



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI
“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”

“NIVELES DE TIROGLOBULINA ESTIMULADA ENDÓGENA Y RIESGO DE RECURRENCIA EN CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES, EN UNA COHORTE DE PACIENTES DE LA CLÍNICA DE CÁNCER DE TIROIDES DE LA UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD (UMAE) CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI”

FOLIO: F-2011-3601-170

TESIS

QUE PRESENTA

DRA. LIZBETH RAMOS BUSTAMANTE

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD EN

ENDOCRINOLOGÍA

TUTOR PRINCIPAL

DRA. IRMA HERNÁNDEZ GARCÍA

ASESORES

DR. ALEX FRANCISCO HERNÁNDEZ MARTÍNEZ

DRA. CLAUDIA RAMÍREZ RENTERÍA





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”

“NIVELES DE TIROGLOBULINA ESTIMULADA ENDÓGENA Y RIESGO DE RECURRENCIA EN CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES, EN UNA COHORTE DE PACIENTES DE LA CLÍNICA DE CÁNCER DE TIROIDES DE LA UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD (UMAE) CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI”

ALUMNO:

DRA. LIZBETH RAMOS BUSTAMANTE

Residente de 4ºAño de Endocrinología. Hospital de Especialidades CMN “Siglo XXI”. IMSS

TUTOR PRINCIPAL:

DRA. IRMA HERNÁNDEZ GARCÍA

Endocrinóloga y Bióloga de la Reproducción

Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI. IMSS

ASESORES:

DR. ALEX FRANCISCO HERNÁNDEZ MARTÍNEZ

Médico internista y Endocrinólogo

Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI. IMSS

DRA. CLAUDIA RAMÍREZ RENTERÍA

Endocrinóloga

Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI. IMSS

HOJA DE RECOLECCIÓN DE FIRMAS

DOCTORA

DIANA G. MENEZ DÍAZ

JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTOR

MOISÉS MERCADO ATRI

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ENDOCRINOLOGÍA

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTORA

IRMA HERNÁNDEZ GARCÍA

ENDOCRINÓLOGA

MEDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

HOJA DE RECOLECCIÓN DE FIRMAS

DOCTOR

ALEX FRANCISCO HERNÁNDEZ MARTÍNEZ

ENDOCRINÓLOGO

MEDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTORA

CLAUDIA RAMÍREZ RENTERÍA

ENDOCRINÓLOGA

MEDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



REGISTRO NACIONAL DE TESIS DE ESPECIALIDAD

IMSS

Delegación: SUR DEL DISTRITO FEDERAL Unidad de adscripción: UMAE HE CMN SXXI

Autor:

Apellido:

Paterno: RAMOS **Materno:** BUSTAMANTE **Nombre:** LIZBETH

Matrícula: 99387517 **Especialidad:** ENDOCRINOLOGIA **Fecha Grad.:** Febrero 2012

Asesor:

Apellido:

Paterno: HERNÁNDEZ **Materno:** GARCÍA **Nombre:** IRMA

Matrícula: 10456708 **Especialidad:** ENDOCRINOLOGIA

Asesor:

Apellido:

Paterno: HERNÁNDEZ **Materno:** MARTÍNEZ **Nombre:** ALEX FRANCISCO

Matrícula: 10957979 **Especialidad:** ENDOCRINOLOGIA

Título de la tesis:

NIVELES DE TIROGLOBULINA ESTIMULADA ENDÓGENA Y RIESGO DE RECURRENCIA EN CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES, EN UNA COHORTE DE PACIENTES DE LA CLÍNICA DE CÁNCER DE TIROIDES DE LA UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD (UMAE) CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Resumen:

El cáncer de tiroides es el tumor endocrino maligno más frecuente. En la actualidad no existe un consenso sobre cuál sistema es más efectivo para estimar el riesgo de recurrencia. En los últimos años se ha propuesto dentro del seguimiento de los pacientes la medición de tiroglobulina estimulada (TgE) [TSH mayor de 25 mIU/ml] como la herramienta más efectiva para predecir el riesgo de recurrencia y sobrevida libre de enfermedad. (9,18). Se ha establecido que niveles de TgE menores o iguales de 0.5ng/ml nos traducen un bajo riesgo de recidiva tumoral que va desde 1 hasta un 3% dependiendo del tiempo de seguimiento. (9). En la mayoría de los estudios estos puntos de corte de TgE se han realizado con TSH recombinante humana (rhTSH). Sin embargo en países como el nuestro, donde no se cuenta con este recurso en forma ordinaria, por su alto costo, nos lleva a considerar si debemos tomar los mismos puntos de corte para la tiroglobulina cuando esta es estimulada endogenamente en hipotiroidismo. Este trabajo tuvo como objetivo determinar el riesgo de recurrencia con base a los niveles de TgE endógena en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides sometidos a tiroidectomía total y ablación con yodo radiactivo de la UMAE CMN "Siglo XXI" con un seguimiento de 8 a 10 años. En este estudio se analizaron 93 casos, 86 mujeres (92.5%) y 7 hombres (7.5%), la media de seguimiento fue de 10.1 años +/- 2.7. Se presentó recurrencia en 14 casos (15.1%). En la primera medición de TgE (24 a 48 meses después de completarse el tratamiento inicial) no se encontró un punto de corte donde existiera mayor riesgo de recurrencia; el 25% de los que tuvieron TgE >0.5ng/ml presentaron recurrencia, y el 89% de los que presentaron TgE<0.5ng/ml no la presentaron. La tendencia de la TgE a partir de los 3-4 años de seguimiento mostro que con el punto de corte $\geq 0.5\text{ng/ml}$ (S50-79%, E59-70%, VPP25-28%, VPN87-94%) había en promedio 2 veces más riesgo de recurrencia; con el punto de corte $\geq 1\text{ng/ml}$ (S50-64%, E80-90%, VPP37-57%, VPN88-92%) había 4 veces más riesgo de recurrencia; con el punto de corte $\geq 2\text{ng/ml}$ (S28-57%, E92-99%, VPP57-80%, VPN 86-92%) había en promedio 10 veces más riesgo de recurrencia. Con TgE durante el seguimiento <0.5ng/ml se presenta una recurrencia del 6 al 13%. Nosotros concluimos que la TgE endógena $\geq 1\text{ng/ml}$ es de utilidad para predecir riesgo de recurrencia en el seguimiento de los pacientes con CDT, pero no en los primeros 2 años, cuando se siguen criterios estrictos de no evidencia de enfermedad (TgE inicial < 2ng/ml, sin evidencia clínica, ni imagenológica de enfermedad, con anticuerpos antitiroglobulina negativos), ya que incluso con un valor <0.5ng/ml de TgE endógena inicial hasta el 11% puede presentar recurrencia. Consideramos que la medición de TgE endógenas seriadas con un intervalo no menor de 2 años si nos aportarían información relevante sobre el comportamiento de la enfermedad recurrente, ya que incluso a partir del séptimo año nuestro punto de corte podría aumentar hasta 2ng/ml.

Palabras Clave:

1) Cáncer diferenciado de tiroides 2) Tiroglobulina estimulada 3) Recurrencia

Pags. 55 Ilus. 7

(Anotar el número real de páginas en el rubro correspondiente sin las dedicatorias ni portada)

Para ser llenado por el jefe de Educación en Salud

Tipo de Investigación: _____

Tipo de Diseño: _____

Tipo de Estudio: _____

AGRADECIMIENTOS

A mis maestros por enseñarme el mundo infinito de la medicina, el respeto al paciente, y su experiencia.

A mis compañeros residentes, quienes me han acompañado en cada uno de estos años, sin ustedes no hubiera podido sola.

A la Dra. Irma Hernández y al Dr. Alex Hernández, por su incondicional apoyo en la realización de este proyecto.

A la Dra. Claudia Ramírez por su asesoría y apoyo en el análisis estadístico de este trabajo.

A cada uno de los Médicos del servicio de Endocrinología por compartirnos su tiempo, conocimientos y experiencias.

A Dios por darme esta vocación y guiarme por este camino, además de no dejar que mi fe se perdiera.

A mi madre Laura Ramos a quien le debo lo que soy, gracias por tu apoyo, consejo y ejemplo que me han fortalecido y encaminado en cada uno de los días de mi existencia.

A mi familia por su cariño, confianza y comprensión durante estos años.

A mis amigos por entender que no tenía horarios ni días festivos, y a pesar de todo seguir a mi lado incondicionalmente.

A ti por ayudarme a madurar, motivarme a realizar una especialidad y por enseñarme que valía la pena el sacrificio para concluir este proyecto.

A finalmente a quienes hacen posible concebir nuestra profesión, más que como una ciencia, como un arte: "nuestros pacientes".

ÍNDICE

▪ Resumen.....	1
▪ Introducción.....	2
▪ Antecedentes.....	4
▪ Justificación.....	9
▪ Planteamiento Del problema.....	11
▪ Objetivos.....	12
▪ Hipótesis	13
▪ Materiales y métodos.....	14
▪ Resultados.....	21
▪ Discusión.....	42
▪ Conclusiones	46
▪ Bibliografía.....	48
▪ Anexos.....	52

RESUMEN

INTRODUCCIÓN. El cáncer de tiroides es el tumor endocrino maligno más frecuente. En la actualidad no existe un consenso sobre cuál sistema es más efectivo para estimar el riesgo de recurrencia. En los últimos años se ha propuesto dentro del seguimiento de los pacientes la medición de tiroglobulina estimulada (TgE) [TSH mayor de 25 μ UI/ml] como la herramienta más efectiva para predecir el riesgo de recurrencia y sobrevida libre de enfermedad. (9,18). Se ha establecido que niveles de TgE menores o iguales de 0.5ng/ml nos traducen un bajo riesgo de recidiva tumoral que va desde 1 hasta un 3% dependiendo del tiempo de seguimiento. (9) En la mayoría de los estudios estos puntos de corte de TgE se han realizado con TSH recombinante humana (rhTSH). Sin embargo en países como el nuestro, donde no se cuenta con este recurso en forma ordinaria, por su alto costo, nos lleva a considerar si debemos tomar los mismos puntos de corte para la tiroglobulina cuando esta es estimulada endogenamente en hipotiroidismo. Este trabajo tuvo como objetivo determinar el riesgo de recurrencia con base a los niveles de TgE endógena en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides sometidos a tiroidectomía total y ablación con yodo radiactivo de la UMAE CMN "Siglo XXI" que contaban con: un mínimo de 4 mediciones de TgE, anticuerpos antitiroglobulina negativos, estudios de imagen (USG de cuello, rastreo diagnóstico, Rx tórax, TAC de tórax, RMN tórax, PET) y/o reportes citológicos o histopatológicos, en un seguimiento de 8 a 10 años.

RESULTADOS. En este estudio se analizaron 93 casos, 86 mujeres (92.5%) y 7 hombres (7.5%), la media de seguimiento fue de 10.1 años +/- 2.7. Se presentó recurrencia en 14 casos (15.1%). En la primera medición de TgE (24 a 48 meses después de completarse el tratamiento inicial) no se encontró un punto de corte donde existiera mayor riesgo de recurrencia; el 25% de los que tuvieron TgE >0.5ng/ml presentaron recurrencia, y el 89% de los que presentaron TgE <0.5ng/ml no la presentaron. La tendencia de la TgE a partir de los 3-4 años de seguimiento mostro que con el punto de corte \geq 0.5ng/ml (S50-79%, E59-70%, VPP25-28%, VPN87-94%) había en promedio 2 veces más riesgo de recurrencia; con el punto de corte \geq 1ng/ml (S50-64%, E80-90%, VPP37-57%, VPN88-92%) había 4 veces más riesgo de recurrencia; con el punto de corte \geq 2ng/ml (S28-57%, E92-99%, VPP57-80%, VPN 86-92%) había en promedio 10 veces más riesgo de recurrencia. Con TgE durante el seguimiento <0.5ng/ml se presenta una recurrencia del 6 al 13%.

CONCLUSIÓN. Nosotros consideramos que la TgE endógena \geq 1ng/ml es de utilidad para predecir riesgo de recurrencia en el seguimiento de los pacientes con CDT, pero no en los primeros 2 años, cuando se siguen criterios estrictos de no evidencia de enfermedad (TgE inicial \leq 2ng/ml, sin evidencia clínica, ni imagenológica de enfermedad, con anticuerpos antitiroglobulina negativos), ya que incluso con un valor \leq 0.5ng/ml de TgE endógena inicial hasta el 11% puede presentar recurrencia. Consideramos que la medición de TgE endógenas seriadas con un intervalo no menor de 2 años si nos aportarían información relevante sobre el comportamiento de la enfermedad recurrente, ya que incluso a partir del séptimo año nuestro punto de corte podría aumentar hasta 2ng/ml.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de tiroides es el tumor endocrino maligno más frecuente. Representa aproximadamente el 1% de todas las neoplasias malignas y causa 0,5% de muertes por cáncer. En los Estados Unidos, en 2009 se diagnosticaron aproximadamente 37,200 casos nuevos de cáncer de tiroides. El cáncer diferenciado de tiroides (CDT), que incluye los carcinomas papilar y folicular, abarca la gran mayoría de estos tumores (90%). Se presenta más frecuentemente en mujeres que en hombres y la mayoría de casos ocurren en pacientes con edades comprendidas entre los 25 a 65 años. (7,11)

En nuestro país desafortunadamente no contamos con información que ofrezca una panorámica clara de la prevalencia de esta neoplasia. El Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas de México, en su compendio sobre morbilidad por cáncer en 2001, reportó 1942 casos de cáncer de tiroides, lo que representó una prevalencia de 1.9 casos/100 000 habitantes y una frecuencia de 1.89% del total de neoplasias malignas registradas. Fue el sexto tumor maligno en mujeres y el vigésimo tercero en hombres. (22)

En los últimos 10 años se ha observado un aumento en la incidencia de estos tumores; esto aparentemente se ha asociado con el creciente uso de la ecografía (USG) de cuello y al diagnóstico precoz con base al uso de biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) realizada inclusive en lesiones de <1 cm. (3,20)

La tiroidectomía total o casi total, seguida de ablación con radioyodo (I^{131}), y posteriormente supresión de las concentraciones de hormona estimulante de la tiroides (TSH) es el tratamiento de elección del CDT. (17)

Aunque el CDT se asocia a un buen pronóstico, puede presentarse un comportamiento muy agresivo que contribuirá a mayor riesgo de recurrencia y/o persistencia de la enfermedad. En estos casos un tratamiento efectivo y vigilancia estrecha pueden reducir la morbimortalidad. (8)

Se han identificado diversos factores pronósticos asociados a persistencia o recurrencia de la enfermedad. La edad del paciente al momento de diagnóstico, el tamaño del tumor, la variante histológica, la extensión de la cirugía y el empleo de radioyodo, son considerados los más importantes. (8, 15,17)

Se ha establecido que los factores pronósticos y el estadio de la enfermedad, son elementos importantes para estimar las expectativas de recurrencia y supervivencia. También resultan útiles para decidir las estrategias del manejo y seguimiento de estos pacientes. (7,16,21)

En los últimos años el seguimiento de los pacientes con CDT, ha cambiado considerablemente. Actualmente no solo se toman en cuenta los factores pronósticos y la estratificación de riesgo, sino también se ha dado mayor importancia a marcadores bioquímicos (tiroglobulina), moleculares (BRAF, RAS, POAX8-PPARC) y estudios de imagen. (7,8,12,25)

Todo lo anterior ha llevado a los investigadores a conjuntar esfuerzos por establecer métodos de seguimiento en los cuales se incluye la estratificación del riesgo y los niveles de tiroglobulina. (29)

ANTECEDENTES.

Sistemas De Puntuación Pronostica Y Estratificación De Riesgo.

