



---

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”

Título:

**Tiroglobulina en aspirado de aguja fina de ganglios linfáticos  
sospechosos de actividad tumoral en el seguimiento del carcinoma  
diferenciado de tiroides.**

TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE:  
ENDOCRINOLOGÍA

**P R E S E N T A:**

DRA. GLORIA AMADOR CABRERA

ASESORES:

DRA. IRMA HERNANDEZ GARCÍA

DR. ALEX FRANCISCO HERNÁNDEZ MARTÍNEZ.

MC BALDOMERO JOSÉ GREGORIO GONZÁLEZ VIRLA.

MC GUADALUPE VARGAS ORTEGA.

DR. CARLOS PAREDES MANJARREZ.

SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA

CIUDAD DE MEXICO FEBRERO 2018



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.



MÉXICO  
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS



**Dirección de Prestaciones Médicas**  
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud  
Coordinación de Investigación en Salud



### Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3601 con número de registro 17 CI 00 015 034 ante  
COFEPRIS  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO  
XXI, D.F. SUR

FECHA 05/06/2017

**DRA. IRMA HERNÁNDEZ GARCÍA**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**Tiroglobulina en aspirado de aguja fina de ganglios linfáticos sospechosos de actividad tumoral en el seguimiento del carcinoma diferenciado de tiroides.**

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

|                  |
|------------------|
| Núm. de Registro |
| R-2017-3601-302  |

ATENTAMENTE

**DR. (A) CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA**  
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

**IMSS**

SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco el tiempo, sacrificio que me han brindado diferentes personas a lo largo de mi vida para poder estar en estos momentos, ante poniendo primero a Dios por que él permitió que todas estas personas fueran parte de mi vida.

A Miguel Rafael Amador Badiola siendo él la base de mi educación tanto moral como intelectual.

A mis padres, José Mariano Amador Puertos quien con su ejemplo de constancia, responsabilidad, paciencia, sacrificio, altruismo, entre otros, exista en mí una admiración hacia él, mostrándome el amor y la pasión por la medicina, que no me permite decaer en los momentos más difíciles. Mi madre María de la Paz Cabrera Aguilar por su apoyo incondicional. Mis hermanos con su lucha diaria no me permiten decaer. A mis hijas y mi esposo (Sofía, Vanesa y Pedro), por arrebatarme tiempo de atención, comprendiéndome, amándome y teniendo siempre fe en mí. Dándome una razón para seguir adelante.

Por sus enseñanzas, tiempo brindado, y estar en los momentos más difíciles agradezco a la Dra. Claudia Ramírez Rentería y a la Dra. Lourdes Balcázar .

Mis compañeros (residentes de endocrinología) por ser un equipo siempre con la intención de todos juntos salir adelante.

Mis maestros y asesores por tener siempre la firme intención de formar año con año buenos endocrinólogos, poner entusiasmo para que entre en cada uno de nosotros la pasión y el amor por la especialidad.

Gloria Amador Cabrera

---

## ÍNDICE

|   |    |
|---|----|
| Resumen   | 6  |
| Introducción  | 8  |
| Pregunta de investigación   | 11 |
| Planteamiento del problema  | 11 |
| Justificación   | 11 |
| Hipótesis   | 12 |
| Objetivos   | 12 |
| Material y métodos<br>Diseño<br>Muestra<br>Criterios de selección | 12 |
| Variables de interés  | 14 |
| Descripción del estudio   | 19 |
| Análisis estadístico  | 20 |
| Factibilidad  | 21 |
| Aspectos éticos   | 21 |
| Resultados  | 22 |
| Discusión   | 38 |
| Conclusiones  | 39 |
| Bibliografía  | 40 |
| Anexos  | 43 |

## 1. RESUMEN .

**Introducción:** Cáncer de tiroides es la enfermedad maligna más común en endocrinología. Las metástasis de ganglios linfáticos cervicales se reportan en 12–81% de pacientes con cáncer papilar (CPT), y en menor proporción con otros tipos histológicos (por ejemplo cáncer folicular y carcinoma de células de Hürthle). En su seguimiento y detección de persistencia y/o recurrencia estructural de la enfermedad se combina el ultrasonido de cuello (US) y la medición de tiroglobulina (Tg) en plasma. En presencia de datos sospechosos en ganglios del cuello se recomienda la citología y el análisis de Tg en el lavado de aguja, como herramienta diagnóstica para confirmar o descartar invasión ganglionar.

**Objetivo:** Evaluar la asociación de tiroglobulina (Tg) en aspirado de aguja fina con la citología de ganglios cervicales sospechosos de recurrencia de carcinoma diferenciado de tiroides.

**Material y Métodos:** estudio observacional, transversal, analítico. Se revisaron expedientes de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides y enfermedad estructural, durante su seguimiento recabando información en hoja de captura de datos para su posterior análisis estadístico.

**Resultados** Se analizaron 72 pacientes. Se asoció la tiroglobulina en ganglio con recurrencia estructural ganglionar valorada por citología positiva a malignidad con una p significativa de , con un valor de corte de 0.055 ng/ml para nuestro ensayo para predecir recurrencia con una p: <0.001 significativa, con una sensibilidad del 100% y especificidad del 80%, con un VPP 70% y VPN 100%. Asociando tiroglobulina sérica , estimulada y suprimida con p significativa de p: 0.0028, 0.0275 y 0.0084 respectivamente .

**Discusión y conclusiones:** En nuestro estudio no se presentó diferencia significativa en variables demográficas. La concentración de tiroglobulina en lavado de aguja fina de ganglio fue de 0.055 ng/ml predecir recurrencia con una p: <0.001 significativa, con una sensibilidad del 100% y especificidad del 80%, con un VPP 70% y VPN 100%., valor de corte diferente al reportado en otros estudios.

1.- DATOS DEL ALUMNO:

\*Dra. Gloria Amador Cabrera

R2 de Endocrinología

Matricula:

Correo: [popeye\\_aamador@hotmail.com](mailto:popeye_aamador@hotmail.com) Teléfono: 5566305495

Residente de Endocrinología Hospital de Especialidades "Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

2.-DATOS DE ASESORES:

INVESTIGADOR PRINCIPAL:

\*Dra. Irma Hernández García

Matricula:10456708

Correo: [irmahernandezg@yahoo.com](mailto:irmahernandezg@yahoo.com) Teléfono: (55) 56276900 Ext 21551

Endocrinóloga, Bióloga de la Reproducción Humana, Investigador asociado B del IMSS.

Adscrita al servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades "Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

INVESTIGADORES ASOCIADOS

\*Dr. Alex Francisco Hernández Martínez

Matricula: 10957979

Correo: [alexfernandezm@gmail.com](mailto:alexfernandezm@gmail.com) Teléfono: (55) 56276900 Ext 21551

Endocrinólogo

Adscrito al servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades "Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

\*MC Baldomero José Gregorio González Virla.

Matricula:99375194

Correo: [baldogonzal@hotmail.com](mailto:baldogonzal@hotmail.com) Teléfono: (55) 56276900 Ext 21551

Endocrinólogo, Biólogo de la Reproducción, SNI nivel I.

Adscrito al servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades "Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

\*MC Guadalupe Vargas Ortega.

Matricula: 99379784

Correo:[gvargas\\_ortega@hotmail.com](mailto:gvargas_ortega@hotmail.com) Teléfono: (55) 56276900 Ext 21551

Endocrinóloga, Bióloga de la Reproducción, SNI nivel I.

Adscrita al servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades "Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

\*Dr. Carlos Paredes Manjarrez

Matricula: 11181826

Correo:[carlos.paredes.manjarrez@gmail.com](mailto:carlos.paredes.manjarrez@gmail.com) Teléfono:( 55) 2699 9648

Especialidad: Radiología e imagen.

SIRELCIS: 51283720155

2.-DATOS DE LA TESIS:

Título: TIROGLOBULINA EN ASPIRADO DE AGUJA FINA DE GANGLIOS LINFÁTICOS SOSPECHOSOS DE ACTIVIDAD TUMORAL EN EL SEGUIMIENTO DEL CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES.

Número de Registro: **R-2017-3601-102**

Número de Páginas: 48

Año: 2018

## 2.0 INTRODUCCIÓN.

El CDT es el más frecuentemente visto en la consulta de endocrinología. En 2014 se estimó en los Estados Unidos que el 96% de todos los cánceres originados en órganos endocrinos se presentaron en la glándula tiroides, lo que resultó en aproximadamente 63,000 nuevos casos y generó la muerte de 1890 pacientes. A su vez se divide en papilar (80% de los casos) y folicular (5-10%). <sup>(1)</sup> Aunque son neoplasias que se originan en el mismo órgano tienen características moleculares, comportamiento clínico y desenlace diferentes. Su vía de diseminación también lo es; la ruta linfática es la que sigue el cáncer papilar para metastatizar, mientras que la hematógena es la que emplea para su diseminación el carcinoma folicular.

El tratamiento de CDT consiste en tiroidectomía total con exploración y resección de compartimientos ganglionares cervicales afectados, y tratamiento complementario con radioyodo <sup>(2)</sup>. Los objetivos son: erradicar la enfermedad, reducir riesgo de recurrencia, convertir a la Tg como un marcador tumoral.

En general el desenlace de esta neoplasia es favorable, sin embargo como en otras puede recurrir. La supervivencia a 10 años para el cáncer papilar es de aproximadamente 90% y es un poco menor para el folicular. Las recurrencias se han reportado en un 30% de los casos, aproximadamente 66% de estas se presenta en los primeros 10 años después del abordaje inicial. En la gran mayoría de ellos la persistencia y/o recurrencia ocurren a nivel locoregional. La supervivencia prolongada de esta neoplasia son explicables por su detección y tratamiento oportuno y temprano. Contamos para tal propósito con herramientas sensibles como el US de alta definición y la medición de Tg con supresión y/o estimulación de TSH.

En el seguimiento del CDT se consideran dos aspectos: 1. La búsqueda de actividad bioquímica a través de la medición de Tg, 2. La búsqueda de actividad estructural con estudios de imagen, principalmente con US de cuello. Niveles indetectables de Tg y ausencia de ganglios sospechosos nos hace considerar que el paciente en ese momento se encuentra libre de enfermedad, sin embargo la persistencia de Tg combinada con la presencia de actividad sospechosa o francamente positiva en ganglios obliga a considerar reexploración quirúrgica y administración de otra dosis de radioyodo. Se pueden presentar discordancias en estas

evaluaciones, ya que existen situaciones en las que la Tg está presente y los estudios de imagen no revelan presencia de enfermedad estructural y viceversa; la detección de enfermedad estructural con niveles de Tg indetectables.

La limitante de la utilidad de la medición de Tg plasmática es la presencia de anticuerpos antitiroglobulina (aproximadamente 20% de los pacientes con CDT), ya que estos interfieren con el ensayo de Tg subestimando su concentración aun en presencia de franca actividad estructural. No queda claro y es controversial si esta interferencia dada por los anticuerpos circulantes interfiere cuando la Tg es medida en el lavado obtenido directamente de los ganglios.

Discernir entre ganglios reactivos y ganglios metastásicos en ocasiones puede ser difícil, ya que sus características ultrasonográficas pueden sobreponerse. La citología puede aclarar la naturaleza inflamatoria o tumoral ganglionar. En algunos casos, como en los ganglios metastásicos quísticos la citología puede ser negativa debido a la presencia de gran cantidad de células inflamatorias y escasa celularidad epitelial.

