



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO
SEPÚLVEDA"
SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA**

RELACIÓN ENTRE ANTICUERPOS ANTI-TIROGLOBULINA SÉRICOS
Y TIROGLOBULINA EN GANGLIO EN PACIENTES CON SOSPECHA
DE RECURRENCIA GANGLIONAR CERVICAL DE CARCINOMA
DIFERENCIADO DE TIROIDES

TESIS

QUE PARA OBTENER EL:
TÍTULO DE ESPECIALISTA

EN:
ENDOCRINOLOGÍA

PRESENTA:
JAIME JOSE VIRGEN SALAZAR

TUTORES DE TESIS
DRA. IRMA HERNANDEZ GARCIA
D EN C. LOURDES JOSEFINA BALCAZAR HERNANDEZ
DR. ALEX FRANCISCO HERNANDEZ MARTINEZ

Facultad de Medicina



CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX, FEBRERO 2024



Universidad Nacional
Autónoma de México

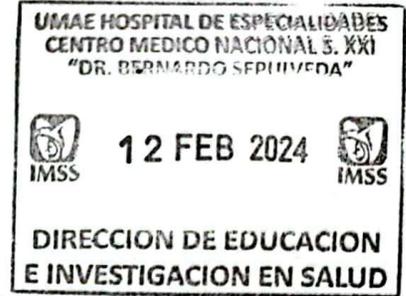


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.



A handwritten signature in blue ink, appearing to be "Victoria Mendoza Zubieta".

DRA. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA
JEFA DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI

A handwritten signature in blue ink, appearing to be "Guadalupe Vargas Ortega".

DRA. GUADALUPE VARGAS ORTEGA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN ENDOCRINOLOGÍA

A handwritten signature in blue ink, appearing to be "Irma Hernández García".

DRA. IRMA HERNANDEZ GARCÍA
TUTOR PRINCIPAL
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI

Datos del Alumno	
Apellido paterno	Virgen
Apellido materno	Salazar
Nombre (s)	Jaime José
Matrícula	991448793
Universidad:	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad:	Facultad de Medicina
Especialidad:	Curso de especialización en endocrinología
No. De Cuenta:	522234051
Correo electrónico	Jase_1860@hotmail.com
Tutores de tesis	
Apellido paterno	Hernández
Apellido materno	García
Nombre (s)	Irma
Correo electrónico	irmahernandezg@yahoo.com
Matrícula	10456708
	Hospital de Especialidades CMN SXXI, Servicio de Endocrinología, Av. Cuauhtémoc 330, 4to piso, México D.F., CP. 06700, Tel: (55) 56276900 ext 21551.
Apellido paterno	Balcázar
Apellido materno	Hernández
Nombre (s)	Lourdes Josefina
Correo electrónico	ludab_2@hotmail.com
Matrícula	98385549
	Hospital de Especialidades CMN SXXI, Servicio de Endocrinología, Av. Cuauhtémoc 330, 4to piso, México D.F., CP. 06700, Tel: (55) 56276900 ext 21551.
Apellido paterno	Hernández
Apellido materno	Martínez
Nombre (s)	Alex Francisco
Correo electrónico	alexfernandezm@gmail.com
Matrícula	10957979
	Hospital de Especialidades CMN SXXI, Servicio de Endocrinología, Av. Cuauhtémoc 330, 4to piso, México D.F., CP. 06700, Tel: (55) 56276900 ext 21551.
Datos de la Tesis	
Título	Relación entre anticuerpos anti-tiroglobulina séricos y tiroglobulina en ganglio en pacientes con sospecha de recurrencia ganglionar cervical de carcinoma diferenciado de tiroides.
No. De Páginas	44
Año	2024
No. de registro	R-2023-3601-227.

ÍNDICE

TÍTULO	Página
Resumen	5
Antecedentes	6
Planteamiento del problema	20
Justificación	21
Pregunta de Investigación	21
Hipótesis de Investigación	22
Objetivos	22
Material y métodos	22
Criterios de inclusión/exclusión/eliminación	23
Descripción de variables	24
Metodología	27
Análisis estadístico	29
Cálculo de la muestra	29
Factibilidad	29
Aspectos éticos	30
Resultados	31
Discusión	33
Conclusiones	35
Referencias bibliográficas	36

RESUMEN

Título: Relación entre anticuerpos anti-tiroglobulina séricos y tiroglobulina en ganglio en pacientes con sospecha de recurrencia ganglionar cervical de carcinoma diferenciado de tiroides.

Antecedentes: El cáncer diferenciado de tiroides (CDT) es el cáncer endocrinológico más frecuente. La cirugía en combinación con ^{131}I otorga tasas de supervivencia a 10 años >90%. Sin embargo, el 20% de los pacientes desarrollará recurrencia, siendo los ganglios linfáticos el principal sitio de presentación. El seguimiento de esta enfermedad se realiza con la medición de tiroglobulina (Tg), anticuerpos anti-tiroglobulina (Ac anti-Tg) y ultrasonido (USG) de cuello. En pacientes que cuentan con hallazgos sugestivos de actividad estructural se recomienda la realización de biopsia con aspiración de aguja fina (BAAF) para citología y determinación de Tg en el lavado del aspirado como confirmación diagnóstica. Se conoce que entre 20 a 30% de los pacientes con CDT presentan Ac. anti-Tg, lo que subestima el valor de Tg sérica en la mayoría de los ensayos. Actualmente existe controversia si este fenómeno se encuentra también presente en las determinaciones en lavado de aspirado de ganglionar que pueda afectar su efectividad diagnóstica.

Objetivos: Relacionar las concentraciones de Ac anti-Tg séricos con las de Tg ganglionar en pacientes con CDT con sospecha de recurrencia ganglionar cervical.

Material y métodos: Estudio clínico, observacional, retrospectivo en pacientes adultos de la clínica de cáncer de tiroides del Hospital de Especialidades del C.M.N siglo XXI.

Resultados: Se recabaron 68 muestras de Tg ganglionar de pacientes con CDT que en su seguimiento postquirúrgico presentaron linfadenopatía cervical sospechosa de metástasis. El 85.3% fueron mujeres, con una mediana de edad de 58 años (RIC 38.3-68.8). El tipo de cáncer identificado fue papilar en el 100% de los casos y presentaban un subtipo clásico predominante (69.1%). No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre las concentraciones de Ac anti-Tg y la Tg ganglionar [(r=0.035); p=0.77].

Conclusiones: Los Ac anti-Tg no se asocian con la medición de Tg ganglionar en pacientes con CDT y sospecha de recurrencia en ganglios cervicales, lo que representa una herramienta diagnóstica útil en la detección de actividad tumoral.

ANTECEDENTES

La quinta edición de la Clasificación de tumores endocrinos y neuroendocrinos de la OMS 2022 considera dentro de sus categorías a las neoplasias derivadas de células foliculares (1) donde el principal grupo, por su alta frecuencia, son los carcinomas papilares y foliculares de tiroides (CDT) que pueden presentar un espectro clínico variable que va desde un microcarcinoma asintomático e indolente, hasta una enfermedad invasora, agresiva y metastásica (2).

***EPIDEMIOLOGIA:**

El cáncer de tiroides, aunque es el cáncer de presentación en estructura glandular más frecuente, es menos común en comparación con otras neoplasias malignas, representando solo 1 al 3% de ellas (3). De acuerdo a GLOBOCAN 2020 su incidencia es alta (9° lugar) con 586 202 casos, contrastada con su baja mortalidad (24° lugar) de 43 646 defunciones para una prevalencia mundial de 1 984 927 (4).

En los últimos años se ha reportado un aumento de sus tasas de incidencia las cuales se han triplicado entre 1975 a 2013, esto representa una tendencia de aumento mayor que cualquier otro tipo de carcinoma (5).

***PATOGENESIS:**

Se ha descrito en la patogenia molecular de la mayoría de los CDT la desregulación de vías de señalización de la proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK) a través de mutaciones de los genes BRAF y RAS o fusiones de genes de RET/PTC y TRK en carcinoma papilar de tiroides (CPT); mientras que la activación de la fosfatidilinositol-3 quinasa (PI3K)/AKT por mutaciones en RAS, PIK3CA y AKT1 conllevan a la formación de carcinoma folicular de tiroides (CFT) (6).

El cáncer de tiroides se clasifica en 3 categorías histológicas que incluyen: CDT (papilar, folicular, oncocítico), medular y no diferenciado (anaplásico). El CDT, surge de células epiteliales foliculares que conservan la capacidad de producir Tg y de concentrar yodo (7).

Las dos características morfológicas del CPT son la formación de papilas (tallo fibrovascular central cubierto por un revestimiento epitelial neoplásico) y los cambios nucleares (contorno nuclear irregular, aclaramiento de cromatina con marginación periférica, lo que da lugar a lo que la literatura anglosajona ha descrito como “núcleos en ojos de Anita la huerfanita”) (8).

Se ha identificado que el 50% de los casos de CPT corresponden a su forma "clásica", mientras que el restante son subtipos, los cuales presentan características nucleares y citológicas en común pero hallazgos histopatológicos particulares. Entre los subtipos de CPT el folicular es el de mayor frecuencia (9-22.5%), presentando tasas de recurrencia más altas pero un comportamiento menos agresivo en términos de incidencia de metástasis local o a distancia y supervivencia similar a la forma clásica; mientras que los subtipos agresivos lo conforman los de células altas, columnares, sólido y en tachuela (9).

El cáncer folicular de tiroides es también un tumor del epitelio folicular, son células cuboidales que tienen propiedades invasivas capsulares y vasculares (10).

*CUADRO CLINICO:

El diagnóstico suele presentarse tras el descubrimiento de nódulos tiroideos incidentales en estudios de imagen (49% de los casos) principalmente en ultrasonido. La mayoría de estos pacientes no presentan síntomas en el momento del diagnóstico inicial ya que presentan un tamaño <1cm (73%) (11).

En pacientes con CPT, la metástasis a ganglios linfáticos cervicales está presente en el momento del diagnóstico en promedio del 50%, aunque varía considerando el método diagnóstico: la enfermedad palpable se encuentra en 5 a 10% de los casos, la ecografía detecta su presencia en un 30%, mientras que el examen histopatológico de rutina lo hará en 20 a 50%. Métodos como la reacción en cadena de polimerasa pueden detectar enfermedad oculta en forma de metástasis ganglionar microscópica hasta en 90% de pacientes (12). La diseminación a distancia se presenta en <5% de los casos, de los cuales el 26,3% presenta involucro multiorgánico. Los sitios metastásicos a distancia más comunes son pulmón (53,4%), hueso (28,1%), hígado (8,3%) y cerebro (4,7%) (13).

En pacientes con CDT, las metástasis a distancia son más comunes que las linfáticas encontrándose hasta en el 26% de los pacientes, de ellos solo el 2 % involucra ganglios linfáticos debido a que su ruta de diseminación es de predominio hematológica, comprometiendo pulmón en un 20.8%, hueso 10.5%, hígado 1.5% y cerebro 1.3% (14).