Varios sistemas de puntaje pronóstico se han desarrollado para determinar el riesgo de mortalidad y recurrencia en los pacientes con CDT. Estos se han desarrollado con el objetivo de predecir y determinar que pacientes requieren tratamiento menos agresivo que conlleve un menor riesgo de recurrencia (bajo riesgo) y que pacientes necesitan tratamientos más agresivos, con seguimiento más estrecho para identificar tempranamente recurrencia de la enfermedad, con el fin de reducir la morbimortalidad asociada (alto riesgo). (7,8,21)

El concepto de factores pronósticos en cáncer de tiroides fue inicialmente descrito en 1954 por Sloan y McDermott cuando identificaron la edad como un factor pronóstico. (19)

En 1979 Cady y cols. analizaron 600 pacientes con cáncer diferenciado de tiroides y coincidieron con informes de estudios previos que documentaban, que el porcentaje de recurrencia o muerte fue diferente en los grupos de riesgo basados en la edad y sexo. Estos pacientes se presentaron entre 1931 y 1970 con un mínimo de seguimiento de 15 años. El porcentaje de recurrencia y muerte en pacientes de bajo riesgo fue de 11 y 4 % respectivamente; en los pacientes de alto riesgo fue de 33% para recurrencia y mortalidad del 27%. (5)

En 1987 Hay y cols. describieron un sistema de puntuación pronóstico basado en la edad del paciente, grado del tumor, extensión y tamaño (AGES) y en 1990 en un estudio donde aplicaron este sistema reportaron el que en un total de 1500 pacientes diagnosticados con cáncer papilar entre 1945 y 1985, clasificaron en 4 grupos de riesgos encontraron una mortalidad específica de la enfermedad a los 20 años de 1%, 20%, 67% y 87% respectivamente para los grupos de riesgo. (9)

En 1988 Cady y cols. propusieron una clasificación similar a la de Hay y cols, un sistema pronóstico (AMES) basado en la edad, presencia de metástasis a distancia, extensión del tumor primario y el tamaño del mismo. Analizaron en forma retrospectiva 821 pacientes tratados entre 1941 y 1980 con un seguimiento mínimo de 5 años y hasta más de 45 años, el 98% de los pacientes tuvieron un seguimiento de al menos 5 años. De esta forma el 89% de los pacientes se ubicaron en el grupo de bajo riesgo, con una mortalidad del 2%. En el grupo de alto riesgo se encontró una mortalidad del 46%. (6)

El EORTC, experiencia multicéntrica en 507 pacientes con todos los tipos histológicos del cáncer de tiroides incluidos el medular y el anaplásico, identificaron los siguientes factores pronósticos: edad, género, tipo celular principal, invasión extratiroidea y la presencia de metástasis a distancia. Basados en un modelo de regresión se clasificaron en cinco grupos de riesgo sobre la base del índice pronóstico y se relacionaron con supervivencia a cinco años, la cual vario entre 3 a 95%. (28)

Mazzaferri y cols. en un estudio retrospectivo de una cohorte de 693 pacientes con cáncer papilar de tiroides diagnosticados entre 1958 y 1972; encontraron que los factores asociados a recurrencia incluyeron: edad (<20 y >70 años), tamaño mayor de 1,5 cm de diámetro, invasión local del tumor, afección de ganglios linfáticos regional y metástasis a distancia. (16)

En 2005 el consenso de la Asociación Europea de Tiroides (ETA) acordó estratificar a los pacientes en tres categorías de riesgo de recurrencia en base al TNM [ANEXO 3] en el momento del tratamiento inicial (Muy bajo riesgo, Bajo riesgo y Alto riesgo) [ANEXO 4]. (21)

Finalmente en el 2008 el consenso de la Sociedad Americana de Tiroides (ATA) recomendó una estratificación de riesgo de recurrencia basada en los hallazgos quirúrgicos, la presencia o ausencia de metástasis tanto locales como a distancia, la estirpe histológica, invasión vascular, el reporte del rastreo postlodo y la tiroglobulina posterior al tratamiento inicial, catalogándolos como bajo riesgo, riesgo intermedio y alto riesgo [ANEXO 5]. (7)

Aunque todas estas clasificaciones o escalas de riesgo se diseñaron para predecir el riesgo de recurrencia y mortalidad, hasta la fecha no existe acuerdo unánime entre las diversas asociaciones de liderazgo mundial, sobre si alguna es más útil en el seguimiento de los pacientes. Diversos grupos recomiendan u otra, dependiendo de sus propias observaciones. (14)

Por ejemplo, en un estudio realizado el 2010 en nuestra unidad se encontró que al clasificar a los pacientes en base al TNM, la mayoría se encontró en el grupo de bajo riesgo (85%), mientras que si se estratificaban en base a la escala propuesta por la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología SMNE (escala muy similar al de la ATA), casi la mitad de ellos se encontraba en el grupo de alto riesgo (49.3%), lo cual genera una controversia sobre cual debiera ser el seguimiento y tratamiento de estos pacientes, con base a considerarlos como de bajo o alto riesgo. (11)

La ATA en el consenso del 2008, estableció que el sistema TNM no tiene como finalidad identificar riesgo de recurrencia, ya que está diseñado para determinar extensión de enfermedad y riesgo de mortalidad. (7)

Niveles De Tiroglobulina Y Recurrencia En Cáncer Diferenciado De Tiroides

En el pasado los métodos de búsqueda de enfermedad persistente o recurrente en el seguimiento de los pacientes con CDT no incluían ensayos de tiroglobulina (Tg) o USG de cuello. Sin embargo las últimas recomendaciones han establecido que la persistencia y/o recurrencia del CDT usualmente está asociada a elevación de las concentraciones séricas de tiroglobulina y a la presencia de adenopatías en cuello. (18)

La tiroglobulina (Tg) es una glicoproteína de gran tamaño molecular (660 Kd/19 S). Es sintetizada solo en las células foliculares tiroideas como precursor de la biosíntesis de sus hormonas y se libera a la sangre como bioproducto de la secreción normal de estas. Inicialmente los métodos de medición de Tg sérica presentan gran variabilidad en sus cualidades analíticas, lo que repercutía en la utilidad clínica de esta prueba. (27)

Sin embargo en las últimas dos décadas, los ensayos de Tg han demostrado una mayor precisión para el diagnóstico de enfermedad recurrente. (23)

La cuantificación de Tg bajo el estímulo de la TSH (tiroglobulina estimulada /TgE), sea esta durante el retiro de hormonas tiroideas (en hipotiroidismo) ó empleando TSH recombinante humana (rhTSH) mejoran la sensibilidad de Tg para la detección de actividad tumoral. Se ha demostrado que la medición de la TgE (después de la cirugía y ablación con radioyodo), es de gran utilidad para identificar aquellos pacientes con enfermedad persistente y/o recurrente, cuando se detectan concentraciones $\geq 2\text{ng/ml}$ con empleo de rhTSH. (18)

En la última década diversos estudios han confirmado que la TgE, ya sea endógena (en hipotiroidismo) o con rhTSH en ausencia de anticuerpos antitiroglobulina, constituye el marcador tumoral más confiable y sensible para realizar el seguimiento de los pacientes, a fin de identificar a aquellos que presentan recurrencia tumoral. (2, 24, 26)

Las recomendaciones actuales sugieren que los pacientes considerados “libres de enfermedad” deben someterse a medición de TgE a los 12 +/- 3 meses después de completado el tratamiento inicial con ¹³¹I, para optimizar precisión diagnóstica [recomendación 45]. (7)

Schlumberger y sus colegas encontraron que en los ensayos para medir TgE cuando la sensibilidad funcional de la prueba es 0.9ng/ml se obtiene un rango de sensibilidad del 68–76% y un rango de especificidad del 81–91% cuando se busca recurrencia al año posterior a completar el tratamiento inicial. (24)

Algunos reportes han sugerido que el valor predictivo negativo (VPN), cuando la TgE es indetectable o menor de 1 ng/ml, medida al año después de la aplicación de I¹³¹ es tan alto que las TgE medidas posteriormente son de valor limitado. (12)

Kloos en 2010 demostró en un estudio retrospectivo de seguimiento de aproximadamente 7 años después de la primera medición de TgE, que estratificando a los pacientes en tres grupos con base en niveles de TgE, el riesgo de recurrencia era el siguiente: TgE <0.5ng/ml (3%), 0.6 a 1ng/ml (11%), >2ng/ml (80%). También encontraron que una TgE inicial ≥ 2.5ng/ml tiene una sensibilidad de 80%, especificidad de 97%, VPN 95%, VPP 84% para recurrencia. (13)

Con los resultados anteriores se sugiere que el seguimiento de los pacientes con CDT debe basarse en la estadificación inicial de acuerdo a lo reportado por la primera medición de TgE. Pese a esto aun no existe un acuerdo consensuado sobre con qué frecuencia debe ser medida durante el seguimiento de los pacientes basándonos en su estratificación de riesgo. (13, 29)

En el servicio de Endocrinología de la UMAE CMN “Siglo XXI”, considerado centro de referencia de cáncer de tiroides, contamos con una base de datos de alrededor de 617 pacientes registrados hasta el 31 de diciembre del 2010, agregando aproximadamente 4 a 5 pacientes por mes, de los cuales se cuenta con el registro de seguimiento de 10 años en aproximadamente un 10 a 15% de esta población.

JUSTIFICACIÓN

El CDT (papilar y folicular) está asociado en general con un buen pronóstico y aunque de comportamiento indolente puede en ocasiones llegar a tener un comportamiento agresivo, especialmente en pacientes mayores de 50 años. En estos pacientes con tumores más agresivos, el tratamiento oportuno y un seguimiento adecuado pueden reducir la morbimortalidad.

Los factores de riesgo de recurrencia del CDT identificados hasta la fecha se pueden dividir de la siguiente forma: dependientes del paciente (edad, sexo e historia familiar) y dependientes del tumor (tamaño, enfermedad bilateral, extensión extratiroidea, invasión vascular, grado histológico, afección ganglionar, metástasis a distancia, subtipos histológicos, capacidad de concentrar yodo radiactivo). (8)

Desde hace más de dos décadas diversas Sociedades Internacionales han desarrollado sistemas de estadificación para identificar factores pronósticos en pacientes con CDT. La mayoría proveen medidas razonables para delimitar pacientes de alto o bajo riesgo de recurrencia.

Tanto los factores pronósticos como la estadificación inicial son elementos importantes para estimar las expectativas de supervivencia, frecuencia de recurrencia, así como también son vitales para la toma de decisiones terapéuticas y estrategias de seguimiento oncológico.

Sin embargo hasta la actualidad no existe un consenso sobre cuál de ellos es más eficaz para estimar el riesgo de recurrencia, por lo cual en los últimos años se ha propuesto dentro del seguimiento de estos pacientes la medición de TgE ($TSH \geq 25 \mu UI/ml$) como una herramienta más efectiva para predecir el riesgo de recurrencia y sobrevida libre de enfermedad. (13,24)

Se han establecido que niveles de TgE $\leq 0.5\text{ng/ml}$ nos traducen un bajo riesgo de recidiva que va desde 1 hasta un 3% dependiendo del tiempo de seguimiento de los pacientes. En la mayoría de los estudios estos puntos de corte de TgE se han realizado con rhTSH. En países como el nuestro, donde en la mayoría algunas instituciones no contamos con este recurso principalmente por su alto costo, nos lleva a considerar si en nuestros pacientes debemos tomar el mismo punto de corte de $\leq 0.5 \text{ ng/ml}$ para la tiroglobulina cuando esta es estimulada endógenamente.

Con base en lo previamente referido consideramos que es importante determinar el punto de corte de TgE endógena que identifique un menor riesgo de recurrencia, con el fin de que en nuestro Servicio se pueda determinar a qué pacientes se les pueda considerar “libres de enfermedad” (o al menos con altas probabilidades de encontrarse en tal condición) y en quienes deba darse un seguimiento y tratamiento más estrecho debido a niveles de TgE sospechosa o francamente asociada a actividad tumoral persistente o recurrente.

Además esto repercutiría en una relación costo beneficio que permita optimizar los recursos materiales y humanos (estudios bioquímicos, de imagen, asistenciales y terapéuticos) en pacientes de alto riesgo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

- ¿Cuál es el riesgo de recurrencia, con base en niveles de TgE endógena, en una cohorte de pacientes de la Clínica de cáncer de tiroides de la UMAE CMN “Siglo XXI”, seguidos por un periodo de 8 a 10 años?

PREGUNTAS ESPECÍFICAS

- ¿Cuál es la tendencia de la TgE endógena en el seguimiento de una cohorte de pacientes de la clínica de tiroides con base al riesgo establecido por la ETA y ATA?
- ¿Cuál es la sensibilidad (S) de la TgE endógena en los pacientes con CDT en la UMAE CMN “Siglo XXI”?
- ¿Cuál es la especificidad (E) de la TgE endógena en los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides en la UMAE CMN SIGLO XXI?
- ¿Cuál es el valor predictivo positivo (VPP) de la TgE endógena en los pacientes con CDT en la UMAE CMN SIGLO XXI?
- ¿Cuál es el valor predictivo negativo (VPN) de la TgE endógena en los pacientes con CDT en la UMAE CMN SIGLO XXI?

OBJETIVOS

GENERAL

- Determinar el riesgo de recurrencia en base a los niveles de TgE endógena en pacientes con CDT sometidos a tiroidectomía total y ablación con yodo radiactivo que fueron seguidos por 8 a 10 años.

ESPECÍFICOS

- Determinar cuál es la tendencia de la TgE endógena en el seguimiento de pacientes en base al riesgo establecido por la ETA y ATA.
- Determinar la sensibilidad de la TgE endógena en los pacientes con CDT en la UMAE CMN SIGLO XXI.
- Determinar la especificidad de la TgE endógena en los pacientes con CDT en la UMAE CMN SIGLO XXI.
- Determinar el valor predictivo positivo de la TgE endógena en los pacientes con CDT en la UMAE CMN SIGLO XXI.
- Determinar el valor predictivo negativo de la TgE endógena en los pacientes con CDT en la UMAE CMN SIGLO XXI.

HIPÓTESIS

H0 El punto de corte (≥ 2.5 ng/ml) de la TgE endógena que predice riesgo de recurrencia es el mismo reportado por la literatura internacional

H1 El punto de corte de la TgE endógena que predice riesgo de recurrencia es mayor que el reportado en la literatura internacional.

H2 El punto de corte de la TgE endógena que predice riesgo de recurrencia es menor que el reportado en la literatura internacional.

MATERIALES Y MÉTODOS

1. TIPO DE ESTUDIO.

Estudio transversal analítico retrospectivo.

2. UNIVERSO

Todos los pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer diferenciado de tiroides (papilar y folicular) que fueron sometidos a tiroidectomía total y dosis ablativa de Iodo radiactivo de la clínica de cáncer de tiroides de la UMAE CMN siglo XXI que tuvieran un seguimiento de 8 a 10 años a partir del diagnóstico.

3. VARIABLES:

I. VARIABLE PRINCIPAL

a) RECURRENCIA DE ENFERMEDAD.

TIPO DE VARIABLE. Independiente, categórica, cualitativa, nominal, dicotómica

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Pacientes que a los 24 a 48 meses posterior a la tiroidectomía total y la ablación con I131 hubieran sido considerados libres de enfermedad (NED^a) y durante el seguimiento (8 a 10 años) presentaran las siguientes características:

- Tg estimulada ≥ 2.5 ng/ml y Evidencia clínica (adenopatías palpables) o imagenológica (USG de cuello, Rastreo diagnóstico, Radiografía (Rx) de Tórax, Tomografía axial computada (TAC) de tórax, Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de tórax, estudio por emisión de positrones (PET), etc.) de actividad tumoral y/o reporte citológico o histopatológico positivo para CDT.

DEFINICIÓN OPERACIONAL: POSITIVO O NEGATIVO.

^aNED. TgE <2ng / ml, anticuerpos anti Tg negativos y sin evidencia de enfermedad estructural clínica o imagenológica.

II. OTRAS VARIABLES

Variable	Tipo	Definición conceptual	Definición operacional	Escala medición	Fuente de información
EDAD	Continua Categorica Independiente cuantitativa	Tiempo que ha vivido una persona.	Edad consignada en el expediente u hoja de datos al momento del diagnostico	Años	Reportada en el expediente u hoja de datos
GENERO	Categorica Independiente Cualitativa dicotómica	Taxón que agrupa a especies que comparten ciertos caracteres	Genero consignado en hoja de datos o expediente clinico.	No aplica	Reportada en el expediente u hoja de datos
VARIANTE HISTOLÓGICA	Categorica Independiente Cualitativa Dicotómica	Tipo histológico de cáncer diferenciado de tiroides reportado en el estudio histopatológico	Agresiva. Hurtle, células altas, esclerosante difuso, insular, poco diferenciado No agresiva. Clásica, patrón folicular.	No aplica	Recabado de hoja de datos o expediente clínico.
TAMAÑO DEL TUMOR	Categorica independiente cuantitativa escalar	Diámetro máximo del tumor en centímetros reportado en estudio histopatológico y/o hoja quirúrgica.	<1cm 1 a 3.9cm ≥4cm	cm	Recabado de hoja de datos o expediente clínico
Estratificación del riesgo de recurrencia en base a ETA (Anexo 4)	Categorica Cualitativa Dependiente Nominal	Estratificación de riesgo de recurrencia propuesta por la Asociación Europea de CDT en el 2005 [basados en TNM (Anexo 3) en el momento del tratamiento inicial]	Muy bajo riesgo Bajo riesgo. Alto riesgo.	No aplica	Recabado de hoja de datos o expediente clínico
Estratificación del riesgo de recurrencia en base a ATA (Anexo 5)	Categorica Cualitativa Dependiente Nominal	Estratificación de riesgo de recurrencia propuesto por la Sociedad Americana de CDT en 2008	Bajo Riesgo Riesgo Intermedio Alto Riesgo	No aplica	Recabado de hoja de datos o expediente clínico
Niveles de Tiroglobulina estimulada	Discontinua Cuantitativa Dependiente	Medición de tiroglobulina en hipotiroidismo (cuando la TSH se encuentre ≥25μUI/ml)	<0.5ng/ml 0.5- 1ng/ml >2.0ng/ml >2.5ng/ml	ng/ml	Recabado de hoja de datos o expediente clínico

Variable	Tipo	Definición conceptual	Definición operacional	Escala medición	Fuente de información
Temporalidad de medición de tiroglobulina	Continua Cuantitativa Dependiente	Frecuencia con que se evaluó la TgE durante el seguimiento.	1ra. A los 24 o 48 meses después de la aplicación de I131 ^a 2da. 3 a 4 años de seguimiento. 3ra. 5 a 6 años de seguimiento 4ta 7 a 8 años de seguimiento. 5ta 9 a 10 años de seguimiento	No aplica	Recabado de hoja de datos o expediente clínico.
HALLAZGOS EN USG DE CUELLO	Categórica Cualitativa Dependiente Dicotómica	Evidencia de tejido tiroideo residual o ganglios de características malignas.	Positivo Negativo	No aplica	Reporte emitido por el servicio de radiología de UMAE CMN XXI
HALLAZGOS EN RX DE TÓRAX	Categórica Cualitativa Dependiente Dicotómica	Evidencia de infiltrado micro o macronodular o nódulo pulmonar que Sugiera actividad tumoral	Positivo Negativo	No aplica	Reporte emitido por servicio de radiología de UMAE CMN XXI
HALLAZGOS EN TAC DE TÓRAX	Categórica Cualitativa Dependiente Dicotómica	Evidencia de lesiones parenquimatosas únicas o múltiples, sugerentes de actividad tumoral.	Positivo Negativo	No aplica	Reporte emitido por servicio de radiología de UMAE CMN XXI
HISTOPATOLOGÍA DE CIRUGÍAS POSTERIORES.	Categórica Cualitativa Dependiente Dicotómica	Reporte histopatológico con células neoplásicas de cáncer diferenciado de tiroides en tejido resecado	Positivo Negativo	No aplica	Reporte histopatológico emitido por el servicio de patología de UMAE CMN XXI
RASTREO DIAGNOSTICO	Categórica Cualitativa Dependiente Dicotómica	Reporte del servicio de medicina nuclear posterior a la administración de 4Mci de I131 en hipotiroidismo	Positivo Negativo	No aplica	Reporte emitido por el servicio de medicina nuclear de UMAE CMN XXI

^a En los pacientes que su seguimiento inicio antes de 2000 no se cuenta con TgE ya que aun no se establecía como parte del estudio de seguimiento de los pacientes, por lo que se tomara la primera TgE que se realizo durante su seguimiento y a partir de allí cada 24 a 48 meses hasta final del seguimiento.