De acuerdo a las recomendaciones de las Guías de la Asociación Americana de Tiroides, la biopsia debe realizarse en ganglios de compartimento central si miden  $\geq 8$  mm, o  $\geq 10$  mm si son de compartimentos laterales. Un complemento es realizar la medición de la Tg en el lavado de la aguja con la que se puncionó el ganglio sospechoso, como fue propuesto por vez primera por Pacini y colaboradores en 1992 <sup>(16)</sup>. Se espera que cuando se confirma en la citología la presencia de metástasis ganglionares se encuentre positiva la detección de Tg, dado que las células cancerosas mantienen la capacidad de síntesis de esta glucoproteína. Se reconoce que hay reportes que hablan de pérdida de la capacidad para producir Tg por parte de lesiones indiferenciadas y de carcinomas anaplásicos <sup>(12-14)</sup>.

Giorgio et al, <sup>(9)</sup> en el 2014 en un metanálisis analizaron 24 estudios de los cuales 13 eran de pacientes postoperados de tiroidectomía por CDT, en total se incluyeron 1007 ganglios linfáticos sospechosos de malignidad. Se demostró que la Tg en lavado de biopsia de aguja fina tiene una alta sensibilidad, del 96.9% (IC de 95%;94.9-98.2%) y especificidad de 94% (IC 95%; 91.7-96%) en la detección temprana de las metástasis ganglionares del cáncer diferenciado de tiroides, sobre todo en ganglios pequeños, con un índice de heterogenicidad

entre los estudios de 9.35%, en donde se midió Tg ganglionar empleando diversos ensayos de Tg con diferente rango de 0.1-3 ng/ml. Se concluyó que la medición de Tg en ganglio puede estar sujeto a efecto "Hook", propio de los ensayos inmunométricos, el cual se corrigió con diluciones de la muestra, concluyendo que aumenta tanto sensibilidad como especificidad si los anticuerpos antitiroglobulina son negativos o bien si se realiza diluciones de la misma. <sup>(15)</sup>

En relación a la técnica empleada Borel et al, <sup>(17)</sup> señalan que la solución salina sola o bien suplementada con albúmina es el medio adecuado para medir Tg y tener un resultado con menores falsos negativos y concluyen que el uso de solución salina no tiene interferencia. Giovanella y colaboradores <sup>(18)</sup> observaron que la medición de Tg es influenciada por la cantidad de solución diluyente y que esta es perfectamente equivalente cuando se diluye en 1 mililitro, con niveles de corte de 1 ng/mL <sup>(18,19)</sup>. Aun así el valor de Tg en ganglio aún no ha sido establecido, ya que rangos de 0.2-50 ng/mL han sido sugeridos. Otros autores refieren concentraciones mayores a 1 ng/ml, por lo que diferentes estudios intentan clarificar el mejor nivel de corte y determinar si hay interferencia producida por anticuerpos, aunque en diferentes estudios no se incluye la determinación de anticuerpos circulantes antitiroglobulina. Kwanhoon Jo, et al <sup>(20)</sup> en el 2015 sugieren que deben de ser tomados en cuenta diferentes valores de corte en presencia o no de anticuerpos contra tiroglobulina, ya que tiroglobulina en ganglios se presenta en menor cantidad cuando estos son positivos <sup>(20)</sup>.

Jesús Véliz et al <sup>(10)</sup>, en un estudio realizado en 30 pacientes sometidos a BAAF por adenopatía sospechosa, reportó que en 15 de ellos fueron positivos para Tg ganglionar (mediana de 1.38 con rangos intercuartílicos de 0.1-41 ng/ml), mientras que la citología en solo 8 se identificaron las metástasis del carcinoma. Tomando en cuenta los 16 pacientes confirmados quirúrgicamente, se encontró una sensibilidad para Tg en ganglio de 93.7% y para la citología de 56.2%.

Pese a que la medición de Tg en ganglios es un procedimiento descrito hace mas de dos décadas, a la fecha no se han establecido sus puntos de corte, su método de muestreo y sus indicaciones precisas, por ello el presente trabajo pretende analizar, en una muestra de nuestra población controlando las variables como: pacientes con TSH suprimida, volumen de solución

salina para la dilución del lavado ganglionar (1 cc), mismo ensayo de Tg y de anticuerpos antitiroglobulina (presentes vs ausentes).

### **3.0 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es el valor de Tg en lavado de aguja fina de ganglios cervicales en pacientes tratados por cáncer diferenciado de tiroides que se asocia con la presencia de células malignas?

### **4.0 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En pacientes con cáncer diferenciado de tiroides con sospecha ultrasonográfica de persistencia o recurrencia estructural de enfermedad locoregional se recomienda la biopsia de ganglio(s) sospechoso(s) con guía ultrasonográfica para analizar la citología y medir Tg en el lavado de la aguja con solución salina. Identificar células neoplásicas nos confirma actividad tumoral y debe dejarnos en mente la necesidad de re-explorar quirúrgicamente dicho territorio ganglionar. Niveles de Tg por arriba de 1 ng/ml en la solución de lavado confirmarían la presencia del marcador tumoral en un tejido no tiroideo. Las células del CDT, aún las metastásicas, en general siguen expresando la maquinaria de síntesis de Tg. Por ello su utilidad en la detección de enfermedad local.

### **5.0 JUSTIFICACIÓN**

El cáncer de tiroides es la enfermedad maligna más común en los Servicios de Endocrinología. En 2014, se estimó que el 96% de todos los cánceres originados en órganos endocrinos se presentan en la tiroides, resultando en aproximadamente 63,000 nuevos casos y tomando vidas de 1890 pacientes. <sup>(1)</sup> Las metástasis de nódulos linfáticos cervicales han sido reportada en un 12–81% en pacientes con cáncer papilar de tiroides (CPT), y en menor proporción en pacientes con otros tipos histológicos. En nuestro Hospital, por tratarse de un centro de referencia, el CDT es también la neoplasia maligna más frecuente del Servicio con un registro de aproximadamente 600 casos en seguimiento.

Los objetivos del seguimiento son identificar los casos libres de enfermedad, así como detectar de forma temprana, aquellos casos en los que no se erradicó la enfermedad en su manejo primario, conocido como persistencia de enfermedad. Se debe señalar que la recurrencia se

define como presencia de actividad tumoral posterior a un periodo "libre de enfermedad". En caso de ganglios sospechosos de malignidad (generalmente en US) está indicada la realización de una biopsia del ganglio sospechoso. Si en dicho estudio se reporta franca actividad tumoral la exploración quirúrgica del cuello para reseca ganglios metastásicos es la conducta indicada. Sin embargo existe un grupo de pacientes en los que la BAAF se puede reportar con material insuficiente y aún el paciente puede tener actividad tumoral ganglionar que no pudo ser confirmada. En estos casos medir la tiroglobulina en ganglio nos ayudaría a establecer una recurrencia o persistencia del CPT. Esta medición es generalmente reportada en forma rápida, es fácil y segura para el paciente. Como material adicional solo requiere disponer de una cantidad mínima de solución salina y un tubo de ensayo para depositar el lavado de la aguja y se hace al tiempo en que se realiza el procedimiento de la BAAF.

## **6.0 HIPÓTESIS**

Concentraciones de Tg mayores de 1 ng/mL en lavado de aguja fina de ganglios sospechosos de actividad tumoral en pacientes con antecedente de cáncer diferenciado de tiroides, se asocia a recurrencia de la enfermedad.

## **7.0 OBJETIVOS**

PRIMARIOS.

Se evaluó la asociación entre las concentraciones de tiroglobulina en aspirado de aguja fina de ganglio que se asocia con la recurrencia de carcinoma diferenciado de tiroides.

SECUNDARIOS.

Se determinó la sensibilidad y la especificidad de la tiroglobulina en ganglio que predice recurrencia tumoral de CDT.

## **8.0 MATERIAL Y MÉTODOS**

Diseño del estudio: Estudio observacional, transversal, analítico.

Universo de trabajo: Servicio de endocrinología de Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Cabe mencionar que el servicio tiene una población cautiva de 653 pacientes en seguimiento

por cáncer de tiroides hasta febrero del 2017. Se tiene un registro de casos nuevos de aproximadamente 10 pacientes por mes que ingresan para tiroidectomía total, y de aproximadamente 4 casos por mes que son re intervenidos por persistencia o recurrencia de enfermedad. Cada semana se tienen programados 4 casos que ingresan para administración de radioyodo como tratamiento complementario a la cirugía ya sea como primera dosis o dosis subsecuente.

Población blanco: Pacientes mayores de 18 años del Hospital de Especialidades “ Bernardo Sepúlveda “ del Centro Médico Nacional Siglo XXI. I.M.S.S, con diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides tratados con tiroidectomía total y ablación con radioyodo, que presenten ganglios cervicales sospechosos de metástasis por ultrasonido, del año 2015 – 2017.

- Tamaño de muestra:

1 . sampsi 10.2 1.2, sd1(14) alpha(0.05) onesample

Estimated sample size for one-sample comparison of mean  
to hypothesized value

Test Ho:  $m = 10.2$ , where  $m$  is the mean in the population

Assumptions:

alpha = 0.0500 (two-sided)

power = 0.9000

alternative  $m = 1.2$

sd = 14

Tamaño de la muestra estimada:  $n = 26$

- Criterios de selección:

Inclusión:

1.- Mayores de 18 años

2.- Diagnóstico de Cáncer diferenciado de tiroides ya tratados con cirugía y radioyodo o ambos.

3.- Con sospecha de persistencia o recurrencia de CDT por alguno de los siguientes:  
Tg suprimida o estimulada elevadas, US de cuello con ganglios sospechosos de actividad tumoral, anticuerpos antitiroglobulina positivos.

Exclusión:

- 1.- Menores de 18 años de edad.
- 2.-Diagnóstico reciente de CDT, sin tratamiento previo, aun no establecido el tratamiento primario.
- 3.-Diagnóstico de cáncer indiferenciado de tiroides.

Eliminación:

- 1.-Muerte en el transcurso del estudio, no asociada al cáncer de tiroides.
- 2.- Pérdida del paciente por causa desconocida.

**9.0 VARIABLES DEL ESTUDIO**

| <b>VARIABLE</b> | <b>DEFINICIÓN OPERACIONAL</b>  | <b>CALITATIVA/ CUANTITATIVA</b> | <b>UNIDAD DE MEDICION</b> |
|-----------------|--|---------------------------------|---------------------------|
| <b>Edad</b>     | Tiempo que ha vivido una persona o un ser vivo contando desde su nacimiento  | Cuantitativa                    | Años                      |
| <b>Genero</b>   | Termino técnico específico en ciencias sociales que alude al conjunto de características diferenciales que cada sociedad asigna a hombre y mujeres | Cualitativa                     | Femenino<br>Masculino     |

|   |  |              |   |
|---|--|--------------|---|
| <b>Cáncer diferenciado de tiroides</b>    | Neoplasia maligna de glándula tiroides, papilar clásica o variantes y folicular.   | Cualitativa  | Cáncer papilar clásico.<br>CP variante folicular<br>Cáncer folicular                          |
| <b>Cirugía</b>                            | Tiroidectomía total o casi total con o sin disección ganglionar cervical.  | Cualitativa  | Tiroidectomía total<br>Tiroidectomía subtotal   |
| <b>BAAF</b>                               | Biopsia por aspiración con aguja fina guiada por US.   | Cualitativa  | Si o no   |
| <b>Reporte citológico</b>                 | Resultado del análisis citológico del material obtenido por punción y aspiración del ganglio cervical en estudio.          | Cuantitativa | Muestra no diagnóstica.<br>Positivo para células malignas.<br>Negativo para células malignas. |
| <b>Reporte histopatológico Definitivo</b> | Resultado del análisis histológico de los ganglios resecados quirúrgicamente.  | Cualitativo  | Positivo para metástasis de cáncer papilar.<br>Negativo para células neoplásicas.             |
| <b>USG cuello</b>                         | Estudio que consiste en el uso de ondas sonoras de alta frecuencia para crear imágenes de órganos y estructuras dentro del | Cualitativa  | Ganglios sospechosos de malignidad.<br>(redondos, con microcalcificaciones,                   |

