

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

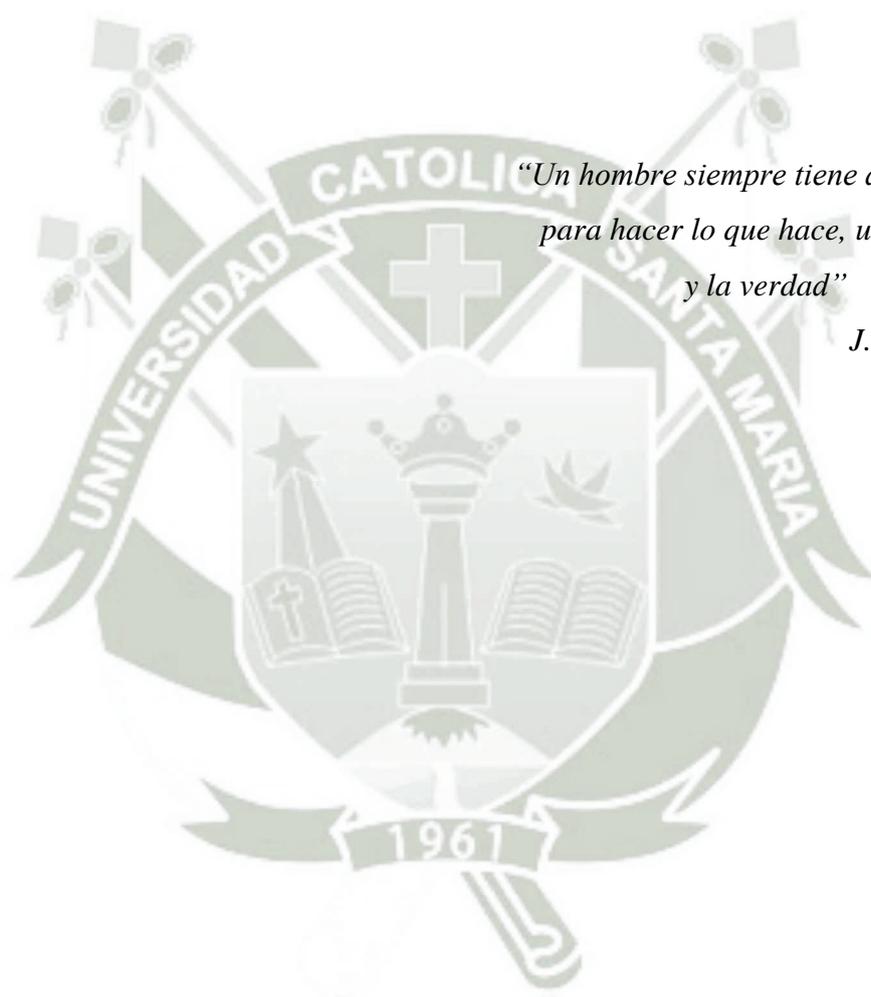
ESCUELA DE POST GRADO



UTILIDAD DE LA TIROGLOBULINA ASOCIADA AL RASTREO ISOTÓPICO CORPORAL, COMO INDICADOR DE ACTIVIDAD DE CÁNCER TIROIDEO DIFERENCIADO EN PACIENTES TIROIDECTOMIZADOS DEL HOSPITAL NACIONAL CASE EsSALUD AREQUIPA 1999-2001

Tesis presentada por el Magister:
Julio Cesar Farfán Aspilcueta
para optar el grado académico de
Doctor en Medicina

AREQUIPA - PERÚ
2004

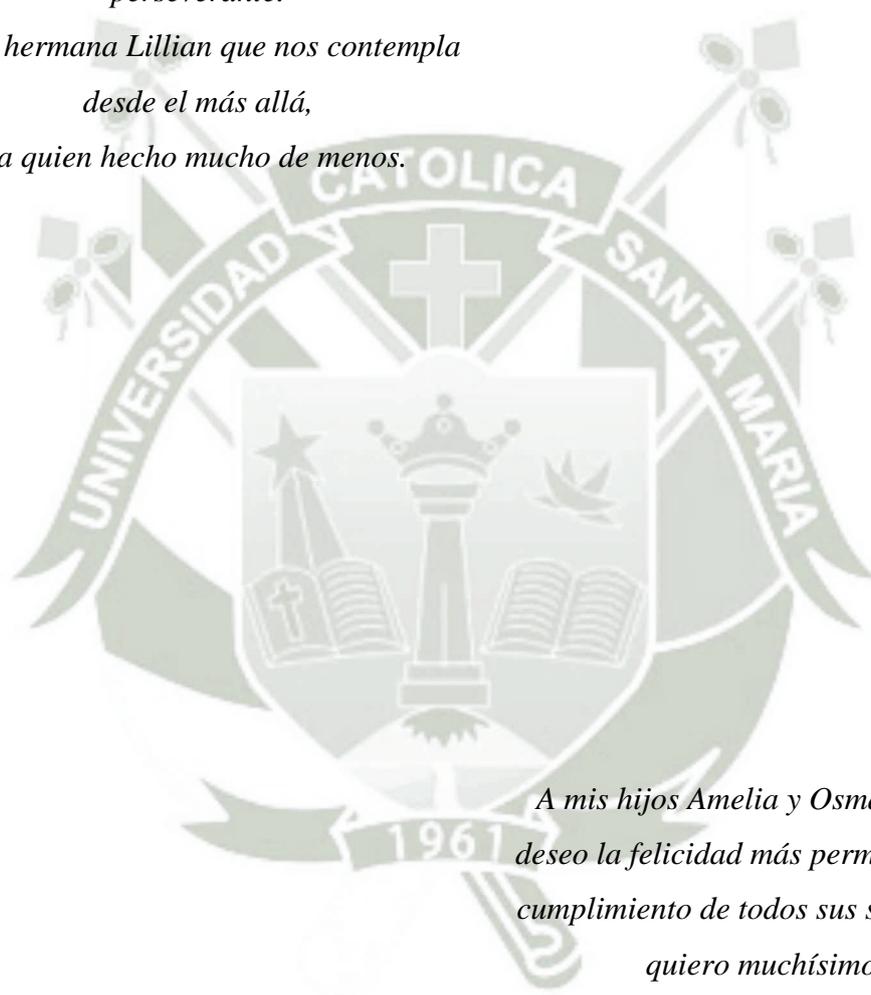


*“Un hombre siempre tiene dos razones
para hacer lo que hace, una buena
y la verdad”*

J. P. Morgan

*A mis maravillosos padres, Hilda y Mario
Farfán, por su apoyo permanente y
perseverante.*

*A mi hermana Lillian que nos contempla
desde el más allá,
a quien hecho mucho de menos.*



*A mis hijos Amelia y Osmar que les
deseo la felicidad más permanente y el
cumplimiento de todos sus sueños , los
quiero muchísimo.*

*A mis hermanos Marco, Zaida, Tonio; y
sobrino Jaime que anuncian el triunfo
del cuerpo y del alma. Con ello he
aprendido a vivir el amor y a amar la
vida y les deseo la felicidad más
permanente y el cumplimiento de todos
sus sueños, los quiero muchísimo.*



*A mi esposa Silvia, que brinda
sentimientos repletos de perspectivas
estimulantes, a ti te ofrezco mi amor.*

INDICE

RESUMEN	01
SUMARY	02
INTRODUCCIÓN	03
RESULTADOS	05
DISCUSIÓN	22
CONCLUSIONES	26
RECOMENDACIONES	27
PROPUESTA OPERATIVA.....	28
BIBLIOGRAFÍA	29
ANEXOS	
ANEXO I	
PROYECTO DE TESIS DOCTORAL.....	50
ANEXO II	
CÁLCULOS ESTADÍSTICOS	100
FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	101

RESUMEN

En las neoplasias malignas tiroideas diferenciadas sometidas a tratamiento, es necesario contar con pruebas para detectar actividad tumoral residual, no sólo para evaluar los resultados del tratamiento, sino en algunos casos, para efectuar la terapia complementaria.

El presente trabajo de investigación tiene como objetivo determinar, en nuestro medio, la utilidad de la tiroglobulina asociada al rastreo isotópico corporal como indicadores de actividad tumoral residual en pacientes con cáncer tiroideo diferenciado tiroidectomizados.

El estudio se llevó a cabo en 102 pacientes con cáncer tiroideo diferenciado que fueron tiroidectomizados en el Hospital Nacional “Carlos Alberto Segúin Escobedo” de EsSalud-Arequipa, en el período 1999-2001.

Para la obtención de resultados se empleó la técnica de recolección de datos, utilizando una ficha, la cual se llenó en base a las historias clínicas de los pacientes tiroidectomizados. En la interpretación de los resultados se utilizaron medidas de la estadística descriptiva y valores predictivos.

Concluimos que la determinación de la tiroglobulina sérica es de suma utilidad para el diagnóstico y manejo de la actividad tumoral residual de los pacientes con cáncer tiroideo diferenciados tiroidectomizados; el uso de tiroglobulina y Scan corporal con I^{131} son complementarios entre sí y cuando se usan en conjunto son superiores a cualquiera de ellos por separado.

PALABRAS CLAVE: rastreo Iodo¹³¹, tiroglobulina

SUMARY

In differentiated thyroid malignant neoplasms that are being treated, there is a need to have reliable tests that detect residual tumor activity, not only to evaluate results of treatment but to perform complementary therapy as needed.

This research work tries to determine the usefulness of thyroglobulin together with body isotropic tracing as indexes of residual tumor activity on patients diagnosed of differentiated thyroid cancer who underwent thyroidectomy.

This study included 102 patients with differentiated thyroid cancer who were thyroidectomized in the "Carlos Alberto Seguin Escobedo" EsSalud Hospital in Arequipa in the years 1999 - 2001.