***TRATAMIENTO:**

La cirugía de tiroides representa la terapia de primera línea para los pacientes con CDT. La tiroidectomía total (TT) abierta es la intervención principal recomendada por la Asociación Americana de la Tiroides (ATA) en 2015. La complementación de una hemitiroidectomía inicial está indicada en aquellos pacientes en los que en el examen anatomopatológico final de una cirugía por nódulo tiroideo se encuentra un CDT >1 cm, recomendado su realización en los siguientes 6 meses. Solo los cánceres uninodulares encapsulados pueden tratarse con hemitiroidectomía sin comprometer el desenlace (15). Las dos complicaciones tempranas más comunes de la cirugía de tiroides son la hipocalcemia (20-30%) y la lesión del nervio laríngeo recurrente (5-11%) (16).

De manera adicional al tratamiento quirúrgico se recomienda la terapia adyuvante con yodo radiactivo (RAI). Su uso se basa en la capacidad única de las células tiroideas para concentrar yodo a través de la actividad del simportador de yoduro de sodio expresado en su membrana. Los dos isótopos más utilizados en el cáncer de tiroides son ¹²³I (rayos gamma) empleado para diagnóstico y ¹³¹I (rayos beta), empleado para ablación. Las partículas beta se encuentran cargadas de energía que les permite penetrar los tejidos tumorales de 2 a 5 mm resultando en lesión del ADN con daño que condiciona muerte celular (apoptosis). Debido a que las células tumorales carecen de formas eficientes de reparación de ADN son más susceptibles a los efectos de la radiación ionizante que los tejidos normales (17). El tratamiento se puede utilizar como una modalidad adyuvante para la tiroidectomía y una terapia primaria para tratar metástasis a distancia. Generalmente se realiza de 4 a 12 semanas después de la tiroidectomía (18).

Las guías de la ATA 2009 consideraban que una administración de 100-200mCi de ¹³¹I podría emplearse como terapia adyuvante (19), mientras que en su actualización de 2015 menciona reportes de discrepancias respecto a si pueden emplearse dosis menores en pacientes con bajo riesgo, recomendando continuar la administración de las dosis altas antes mencionadas en pacientes con riesgo intermedio o alto. Las dosis acumuladas de ¹³¹I superiores a 600 mCi están asociadas con un mayor riesgo de desarrollo de otros cánceres incluida leucemia (20).

Posterior a la ablación se realiza un rastreo corporal total y de acuerdo a resultados se estadifica el riesgo de recurrencia inicial y de mortalidad de la enfermedad (18).

La levotiroxina se administra a pacientes con CDT tratado no solo para restaurar el eutiroidismo sino también para suprimir la producción de hormona estimulante de la tiroides (TSH) porque se considera un factor promotor de crecimiento de las células foliculares tumorales. Las pruebas de función tiroidea se monitorizan de manera periódica para ajustar la dosis de levotiroxina que logre una adecuada supresión (21).

*PRONOSTICO

El pronóstico de la enfermedad es generalmente bueno y la mayoría de los pacientes sobreviven al menos diez años (>90%) (22). En el contexto de enfermedad avanzada la base de datos de vigilancia, epidemiología y resultados finales (SEER) informa tasas de supervivencia a 5 años del 76% para CPT y el 64% para CFT con metástasis a distancia (23).

*RECURRENCIA DE LA ENFERMEDAD.

Las pautas más recientes de la ATA (2015) definen el "estado libre de enfermedad" en CDT de la siguiente manera: sin evidencia clínica de tumor, sin evidencia de tumor mediante imágenes RAI y/o ecografía del cuello y Tg no estimulada <0,2 ng/mL o estimulada <1 ng/ml en ausencia de Ac anti-Tg que interfieran (20).

La presencia de Tg positiva, concentraciones persistentes/crecientes de Ac anti-Tg o aparición de enfermedad estructural dentro de 6-12 meses después del tratamiento inicial define enfermedad recurrente (24), la cual puede desarrollarse aproximadamente en 20% de los pacientes en un periodo que puede comprender de 6 meses hasta décadas (25).

El modelo escalonado de metástasis representa eventos en los que las células cancerosas se vuelven cada vez más agresivas y adquieren la capacidad de invadir otras estructuras. El proceso implica la transición de epitelial a mesenquimal, donde células diferenciadas obtienen funciones de células primitivas que pueden otorgar características de células madre (26). Esta teoría considera la metástasis a distancia como un evento tardío. Sin embargo, ha quedado claro que este proceso puede ocurrir temprano en la "vida" de un cáncer permitiéndole permanecer estable en sitios distantes (latencia metastásica). Esto puede condicionar enfermedad residual mínima después de un tratamiento aparentemente exitoso del tumor primario como lo es en el CDT (27).

La recurrencia en CDT puede ocurrir en tres formas: 1) metástasis a distancia, 2) recurrencia local "verdadera" (lecho quirúrgico/pared traqueal) y 3) enfermedad dentro de los ganglios linfáticos (LNM). Se estima que el 90% de recidivas de la enfermedad en CPT se presenta en los ganglios linfáticos cervicales (28) identificándose la siguiente distribución: nivel I (1 %), nivel II (12 %), nivel III (18 %), nivel IV (18 %), nivel V (17 %), nivel VI (32 %), nivel VII (2 %) (29).

En un inicio se pensaba que la afectación de los ganglios linfáticos no afectaba la supervivencia (14). Actualmente se ha demostrado que en ciertos grupos poblacionales esto no es así: Han (2018) publicó un estudio de supervivencia a 5 años después de una recurrencia de CDT encontrando que en pacientes >45 años fue de 61% (30).

La escisión quirúrgica se recomienda como primera opción de tratamiento, pero se asocia con un riesgo de complicaciones (hipoparatiroidismo permanente o lesión del nervio laríngeo recurrente). En el 72% de los casos quedarán estructuralmente libres de enfermedad, aunque un 40% presentará una recaída adicional (31).

Otras opciones de tratamiento incluyen la terapia con etanol o ablación por radiofrecuencia (RFA) para la recidiva local, la terapia adyuvante con yodo radiactivo (RAI) para las lesiones ávidas de yodo, la radioterapia de haz externo (EBRTx) y los inhibidores de tirosina cinasa para la enfermedad metastásica refractaria a RAI o progresiva (20).

*MODELOS PREDICTIVOS DE RECURRENCIA Y PRONÓSTICO.

El comportamiento distinto de la enfermedad en los pacientes permitió identificar factores de riesgo que se asociaban a empeoramiento del pronóstico, generándose sistemas de estratificación para seleccionar los casos con necesidad de un tratamiento quirúrgico y adyuvante más agresivo de aquellos con bajo riesgo que lo evitarían (32).

Actualmente las guías de la ATA 2015 considera 3 grupos de riesgo de recurrencia:

A) Alto riesgo: extensión extratiroidea macroscópica, resección tumoral incompleta, metástasis a distancia o ganglio linfático >3 cm; tienen un riesgo de recurrencia >20% (Meta de TSH <0.1mU/L).

B) Riesgo intermedio: histología agresiva (células altas, hobnail, esclerosante), invasión vascular o >5 ganglios linfáticos afectados (0,2 a 3 cm); tienen riesgo de recurrencia >5-20% (Meta de TSH: 0.1-0.5mU/L).

C) Bajo riesgo: aquellos con CDT intra-tiroideo, ≤5 micro metástasis en ganglios linfáticos (<0,2 cm); Tienen riesgo de recurrencia <5%. (Meta de TSH 0,5-2 mUI/L) (33).

Aunque inicialmente la utilidad clínica de la clasificación de riesgo de la ATA era indiscutible, este modelo proveía una estimación de riesgo estática y un funcionamiento subóptimo de las predicciones a largo plazo. Esto llevó a la generación de un nuevo modelo que surge a partir de información obtenida del curso de la enfermedad, con una estratificación dinámica (introducido por Tuttle y modificado por Vaisman) que considera: histopatología, extensión del tumor, tratamiento, terapia adyuvante y seguimiento.

Su desventaja es ser aplicable solo al CDT en contraparte de la clasificación de riesgo inicial que se usa en cáncer en edad pediátrica, anaplásico o medular. La clasificación dinámica considera los siguientes grupos de respuesta:

- 1.- Excelente: Tg <0.2ng/mL o Tg estimulada por TSH <1ng/mL sin Ac anti-Tg ni hallazgos anormales en USG. Riesgo de recurrencia <4%.
 - 2.- Indeterminada: Tg >0.2 pero <1ng/mL o Tg estimulada >1 pero <10ng/mL o Ac anti Tg estables o en descenso con USG sin anormalidad. Riesgo recurrencia 15-20%.
 - 3.- Bioquímica incompleta: Tg >1ng/mL o Tg estimulada >10ng/mL o aumento de Ac anti Tg sin USG anormal. Riesgo de recurrencia 20%.
 - 4.- Estructural incompleta: Hallazgos anormales de imagen. Riesgo de recurrencia >100%.
- Esta clasificación debe realizarse entre 6 y 18 meses después del primer tratamiento, y debe basarse predominantemente en Tg sérica, Ac. anti-Tg y ultrasonido (USG) (34).

*HERRAMIENTAS EN EL SEGUIMIENTO DEL CDT.

La Tg es una proteína sintetizada específicamente por la tiroides y constituye el apoyo para la producción de las hormonas tiroideas: tiroxina (T4) y triyodotironina (T3). Es una glicoproteína dimérica de 660 kDa, con dos subunidades idénticas codificadas por un único ARNm. Es sintetizada por el tirocito y madurada por yodación de residuos tirosina. Tiene una vida media de 65 h y su nivel es proporcional al volumen de tejido tiroideo, en el cuerpo a una tasa de 1 ng/ml por cada g de masa tiroidea (35).

Nuestra unidad médica cuenta con el analito COBAS 602e de ROCHE. Emplea un método de inmunoensayo tipo sándwich y presenta un rango de medición de 0.2-5000 ng/mL de manera automatizada, pudiendo obtenerse mediciones mayores con dilución manual (36). La determinación de Tg es importante en el seguimiento postoperatorio de los pacientes con CDT ya que la tiroides es la única fuente conocida de producción, por lo que su concentración será baja o indetectable después del tratamiento (puede tomar casi un mes). Es por ello que su presencia y aumento significativo se interpreta como signo de recurrencia (37).

La medición se puede realizar durante la terapia con hormona tiroidea (con ensayos con sensibilidad de 0.1 ng/mL) o después de la estimulación con TSH (en ensayos clásicos con sensibilidad de 1 ng/mL).

Los pacientes con tratamiento quirúrgico y yodo presenten después de unos meses concentraciones de Tg no estimulada <0.2 ng/mL o con estimulación de TSH <1 ng/mL. Con un valor predictivo negativo de una determinación indetectable de Tg cercano al 100% (38).

Los Ac Anti-Tg, fueron los primeros anticuerpos encontrados en pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune. Se considera IgG, aunque algunos son IgA. Pueden unirse a células inmunitarias y antígenas con o sin destrucción. El daño a la glándula tiroidea y la cantidad de yodo en dieta inducen cambios estructurales en la Tg lo que conduce a la producción de anticuerpos. Los pacientes con CDT tienen una prevalencia duplicada respecto a población general (25% vs 10%). Sus concentraciones pueden aumentar transitoriamente en el posoperatorio como una aparente reacción inmunitaria a las partículas tisulares liberadas después de la cirugía, así como a la RAI, para posteriormente desaparecer progresivamente en una mediana de tiempo de 3 años (39).