4. CRITERIOS DE SELECCIÓN DEL ESTUDIO.

- Inclusión

Pacientes diagnosticados con cáncer diferenciado de tiroides tratados con tiroidectomía total y aplicación de dosis ablativa de I 131, con seguimiento de por lo menos 8 a 10 años (el tiempo se contara a partir del año tratamiento inicial) con las siguientes características:

- I. Pacientes mayores de 15 años con cáncer diferenciado de tiroides y expediente clínico en nuestro hospital.
- II. Pacientes que hayan sido intervenidos (tiroidectomía total) en este hospital o que fueron operados en otra unidad pero se contara con el reporte quirúrgico y/o reporte histopatológico.
- III. Pacientes con reporte histopatológico de cáncer diferenciado de tiroides y con láminas y bloques de parafina archivadas en el departamento de patología susceptibles de corroborar estudio histopatológico.
- IV. Pacientes con anticuerpos antitiroglobulina negativos durante el seguimiento.
- V. Pacientes que tuvieran un mínimo 4 mediciones de TgE durante su seguimiento.
- VI. Pacientes que contaran con estudios imagenológicos como USG cuello, Rx Tórax, TAC, RMN o PET durante su seguimiento para descartar recidiva de enfermedad.

- Exclusión.
 - I. Pacientes menores de 15 años.
 - II. Pacientes que al inicio presentaran Anticuerpos antitiroglobulina positivos (un valor mayor de 20 UI/ml)
 - III. Pacientes que no reúnan los criterios de selección.
 - IV. Pacientes que desde el año posterior a la tiroidectomía total y la aplicación de I131 presentaran enfermedad persistente definida como:
 - Pacientes con Tg suprimida $\geq 1\text{ng/ml}$ y/o Tg estimulada $\geq 2.0\text{ng/ml}$ y/o evidencia de actividad tumoral clínica o por imagen (USG cuello, Rx Tórax, TAC o RMN cuello o tórax, Rastreo tardío postlodo positivo fuera de lecho quirúrgico, Rastreo corporal diagnóstico positivo, tomografía por emisión de positrones positivo y/o citología o biopsia de cualquier tejido positiva para células neoplásicas.

- Eliminación.
 - I. Pacientes que durante el seguimiento presentaran Anticuerpos antitiroglobulina positivos (un valor mayor de 20 UI/ml).
 - II. Pacientes en los cuales no se contara con datos completos en expediente y/u hoja de recolección durante el seguimiento.
 - III. Pacientes que no tuvieran por lo menos 4 TgE durante el seguimiento.
 - IV. Pacientes que perdieran seguimiento en nuestra unidad.

5. METODOLOGÍA.

Se revisaran los expedientes clínicos y las hojas de seguimiento [ANEXO 1-2] de los pacientes de la clínica de cáncer de tiroides que cumplan los criterios de inclusión con un seguimiento de 8 a 10 años desde el diagnóstico del cáncer de tiroides.

- MEDICIÓN DE TSH, TIROGLOBULINA Y ANTICUERPOS ANTITIROGLOBULINA.

1. Para la medición de Tg hasta 2001 se realizó por radioinmunoensayo (CV intra e interensayo 2.75% y sensibilidad funcional 2 ng/mL), posterior a esa fecha hasta la actualidad se empleó un inmunoensayo electroquimioluminiscente (Elecsys o Cobas e) con un límite inferior de detección < 0.1 ng/mL, sensibilidad funcional < 1.0 ng/mL y con un coeficiente de variación intra e interensayo del 20%.
2. La medición de TSH se realizó con un inmunoensayo quimioluminiscente (Elecsys o Cobas e) con un límite inferior de detección 0.005 μ UI/mL y sensibilidad funcional de 0.014 μ UI/mL y un coeficiente de variación intra e interensayo de 20%.
3. El ensayo de anticuerpos antitiroglobulina se realizó con un ensayo inmunométrico enzimático secuencial en fase sólida por quimioluminiscencia (IMMULITE 2000 antiTgTM) con sensibilidad analítica de 2.2 IU/mL.

6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizará estadística descriptiva, con medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo a la distribución de cada una de las variables. Se utilizará T de Student o X² para analizar resultados con escalas dicotómicas y continuas y prueba de correlación cuando se utilicen cuantitativas, se realizarán curvas de ROC para evaluar sensibilidad y especificidad; se utilizará un valor de $P < 0.05$ como límite de significancia estadística.

7. RECURSOS PARA EL ESTUDIO Y FACTIBILIDAD

Todos los pacientes han sido tratados con base en las recomendaciones internacionales de cáncer de tiroides, hemos contado con los recursos para realizar mediciones seriadas de tiroglobulina, anticuerpos anti-tiroglobulina, estudios de imagen complementarios y en caso necesario con equipo quirúrgico con amplia experiencia en tumores de cabeza y cuello, por otra parte contamos con el servicio de Medicina nuclear quienes son los encargados de la administración de yodo radiactivo en los pacientes que requieren tratamiento complementario en base al criterio médico de nuestro servicio

RESULTADOS

RESULTADOS EPIDEMIOLÓGICOS.

En este estudio se analizaron 93 casos de los cuales fueron 86 mujeres (92.5%) y 7 hombres (7.5%), de estos casos la media de seguimiento fue de 10.1 años +/- 2.7años (Rangos desde 8 a 21 años). La edad promedio al diagnóstico fue de 46.2 años (+/- 12.93SD). Permanecieron libres de enfermedad 79 pacientes (84.9%) y se presentó recurrencia en 14 casos (15.1%). La mayor incidencia de recurrencia fue entre los 6 y 8 años de seguimiento. De este grupo 73 pacientes (78.5%) fueron sometidos a tiroidectomía total como manejo inicial y 20 pacientes (21.5%) requirieron 2 o más cirugías como tratamiento inicial.

Estadificando a los paciente según la ETA obtuvimos los siguientes resultados: 13 pacientes (14%) se encontraron en muy bajo riesgo, 32 pacientes (34.4%) en bajo riesgo y 48 pacientes (51.6%) en alto riesgo. Estadificándolos según la ATA 41 pacientes (44.1%) fueron de bajo riesgo, 46 pacientes (49.5%) de riesgo intermedio y 6 pacientes (6.5%) de riesgo alto.

En esta cohorte 87 pacientes (93.5%) tuvieron cáncer papilar variante clásica o no agresiva en el reporte histopatológico inicial, en 5 pacientes (5.4%) se reportó una variante agresiva de cáncer papilar y en un paciente (1.1%) se reportó cáncer folicular.

En cuanto al tamaño 15 pacientes (16.1%) el tumor midió menos de 1cm, en 65 pacientes (69.9%) el tumor midió entre 1 y 3.9 cm y en 13 pacientes (14%) el tumor midió mas de 4cm. [TABLA 1]

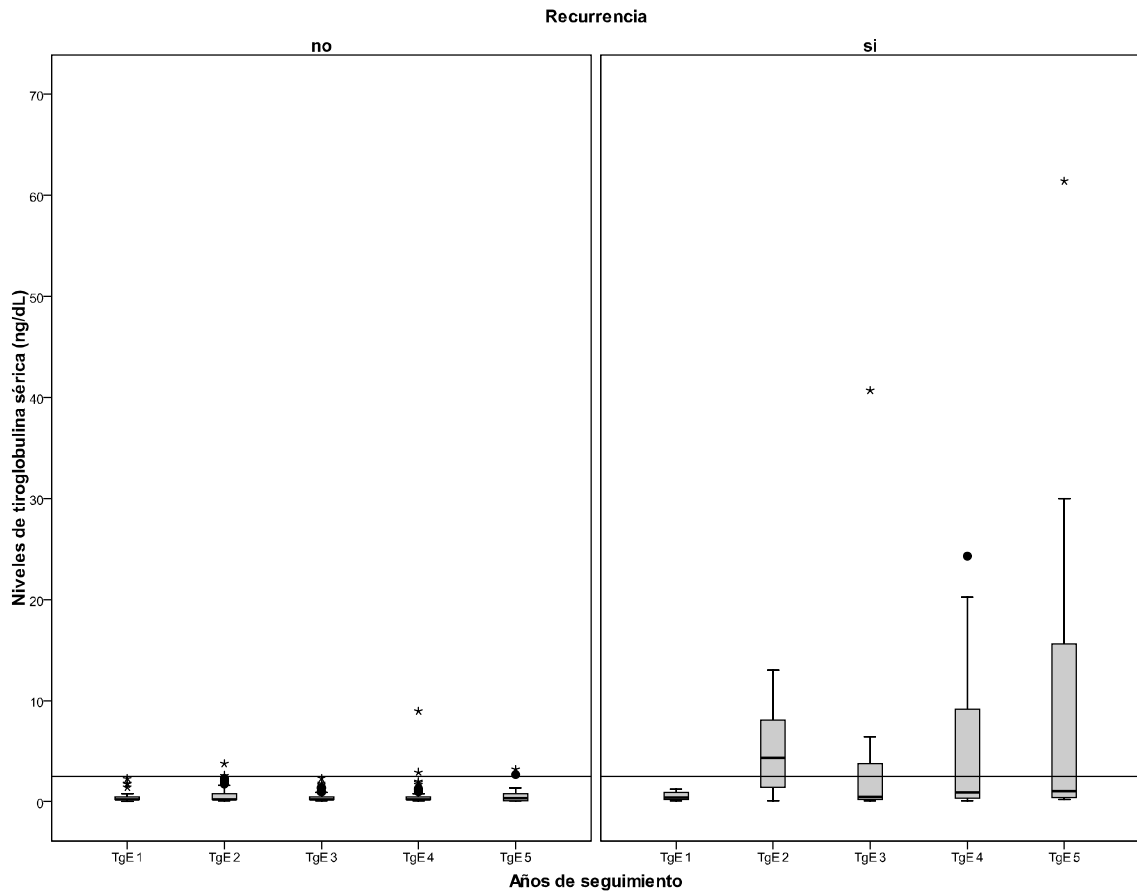
RESULTADOS EPIDEMIOLÓGICOS		
SEXO	FEMENINO	86 (92.5%)
	MASCULINO	7 (7.5%)
EDAD AL DIAGNOSTICO	Media de 46.25 años (+/- 12.93SD)	
# DE CIRUGÍAS DURANTE EL TX INICIAL	1	73 (78.5%)
	Más de 1	20 (21.5%)
Dosis acumulada de I131	Mediana 100 Ci (100-750)	
TAMANO DEL TUMOR	MENOR DE 1CM	15(16.1%)
	ENTRE 1 Y 3.9CM	65(69.9%)
	IGUAL O MAYOR DE 4CM	13 (14%)
TIPO HISTOLÓGICO	AGRESIVO	87 (93.5%)
	NO AGRESIVO	6 (6.5%)
RIESGO ETA	MUY BAJO RIESGO	13 (14%)
	BAJO RIESGO	32 (34.4%)
	ALTO RIESGO	48 (51.6%)
RIESGO ATA	BAJO RIESGO	41 (44.1%)
	RIESGO INTERMEDIO	46 (49.5%)
	ALTO RIESGO	6 (6.5%)

Tabla 1. Muestra los resultados generales del grupo de pacientes estudiados.

RESULTADOS ESPECÍFICOS

En la primera medición de tiroglobulina estimulada a los 12 a 24 meses del tratamiento inicial no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los que recurrieron y los que no, es decir que aun con niveles por debajo de 0.5ng/ml en la primera determinación existe riesgo de recurrencia durante el seguimiento. [Grafica 1]

En las mediciones subsecuentes se encontró que los niveles de tiroglobulina estimulada mayores de 2.5ng/ml (considerado el punto de corte en nuestro estudio para recurrencia) fueron estadísticamente significativos en el grupo de recurrencia en las últimas tres mediciones (entre los 6 y 10 años de seguimiento). [Grafica 1]

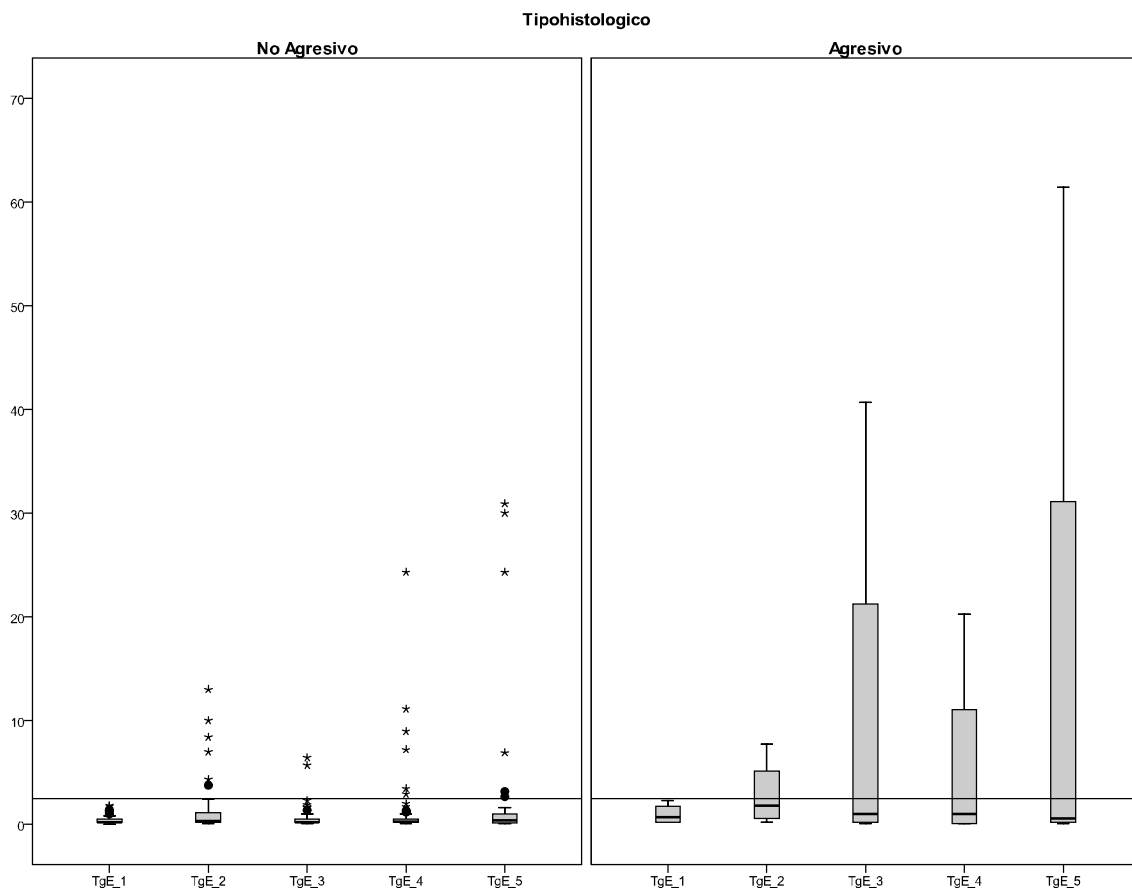


GRAFICA 1. Muestra los niveles de tiroglobulina estimulada bianual comparando los que recurrieron contra los que no. Se aprecia que durante el primer año ambos grupos permanecieron en niveles bajos de tiroglobulina, sin embargo a partir del 4º-5º año se empieza a apreciar una diferencia. La p representa la significancia de diferencias entre promedios al 1er año y al 10º año. La línea horizontal muestra el nivel de TgE de 2.5 ng/ml que es el corte a partir del cual se definió recurrencia en este estudio.