Data were collected on recollection sheets filled out from clinical records of thyroidectomized patients . To interpret results descriptive statistical methods and predictive values were used.

Our conclusion is that serum thyroglobulin is very useful to diagnose and manage thyroidectomized patients with residual tumor activity . Both thyroglobulin and body scan methods using I^{131} are complementary , when used together results are more accurate than using each of them individually

KEY WORDS: scan tracking, Iodine¹³¹, thyroglobulin.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de tiroides diferenciado es el tumor maligno más frecuente en la patología endocrina y representa más del 1% de todas las neoplasias¹. Estos tumores que son derivados del epitelio glandular incluyen a los foliculares, papilares, que son bien diferenciados, y a los indiferenciados que son los anaplásicos y medulares. Debido a la frecuencia de presentación de estas neoplasias, y al manejo que requieren con cirugía (tiroidectomía) y terapia con I^{131} , es necesario contar con un método diagnóstico que nos permita evaluar la efectividad del tratamiento y la evolución de la neoplasia en el paciente, ya que el éxito terapéutico en este tipo de patología, depende de conseguir eliminar todas las células neoplásicas.

Es por ello, que al disponer de pruebas indicadoras de actividad tumoral, resultan de mucha utilidad para determinar el éxito inmediato de los tratamientos realizados. Entre las pruebas que determinan la actividad tiroidea residual en pacientes con cáncer tiroideo diferenciado, y que fueron tiroidectomizados, se utilizan el rastreo isotópico corporal con I^{131} y el dosaje sérico de tiroglobulina, cada una de estas pruebas con sus limitaciones y ventajas. Además de que los resultados de estas pruebas pueden variar por diversos factores como raciales, ambientales, limitaciones técnicas, juntas pueden complementarse para llegar a conclusiones más certeras.

Es por ello que nos parece de suma utilidad conocer la relación entre los niveles de tiroglobulina con el rastreo isotópico con I^{131} , y sabiendo que en nuestra región no se han efectuado estudios sobre los dos métodos referidos ni sobre la asociación de los mismos, es que nos planteamos como propósito precisar el valor predictivo de

actividad tumoral y metastásica de la tiroglobulina, del rastreo isotópico con Iodo¹³¹ y de la asociación de los mismos en pacientes con cáncer tiroideo diferenciado tiroidectomizado, en el Hospital Nacional CASE EsSALUD Arequipa.



CAPITULO UNICO

RESULTADOS



1. SISTEMATIZACIÓN ESTADÍSTICA DE LOS RESULTADOS

Los resultados que se muestran a continuación, y que se encuentran organizados en tablas y gráficos, corresponden a 102 pacientes tiroidectomizados en el Hospital Nacional “Carlos Alberto Segúin Escobedo” de EsSalud, durante el período 1999-2001.

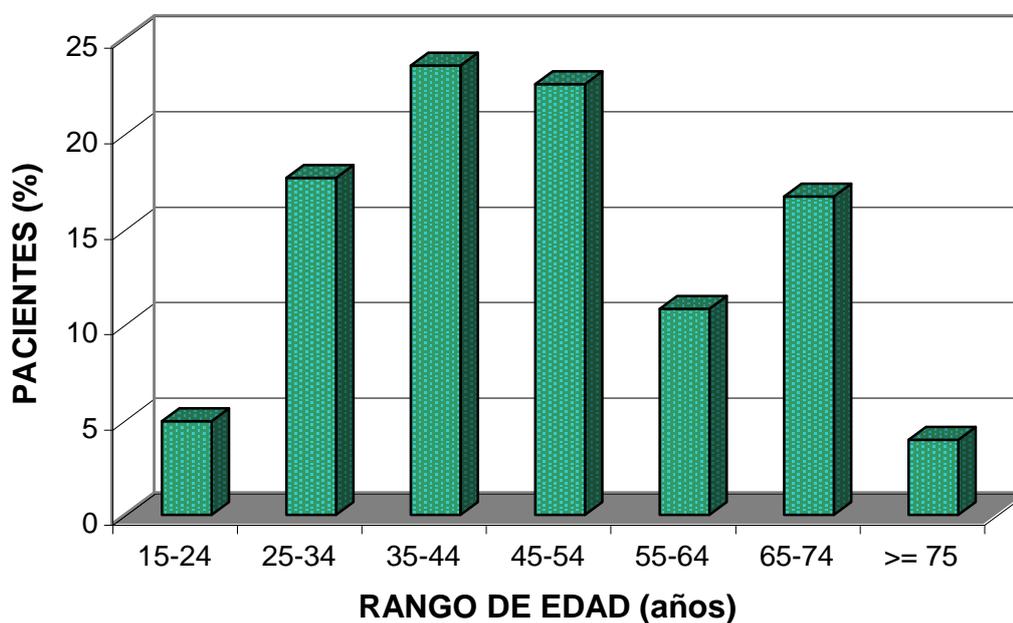
Se presentan inicialmente, los datos epidemiológicos de la población estudiada (edad, sexo, procedencia), y posteriormente, se evalúan los niveles séricos de tiroglobulina en relación al resultado del rastreo isotópico corporal de los pacientes, determinando dicha asociación.

TABLA N° 1: PACIENTES TIROIDECTOMIZADOS POR CÁNCER TIROIDEO DIFERENCIADO, SEGÚN RANGO DE EDAD.

RANGO DE EDAD (AÑOS)	PACIENTES	
	N°	%
15-24	5	4,9
25-34	18	17,65
35-44	24	23,53
45-54	23	22,55
55-64	11	10,79
65-74	17	16,66
≥75	4	3,92
TOTAL	102	100

Fuente: Elaboración propia

Estos resultados muestran que la mayor frecuencia de cáncer tiroideo diferenciado tiroidectomizado (46,08%) ocurrió en pacientes entre los 25 y 54 años de edad (63,73%). Este mismo resultado se observa en forma grafica en la Figura N°1.



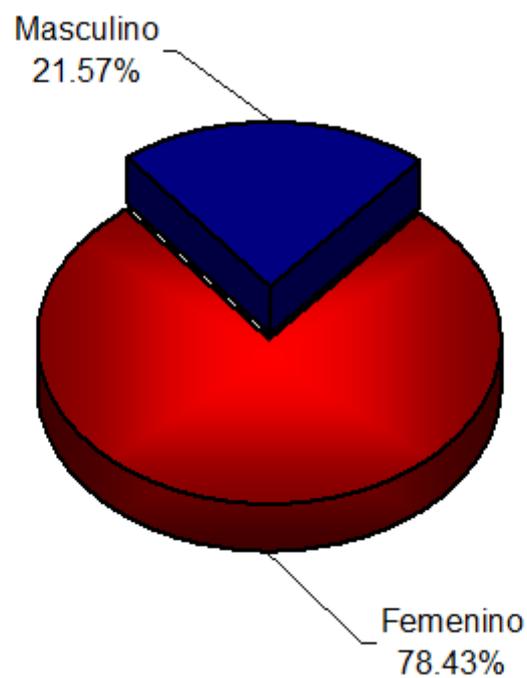
**FIGURA N° 1: PACIENTES TIROIDECTOMIZADOS POR CÁNCER
TIROIDEO DIFERENCIADO, SEGÚN RANGO DE EDAD.**

TABLA N° 2: PACIENTES TIROIDECTOMIZADOS POR CÁNCER TIROIDEO DIFERENCIADO, SEGÚN GÉNERO.

GÉNERO	PACIENTES	
	N°	%
Femenino	80	78,43
Masculino	22	21,57
TOTAL	102	100,00

Fuente: Elaboración propia

Los resultados de esta tabla, evidencian que el mayor porcentaje (78,43%) de cáncer tiroideo diferenciado de los pacientes tiroidectomizados correspondió al género femenino. Lo mismo se aprecia en forma gráfica en la Figura N°2.



**FIGURA N° 2: PACIENTES TIROIDECTOMIZADOS POR CÁNCER
TIROIDEO DIFERENCIADO, SEGÚN GENERO.**

TABLA N° 3: PACIENTES TIROIDECTOMIZADOS POR CÁNCER TIROIDEO DIFERENCIADO, SEGÚN PROCEDENCIA.

PROCEDENCIA	PACIENTES	
	N°	%
Arequipa	77	75,50
Puno	14	13,72
Tacna	2	1,96
Moquegua	2	1,96
Cuzco	7	6,86
TOTAL	102	100,00

Fuente: Elaboración propia

Estos resultados evidencian que la mayoría de pacientes del grupo de estudio proceden de Arequipa (75,50%) y Puno (13,72%); lo mismo se observa en la Figura N°3.

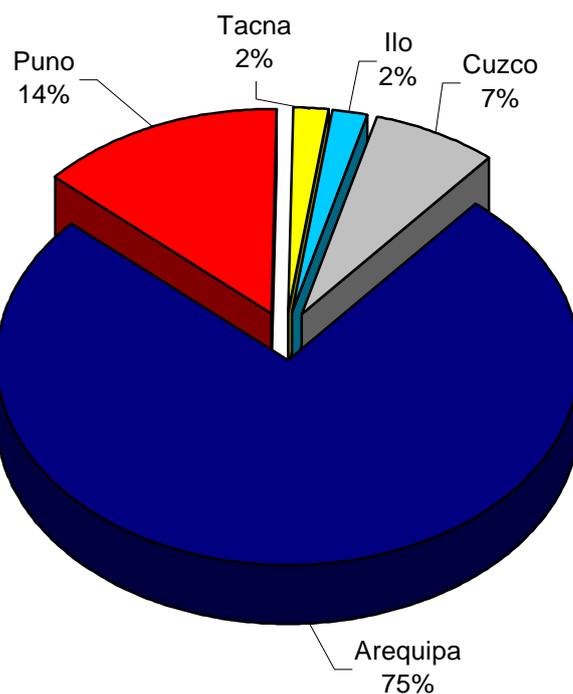


FIGURA N° 3: PACIENTES TIROIDECTOMIZADOS POR CÁNCER TIROIDEO DIFERENCIADO, SEGÚN PROCEDENCIA.