|  |  |              |   |
|--|--|--------------|---|
|  | cuerpo. En este caso se revisan los niveles ganglionares del cuello.   |              | quisticos, con pérdida del hilio graso).                |
| <b>Tiroglobulina en ganglio</b>        | La tiroglobulina medida en el lavado de la aguja con la que se biopsió el ganglio. Esta glucoproteína es sintetizada exclusivamente en la tiroides. El tejido canceroso puede producirla, detectarla en ganglio implica actividad metastásica. | Cuantitativa | ng/ml   |
| <b>Radioyodo(Dosis)</b>                | <sup>131</sup> I es un radioisótopo del Iodo útil para tratamiento del CDT. Emite rayos beta que producción destrucción de células foliculares normales y tumorales.   | Cuantitativa | Dosis mCi   |
| <b>Anticuerpos antitiroglobulina</b>   | Anticuerpos dirigidos contra la tiroglobulina. Presente en el 25% de los pacientes con CDT. Su presencia en sangre interfiere con la medición de Tg circulante.  | Cuantitativa | Positivos<br>Negativos                                  |
| <b>Tiroglobulina sérica estimulada</b> | La tiroglobulina sérica medida con TSH >30 mUI/ml.   | Cuantitativa | Excelente respuesta<br><1 ng/ml<br>Respuesta bioquímica |

|  |   |              |   |
|--|---|--------------|---|
|  |   |              | incompleta >10<br>ng/ml   |
| <b>Tiroglobulina sérica suprimida</b>  | La tiroglobulina sérica medida con TSH suprimida.   | Cuantitativa | Excelente respuesta <0.2 ng/ml<br>Respuesta bioquímica incompleta >1 ng/ml              |
| <b>T4L</b>                             | Tiroxina libre, T4 no unida a proteínas. (Inmuno ensayo de electroquimioluminiscencia "ECLIA")  | Cuantitativa | Valores normales de T4 libre: 0.7 a 1.8 ng / dl.  |
| <b>TSH</b>                             | Hormona estimulante de tiroides. (Inmuno ensayo de electroquimioluminiscencia "ECLIA")  | Cuantitativa | Valores normales de TSH: 0.4 a 4.5 mUI/ml   |
| <b>Niveles ganglionares del cuello</b> | Sitio de localización de los ganglios sospechosos en cuello   | Cualitativa  | Nivel I<br>Nivel II<br>IIA<br>Nivel III<br>Nivel IV<br>Nivel V<br>Nivel VI<br>Nivel VII |
| <b>Riesgo ATA</b>                      | Sistema de estratificación recomendado por la ATA para pacientes con CDT, tratados con tiroidectomía. Es útil para predecir riesgo de recurrencia y/o | Cualitativo  | Bajo<br>Intermedio<br>Alto (Tabla 1)  |

|   |   |             |   |
|---|---|-------------|---|
|   | persistencia .  |             |   |
| <b>TNM</b>                              | Estatificación recomendada para todos los pacientes con CDT. Es útil en predecir mortalidad. , brindándonos pronóstico y supervivencia.   | Cualitativo | Tumor<br>Ganglio<br>Metástasis ( tabla 2) |
| <b>Excelente respuesta</b>              | Imagen negativa<br>Tg suprimida <0.2ng/mL or<br>Tg con TSH-estimulada <1ng/mLb  | Cualitativa | Si<br>No                                  |
| <b>Respuesta bioquímica incompleta</b>  | Imagen negativa, Tg suprimida >1ng/mL o Tg Estimulada >10ng/mL o elevación de anticuerpos anti tiroglobulina.   | Cualitativa | Si<br>No                                  |
| <b>Respuesta estructural incompleta</b> | Evidencia de enfermedad estructural o funcional<br>Con cualquier nivel de Tg , con o sin anticueros.  | Cualitativa | Si<br>No                                  |
| <b>Respuesta indeterminada</b>          | Estudios de imágenes inespecíficos , rastreo positivo en lecho tiroideo , Tg no estimulada detectable pero <1ng/mL, Tg estimulada detectable pero <10ng/mL o anticuerpos Anti-Tg estables o que disminuyen en ausencia de enfermedad estructural o funcional. | Cualitativa | Si<br>No                                  |

|                    |   |             |          |
|--------------------|---|-------------|----------|
| <b>Recurrencia</b> | Presencia de actividad tumoral, bioquímica y estructural en pacientes con CDT que se encontraban libre de enfermedad. | Cualitativa | Si<br>No |
|--------------------|---|-------------|----------|

## 10.0 DESCRIPCION DEL ESTUDIO.

Se captaron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de carcinoma diferenciado de tiroides quienes cumplían con los criterios de inclusión y que durante el seguimiento presentaron datos de recurrencia ganglionar cervical en el US. Se realizó la BAAF dirigida con US de los ganglios sospechosos de actividad tumoral por radiólogo experto. Brevemente: una vez que se ha seleccionado el ganglio se realiza asepsia y antisepsia, se infiltra 1 cc de xilocaína al 2% y bajo guía ecográfica en tiempo real se punciona con aguja 25G x 16 mm, con la muestra obtenida con técnica de capilaridad se realiza un frote en laminillas que se fijan en alcohol y se envían a patología y la aguja se lava con 1 cc de solución salina que se coloca en un tubo de ensayo seco para la medición de Tg en el laboratorio.

El procedimientos se realizaron con alguno de los siguientes equipos:

- ATL 5000 con transductor lineal de 9-12 Mhz.
- Aixplorer supersonic con transductor lineal frecuencia variable de 6-15 Mhz
- GE E9 transductor lineal multifrecuencia de 4-15Mhz.

La medición de Tg se realizó por medio del inmunoensayo electroquimioluminiscente "ECLIA" en analizadores automáticos Elecsys y cobas, con un intervalo de detección menor a 0.04 ng/ml y máximo de la curva máster de 1000 ng/ml , o bien diluidos a 1:5 respectivamente hasta 5000 ng/ml . Se determinó si existe asociación con la citología, la tiroglobulina sérica estimulada , suprimida , anticuerpos contra tiroglobulina y al final con reporte histopatológico definitivo en aquellos pacientes que sean intervenidos quirúrgicamente.

Los pacientes se dividieron en 2 grupos, los que tenían BAAF positiva o negativa a malignidad y se analizaron relacionándose con las variables ya descritas previamente .

## **11.0 ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

El análisis de los datos se realizaron con estadística descriptiva con medidas de tendencias central y dispersión de acuerdo a normalidad establecida por la prueba de Shapiro Wilk.

Las variables Cualitativas son expresadas como frecuencias y porcentajes.

Para el establecimiento de asociaciones entra variables cuantitativas se utilizó prueba t student o U mann Whitney de acuerdo a la distribución de las variables. Se utilizó la prueba de ANOVA para analizar la asociación de un desenlace cuantitativo (Tg) ya que es una prueba específica para evaluar 2 o más grupos con desenlace cuantitativo y con distribución paramétrica. En caso de que la distribución no sea paramétrica se utilizó la prueba de Kruskal Wallis. Se estableció niveles de confianza con un valor de  $p < 0.05$ .

Se realizó análisis de regresión logística múltiple para determinar la magnitud de asociación entre niveles de tiroglobulina y la recurrencia de la enfermedad.

Se realizó curva de ROC determinando el punto de corte de tiroglobulina asociado a recurrencia de la enfermedad.(sensibilidad y especificidad, valores predictivos positivos y negativos así como razones de verosimilitud ).

Se utilizó paquete estadístico SPSS versión 19 , STATA versión 14 .

## **12.0 FACTIBILIDAD**

En el servicio de Endocrinología de esta UMAE, tiene una población considerable de pacientes con Cáncer de tiroides diferenciado, que en el seguimiento llegan a recurrir, teniendo entonces una población adecuada para estudio, así como personal de salud tanto médicos de base, residentes, del área de bioquímica, así como de radiología e imagen, contando con el equipo necesario ultrasonografico así como la experiencia en la detección de recurrencia, así como la habilidad en procedimientos.

## 13.0 CONSIDERACIONES ÉTICAS

El procedimiento (biopsia de ganglio) que se realizó en este estudio forma parte de los instrumentos o herramientas usadas en la vigilancia de recurrencia del CDT.

La utilidad de medir tiroglobulina ganglionar es confirmar o descartar actividad tumoral en los ganglios estudiados y así brindar un tratamiento oportuno, generalmente resección quirúrgica y en caso de que no exista indicación quirúrgica vigilancia estrecha del paciente.

Por lo que se considera por medio de la Ley General de Salud en materia de Investigación de acuerdo al artículo 17, en categoría II - Investigación con riesgo mínimo: en donde se emplea el riesgo a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios; como lo es en este caso medición de tiroglobulina en aspirado de aguja fina de ganglio, y toma de muestra sanguínea.

Es de suma importancia aclarar que el estudio se realizó respetando los principios éticos internacionales para la investigación de ciencias de la salud (Declaración de Helsinki, Código de Núremberg y Declaración de Ginebra).

Ya que es un estudio retrospectivo se debe señalar que se respetó la confidencialidad de la información utilizada y autorización del uso de la misma por lo que se anexa consentimiento informado. **Anexo 1.**

#### 14. RESULTADOS

Se analizaron un total de 72 pacientes valorados en la consulta externa de Endocrinología, clínica de Cáncer de Tiroides quienes cumplían los criterios de inclusión entre 2015 y 2017. De los pacientes analizados, 83.3%(n=60) fueron mujeres y 16.7%(n=12) fueron hombres (Figura 1). La media para la edad fue de  $49.89 \pm 14.71$  años.

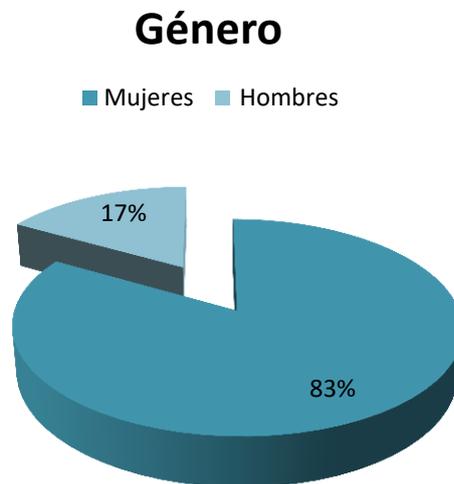
En el total de pacientes, se analizó de manera inicial el tratamiento del cáncer de tiroides, el tratamiento con Iodo radioactivo, el riesgo de recurrencia según ATA y el estadio clínico de la enfermedad de acuerdo a TNM.

En cuanto al tratamiento inicial del cáncer de tiroides, se realizó tiroidectomía total en 29.2% (n=21) de los pacientes y tiroidectomía total más disección de ganglios a cualquier nivel en 70.8% (n=51). Todos los pacientes recibieron Iodo radioactivo ( $^{131}\text{I}$ ), con una media para la dosis de  $137.22 \pm 35.13$  mCi (dosis mínima de 30 mCi hasta máxima de 200 mCi). Se realizó rastreo post Iodo en todos los pacientes, mismo que se reportó negativo en un 11.1% (n=8) y positivo 88.9% (n=64).

