

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA DIVISION ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado
Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos

“ Comparación niveles tiroglobulina y ultrasonido de cuello vs rastreo gamagráfico de tejido tiroideo con I 131 como factores predictores de recurrencia de cáncer epitelial tiroideo en pacientes del H.R.L.A.M”

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN
MEDICINA INTERNA

TRABAJO DE INVESTIGACION QUE PRESENTA:
DRA. MARIA ELISA GONZÁLEZ RENTERIA

NUMERO REGISTRO PROTOCOLO
293.2015

ASESOR DE TESIS:
DRA . PERLA CARRILLO GONZALEZ
PROFESOR TITULAR
DR. CARLOS LENIN PLIEGO REYES.

MEXICO D.F. 2015



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.

**DR. DANIEL ANTONIO RODRÍGUEZ ARAIZA
COORD. DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN**

**DR. GUILBALDO PATIÑO CARRANZA
JEFE DE ENSEÑANZA**

**DRA. MARTHA EUNICE RODRÍGUEZ ARELLANO
JEFE DE INVESTIGACIÓN**

DR. CARLOS LENIN PLIEGO REYES
PROFESOR TITULAR

DR. CARLOS LENIN PLIEGO REYES
ASESOR DE TESIS

AGRADECIMIENTOS

- A Dios que me guía en cada paso, y me da la oportunidad de aprender cada día, amar lo que hago y amarme a mi misma.
- A mi familia que son el pilar de mi vida y mi estandarte.
- A mi Mau, que siempre lo hace todo ver tan sencillo y alcanzable.

INDICE

RESUMEN.....	4
INTRODUCCION.....	6
OBJETIVOS.....	15
MATERIAL Y METODOS.....	16
RESULTADOS.....	17
DISCUSION.....	20
CONCLUSIONES.....	21
REFERENCIAS.....	22

RESUMEN

Introducción: El cáncer diferenciado de tiroides es la neoplasia endocrina más común, generalmente con resultados satisfactorios posterior a tratamiento, la importancia del seguimiento a largo plazo marca una pauta esencial en la evolución de los pacientes. La determinación de tiroglobulina en conjunto con el ultrasonido de cuello en el paciente en seguimiento con diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides tienen la mejor sensibilidad y especificidad para la identificación de recurrencias, El rastreo de tejido tiroideo con Iodo 131 se ha planteado como herramienta diagnóstica en situaciones en las que se surgen dudas, aunque su uso indiscriminado y poco justificado puede confundir la utilidad de este estudio, implicación de mayores gastos y poca ventaja diagnóstica frente al seguimiento convencional.

Objetivo: Comparar niveles de tiroglobulina estimulada con TSHrh, USG de cuello y rastreo de tejido tiroideo con Iodo 131 en pacientes con diagnóstico de carcinoma epitelial de tiroides que se encuentran en seguimiento post tratamiento y su relación con recidivas de la enfermedad, como predictor de recurrencia.

Material y Métodos: Se trata de un estudio transversal, analítico, en el que se estudiaron expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides en seguimiento hasta de 20 años posterior al diagnóstico que acudieron a la consulta externa del servicio de Endocrinología en Hospital Regional Lic. Adolfo López Máteos en el periodo comprendido entre septiembre 2014- a febrero 2015. Se registraron las siguientes variables: edad, género, tipo de cáncer diferenciado de tiroides, subtipo histológico, tipo de tiroidectomía, presencia o ausencia de recurrencia, niveles tiroglobulina estimulada con TSH rH, niveles de anticuerpos antitiroglobulina, y resultado de rastreos corporales de salida. Tipo de ensayo con en que se realizó la tiroglobulina (quimioluminiscencia y radioinmunoanálisis).

Resultados: Se incluyeron un total de 70 pacientes en el estudio, habiéndose descartado 10 por no cumplir con criterios de inclusión. De los 60 incluidos en el estudio 56 (93.3%) mujeres y 4 (6.67%) hombres, del total 13 (21.6%) con recurrencia del cáncer diferenciado de tiroides. A la totalidad de la muestra se le realizó rastreo tejido tiroideo, del total, se reportó positividad en el estudio en 13 pacientes, de estos, 12 (63.16%) con recurrencia corroborada mediante PET SCAN y segunda determinación de tiroglobulina estimulada. Se realizó ultrasonido de cuello en los pacientes, resultando positivo en 8 individuos correspondiendo al 100% de resultados positivos arrojando sensibilidad del 100% y especificidad del 90.3%. Se realizaron determinaciones seriadas de tiroglobulina estimulada, de los resultados obtenidos de los pacientes con positividad; el 100% se corroboró recurrencia de la enfermedad, reporte de sensibilidad 100% y especificidad 85.4%

Conclusiones: El pilar fundamental en el seguimiento continúa siendo la determinación de tiroglobulina junto con la realización de ultrasonido de cuello. No se justifica la realización de rastreo tejido tiroideo con Yodo 131 en pacientes en seguimiento de manera rutinaria puesto que implica una mayor tasa de falsos positivos y no mostró ventaja contra el algoritmo convencional.

Palabras Clave: CDT, tiroglobulina estimulada, rastreo tejido tiroideo, USG cuello, recurrencia.

ABSTRACT

Introduction: Differentiated thyroid cancer is the most common, usually with subsequent successful treatment endocrine neoplasia, the importance of long term follow, marks an essential pattern in the evolution of patients. Thyroglobulin in conjunction with neck ultrasound in monitoring the patient with a diagnosis of differentiated thyroid cancer have the best sensitivity and specificity for the identification of recurrences, the gamagráfico Iodine I131 scan, has been proposed as diagnostic tool in situations where doubts arise, though its indiscriminate use can confuse results and implicates, involvement of higher expenses and little advantage over conventional monitoring diagnosed.