TABLA N° 4: PACIENTES TIROIDECTOMIZADOS POR CÁNCER TIROIDEO DIFERENCIADO, SEGÚN EL NIVEL DE TIROGLOBULINA

NIVELES SÉRICOS DE TIROGLOBULINA (ng/ml)	PACIENTES	
	N°	%
< 5,0	64	62,75
> 5,0	38	37,25
TOTAL	102	100,00

Fuente: Elaboración propia

Se consideró el nivel sérico de tiroglobulina de 5 ng/ml como punto de corte para división de los pacientes en dos grupos, teniendo un 62,75% de pacientes con tiroglobulina menor de 5,0 ng/ml; dicho nivel es aceptado como un indicador de presencia de tejido tiroideo funcional, sea resto cervical o metastásico. Esto mismo se observa en la Figura N°4.

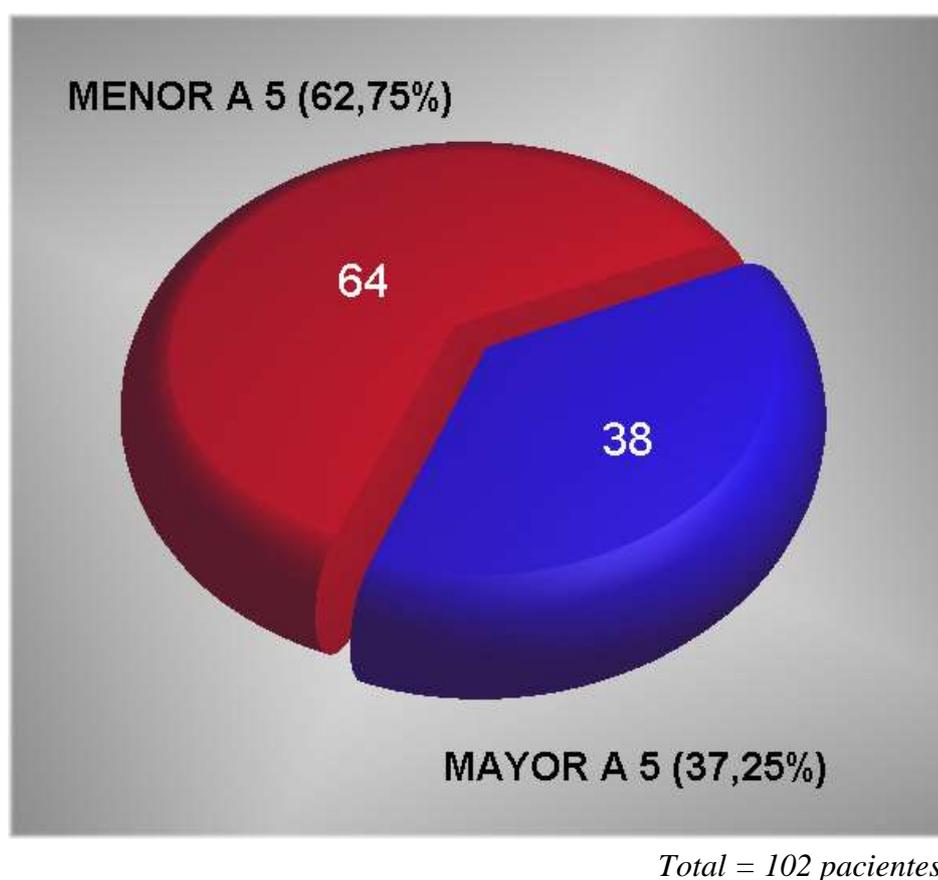


FIGURA N° 4: PACIENTES TIROIDECTOMIZADOS POR CÁNCER TIROIDEO DIFERENCIADO, SEGÚN EL NIVEL DE TIROGLOBULINA.

TABLA N° 5: PACIENTES TIROIDECTOMIZADOS POR CÁNCER TIROIDEO DIFERENCIADO, SEGÚN EL RASTREO ISOTÓPICO CORPORAL

RASTREO ISOTÓPICO CORPORAL	PACIENTES	
	N°	%
POSITIVO		
Resto cervical	31	30.40
Metástasis ganglionar	15	14.70
Metástasis a hueso, pulmón	06	5.89
NEGATIVO	50	49.01
TOTAL	102	100%

Fuente: Elaboración propia

En la presente tabla se aprecia que los pacientes habiendo sido tiroidectomizados totalmente, observamos que el 30.40% presentan restos cervical, el 14.70% se observa Metástasis Ganglionar.

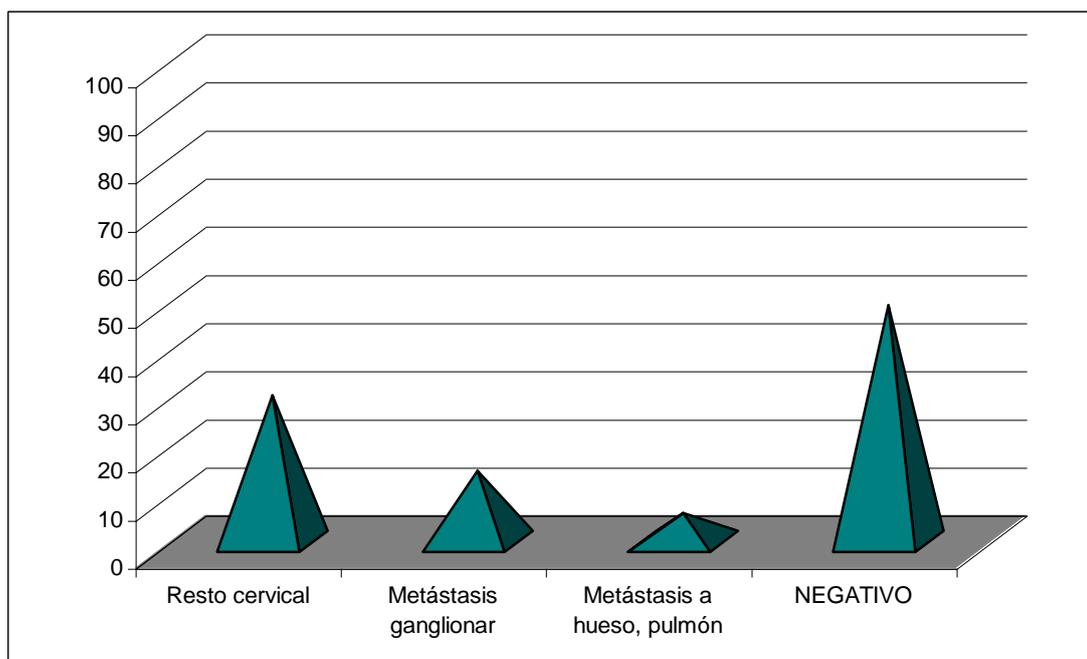


FIGURA N° 5: PACIENTES TIROIDECTOMIZADOS POR CÁNCER TIROIDEO DIFERENCIADO, SEGÚN EL RASTREO ISOTÓPICO CORPORAL

TABLA N° 6: NIVEL DE TIROGLOBULINA EN PACIENTES TIROIDECTOMIZADOS POR CÁNCER TIROIDEO DIFERENCIADO EN RELACIÓN AL RASTREO ISOTÓPICO CORPORAL Y LA LOCALIZACIÓN DEL TEJIDO TUMORAL RESIDUAL O METASTÁSICO.

RASTREO ISOTÓPICO CORPORAL	NIVEL DE TIROGLOBULINA (ng/ml)		TOTAL (n=102)
	<5 (n=64)	>5 (n=38)	
POSITIVO	15 (28,30%)	38 (71,70%)	53 (100%)
Resto cervical	13 (41,94%)	18 (58,06%)	31 (100%)
Metástasis ganglionar	2 (12,50%)	14 (87,50%)	16 (100%)
Metástasis a hueso, pulmón	0 (0,0%)	6 (100%)	6 (100%)
NEGATIVO	49 (100%)	0 (0,0%)	49 (100%)

Fuente: Elaboración propia

Se determinó el rastreo isotópico corporal para determinar la presencia de tejido tiroideo funcionante residual, asociado al nivel sérico de tiroglobulina. Encontramos que el 71,70% de los pacientes con rastreo isotópico positivo tuvieron niveles de tiroglobulina mayores a 5. Y de los que tuvieron rastreo isotópico positivo, el porcentaje de pacientes con nivel de tiroglobulina >5 aumentó llegó a 58,06% cuando se encontró resto cervical, 87,50% con metástasis ganglionares y 100% con metástasis a hueso o pulmón.

Todos los pacientes (100%) con rastreo isotópico negativo tuvieron niveles de tiroglobulina por debajo de 5ng/ml.

TABLA N° 7: VALOR PROMEDIO DE LA TIROGLOBULINA COMO INDICADOR DE LA ACTIVIDAD DEL CÁNCER TIROIDEO DIFERENCIADO, EN PACIENTES TIROIDECTOMIZADOS, SEGÚN RASTREO ISOTÓPICO CORPORAL.

RASTREO ISOTÓPICO CORPORAL	NIVEL DE TIROGLOBULINA (ng/ml)	
	Media Aritmética	Desviación Estándar
POSITIVO	143,54	64,15
Resto cervical	14,62	11,80
Metástasis ganglionar	88,68	71,51
Metástasis a hueso, pulmón	327,77	150,3
NEGATIVO	0,84	0,44

Fuente: Elaboración propia

Comparamos las medias aritméticas de los niveles de tiroglobulina encontrados, según la localización evaluada por rastreo isotópico. Se ve claramente que con rastreo isotópico negativo el nivel de tiroglobulina es significativamente menor que el nivel encontrado en pacientes con metástasis a hueso y pulmón. (Análisis de varianza: $p < 0,01$).