Se ha demostrado que los Ac anti-Tg responden a la Tg circulante, ya que sus concentraciones crecientes pueden ser indicativos de recurrencia, mientras que el descenso puede estar asociada con una reducción de la carga tumoral (40). La presencia de Ac anti-Tg causa interferencia en la medición de Tg sérica por lo que se deben de realizar de manera conjunta (20).

El analito empleado en nuestra unidad es COBAS 602e (ROCHE), con determinación mediante IMA (quimioluminiscencia) con sensibilidad funcional del ensayo <10 y límite de detección de 500 UI/mL (41).

El ultrasonido (USG) se considera el método de imagen ideal para evaluar recurrencia loco-regional en CDT, con una sensibilidad superior al rastreo corporal total con ^{131}I (94,1% vs 56,8%) (42). Sin embargo, existen cambios anatómicos y ultrasonográficos posteriores al tratamiento que dificultan su interpretación tanto en lecho tiroideo (inflamación, proliferación de tejido conectivo, desplazamiento muscular) como en cadenas ganglionares (hiperplasia linfóide) que pueden confundirse con infiltración (43).

Las guías de la asociación europea identifican grupos de características que se pueden utilizar para distinguir hallazgos con sospecha de recurrencia:

-Normal: hilio preservado, forma ovoide y tamaño normal. Vascularización hiliar o ausente.

-Indeterminado: ausencia de un hilio y al menos una características como forma redonda (VPP 63%), eje corto aumentado ≥ 8 mm (nivel II) y ≥ 5 mm (niveles III y IV), aumento de la vascularización central.

-Sospechoso: (Al menos una de estas características) Microcalcificaciones (VPP 88–100%), Aspecto parcialmente quístico (VPP 77–100%), Aumento de la vascularización periférica o difusa (VPP 77-80%) (44).

*ABORDAJE DIAGNÓSTICO DE METÁSTASIS GANGLIONAR: TG GANGLIONAR.

A pesar de que el USG es una herramienta precisa en la identificación de ganglios metastásicos, ningún hallazgo sospechoso es suficientemente específico para establecer involucro estructural, por lo que las linfadenopatías benignas son extremadamente frecuentes (45). La sensibilidad reportada para la predicción de metástasis en CPT va desde 30 a 93% mientras que la especificidad es de 80-86% (20).

La ATA 2015 considera que la citología mediante aspirado con aguja fina (BAAF) apoyada con USG se encuentra indicada en ganglios linfáticos mayores a ≥ 8 –10 mm en su diámetro menor (20). Sin embargo, esta técnica puede no identificar metástasis en una proporción significativa de pacientes (hasta un 20%) (46). La características citológicas asociadas a malignidad son: células en grupo o capas, núcleos pálidos, inclusiones intranucleares, cuerpos de psamoma. Sin embargo, éstas pueden ser difíciles de encontrar, un 5 al 10% de los resultados no son diagnósticos y del 6 al 8% tienen una tasa de resultados falsos negativos (47). Un metaanálisis de 38 artículos otorga una sensibilidad a este procedimiento de 80% para diagnóstico de metástasis ganglionar de CDT (48).

En 1992 fue publicado por Pacini un estudio de la factibilidad de la determinación de Tg en lavado de aspirado de BAAF para el diagnóstico diferencial de los ganglios cervicales de etiología incierta. Se basó en la fisiología demostrada de que la tiroides es la única fuente de producción de Tg y que esta podía almacenarse en ganglios linfáticos (49).

En aquellos pacientes con antecedentes de CDT y que presentaban concentraciones de Tg se encontraron presentes metástasis de origen tiroideo (50).

Actualmente se considera que la medición de Tg ganglionar tienen tasas de sensibilidad del 93% y de especificidad del 95% (51). Aunque existen variaciones respecto a los puntos de corte diagnósticos que pueden ir de 1 a 227 ng/mL (52). ATA 2015 considera que la concentración de Tg en aspirado >10 ng/mL es altamente sospechosa de metástasis, mientras que los valores entre 1 y 10 ng/mL recomienda comparar las concentraciones del aspirado con los séricos (20).

La combinación de la determinación de Tg ganglionar con la citología BAAF muestra un poder diagnóstico superior (sensibilidad del 98%, especificidad del 94%) cuando se comparan a los métodos por separado (52) e incluso presentan una correlación en el 95% de los casos con un punto de corte de 1ng/mL (53).

Los pacientes con ganglios no sospechosos o pequeños (<8-10mm) pueden ser monitorizados con ultrasonido ya que tienden a permanecer estables: en un estudio, seguimiento a 3.5 años, 20% de los pacientes presentó crecimiento >3mm, 9% creció >5mm y un 14% remitió, sin asociarse a invasión local o aumento de mortalidad (54).

*INTERFERENCIA DE AC. ANTI-TG EN TG SÉRICA:

La determinación de Tg puede realizarse por distintos métodos como lo son aglutinación, radioinmunoanálisis (RIA), inmunoensayo (IMA) y la espectrometría por tándem de masas (LC-MS). Los IMA son los más empleados debido a su sensibilidad funcional, menor variación inter-ensayo y mayor disponibilidad (55).

La determinación de Tg en IMA se realiza por medio de un test tipo sándwich de la siguiente manera: primero se realiza una incubación de 35uL de muestra donde se forma el complejo (sándwich) a través de anticuerpos monoclonales con biotina y Rutenio específicos para Tg. Se realiza una segunda incubación añadiéndose partículas de Estreptavidina. El complejo se une a una fase sólida por interacción entre la biotina y estreptavidina. Se realiza captura por magnetismo y se aplica un voltaje que induce una emisión de quimioluminiscencia que es medido por un fotomultiplicador (36).

Los Ac anti-Tg bloquean la unión de Tg a los anticuerpos monoclonales y reducen la formación del "sándwich", disminuyendo sus concentraciones (56). El grado de subestimación que provocan puede ir de 41 a 86%, mostrando mayor relación a la actividad del epítipo que a las concentraciones de Ac anti-Tg circulantes. Esto puede conllevar a un resultado indetectable de Tg en 6-20% de las muestras con Ac anti-Tg positivos (57).

Se recomienda utilizar la sensibilidad funcional del ensayo para definir la positividad de Ac anti-Tg ya que es el punto de corte que disminuye en mayor medida los falsos negativos (58). En un estudio comparativo entre IMA y aglutinación los sueros de pacientes con Ac anti-Tg <10 UI/mL fueron aglutinantes negativos en el 93,8% de los casos (59).

*INTERFERENCIA DE AC. ANTI-TG EN TG GANGLIONAR:

La interferencia demostrada en las determinaciones séricas de Tg con Ac anti-Tg han despertado la inquietud sobre la asociación de estos anticuerpos con la medición de Tg en ganglio. Un metaanálisis de 24 estudios (60) considera que es una técnica de alta precisión para detección temprana de metástasis de CDT pero que requiere estandarización y mayor investigación sobre la afección de los Ac anti-Tg.

Los primeros trabajos que describieron el papel de los Ac anti-Tg en las mediciones de Tg ganglionar fueron realizados en 2004 por Baskin (61) en una población de 74 pacientes con diagnóstico de CPT y tratamiento previo. Su objetivo principal fue evaluar la medición de Tg ganglionar como prueba diagnóstica en linfadenopatía sospechosa de infiltración.

El hallazgo de importancia para este tema fue que identificó 7 casos con metástasis, 2 de los cuales pertenecían a pacientes con concentraciones séricas de Ac anti-Tg consideradas positivos (punto de corte de >0.3 UI/mL) mediante el RIA (Kronus), los cuales a pesar de contar con Tg sérica indetectable, presentaban concentraciones medibles en ganglio, por lo que concluyeron que la Tg contenida en los ganglios linfáticos no se expone a los anticuerpos circulantes como en las determinaciones séricas.

Estas conclusiones fueron apoyadas por un segundo estudio realizado por Boi en el 2006 (62) cuyo objetivo principal fue determinar si los Ac anti-Tg afectaban las determinaciones ganglionares de Tg. Con una población de 73 pacientes con ganglios linfáticos sospechosos se identificaron 33 con diagnóstico final de metástasis tras disección ganglionar, 12 de ellos con Ac anti-Tg séricos positivos de acuerdo a IMA (Immulate 2000 >40 UI/mL). Es de importancia resaltar que solo 41 pacientes tenían diagnóstico previo de CDT. Sus resultados mostraron altas concentraciones de Tg ganglionar en todas las muestras con metástasis, independiente a las concentraciones de Ac anti-Tg. Concluyeron que la sensibilidad y especificidad de la prueba es cercana al 100% con presencia y ausencia de estos anticuerpos. De forma adicional se determinaron los Ac anti-Tg en el lavado de la aguja utilizada en BAAF de 19 ganglios, de los cuales 8 pacientes presentaron títulos séricos positivos y en dos de ellos (25%) se detectaron los anticuerpos en ganglio.

En 2013 se publicaron 2 estudios que por primera vez cuestionaron la ausencia de interacción en la Tg ganglionar por los anticuerpos: Capelli (63) reportó interferencia en dos casos con CPT y tratamiento previo que cursaban con sospecha de metástasis linfática por USG. Se realizó BAAF de ganglio con medición de Tg indetectable. Tras recibir TSH recombinante humana (rhTSH) para administración de ¹³¹I, presentaron rastreo corporal con captación del mismo ganglio, se realizó nueva determinación de Tg de aspirado con concentraciones detectables en presencia de Ac anti-Tg séricos positivos (>19 UI/mL) de acuerdo a IMA (Immulate 2000). Se sugirió un mecanismo de saturación que fue vencido al aumentar las concentraciones de Tg ganglionar por la estimulación con rhTSH.

Por otro lado, Jeon (64) apoyó la interacción de los anticuerpos tras un estudio realizado en 263 ganglios linfáticos de pacientes con CPT y tratamiento previo que contaban con linfadenopatía sospechosa de metástasis. Se identificaron 88 con malignidad de los cuáles 13 pertenecían a pacientes con títulos de Ac anti-Tg positivos ($>60\text{UI/mL}$) medidos por RIA (BRAHMS AG). Encontró que las concentraciones de Tg ganglionar eran menores en comparación a aquellos con anticuerpos negativos, en 4 de ellos los valores fueron menores al punto de corte para diagnóstico de metástasis ($<10\text{ ng/mL}$) e incluso en un paciente fue indetectable. Concluyó que el diagnóstico mediante Tg ganglionar tuvo menor sensibilidad y VPN en el grupo con ac anti-Tg.

Otro autor que coincidió con los hallazgos de Capelli (63) y Jeon (64) fue Shin (65) quien publicó un estudio que concluyó que los Ac anti-Tg pueden causar interferencia en las mediciones de Tg ganglionar. Esto debido a que obtuvo puntos de corte distintos para diagnosticar metástasis mediante medición de Tg en aspirado dependiente de la positividad (38.3 ng/mL) o negatividad (19.9ng/mL) de los Ac Anti-Tg séricos. Su población se conformó por 239 ganglios linfáticos de pacientes con CPT y tratamiento previo en los que 106 a la postre se corroboró presencia de metástasis. Es de mencionar que en el grupo de pacientes con ganglios metastásicos 13 contaban con concentraciones de Ac anti-Tg positivos de acuerdo a un punto de corte de $>60\text{ UI/mL}$ mediante RIA (Brahms Hennigsdorf).