De acuerdo a la Asociación América de Tiroides (ATA), se estableció riesgo de recurrencia en 84.7% (n=61) de la población, determinándose riesgo bajo en 26.4% (n=19), riesgo intermedio 36.1% (n=26), riesgo alto del 22.2% (n=16). El tiempo de seguimiento al momento de la recurrencia fue de  $4.5 \pm 2.96$  años. Las características iniciales de los pacientes se resumen en la Tabla 1.

| <b>Tabla 1. Características iniciales de los pacientes (n=72)</b>  |  |
|--|--|
| Edad (años)  | 49.89 ±14.71   |
| Género % (n)   | Hombre: 16.7 (12)<br>Mujer: 83.3(60)   |
| Tratamiento inicial %(n)   | TT: 29.2 (21)<br>TT+DSC: 70.8 (51)   |
| I131 (mCi)   | 137.22 ±35.13<br>(30- 200 mCi)   |
| Rastreo post Iodo % (n)  | Negativo: 11.1 (8)<br>Positivo: 88.9 (64)  |
| Riesgo ATA % (n)   | Bajo: 26.4( 19)<br>Intermedio: 36.1( 26)<br>Alto: 22.2(16)<br>No clasificados: 15.3 (11) |
| Seguimiento (años)   | 4.5± 2.96  |
| TT= Tiroidectomía total, TT+ DSC =Tiroidectomía Total + Disección ganglionar, I131 =Iodo 131, ATA= Asociación Americana de Tiroides. |  |

**Tabla 1.** Características iniciales de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides y enfermedad estructural.



**Gráfica 1.** Proporción de género de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides y enfermedad estructural.

Se determinó el estadio de cáncer de tiroides por TNM score en 87.5% (n=63). En 12.5% (n=9) no fue posible la determinación de TNM al no contar con nota post quirúrgica y el reporte de histopatológico inicial proveniente del hospital de envío a tercer nivel de atención. La mayoría de los pacientes se encontró en estadio I (42.9%, n=27); el resto de los pacientes se encontró, por orden de frecuencia, en Estadio IVa en 23.8% (n=15), 22.2% (n=14) en estadio III, 7.9% (n=5) en estadio II y 3.2% (n=2) en estadio IVc.

| <b>Estadio Clínico TNM</b> |            |              |
|----------------------------|------------|--------------|
|                            | Frecuencia | Porcentaje % |
| Estadio I                  | 27         | 42.9         |
| Estadio II                 | 5          | 7.9          |
| Estadio III                | 14         | 22.2         |
| Estadio IVa                | 15         | 23.8         |
| Estadio IVc                | 2          | 3.2          |
| No clasificados            | 9          | 12.5         |
| Total                      | 72         | 100.0        |

**Tabla 2.** Estadios de cáncer de tiroides de acuerdo a TNM score en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides y enfermedad estructural.

Los hallazgos quirúrgicos e histopatológicos iniciales, de acuerdo al tamaño del tumor y extensión extratiroidea (T), presencia de metástasis en niveles ganglionares (N) y metástasis a distancia (M) se describen en la Tabla 3.

| <b>Tamaño tumoral (T)</b> |            |             |
|---------------------------|------------|-------------|
|                           | Frecuencia | Porcentaje% |
| T1a                       | 8          | 11.1        |
| T1b                       | 12         | 16.7        |
| T2                        | 12         | 16.7        |
| T3                        | 20         | 27.8        |
| T4a                       | 11         | 15.3        |
| No clasificados           | 9          | 12.5        |
| Total                     | 72         | 100.0       |

| <b>Metástasis ganglionares (N)</b> |            |             |
|------------------------------------|------------|-------------|
|                                    | Frecuencia | Porcentaje% |
| Nx                                 | 2          | 2.8         |
| N0                                 | 22         | 30.6        |

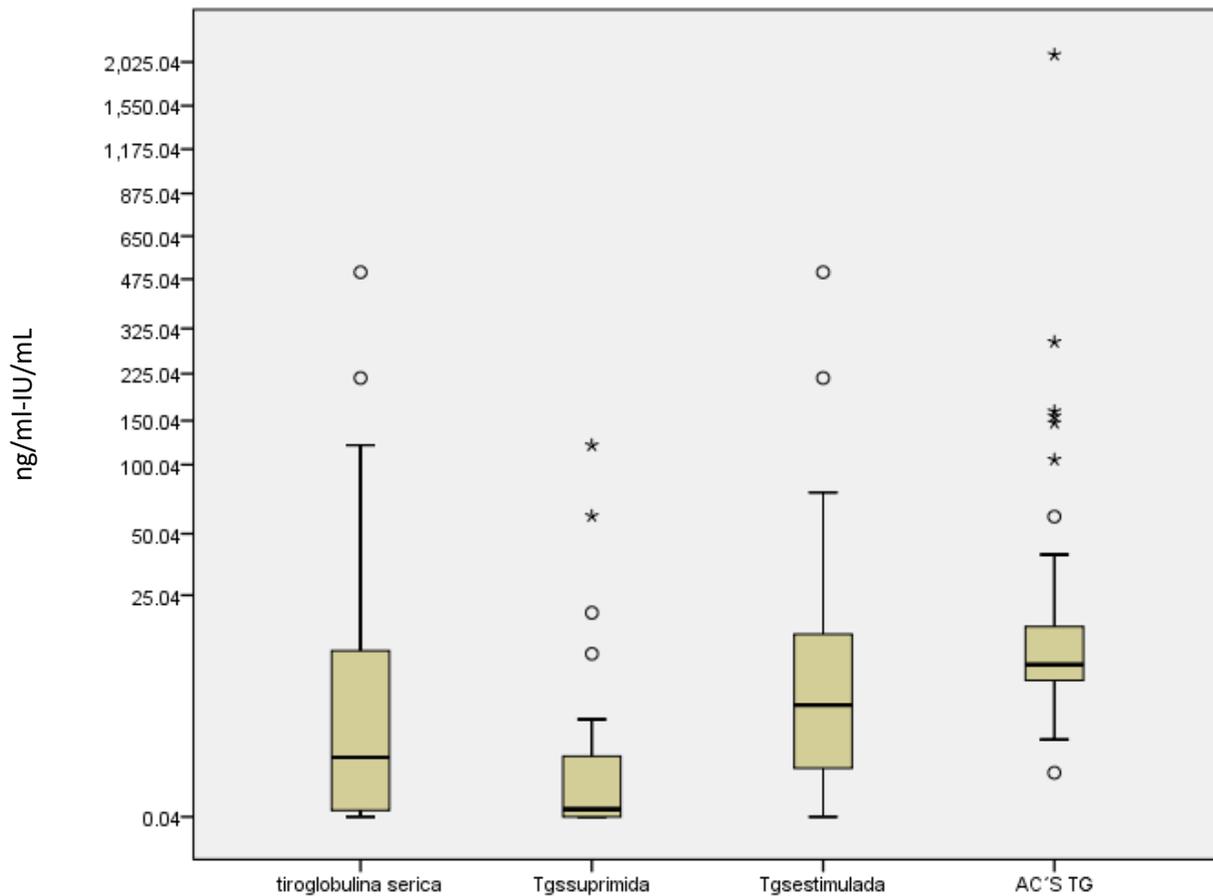
| N1a                               | 14         | 19.4        |
|-----------------------------------|------------|-------------|
| N1b                               | 25         | 34.7        |
| No clasificados                   | 9          | 12.5        |
| Total                             | 72         | 100.0       |
| <b>Metástasis a distancia (M)</b> |            |             |
|                                   | Frecuencia | Porcentaje% |
| M0                                | 59         | 81.9        |
| M1                                | 3          | 4.2         |
| No clasificados                   | 10         | 13.9        |
| Total                             | 72         | 100.0       |

**Tabla 3.** Proporción del tamaño del tumor, ganglios linfáticos y metástasis después del tratamiento inicial de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides y enfermedad estructural.

Para evaluar la respuesta estructural durante el seguimiento, se realizó ultrasonido de cuello con evidencia de recurrencia estructural en el 100% (n=72) de los pacientes. Todos los pacientes fueron sometidos a biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) del ganglio sospechoso y determinación de tiroglobulina en lavado de la aguja.

Para evaluar la respuesta bioquímica, se determinaron las concentraciones de anticuerpos antitiroglobulina, tiroglobulina sérica estimulada y tiroglobulina suprimida al momento de la evidencia de enfermedad estructural.

Del total de pacientes, el 52.8% (n=38) tuvo una TSH estimulada al momento de la evidencia enfermedad estructural, con una media de concentración de  $82.45 \pm 5$  mUI /mL. El 30.6% (n=22) se encontró con TSH suprimida y, el 19.5% (n=14), con concentraciones normales de TSH. La mediana de determinación de Tg sérica estimulada fue de 5.4 (0.04-500) ng/dL y de Tg sérica suprimida de 0.2 (0.04-120) ng/dL. Al determinarse anticuerpos contra tiroglobulina, se utilizó el criterio de rangos mayores de 10 UI/ml son considerados positivos. La mediana de anticuerpos contra tiroglobulina fue de 10.10 IU/mL (1.26-2116) UI/mL. (Gráfica 2).

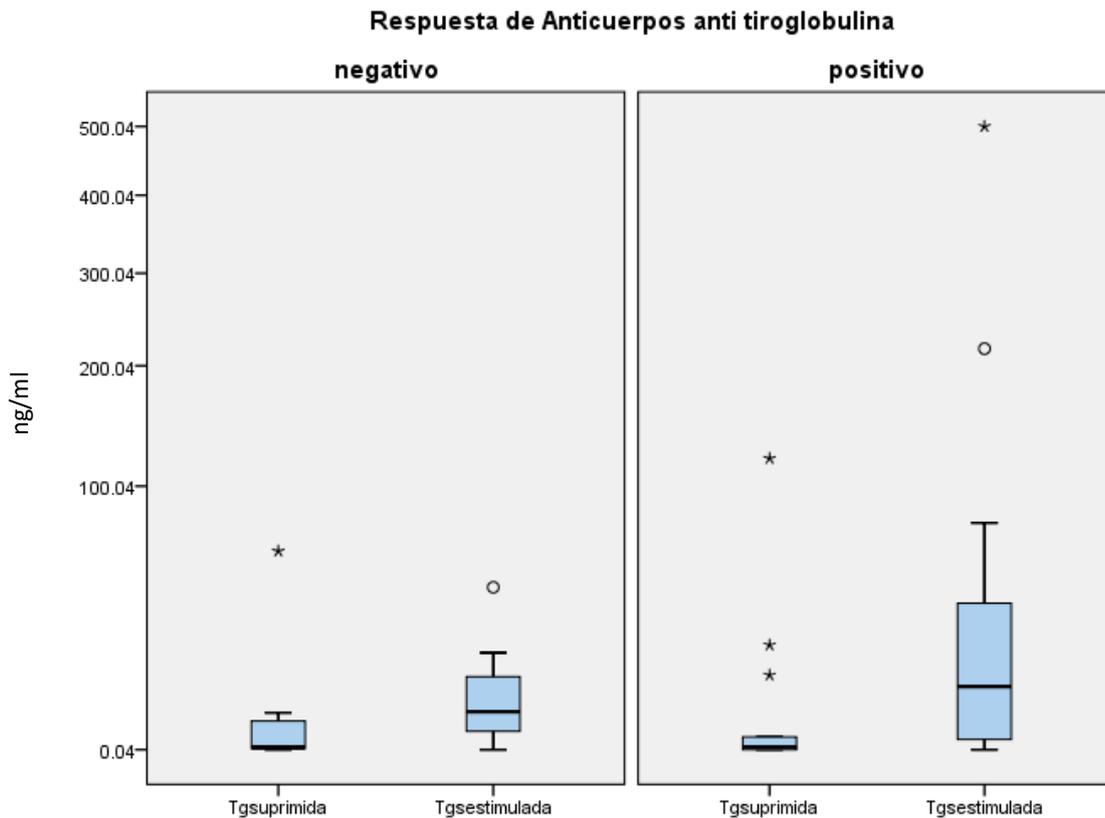


**Gráfica 2.** Graficas de box plots donde se muestran las variables no paramétricas iniciales de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides y enfermedad estructural.