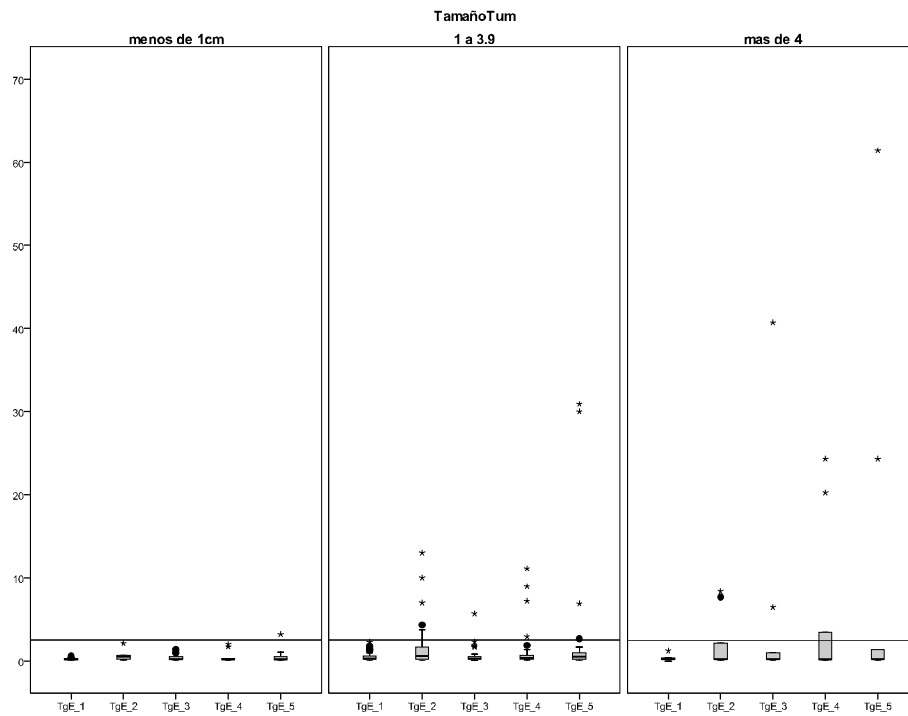
Al comparar los niveles de tiroglobulina y la variante histológica, se observa que a partir de la segunda determinación (3 a 4 año de seguimiento) las variantes agresivas tuvieron en promedio niveles más elevados de tiroglobulina. [Grafica 2]

En la comparación entre los niveles de tiroglobulina y el tamaño tumoral, no se aprecian diferencias importantes entre los grupos al dividirlos por tamaño tumoral en menores de 1cm, de 1 a 3.9cm o más de 4. Solo se muestra que el único grupo que permaneció con el menor número de recurrencias fue el de los tumores menores de 1 cm. [Grafica 3].

Para constatar lo anterior decidimos dividirlos únicamente <1cm (microcarcinomas) y >1cm, así se observó que los tumores >1cm fueron los que presentaron el mayor número de recurrencias y los niveles de tiroglobulinas más altos a partir de la segunda determinación. [Grafica 4]



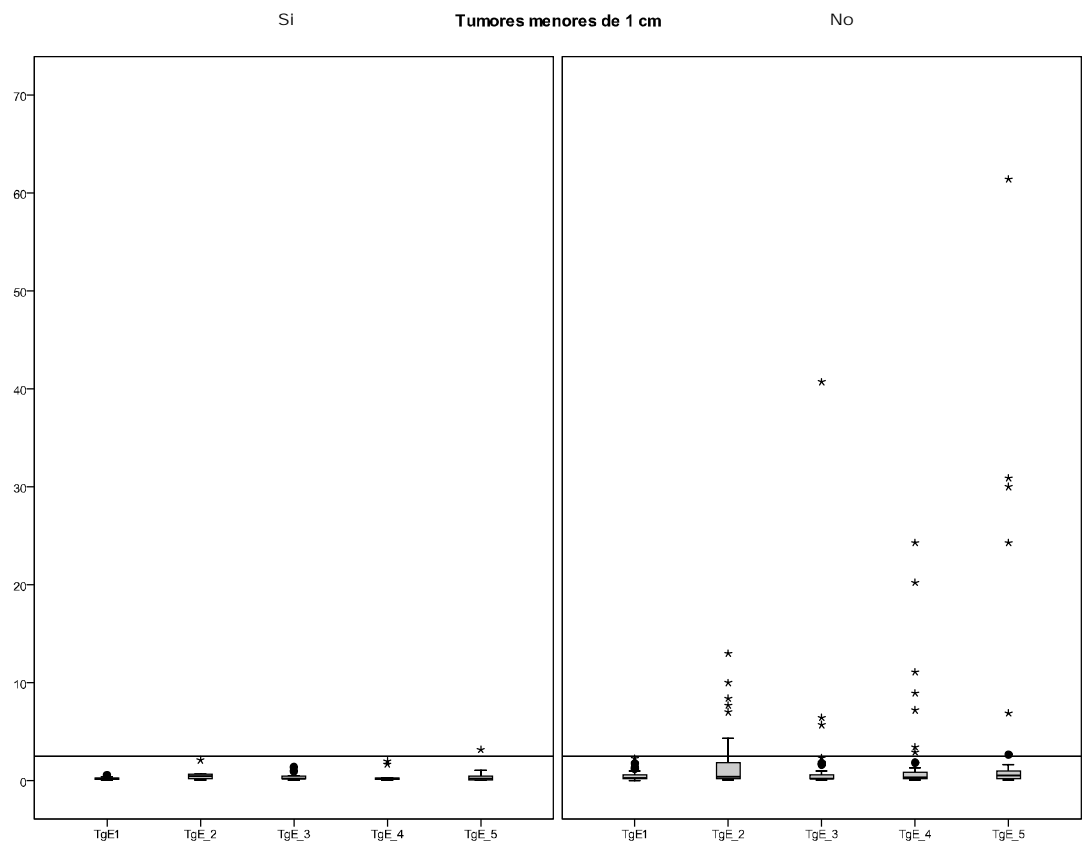
GRAFICA 2. Muestra las diferencias de tiroglobulinas estimuladas entre los grupos agresivo y no agresivo. Observándose que a partir de la 2da. Determinación (TgE2) en el grupo de variante agresiva una proporción importante de pacientes se encuentra por arriba del punto de corte 2.5ng/ml.



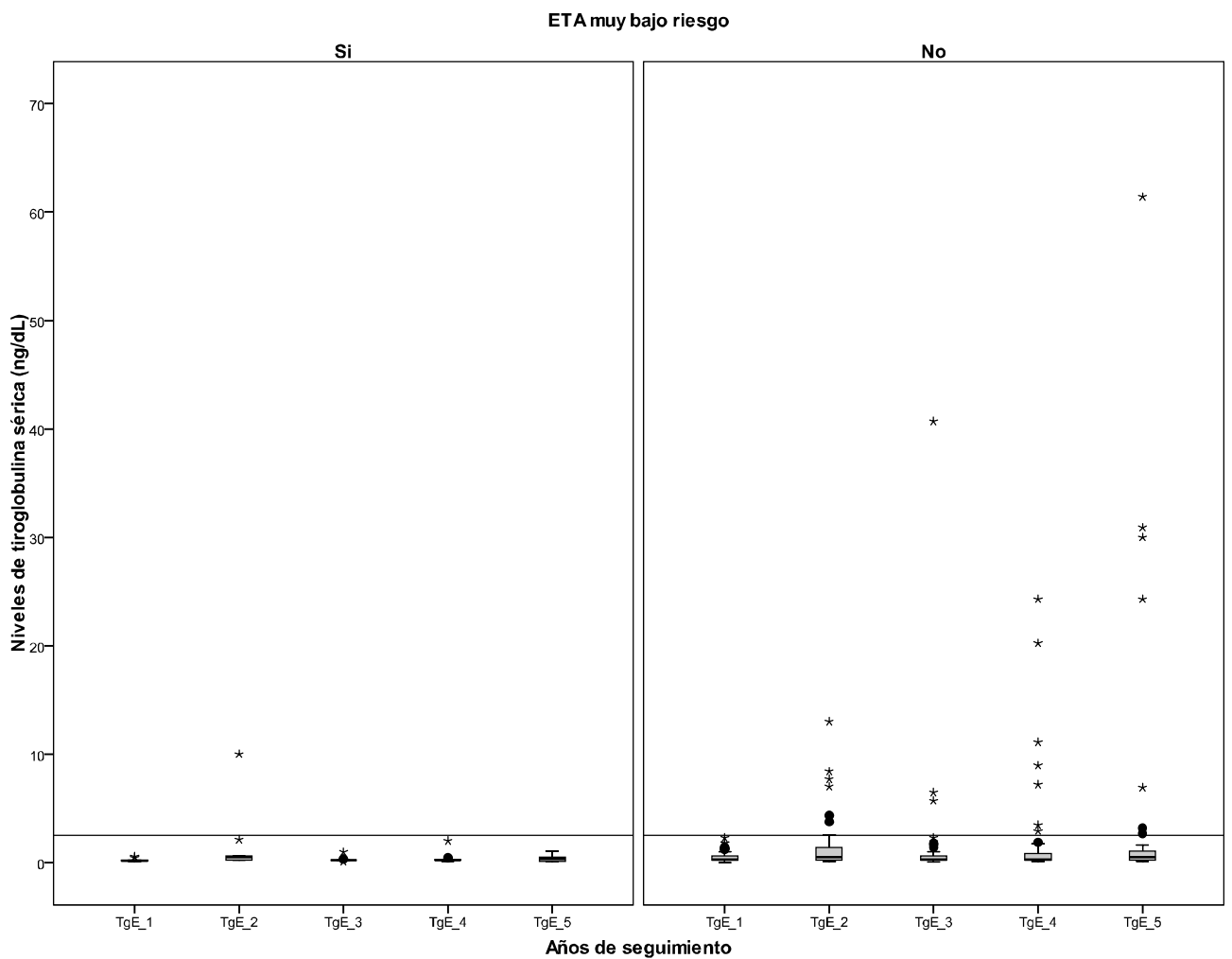
GRAFICA 3. En esta se observa el comportamiento de las tiroglobulinas en base al tamaño tumoral, donde no se aprecian diferencias importantes entre los grupos al dividirlos en menores de 1cm, de 1 a 3.9cm o mas de 4 cm.

GRAFICA 4.

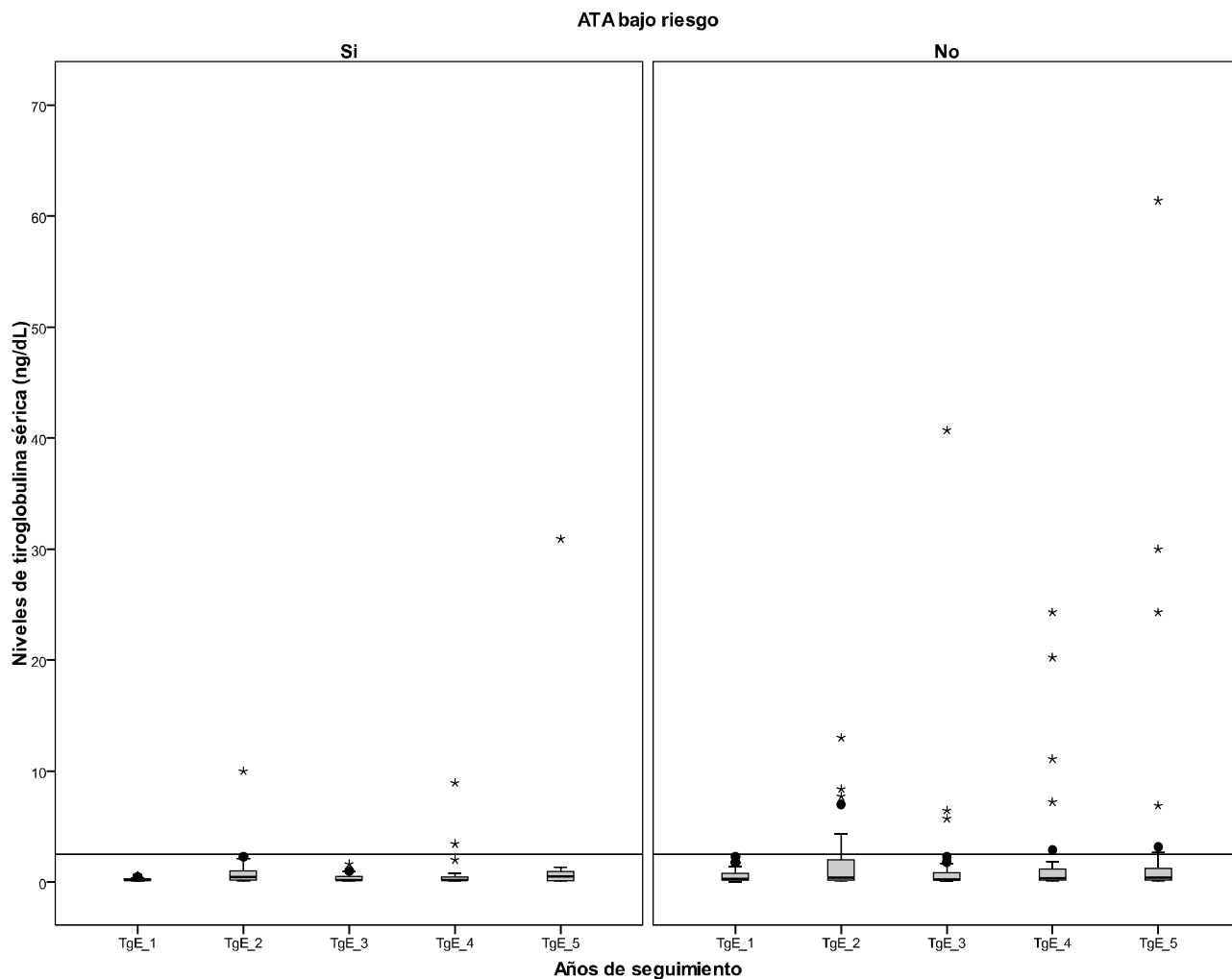
Muestra el comportamiento de las tiroglobulinas entre los tumores <1 cm y los mayores de 1 cm. Este último grupo presentó los niveles de TgE más altos a partir de la 2ª evaluación.



Al dividir los grupos en base a las clasificaciones de riesgo tanto de la ETA como de la ATA y compararlas con los niveles de tiroglobulinas, se encontró que solo en el grupo de muy bajo riesgo de la ETA se encontraron niveles de tiroglobulinas por debajo del punto de corte de recurrencia (2.5ng/ml), sin embargo en la estadificación de la ATA desde el nivel de bajo riesgo se encontraron niveles elevados de tiroglobulinas. [Grafica 5 y 6].