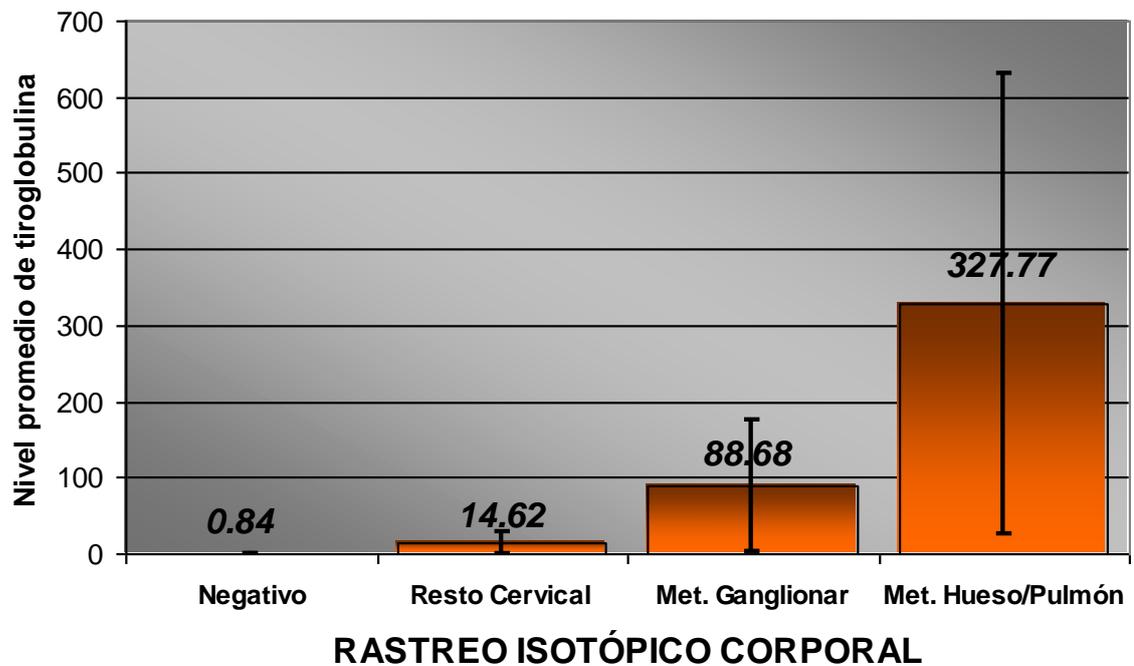


FIGURA N° 6: NIVEL DE TIROGLOBULINA COMO INDICADOR DE LA ACTIVIDAD DEL CÁNCER TIROIDEO DIFERENCIADO Y DEL RASTREO ISOTÓPICO CORPORAL EN LA DETECCIÓN DE METÁSTASIS, EN PACIENTES TIROIDECTOMIZADOS.

TABLA N° 8: SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD Y VALOR PREDICTIVO DEL NIVEL DE TIROGLOBULINA COMO INDICADOR DE LA ACTIVIDAD DEL CÁNCER TIROIDEO DIFERENCIADO, TIROIDECTOMIZADOS, SEGÚN RASTREO ISOTÓPICO CORPORAL.

NIVEL DE TIROGLOBULINA ng/ml	RASTREO ISOTÓPICO CORPORAL		TOTAL (n=102)
	POSITIVO*	NEGATIVO	
>5	38 (100%)	0 (0,0%)	38 (100%)
<5	15(23,44%)	49 (76,56%)	64 (100%)
TOTAL	53(100%)	49 (100%)	102 (100%)

* Resto Cervical Metástasis ganglionar, Metástasis a hueso y/o pulmón

Fuente: Elaboración propia

NIVEL DE TIROGLOBULINA ng/ml	RASTREO ISOTÓPICO CORPORAL		TOTAL (n=102)
	POSITIVO*	NEGATIVO	
>5	VP	FP	VP + FP
<5	FN	VN	FN + VN
TOTAL	VP + FN	FP + VN	VP + FP + FN + VN

En esta tabla aplicamos el teorema de probabilidades de Bayes para evaluar la utilidad diagnóstica de los niveles séricos de tiroglobulina, confrontándolo con el resultado del rastreo isotópico corporal. Así tenemos:

$$\text{Sensibilidad} = \text{VP} / (\text{VP} + \text{FN}) * 100 = 38 / (53) * 100 = 71,69\%$$

$$\text{Especificidad} = \text{VN} / (\text{FP} + \text{VN}) * 100 = 49 / (49) * 100 = 100\%$$

$$\text{Valor Predictivo Positivo} = \text{VP} / (\text{VP} + \text{FN}) * 100 = 38 / (38) * 100 = 100\%$$

De esta forma se determinó que el “nivel de tiroglobulina >5 ng/ml” tiene una sensibilidad del 71,69% para detectar tejido tiroideo funcional. La especificidad de la prueba fue de 100%, es decir, que no hubieron falsos positivos (todos los pacientes con tiroglobulina > 5 ng/ml tenían rastreo isotópico positivo).

La medida de la capacidad diagnóstica de la tiroglobulina se evaluó mediante el valor predictivo positivo. Encontramos que los pacientes con tiroglobulina >5 ng/ml tienen un 100% de probabilidad de tener rastreo isotópico positivo (cervical, ganglionar o pulmonar y en hueso).

Además, encontramos un Odds ratio de 4,27, es decir, que los pacientes con niveles de tiroglobulina >5 ng/ml tienen 4,27 veces más probabilidad de tener rastreo corporal isotópico positivo que los pacientes con niveles <5 ng/ml, lo que nos muestra la importancia de la tiroglobulina como factor diagnóstico y pronóstico de la actividad tumoral tiroidea en tejidos residuales posttiroidectomía.



2. DISCUSIÓN

En el presente estudio, fueron evaluados 102 pacientes tiroidectomizados por cáncer de tiroides, en el Hospital Nacional “Carlos Alberto Seguí Escobedo” EsSalud Arequipa.

Encontramos, en la distribución etárea de los pacientes, que esta patología se presenta con mayor frecuencia entre los 25 y 54 años, aunque tuvimos pacientes desde los 15 hasta más de 75 años. Según estadísticas locales e internacionales, el cáncer tiroideo es más frecuente entre la 3era a 5ta décadas de la vida, lo que se corrobora con nuestros hallazgos.

De los resultados presentados apreciamos que la mayoría de los pacientes fueron mujeres (78.43%), hecho que coincide con reportes de otros investigadores¹²⁴. Se ha discutido la posible causa hormonal de esta mayor frecuencia en el sexo femenino, al igual que la patología benigna de tiroides.

El Hospital Nacional CA.S.E. es un centro de referencia a nivel del sur del Perú, es por ello, que atiende pacientes de la red sur-oeste. Al determinar la procedencia de nuestros pacientes, encontramos, que principalmente pertenecían a Arequipa departamento (75,50%), seguida de otros departamentos de la Región Sur del Perú (Puno, Cuzco, Tacna, Moquegua). Es importante determinar la procedencia, ya que si buscamos un adecuado seguimiento y control de la evolución de los pacientes mediante métodos diagnósticos objetivos como el dosaje de tiroglobulina y/o el rastreo isotópico con I^{131} , el paciente debe acudir periódicamente a la consulta, y en

muchos casos el acceso geográfico y las posibilidades de viaje no son las mejores, problema que podría provocar la “pérdida” del seguimiento de algunos pacientes.

En el presente estudio, fijamos como punto de corte el nivel de tiroglobulina sérica los 5 ng/ml lo que fue adecuado, ya que al comparar las medias de tiroglobulina con los datos proporcionados con rastreo corporal con Iodo¹³¹ se correlacionaron significativamente.^{61,62,86} En este sentido, encontramos que el mayor porcentaje de pacientes (62,75%) tuvieron niveles de tiroglobulina <5 ng/ml y un 37,25% de pacientes lo tuvieron mayor que este valor. Es en estos dos grupos de pacientes en quienes comparamos los hallazgos y los asociamos al rastreo isotópico corporal con I¹³¹ para encontrar correspondencias o divergencias.

Se hizo el rastreo isotópico corporal con I¹³¹, administrando 370 MBq (10 mCi) de Iodo¹³¹ por vía oral, previa interrupción del tratamiento hormonal por 20 a 30 días, con lo que se logró estimulación endógena de TSH. Una semana después de administrada la dosis de Iodo¹³¹, se tomaron vistas de cuello, tórax y pelvis en incidencias anterior y posterior utilizando colimador de alta energía y los resultados obtenidos se encuentran en la tabla 6. Como vemos, al determinar qué nivel de tiroglobulina tuvieron los pacientes según el resultado del rastreo isotópico corporal, encontramos que el grupo que presentó rastreo isotópico corporal negativo tuvo en el 100% de casos niveles de tiroglobulina <5ng/ml. De los pacientes con rastreo isotópico positivo, el 71,70% de pacientes tuvieron niveles de tiroglobulina mayores que 5ng/ml, y este porcentaje varió según la localización del tejido residual funcionante de la tiroides. Es así que, en pacientes que tuvieron resto cervical el 58,06% tuvieron tiroglobulina >5ng/ml, al igual que el 87,50% de los que tuvieron

metástasis ganglionar y el 100% de los que tuvieron metástasis a distancia a pulmón o hueso. Al analizar estos resultados, observamos que los niveles de tiroglobulina son mayores a 5mg/ml en pacientes con metástasis a distancia o resto cervical considerable funcionante.