Objective: To compare levels of rhTSH-stimulated thyroglobulin, USG neck and gamagráfico scan with Iodine 131, in patients with a diagnosis of thyroid epithelial carcinoma found in post treatment monitoring and its relationship with recurrence of the disease, as a predictor of recurrence.

Material and Methods: This cross-sectional, analytical study in which clinical records of patients diagnosed with differentiated thyroid cancer were studied in follow up to 20 years after diagnosis who attended the outpatient service of Endocrinology at Hospital Licenciado Adolfo López Mateos in the period between september 2014 to february 2015. Age, gender, type of differentiated thyroid carcinoma, histologic subtype, type of thyroidectomy, presence or absence of recurrence, thyroglobulin levels post stimulated with TSHrh- levels of thyroglobulin antibodies, and result gamagrafic scans were the analized variables.

Type of test, in which thyroglobulin (chemiluminescence and radioimmunoassay) was performed.

Results: A total of 70 patients were included in the study, having ruled 10 not meet the inclusion criteria. Of the 60 included in the study 56 (93.3%) women and 4 (6.67%) males, total 13 (21.6%) with recurrence of differentiated thyroid cancer. The entire sample was performed thyroid tissue gamagrafic scan, of the total positivity in the study in 13 patients, of these, 12 (63.16%) with recurrence confirmed by PET SCAN and second stimulated thyroglobulin was reported. Neck ultrasound was performed in patients, resulting in 8 positive individuals corresponding to 100% positive results yielding sensitivity of 100% and specificity of 90.3%. Stimulated thyroglobulin serial measurements, the results obtained from patients with positivity were carried out; 100% disease recurrence was confirmed, report 100% sensitivity and 85.4% specificity

Conclusions: The cornerstone in the continuous monitoring being thyroglobulin along with performing ultrasound neck. Tracking the performance of Iodine 131 thyroid tissue in patients routinely monitoring is not justified because it implies a higher rate of false positives and showed no advantage over the conventional algorithm.

Key Words: thyroid cáncer, stimulated thyroglobulin, gamagrafic scan Iodine 131, neck ultrasound, recurrence.

INTRODUCCION

La glándula tiroides recibe su nombre de la palabra griega “thyreoeides” o escudo, debido a su forma bilobulada. Fue identificada por el anatomista Thomas Wharton en 1656 y descrita en su texto Adenographia.

La glándula tiroides es asiento de enfermedades de distinta naturaleza, para fines prácticos se distinguen aquellas que alteran su forma o su nivel de función, y las neoplásicas, entre las que destacan por su frecuencia el cáncer diferenciado y con menor frecuencia, los carcinomas poco diferenciados, estos incluyen al cáncer medular y el cáncer anaplásico. (1)

Aunque desconocemos la epidemiología de este problema en México, se cuenta con datos del Instituto Nacional de Cancerología (INCAN), donde se evaluaron 28, 591 pacientes con neoplasias malignas de 1985 a 1994, arrojando que el 1.8% de las neoplasias correspondió a cáncer de tiroides y ocupó el octavo lugar de las neoplasias malignas en mujeres. El Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas en México, en su compendio sobre morbilidad por cáncer /RHNM/2001, registró 1,942 casos de cáncer de tiroides con una prevalencia de 1.9 casos /100,000 habitantes y una frecuencia de 1.89% del total de neoplasias malignas registradas.

El cáncer diferenciado es la forma más común del cáncer tiroideo e incluye al carcinoma papilar y al carcinoma folicular, y suelen relacionarse con un excelente pronóstico. el carcinoma papilar y sus variantes representan el 80.3% mientras que el carcinoma folicular y sus variantes solo el 2.4%. (1)

El cáncer de tiroides es más común en personas con historia de exposición a la radiación (diagnóstica, terapéutica o accidental), con una historia familiar de cáncer de tiroides y en personas mayores de 40 años. En zonas de bocio endémico parece haber más cánceres de tiroides, lo que ha llevado a pensar en el mecanismo de estimulación continua de TSH sobre la glándula como factor de riesgo para el crecimiento descontrolado de las células malignas. (4)

A continuación se describen los tipos de tumores de la Clasificación Internacional de la OMS. Los tipos histológicos más comunes de cáncer de tiroides son: carcinoma papilar, carcinoma folicular, carcinoma medular y carcinoma indiferenciado (anaplásico). (16)

Tabla I. CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DE TUMORES TIROIDEOS DE LA OMS
CARCINOMAS TIROIDEOS
Carcinoma papilar Carcinoma folicular Carcinoma pobremente diferenciado Carcinoma indiferenciado (anaplásico) Carcinoma de células escamosas (epidermoide) Carcinoma mucoepidermoide Carcinoma mucoepidermoide esclerosante con eosinofilia Carcinoma mucinoso Carcinoma mixto de células foliculares-medular Tumor de células fusiformes con diferenciación de tipo tímico Carcinoma mostrando diferenciación de tipo tímico
ADENOMA TIROIDEO Y TUMORES RELACIONADOS
Adenoma folicular Tumor trabecular hialinizante
OTROS TUMORES TIROIDEOS
Teratoma Linfoma primario y plasmocitoma Timoma ectópico Angiosarcoma Tumores de músculo liso Tumores de vaina nerviosa periférica Paraganglioma Tumor fibroso solitario Tumor de células foliculares dendríticas Histiocitosis de células de Langerhans Tumores secundarios