La presencia de interacción similar a las determinaciones séricas entre Tg y Ac anti-Tg fue estudiada también en pacientes con nódulos tiroideos sospechosos de CDT previo a tratamiento quirúrgico, fue descrito por Jo K (66) quien recabó 370 ganglios sospechoso de identificó al final del seguimiento 109 con presencia de metástasis, de los cuales 20 corresponden a pacientes con Ac anti-Tg séricos positivos ($>69\text{ UI/mL}$). Sus resultados mostraron que las medianas de Tg ganglionar fueron significativamente ($p=0.01$) más bajas en el grupo de pacientes positivos que en aquellos negativos ($398.5\text{ vs }881.3\text{ ng/mL}$) respectivamente.

Después de esta serie de estudios controversiales respecto a la relación de Ac anti-Tg y Tg ganglionar se llevaron a cabo nuevas investigaciones con el fin de aclarar si esta prueba diagnóstica era susceptible de interferencia o conservaba su confiabilidad.

Konca (67) consideró que no existía diferencia en la Tg ganglionar de pacientes con anticuerpos positivos, tras un estudio de 165 ganglios linfáticos de pacientes con CDT con sospecha de metástasis posterior a tratamiento. Se encontró que el único factor predictivo para un resultado de Tg en aspirado ganglionar fue la Tg sérica en pacientes con anticuerpos positivos. Es importante destacar que del total de ganglios solo en 40 se identificaron metástasis, de los cuales 18 pertenecían a pacientes con concentraciones positivas de anticuerpos (>4.11 UI/mL) medidos por Quimioluminiscencia (CLIA) de Abbott Architect.

Un estudio europeo, encabezado por Duval (68) llegó a conclusiones similares a las descritas previamente por Boi (62) considerando que al comparar las concentraciones entre grupos con anticuerpos positivos (>4.11 UI/mL) de acuerdo CLIA (Abbott Architect) vs negativos no hubo diferencia significativa en sus concentraciones de Tg ganglionar. La población se encontró conformada por 119 pacientes con CPT y tratamiento previo que cursaban con sospecha de metástasis ganglionar y se confirmaron mediante citología y Tg ganglionar en 65 casos. El número de ganglios malignos pertenecientes a pacientes con títulos séricos positivos de anticuerpos fue de 9.

Finalmente, un estudio publicado por Martins-Costa (69) en 2017, donde se midió la concentración de Ac anti-Tg en 232 muestras de ganglios sospechosos de metástasis en pacientes con CPT con tratamiento previo sin encontrar concentraciones de Ac anti-Tg. Es de mencionar que a pesar del número tan grande de ganglios, solo 79 contaron con diagnóstico final de metástasis y de ellos solo 16 pacientes contaban con concentraciones séricas consideradas positivas de anticuerpos (>40 UI/mL) mediante un ensayo inmunofluorométrico interno. Por otra parte como limitación de este ensayo, fue que las determinaciones de Ac anti-Tg fueron realizadas con un ensayo distinto a las séricas, por lo que la ausencia de interacción ganglionar no queda completamente descartada.

En nuestra población, no hay información reportada hasta este momento acerca de la utilidad de Tg ganglionar en pacientes con sospecha de metástasis ganglionar de CDT.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El CDT es la neoplasia maligna endocrinológica de mayor frecuencia a nivel mundial y su tasa de incidencia ha aumentado en las últimas décadas. De los tipos que lo conforman, el papilar es el responsable del mayor número de casos y su mecanismo de diseminación es principalmente a ganglios linfáticos del cuello.

Los pacientes que han recibido tratamiento para CDT requieren de un seguimiento periódico por el riesgo de persistencia o recurrencia de la enfermedad (hasta 20%). De manera inicial suele realizarse un USG de cuello el cual presenta variación en su sensibilidad y especificidad que puede conllevar a un tratamiento innecesario a pacientes con patología benigna mal catalogados. Es por ello que, las principales guías internacionales recomiendan la realización conjunta de citología y medición de Tg del aspirado de BAAF de aquellos ganglios con un USG inicial sospechoso de metástasis.

Actualmente existe preocupación respecto a la medición Tg ganglionar, ya que en las mediciones séricas de este componente se ha demostrado la presencia de interacción con los ac anti-Tg que puede condicionar disminución de hasta un 81% de su valor real. Considerando un 25% de los pacientes con CDT presentan títulos positivos de estos anticuerpos, la replicación de este fenómeno en las mediciones ganglionares podría conllevar a categorizar de manera errónea a un importante número de pacientes que requieren un tratamiento curativo.

Los estudios que han investigado esta relación presentan discrepancias respecto a sus resultados. Aquellos publicados de manera inicial consideraban que no existía interacción entre estos componentes por lo que la medición de Tg ganglionar es segura y efectiva, mientras que recientemente un grupo de autores ha discernido de este planteamiento encontrando modificación de los puntos de corte diagnósticos así como menores tasas de sensibilidad y especificidad que afectan a esta prueba.

JUSTIFICACIÓN

La relación entre las determinaciones de Tg ganglionar con los ac anti-Tg es un área de estudio reciente que puede conllevar a un impacto clínico importante en el seguimiento de pacientes con CDT. La demostración de la interacción de la Tg sérica con sus anticuerpos circulantes ha sido incluida en modelos predictores de respuesta a tratamiento y recurrencia de cáncer que modifican la frecuencia de valoraciones médicas, estudios diagnósticos y tratamientos adicionales que necesitan estos pacientes.

En el contexto del CDT, la principal herramienta diagnóstica para el estudio de linfadenopatía sospechosa, recomendada por las guías internacionales, es la realización de BAAF con citología y medición de Tg del aspirado. La adición de esta última determinación se realiza para aumentar la sensibilidad y especificidad de la prueba. En los últimos 8 años, la clínica de cáncer de tiroides del CMN siglo XXI ha empleado este procedimiento diagnóstico de manera habitual en aquellos pacientes con tratamiento previo y sospecha de metástasis ganglionar cervical contándose con registros en bases de datos de nuestro servicio y expediente electrónico de la unidad.

La realización de este estudio permite analizar la relación que existe entre la Tg ganglionar con las concentraciones de Ac anti-Tg séricos por primera vez en nuestra unidad y en población mexicana, buscando respaldar su papel como principal herramienta diagnóstica de metástasis linfática cervical de CDT y otorgar seguridad a un alto número de pacientes que cuentan con estos anticuerpos circulantes.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

Pregunta principal

- ¿Cuál es la relación entre los títulos séricos de Ac anti-Tg y las concentraciones de Tg en ganglio en pacientes con sospecha de recurrencia ganglionar cervical de CDT en la clínica de tiroides del Hospital de Especialidades, CMN SXXI?

Preguntas específicas

- ¿Cuáles son las diferencias en las concentraciones de Tg en ganglio entre pacientes con títulos séricos de Ac anti-Tg positivos vs negativos en pacientes con sospecha de recurrencia ganglionar cervical de CDT?

- ¿Existe asociación entre concentraciones de Tg sérica y ganglionares en pacientes con sospecha de recurrencia ganglionar cervical de CDT?

HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN

No existe una relación entre los títulos séricos de Ac anti-Tg y la concentración de Tg en ganglio en pacientes con sospecha de recurrencia ganglionar cervical de CDT en la clínica de tiroides del Hospital de Especialidades, CMN SXXI.

OBJETIVOS:

- Principal

Determinar la relación entre los títulos séricos de Ac anti-Tg y la concentración de Tg en ganglio en pacientes con de sospecha recurrencia ganglionar cervical de CDT.

- Específicos

- Identificar las diferencias en las concentraciones de Tg en ganglio entre pacientes con títulos séricos de anticuerpos Ac anti-Tg positivos vs negativos en pacientes con sospecha de recurrencia ganglionar cervical de CDT.

- Identificar la asociación entre concentraciones de Tg sérica y ganglionar en pacientes con sospecha de recurrencia ganglionar cervical de CDT.

MATERIAL Y MÉTODOS

- DISEÑO DEL ESTUDIO:

- Por finalidad del estudio: Analítico
- Por control del factor de estudio: Observacional

- De acuerdo a la cronología: Transversal
- Por la naturaleza del estudio: Clínico
- De acuerdo a la recolección de datos: retrolectivo
- Aleatorización: Ninguna.
- Universo de trabajo. Pacientes del servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Clínica de Cáncer de Tiroides
- Población blanco. Pacientes con sospecha de recurrencia ganglionar cervical de CDT en la clínica de tiroides del Hospital de Especialidades, CMN SXXI.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

➤ Criterios de inclusión:

- Pacientes de ambos sexos.
- Pacientes mayores de 16 años.
- Pacientes con diagnóstico inicial de CDT con sospecha de recurrencia ganglionar cervical mediante USG.
- Que hayan sido sometidos a procedimiento de citología mediante BAAF de ganglio linfático cervical y medición de Tg ganglionar entre enero de 2015 y septiembre de 2023.

➤ Criterios de no inclusión:

- Paciente sin expediente clínico completo para obtención de datos.
- Pacientes sin determinación de Ac anti-Tg en sistema de laboratorio de la unidad al menos 6 meses previos al procedimiento de biopsia.
- Pacientes en quienes se halla identificado que la realización de citología de BAAF fue en un sitio distinto a ganglio linfático.
- Pacientes que no cuenten con un reporte de citología o patología (disección ganglionar) que demuestre la presencia de metástasis ganglionar de CDT.

DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES PRINCIPALES

VARIABLE	TIPO	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA MEDICIÓN	FUENTE DE INFORMACIÓN
Edad	Cuantitativa continua	Tiempo vivido por una persona expresado en años	Registro de años cumplidos a partir de fecha de nacimiento registrado en expediente electrónico al momento del diagnóstico de sospecha de recurrencia.	0-130	Expediente clínico.
Sexo	Cualitativa Nominal dicotómica	Característica biológica que permite clasificar a los seres humanos en hombres o mujeres.	Registrado como Hombre o Mujer en carnet y sistema electrónico de esta institución	0=hombre 1= mujer	Expediente clínico.
Antecedente familiar de cáncer de tiroides	Cualitativa Nominal dicotómica	registro de enfermedades y afecciones de salud de Madre, padre, hermanos, hijos, tíos, abuelos o primos del paciente	Registro en historia clínica o nota médica obtenida al interrogatorio del paciente de si un familiar cuenta con diagnóstico conocido.	0=No 1=Si	Expediente clínico
Antecedente personal de comorbilidad no tiroidea	Cualitativa Nominal Politómica	Condición médica que existe simultáneamente, pero con independencia del diagnóstico de cáncer de tiroides.	Registro en historia clínica o nota médica obtenida al interrogatorio del paciente que se conoce con Diabetes, Hipertensión arterial sistémica, Cáncer	1= Diabetes mellitus 2= Hipertensión arterial sistémica 3= Cáncer 4: Diabetes Mellitus e hipertensión 5.- Cáncer e Hipertensión 6.- Cáncer y diabetes mellitus	Expediente clínico
Antecedente personal de enfermedad tiroidea	Cualitativa Nominal politómica	Conjunto de desórdenes en la estructura o producción hormonal de la glándula tiroides.	Registro en historia clínica o nota médica de diagnóstico conocido de hipertiroidismo, hipotiroidismo, bocio multinodular no toxico.	0: NO 1: Hipotiroidismo 2: Hipertiroidismo 3: Bocio multinodular no toxico 4: Bocio multinodular no toxico con hipotiroidismo	Expediente clínico
Hipoparatiroidismo postquirúrgico	Cualitativa Nominal dicotómica	complicación de cirugía de tiroides con descenso de calcio por falta de hormona paratiroidea	Registro en expediente de necesidad de tratamiento con calcio posterior a procedimiento quirúrgico o registro de PTH sérica menor a 5pg/mL.	0: No 1: Si	Expediente clínico