El 40.3% del total de nuestra población (n=29) tuvo anticuerpos negativos, y el 59.7% (n=43) presentó anticuerpos positivos (Tabla 4). En Gráfica 3 podemos observar la relación de anticuerpos anti tiroglobulina positivos y negativos con distribución de los valores de tiroglobulina suprimida y estimulada.

| Anticuerpos antitiroglobulina |            |             |
|-------------------------------|------------|-------------|
|                               | Frecuencia | Porcentaje% |
| Negativos                     | 29         | 40.3        |
| Positivos                     | 43         | 59.7        |
| Total                         | 72         | 100.0       |

**Tabla 4.** Proporción de pacientes con anticuerpos positivos y negativos, en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides y enfermedad estructural.



**Gráfica 3.** Gráfica de Box plots de respuesta de anticuerpos anti tiroglobulina y distribución de valores de tiroglobulinas en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides y enfermedad estructural.

Durante el seguimiento de los pacientes, la respuesta bioquímica se clasificó de acuerdo a los lineamientos establecidos por la ATA según tiroglobulina estimulada o tiroglobulina suprimida siendo de la siguiente forma:

- Tiroglobulina estimulada :
  - Respuesta excelente- TgE menor a 1 ng/ml
  - Respuesta bioquímica incompleta-TgE mayor de 10 ng/ml
  - Zona gris (indeterminada)- mayor a 1 y menor a 10 ng/ml
- Tiroglobulina suprimida:
  - Respuesta excelente-Tgs menor a 0.2 ng/ml
  - Respuesta bioquímica incompleta-Tgs mayor a 1 ng/ml
  - Zona gris (indeterminada)- mayor 0.2 y menor a 1 ng/ml

Del total de pacientes, el 52.8% (n=38) contó con Tg estimulada. En este grupo de pacientes, la respuesta bioquímica excelente se observó solo en 21.1% (n=8), siendo más frecuente la respuesta bioquímica incompleta en 42.1% (n=16) (Tabla 5).

| Respuesta con Tiroglobulina estimulada |            |              |
|--|------------|--------------|
|  | Frecuencia | Porcentaje % |
| Respuesta bioquímica incompleta        | 16         | 22.2         |
| Indeterminada                          | 14         | 19.4         |
| Excelente respuesta bioquímica         | 8          | 11.1         |
| Total                                  | 38         | 52.8         |
| No TgE                                 | 34         | 47.2         |
| Total                                  | 72         | 100.0        |

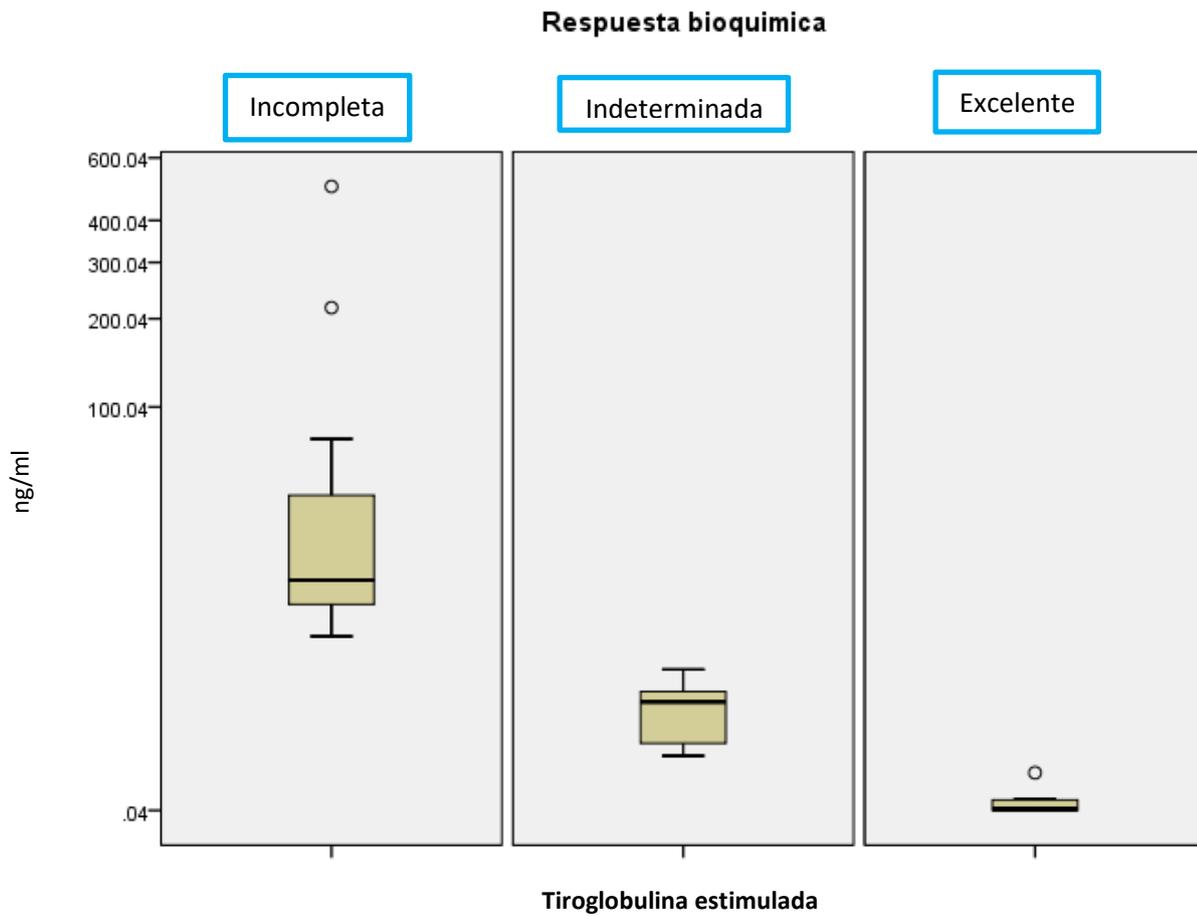
**Tabla 5.** Proporción de respuesta con respecto a la tiroglobulina estimulada de pacientes con cáncer de tiroides y enfermedad estructural.

El 30.6% (n=22) de los pacientes contó con Tg suprimida. En este grupo, fue más frecuente la respuesta bioquímica excelente, misma que se observó en 54.5% (=12), siendo menos frecuente la respuesta bioquímica incompleta en 31.8% (n=7) y la respuesta bioquímica indeterminada en 13.6% (n=3) (Tabla 6).

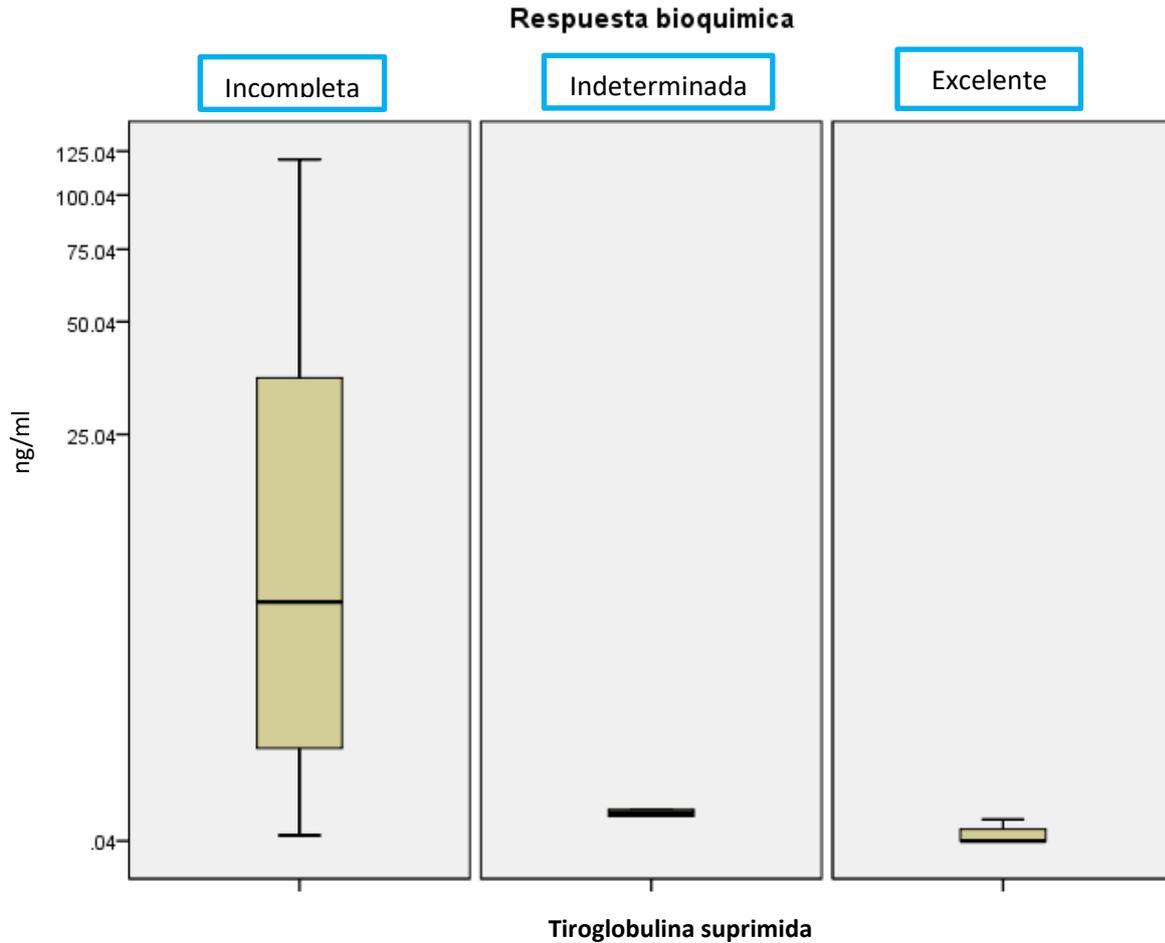
| Respuesta con Tiroglobulina suprimida |            |             |
|---------------------------------------|------------|-------------|
|                                       | Frecuencia | Porcentaje% |
| Respuesta bioquímica incompleta       | 7          | 9.7         |
| Indeterminada                         | 3          | 4.2         |
| Excelente respuesta                   | 12         | 16.7        |
| Total                                 | 22         | 30.6        |
| No Tgs                                | 50         | 69.4        |
| Total                                 | 72         | 100.0       |

**Tabla 6.** Proporción de respuesta con respecto a tiroglobulina suprimida de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides con recurrencia estructural.

La relación entre respuesta bioquímica y Tg estimulada y suprimida en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides y enfermedad estructural se muestra en Gráfica 4 y 5, respectivamente.



**Gráfica 4.** Relación entre respuesta bioquímica durante el seguimiento postquirúrgico y ablación con radio yodo y Tg estimulada, de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides y enfermedad estructural.