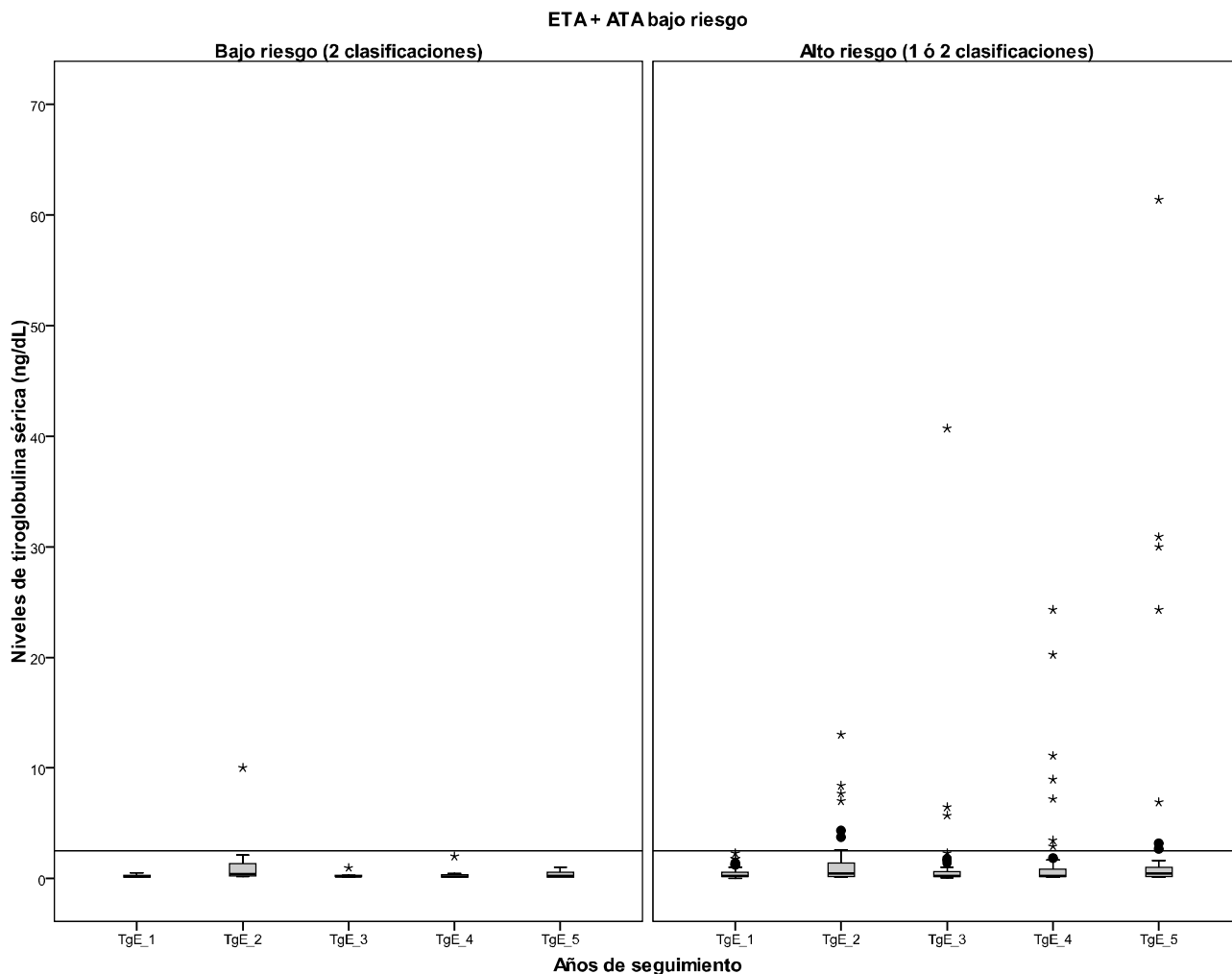


GRAFICA 5. Muestra el comportamiento de las tiroglobulinas en el seguimiento comparando el grupo de muy bajo riesgo de la ETA contra los de riesgo bajo y alto. Donde se evidencia que solo en el primer grupo las tiroglobulinas se encuentran por debajo del punto de corte (<2.5ng/ml) durante todo el seguimiento.



GRAFICA 6. Muestra el comportamiento de las tiroglobulinas en el seguimiento comparando el grupo de bajo riesgo de la ATA contra los de riesgo intermedio y alto. Donde se evidencia que incluso en el primer grupo desde la segunda determinación algunas tiroglobulinas se encuentran por arriba del punto de corte (<2.5ng/ml).

Al combinar los grupos catalogados como de muy bajo riesgo según la ETA y de bajo riesgo según la ATA, se observa que los niveles de tiroglobulina estimulada se mantienen por debajo del punto de corte para recurrencia durante todo el seguimiento, sin embargo aquellos que son catalogados como de bajo y alto riesgo según la ETA o riesgo intermedio y alto según la ATA presentaron niveles de tiroglobulina por arriba del corte desde la segunda determinación. [Grafica 7]

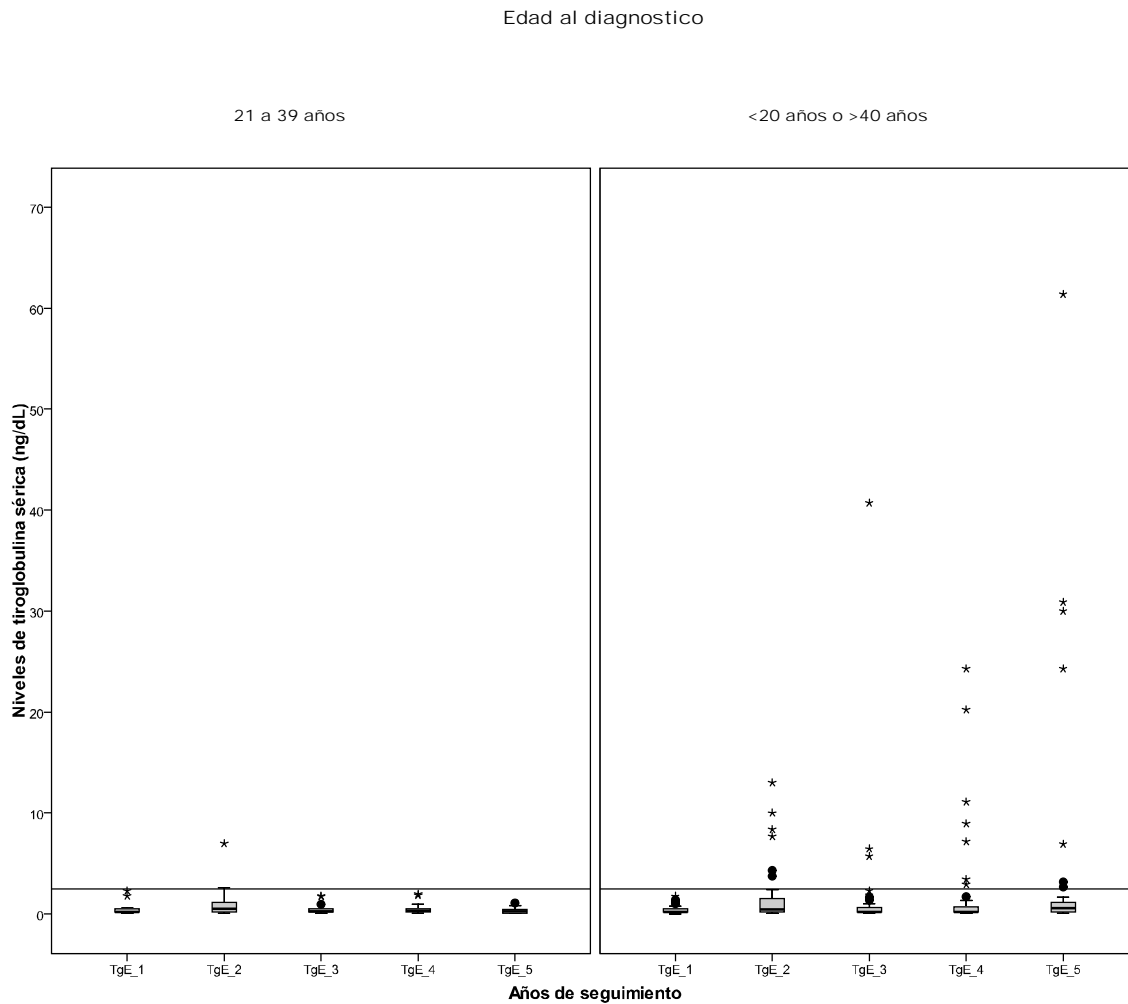


GRAFICA 7. Muestra el comportamiento de los niveles de tiroglobulina entre aquellos que tenían por ambas clasificaciones muy bajo riesgo y aquellos que tenían bajo riesgo intermedio o alto en una o las dos estadificaciones. Donde se aprecia que los pacientes que tienen bajo riesgo por AMBAS clasificaciones se comportan diferentes del resto, ya que mantienen niveles de TgE por debajo de 2.5ng/ml durante todo el seguimiento.

Quando se evaluó el comportamiento de la tiroglobulina en base a la edad del diagnóstico se encontró que en el grupo que fue diagnosticado <20 o >40 años de edad presentó tiroglobulinas más elevadas a partir de la 2ª evaluación. [Gráfica 8]

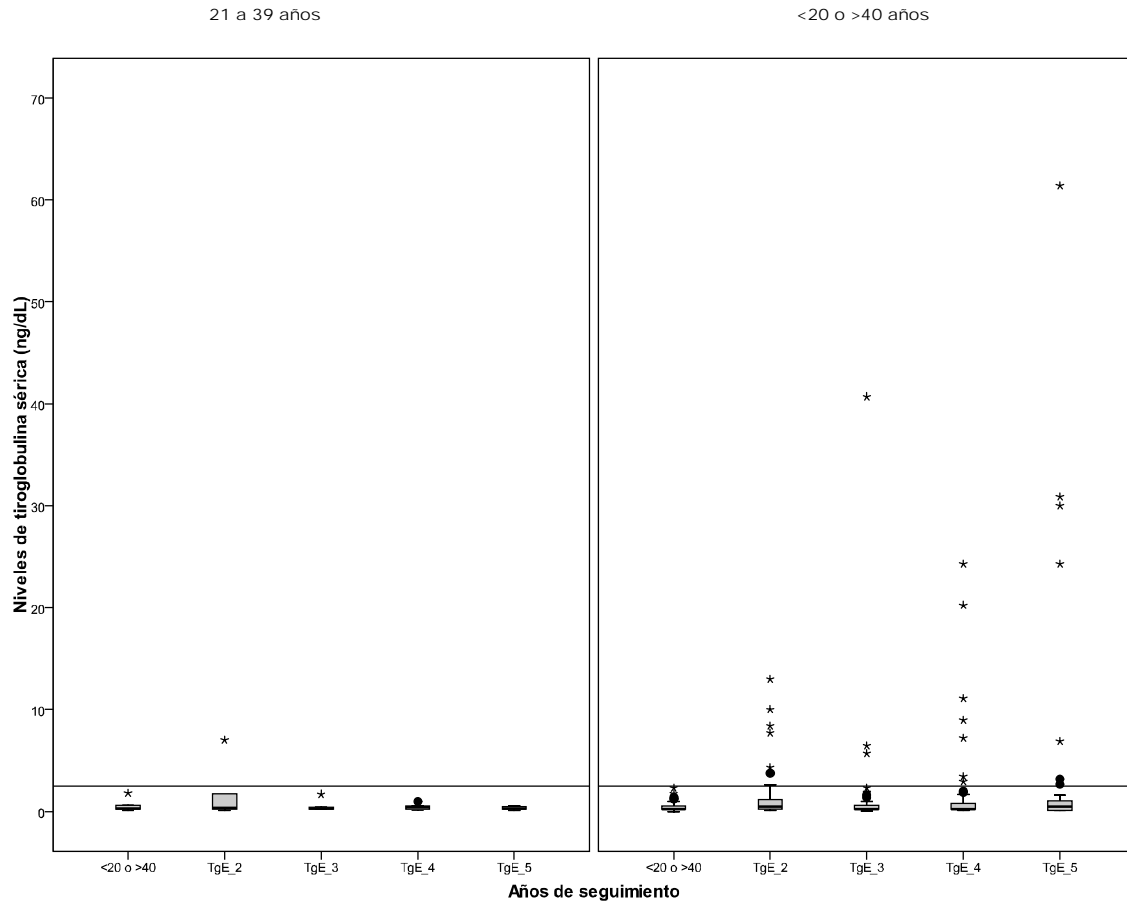
En una segunda evaluación en cuanto a grupo de edad, se tomó la edad en que se realizó la primera TgE (ya aproximadamente en el 9% de los pacientes no se realizó la primera TgE a los 24 a 48 meses después de la aplicación de Iodo, ya que fueron seguidos inicialmente bajo un esquema diferente, porque el uso de tiroglobulina estimulada como parte del seguimiento del CDT es de uso reciente; a partir del año 2000 en nuestro hospital).

Se encontró que en el grupo de bajo riesgo (21 a 39 años) la TgE se mantuvo por debajo del punto de corte durante todo el seguimiento, mientras que el grupo de alto riesgo (<20 años o >40 años) mostro valores de TgE elevados a partir de la 2ª determinación, sin embargo la mayoría del grupo se mantuvo dentro del valor considerado para este estudio (<2.5 ng/ml). [Grafica 9]



GRAFICA 8. Muestra el comportamiento de la TgE en cuanto a edad de diagnostico, separando los grupos en pacientes de 21 a 39 años y aquellos <20 años o >40 años (grupo de alto riesgo por edad). Donde se aprecia que en el segundo grupo la TgE se encuentra por arriba del punto de corte a partir de la segunda determinación.

Edad de la 1ra tiroglobulina estimulada



GRAFICA 9. Muestra el comportamiento de la TgE durante el seguimiento comparando la edad a la que se realizó la primera TgE. Donde se encontró que en el grupo de 21 a 39 años se tiene una TgE baja durante todo el seguimiento, mientras que el grupo de alto riesgo (<20 o >40 años) muestra valores elevados a partir de la 2ª determinación, si bien la mayoría del grupo se mantuvo dentro del punto de corte (<2.5 ng/ml).

Al comparar el grupo de recurrencia y no recurrencia con algunos factores de riesgo de persistencia o recurrencia descritos previamente en la literatura, solo se encontraron diferencias significativas en los niveles de tiroglobulina a partir de la segunda determinación y la dosis ablativa de yodo. [Tabla 2]

COMPARACIÓN DE GRUPOS Y FACTORES DE RIESGO				
Variable	n	Recurrentes	No recurrentes	P
Edad al Dx (años)	93	53.0±12.6	45.0±12.7	=0.660*
Sexo masculino	93	8%	8%	=0.950 †
2 o más cirugías	93	55%	23%	=0.150 †
ETA muy bajo riesgo	93	14.3%	13.9%	=0.620 †
ATA bajo riesgo	93	28.6%	46.8%	=0.160 †
ETA+ATA bajo riesgo	93	16%	10%	=0.470 †
Dosis acumulada I¹³¹ (mCi)	93	250 (100-325)	100 (100- 200)	<0.001**
USG cuello positivo	93	7%	17%	=0.450 †
RX positiva en cuello	93	1%	0%	=0.999
TAC positiva en cuello	22	60%	0%	=0.003 †
Tiroglobulina al 1er corte	92	0.42 (0.20-0.90)	0.20(0.20-0.53)	=0.160**
Tiroglobulina al 2º corte	93	2.25 (0.44-7.88)	0.24 (0.20-0.78)	=0.001**
Tiroglobulina al 3er corte	93	1.43 (0.20-5.88)	0.23 (0.20-0.25)	=0.006**
Tiroglobulina al 4º corte	92	2.07 (0.27-8.18)	0.25 (0.20-0.57)	=0.004**
Tiroglobulina al 5º corte	60	1.04(1.04-24.30)	0.36 (0.10-0.81)	=0.008**
Rastreo diagnóstico con ¹³¹I	46	36%	14%	=0.112 †
Diseccción en cuello positiva	9	60%	0%	=0.167 †

* Expresadas en media y DE por ser una variable normal

** Expresadas en mediana y rangos intercuartílicos por ser una variable no normal

† Prueba exacta de Fisher, grupos < 5 pacientes en algunos grupos

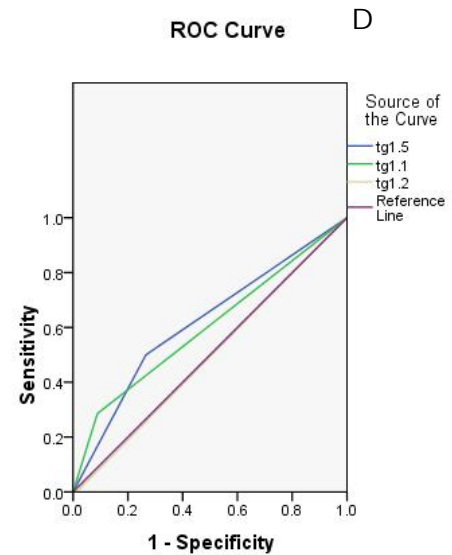
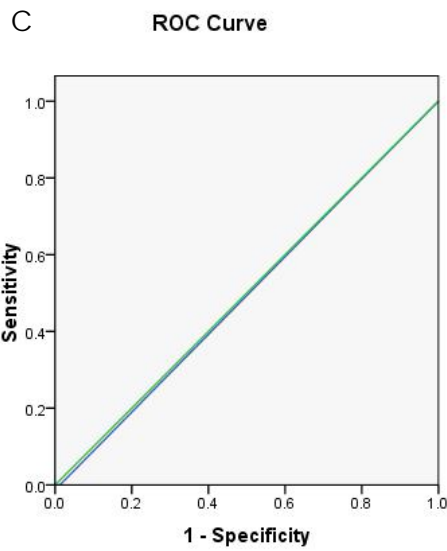
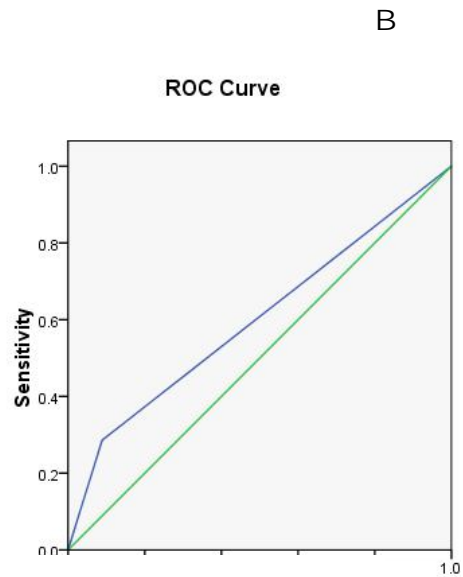
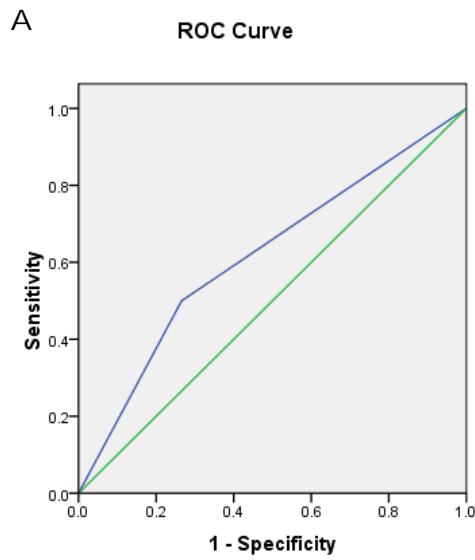
TABLA 2. Muestra que al comparar diversos factores de riesgo asociados a recurrencia y/o persistencia de enfermedad, en nuestro grupo de estudio solo se encontraron diferencias en los niveles de tiroglobulina y la dosis de Iodo requerida.