De igual manera, claramente vemos que los pacientes con rastreo isotópico negativo con I^{131} tienen un nivel de tiroglobulina significativamente menor que los pacientes con rastreo isotópico positivo. Además, dentro de estos últimos, los pacientes con metástasis a hueso o pulmón tienen el nivel más alto de tiroglobulina sérica, seguido por las metástasis ganglionares, y finalmente, los que tienen resto cervical de tejido funcionante tiroideo, corroborando lo que se dijo anteriormente.

Cuando determinamos la sensibilidad y especificidad del dosaje de tiroglobulina sérica para determinar la presencia de tejido tiroideo funcionante en el rastreo isotópico corporal, encontramos que la sensibilidad fue de 71,69%, es decir, existe una alta probabilidad de tener rastreo isotópico positivo en pacientes con niveles de tiroglobulina mayores que 5ng/ml. De igual manera, la especificidad encontrada fue del 100%, es decir que todos los pacientes con niveles de tiroglobulina menores a 5ng/ml tuvieron rastreo negativo, es decir, no se les detectó tejido tiroideo residual funcionante, lo que nos habla de un mejor pronóstico. La medida de la capacidad diagnóstica de la tiroglobulina se evaluó mediante el valor predictivo positivo. Encontramos que los pacientes con tiroglobulina >5 ng/ml tienen un 100% de probabilidad de tener rastreo isotópico positivo (cervical, ganglionar o pulmonar y en hueso). Asimismo, los pacientes con tiroglobulina sérica mayor de 5ng/ml tienen 4.27 veces más riesgo de tener rastreo corporal positivo cuando el nivel de

tiroglobulina es mayor de 5 ng/ml. Esto nos sugiere claramente que el determinar los niveles de tiroglobulina sérica, es una práctica muy útil en la evaluación, diagnóstico y pronóstico de los pacientes tiroidectomizados por cáncer tiroideo, ya que nos permite evaluar de manera indirecta, la presencia de tejido tumoral residual funcionante.

Los hallazgos que presentamos, nos hablan de una relación directa entre el aumento de los niveles de tiroglobulina en sangre y la mayor probabilidad de tener resto tiroideo funcionante tanto cervical como por metástasis regionales o a distancia. A mayor nivel de tiroglobulina, en este estudio ($>5\text{ng/ml}$), hay 4.27 veces más probabilidad de tener resto tiroideo funcionante, lo que se corroboraría con el hallazgo del rastreo isotópico corporal con I^{131} . El nivel sérico de tiroglobulina, corresponde con los hallazgos del rastreo isotópico corporal con I^{131} , y, en conjunto, nos dan una mayor capacidad diagnóstica.

CONCLUSIONES

1. La determinación de la tiroglobulina sérica es un parámetro útil para el seguimiento y manejo de los pacientes con cáncer tiroideo tiroidectomizados.
2. El dosaje sérico de tiroglobulina tiene una sensibilidad del 71,69% y especificidad del 100% en la determinación de tejido tiroideo funcionante.
3. Existe una relación directa muy buena entre el valor sérico de la tiroglobulina y el rastreo corporal con I^{131} , en la cantidad de tejido tiroideo residual funcionante en pacientes tiroidectomizados.

RECOMENDACIONES

1. Todo paciente tiroidectomizado con cáncer de tiroides debe tener un seguimiento estricto y semestral, basado en el dosaje sérico de tiroglobulina y rastreo isotópico corporal con Iodo¹³¹, con la finalidad de detectar recurrencia y/o metástasis a distancia.
2. Implementar fichas de seguimiento de los pacientes, según su dosaje de tiroglobulina y resultado del rastreo isotópico corporal con I¹³¹.
3. Se debe repotenciar la unidad de medicina nuclear, mejorando los equipos de cámara gamma para poder detectar recidivas y/o metástasis de cáncer tiroideo en grados incipientes.
4. Se debe dosar, los anticuerpos anti tiroglobulina, ya que pueden interferir en el resultado del dosaje de tiroglobulina.

PROPUESTA OPERATIVA

En base a los resultados obtenidos en la investigación, se propone:

- Que los Servicios de Endocrinología adopten en sus Protocolos de diagnóstico y tratamiento de pacientes con cáncer tiroideo diferenciado, el uso de los niveles séricos de tiroglobulina y anticuerpos antitiroglobulina como indicadores importantes de morbilidad.
- Que se considere el uso del dosaje sérico de tiroglobulina y anticuerpos antitiroglobulina, además del rastreo isotópico corporal, en el seguimiento de todo paciente con cáncer tiroideo.

CITAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jubitz L, JEndocrinología Clínica, Editorial Ateneo, México. 1992
2. Pasini B, Hofstra RM, Yin L, et al: The physical map of the human ret proto-oncogene, *Oncogene* 11:1737—1743, 1995
3. Takahashi M, Buma Y, Iwamoto T, et al: Cloning and expression of the ret proto-oncogene encoding a tyrosine kinase with two potential transmembrane domains. *Oncogene* 3:571—578, 1988.
4. Myers SM, Eng C, Ponder BA, et al: Characterization of ret proto-oncogene 3' splicing variants and polyadenylation sites: A novel C-terminus for ret. *Oncogene* 11:2039—2045, 1995.
5. Takahashi M, Asai N, Iwashita T, et al: Mechanism of development of multiple endocrine neoplasia type 2 and Hirschsprung's disease by ret mutations. *Recent Results Cancer Res* 154:229—236, 1998.
6. Takahashi M: Structure and expression of ret transforming gene. *IARC Sci Publ* 92:189—197, 1988.
7. Baloh RH, Tansey MG, Lampe PA, et al: Artemin, a novel member of the GDNF ligand family, supports peripheral and central neurons and signals through the GFRalpha3-ret receptor complex. *Neuron* 21:1291—1302, 1998.
8. Boj-Bello A, Adu J, Piñón LG, et al: Neurturin responsiveness requires a GPI-linked receptor and the ret receptor tyrosine kinase. *Nature* 387(6634):721—724, 1997.
9. Klein RD, Sherman D, Ho WH, et al: A GPI-linked protein that interacts with

- ret to form a candidate neurturin receptor. *Nature* 387(6634):717—721, 1997.
10. Milbrandt J, de Sauvage FJ, Fahmer TJ, et al: Persephin, a novel neurotrophic factor related to GDNF and neurturin. *Neuron* 20:245—253, 1998.
 11. Treanor JJS, Goodman L, de Sauvage F, et al: Characterization of a multicomponent receptor for GDNF. *Nature* 382(6586):80—83, 1996.
 12. Trupp M, Arenas E, Fainzilber M, et al: Functional receptor for GDNF encoded by the c-ret proto-oncogene. *Nature* 381(6585):785—789, 1996.
 13. Milbrandt J, de Sauvage FJ, Fahmer TJ, et al: Persephin, a novel neurotrophic factor related to GDNF and neurturin. *Neuron* 20:245—253, 1998.
 14. Carlomagno E, Salvatore G, Cirafici AM, et al: The different ret-activating capability of mutations of cysteine 620 or cysteine 634 correlates with the multiple endocrine neoplasia type 2 disease phenotype. *Cancer Res* 57:391—395, 1997.
 15. Chappuis-Flament S, Pasini A, De Vita G, et al: MEN 2 mutations affecting specific extracytoplasmic cysteines exert a dual effect on the RET receptor. *Oncogene* 17:2851—2861, 1998.
 16. Ito S, Iwashita T, Asai N, et al: Biological properties of RET with cysteine mutations correlate with multiple endocrine neoplasia type 2A, familial medullary thyroid carcinoma, and Hirschsprung's disease phenotype. *Cancer Res* 57:2870—2872, 1997.
 17. Rossel M, Schuffenecker I, Schiumberger M, et al: Detection of a germline mutation at codon 918 of the RET proto-oncogene in French MEN 2B families. *Hum Genet* 95:403—406, 1995.

18. Carlomagno E, Melillo RM, Visconti R, et al: GDNF differentially stimulates ret mutants associated with multiple endocrine neoplasia type 2 syndromes and Hirschsprong's disease. *Endocrinology* 139:3613—3619, 1998.
19. Denko N, Stringer JR, Wani M et al: Mitotic and post mitotic consequences of genomic instability induced by oncogenic Ha-ras. *Som Cell Mol Genet* 21:241—253, 1995.
20. Ponder BAJ: The phenotypes associated with ret mutations in the multiple endocrine neoplasia type 2 syndrome. *Cáncer Res* 59(7 suppl):1736S-1741S, 1999.
21. Santoro M, Carlomagno F, Melillo RM, et al: Molecular mechanisms of ret activation in human neoplasia. *J Endocrinol Invest* 22:811—819, 1999.
22. Zhou S, Carraway KL III, Eck MJ, et al: Catalytic specificity of protein-tyrosine kinases is critical for selective signalling. *Nature* 373(6514):536- 539, 1995.
23. Franceschi S, Boyie P, Maissonneuve P, et al: The epidemiology of thyroid carcinoma. *Crit Rev Oncog* 4:25-52, 1993.
24. Park DM, Muir CS: Cáncer incidence in five continents: Comparability and quality of data. *IARC Sci Publ* 6:45—173, 1992.
25. Li Volsi VA, Asa SL: The demise of follicular carcinoma of the thyroid gland. *Thyroid* 4:233—236, 1994.
26. Mazzaferri E: Thyroid cancer: Impact of therapeutic modalities on prognosis. In Fagin JA (ed): *Thyroid Cancer*. Bostón. Kluwer Academic Publishers, 1998, pp 255—284.