**Gráfica 5.** Relación entre respuesta bioquímica durante el seguimiento postquirúrgico y posterior a ablación con radio yodo y Tg suprimida de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides,

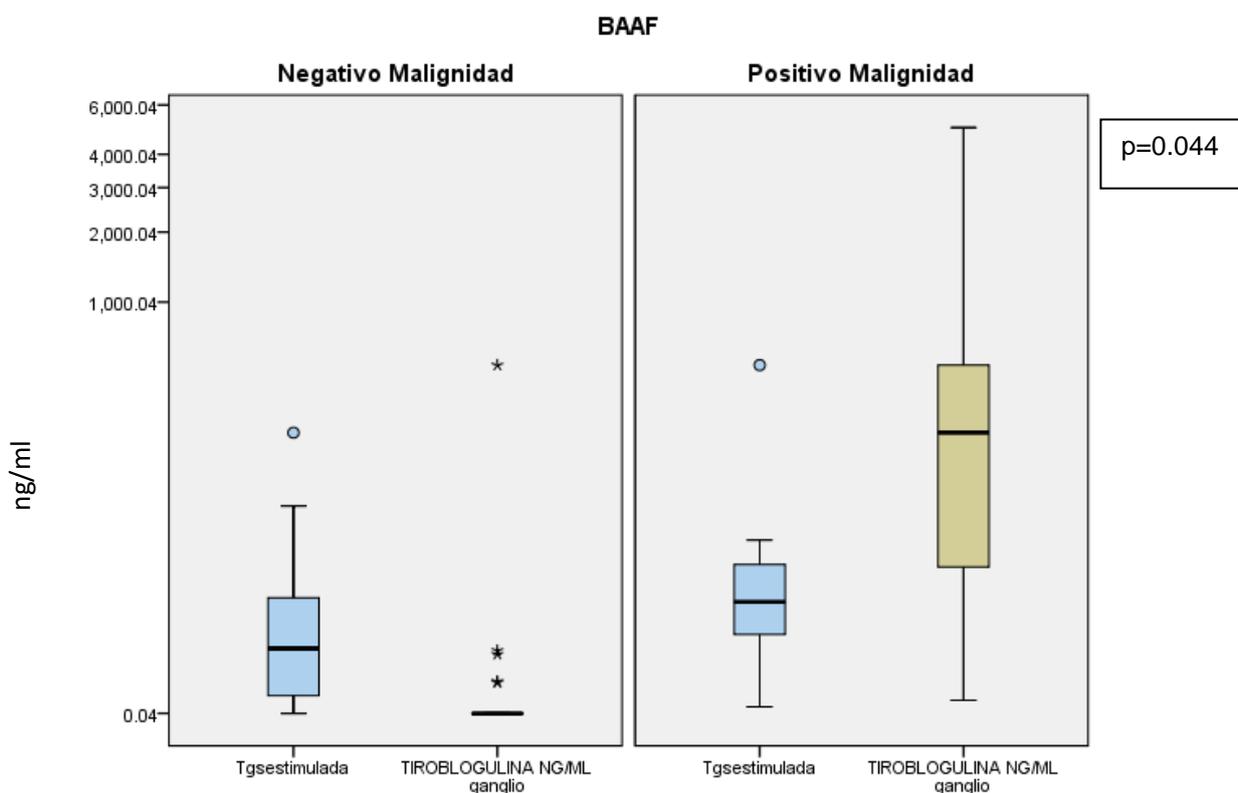
Posterior a la realización de la biopsia por aspiración con aguja fina del ganglio sospechoso, guiada por ultrasonido, se obtuvo el reporte citopatológico y las concentraciones de tiroglobulina del lavado de aguja.

La mediana para tiroglobulina en ganglio fue de 0.040 (0.04-5000) ng/mL. De acuerdo al reporte citopatológico, el resultado fue positivo para malignidad en 23.6% (n=17) y negativo para malignidad en 62.5% (n=45). En un 13.9% (n=10) se reportó un resultado no concluyente de acuerdo al citopatológico (Tabla 7).

| Citología de ganglio |                     |            |             |
|----------------------|---------------------|------------|-------------|
|                      |                     | Frecuencia | Porcentaje% |
| Válidos              | Negativo Malignidad | 45         | 62.5        |
|                      | No Concluyente      | 10         | 13.9        |
|                      | Positivo Malignidad | 17         | 23.6        |
|                      | Total               | 72         | 100.0       |

**Tabla 7.** Proporción de resultados de citologías en ganglio en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides y enfermedad estructural.

La mediana de tiroglobulina en ganglio en pacientes con resultado de BAAF positivo para malignidad fue de 217.7 (0.60-5000) ng/ml, siendo de 0.04 (0.04-500) ng/dL para pacientes con resultado de BAAF negativo para malignidad, estableciéndose una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ( $p=0.044$ ), excluyendo a pacientes con resultado no concluyente se presenta una gráfica de box plots para ejemplificar sus intervalos de distribución, la relación con resultado de citoptología y la tiroglobulina estimulada (Gráfica 6).

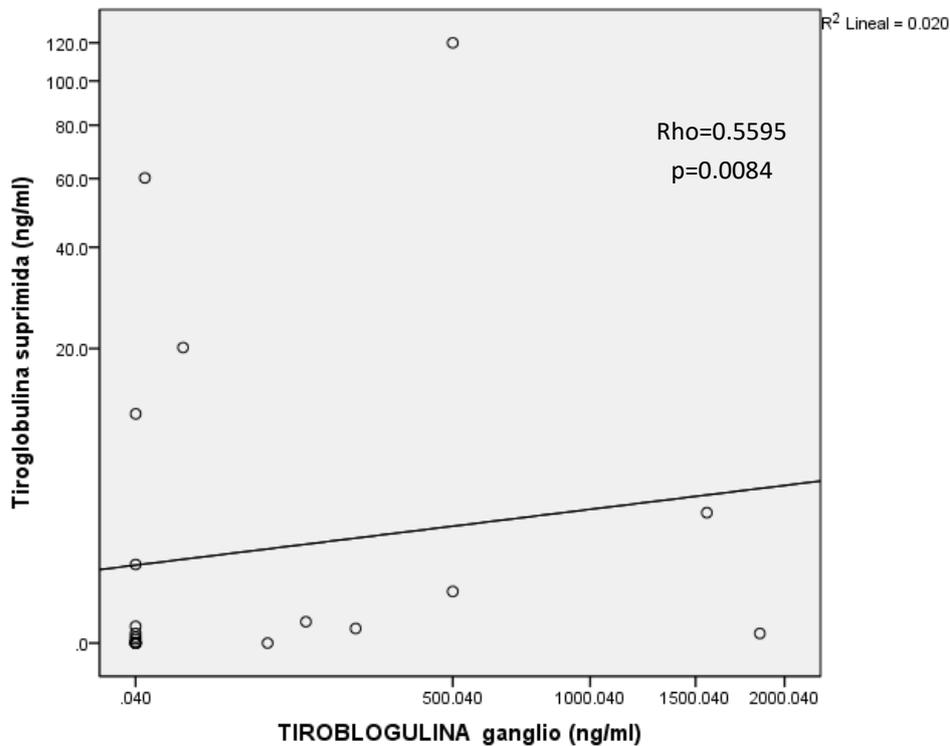


**Gráfica 6.** Gráfica de box plots de tiroglobulina en ganglio, tiroglobulina sérica estimulada y resultados de citología de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides y enfermedad estructural.

Al analizar la correlación entre las concentraciones de tiroglobulina en ganglio y la edad , sexo, riesgo ATA, Tg sérica, estadio TNM, Tg estimulada , Tg suprimida y años de seguimiento, se estableció asociación con las concentraciones de tiroglobulina sérica ( $p=0.0028$ ), tiroglobulina estimulada ( $p=0.0275$ ) y tiroglobulina suprimida ( $p=0.0084$ ) de acuerdo al coeficiente de correlación de Spearman (Tabla 8).

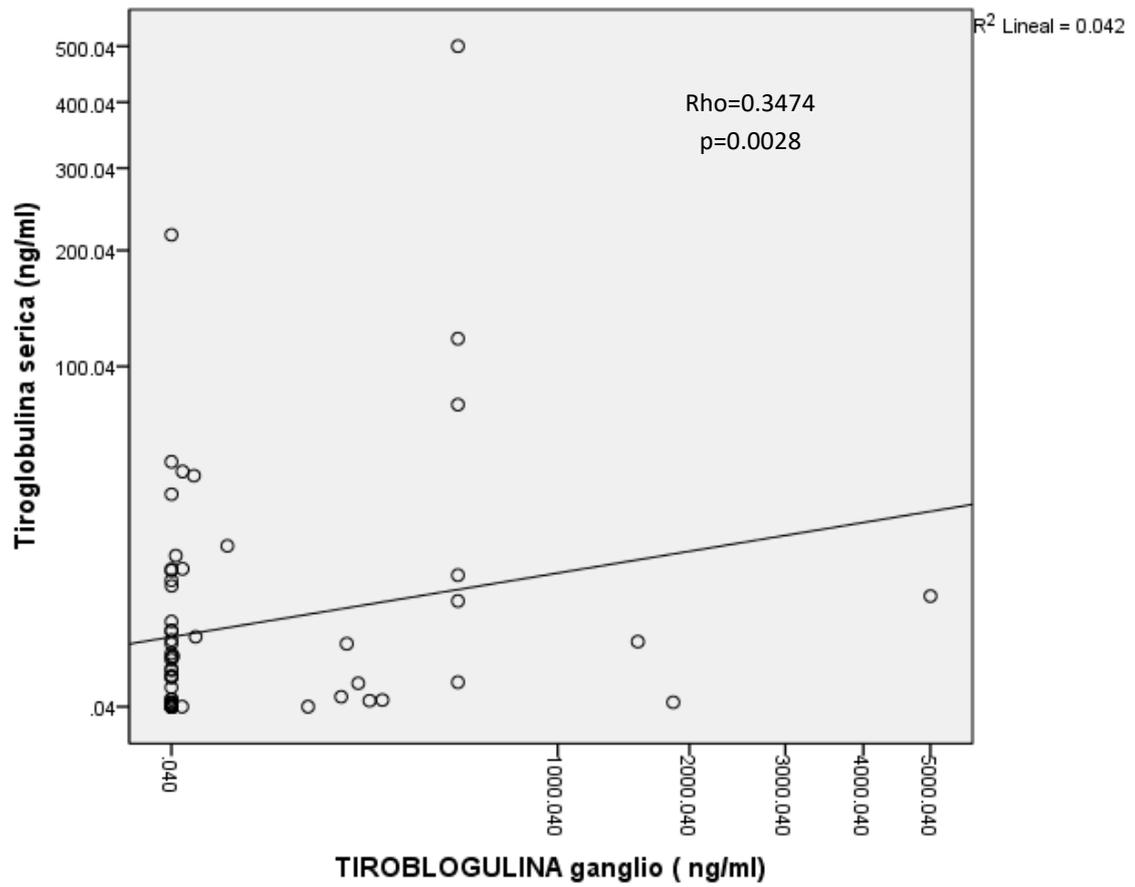
| Correlación de variables con tiroglobulina en ganglio. |        |        |
|--|--------|--------|
| Variables  | Rho    | P      |
| Edad   | 0.0180 | 0.8809 |
| Sexo   | 0.0120 | 1      |
| Riesgo ATA   | 0.1975 | 0.1270 |
| Tiroglobulina serica                                   | 0.3474 | 0.0028 |
| Estadio clinico  | 0.1295 | 0.3157 |
| Tiroglobulina estimulada                               | 0.3624 | 0.0275 |
| Tiroglobulina suprimida                                | 0.5595 | 0.0084 |
| Años de seguimiento                                    | 0.1065 | 0.3732 |

**Tabla 8.** Correlación de spearman. Variables de pacientes con cancer diferenciado de tiroides y enfermedad estructural con tiroglobulina ganglionar ( -1 asociación negativa , +1 asociación positiva , 0 no correlación pero no independencia ) Gráfica 7,8 y 9.