TENDENCIAS DE TIROGLOBULINA ESTIMULADA EN EL SEGUIMIENTO

En cuanto a los puntos de corte de la tiroglobulina estimulada para predecir recurrencia se evaluaron los valores en base a rangos ($>0.5\text{ng/ml}$, $\geq 1\text{ng/ml}$ o $> 2\text{ng/ml}$ y/o $>2.5\text{ng/ml}$), durante el seguimiento en base a tiempo (24-48 meses, 3-4 años, 5-6 años, 7-8 años y 9 -10 años a partir de la 1ra aplicación de I131) se reportaron los siguientes resultados en cuanto a especificidad, sensibilidad, valor predictivo positivo y negativo.

En la primera medición de tiroglobulina estimulada no se encontró un punto de corte donde existiera mayor riesgo de recurrencia, ya que los valores de sensibilidad fueron bajos y no hubo significancia estadística; sin embargo si se encontró que el 25% de los que tuvieron TgE $>0.5\text{ng/ml}$ presentaron recurrencia y el 89% de los que tuvieran un nivel de TgE $<0.5\text{ng/ml}$ no la presentarían [Figura 1 y Tabla 3].

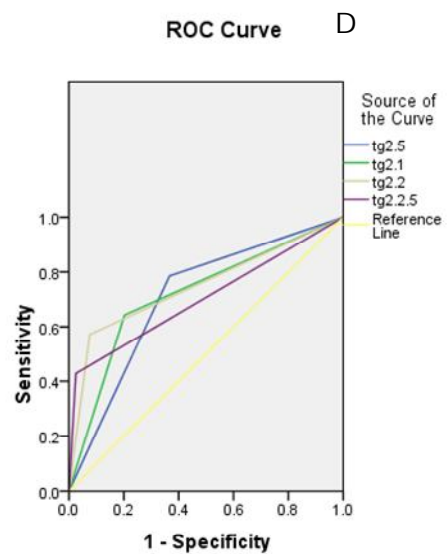
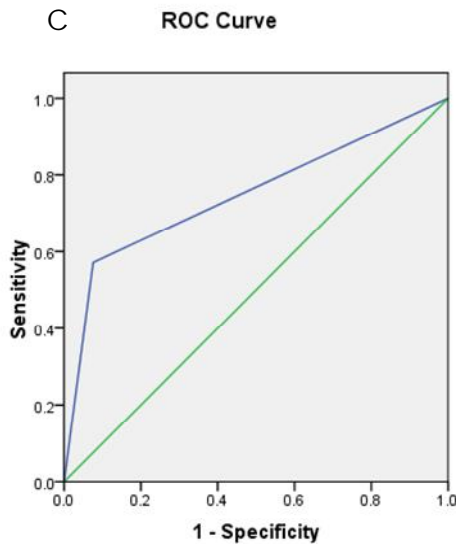
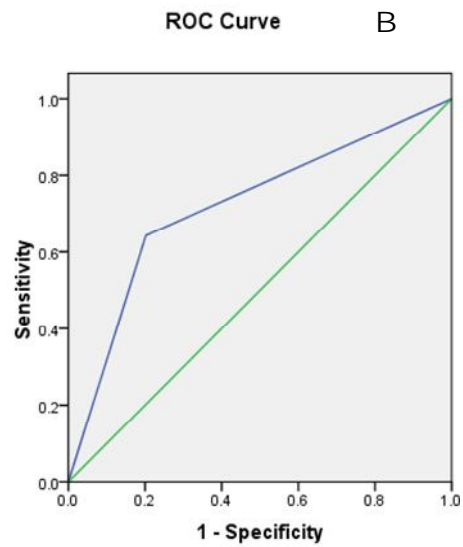
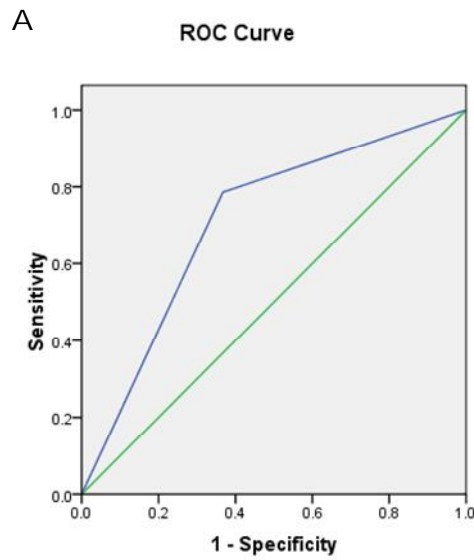
A partir de la segunda determinación de tiroglobulina a los 3-4 años de seguimiento se encontró que si se tienen valores $\geq 0.5\text{ng/ml}$ (S=79%, E=63%) el 27% presentara recurrencia durante el seguimiento; cuando el nivel de tiroglobulina es $\geq 1\text{ng/ml}$ (S=64%, E=80%, VPP=37%, VPN=92%) se tienen 3 veces más riesgo de recurrencia; aunque el punto de corte en donde se encuentra mayor recurrencia es $\geq 2\text{ng/ml}$ (S=57, E=92%, VPP 57%, VPN 92%) es decir que a partir de este nivel de tiroglobulina existe 7.0 veces más riesgo de recurrencia, todos los valores con significancia estadística. También se encontró que si se tiene TgE $<0.5\text{ng/ml}$ solo el 6% presentara recurrencia. [Figura 2 y Tabla 3].



	S	1 - E	Area	Std. Error	Asymptotic Sig. ^b
Tg1.5 =0.5ng/ml	.500	.266	.617	.085	.164
Tg1.1 =1ng/ml	.286	.089	.599	.090	.242
Tg1.2 >2ng/ml	.000	.013	.494	.083	.940

b. Null hypothesis: true area = 0.5

Figura. 1 Muestra tendencia de la 1ra determinación de TgE: (A) >0.5ng/ml y (B) ≥ 1ng/ml donde se observa una baja sensibilidad pero alta especificidad para estos valores; (C) > 2ng/ml; (D) En esta curva y tabla se muestran los tres rangos y no se encuentra significancia estadística en los resultados.



	S	1 - E	Area	Std. Error	Asymptotic Sig. ^b
Tg2.5 ≥0.5ng/ml	.786	.367	.709	.072	.013
Tg1.1 ≥1ng/ml	.643	.203	.720	.080	.009
Tg1.2 >2ng/ml	.571	.076	.748	.084	.003
Tg2.2.5 ≥2.5ng/ml	.429	.025	.702	.090	.017

Figura 2. Muestra tendencia de la 2da determinación de TgE: (A) >0.5ng/ml. A partir de este valor se presenta una alta sensibilidad para predecir recurrencia (B) ≥ 1ng/ml, (C) >2ng/ml donde se observa una alta especificidad, (D) En esta curva y tabla se muestran los 4 rangos y se observa que incluso el valor de TgE ≥2.5 presenta la más elevada especificidad pero baja sensibilidad para predecir recurrencia en todos los rangos se encuentra significancia estadística.

En la tercera (5-6 años) determinación de tiroglobulina se evidencia un patrón similar en el que con valores de $TgE \geq 0.5ng/ml$ (S=64%, E=70%, VPP=28%, VPN=91%) se tienen 2 veces más riesgo de presentar recurrencia, a partir de $1ng/ml$ (S=57%, E=90%, VPP=50%, VPN 92%) existe 5 veces más riesgo de recurrencia y con un nivel menor de $0.5ng/ml$ el 9% presentara recurrencia. También se evidencio que con un valor igual o mayor de $2ng/ml$ se tiene una alta especificidad para recurrencia (E=99%) y que con estos niveles el 80% presentara recurrencia (VPP 82%) y que por debajo de este valor el 88% estará libre de enfermedad, sin embargo no se encontró significancia estadística. [Figura 3 y Tabla 3]

En la cuarta determinación de TgE (7-8 años) no se encontró significancia estadística para recurrencia con niveles de $TgE \geq 0.5ng/ml$, aunque si se evidencio que por debajo de este valor el 10% presentara recurrencia. Incluso en esta determinación el punto de corte más sensible y específico fue el igual o mayor de $2ng/ml$ (S= 50%, E= 96%, VPP=77%, VPN=91%) con alta especificidad podemos decir que se tiene 16 veces más riesgo de recurrencia; mismos resultados encontrados con el punto de corte de $\geq 2.5ng/ml$ (S=50%, E=97%, VPP=77%, VPN91%) ambos con significancia estadística [Figura 4 y Tabla 3]

En la última determinación de TgE (9-10años) se evidencia nuevamente que a partir de $1ng/ml$ se encuentra 3 veces más riesgo de recurrencia (S=54%, E=81%, VPP=40%, VPN 88%) sin embargo no se encontró significancia estadística en ningún punto de corte, solo se encontró que con niveles $<0.5ng/ml$ se tiene una recurrencia del 12%. [Figura 5 y Tabla 3]

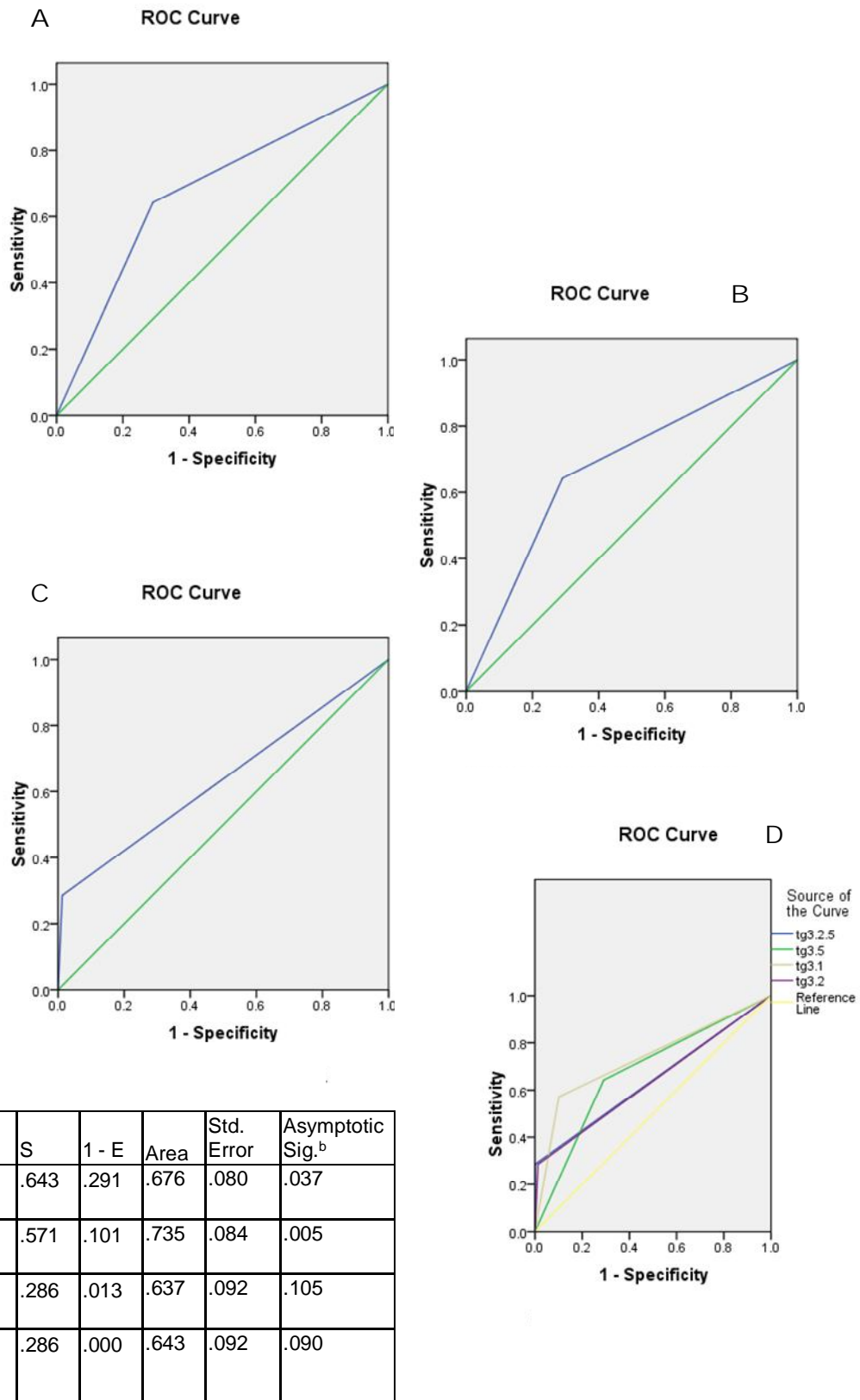


FIGURA 3. Muestra tendencia de la 3ra determinación de TgE: (A) >0.5ng/ml. A partir de este valor se presenta una alta sensibilidad para predecir recurrencia (B) ≥ 1ng/ml a partir de este valor se evidencia buena sensibilidad y especificidad para predecir recurrencia (C) >2ng/ml donde se observa una alta especificidad pero baja sensibilidad. (D) En esta curva y tabla se muestran los 4 rangos y se observa que el valor de TgE ≥2.5 presenta la más elevada especificidad aunque con baja sensibilidad pero no se encuentran significancia estadística en este último punto.

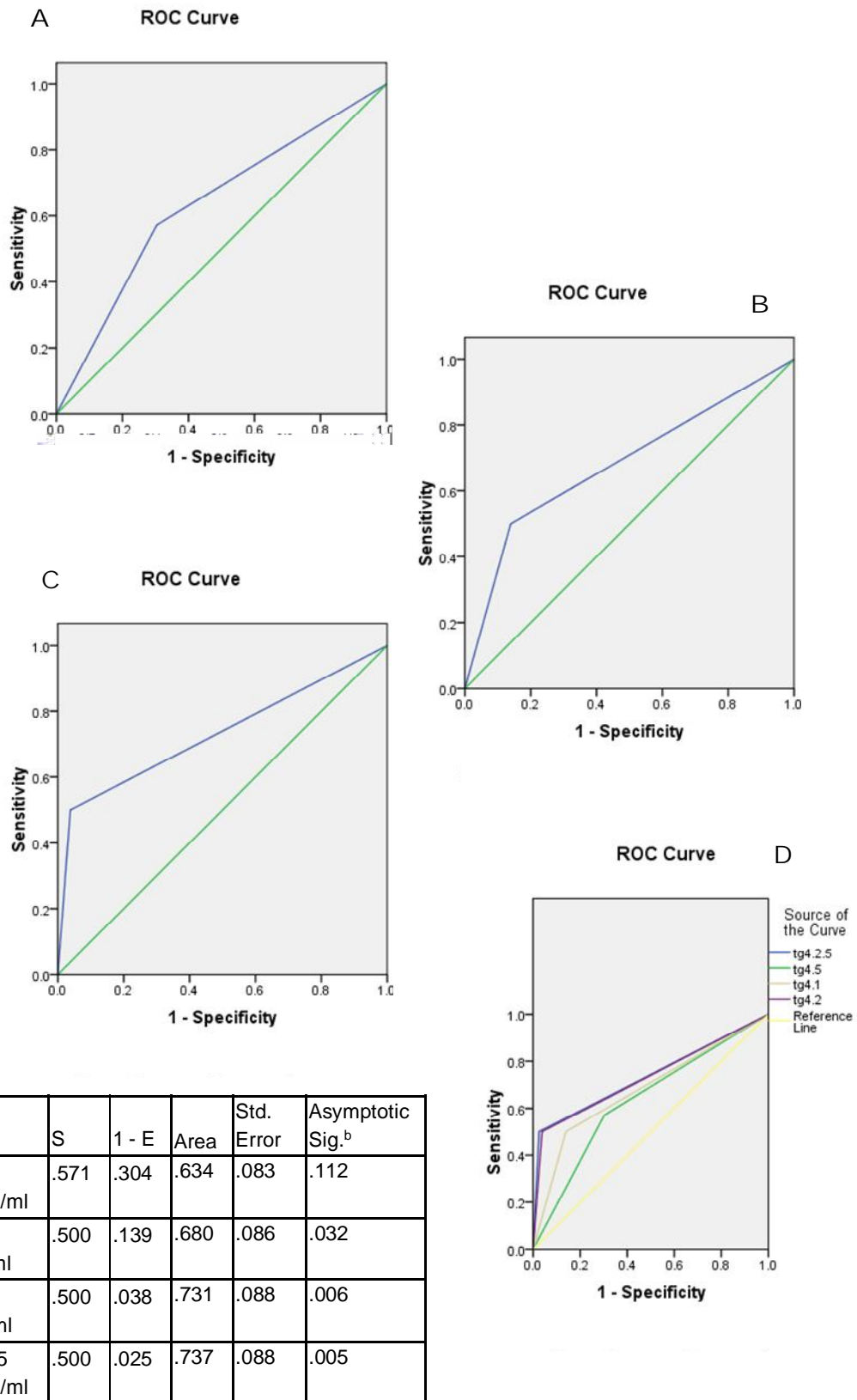


FIGURA 4. Muestra tendencia de la 4ta determinación de TgE: (A) >0.5ng/ml. No se encontró significancia estadística (B) ≥ 1ng/ml a partir de este valor se evidencia riesgo de recurrencia (C)>2ng/ml donde se observa una alta especificidad para predecir recurrencia. (D) En esta curva y tabla se muestran los 4 rangos y se observa que el valor de TgE ≥2.5 presenta la misma sensibilidad y especificidad que en el punto de corte de 2 ng/ml todos con significancia estadística.