Tratamiento quirúrgico	Cuantitativa nominal politómica	Operación instrumental, total o parcia de lesiones localizadas en la glándula tiroides con sospecha diagnostica de cáncer de tiroides con fin terapéutico	Registro en expediente de procedimiento realizado por cirujano.	1.- Tiroidectomía total 2.- Tiroidectomía total con disección de ganglios linfáticos centrales. 3.- Tiroidectomía total con disección lateral 4.- Tiroidectomía total con disección central y lateral. 5.- Hemitiroidectomía completada	Expediente clínico
Tipo de Cáncer de tiroides	Cualitativa nominal politómica	Características histológicas observadas en el análisis tumoral microscópico del cáncer de tiroides que categorizan dentro de subtipos que pueden otorgar factores pronósticos distintos.	Registro en expediente clínico de reporte emitido por patólogo de esta unidad que categoriza el CDT de acuerdo a los criterios de la OMS o de la Academia internacional de Patología	1= Papilar clásico 2= Papilar subtipo folicular 3= Folicular 4= Otro subtipo papilar	Expediente clínico
Dosis de radioyodo en tratamiento primario	Cuantitativa discreta	Tratamiento de medicina nuclear administrado como fármaco oral que emite radiación gamma y beta que afecta los ciclos celulares de células tiroideas.	Registro de cantidad de ¹³¹ I en mCi recibida en tratamiento inicial.	0-1000 mCi	Expediente clínico
Rastreo corporal total postyodo	Cualitativa nominal politómica	Prueba diagnóstica de Medicina Nuclear que consiste en la administración de una pequeña dosis de radioisótopo que se distribuye por todo el organismo y es captado por órganos (Tiroides) que después, son visualizados.	Zonas de captación de ¹³¹ I en cuerpo visualizados mediante estudio de medicina nuclear en los primeros 10 días posterior a la administración de ¹³¹ I	0: No capto 1: Lecho tiroideo 2: cuello 3: pulmón 4: mediastino 5.- lecho tiroideo y cuello 6.- lecho tiroideo y pulmón 7.- lecho tiroideo y mediastino 8.- lecho tiroideo, cuello y pulmón 9.- lecho tiroideo, cuello, pulmón, mediastino	Expediente clínico

Clasificación de riesgo inicial ATA 2015	Cualitativa nominal	Clasificación propuesta por la ATA desde 2009, que considera probabilidad de presentar recurrencia de cáncer de tiroides (5->20%) posterior al tratamiento de tiroidectomía de acuerdo a las características clínicas-histológicas-imagen para guiar conducta terapéutica.	Registro en expediente de categorías de riesgo: alto, intermedio y bajo, según las características clínicas, histológicas y de laboratorio	1= Riesgo bajo 2= Riesgo intermedio 3= Riesgo alto	Expediente clínico
TSH	Cuantitativa continua	Hormona secretada en la hipófisis anterior cuya unión a su receptor específico sobre la glándula tiroides estimula la secreción de hormonas tiroideas (T4, T3)	Nivel de TSH obtenido por método de quimioluminiscencia registrado en los 6 meses previos a la toma de Tg ganglionar.	0.005-1000 UI/mL	Expediente clínico. Sistema electrónico de laboratorio
Tiroglobulina Sérica	Cuantitativa continua	Proteína producida por la glándula tiroides que sirve como sustrato de hormonas tiroideas. Marcador tumoral en pacientes sometidos a tiroidectomía y aplicación de ¹³¹ I durante su seguimiento que se encuentra circulando en sangre.	Muestra obtenida del suero de la sangre que es analizada mediante quimioluminiscencia para su cuantificación.	0.2-5000 UI/mL	Expediente clínico. Historial del sistema de laboratorio
Anticuerpos anti-tiroglobulina	Cuantitativa continua Cualitativa dicotómica	Inmunoglobulina G producida por daño en la glándula tiroides capaz de crear interferencia en ensayos competitivos y tipo sándwich en la determinación de Tg	Determinación mediante quimioluminiscencia de títulos de Ac anti-Tg Negativo: <10uUI/mL Positivos: 10-4000UI/mL	<10-4000 UI/mL 0: negativo 1: positivo	Expediente clínico. Historial del sistema de laboratorio

Ultrasonido de ganglios linfáticos cervicales	Cualitativa nominal dicotómica	Herramienta diagnóstica en el que se usan ondas de sonido de alta energía para observar estructuras del interior del cuerpo, en este caso las cadenas ganglionares en los compartimientos laterales (II-V) o central (VI) del cuello.	-Normal: Hilio preservado, forma ovoide y tamaño normal. Vascularización hilar o ausente. - Sospecha: Ausencia de un hilio, Forma redonda, eje corto aumentado, ≥ 8 mm de tamaño en el nivel II y ≥ 5 mm de tamaño en los con III y IV, Aumento de la vascularización central. Micro-calcificaciones. Aspecto quístico	0= Normal 1= Sospechoso	Expediente clínico. Historial del sistema de imagen
---	--------------------------------	---	---	----------------------------	---

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio clínico, observacional, transversal, retrolectivo, en pacientes atendidos entre enero del 2015 y septiembre del 2023 en la clínica de cáncer de tiroides del servicio de endocrinología del “Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI”.

Los pacientes incluidos en el estudio tenían diagnóstico de CDT tratados previamente con tiroidectomía total y adyuvancia con radioyodo los cuales contaban con un ultrasonido cervical sospechoso de recurrencia de enfermedad, al menos 6 meses después de haber recibido tratamiento inicial, el cual se había solicitado de manera rutinaria junto con TSH/T4L, Tg y Ac anti-Tg séricos como parte de la clasificación de respuesta a tratamiento de ATA 2015.

Los pacientes debían de contar con medición de Tg ganglionar solicitada como parte del abordaje diagnóstico de la linfadenopatía y posteriormente, durante su seguimiento, haber sido confirmada la presencia de recurrencia de CDT por metástasis ganglionar mediante citología o reporte de patología de disección linfática.

Los datos fueron obtenidos mediante la revisión del expediente clínico (electrónico y físico) del Instituto Mexicano del Seguro Social para la obtención de datos sobre las características clínicas, paraclínicas e histopatológicas. Estos datos se obtienen de manera rutinaria en la clínica de cáncer de tiroides.

Las características clínicas incluyeron aspectos relacionados con antecedentes heredofamiliares y personales. Las características paraclínicas comprendieron las determinaciones de laboratorio (TSH/T4L, Tg y Ac anti-Tg) medidas a lo largo de su seguimiento, así como imágenes y reportes de ultrasonido/medicina nuclear. Las características histológicas se obtuvieron a partir del reporte de patología obtenido después del tratamiento quirúrgico inicial del cáncer de tiroides, de la citología de BAAF ganglionar o del reporte posterior a disección terapéutica.

Las imágenes de ultrasonido se obtuvieron mediante toma de planos transversales y longitudinales con cuello hiperextendido por parte de médicos radiólogos experimentados. Las características ecográficas sospechosas de los ganglios linfáticos metastásico incluyeron las siguientes: forma redonda, bordes irregulares, contenido sólido hipoeoico difuso o focal, calcificaciones, patrón vascular (periférico o caótico), cambio quístico y ausencia de hilio.

Los pacientes fueron remitidos al servicio de radiología clínica de esta institución donde se realizó de manera simultánea, utilizando agujas de calibre 22G, aspiración de aguja fina para citología y muestra de lavado de aspirado de Tg ganglionar.

Los hallazgos citológicos fueron revisados por cito-patólogos experimentados de la unidad y los categorizó de la siguiente manera: insatisfactorios (presencia de células sanguíneas sin linfocitos, células plasmáticas, histiocitos y células epiteliales), sin metástasis (presencia de linfocitos y ocasionalmente células plasmáticas sin células epiteliales malignas) y metástasis (presencia de células epiteliales con características citológicas de cáncer papilar de tiroides, con papilas y/o cambios nucleares característicos como surcos y pseudo-inclusiones).

La determinación de Tg fue realizada mediante quimioluminiscencia (ROCHE, COBAS 600e) con una sensibilidad analítica de 0.2ng/mL y un rango máximo automatizado de 5000ng/mL, con posibilidad de realizar dilución manual adicional que aumenten este cifra. La determinación de Ac anti-Tg se habían realizado 6 meses previos a la toma de BAAF en el mismo laboratorio empleando el ensayo COBAS 602e (ROCHE) con un rango de reporte de <10-4000 UI/mL.

Se consideró como resultado de anticuerpos positivos a la cifra >10 U/L, considerando el límite inferior de medición y sensibilidad analítica del ensayo.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cuantitativas se describieron utilizando medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo a su distribución. Las variables cualitativas se describieron utilizando frecuencias y/o porcentajes. Se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman para determinar correlaciones entre las variables. Para la comparación entre grupos, se utilizó la prueba U Mann-Whitney. Se utilizó el paquete estadístico SPSS v.24 para el análisis.

CALCULO DE LA MUESTRA

Se determinó el siguiente cálculo del tamaño de la muestra para el presente estudio:

$$x = Z(\alpha/100)^2 r(100-r)$$

$$n = N x / ((N-1)E^2 + x)$$

$$E = \text{Sqrt}[(N-n)x/n(N-1)]$$

Tamaño de muestra estimado:

alfa = 0.0500 (dos colas)

poder = 0.95

p alterna = 0.15

Tamaño de muestra estimado: n= 66

FACTIBILIDAD

El Servicio de Endocrinología del H.E. CMN SXXI cuenta con más de 200 pacientes con diagnóstico de CDT en la clínica de cáncer de tiroides, la cual cuenta con infraestructura y recursos humanos necesarios para su atención integral, incluyendo la obtención de datos clínicos para la evaluación de la respuesta al tratamiento.

Aunado a lo anterior, se cuenta con un abordaje multidisciplinario para el abordaje diagnóstico y terapéutico de los pacientes con CDT, destacando el papel del servicio de cirugía de cabeza y cuello, enfocado en el tratamiento quirúrgico en este grupo de pacientes y el servicio de imagenología y medicina nuclear, enfocado en la realización de estudios complementarios para el seguimiento de los pacientes.

El grupo de investigadores tiene amplia experiencia en el abordaje clínico de pacientes con cáncer de tiroides, así como en el ámbito de la investigación.

ASPECTOS ÉTICOS

El protocolo de investigación se llevó a cabo de acuerdo con la declaración de Helsinki, incluyendo las últimas enmiendas, priorizando en los principios científicos y de moralidad para su justificación. Así mismo, se enfatizó en los principios de autonomía, justicia, no maleficencia y beneficencia de acuerdo al Informe de Belmont. Este estudio se llevó a cabo por y bajo la supervisión de personal calificado en el tratamiento del cáncer de tiroides.