Carcinoma papilar. Representa del 60 al 80% del cáncer de tiroides. Es tres veces más frecuente en mujeres. Puede ocurrir a cualquier edad, pero es más prevalente de 20 a 40 años. Son tumores que se desarrollan a partir de células del epitelio folicular, productoras de hormonas tiroideas yodadas. Tiende a crecer lentamente y a extenderse primero a los ganglios linfáticos del cuello. A diferencia de otros tumores, el excelente pronóstico del cáncer papilar no se ve afectado por la extensión de este cáncer a los ganglios linfáticos. La exposición a la radiación externa en el cuello en altas dosis incrementa el riesgo de desarrollo de este tipo de cáncer. Más del 95% de los adultos con este tipo de cáncer sobrevive 10 años. (1)

El carcinoma papilar ha sido definido por la OMS como un tumor maligno epitelial que evidencia diferenciación de célula folicular, típicamente con estructuras papilares y foliculares así como cambios nucleares característicos aspecto esmerilado, pálido y/o vacío, tamaño grande, contorno

irregular, hendiduras profundas, nucleolo pequeño y pseudoinclusiones. (1)

Inmunohistoquímicamente los carcinomas papilares son reactivos para citoqueratinas, tiroglobulinas y TTF-1 (factor de transcripción tiroideo) y negativos para sinaptofisina y cromogranina. (3)

Las alteraciones genéticas más frecuentes en este tipo de tumores están relacionadas con genes de receptores de tirosincinasas, *RET* y *TRK*. La fusión *RET/PTC* puede aparecer hasta en un 80% de los casos, siendo más frecuente tras radiaciones ionizantes. El reordenamiento de *TRK* o las mutaciones de *RAS* aparecen en un 10% aproximadamente, y también se han descrito mutaciones en el gen que codifica la B catenina. Las mutaciones de *BRAF* aparecen hasta en un 70% de los carcinomas papilares, y no parece que se den en otras neoplasias tiroideas. (3)

Los oncogenes *RET/PTC*, *BRAF* o *RAS* codifican todos ellos proteínas del mismo camino de señalización intracelular, que conduce a la activación de la cascada MAPK. (3)

La tendencia a invadir vasos linfáticos provoca la alta multifocalidad del tumor (21-46% de los cánceres son multifocales y 19-61% bilaterales) y la elevada incidencia de metástasis ganglionares regionales, que sin embargo, no parecen tener relevancia pronóstica.

Tabla II. SUBTIPOS HISTOPATOLÓGICOS DE CARCINOMA PAPILAR (OMS, 2004)
CARCINOMA PAPILAR
Variante folicular
Variante macrofolicular
Variante oncocítica
Variante de células claras
Variante esclerosante difusa
Variante de células altas
Variante de células columnares
Variante sólida
Variante cribiforme-morular
Variante con estroma de tipo fascitis
Variante con componente insular focal
Carcinoma papilar con carcinoma mucoepidermoide o de células escamosas
Carcinoma papilar con carcinoma de células fusiformes y células gigantes
Carcinoma combinado papilar y medular
Microcarcinoma papilar

Diversos estudios clínicos han permitido reconocer un grupo de variantes agresivas del cáncer diferenciado de tiroides que se asocian con una morbilidad y mortalidad distinta a la del carcinoma papilar clásico. Dentro de estas variantes agresivas se encuentran el cáncer papilas de células altas, células columnares y esclerosante difuso, con patrón insular difuso.

Carcinoma folicular. Es un tumor epitelial maligno que demuestra evidencia de diferenciación de células foliculares pero no tiene las características nucleares diagnósticas del carcinoma papilar. Representa hasta el 17% del cáncer de tiroides. Tiene tendencia a ocurrir en pacientes algo mayores que en el cáncer papilar. Son tumores que también se desarrollan a partir de células productoras de hormonas tiroideas yodadas. Como en el cáncer papilar, el cáncer folicular puede diseminarse primero hacia los ganglios linfáticos del cuello, pero tiene tendencia a diseminarse, con más frecuencia que el cáncer papilar, hacia los vasos sanguíneos y desde ahí hacia áreas distantes, particularmente los pulmones y los huesos. Es más frecuente en áreas con deficiencia de yodo. (4)

Histológicamente se caracteriza por su similitud con la arquitectura folicular normal y por la formación de una cápsula. El diagnóstico de malignidad depende de la demostración de invasión capsular y/o vascular.

Aún así, la supervivencia suele ser buena, con una tasa de curación global de más del 90%. Puede presentar histológicamente invasión mínima (encapsulado) o invasión amplia, y tiene las variantes oxifílica, de células claras, e insular o pobremente diferenciado.(4)

El tratamiento primario de todas las formas de cáncer de tiroides es la cirugía. Para los pacientes con cáncer de tiroides > 1 cm, el procedimiento quirúrgico inicial debe ser una tiroidectomía casi total o total a menos que existan contraindicaciones para esta cirugía. Solo lobectomía tiroidea puede ser tratamiento suficiente para los pequeños (<1 cm), de bajo riesgo, unifocales, intratiroides papilares carcinomas en la ausencia de la cabeza antes y la irradiación del cuello o radiológicamente o metástasis ganglionares cervicales clínicamente complicados. En caso de involucro de ganglios linfáticos, se valorara la resección de los mismos, o a su vez considerar el vaciamiento profiláctico. (6)

Se recomienda la ablación con yodo radiactivo para todos los pacientes con metástasis a distancia conocidos, extensión del tumor extratiroideo independientemente del tamaño del tumor, o de tumores primarios de tamaño > 4 cm, incluso en ausencia de otras características de mayor riesgo, pacientes seleccionados con cáncer de tiroides 1-4 cm. limitados a la tiroides que han documentado metástasis en los ganglios linfáticos u otras características de mayor riesgo cuando la combinación de la edad, el tamaño del tumor, los ganglios linfáticos y la histología individuo predice un intermedio a alto riesgo de recurrencia o muerte por cáncer de tiroides. (6)

En función de la estratificación del riesgo del paciente individual, el objetivo principal de la primera dosis de la RAI después de la tiroidectomía total puede ser :

1. Ablación de restos (para facilitar la detección de la enfermedad recurrente y estadificación inicial)
2. Terapia adyuvante (para disminuir el riesgo de recurrencia y mortalidad específica de la enfermedad mediante la destrucción de sospecha, pero la enfermedad metastásica no probado).
3. Terapéutico RAI (para tratar la enfermedad persistente conocida).