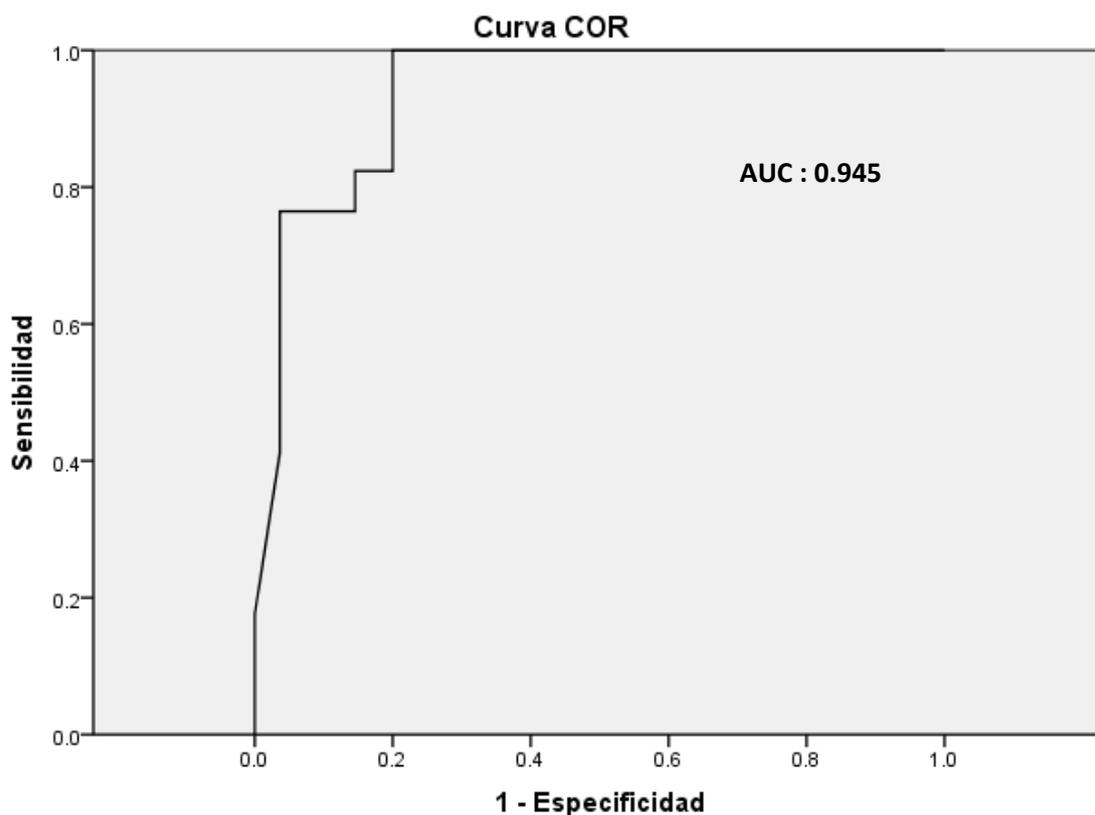
**Gráfica 7.** Correlación de spearman. Tiroglobulina en ganglio y tiroglobulina suprimida en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides y enfermedad estructural.





**Gráfica 9.** Correlación de spearman de tiroglobulina en ganglio y tiroglobulina sérica en pacientes con cancer diferenciado de tiroides y enfermedad estructural.

Para discriminar entre citologías con resultado positivo o negativo a malignidad de acuerdo a las concentraciones de tiroglobulina en ganglio ,se realizó curva ROC, estableciéndose un punto de corte de 0.055 ng/ ml de tiroglobulina en ganglio para una AUC de 0.945, con una sensibilidad del 100% y especificidad del 80%, VPP 70% y VPN 100%. , p=0.001 significativa ( Gráfica 10).



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

**Gráfico 10.** Curva ROC de tiroglobulina de ganglio en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides y enfermedad estructural.

Tomando en cuenta el punto de corte de 0.055 ng/mL para Tg en ganglio, se establecieron dos grupos para su analisis (Tabla 9).

| Características de pacientes CDT y enfermedad estructural con Tg en ganglio mayor o menor a 0.055 ng/mL |  |  |         |
|---|--|--|---------|
|   | Pacientes con Tg en ganglio <0.055 ng/mL     | Pacientes con Tg en ganglio ≥0.055 ng/mL | p       |
| Edad  | 51.39 ± 13.37                                | 48.42 ± 17                               | 0.327   |
| Género  | Mujer<br>n=32 ( 51%)<br>Hombre<br>n=6 (9.6%) | n=20 (32%)<br>n=4 (6.45%)                | 1       |
| Tiroglobulina estimulada  | 4 (0.04-217)<br>ng/ml                        | 13.72 (0.04-500)<br>ng/ml                | 0.093   |
| Tiroglobulina suprimida   | 0.075 (0.04-1.96)<br>ng/ml                   | 2.31 (0.04-120)<br>ng/ml                 | 0.027   |
| BAAF positivo para malignidad   | n=0  | n=17 (100%)                              | 0.0001. |
| T Tx a T1a<br>T1b a T4b   | n=19 (35.84%)<br>n=14 (26.41%)               | n=5 (9.43%)<br>n=15 (28.30%)             | 0.026   |
| N Nx , N0<br>N1a , N1b  | n= 19 (35.84 %)<br>n=14 (26.41%)             | n=1 (1.88%)<br>n=19 (35.84%)             | 0.000   |
| M M0<br>M1  | n=31 (59.61%)<br>n=1 (1.92%)                 | n=18 (34.61%)<br>n=2 (3.8%)              | 0.551   |
| Anticuerpos antiTg  |  |  |         |
| Negativo  | n=17 (27.41%)                                | n=7 (11.29%)                             | 0.288   |
| Positivo  | n=21 (33.87%)                                | n=17 (27.41%)                            |         |
| Cirugía inicial.  |  |  |         |
| TT  | n=14 (22.58%)                                | n=3 (4.83%)                              | 0.044   |
| TT+DSC  | n=24 (38.70%)                                | n=21 (33.87%)                            |         |

**Tabla 9.** Características de pacientes con cancer diferenciado de tiroides y enfermedad estructural con Tg en ganglio mayor o menor a 0.055 ng/mL.

En el análisis entre ambos grupos, se demostró una relación entre las concentraciones de Tg en ganglio ≥ 0.055 ng/ml y malignidad reportada por citológico (p=0.0001).Asi mismo, el grupo

de pacientes con Tg en ganglio  $\geq 0.055$ ng/mL presentó estudios clínicos más avanzados, con un mayor puntaje para T, N y M ( p: 0.026, 0.000 y 0.551, respectivamente). Se observó que la mayoría de los pacientes que presentaron Tg en ganglio  $\geq 0.055$  ng/mL fueron sometidos de manera inicial a tiroidectomía total + disección de cuello ,con una diferencia estadísticamente significativa en relación a pacientes con Tg en ganglio  $< 0.055$  ng/mL(p=0.044). No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos ante la presencia de anticuerpos antitiroglobulina con una p: 0.288.

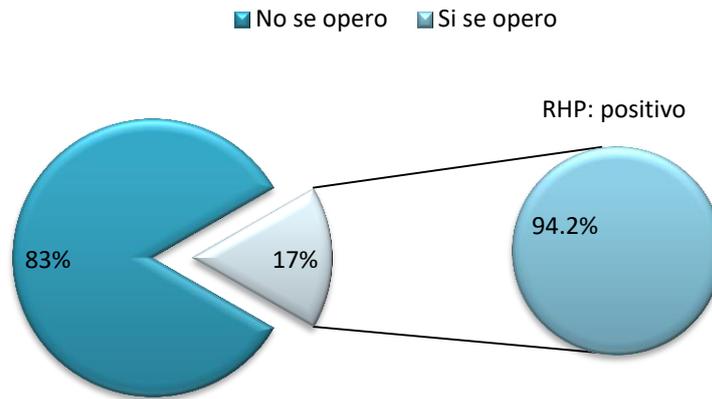
El 20 % (n=13) presentó tiroglobulina ganglionar positiva y citología positiva para malignidad, un 6.9% (n=5) presentó tiroglobulina ganglionar positiva y citología negativa, el 4.16% (n=4) presentó tiroglobulina ganglionar negativa con citología positiva, y el 68% (n=50) la mayoría de los casos , tuvo tiroglobulina ganglionar negativa y citología negativa.

El 25% (n=17) de los pacientes presentó resultado positivo para malignidad en citología y tiroglobulina ganglionar, ya sea positiva o negativa, siendo enviados a valoración por cirugía de cabeza y cuello para disección ganglionar. Se operaron 66% (n=12) de los pacientes enviados; un paciente se encontró en espera de tiempo quirúrgico al finalizar el estudio y el resto no fue operado por no aceptación de cirugía (n=2) o por alto riesgo pre quirúrgico (n=2).(Tabla 10).

| <b>Cirugía final</b> |            |             |
|----------------------|------------|-------------|
|                      | Frecuencia | Porcentaje% |
| No se opero          | 60         | 83.3        |
| Si se opero          | 12         | 16.7        |
| Total                | 72         | 100.0       |

**Tabla 10.** Proporción de la población operada y no operada de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides y enfermedad estructural.

## Cirugía final



**Gráfica 11.** Proporción operados de disección ganglionar de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides y enfermedad estructural.

De los 12 pacientes operados de disección ganglionar (17%), en reporte histopatológico definitivo 11 (94.2%) se reportaron positivos para metástasis ganglionar de carcinoma papilar de tiroides , 1 se encuentra pendiente el reporte (5.8%) .

## 15. DISCUSION

En el presente estudio se analizó a los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides con sospecha recurrencia estructural, convirtiendo a la tiroglobulina en ganglio como marcador tumoral , como en otras literaturas se menciona sin un rango bien establecido , logrando cumplir con nuestros objetivos tanto primario como secundario evaluando así la asociación entre las concentraciones de tiroglobulina en aspirado de aguja fina del ganglio con recurrencia de cáncer diferenciado de tiroides, determinando sensibilidad y especificidad de predecir recurrencia tumoral. Obteniendo un valor estandarizado para nuestro ensayo inter institucional, mayor a 0.055 ng/ ml con sensibilidad 100% y especificidad 80% ,con VPP 70% y VPN 100% similar como lo menciona Giorgio et al, <sup>(9)</sup> en el 2014 en un metanálisis donde analizaron 24 estudios de los cuales 13 eran de pacientes postoperados de tiroidectomía por CDT, en total se incluyeron 1007 ganglios linfáticos sospechosos de malignidad. Se demostró que la Tg en lavado de biopsia de aguja fina tiene una alta sensibilidad del 96.9% y especificidad de 94% ,

similar a nuestros resultados pero con diferentes valores de corte siendo estos de un rango entre 0.1-3 ng/ml, Giovanella L ,et al tomaron niveles de corte de 1 ng/mL <sup>(18,19)</sup> y Qing K de 0.2-50 ng/mL . Por lo que en nuestro estudio nuestra hipótesis fue descartada ya que el valor de tiroglobulina ganglionar es menor a 1 ng/ml para determinar recurrencia de la enfermedad. No queda claro y es controversial en otras literaturas acerca de que si los anticuerpos anti tiroglobulina hacen interferencias con el resultado de la tiroglobulina ganglionar , nosotros pudimos concluir que no existe dicha interferencia por la baja asociación con dichas variables con una p no significativa ( p: 0.288), y que los años en que se presenta la recurrencia del diagnóstico fue entre una media  $4.5 \pm 2.96$ , similar a lo reportado a la literatura.

En limitaciones de nuestro estudio no se pudo dividir en 3 grupos como se planeó previamente ya que no todos los pacientes tenían tiroglobulina estimulada por alguna circunstancia inherente al paciente. Otra limitación es que el ensayo de tiroglobulina utilizado vario en el año 2015 con el resto de los años siendo 4 pacientes de los 72 quienes se analizaron con otro ensayo.