27. Fugazzola L, Pilotti S, Pinchera A, et al: Oncogenic rearrangements of the ret proto—oncogene in papillary thyroid carcinomas from children exposed to the Chernobyl nuclear accident. *Cáncer Res* 55:5617—5620, 1995.
28. Klugbauer S, Lengfelder E, Demidchik EP, et al: High prevalence of ret rearrangement in thyroid tumors of children from Belarus after the Chernobyl reactor accident. *Oncogene* 11:2459—2467 1995.
29. Nikiforov YE, Rowland JM, Bove KE, et al: Distinct pattern of ret oncogene rearrangements in morphological variants of radiation—induced and sporadic thyroid papillary carcinomas in children. *Cáncer Res* 57:1690—1694, 1997.
30. Grieco M, Santoro M, Berlingieri MT, et al: PTC is a novel rearranged form of the ret proto—oncogene and is frequently detected in vivo in human thyroid papillary thyroid carcinomas. *Cell* 60:557—563, 1990.
31. Bongarzone I, Monzini N, Borrello MG, et al: Molecular characterization of a thyroid tumor-specific transforming sequence formed by the fusion of ret tyrosine kinase and the regulatory subunit RI alpha of cyclic AMP-dependent protein kinase A. *Mol Cell Biol* 13:358—366, 1993.
32. Minoletti E, Butti MG, Coronelli S, et al: The two genes generating ret/PTC3 are localized in chromosomal band 10q11.2. *Genes Chromosomes Cáncer* 11:51—53, 1994.
33. Santoro M, Dathan NA, Berlingieri MT, et al: Molecular characterization of ret/PTC: A novel rearranged version of the ret proto—oncogene in a human thyroid papillary carcinoma. *Oncogene* 9:509—516, 1994.
34. Saji M, Xydas S, Westra WH, et al: Human telomerase reverse transcriptase

- (hTERT) gene expression in thyroid neoplasms. *Clin Cancer Res* 5:1483—1489, 1999.
35. Jhiang SM, Sagartz JE, Tong Q, et al: Targeted expression of the ret/PTC1 oncogene induces papillary thyroid carcinomas. *Endocrinology* 137:375—378, 1996.
36. Mizuno T, Iwamoto KS, Kyoizumi S, et al: Preferential induction of ret/PTC rearrangement by X-ray irradiation. *Oncogene* 19:438—443, 2000.
37. Nikiforov YE, KoshoSer A, Mikiferova M, et al: Chromosomal breakpoint positions suggest a direct role for radiation in inducing illegitimate recombination between the del and ret genes in radiation-induced thyroid carcinomas. *Oncogene* 18:6330—6634, 1999.
38. Nikiforova MN, Stringer JR, Blough R, et al: Proximity of chromosomal loci that participate in radiation-induced rearrangements in human cells. *Science* 290:138—141. 2000.
39. Santoro M, Chiappetta G, Cerrato A, et al: Development of papillary thyroid carcinomas secondary to tissue-specific expression of ret/PTC1 oncogene in transgenic mice. *Oncogene* 12:1821—1826, 1996.
40. Santoro M, Melillo RM, Grieco M, et al: The trk and ret tyrosine kinase oncogenes cooperate with ras in the neoplastic transformation of a rat thyroid epithelial cell line. *CeU Growth Differ* 4:77—84, 1993.
41. Belfiore A, Gangenú P, Costantino A, et al: Negative/low expression of the Met/hepatocyte growth factor receptor identifies papillary thyroid carcinomas with high risk of distant metastases. *J Clin Endocrinol Metab* 82:2322—2328, 1997.

42. Ivan M, Bond JA, Prat M, et al: Activated ras and ret oncogenes induce over-expression of c-met (hepatocyte growth factor receptor) in human thyroid epithelial cells. *Oncogene* 14:2417—2423, 1997.
43. Fellmer PT, Sato K, Tanaka R, et al: Vascular endothelial growth factor— C gene expression in papillary and follicular thyroid carcinomas. *Surgery* 126:1056—1061, 1999.
44. Katoh R, Miyagi E, Kawaoi A, et al: Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in human thyroid neoplasms. *Hum Pathol* 30:891— 897,1999.
45. Soh EY, Duh QY, Sobhi SA, et al: Vascular endothelial growth factor expression is higher in differentiated thyroid cancer than in normal benign thyroid. *J Clin Endocrinol Metab* 82:3741—3747, 1997.
46. Bunone G, Vigneri P, Mariani L, et al: Expression of angiogenesis stimulators and inhibitors in human thyroid tumors and correlation with clinical pathological features. *Am J. Pathol* 155:1967—1976, 1999.
47. Fenton C, Patel A, Dinauer C, et al: The expression of vascular endothelial growth factor and the type 1 vascular endothelial growth factor receptor correlate with the size of papillary thyroid carcinoma in children and young adults. *Thyroid* 10:349—357, 2000.
48. Joensuu H, Klemi P, Eerola E, et al: Influence of cellular DNA content on survival in differentiated thyroid cancer. *Cancer* 58:2462—2467, 1986.
49. Nikiforov YE, Nikiforova MN, Fagin JA: Prevalence of microsatellite and minisatellite instability in thyroid carcinomas from children exposed to radiation after the Chernobyl nuclear accident. *Oncogene* 17:1983—1988, 1998.

50. Karga H, Lee JK, Vickery AL Jr, et al: Ras oncogene mutations in benign and malignant thyroid neoplasms. *J Clin Endocrinol Metab* 73:832—836, 1991.
51. Namba H, Rubín SA, Fagin JA: Point mutations of ras oncogene are an early event in thyroid tumorigenesis. *Mol Endocrinol* 4:1474—1479, 1990.
52. Denko N, Giaccia AJ, Stringer IR, et al: The human Ha-ras oncogene induces genomic instability in murine fibroblast within one cell cycle. *Proc Natl Acad Sci USA* 91:5124-5 128, 1994.
53. Finney RE, Bishop JM: Predisposition to neoplastic transformation caused by gene replacement of H-ras. *Science* 260(5113): 1524—1527, 1993.
54. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyna M: Current status and performance goals for serum thyroglobulin. *Clin Chem* 42:164-173, 1996.
55. Spencer CA, Wang CC: Thyroglobulin measurement: Techniques, clinical benefits and pitfalls. *Endocrinol Metab Clin North Am* 24:841—864, 1996.
56. Lerman J: Iodine components of the blood: Circulating thyroglobulin in normal persons and in persons with thyroid disease. *J Clin Invest* 19:555— 559. 1940.
57. Robbins J: Thyroglobulin in serum after I. therapy: I. Salting out. *J Biol Chem* 208:377— 387, 1954.
58. Hjort T, Copenhagen MB: Determination of serum thyroglobulin by a hemoagglutination-inhibition test. *Lancet* 1:1262—1264, 1961.
59. Daniel PM, Pratt OE, Roitt IM, et al: The release of thyroglobulin from the thyroid gland into thyroid lymphatics: The identification of thyroglobulin in the thyroid lymph and in the blood of monkey by physical and immunological

- methods and its estimation by radioimmunoassay. *Immunology* 12:489—504, 1967.
60. Roitt IM, Torrigiani G: Identification and estimation of undegraded thyroglobulin in human serum. *Endocrinology* 81:421-429, 1967.
61. Van Herie AJ, Uller RP, Matthews NL, et al: Radioimmunoassay for measurement of thyroglobulin in human serum. *J Clin Invest* 52:1320— 1327, 1973.
62. Van Herie AJ, Uller RP: Elevated serum thyroglobulin: A marker of metastases in differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Invest* 56:272—277, 1975.
63. Deshpande V, Venkatesh SG: Thyroglobulin, the prothyroid hormone: Chemistry, synthesis and degradation. *Biochim Biophys Acta* 430:157—178, 1999.
64. Dumont JE, Vassart G: Thyroid regulation. In DeGraft LJ (ed): *Endocrinology*, ed 3. Philadelphia, WB Saunders, 1995,ipp 543—559.
65. Gentile F, Di Lauro R, Salvatore G: Biosynthesis and secretion of thyroid hormones. In DeGraft U (ed): *Endocrinology*, ed 3. Philadelphia, WB Saunders, 1995, pp 517—542.
66. Medeiros-Neto GA, Targovnik HC, Vassart G: Defective thyroglobulin synthesis and secretion causing goiter and hypothyroidism. *Endocr Rev* 14:165—183.1993.
67. Caturegli P, Kuppers RC, Mariotti S, et al: IgG subclass distribution of thyroglobulin antibodies in patients with thyroid disease. *Clin Exp Immunol* 98:464—469, 1994.

68. Awedimento VE, Lauro RD, Monticelli A, et al: Mapping of human thyroglobulin gene on the long arm of chromosome 8 by in situ hybridization. *Hum Genet* 71:163—166, 1985.
69. Baas F, Bikker H, van Kessel AG, et al: The human thyroglobulin gene: A polymorphic marker localized distal to c-myc on chromosome 8 band q24. *Hum Genet* 69:138—143, 1985.
70. Christophe D, Vassart G: The thyroglobulin gene: Evolutionary and regulatory issues. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 1:351—356, 1990.
71. Van Heuverswyn B, Leriche A, Van Sande J, et al: Transcriptional control of thyroglobulin gene expression by cyclic AMP. *FEBS Lett* 188:192—196, 1985.
72. Van Heuverswyn B, Streydio C, Brocas H, et al: Thyrotropin controls transcription of the thyroglobulin gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 81:5941—5945, 1984.
73. Van Herle AJ, Vassart G, Dumont J: Control of thyroglobulin synthesis and secretion. Part I. *N Engl J Med* 301:239—249, 1979; Part II. *N Engl J Med* 301:307—314, 1979.
74. Spiro RJ, Spiro MJ: The carbohydrate composition of the thyroglobulins of several species. *J Biol Chem* 240:997—1001, 1965.
75. Sinadinovic J, Cvejic D, Savin S, et al: Altered terminal glycosylation of thyroglobulin in papillary thyroid carcinoma. *Exp Clin Endocrinol* 100:124—128, 1992.
76. Tyson JW, Wilkinson RH, Witherspoon LR, et al: False positive I whole body scans. *J Nucl Med* 15:1052—1053, 1974.