La medición de tiroglobulina y el ultrasonido en combinación proveen la mejor sensibilidad y especificidad en identificar la recurrencia o persistencia del cáncer diferenciado de tiroides. Otras técnicas que también se emplean en el seguimiento para el diagnóstico de recurrencia son el rastreo corporal con Yodo 131, TAC o resonancia magnética.

El rastreo corporal con Iodo es útil para la determinación de la extensión cuando no es posible determinar con precisión mediante el informe quirúrgico o control ultrasonográfico. Si se realiza, las exploraciones deben realizarse con I (123) (1,5-3 mCi) o I (131) de baja actividad (1-3 mCi), con la actividad terapéutica óptima administrada dentro de las 72 horas posterior a la actividad diagnóstica, y se recomienda se realice en el seguimiento a los 6- 12 meses en pacientes de riesgo intermedio o

elevado. (5) (6).

La tiroglobulina (Tg) es una yodoglucoproteína heterogénea de peso molecular elevado (660 kDa), sintetizada por las células foliculares del tiroides y segregada al folículo tiroideo. Las hormonas tiroideas son sintetizadas por yodación de la Tg y secretadas por proteólisis de la molécula. Este proceso conlleva la cosecreción de algunas moléculas de Tg intacta, por lo que todos los sujetos con una glándula tiroidea normal tendrán concentraciones detectables de Tg en circulación. La única fuente de Tg circulante es el tejido tiroideo, y su concentración sérica depende de tres factores fundamentales: (5)

4. La masa de tejido tiroideo presente.
5. Presencia de inflamación o daño de la glándula
6. Estimulación del receptor de tirotropina (TSH), ya sea por TSH, gonadotropina coriónica humana, o anticuerpos antirreceptor de TSH.

La concentración sérica de Tg puede estar elevada en situaciones como: tirotoxicosis, tiroiditis, deficiencia de yodo, y adenomas tiroideo, además de en el cáncer diferenciado de tiroides (CDT). No es, por tanto una determinación válida para el cribado de la enfermedad, pero funciona como marcador altamente específico y sensible en el seguimiento.

En pacientes que han sido sometidos a tiroidectomía total y radioablación, la determinación de Tg es primordial en el seguimiento de CDT y es considerado el estudio más sensible para detección de persistencia o recidiva de la enfermedad, evidenciándose presencia de enfermedad hasta en un 20% de los rastreos negativos posterior a la administración de TSH humana recombinante. (5)

Cuando la cantidad de tejido maligno es pequeño, los niveles de tiroglobulina durante el tratamiento supresor con levotiroxina son prácticamente indetectables, por lo tanto la eficacia diagnóstica de la tiroglobulina mejora con la estimulación con TSH que puede ser, ya sea por suspensión del tratamiento con levotiroxina o administración de TSH recombinante (TSH-rh). Se debe suspender la administración de hormonas por un periodo de alrededor de 4 semanas, induciendo un estado de hipotiroidismo que en la mayoría de las veces causa sintomatología importante a los pacientes relacionado con el estado de supresión hormonal, afectando así la calidad de vida. Cuando se administra TSH recombinante esta se debe aplicar 48 horas previas a la determinación sérica de tiroglobulina. Dentro de los efectos adversos que puede ocasionar se encuentran las náuseas en 16% y cefalea en aprox. 7% de los pacientes. (6)

La sensibilidad de los ensayos de tiroglobulina séricas ha mejorado en las últimas décadas, disminuyendo la sensibilidad analítica desde 0.8 ng/ml, hasta 0.1 ng/ml. La última actualización de guías ATA (2009) sugieren que un ensayo de tiroglobulina con una sensibilidad funcional de 0.1 ng/ml, puede reducir la necesidad de realizar tiroglobulina estimulada durante el seguimiento inicial de algunos pacientes. Sin embargo la presencia de anticuerpos anti Tg, que se producen en aproximadamente 25% de los pacientes con cáncer de tiroides y 10% de la población general, conllevan de terminaciones falsamente disminuidas de tiroglobulina. Se recomienda la determinación de TG y anticuerpos anti Tiroglobulina de manera conjunta durante el seguimiento. (10) (6)

Cuando están presentes anticuerpos anti-tiroglobulina al inicio del seguimiento de los pacientes, disminuyen en un lapso de 16 a 40 meses después del tratamiento y de mantenerse pueden implicar persistencia de la enfermedad hasta en el 49% de estos casos. La desaparición de los anticuerpos después de la cirugía es gradual y continua. (10)

La persistencia de anticuerpos anti-tiroglobulina se correlaciona con la presencia de tejido tiroideo. Es decir, su persistencia puede ser un marcador de curación incompleta o de recurrencia. Por otra parte, su disminución o desaparición es un indicador del tratamiento exitoso del cáncer

diferenciado. En un estudio se demostró que de los pacientes que tenían anticuerpos persistentes, 49% tuvieron recurrencia o persistencia, en comparación con 3.4 % de los pacientes con anticuerpos negativos en un seguimiento promedio de 14 meses. Por ello algunos autores sugieren utilizarlos con el término de marcador tumoral. (10) (12)