## **16. CONCLUSIONES**

La tiroglobulina en lavado de aguja fina de ganglio sospechoso es un marcador tumoral útil para descartar o confirmar recurrencia de la enfermedad estructural loco regional , obteniendo valor de corte para nuestra institución y ensayo de laboratorios siendo este mayor a 0.055 ng/ml, debiéndose así considerarse más variables para tomar decisiones oportunas para el tratamiento , entre estos se encuentran tiroglobulina estimulada como suprimida , etapa clínica inicial de acuerdo a TNM y riesgo. Con un seguimiento adecuado a través de los años.

Este estudio puede ser base para otros estudios posteriores, y continuar con investigación.

## 17. Bibliografia.

- 1.-Tufano R, Clayman G, Heller K, et al. Management of Recurrent/Persistent Nodal Disease in Patients with Differentiated Thyroid Cancer: A Critical Review of the Risks and Benefits of Surgical Intervention Versus Active Surveillance. *Thyroid*. 2015 ; 25 (1):15-27.
- 2.- Cooper D, Doherty G, Haugen B, Kloos R, Lee S, Mandel S, et al. American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2016; 26 (1): 1-133.
- 3.- Wu G, Fraser S, Pai S, Farrag T, Ladenson P, Tufano R. Determining the extent of lateral neck dissection necessary to establish regional disease control and avoid reoperation after previous total thyroidectomy and radioactive iodine for papillary thyroid cancer. *Head Neck*. 2012 Oct; 34(10):1418-21
- 4.- Mazzaferri E, Jhiang S. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med*. 1994 Nov;97(5):418-28.
- 5.- Torlontano M, Crocetti U, D'Aloiso L, Bonfitto N, Di Giorgio A, Modoni S, et al. Serum thyroglobulin and <sup>131</sup>I whole body scan after recombinant human TSH stimulation in the follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol*. 2003 Jan;148(1):19-24.
- 6.- Pacini F, Molinaro E, Castagna M, Agate L, Elisei R, Ceccarelli C, et al. Recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin combined with neck ultrasonography has the highest sensitivity in monitoring differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Aug; 88(8):3668–3673.
- 7.-Kloos RT Thyroid cancer recurrence in patients clinically free of disease with undetectable or very low serum thyroglobulin values. *J Clin Endocrinol Metab* 2010 Dec;95(12):5241-8.
- 8.-Haugen B, Alexander E, Bible k, Doherty G, Mandel S, Nikiforov Y, et al. American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *THYROID*. 2016; 26( 1):1-133.
- 9.- Giorgio G, and Fumarola A. Thyroglobulin in Lymph Node Fine-Needle Aspiration Washout: A Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Accuracy. *J Clin Endocrinol Metab*, June 2014, 99(6):1970–1982

- 10.- Véliz J, Brantes S, Ramos S, Aguayo J, Cáceres E, Herrera M, et al. Thyroglobulin levels in needle lymph node cytology for the detection of papillary thyroid cancer recurrence. *Rev Méd Chile*. 2008 Sep; 136(9): 1107-1112
- 11.- Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit Jw, Wiersinga W. European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006 June; 154: 787-803.
- 12.- Boi F, Baghino G, Atzeni F, Lai MI, 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. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 Jan; 91(4): 1364-9.
- 13.- Biscolla R, Ikejiri E, Mamone M, Nakabashi C, Andrade V, Kasamatsu T et al. Diagnóstico de metástases de carcinoma papilífero de tiróide através da dosagem de tiroglobulina no líquido obtido da lavagem da agulha utilizada na punção aspirativa. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007 July; 51 (5): 419-25.
- 14.- Baskin HJ. Detection of recurrent papillary thyroid carcinoma by thyroglobulin assessment in the needle washout after fine-needle aspiration of suspicious lymph nodes. *Thyroid*. 2004 Nov;14(11):959-63.
- 15.-Johnson NA, Tublin ME. Postoperative surveillance of differentiated thyroid carcinoma: rationale, techniques, and controversies. *Radiology*.2008 Nov;249(2):429-44.
- 16.-Pacini F, Fugazzola L, Lippi F, et al. 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.
- 17.- Borel AL, Boizel R, Faure P, et al. Significance of low levels of thyroglobulin in fine needle aspirates from cervical lymph nodes of patients with a history of differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol*. 2008 May;158(5):691-8
- 18.- Giovanella L, Ceriani L, Suriano S, Crippa S. Thyroglobulin measurement on fine-needle washout fluids: influence of simple collection methods. *Diagn Cytopathol*. 2009;37:42–44.
- 19.-Qing K, Nugent S, Straseski J, et al. Thyroglobulin measurements in fine-needle aspiration cytology of lymph nodes for the detection of metastatic papillary thyroid carcinoma. *Cancer Cytopathol*. 2013 March; 121(8):440–448

20.- Kwanhoon J, Min-Hee K, Yejee L, So-Lyung J, Ja-Seoang B , et al. Lowered cutoff of lymph node fine needle aspiratio thyroglobuli in thyroid cancer patients with serum anti-thyroglobulin antibody. European Horunal of Endocrinology.2015 ; 173(4), 489-497.

## Anexo 1. Carta de consentimiento informado.



### INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLITICAS DE SALUD COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

#### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

(ADULTOS)

#### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

|  |   |
|--|---|
| Nombre del estudio:                            | Tiroglobulina en aspirado de aguja fina de ganglios linfáticos sospechosos de actividad tumoral en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides.  |
| Patrocinador externo (si aplica):              | No aplica   |
| Lugar y fecha:                                 | México D.F. a   |
| Número de registro:                            |   |
| Justificación y objetivo del estudio:          | <p>El cáncer de tiroides es un tumor maligno que se presenta en esta glándula que tenemos en el cuello. El tratamiento de esta enfermedad ya se le realizó. Usted recordará que en la cirugía se retiró la totalidad de la tiroides y que semanas después fue hospitalizada para darle yodo radioactivo. Usted sabe que por no tener tiroides debe tomar levotiroxina la cual tiene la misma composición de la hormona tiroidea natural.</p> <p>En la mayoría de los casos la evolución de esta enfermedad es favorable. Sin embargo hay casos en los que la enfermedad no fue del todo eliminada, inclusive después de un periodo en el que aparentemente no había enfermedad, esta puede reaparecer. El sitio donde más frecuentemente reaparece el tumor es en los ganglios linfáticos del cuello. Por ello se realiza ultrasonido de esta zona donde el médico analiza las características de estos. En ocasiones se detectan ganglios que parecen estar inflamados. Sin embargo en algunas situaciones el médico registra que dichos ganglios son sospechosos y que pueden estar invadidos de cáncer. Por ello se solicita realizar un estudio de biopsia del ganglio. En este estudio se aspiran células del ganglio sospechoso para que el material sea analizado por el patólogo.</p> <p>El cáncer de tiroides tiene un marcador tumoral (entiéndase como una huella que delata su presencia) que es una proteína llamada tiroglobulina. Normalmente los ganglios no deben tener tiroglobulina. Aunque esta proteína se mide en sangre, también podemos medirla en el ganglio. La detección de células malignas en la biopsia, combinada con la presencia de la proteína tiroglobulina en el ganglio, indican que al menos en ganglios del cuello hay enfermedad y que se debe planear muy probablemente una nueva cirugía para retirar los ganglios afectados y posteriormente completar el tratamiento con una nueva dosis de yodo radioactivo.</p> |
| Procedimientos:                                | La biopsia del ganglio la realiza un médico radiólogo experto y consiste en hacer punciones del ganglio sospechoso con una aguja delgada, guiada por ultrasonido. Las muestras obtenidas se envían al servicio de patología para su análisis y otra muestra es enviada al laboratorio para la medición de tiroglobulina.  |
| Posibles riesgos y molestias:                  | Su participación en este estudio implica riesgos mínimos como el dolor e inflamación en el sitio de punción y sangrado que es fácilmente controlable ejerciendo presión en la zona. Es recomendable que informe al médico si toma anticoagulantes o ácido acetilsalicílico para en caso necesario y de ser posible suspenderlos.  |
| Posibles beneficios que recibirá al participar | El objetivo de la biopsia es confirmar o descartar cáncer de tiroides en los ganglios del   |

|   |   |
|---|---|
| en el estudio:  | cuello, para brindarle un tratamiento oportuno generalmente retirar los ganglios con cirugía o establecer vigilancia estrecha cuando no sea posible.  |
| Información sobre resultados y alternativas de tratamiento: | Los resultados de la biopsia se le darán a conocer y se le explicará el plan a seguir en su caso. La información que tomemos de su expediente será estrictamente confidencial.  |
| Participación o retiro:                                     | Su participación en este estudio de investigación es estrictamente voluntaria. Usted puede decidir participar o no, así como retirarse del estudio en cualquier momento sin penalidad. Si usted decide no participar su atención en el instituto seguirá de manera habitual sin ninguna restricción al tratamiento. |
| Privacidad y confidencialidad:                              | Los datos de su enfermedad será manejados de forma confidencial y codificados para el análisis final, de tal forma que se mantenga la privacidad de los mismos.   |

En caso de colección de material biológico (si aplica):


No autoriza que se tome la muestra.

Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.

Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.

Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):

Beneficios al término del estudio:

Al término del estudio tendremos conocimiento de algunas características tumorales sobre todos bioquímicas con la medición de tirglobulina que nos permitan determinar tratamiento oportuno en caso de recurrencia .

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable:

Dra. Irma Hernández García, matricula:10456708 Teléfono: (55) 56276900 ext 21551, Hospital de Especialidades "Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. Servicio de Endocrinología. Correo electrónico: [irmahernandezg@yahoo.com](mailto:irmahernandezg@yahoo.com)

Colaboradores:

Dr. Baldomero José Gregorio González Virla, matrícula 99375194 Tel: (55) 56276900 ext 21551, Hospital de Especialidades CMN SXXI, Servicio de Endocrinología, Av. Cuauhtémoc 330, 4to piso, México D.F., CP. 06700, con dirección de correo electrónico: [baldogonzal@hotmail.com](mailto:baldogonzal@hotmail.com)

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: [comiteeticainv.imss@gmail.com](mailto:comiteeticainv.imss@gmail.com)

Nombre y firma del sujeto

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

---

Nombre, dirección, relación y firma

---

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio

**Clave: 2810-009-013**

**Anexo 2. Hoja de captación de información.**

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_ RFC: \_\_\_\_\_ NSS: \_\_\_\_\_  
 Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_ Diagnostico : \_\_\_\_\_  
 Domicilio: \_\_\_\_\_ Teléfono: \_\_\_\_\_

Fecha de diagnóstico:

Tipo de cáncer diferenciado de tiroides:

Riesgo ATA:  
TNM

|   | Tratamiento  |         |       | T4L | TSH |        |               |         | USG | BAAF | RHP |
|---|--|---------|-------|-----|-----|--------|---------------|---------|-----|------|-----|
| I<br>N<br>I<br>C<br>I<br>A<br>L                     | Cirugía inicial (fecha):                           |         |       |     |     |        |               |         |     |      |     |
|   | Iodo inicial( fecha):                              |         |       |     |     |        |               |         |     |      |     |
| S<br>E<br>G<br>U<br>I<br>M<br>I<br>E<br>N<br>T<br>O | Iodos y cirugías : a 6 -12 meses del tto. Inicial. |         |       | T4l | TSH | TE ser | Tg<br>ganglio | Ac`s Tg | USG | BAAF | RHP |
|   | Fecha  | Cirugía | Dosis |     |     |        |               |         |     |      |     |
|   |  |         |       |     |     |        |               |         |     |      |     |
|   |  |         |       |     |     |        |               |         |     |      |     |
|   |  |         |       |     |     |        |               |         |     |      |     |
|   |  |         |       |     |     |        |               |         |     |      |     |
|   |  |         |       |     |     |        |               |         |     |      |     |
|   |  |         |       |     |     |        |               |         |     |      |     |
|   |  |         |       |     |     |        |               |         |     |      |     |