77. Izumi M, Larsen PR: Triiodothyronine, thyroxine, and iodine in purified thyroglobulin from patients with Graves' disease. *J Clin Invest* 59:1105—1112, 1977.
78. Ogawara H, Bilstad JM, Cahnmann HJ: Iodoamino acid distribution in thyroglobulin iodinated in vivo and in vitro. *Biochim Biophys Acta* 257:339—349, 1972.
79. Edelhofer H: The properties of thyroglobulin: VIII. The iodination of thyroglobulin. *J Biol Chem* 237:2778—2787. 1962.
80. Bertaux F, Noel M, Malhiery Y, et al: Demonstration of a heterogeneous transcription pattern of thyroglobulin mRNA in human thyroid tissue. *Biochem Biophys Res Commun* 178:586—592, 1991.
81. Hecevar M, Auersperg M, Stanovnik L.: The dynamics of serum thyroglobulin elimination from the body after thyroid surgery. *Eur J Surg Oncol* 23:208—210, 1997.
82. Izumi M, Kubo I, Taura M, et al: Kinetic study of immunoreactive human thyroglobulin. *J Clin Endocrinol Metab* 62:410—412, 1986.
83. Van Herle AJ: Thyroglobulin. In Wemer and Ingbar's *The Thyroid*, ed 6. Philadelphia. Lippincott, 1991, PP 493—505
84. Volpé R: Immunology of human thyroid disease. In *Autoimmune Diseases of the Endocrine System*. Boca Raton, FL, CRC Press, 1990, pp 76—239.
85. Rasooly L, Rose NR, Saboori AM, et al: Iodine is essential for human T cell recognition of human thyroglobulin. *Autoimmunity* 27:213—219, 1998.

86. Saboori AM, Rose NR, Bresler HS, et al: Iodination of human thyroglobulin (Tg) alters its immunoreactivity: I. Iodination alters multiple epitopes of human Tg. *Clin Exp Immunol* 113:297—302, 1998.
87. Saboori AM, Rose NR, Burek CL: Iodination of human thyroglobulin (Tg) alters its immunoreactivity: // Fine specificity of a monoclonal antibody that recognizes iodinated Tg. *Clin Exp Immunol* 113:303—308, 1998.
88. Mariotti S, Martino E, Cupini C, et al: Low serum thyroglobulin as a clue to the diagnosis of thyrotoxicosis factitia, *N Engl J Med* 307:410—412, 1982.
89. Kiso Y, Furmaniak J, Morteo C, et al: Analysis of carbohydrate residues on human thyroid peroxidase (TPO) and thyroglobulin (Tg) and effects of deglycosylation, reduction and unfolding on autoantibody binding. *Autoimmunity* 12:259—269, 1992.
90. Caturegli P, Mariotti S, Kupperts RC, et al: Epitopes on thyroglobulin: A study of patients with thyroid disease. *Autoimmunity* 18:41—49, 1994.
91. Piechaczyk M, Bouanani M, Salhi SL, et al: Antigenic domains on the human thyroglobulin molecule recognized by autoantibodies in patients' sera and by natural autoantibodies isolated from the sera of healthy subjects. *Clin Immunol Immunopathol* 45:114-121, 1987.
92. Saboori AM, Caturegli P, Rose NR, et al: Tryptic peptides of human thyroglobulin: 11 Immunoreactivity from patients with thyroid diseases. *Clin Exp Immunol* 98:459—463, 1994.
93. Weetman AP, Black CM, Cohén SB, et al: Affinity purification of IgG subclasses and the distribution of thyroid autoantibody reactivity in Hashimoto's

- thyroiditis. *Scand J Immunol* 30:73-82, 1989.
94. Phillips D, McLachlan S, Stephenson A, et al: Autosomal dominant transmission of autoantibodies to thyroglobulin and thyroid peroxidase. *J Clin Endocrinol Metab* 70:742—746, 1990
 95. Bodlaender P, Atjonilla JR, Twomey SL: Sensitive radioimmunological screening test for anti-thyroglobulin autoantibodies. *Clin Chem* 24:272—274, 1978.
 96. Wu SW, Kollin J, Coodley E, et al: 1—131 total body scan: Localization of disseminated gastric adenocarcinoma: Case report and survey of the literature. *J Nucl Med* 25:1204—1209, 1984.
 97. Schneider AB, Pervos R: Radioimmunoassay of human thyroglobulin: Effects of antithyroglobulin autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 47:126—137. 1978.
 98. Ratcliffe JG, Ayoub LAW, Pearson D: The measurement of serum thyroglobulin in the presence of thyroglobulin antibodies. *Clin Endocrinol* 15:507—518, 1981.
 99. Tamaki U, Karsumaru H, Amino N, et al; Usefulness of thyroglobulin antibody detected by ultrasensitive enzyme immunoassay: A good parameter for immune surveillance in healthy subjects and for prediction of post— partum thyroid dysfunction. *Clin Endocrinol* 37:266—273, 1992.
 100. Swain CT, Bigos ST, Land S, et al: The aging thyroid: Relationship between serum thyrotropin level and thyroid antibodies in elderly patients. *Am J Med* 79:591—595. 1985.

101. Lunkinac L, Kusic Z, Kes P: False-positivo titers of thyroid autoantibodies in patients undergoing hemodialysis? *Clin Chem* 37:2153-2154, 1991.
102. Yativ N, Buskila D, Blank M, et al: The detection of antithyroglobulin activity in human serum monoclonal immunoglobulins (monoclonal gammopathies). *ImmunoRes* 12:330—337, 1993.
103. Van Herle AJ, Brown DG: Thyroglobulin in benign and malignant thyroid disease. In *Thyroid Disease: Endocrinology, Surgery, Nuclear Medicine and Radiotherapy*. New York, Raven Pross, 1990, pp 473-484.
104. Premawardhana LDKE, Lo SSS, Phillips DIW, et al: Variability of serum thyroglobulin levels is determined by a major gene. *Clin Endocrinol* 41:725—729. 1994.
105. Gasparoni A, Autelli M, Ravagni-Probizer MF, et al; Effect of passive smoking on thyroid function in infants. *Eur J Endocrinol* 138:379—382, 1998.
106. Rasmussen NG, Homes PJ, Hegedüs L, et al: Serum thyroglobulin during the menstrual cycle, during pregnancy, and post partum. *Acta Endocrinol (Copenh)* 121:168-173, 1989.
107. Ligabue A, Poggioli MC, Zacchini A: Interference of specific autoantibodies in the assessment of serum thyroglobulin. *J Nucl Biol Med* 37:273—279, 1993.
108. Prentice L, Kiso Y, Fukuma N, et al: Monoclonal thyroglobulin autoantibodies: Variable region analysis and epitope recognition. *J Clin Endocrinol Metab* 80:977—986, 1995.
109. Smallridge R, De Keyser FM, Van Herle AJ, et al: Thyroid iodine content and serum thyroglobulin: Cues to the natural history of destruction-induced

- thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 62:1213—1219, 1986.
110. Schiumberger M, Arcangioli O, Piekarski JD, et al: Detection and treatment of lung metastases of differentiated thyroid carcinoma in patients with normal chest X-rays. *J Nucl Med* 29:1790—1794, 1988.
111. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M, et al: Serum thyroglobulin autoantibodies: Prevalence, influence on serum thyroglobulin measurement, and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 83:1121—1127, 1998.
112. Sinadinovic J, Cvejic D, Savin S, et al: Altered terminal glycosylation of thyroglobulin in papillary thyroid carcinoma. *Exp Clin Endocrinol* 100:124—128, 1992.
113. Sugawa H, Miyamoto M, Higuchi K, et al: Production and properties of novel human thyroid cancer specific monoclonal antibodies. *Biochem Biophys Res Commun* 187:404—412, 1992.
114. Van Herle AJ, Van Herle IS, Greipel, MD: An international cooperative study evaluating serum thyroglobulin standards. *J Clin Endocrinol Metab* 60:338—343, 1985.
115. Spencer CA: Recoveries cannot be used to authenticate thyroglobulin (Tg) measurements when sera contain Tg autoantibodies [editorial]. *Clin Chem* 42:661—663. 1996.
116. Ozata M, Suzuki S, Miyamoto T, et al: Serum thyroglobulin in the follow-up of patients with treated differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 79:98—105, 1994.

117. Schiumberger M, Fragu P, Parmentier C, et al: Thyroglobulin assay in the follow-up of patients with differentiated thyroid carcinomas: Comparison of its value in patients with or without normal residual tissue. *Acta Endocrinol (Copenh)*98:215—221. 1981.
118. Fatemi S, Nicoloff JT, LoPresti JS, et al: Clinical utility of pre-op serum thyroglobulin measurement in patients with differentiated papillary thyroid cancer [abstract 145]. Presented at the 72nd Annual Meeting of the American Thyroid Association, Palm Beach, Florida, 1999.
119. Schiumberger M, Fragu P, Lumbroso J, et al: A new immunoradiometric assay (IRMA) system for thyroglobulin measurement in the follow-up of thyroid cancer patients. *Eur J Nucl Med* 18:153—157, 1991.
120. Robbins J, Merino MJ, Boice JD, et al: Thyroid cancer: A lethal endocrine neoplasm. *Ann Intern Med* 115:133—147, 1991.
121. Maruyama M, Kato R, Kobayashi S, et al: The detection of a unique antigen associated with papillary thyroid carcinoma. *Clin Chim Acta* 285(1-2): 131-142, 1999.
122. Dralle H, Schwarzrock R, Lang W, et al: Comparison of histology and immunohistochemistry with thyroglobulin serum levels and radioiodine uptake in recurrences and metastases of differentiated thyroid carcinomas. *Acta Endocrinol (Copenh)* 108:504—510, 1985.
123. Schiumberger M, Tobiana M, de Vathaire F, et al: Long-term results of treatment of 283 patients with lung and bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 63:960-967 1986.