El protocolo se llevó a cabo siguiendo las normas institucionales en materia de investigación científica y se inició hasta ser aprobado por el comité institucional de ética e investigación. Toda la información vertida y generada en el protocolo fue manejada con confidencialidad. De acuerdo al reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación en salud, artículo 17, este estudio se considera de riesgo mínimo, ya que es un estudio que se realizó a través de la recolección de datos obtenidos por procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios en la atención de los pacientes con diagnóstico de CDT. La asignación de los participantes fue imparcial, sin sesgo social, racial, preferencia sexual y cultural, respetando la libertad y autonomía de los participantes. En todo momento se aseguró la confidencialidad de los participantes a través de la identificación de los pacientes mediante códigos alfanuméricos con fines de proteger datos personales como nombre o número de seguridad social.

El presente estudio representa un mayor beneficio sobre el riesgo. Si bien no se obtuvo ningún beneficio para los participantes, el mayor beneficio es de aspecto científico y orientado a optimizar e individualizar los protocolos de atención integral al paciente con cáncer de tiroides y con ello, poder ofrecer un mejor pronóstico a largo plazo. Debido a la naturaleza retrospectiva del estudio, se hará uso de la excepción a la Carta de Consentimiento Informado.

Este estudio fue aprobado por el comité Local de ética en investigación No. **3601** con folio **R-2023-3601-227**.

RESULTADOS.

Características generales de la población

Se incluyeron 68 determinaciones de Tg ganglionar por lavado de aspiración de aguja fina pertenecientes a 54 pacientes en quienes se diagnosticó metástasis ganglionares de CDT mediante citología o reporte confirmatorio de patología tras disección ganglionar.

El 85.3% fueron mujeres, con una mediana de edad de 58 años (RIC 38.3-68.8). El antecedente familiar de cáncer de tiroides fue reportado en un 2.9% de los casos, mientras que el antecedente de enfermedad tiroidea se encontró en 10.3%, siendo el bocio multinodular no tóxico el de mayor frecuencia (7.5%). En el 33.8% tenía comorbilidades como diabetes (11.8%), hipertensión (30.9%) y otro tipo de cáncer (4.4%).

El procedimiento quirúrgico inicial al diagnóstico de CDT fue tiroidectomía total en 45.6% y tiroidectomía total con disección ganglionar en el 47% de los casos. El 36.8% tuvo hipoparatiroidismo postquirúrgico permanente como complicación.

Los pacientes en quienes se identificó metástasis ganglionar cervical de CDT fueron en su totalidad por CPT. La distribución, conforme a los subtipos de cáncer, se muestran en la Tabla 1.

Subtipo	%
Clásico	69.1
Folicular	23.5
Otros (columnares, células altas, esclerosante, tachuela)	7.4

El 98.5% de los pacientes recibió terapia previa con ^{131}I , con una mediana de dosis administrada de 150mCi (RIC 150-300). En cuanto a la captación en el rastreo diagnóstico post yodo, se contó con el reporte en 75% de los casos, de los cuales 80.4% fue captante, principalmente en lecho quirúrgico (66%), aunque un 41.9% presentó esta localización junto a otro sitio anatómico (cuello, mediastino y pulmones en 11.8, 13.7 y 15.7% respectivamente)

De acuerdo a la Asociación Americana de Tiroides (ATA), el riesgo se clasificó como bajo en 4.8%, intermedio en 54.8% y alto en 40.3%.

Durante el seguimiento, se sospechó de actividad estructural ganglionar mediante USG de cuello en todos los casos, por lo que fueron sometidos a biopsia de ganglio con toma de Tg ganglionar. En el 74.9% se estableció diagnóstico citológico de metástasis de CDT aunado a elevación de Tg ganglionar. En el resto de los casos, se sometió a cirugía por alta sospecha de metástasis, confirmándose por reporte histopatológico post resección ganglionar.

Bioquímicamente, la mediana de TSH fue de 0.67 (RIC 0.04 a 3.9) uUI/mL, T4L de 1.5 (RIC 1.4-1.8) ng/dL, Tg sérica de 6.6 (RIC 0.89 a 24.32) ng/mL, Tg ganglionar de 729 (RIC 157.75-6233.250) ng/mL. La mediana de Ac anti Tg fue de 9.25 (RIC 5.0-18.35) UI/mL. El 45.6% de los casos presentó títulos positivos de Ac anti-Tg séricos (>10 uUI/mL).

Relación entre los títulos séricos de Ac anti-Tg y las concentraciones de Tg en ganglio en pacientes con sospecha de recurrencia ganglionar cervical de CDT.

Al evaluar la relación entre los Ac anti-Tg séricos con las concentraciones de Tg ganglionar, no se encontró una asociación estadísticamente significativa [(r=0.035); p=0.77]. Asimismo, no se encontró una asociación con la concentración sérica de Tg [(r=0.04); p=0.97].

Diferencia en las concentraciones de Tg en ganglio de acuerdo a la positividad de Ac anti-Tg.

Al evaluar las diferencias en cuanto a concentración de Tg sérica y en ganglio de acuerdo a la positividad de Ac anti-Tg, encontramos una diferencia estadísticamente significativa entre grupos para la concentración de Tg sérica [Anticuerpos positivos 0.20 (0.05-2.4) vs Negativos 10.0 (2.78-25.5); $p=0.030$], sin diferencia en las concentraciones de Tg en ganglio entre los grupos ($p=0.502$). [Anticuerpos positivos 688 (151-344) vs Negativos 770 (236-826); $p=0.030$]

Relación entre concentraciones de Tg sérica y ganglionar.

Al evaluar la asociación entre la concentración de Tg sérica y ganglionares en pacientes con sospecha de recurrencia ganglionar CDT, no encontramos correlación entre las variables [($r=0.021$); $p=0.86$].

DISCUSIÓN

En el presente estudio evaluamos la relación entre las concentraciones de Tg ganglionar y los Ac anti-Tg séricos en pacientes con sospecha de metástasis ganglionares de CDT, sin demostrarse una asociación estadísticamente significativa entre ambas variables. Por otra parte, se evidenció que la Tg ganglionar no muestra diferencias significativas entre pacientes con y sin títulos positivos de Ac anti-Tg, a diferencia de lo que se encuentra con la Tg sérica, sin demostrarse una asociación directa entre la Tg sérica y Tg ganglionar.

En las últimas dos décadas, diversos estudios han evaluado la utilidad de la Tg ganglionar en el diagnóstico de metástasis ganglionares de CDT (Tabla 2), reportándose una sensibilidad y especificidad cercana al 100% (62), sin embargo, con un punto de debate acerca de algunos factores que podrían interferir con su medición como lo son los Ac anti-Tg séricos, mostrando resultados contradictorios. Algunos de estos estudios han reportado una asociación entre los Ac anti-Tg séricos y la Tg ganglionar, lo cual condiciona interferencias en el ensayo y una reducción en las concentraciones de Tg ganglionar en aquellos con anticuerpos positivos (64-66).

Otros estudios, han descartado la asociación entre los Ac anti-Tg séricos con la Tg ganglionar, proponiéndose que la Tg ganglionar no se expone a estos anticuerpos circulantes, por lo que no interfieren con el ensayo de medición (61,62,67,68).

Algunos autores proponen la posibilidad de otros factores independientes a los Ac anti-Tg que pueden infra-estimar las concentraciones de Tg ganglionar (64, 65), sin embargo, aún la información es escasa.

Respecto a estos reportes, en nuestra población no demostramos una asociación entre las concentraciones de Tg en ganglio y los Ac anti-Tg circulantes (séricos), incluso, al comparar pacientes con anticuerpos positivos vs aquellos con títulos negativos, no demostramos diferencias significativas en Tg ganglionar, a diferencia de la Tg sérica, lo que implica que la Tg ganglionar, de manera conjunta al estudio citopatológico, es una herramienta diagnóstica muy útil en pacientes con sospecha de metástasis ganglionar por CDT, incluyendo a aquellos pacientes con Ac anti-Tg positivos.

Tabla 2. Estudios clínicos reportados sobre interacción entre Tg ganglionar y Ac anti-Tg

ESTUDIO	AÑO	GL	METS	Ac(+)	Punto de corte.	Resultado
Baskin ⁶¹	2004	74	7	2	>0.3 UI/mL RIA (Kronus) SF 0.3 UI/mL	Sin interacción entre Ac Anti-Tg (S) y Tg (G)
Boj ⁶²	2006	73	33	12	>40 UI/mL CLIA (Immulite 2000) Rango: 20-3000 UI/mL SF: 10UI/mL	Identifico 2 ganglios con Ac. Anti Tg (G) en 8 pacientes con Ac Anti-Tg (S) positivos. Sin interferencia
Cappelli ⁶³	2013	2	2	2	>19 UI/mL CLIA (Immulite 2000) Rango: 20-3000 UI/mL SF: 10UI/mL	2 pacientes con Ac anti-Tg (S) positivos y Tg(S) indetectable se detectan valores tras Tg estimulada TSH
Jeon ⁶⁴	2013	263	88	13	>60UI/mL RIA (BRAHMS AG) SF: 20 UI/mL	Sensibilidad con Ac Anti-Tg(S)-: 98% Sensibilidad con Ac anti-Tg(S)+:69%
Shin ⁶⁵	2015	239	106	16	>60UI/mL RIA (Brahms, Hennigsdorf) SF 10 UI/ml:	Ac anti-Tg + (S): punto de corte Tg (G) 19mg/dL Ac anti-TG - (S): punto de corte Tg (G) 38mg/dL
Konca ⁶⁷	2016	160	40	18	CLIA (Abbot Architect) >4.11 UI/mL Rango: <4.1 UI/mL SF: 0.3 UI/mL	Sin interferencia
Duval ⁶⁸	2017	119	65	9	CLIA (Siemens Healthcare) >4,11 UI/mL.	Sin interferencia.
Martins ⁶⁹	2017	232	79	16	Ensayo inmunofluorométrico interno >40 UI/mL *ECLIA Roche	Sin interferencia. *Sin detección de ac anti-Tg (G)

GL: Ganglios linfáticos. METS: Metástasis ganglionar. AC+: anticuerpos anti-Tg positivo. SF: Sensibilidad Funcional.

Como se ha reportado en la literatura, la positividad de Ac anti-Tg circulantes interfieren con la medición de la Tg sérica, infraestimando sus valores y limitando a su vez su utilidad como marcador de actividad tumoral (19,20). Subsecuentemente, los hallazgos de nuestros estudios son relevantes al ofrecer la posibilidad de contar con un marcador que se puede realizar de manera conjunta con la biopsia de ganglio, que no se asocia con los títulos de Ac anti-Tg séricos (baja probabilidad de interferencia con el ensayo), que no muestra asociación directa con la Tg sérica, y que, en caso de encontrarse elevada, puede ser útil para seleccionar pacientes con alta sospecha de metástasis ganglionares candidatos a cirugía, incluso aquellos que muestran Tg sérica no valorable por positividad de Ac anti-Tg, optimizando el protocolo de tratamiento del CDT y probablemente mejorando el pronóstico a largo plazo, aunado a optimizar recursos en materia de salud.