No es raro identificar pacientes que tienen valores de tiroglobulina sérica anormal después de la tiroidectomía total y ablación con yodo, sin evidencia de tejido gammagraficamente detectable en el rastreo posterior. Estos escaneos falsos negativos pueden reflejar inadecuada estimulación de TSH, la contaminación de yodo, la presencia de depósitos de tumores demasiado pequeños para ser detectados por una cámara de centelleo, o pérdida de la captación de yodo a través de desdiferenciación tumoral. El manejo de estos pacientes es controvertido, y hay datos insuficientes para determinar el tratamiento óptimo. (17)

Los estudios muestran que del 40- 75 por ciento de los pacientes con alta tiroglobulina sérica y exploraciones negativas con yodo radiactivo con finalidad diagnóstica, tuvieron captación demostrable, con mayor frecuencia en el cuello y el mediastino, tras la administración de una dosis alta (dosis terapéutica) de yodo radiactivo (por ejemplo, 150 mCi [5550 MBq]). Las metástasis a distancia fueron más frecuentemente identificadas en los pacientes con concentraciones de tiroglobulina sérica más altas (> 200 ng / ml). (19)

El pronóstico del cáncer diferenciado de tiroides viene dado en primer lugar por la presencia de metástasis a distancia, seguido por la edad superior a 45 años (o menor de 15), el sexo (los varones presentan peor pronóstico), la historia familiar de cáncer, el tamaño de la tumoración, la presencia de invasión vascular o capsular masiva, el grado de diferenciación, la variedad histológica y la presencia de invasión linfática. (7)

Se establece la estadificación en función del TNM y la edad al diagnóstico, sin embargo, la extensión extratiroidea y la presencia de ganglios afectos, que pesan mucho en toda clasificación TNM; en el caso de carcinoma tiroideo no parece demostrado que afecten al pronóstico del mismo.

Las guías de manejo del cáncer de tiroides publicadas por la asociación Americana de Tiroides (ATA) en la cual el estadiaje post operatorio esta recomendado no solo para establecer el riesgo de recurrencia y mortalidad, sino también para promover decisiones respecto a la necesidad de terapia adyuvante.

Bajo Riesgo

7. No hay metástasis locales o a distancia.
8. Resección total del tumor macroscópico
9. No hay invasión del tumor de los tejidos o estructuras locorregionales.
10. El tumor no tiene histología agresiva (por ejemplo, células altas, o carcinoma de célula nard columnar insular) o invasión vascular;
11. Si se da ¹³¹I, no hay captación de ¹³¹I fuera del lecho tiroideo en la primera exploración RAI todo el cuerpo después del tratamiento.

Riesgo Intermedio

12. Invasión microscópica del tumor en los tejidos blandos peritiroideos en cirugía inicial.
13. Metástasis en los ganglios linfáticos cervicales o ¹³¹I captación fuera del lecho tiroideo en el rastreo hecho después de la ablación de restos tiroideos.