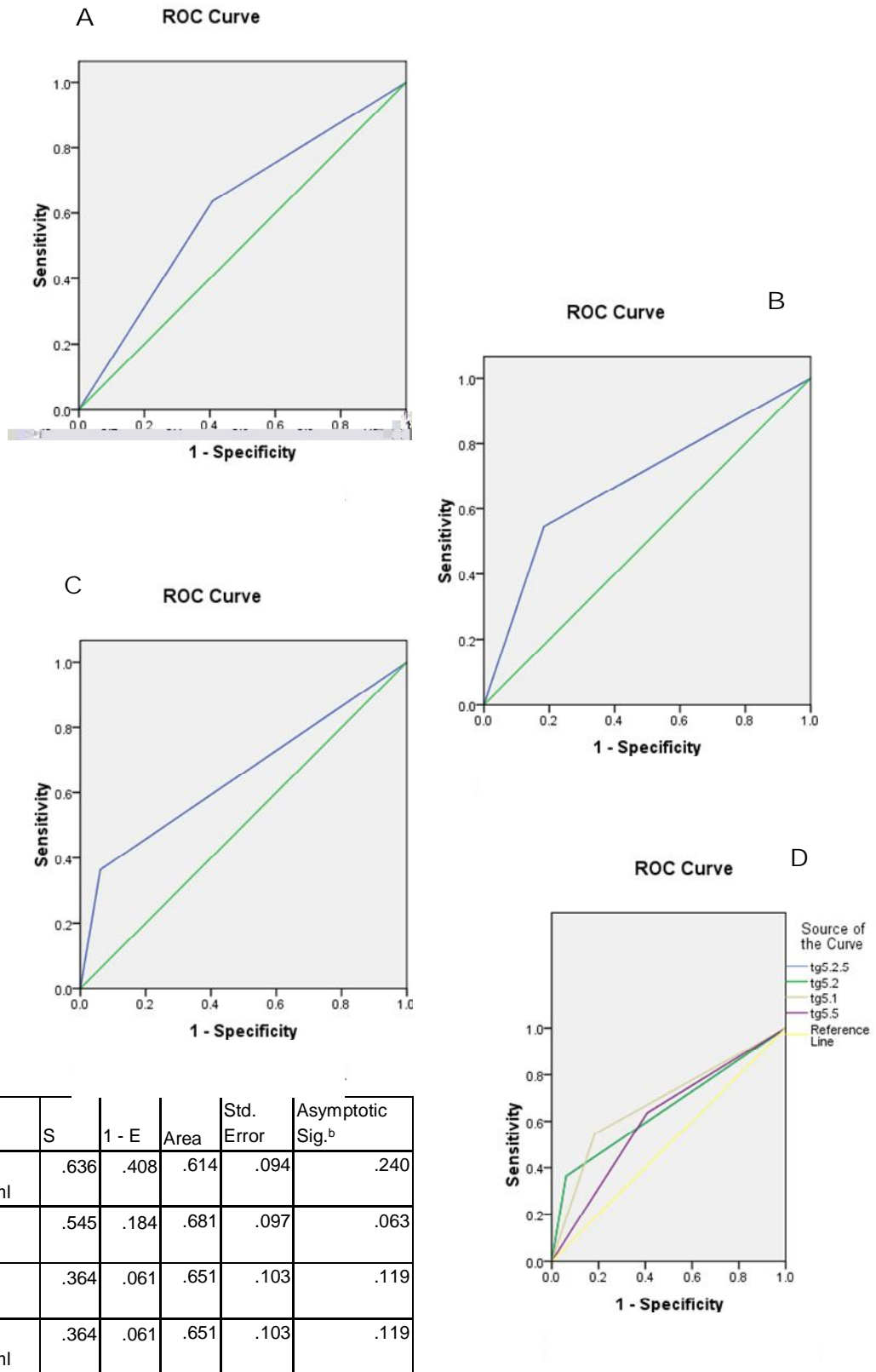
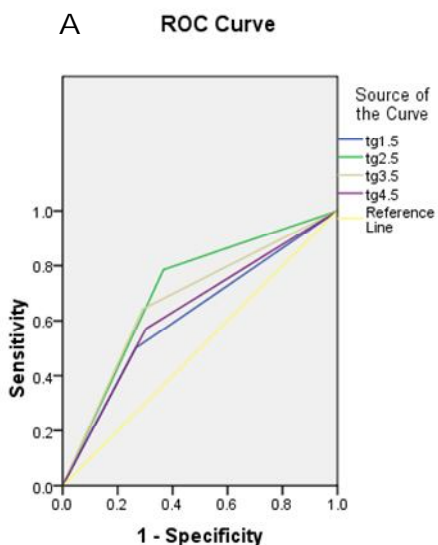
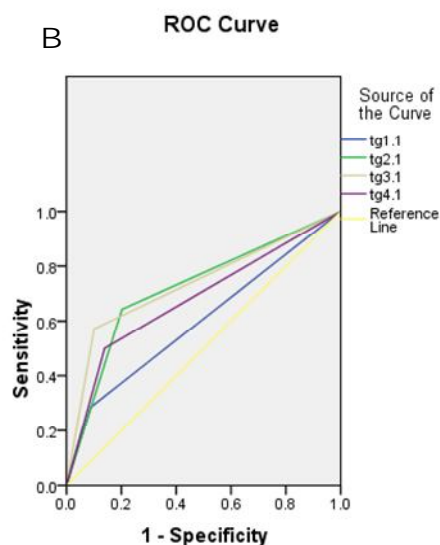


FIGURA 5. Muestra tendencia de la 5ta determinación de TgE: (A) >0.5ng/ml, (B) ≥ 1ng/ml a partir de este valor se evidencia riesgo de recurrencia (C) >2ng/ml donde se observa una alta especificidad para predecir recurrencia. (D) En esta curva y tabla se muestran los 4 rangos y se observa resultados similares a la 4ta determinación pero no se encontró significancia estadística.

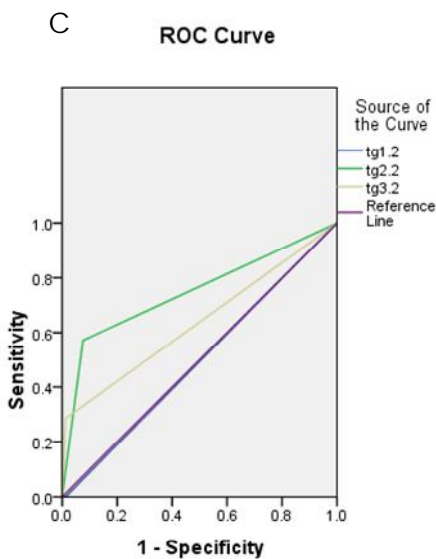
Cuando analizamos los rangos de TgE durante todo el seguimiento encontramos que el punto de corte de $>0.5\text{ng/ml}$ muestra la más alta sensibilidad, especificidad y VPN entre los 3 y 4 años de seguimiento ($p 0.01$); el punto de corte $\geq 1\text{ng/ml}$ presenta la mayor sensibilidad y VPN entre los 5 y 6 años de seguimiento ($p 0.005$) y finalmente el punto de corte $\geq 2\text{ng/ml}$ presenta la mayor sensibilidad, especificidad, VPP y VPN entre los 7 y 10 años de seguimiento ($p 0.006$). En cuanto al punto de corte $\geq 2.5\text{ng/ml}$ muestra una alta especificidad en todas las determinaciones, pero muy baja sensibilidad y solo muestra significancia estadística entre los 7 y 8 años ($p 0.005$). [Figura 6 y Tabla 3]



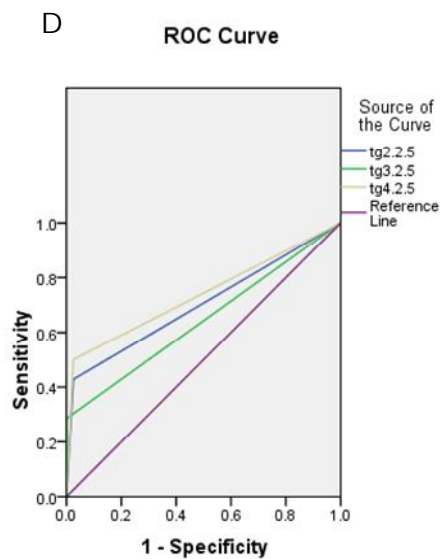
A. Muestra las TgE $\geq 0.5\text{ng/ml}$ en cada una de la determinaciones a los 2, 4, 6, 8 años de seguimiento.



B. Muestra las TgE $\geq 1\text{g/ml}$ en cada una de la determinaciones a los 2, 4, 6, 8 años de seguimiento.



C. Muestra las TgE $\geq 2\text{ng/ml}$ en cada una de la determinaciones a los 2, 4, 6, 8 años de seguimiento.



D. Muestra las TgE $\geq 2.5\text{ng/ml}$ en cada una de la determinaciones a los 2, 4, 6, 8 años de seguimiento.

FIGURA 6. Comparación entre los rangos de TgE en base al tiempo de seguimiento (TgE1= 1-2 años; TgE2=3-4 años; TgE3=5-6 años; TgE4=7-8 años): (A) $\geq 0.5\text{ng/ml}$ donde se muestra más significancia para recurrencia en la TgE2; (B) $\geq 1\text{ng/ml}$ se observa mas significancia en la TgE3; (C) $\geq 2\text{ng/ml}$ donde se evidencia mayor significancia en la TgE4. (D) $\geq 2.5\text{ng/ml}$ se observa alta especificidad, pero con significancia solo en la TgE4.

TENDENCIAS DE LAS TIROGLOBULINAS EN EL SEGUIMIENTO								
		SENSIBILIDAD (%)	ESPECIFICIDAD (%)	VPP (%)	VPN (%)	RVP(%)	RVN(%)	Asint sign
TgE1	≥0.5ng/ml	50	73	25	89	1.85	0.68	0.16
	≥ 1ng/ml	28	91	36	87	1.4	0.79	0.24
	≥2ng/ml	0	98	0	84			0.94
2DA TgE	≥0.5ng/ml	79	63	27	94	2.1	0.34	0.013*
	≥ 1ng/ml	64	80	37	92	3.04	0.45	0.009*
	≥2ng/ml	57	92	57	92	7.0	0.48	0.003*
3RA TgE	≥0.5ng/ml	64	70	28	91	2.1	0.50	0.03*
	≥ 1ng/ml	57	90	50	92	5.18	0.48	0.005*
	≥2ng/ml	28	99	80	88	14	0.73	0.105
4ta TgE	≥0.5ng/ml	57	70	24	90	1.78	0.63	0.112
	≥ 1ng/ml	50	86	38	90	3.57	0.58	0.032*
	≥2ng/ml	50	96	77	91	16	0.51	0.006*
5ta TgE	≥0.5ng/ml	63	59	25	87	1.53	0.62	0.240
	≥ 1ng/ml	54	81	40	88	2.8	0.56	0.063
	≥2ng/ml	36	93	57	86	5.14	0.68	0.119

° VPP (VALOR PREDICTIVO POSITIVO), VPN (VALOR PREDICTIVO NEGATIVO), RVP (RAZÓN DE VEROSIMILITUD POSITIVA), RVN (RAZÓN DE VEROSIMILITUD NEGATIVA), TgE1(1-2 años), TgE2(3-4 años), TgE3(5-6 años), TgE4(7-8 años), TgE5(9-10 años)

TABLA 3. Muestra la tendencia de la TgE durante aproximadamente 10 años de seguimiento, en gris se muestran los resultados que tuvieron significancia estadística (p <0.05)

DISCUSIÓN

En nuestros resultados encontramos una recurrencia del CDT de 15% a los 10.5 años de seguimiento, que se encuentra en la media de lo reportado en literatura (1%-30%) pero que a diferencia de otros estudios previos en este solo se incluye la recurrencia y no los casos persistentes. (12,13,29)

Nosotros encontramos que estratificando a los pacientes según la ETA presentaron los siguientes índices de recurrencia: muy bajo riesgo (14.3%), bajo riesgo (14.3%), Alto riesgo (71.4%); y según la ATA: bajo riesgo (28.6%), riesgo intermedio (57.1%), alto riesgo (14.3%), además que los niveles de tiroglobulina por arriba del punto de corte de 2.5ng/ml se encontraron elevados a partir de la 2da determinación desde los estadios catalogados como de bajo riesgo en ambas clasificaciones, lo que podría provocar que pacientes fueran clasificados erróneamente como de bajo riesgo o intermedio por alguna clasificación y no tener recurrencia en la valoración inicial (24 a 48 meses del diagnostico), pero si presentar recurrencia años después. Por lo que coincidimos con lo referido por Tuttle et al, al manifestar que si bien estos sistemas de estadificación inicial te ofrecen un importante punto de partida para la evaluación de riesgos, son representaciones estáticas del paciente en el momento del tratamiento inicial y no están diseñadas para ser modificadas a través del tiempo sobre la base de la evolución clínica y bioquímica de la enfermedad, por lo que solo serian útiles durante los primeros 2 años de seguimiento. (29)

En nuestros resultados un análisis multivariado presentado en la tabla 2, demostró que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre diversos factores de riesgo reportados previamente en la literatura y la recurrencia, dado lo anterior estamos de acuerdo con publicaciones recientes donde se concluye que estos factores de riesgo no son la mejor herramienta para predecir el riesgo de enfermedad recurrente y que quizá serian de mayor utilidad para la enfermedad persistente. (1,21)

Como mencionamos en los antecedentes, hasta el momento no existe un punto de corte de Tiroglobulina estimulada endógena que nos estableciera un mayor riesgo de recurrencia; en 2 publicaciones previas se había reportado un VPP de la TgE endógena inicial $>5\text{ng/ml}$ del 42%, $>10\text{ng/ml}$ del 53% (2,10) y recientemente en un estudio realizado por Schlumberger et al, encontraron que cuando se tiene un ensayo con sensibilidad funcional de 0.9ng/ml y tomando este como límite inferior de TgE inicial se encontró una sensibilidad entre 68-76% y una especificidad entre el 81 y 91% para predecir recurrencia, incluso al comparar estos resultados entre los que fueron estimulados con rhTSH y los que suspendieron el tratamiento con levotiroxina encontraron que aunque en el segundo grupo el nivel de TgE detectable fue 2 veces mayor que en el primero (lo relacionaron a la estimulación más intensa de la TSH inducida por la abstinencia del tratamiento) el porcentaje de recidivas fue igual en ambos. (18)

Sin embargo en nuestro estudio con un ensayo similar (sensibilidad funcional de 1ng/ml) al mencionado en el estudio de Schlumberger no se encontró que en la primera determinación de tiroglobulina (a los 24 a 48 meses de la 1ra aplicación de I131) existiese un punto de corte en el cual existe mayor riesgo de recurrencia, pero si se encontró que con valores mayores de $\geq 0.5\text{ng/ml}$ se presentaba un VPP de 25% y VPN 89%, con sensibilidad de 50% y especificidad de 73%, es decir que incluso con un valor $\leq 0.5\text{ng/ml}$ de TgE endógena inicial hasta el 11% puede presentar recurrencia y que este valor no es equivalente a no actividad tumoral, por lo que se debe mantener un seguimiento adecuado aunque se considere inicialmente libre de enfermedad.

En cuanto a lo que se reportó en estudios previos donde encontraron que con un valor de TgE inicial con rhTSH $\geq 2.5\text{ng/ml}$ (S=80%, E=97%, VPN 95%, VPP 84%) tiene una alta sensibilidad y especificidad para predecir recurrencia,(12, 13) nosotros encontramos que con TgE endógena el punto de corte para predecir recurrencia es menor y varía dependiendo del tiempo de seguimiento.

En los primeros cuatro años de seguimiento el punto de corte debe estar entre 0.5 (S=79%, E=63%, VPN 94%) y 1ng/ml (S=64%, E=80%, VPP 37%, VPN 92%), a partir del 5to año en adelante nuestro punto de corte estaría entre 1 ng/ml (S=57%, E=90%, VPN 92%) y 2ng/ml (S=28%, E=99%, VPP 80%, VPN 88%).