Una de las fortalezas del estudio es la inclusión de pacientes con metástasis corroborada de CDT, así como a una distribución homogénea entre los dos grupos de pacientes con y sin anticuerpos séricos positivos. Por otra parte, es un estudio novedoso que muestra información que no se había evaluado en población mexicana, así mismo, fue realizado en un centro especializado en pacientes con CDT, lo que resulta relevante para optimizar los protocolos de tratamiento del CDT. Dentro de las limitaciones encontramos la naturaleza transversal del diseño, así como la ausencia de un grupo control o la medición de Ac anti-Tg en ganglio. Proponemos la realización de futuros estudios prospectivos y la evaluación de diferencias entre pacientes con y sin metástasis ganglionar, así como de otros parámetros bioquímicos como los Ac anti-Tg en ganglio, para intervenir sobre estas limitaciones.

CONCLUSIONES

Las concentraciones de Tg en ganglio no están asociadas de manera significativa con las concentraciones séricas de Ac anti Tg ni Tg sérica en pacientes con metástasis ganglionares de CDT, lo cual puede representar una herramienta diagnóstica útil en pacientes con sospecha de metástasis ganglionares de CDT de manera conjunta al estudio citopatológico, tanto en aquellos con Ac anti-Tg negativos como en pacientes con índices elevados de Ac anti-Tg y Tg sérica no valorable.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, Ghossein RA, Juhlin CC, Jung CK, LiVolsi VA, Papotti MG, Sobrinho-Simões M, Tallini G, Mete O. Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms. *Endocr Pathol.* 2022 Mar;33(1):27-63. doi: 10.1007/s12022-022-09707-3. Epub 2022 Mar 14. PMID: 35288841.
- 2.-Steven I Sherma, Thyroid carcinoma, *The Lancet*, Volume 361, Issue 9356, 2003, Pages 501-511, ISSN 0140-6736
- 3.-Nguyen, Q. T., Lee, E. J., Huang, M. G., Park, Y. I., Khullar, A., & Plodkowski, R. A. (2015). Diagnosis and treatment of patients with thyroid cancer. *American health & drug benefits*, 8(1), 30–40.
- 4.-Internacional Agency for Research on Cancer. Thyroid. *Globocan 2020*. World Health Organization. December 2020
- 5.-Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2013, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/, based on November 2015 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2016.
- 6.- Prete A, Borges de Souza P, Censi S, Muzza M, Nucci N, Sponziello M. Update on Fundamental Mechanisms of Thyroid Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Mar 13;11:102. doi: 10.3389/fendo.2020.00102. PMID: 32231639; PMCID: PMC7082927
- 7.- Cabanillas ME, McFadden DG, Durante C. Thyroid cancer. *Lancet*. 2016 Dec 3;388(10061):2783-2795. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30172-6. Epub 2016 May 27. PMID: 27240885
- 8.-Al-Brahim N, Asa SL. Papillary thyroid carcinoma: an overview. *Arch Pathol Lab Med*. 2006 Jul;130(7):1057-62
- 9.- Yu XM, Schneider DF, Levenson G, Chen H, Sippel RS. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma is a unique clinical entity: a population-based study of 10,740 cases. *Thyroid*. 2013 Oct;23(10):1263-8. doi: 10.1089/thy.2012.0453. Epub 2013 Sep 11. PMID: 23477346; PMCID: PMC3787730.

- 10.- Ashorobi D, Lopez PP. Follicular Thyroid Cancer. [Updated 2023 Feb 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539775/>
- 11.- Lincango-Naranjo E, Solis-Pazmino P, El Kawkgi O, Salazar-Vega J, Garcia C, Ledesma T, Rojas T, Alvarado-Mafla B, Young G, Dy B, Ponce OJ, Brito JP. Triggers of thyroid cancer diagnosis: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2021 Jun;72(3):644-659. doi: 10.1007/s12020-020-02588-8. Epub 2021 Jan 29. PMID: 33512656.
- 12.- Caron NR, Clark OH. Papillary thyroid cancer: surgical management of lymph node metastases. *Curr Treat Options Oncol*. 2005;6(4):311-322. doi:10.1007/s11864-005-0035
- 13.- Toraih EA, Hussein MH, Zerfaoui M, et al. Site-Specific Metastasis and Survival in Papillary Thyroid Cancer: The Importance of Brain and Multi-Organ Disease. *Cancers (Basel)*. 2021;13(7):1625. Published 2021 Apr 1. doi:10.3390/cancers13071625
- 14.- Parameswaran R, Shulin Hu J, Min En N, Tan WB, Yuan NK. Patterns of metastasis in follicular thyroid carcinoma and the difference between early and delayed presentation. *Ann R Coll Surg Engl*. 2017;99(2):151-154. doi:10.1308/rcsann.2016.0300
- 15.- Morrison SA, Suh H, Hodin RA. The surgical management of thyroid cancer. *Rambam Maimonides Med J*. 2014 Apr 28;5(2):e0008. doi: 10.5041/RMMJ.10142. PMID: 24808946; PMCID: PMC4011473.
- 16.- Christou N, Mathonnet M. Complications after total thyroidectomy. *J Visc Surg*. 2013 Sep;150(4):249-56. doi: 10.1016/j.jviscsurg.2013.04.003. Epub 2013 Jun 6. PMID: 23746996.
- 17.- Sabra MM. 48-Postoperative Radioactive Iodine Ablation and Treatment of Differentiated Thyroid Cancer. *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands (Third Edition)*, Elsevier, 2021, Pages 447-451.e1, ISBN 9780323661270
- 18.- Wadsley J, Armstrong N, Bassett-Smith V, Beasley M, Chandler R, Cluny L, Craig AJ, Farnell K, Garcez K, Garnham N, Graham K, Hallam A, Hill S, Hobrough H, McKiddie F, Strachan MWJ; British Thyroid Association; British Thyroid Foundation; Butterfly Thyroid Cancer Trust; British Nuclear Medicine Society; Thyroid Cancer Support Group Wales; Institute of Physics and Engineering in Medicine; British Institute of Radiology; Royal

College of Radiologists. Patient Preparation and Radiation Protection Guidance for Adult Patients Undergoing Radioiodine Treatment for Thyroid Cancer in the UK. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2023 Jan;35(1):42-56. doi: 10.1016/j.clon.2022.07.002. Epub 2022 Aug 24. PMID: 36030168.

19.- American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer; Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009 Nov;19(11):1167-214. doi: 10.1089/thy.2009.0110. Erratum in: *Thyroid*. 2010 Aug;20(8):942. Hauger, Bryan R [corrected to Haugen, Bryan R]. Erratum in: *Thyroid*. 2010 Jun;20(6):674-5. PMID: 19860577.

20.- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM, Wartofsky L. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association Guidelines Task Force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2016;26:1–133.

21.- Drugda J, Cáp J, Kosák M, Gabalec F. Levothyroxine suppressive therapy in differentiated thyroid cancer treatment. *Vnitr Lek*. 2023 Spring;69(2):128-131. English. doi: 10.36290/vnl.2023.020. PMID: 37072271.

22.-Chereau N, Trésallet C, Noullet S, Godiris-Petit G, Tissier F, Leenhardt L, Menegaux F. Prognosis of papillary thyroid carcinoma in elderly patients after thyroid resection: A retrospective cohort analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Nov;95(47):e5450. doi: 10.1097/MD.0000000000005450. PMID: 27893690; PMCID: PMC5134883

23.- Zhao H, Liu CH, Cao Y, Zhang LY, Zhao Y, Liu YW, Liu HF, Lin YS, Li XY. Survival prognostic factors for differentiated thyroid cancer patients with pulmonary metastases: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol*. 2022 Dec 15;12:990154. doi: 10.3389/fonc.2022.990154. PMID: 36591452; PMCID: PMC9798085.

- 24.- Sapuppo G, Tavarelli M, Belfiore A, Vigneri R, Pellegriti G. Time to Separate Persistent From Recurrent Differentiated Thyroid Cancer: Different Conditions With Different Outcomes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 Feb 1;104(2):258-265. doi: 10.1210/jc.2018-01383. PMID: 30165559
- 25.- Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med.* 1994;97(5):418–28.
- 26.- Ringel MD. Metastatic dormancy and progression in thyroid cancer: targeting cells in the metastatic frontier. *Thyroid.* 2011 May;21(5):487-92. doi: 10.1089/thy.2011.2121. Epub 2011 Apr 10. PMID: 21476892; PMCID: PMC3092721.
- 27.- Rajan N, Khanal T, Ringel MD. Progression and dormancy in metastatic thyroid cancer: concepts and clinical implications. *Endocrine.* 2020 Oct;70(1):24-35. doi: 10.1007/s12020-020-02453-8. Epub 2020 Aug 11. PMID: 32779092; PMCID: PMC7530083.
- 28.- Grant, C. Recurrence of papillary thyroid cancer after optimized surgery. *Gland Surgery, North America*, 4, jan. 2015. Available at: <<https://gs.amegroups.com/article/view/5472>>. Date accessed: 19 May. 2023.
- 29.- Kruijff S, Petersen JF, Chen P, Aniss AM, Clifton-Bligh RJ, Sidhu SB, Delbridge LW, Gill AJ, Learoyd D, Sywak MS. Patterns of structural recurrence in papillary thyroid cancer. *World J Surg.* 2014 Mar;38(3):653-9. doi: 10.1007/s00268-013-2286-0. PMID: 24149717.
- 30.-Han JM, Bae JC, Kim HI, Kwon S, Jeon MJ, Kim WG, Kim TY, Shong YK, Kim WB. Clinical Outcomes of Differentiated Thyroid Cancer Patients with Local Recurrence or Distant Metastasis Detected in Old Age. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2018 Dec;33(4):459-465. doi: 10.3803/EnM.2018.33.4.459. PMID: 30513560; PMCID: PMC6279901.
- 31.- Onkendi EO, McKenzie TJ, Richards ML, Farley DR, Thompson GB, Kasperbauer JL, Hay ID, Grant CS. Reoperative experience with papillary thyroid cancer. *World J Surg.* 2014 Mar;38(3):645-52. doi: 10.1007/s00268-013-2379-9. PMID: 24305931
- 32.- Lang, B. H., Lo, C. Y., Chan, W. F., Lam, K. Y., & Wan, K. Y. (2007). Staging systems for papillary thyroid carcinoma: a review and comparison. *Annals of surgery*, 245(3), 366–378. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000250445.92336.2a>

- 33.- Cooper, David S.; Doherty, Gerard M.; Haugen, Bryan R.; Kloos, Richard T.; Lee, Stephanie L.; Mandel, Susan J.; Mazzaferri, Ernest L.; McIver, Bryan; Pacini, Furio; Schlumberger, Martin; Sherman, Steven I.; Steward, David L.; Tuttle, R. Michael (2009/10/27). "Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer." *Thyroid*, 19(11): 1167-1214 <<http://hdl.handle.net/2027.42/78131>>
- 34.- Tuttle RM, Alzahrani AS. Risk Stratification in Differentiated Thyroid Cancer: From Detection to Final Follow-Up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Sep 1;104(9):4087-4100. doi: 10.1210/jc.2019-00177. PMID: 30874735; PMCID: PMC6684308
- 35.- Pereira TM , Diem M , Bachmann L , Bird B , Miljkovic M , Zezell DM . Evaluating biochemical differences in thyroglobulin from normal and goiter tissues by infrared spectral imaging. *Analyst*. 2021 Jan 7;145(24):7907-7915. doi: 10.1039/d0an00700e. PMID: 33016272.
- Indrasena BS. Use of thyroglobulin as a tumour marker. *World J Biol Chem*. 2017 Feb 26;8(1):81-85. doi: 10.4331/wjbc.v8.i1.81. PMID: 28289520; PMCID: PMC5329716.
- 36.-Elecsys® Tg II (Mat. No. 08906556) method sheet, V2 2022-05 ROCHE COBAS
- 37.-Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006;154:787–803
- 38.- Prpic M, Franceschi M, Romic M, Jukic T, Kusic Z. THYROGLOBULIN AS A TUMOR MARKER IN DIFFERENTIATED THYROID CANCER - CLINICAL CONSIDERATIONS. *Acta Clin Croat*. 2018 Sep;57(3):518-527. doi: 10.20471/acc.2018.57.03.16.
- 39.-Jo K, Lim DJ. Clinical implications of anti-thyroglobulin antibody measurement before surgery in thyroid cancer. *Korean J Intern Med*. 2018 Nov;33(6):1050-1057. doi: 10.3904/kjim.2018.289. Epub 2018 Oct 30. PMID: 30396251; PMCID: PMC6234389.
- 40.- Ringel MD, Nabhan F. Approach to follow-up of the patient with differentiated thyroid cancer and positive anti-thyroglobulin antibodies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Aug;98(8):3104-10. doi: 10.1210/jc.2013-1412. PMID: 23922347; PMCID: PMC3733852.