14. Tumor con histología agresiva o invasión vascular.

Riesgo Elevado

15. Invasión tumoral macroscópica

16. Metástasis a distancia

17. Resección tumoral incompleta con enfermedad tumoral macroscópica.

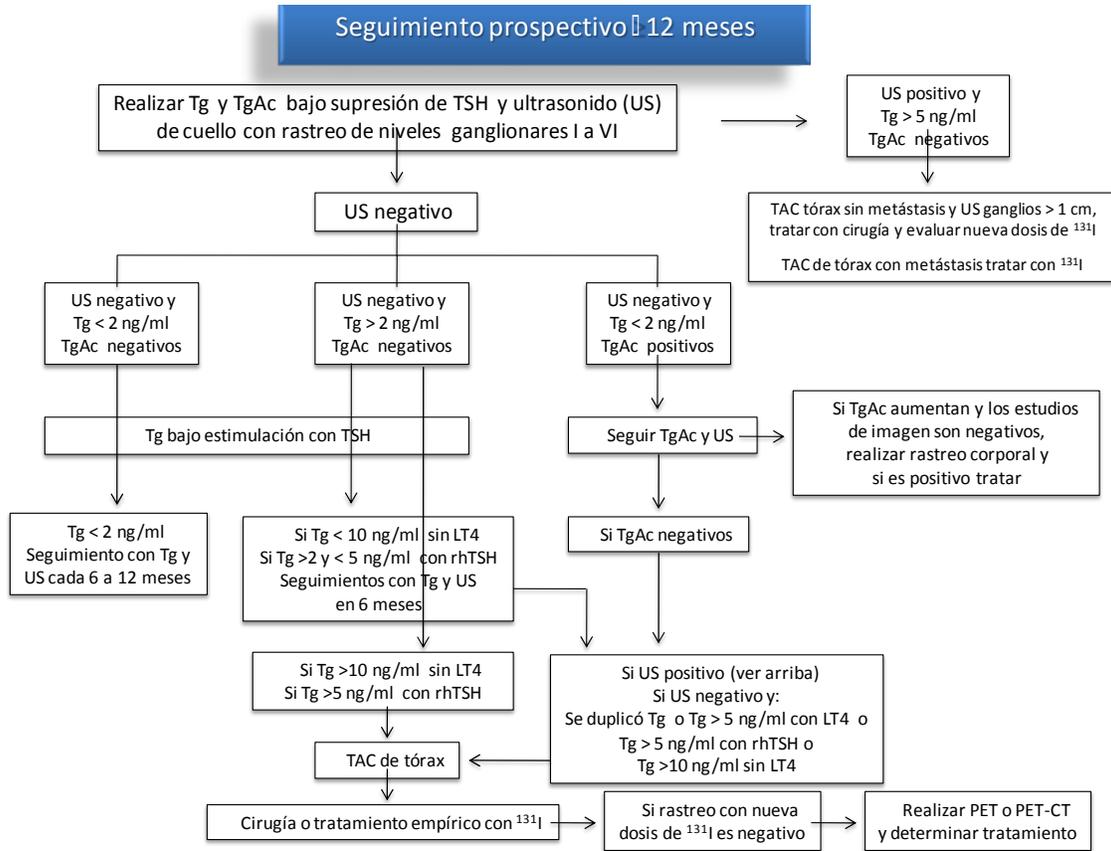


Figura 4. Matriz de seguimiento prospectivo del cáncer diferenciado de tiroides después del primer año de tratamiento
 Los criterios de la ATA 2009 para catalogar a los pacientes como libres de enfermedad son:

- 18. Ausencia de evidencia clínica del tumor.
- 19. Ausencia de evidencia de tumor en los métodos de imagen.
- 20. Tg indetectable durante la supresión con TSH y la estimulación ya sea con TSH-rh o con suspensión de levotiroxina en ausencia de anticuerpos anti-tiroglobulina.

Debe recordarse que el seguimiento prospectivo es de por vida y que si bien la presencia de recurrencias ocurre con mayor frecuencia en los primeros 10 años, éstas se pueden presentar también posteriormente.

Objetivo General:

Comparar niveles de tiroglobulina estimulada con TSHrh, USG de cuello y rastreo de tejido tiroideo con Iodo 131 en pacientes con diagnóstico de carcinoma epitelial de tiroides que se encuentran en seguimiento post tratamiento y su relación con recidivas de la enfermedad, como predictor de recurrencia.

Objetivos Específicos:

- Determinar niveles de tiroglobulina estimulada con tirotrópina recombinante (TSHrh) en mediciones consecutivas en pacientes con CDT y recurrencia comprobada de la enfermedad de la consulta externa H.R.L.A.L.M. y compararlos con los valores obtenidos en pacientes sin recurrencia.
- Obtención de imágenes por medio de rastreo corporal con utilización de Yodo (131)
- Obtención de imágenes por medio de USG de cuello
- Determinar la relación entre estas determinaciones en pacientes libres de enfermedad y pacientes con recidiva de la misma, y así determinar cual es mejor predictor de recurrencia.
- Especificar variables epidemiológicas como edad y sexo en los pacientes evaluados.

Material y Métodos

Se trata de un estudio transversal, analítico, en el que se estudiaron expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides en seguimiento hasta de 20 años posterior al diagnóstico que acudieron a la consulta externa del servicio de Endocrinología en Hospital Regional Lic. Adolfo López Máteos en el periodo comprendido entre septiembre 2014- a febrero 2015.

Se registraron las siguientes variables: edad, género, tipo de cáncer diferenciado de tiroides, subtipo histológico, tipo de tiroidectomía, presencia o ausencia de recurrencia, niveles tiroglobulina estimulada con TSH rH en dos determinaciones al inicio del seguimiento y última determinación registrada, niveles de anticuerpos antitiroglobulina, y resultado de rastreos corporales de salida.

Tipo de ensayo con el que se realizó la tiroglobulina (quimioluminiscencia y radioinmunoanálisis).

Se excluyeron pacientes con determinaciones de tiroglobulina incompletos, que no contaban con rastreo corporal de tejido tiroideo con I 131 y con expediente incompleto.

Análisis Estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de toda la población, analizándose los diferentes puntos de corte de tiroglobulina en pacientes con recurrencia y sin recurrencia en tablas de 2x2 para calcular la sensibilidad y especificidad de cada uno de los puntos de corte así como el valor predictivo positivo (VPP) y Valor predictivo negativo (VPN)

Mediante la prueba de Shapiro Wilk, a las variables que resultaron dentro de la normalidad se les realizó media y desviación estándar y las que no fueron normales se analizaron con mediana y rangos intercuartiles.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 70 pacientes en el estudio, habiéndose descartado 10 por no cumplir con criterios de inclusión.

De los 60 incluidos en el estudio 56 (93.3%) mujeres y 4 (6.67%) hombres, del total 13 (21.6%) con recurrencia del cáncer diferenciado de tiroides, y 47 (78.3) sin recurrencia. La mediana de edad se situó en 53 años. El tipo de cáncer de tiroides fue 57 (97%) pacientes con Ca papilar, 1 folicular (1%) y un caso (1%) con hallazgo patológico mixto. Al (98.3 %) 58 pacientes se les realizó tiroidectomía total, y 1 (1.69%) hemitiroidectomía, este último se descartó del análisis estadístico.

Tabla 1. Características de pacientes incluidos en el estudio:

Variable	Media	Desviación estándar	Mínimo-Máximo
Edad (años)	53.33	12.71	26-83
	Mediana	Rangos intercuartiles	Mínimo máximo
Primera medición de tiroglobulina	0.5	0.2-1	0.01-82.8
Segunda medición de tiroglubulina	0.225	0.2-1-50	0-177
Anticuerpos antitiroglobulina	5.75	5-8.5	0.7-4200
Años del diagnóstico	6	4-7	1-29

	N	Porcentaje (%)
Sexo	Femenino 56 Masculino 4	93.33 6.67
Diagnóstico Histopatológico	Papilar 58 Folicular 1	98.31 1.69
Cirugía Realizada	59 Tiroidectomía total	99.0
Rastreo Tejido Tiroideo	Positivo 19	31.67
Recurrencia	Positivo 13	21.67
Ultrasonido	Positivo 8	13.33

A la totalidad de la muestra se le realizó rastreo tejido tiroideo, del total, se reportó positividad en el estudio en 13 pacientes, de estos, 12 (63.16%) con recurrencia corroborada mediante PET SCAN y segunda determinación de tiroglobulina estimulada.