Después del séptimo año el punto de corte sería 2ng/ml (S=50%, E=96%, VPP 77%, VPN91%), con lo anterior consideramos que la medición de TgE endógenas seriadas con un intervalo no menor de 2 años si nos aportarían información relevante sobre el comportamiento de la enfermedad recurrente.

Aunque nuestros resultados podrían tener como limitación la sensibilidad de nuestro ensayo para medir tiroglobulina, en un estudio publicado hace 3 meses por Brassard et al, donde se estudiaron 715 pacientes por un promedio de 6,2 años, utilizando un ensayo con una sensibilidad funcional 0.11ng/ml se encontró que con un punto de corte de 1.4ng/ml a los 12 +/- 3 meses después de la administración de I131, se tenía una sensibilidad de 78%, especificidad de 90%, VPP 26% y VPN 99% para predecir recurrencia; (4) los cual es muy similar a lo que encontramos nosotros con valores de 1ng/ml a partir de la segunda determinación.

Debemos mencionar que en nuestro estudio en todo el seguimiento no se encontró un punto de corte que nos hablara de la no recurrencia ya que como se menciona incluso con niveles de TgE endógena menores de 0.5ng/ml se presentaría una recurrencia del 6 al 13% dependiendo el tiempo de la medición. Lo cual es mayor a lo reportado en estudios previos. (12,13)

Finalmente nosotros encontramos las siguientes limitaciones en nuestro estudio, inicialmente se trata de un estudio retrospectivo lo cual le resta poder estadístico, ya que pudieron influir en los resultados los cambios en los criterios diagnósticos en base al tiempo, además como mencionamos en aproximadamente el 10% no se realizo TgE a los 24-48meses del tratamiento inicial porque no se contaba con ese recurso al momento del inicio de su seguimiento.

Por otra parte otra limitación sería el tipo de ensayo para medición de Tg ya que se utilizaron dos técnicas diferentes, la primera RIA nos disminuye el sesgo por efecto Hook, la segunda IRMA donde solo se hicieron diluciones 1:10 para reducir el sesgo por efecto Hook a partir del 2005. Cabe mencionar que en otros estudios prospectivos previos se presentaban las mismas limitaciones.

En cuanto a las fortalezas de nuestro estudio en primer lugar utilizamos criterios de selección muy rigurosos, lo que nos ofrece una base de datos limpia, es decir solo se tomaron casos libres de enfermedad y no persistentes.

Como segundo punto y como ya se menciona anteriormente se trata de un centro de referencia y los pacientes fueron tomados de la base de datos de la clínica de Cáncer de tiroides, donde los criterios de manejo de los pacientes son uniformes.

Se logró un seguimiento promedio de 10.5 años, lo que nos permite tener una incidencia muy cerca a lo real, ya que como sabemos el mayor índice de recurrencia en esta enfermedad se presenta en los primeros 10 años de seguimiento. Mientras que estudios previos tenían una media de seguimiento máxima de 6 a 7 años.

Por último dado que en nuestra unidad no contamos con rhTSH en forma ordinaria, todas las tiroglobulinas fueron estimuladas en forma endógena, por lo que hasta el momento sería el único trabajo que define puntos de corte de Tg endógena, con técnicas de medición más sensibles y quitando el sesgo de la presencia de anticuerpos antitiroglobulina.

CONCLUSIONES

No encontramos un punto de corte de TgE endógena inicial que nos prediga mayor recurrencia cuando se siguen criterios estrictos de no evidencia de enfermedad (TgE inicial $\leq 2\text{ng/ml}$, sin evidencia clínica, ni imagenológica de enfermedad, con anticuerpos antitiroglobulina negativos), incluso una TgE endógena inicial $<0.5\text{ng/ml}$ no es equivalente de no recurrencia, ya que por debajo de ese valor tuvimos una recurrencia del 11%.

Consideramos que la TgE endógena $\geq 1\text{ng/ml}$ es de utilidad para predecir riesgo de recurrencia en el seguimiento de los pacientes con CDT a partir del tercer año de completarse el tratamiento inicial, ya que encontramos una alta especificidad (80-90%) en todas las mediciones, lo que nos indicaría que la enfermedad si recurrió, sin embargo ya que su sensibilidad no es muy alta (50-64%), nos obligaría a buscar otros métodos diagnósticos que apoyaran la evidencia de actividad tumoral.

Dado que en los tumores menores de 1cm (microcarcinomas) y que no invaden la capsula encontramos el menor riesgo de recurrencia y los niveles más bajos de tiroglobulina consideramos que solo debemos basarnos en 2 niveles de estratificación de riesgo (muy bajo riesgo y los demás)

Sugerimos la medición de TgE endógenas seriadas con un intervalo no menor de 2 años, ya que nos aporta información relevante sobre el comportamiento de la enfermedad recurrente, ya que incluso a partir del séptimo año nuestro punto de corte podría aumentar hasta 2ng/ml ; es decir que en los primeros 6 años de seguimiento nuestro punto de corte de TgE endógena para búsqueda de recidiva tumoral sería $\geq 1\text{ng/ml}$, mientras que a partir del séptimo año el punto de corte sería $\geq 2\text{ng/ml}$.

Aun falta por investigar qué punto de corte de TgE endógena inicial o en el seguimiento nos traduce un bajo riesgo de recurrencia, que nos permitiera un seguimiento menos estrecho del paciente, menor número de estudios de localización, menos procedimientos invasivos, incluso se considera que con los ensayos ultrasensibles quizá ese valor sea menor de 0.1ng/ml.

BIBLIOGRAFÍA

1. Baek SK, Jung KY, Kang SM, Kwon SY, Woo JS, Cho SH, et al. Clinical risk factors associated with cervical lymph node recurrence in papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2010 20: 147–152.
2. Baudin E, Cao CD, Cailleux AF, Leboulleux S, Travagli JP, Schlumberger M. Positive predictive value of serum thyroglobulin levels, measured during the first year of follow-up after thyroid hormone withdrawal, in thyroid cancer patients. *JCEM* 2003 88:1107–1111.
3. Braga M, Cavalcanti TC, Collaco LM & Graf H. Efficacy of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis of complex thyroid nodules. *JCEM* 2001 86: 4089–4091.
4. Brassard M, Borget I, Edet-Sanson A, Giraudet AL, Mundler O, Toubeau M, et al. Long-Term Follow-Up of Patients with Papillary and Follicular Thyroid Cancer: A Prospective Study on 715 Patients. *JCEM* 2011 96: 1352-1359
5. Cady B, Sedgwick C, Meissner W, Wool M, Salzman F and Werbera J. Risk factor analysis in differentiated thyroid cancer. *Cancer* 1979 43: 810-820.
6. Cady B, Rossi R. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 1988 104:947-953.
7. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos SL, Mandel RS, Mazzaferri BM, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009 19:1167-1214.

8. Guía Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Diferenciado de Tiroides. En: <http://www.endocrinologia.org.mx/v2/paginas/consenso.php>
9. Hay, I.D. (2009) Papillary Thyroid Carcinoma, in Clinical Endocrine Oncology, Second Edition (eds I. D. Hay and J. A. Wass), Blackwell Publishing, Ltd, Oxford, UK. doi: 10.1002/9781444300222.ch16.
10. Haugen BR, Pacini F, Reiners C, Schlumberger M, Ladenson P, Sherman S, et al. A Comparison of Recombinant Human Thyrotropin and Thyroid Hormone Withdrawal for the Detection of Thyroid Remnant or Cancer. JCEM 1999 84:3877-3885.
11. Hernández A, Hernández I, Jervis P, Hidalgo L, Ramírez C and Mercado M. Carcinoma diferenciado de tiroides en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Análisis enfocado en niveles de tiroglobulina estimulada de acuerdo a grupos de riesgo. Revista de Endocrinología y Nutrición 2010 18: 6-10.
12. Kloos R. and Mazzaferri E. Single Recombinant Human Thyrotropin-Stimulated Serum Thyroglobulin Measurement Predicts Differentiated Thyroid Carcinoma Metastases Three to Five Years Later. JCEM 2005 90: 5047–5057
13. Kloos R. Thyroid Cancer Recurrence in Patients Clinically Free of Disease with Undetectable or Very Low Serum Thyroglobulin Values. JCEM 2010 95: 5241-5248
14. Lang BH, Lo CY, Chan WF, Lam KY and Wan KY. Staging systems for papillary thyroid carcinoma: a review and comparison. Ann Surg 2007 245: 366-378.

15. Lundgren IC, Hall P, Dickman PW, and Zedenius J. Clinically significant prognostic factors for differentiated thyroid carcinoma. A population-based, nested case–control study. *Cancer* 2005 106: 524-531.
16. Mazzaferri EL & Jhiang SM. Long term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *American Journal of Medicine* 1994 49: 418–428.
17. Mazzaferri EL & Kloos RT. Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *JCEM* 2001 86: 1447-1463.
18. Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, Braverman LE, Pacini F, Wartofsky L, et al. A Consensus Report of the Role of Serum Thyroglobulin as a Monitoring Method for Low-Risk Patients with Papillary Thyroid Carcinoma. *JCEM* 2003 88: 1433–1441
19. McDermott WV Jr, Morgan WS, Hamlin E Jr, et al. Cancer of the thyroid. *JCEM* 1954 19:1336–1354
20. Mulcahy MM, Cohen JI, Anderson PE, Ditamasso J & Schmidt W. Relative accuracy of fine-needle aspiration and frozen section in the diagnosis of well-differentiated thyroid cancer. *Laryngoscope* 1998 104 :494–496.
21. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006 154:787–803.
22. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas en México 2001. Disponible en:<http://www.dgepi.salud.gob.mx/diveent/rhnm-01/rhnm-01.htm>.

23. Rodríguez JC and Turcios S. Technical limitations of methods to quantify the serum thyroglobulin and its clinical repercussion. *Revista Cubana de Endocrinología* 2010 21:91-109.
24. Schlumberger M, Hitzel A, Toubert ME, Corone C, Troalen F, et al. Comparison of seven serum thyroglobulin assays in the follow-up of papillary and follicular thyroid cancer patients. *JCEM* 2007 92:2487–2495
25. Segev D, Umbricht C and Zeiger MA. Molecular pathogenesis of thyroid cancer. *Surgical Oncology* 2003 12: 69-90.
26. Smallridge RC, Meek SE, Morgan MA, Gates GS, Fox TP, Grebe S, Fatourehchi V. Monitoring thyroglobulin in a sensitive immunoassay has comparable sensitivity to recombinant human TSHstimulated thyroglobulin in follow-up of thyroid cancer patients. *JCEM* 2007 92:82–87
27. Spencer CA, Wang CC. Thyroglobulin measurement. Techniques, clinical, benefits and pitfalls. *Thyroid Cancer I. Endocrinol Metab Clin North Am.* 1995 24 :841-63.
28. Tennvall J, Biorklund A, Moller T, Ranstam J, Akerman M. Is the EORTC prognostic index of thyroid cancer valid in differentiated thyroid carcinoma? Retrospective multivariate analysis of differentiated thyroid carcinoma with long follow-up. *Cancer.* 1986 57:1405–1414.
29. Tuttle Michael R. Tala Hernan, Shah Jatin, et al. Estimating Risk of Recurrence in Differentiated Thyroid Cancer After Total Thyroidectomy and Radioactive Iodine Remnant Ablation: Using Response to Therapy Variables to Modify the Initial Risk Estimates Predicted by the New American Thyroid Association Staging System *THYROID* 2010 20: 1341-1349

ANEXOS

Clínica de cáncer de tiroides

Generales

Nombre:	Sexo (F) (M)	Edad al dx: años
Afiliación:	Operado en HE CMN Si () No () fecha: / /	
Escolaridad/ocupación:	Tel: _____	

Antecedentes

Historia familiar Ca Tiroides (Si) especificar:	(No)
Hist. familiar otros cánceres (Si):	(No)
Enfermedad tiroidea previa (Si):	(No)
Exposición a radiación (Si):	(No)
Otros relevantes (otros cánceres, nefropatía, hepatopatía, IAM):	

Presentación clínica

Nódulo palpable (Si)	Tamaño: cm	Ganglios palpables (Si) (No) (?)
Nódulo incidental (Si)	(US) (TAC) Otro:	Disfonía (no) (si)

BAAF

Material Insuficiente ()	Cáncer Papilar ()	Neoplasia Folicular ()
No se realizó ()	Servicio (Endocrinol) (CCC)	Folio:
Descripción:		

Estudios iniciales

PFT's Eutiroideo ()	Hipotiroideo ()	Hipertiroideo ()	TSH: μUI/mL
US preop: Si () No ()	GG: defecto captación (si)	Rx tórax: Normal (si)	
Tamaño: cm.		Mets: Nodular / Difuso	
Ganglios: (+) (-)			

Cirugía Fecha: / / Cirujano:

Tiroidectomía total/casi total (si) Un tiempo (), Dos tiempos () intervalo: meses.
Resección comp. anterior (si) (no) Disección bilateral: (si) (no)
Complicaciones: ninguna (), hipocalcemia trans (), hipoparati p (), lesión NRL ()

Histopatología No se cuenta con reporte () Microcarcinoma: lesión única < 1 cm ()

Tamaño tumoral: (1-1.9 cm) (2-3.9 cm) (>4 cm) cm	Enfermedad unilateral () bilateral () Multicéntrica ()
Extensión extratiroidea (si) (no)	Mets ganglionares (si) (no)
Variedad histológica: no agresiva () agresiva () Folio:	
No agresiva: variante clásica, patrón folicular Agresiva: Hürtle, ccls. altas, esclerosante difuso, insular, etc	
Descripción:	

Yodo radioactivo Fecha: / / Dosis: mci

Rastreo postyodo: no hubo captación ()	Si hubo captación: lecho quirúrgico ()
Litio: (si) (no)	Captación pulmonar () Extrapulmonar ()

ANEXOS

Clasificación TNM de la AJCC/UICC (6ª edición)	
<p>T1: Tumor ≤ 2 cm en su diámetro mayor, limitado a la tiroides T2: Tumor > 2 cm, pero ≤ 4 cm, en su diámetro mayor, limitado a la tiroides T3: Tumor > 4 cm en su diámetro mayor limitado a la tiroides o cualquier tumor con extensión extratiroidea mínima (extensión a músculo esternotiroideo o tejidos blandos peritiroideos) T4a: Tumor de cualquier tamaño con extensión mas allá de la cápsula tiroidea que invade tejidos blandos, laringe, tráquea, esófago, o el nervio laríngeo recurrente. T4b: Tumor que invade la fascia prevertebral o rodea la carótida o a los vasos mediastinales N1a: Metástasis en el nivel VI (ganglios linfáticos pretraqueales, paratraqueales y prelaríngeos) N1b: Metástasis ganglionares cervicales unilaterales, bilaterales o contralaterales o mediastinales superiores M1: Metástasis a distancia</p>	
Menores de 45 años	Mayores de 45 años
<p>Estadio I: Cualquier T, cualquier N, M0 Estadio II: Cualquier T, cualquier N, M1</p>	<p>Estadio I: T1, N0, M0 Estadio II: T2, N0, M0 Estadio III: T3, N0, M0 T1, N1a, M0 T2, N1a, M0 T3, N1a, M0 Estadio IVA: T4a, N0, M0 T4a, N1a, M0 T1, N1b, M0 T2, N1b, M0 T3, N1b, M0 T4a, N1b, M0 Estadio IVB: T4b, cualquier N, M0 Estadio IVC: Cualquier T, cualquier N, M1</p>

ANEXO 3. CLASIFICACIÓN TNM PARA CÁNCER DE TIROIDES

ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO PROPUESTA POR LA SOCIEDAD EUROPEA DE TIROIDES 2005	
RIESGO	CARACTERÍSTICAS
MUY BAJO	Unifocal T1 NOM0 (≤1cm) y sin invasión capsular
BAJO	T1 (≥1 cm) NOM0 o T2NOM0 o T1NOM0 multifocal
ALTO	Cualquier T3 y T4 o cualquier T, N1 o M1

ANEXO 4. SISTEMA DE ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO DE RECURRENCIA DE LA SOCIEDAD EUROPEA DE TIROIDES 2005

ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO PROPUESTA POR LA SOCIEDAD AMERICANA DE TIROIDES 2008	
RIESGO	CARACTERÍSTICAS
BAJO	Sin metástasis locales o a distancia. Resección completa de tumor macroscópico. Sin invasión a estructuras vecinas. Estirpe histológica no agresiva. Rastreo postlodo solo captación en lecho quirúrgico
INTERMEDIO	Invasión microscópica del tumor a tejidos peritiroideos en la cirugía inicial Metástasis a ganglios linfáticos cervicales Rastreo postlodo fuera de lecho quirúrgico. Estirpe histología agresiva o invasión vascular.
ALTO	Invasión tumoral macroscópica. Resección incompleta del tumor inicial. Metástasis a distancia Tiroglobulina elevada posterior a tratamiento

ANEXO 5. SISTEMA DE ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO DE RECURRENCIA DE LA SOCIEDAD AMERICANA DE TIROIDES 2008