- 41.-Elecsys® Anti-Tg (Mat. No. 06368697) method sheet, 2018-07, V 6.0 ROCHE COBAS. extraído de https://labogids.sintmaria.be/sites/default/files/files/anti-tg_2018-07_v6.pdf
- 42.- Ko MS, Lee JH, Shong YK, Gong GY, Baek JH. Normal and abnormal sonographic findings at the thyroidectomy sites in postoperative patients with thyroid malignancy. *AJR Am J Roentgenol.* 2010 Jun;194(6):1596-609. doi: 10.2214/AJR.09.2513. PMID: 20489102.
- 43.- Lamartina L, Grani G, Durante C, Borget I, Filetti S, Schlumberger M. Follow-up of differentiated thyroid cancer - what should (and what should not) be done. *Nat Rev Endocrinol.* 2018 Sep;14(9):538-551. doi: 10.1038/s41574-018-0068-3. PMID: 30069030.
- 44.- Leenhardt L, Erdogan MF, Hegedus L, Mandel SJ, Paschke R, Rago T, Russ G. 2013 European thyroid association guidelines for cervical ultrasound scan and ultrasound-guided techniques in the postoperative management of patients with thyroid cancer. *Eur Thyroid J.* 2013 Sep;2(3):147-59. doi: 10.1159/000354537. Epub 2013 Sep 5. PMID: 24847448; PMCID: PMC4017749.
- 45.- Hwang HS, Orloff LA. Efficacy of preoperative neck ultrasound in the detection of cervical lymph node metastasis from thyroid cancer. *Laryngoscope.* 2011 Mar;121(3):487-91. doi: 10.1002/lary.21227. Epub 2010 Dec 1. PMID: 21344423
- 46.- Tseng FY, Hsiao YL, Chang TC. Cytologic features of metastatic papillary thyroid carcinoma in cervical lymph nodes. *Acta Cytol.* 2002 Nov-Dec;46(6):1043-8.
- 47.- Frasoldati A, Valcavi R. Challenges in neck ultrasonography: lymphadenopathy and parathyroid glands. *Endocr Pract.* 2004 May-Jun;10(3):261-8.
- 48.- Wang SR, Li QL, Tian F, Li J, Li WX, Chen M, Sang T, Cao CL, Shi LN. Diagnostic value of multiple diagnostic methods for lymph node metastases of papillary thyroid carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol.* 2022 Nov 10;12:990603. doi: 10.3389/fonc.2022.990603. PMID: 36439514; PMCID: PMC9686443.
- 49.-Daniel PM, Pratt OE, Roitt IM, Torrigiani G. The release of thyroglobulin from the thyroid gland into thyroid lymphatics; the identification of thyroglobulin in the thyroid lymph and in the blood of monkeys by physical and immunological methods and its estimation by radioimmunoassay. *Immunology.* 1967 May;12(5):489-504. PMID: 4960540; PMCID: PMC1409139.

- 50.- Pacini F, Fugazzola L, Lippi F, Ceccarelli C, Centoni R, Miccoli P, Elisei R, Pinchera A. Detection of thyroglobulin in fine needle aspirates of nonthyroidal neck masses: a clue to the diagnosis of metastatic differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;74:1401–1404.
- 51.-Moon JH, Kim YI, Lim JA, Choi HS, Cho SW, Kim KW, Park HJ, Paeng JC, Park YJ, Yi KH, Park DJ, Kim SE, Chung JK. Thyroglobulin in washout fluid from lymph node fine-needle aspiration biopsy in papillary thyroid cancer: large-scale validation of the cutoff value to determine malignancy and evaluation of discrepant results. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Mar;98(3):1061-8. doi: 10.1210/jc.2012-3291. Epub 2013 Feb 7. PMID: 23393171.
- 52.-Wu X, Liu Y, Li K, Yang Y, Lai P, Li J, Kou S. Predictive Value of FNA-Tg and TgAb in Cervical Lymph Node Metastasis of Papillary Thyroid Carcinoma. *Technol Cancer Res Treat.* 2022 Jan-Dec;21:15330338221127605. doi: 10.1177/15330338221127605.
- 53.- Snozek CL, Chambers EP, Reading CC, Sebo TJ, Sistrunk JW, Singh RJ, Grebe SK. Serum thyroglobulin, high-resolution ultrasound, and lymph node thyroglobulin in diagnosis of differentiated thyroid carcinoma nodal metastases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Nov;92(11):4278-81. doi: 10.1210/jc.2007-1075. Epub 2007 Aug 7. PMID: 17684045.
- 54.-Robenshtok E, Fish S, Bach A, Domínguez JM, Shaha A, Tuttle RM. Suspicious cervical lymph nodes detected after thyroidectomy for papillary thyroid cancer usually remain stable over years in properly selected patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Aug;97(8):2706-13. doi: 10.1210/jc.2012-1553. Epub 2012 May 25. PMID: 22639292.
- 55.- Barbesino G, Algeciras-Schimnich A, Bornhorst J. Thyroglobulin Assay Interferences: Clinical Usefulness of Mass-Spectrometry Methods. *J Endocr Soc.* 2022 Nov 2;7(1):bvac169.
- 56.- Netzel BC, Grebe SK, Carranza Leon BG, Castro MR, Clark PM, Hoofnagle AN, Spencer CA, Turcu AF, Algeciras-Schimnich A. Thyroglobulin (Tg) Testing Revisited: Tg Assays, TgAb Assays, and Correlation of Results With Clinical Outcomes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Aug;100(8):E1074-83.
- 57.- Spencer C, Petrovic I, Fatemi S, LoPresti J. Serum thyroglobulin (Tg) monitoring of patients with differentiated thyroid cancer using sensitive (second-generation)

immunometric assays can be disrupted by false-negative and false-positive serum thyroglobulin autoantibody misclassifications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Dec;99(12):4589-99. doi: 10.1210/jc.2014-1203. PMID: 25226290; PMCID: PMC4297889.

58.- Spencer CA, Bergoglio LM, Kazarosyan M, Fatemi S, LoPresti JS. Clinical impact of thyroglobulin (Tg) and Tg autoantibody method differences on the management of patients with differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Oct;90(10):5566-75.

59.- Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M, Wang CC, Guttler RB, Singer PA, Fatemi S, LoPresti JS, Nicoloff JT. Serum thyroglobulin autoantibodies: prevalence, influence on serum thyroglobulin measurement, and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Apr;83(4):1121-7. doi: 10.1210/jcem.83.4.4683. PMID: 9543128.

60.- Giorgio Grani, Angela Fumarola, Thyroglobulin in Lymph Node Fine-Needle Aspiration Washout: A Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Accuracy, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 99, Issue 6, 1 June 2014, Pages 1970–1982

61.- Baskin HJ. Detection of recurrent papillary thyroid carcinoma by thyroglobulin assessment in the needle washout after fine-needle aspiration of suspicious lymph nodes. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association.* 2004;14(11):959–63. 10.1089/thy.2004.14.959 .

62.- Boi F, Baghino G, Atzeni F, Lai ML, Faa G, Mariotti S. The diagnostic value for differentiated thyroid carcinoma metastases of thyroglobulin (Tg) measurement in washout fluid from fine-needle aspiration biopsy of neck lymph nodes is maintained in the presence of circulating anti-Tg antibodies. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2006;91(4):1364–9. 10.1210/jc.2005-1705

63.- Cappelli C, Pirola I, De Martino E, Gandossi E, Cimino E, Samoni F, et al. Thyroglobulin measurement in fine-needle aspiration biopsy of metastatic lymph nodes after rhTSH stimulation. *Head & neck.* 2013;35(1):E21–3. 10.1002/hed.21796

64.- Jeon MJ, Park JW, Han JM, Yim JH, Song DE, Gong G, et al. Serum antithyroglobulin antibodies interfere with thyroglobulin detection in fine-needle aspirates of metastatic

neck nodes in papillary thyroid carcinoma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013;98(1):153–60. Epub 2012/11/13. 10.1210/jc.2012-2369

65.- Shin HJ, Lee HS, Kim EK, Moon HJ, Lee JH, Kwak JY. A Study on Serum Antithyroglobulin Antibodies Interference in Thyroglobulin Measurement in Fine-Needle Aspiration for Diagnosing Lymph Node Metastasis in Postoperative Patients. *PLoS One*. 2015 Jun 29;10(6):e0131096. doi: 10.1371/journal.pone.0131096.

66.- Jo, K., Kim, M.-H., Lim, Y., Jung, S.-L., Bae, J.-S., Jung, C.-K., ... Lim, D.-J. (2015). Lowered cutoff of lymph node fine-needle aspiration thyroglobulin in thyroid cancer patients with serum anti-thyroglobulin antibody. *European Journal of Endocrinology*, 173(4), 489–497.

67.- Konca Degertekin C, Yalcin MM, Cerit T, Ozkan C, Kalan I, Iyidir OT, Altinova AE, Akturk M, Toruner F, Akin M, Cakir N. Lymph node fine-needle aspiration washout thyroglobulin in papillary thyroid cancer: Diagnostic value and the effect of thyroglobulin antibodies. *Endocr Res*. 2016 Nov;41(4):281-289.

68.- Duval MADS, Zanella AB, Cristo AP, Faccin CS, Graudenz MS, Maia AL. Impact of Serum TSH and Anti-Thyroglobulin Antibody Levels on Lymph Node Fine-Needle Aspiration Thyroglobulin Measurements in Differentiated Thyroid Cancer Patients. *Eur Thyroid J*. 2017 Nov;6(6):292-297.

69.-Martins-Costa MC, Maciel RMB, Kasamatsu TS, Nakabashi CCD, Camacho CP, Crispim F, Ikejiri ES, Mamone MCO, Andreoni DM, Biscolla RPM. Clinical impact of thyroglobulin (Tg) and Tg autoantibody (TgAb) measurements in needle washouts of neck lymph node biopsies in the management of patients with papillary thyroid carcinoma. *Arch Endocrinol Metab*. 2017 Mar-Apr;61(2):108-114.