Tabla 2. Análisis de sensibilidad y especificidad en pacientes con recurrencia comprobada y rastreo tejido tiroideo.

		Rastreo Tejido Tiroideo		Total
		Si	No	
Recurrencia	Si	12 (63.16)	1	13
	No	7	40 (97.56)	47
	Total	19	41	60

Valor Predictivo Positivo	0.923	IC 95% (0.66-0.98)
Valor predictivo Negativo	0.851	IC 95% (0.72-0.96)

P: 0.00
Sensibilidad : 63.1%
Especificidad: 97.5%

-Se realizo ultrasonido de cuello en los pacientes, resultando positivo en 8 individuos correspondiendo al 100% de resultados positivos arrojando sensibilidad del 100% y especificidad del 90.3%

Tabla 3. Análisis de sensibilidad y especificidad en pacientes con recurrencia comprobada y rastreo ultrasonográfico

		Ultrasonido		Total
		Si	No	
Recurrencia	Si	8 (100)	5	13
	No	0	47 (90.38)	47
	Total	8	52	60

Valor Predictivo Positivo	0.61	IC 95% (0.35-0.82)
Valor Predictivo Negativo	0.98	IC 95% (0.90-0.99)

P: 0.00
Sensibilidad 100%
Especificidad 90.3%

-Se realizaron determinaciones seriadas de tiroglobulina estimulada, de los resultados obtenidos de los pacientes con positividad; el 100% se corroboró recurrencia de la enfermedad, por el contrario de los pacientes con niveles óptimos iniciales que fueron 55, posteriormente en 8 pacientes se corroboró recurrencia de enfermedad.

Tabla 4. Análisis de sensibilidad y especificidad entre pacientes con recurrencia comprobada y elevación tiroglobulina estimulada.

		Tiroglobulina		Total
		Si	No	
Recurrencia	Si	5 (100)	8	13
	No	0	47 (85.45)	47
	Total	5	55	60

Valor Predictivo Positivo	0.38	IC 95% (0.17-0.64)
Valor Predictivo Negativo	0.98	IC 95 % (0.90-0.99)

P: 0.00
Sensibilidad 100%
Especificidad: 85.4%

DISCUSION

El pronóstico de los pacientes tiroidectomizados por cáncer papilar de tiroides generalmente es bueno, sin embargo la enfermedad persistente o recurrente no es poco común. La tiroglobulina en conjunto con el ultrasonido de cuello tienen en combinación la mejor sensibilidad y especificidad para identificar la enfermedad persistente o recurrente.

Cuando la cantidad de tejido maligno es pequeña, los niveles de tiroglobulina basal bajo el tratamiento supresivo con levotiroxina pueden ser indetectables, por lo que la eficacia diagnóstica de la tiroglobulina mejora con la estimulación ya sea mediante inyección de tirotropina o mediante supresión de dosis de levotiroxina. El principal dilema en pacientes en seguimiento radica en el contexto de elevación de niveles de tiroglobulina con rastreo de tejido tiroideo negativo.

El rastreo con Iodo 131 se ha venido utilizando como estudio de imagen inicial para seguimiento de pacientes post tratamiento en muchas instituciones . Se ha evidenciado que el seguimiento con rastreo corporal total con I131 durante el primer año de seguimiento no tiene impacto diagnóstico, se caracteriza por tener una especificidad elevada aproximadamente del 99% con una sensibilidad relativamente baja 50% a 70%, sólo alrededor de tres cuartas partes de las recurrencias y metástasis acumulan Iodo radioactivo en el rastreo, existiendo grandes variaciones dependiendo de las dosis de Yodo 131 administradas, así como la desdiferenciación del tejido tiroideo posterior al tratamiento con disminución de la captación de Iodo, por lo que este es otro factor a tomar en cuenta. Coincidiendo esto con los hallazgos arrojados en la muestra obtenida de nuestra población con sensibilidad de 63% y especificidad del 97%.

Tomando en cuenta las cifras anteriores las opciones en estudios de imagen más utilizadas hasta el momento ha sido el PET SCAN, en nuestra muestra los pacientes que resultaron con recurrencia fueron sometidos a este estudio arrojando positividad en la totalidad de los mismos, en estudios realizados La utilidad clínica en la localización de tumores con rastreo con Iodo negativo se ha evidenciado una sensibilidad comunicada de 71% a 94%, valor predictivo positivo de 83% a 92%, especificidad de 25% a 90%, y el valor predictivo negativo de 93%.

