media de la menopausia se sitúa en los 51,7 años⁸. Estos datos son discordantes con respecto a los obtenidos en los estudios de Souza Rosario et al⁷ y Cecarelli et al⁶ en los que se evidenciaba una discreta disminución en la edad de menopausia de las mujeres tratadas con ^{131}I respecto a otra población no sometida a este tratamiento. A diferencia de otros trabajos, nosotros hemos considerado como grupo control la muestra formada por las madres y hermanas de las pacientes en vez de la de un subgrupo de pacientes o la correspondiente a población general en base a la buena concordancia de base genética y epidemiológica^{9,10}.

En el estudio de Cecarelli et al⁶, la reducción en la edad de la menopausia de las pacientes no estaba relacionada con la dosis de ^{131}I recibida a diferencia del trabajo de Souza Rosario et al⁷ en el que se objetiva una asociación dosis-dependiente para la misma.

En nuestro trabajo nosotros sí hemos encontrado una discreta pero significativa disminución en la edad de la menopausia en las pacientes que recibieron dosis de ^{131}I mayores de 200 mCi lo que refleja una mayor probabilidad

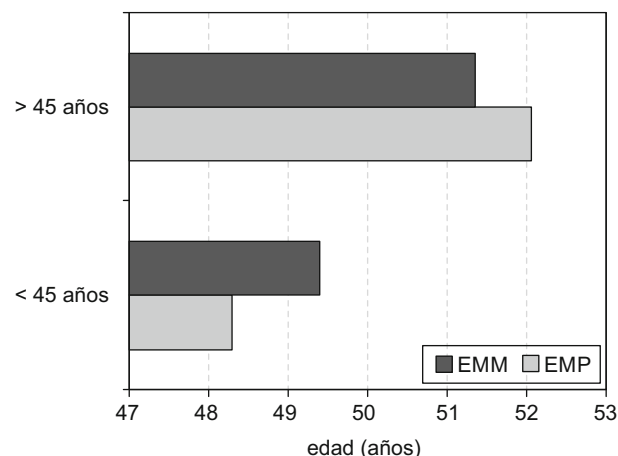


Figura 1 Edad media de menopausia de pacientes y madres en función de la edad del primer tratamiento.

de fallo ovárico relacionado con la dosis de ^{131}I . A priori, este discreto adelanto de la menopausia podría ser el resultado del daño ovaricoinducido por el ^{131}I contribuyendo a acelerar el proceso natural de atresia folicular que conduce a la misma; y en definitiva, a señalar la necesidad de un mayor seguimiento de las complicaciones de la menopausia precoz en estas pacientes, especialmente de la enfermedad osteoporótica y cardiovascular.

Al igual que en el trabajo de Cecarelli et al⁶, en el presente estudio no hemos encontrado relación entre una edad avanzada en el primer tratamiento y un mayor adelanto en la edad de la menopausia. Nuestros datos muestran un adelanto no significativo en la menopausia sólo en el grupo que recibió tratamiento a una menor edad. Estos resultados no permiten extraer conclusión alguna debido al reducido tamaño muestral que encontramos al dividir los datos en 2 grupos (menores y mayores de 45 años), así como al hecho de que cuatro de las 6 pacientes que fueron sometidas a 2 o más tratamientos tenían menos de 45 años al recibir la primera dosis con el consiguiente aumento de irradiación ovárica.

No se registraron datos de infertilidad, malformaciones congénitas o enfermedad neonatal en esta serie lo que está acorde con el resto de series consultadas¹¹⁻¹⁴.

La frecuencia de alteraciones menstruales tras el tratamiento fue algo menor que en las otras series consultadas^{3,6} debido probablemente al pequeño tamaño muestral y a que la mayoría recibió dosis no muy elevadas de ^{131}I . Al igual que en estos estudios estas alteraciones fueron transitorias resolviéndose entre 3-6 meses después del tratamiento, y se presentaron en mujeres mayores de 35 años en el momento de recibir ^{131}I .

La disparidad en las edades de las pacientes, así como el pequeño tamaño muestral, son las principales limitaciones

de nuestro trabajo por lo que se hacen necesarios nuevos estudios prospectivos que recojan de manera sistemática y en cantidad suficiente datos acerca de la influencia del I¹³¹ sobre la función ovárica. En nuestra opinión la edad de menopausia de los familiares de primer grado debería considerarse en futuros estudios.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Boletín epidemiológico semanal: Vigilancia epidemiológica, ISSN 1135-6286. 2004;Vol 12, N°. 15, pag. 161.
2. Raymond JP, Izembart M, Marliac V, Dagousset F, Merceron RE, Vulpillat M, et al. Temporary ovarian failure in thyroid cancer patients after thyroid remnant ablation with radioactive iodine. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;69:186–90.
3. Souza Rosario PW, Alvarenga Fagundes T, Villas-Boas Fagundes AS, Barroso AL, LamegoRezende L, Lanza Padrao E, et al. Ovarian function after radioiodine therapy in patients with thyroid cancer. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2005;113:331–3.
4. Vini L, Hyer S, Al Saasi A, Pratt B, Harmer C. Prognosis for fertility and ovarian function after treatment with radioiodine for thyroid cancer. *Postgraduate Med J.* 2002;78:92–3.
5. Sawka AM, Lakraa DC, Lea J, Alsheri B, Tsang RW, Brierty JD, et al. A systematic review examining the effects of the therapeutic radioiodine on ovarian function and future pregnancy in female thyroid cancer survivors. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;69:479–90.
6. Cecarelli C, Bencivelli W, Morciano D, Pinchera A, Pacini F. ¹³¹I therapy for differentiated thyroid cancer leads to an earlier onset of menopause: results of a retrospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:3512–5.
7. Souza Rosario PW, Alvarenga Fagundes T, Villas-Boas Fagundes A, Barroso AL, LamegoRezende L, Lanza Padrao E, et al. Radioiodine therapy and age at menopause in patients with thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;64:225–6.
8. Reynolds RF, Obermeyer CM. Age at natural menopause in Spain and the United States: results from the DAMES project. *Am J Hum Biol.* 2005;17:331–40.
9. Murabito JM, Yang Q, Fox C, Wilson PW, Cupples LA. Heritability of age at natural menopause in the Framingham Heart Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:3427–30.
10. Voorhuis M, Onland-Moret NC, van der Schouw YT, Fauser B, Broekmans FJ. Human studies on genetics of the age at natural menopause: a systematic review. *Human Reproduction.* 2010, doi: 10.1093/humupd/dmp055.
11. Einhorn J, Hulten M, Lindsten J, Wicklund H, Zetterqvist P. Clinical and cytogenetic investigation in children of parents treated with radioiodine. *Acta Radiologica Therapy Physica Biologica.* 1972;11:193–208.
12. Lin JD, Wang HS, Weng HF, Kao PF. Outcome of pregnancy after radioactive iodine treatment for well differentiated thyroid carcinomas. *J Endocrinol Invest.* 1998;21:662–7.
13. Sarkar SD, Beierwaltes WH, Gill SP, Cowley BJ. Subsequent fertility and birth histories of children and adolescents treated with ¹³¹I for thyroid cancer. *J Nucl Med.* 1976;17:460–4.
14. Schlumberger M, De Vathaire F, Ceccarelli C, Delisle MJ, Francesc C, Couette JE, et al. Exposure to radioactive iodine-¹³¹ for scintigraphy or therapy does not preclude pregnancy in thyroid cancer patients. *J Nucl Med.* 1996;37:606–12.