Andrea Frasoldati M.D. y cols en un estudio realizado en 493 pacientes con diagnóstico de cáncer epitelial de tiroides compararon niveles de tiroglobulina, ultrasonido de cuello y rastreo corporal de tejido tiroideo. La sensibilidad de las pruebas tradicionales, es decir, el suero de Tg y rastreo corporal, en la detección de recurrencias a nivel de cuello mostraron niveles séricos de Tg no correspondientes a cortes usuales correspondientes a recurrencia, y la captación de tejido tiroideo en cuello fue negativo en aproximadamente 43% de los pacientes con recurrencias, en conclusión el ultrasonido de cuello mostró la mayor sensibilidad en cuanto a pruebas de recurrencia se refiere, sin embargo esta técnica cuenta con la desventaja de ser operador dependiente, por lo que debe de apoyarse con determinaciones séricas de tiroglobulina estimulada .(20)

Después de la ablación tiroidea total, la sensibilidad de la tiroglobulina basal es de 80-100% y estas cifras pueden mejorar cuando existe estimulación ya sea por suspensión de levotiroxina o en el caso de este estudio con estimulación con TSH rh arrojando sensibilidad del 100% y especificidad del 85%. Richard J. Robbins y Cols en un estudio donde incluyeron a 259 pacientes compararon la utilidad de la tiroglobulina estimulada con TSH recombinante y con suspensión de levotiroxina para predecir recurrencia; se encontró que la tiroglobulina estimulada con TSH-rh tenía una sensibilidad de 86%, especificidad de 82% y un valor predictivo positivo de 87% y un valor predictivo negativo del 80%. La sensibilidad de nuestro estudio resultó superior, arrojando valores predictivos tanto positivos como negativos dentro del intervalo de confianza.

CONCLUSIONES

- El seguimiento de pacientes con diagnóstico de cáncer epitelial de tiroides de tipo papilar o folicular es fundamental ya que se han visto casos de recidiva muchos años después del tratamiento.
- El pilar fundamental en el seguimiento continua siendo la determinación de tiroglobulina junto con la realización de ultrasonido de cuello.
- La tiroglobulina estimulada mediante supresión hormonal o dosis de tirotropina recombinante sugieren mayor especificidad, siendo esta última la que conlleva mayores ventajas con menos sintomatología asociada.
- No se justifica la realización de rastreo tejido tiroideo con Iodo 131 en pacientes en seguimiento de manera rutinaria ya que la evidencia no arrojó mayor ventaja con respecto al algoritmo de seguimiento convencional.
- La realización injustificada de rastreos de tejido tiroideo en pacientes con diagnóstico de cáncer tiroideo papilar o folicular en seguimiento conlleva gastos innecesarios para las instituciones.

REFERENCIAS

1. Granados et al, Cancer diferenciado de la Tiroides: Aspectos Generales. *Cancerología* 4 (2009): 65-71
2. Dirección General de Epidemiología. Secretaria de Salud. Registro histopatológico de las Neoplasias Malignas en México: Mortalidad y Morbilidad 2002.
3. Segev DL, Umbrich C, Zeiger MA. Molecular Pathogenesis of thyroid cancer. *Surg Oncol* 2003; 12:69-90.
4. Flores Ortega Ashanti, Rivera Lopez Emmanuel, Guillen Gonzalez Miguel Angel, Vergara López Alma. Cancer de Tiroides: Revisión de casos CMN 20 de Noviembre. *Revista Endocrinología y Nutrición* 2010;18:11-17.
5. Guía Clínica para el Diagnostico y Tratamiento del Cáncer Diferenciado de Tiroides Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología.
6. Cooper D, Doherty G, Haugen B, Kloos R, et al. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for patients with Thyroid Nodules and differentiated Thyroid Cancer. *THYROID* 2009; 19(11):1167-217.
7. AACE/AME Task Force on Thyroid Nodules. Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract* 2006;12:63-102.
8. E. Alvarez García. Determinación de Tiroglobulina. *Endocrinol Nutr.* 2005;52 (Supk1):40-44.
9. *Rev. Med. Rosario* 76:58-65, 2010 Seguimiento de pacientes con cancer diferenciado de tiroides en Rosario: Estudio Retrospectivo.
10. Pasqualino Malandrino, Adele Latina, Salvatore Marescalco. Risk Adapted Management of Differentiated Thyroid Cancer Assesed by a Sensitive Measurement of Basal Serum Thyroglobulin, *J Clin Endocrinol Metab*, June 2011, 96 (6): 1703-1709.
11. Nádenson PW, Braverman LE, Mazzaferri EL, et al. Comparison of administration of recombinant human thyrotropin with withdrawal of thyroid hormone for radioactive iodine scanning in patients with thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1997; 337:888-896.
12. Richard J. Robbins y cols. Preparation by recombinant human thyrotropin or thyroid hormone withdrawal is comparable for the detection of residual differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:619-625.
13. Haugen BR, Pacini F, Reiners C, et al. A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3877-3885.
14. Caileux AF, Baudin E, Travagli JP et al. Is diagnostic Iodine 131 scanning useful after total thyroid ablation for differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol METAB* 2000; 85: 175-178
15. Pacini F, Capezzone M, Elisei R, Ceccarelli C, Taddei D, Pinchera A et al. Diagnostic 131-Iodine whole body scan may be avoided in thyroid cancer patients who have undetectable stimulated serum Tg level after initial treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1499-1501.
16. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours. 2005
17. Pacini F, Lippi F, Formica N, et al. Therapeutic doses of iodine-131 reveal undiagnosed metastases in thyroid cancer patients with detectable serum thyroglobulin levels. *J Nucl Med* 1987; 28:1888.
18. Schlumberger M, Arcangioli O, Piekarski JD, et al. Detection and treatment of lung metastases of differentiated thyroid carcinoma in patients with normal chest X-rays. *J Nucl Med* 1988; 29:1790.
19. Koh JM, Kim ES, Ryu JS, et al. Effects of therapeutic doses of 131I in thyroid papillary carcinoma patients with elevated thyroglobulin level and negative 131I whole-body scan: comparative study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 58:421.
20. Neck Recurrences from Thyroid Carcinoma/Frasoldati et al. American Cancer Society. June 20–23, 2001.