124. Ross DS: Long-term management of differentiated thyroid cancer. *Endocrinol Metab ClinNorth Am* 19:719—739, 1990.
125. Van Sorge-Van Boxtel RAJ, Van Eck-Smit BLF, Goslings BM: Comparison of serum thyroglobulin, I and Tí scintigraphy in the postoperative follow-up of differentiated thyroid cancer. *Nucl Med Commun* 14:365—372, 1993.
126. Pacini F, Lippi F, Fórmica N, et al: Therapeutic doses of iodine-131 reveal undiagnosed metastases in thyroid cancer patients with detectable serum thyroglobulin levels. *J Nucl Med* 28:1888—1891, 1987.
127. Shan DH, Daodekar SR, Jeevanram RK, et al: Serum thyroglobulin in differentiated thyroid carcinoma: Histological and metastatic classification. *Acta Endocrinol (Copenh)* 98:222—226, 1981.
128. Schueider AB, Line tí, Goldman JM, et al: Sequential serum thyroglobulin determinations, I scans, and I uptakes after triiodothyronine withdrawal in patients with thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 53:1199—1206, 1981.
129. Rubello D, Girelli ME, Casara D, et al: Usefulness of the combined antithyroglobulin antibodies and thyroglobulin assay in patients with differentiated thyroid cancer. *J Endocrinol Invest* 13:737—742, 1990.
130. Van Herle AJ, Uller RP: Elevated serum thyroglobulin: A marker of metastases in differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Invest* 56:272—277, 1975.
131. Shlossberg AH, Jacobson JC, Ibbertson HK: Serum thyroglobulin in the / diagnosis and management of thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol* 10:17—27, 1979.
132. Schiumberger M, Baudin E: Serum thyroglobulin determination in the follow-

- up of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 138:249—252, 1998.
133. Ronga G, Filesi M, Ventroni G, et al: Value of the first serum thyroglobulin level after total thyroidectomy for the diagnosis of metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med* 26:1448—1452, 1999.
134. Takano T, Miyauchi A, Yokozawa T, et al: Preoperative diagnosis of thyroid papillary and anaplastic carcinomas by real-time quantitative reverse transcription—polymerase chain reaction of oncofetal fibronectin messenger RNA. *Cancer Res* 59:4542-4545, 1999.
135. de Vathaire E, Blanchon S, Schiumberger M: Thyroglobulin level helps to predict recurrence after lobectomy in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Lancet* 2:52—53, 1988.
136. Lindegaard MW, Paus E: Thyroglobulin in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 206:79—84, 1991.
137. Schiumberger M, Mancusi F, Baudin E, et al; I therapy for elevated thyroglobulin levels. *Thyroid* 7:273—276, 1997.
138. Välimäki M, Lamberg BA: How to deal with undetectable and low measurable serum thyroglobulin levels in the follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma? *Acta Endocrinol (Copenh)* 110:487-492, 1985.
139. Sherman SI, Tielens ET, Sostre S, et al: Clinical utility of posttreatment radioiodine scans in the management of patients with thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 78:629—634, 1994.
140. Schiumberger M, Parmentier C, de Verthaire F, et al: I and external radiation in

- the treatment of local and metastatic thyroid cancer. In *Thyroid Disease: Endocrinology, Surgery, Nuclear Medicine, and Radiotherapy*. New York, Raven Press, 1990, pp 537—552.
141. Schiumberger M, Challeton C, De Vathaire F, et al: Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma. *JNucí Med* 37:598—605, 1996.
142. Wartofsky L, Shcnnan SI, Gopal J, et al: The use of radioactive iodine in patients with papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 83:4195—4203, 1998.
143. Zak IT, Scaboíd JE, Gurll J: Tc-99m MTBI scintigraphic detection of metastatic insular thyroid carcinoma. *Clin Nucí Med* 20:31—36, 1995.
144. Clark OH, Hoelting T: Management of patients with differentiated thyroid cancer who have positive serum thyroglobulin level and negative radioiodine scans. *Thyroid* 4:501—505, 1994.
145. Wiseman J: Bony metastases from thyroid carcinoma or contamination *Clin Nucí Med* 9:363, 1984.
146. Ronga G, Florentino A, Fragasso G, et al: Complementan' role of whole body sean and serum thyroglobulin detennination in the follow—up of differentiated thyroid carcinoma. *Ital J Surg Sci* 16:11—15, 1986.
147. Ronga G, Florentino A-, Fragasso G, et al: Complementary role of whole body sean and serum thyroglobulin detennination in follow-up of differentiated thyroid carcinoma. *Ital J Surg Sci* 16:11—15, 1986.
148. van Sorge-van Boxtel RA, van Eck-Smit BL, Goslings BM: Comparison of

- serum thyroglobulin, I and Tí scintigraphy in the postoperative follow-up of differentiated thyroid cancer. *Nucl Med Commun* 14:365—372, 1993.
149. Galloway RJ, Smallridge RC: Imaging in thyroid cancer *Endocrinol Metab Clin North Am* 25:93—113, 1996.
150. Joensuu H, Ahonen A: Imaging of metastases of thyroid carcinoma with fluorine-18-fluorodeoxyglucose. *J Nucl Med* 28:910—914, 1987.
151. Pitias AG, Adier M, Fazzari M, et al; Bone metastases from thyroid carcinoma: Clinical characteristics and prognostic variables in one hundred forty-six patients. *Thyroid* 10:261—268, 2000.
152. Schiumberger M, Arcangioli O, Piekarski JD, et al: Detection and treatment of lung metastases of differentiated thyroid carcinoma in patients with normal chest x-rays. *J Nucl Med* 29:1790—1794, 1988.
153. Oyen WJG, Verhagen C, Saris E, et al: Follow-up regimen of differentiated thyroid carcinoma in thyroidectomized patients after thyroid hormone withdrawal. *J Nucl Med* 41:643—646, 2000.
154. Seabold J, Gurl N, Schurrer M, et al: Comparison of ^{99m}Tc-methoxyisobutylisonitrile and Tí scintigraphy for detection of residual thyroid cancer after I ablativo therapy. *Nucl Med* 40:1434—1440, 1999.
155. Grunwald F, Kalicke T, Feine U, et al: Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in thyroid cancer: Results of a multicenter study. *Eur J Nucl Med* 26:1547-1552, 1999.
156. Maxon HR: Detection of residual and recurrent thyroid cancer by radionuclide imaging. *Thyroid* 9:443—446, 1999.

157. Haugen BR, Pacini F, Reiners C, et al: A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cáncer. *J Clin Endocrinol Metab*, 84:3877—3885, 1999.
158. Guimaraes V, DeGroot U: Moderate hypothyroidism in preparation for whole body I scintiscans and thyroglobulin testing. *Thyroid* 6:69—73,
159. Park HM, Park YH, Zhou XH: Detection of thyroid remnant/metastasis without stunning: An ongoing dilemma. *Thyroid* 7:277—280, 1997.
160. Sisson JC, Ackennan RJ, Meyer MA, et al: Uptake of 18-fluoro-2-deoxy-D-glucose by thyroid cáncer: Implications for diagnosis and therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 77:1090—1094, 1993.
161. McDougall IR: 72 MBq radioiodine I does not prevent uptake of therapeutic doses of I (i.e., it does not cause stunning) in differentiated thyroid cáncer. *Nucí Med Commun* 18:505—512 1997.
162. Muratet JP, Daver A, Minier JF, et al: Influence of scanning doses of iodine-131 on subsequent first ablative treatment outcome in patients operated on for differentiated thyroid carcinoma. *J Nucí Med* 39:1546—1550, 1998.
163. Cholewinski SP, Yoo KS, Klieger PS, et al: Absence of thyroid stunning after diagnostic whole-body scanning with 185 MBq I.J. *Nucí Med* 41:1198—1202, 2000.
164. Carvalho P, Chiu M, Kronauge J, et al: Subcellular distribution and analysis of technetium-99m-MIBI in isolated perfused rat hearts. *J Nucí Med* 33:1516-1522, 1992.
165. Miyamoto S, Kasagai K, Misaki T, et al: Evaluation of technetium-99m-MTBI

- scintigraphy in metastatic differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 38:352—356, 1997.
166. Dadparvar S, Krishna L, Brady LW, et al: The role of iodine-131 and thallium-201 and serum thyroglobulin in the management of differentiated thyroid carcinoma. *Cáncer* 71:3767—3773, 1993.
167. Nemeč J, Nycitová O, Blázek T, et al: Positive thyroid cancer scintigraphy using technetium-99m methoxyisobutylisnitrile. *Eur J Nucl Med* 23:69—71, 1996.



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

ESCUELA DE POST GRADO

DOCTORADO EN MEDICINA



PROYECTO DE TESIS DOCTORAL:

UTILIDAD DE LA TIROGLOBULINA ASOCIADA AL RASTREO ISOTÓPICO CORPORAL, COMO INDICADOR DE ACTIVIDAD DE CÁNCER TIROIDEO DIFERENCIADO EN PACIENTES TIROIDECTOMIZADOS DEL HOSPITAL NACIONAL CASE EsSALUD AREQUIPA 1999-2001

Mgter. Julio Cesar Farfán Aspilcueta

**AREQUIPA - PERÚ
2003**

I. PREAMBULO

El cáncer de tiroides diferenciado es el tumor maligno más frecuente en la patología endocrina y representa más del 1% de todas las neoplasias¹. Debido a la frecuencia de presentación de estas neoplasias, y al tratamiento médico coadyuvante pre o post-quirúrgico que requieren, es que es necesario conocer la relación y la utilidad que tiene la determinación sérica de tiroglobulina en dichos pacientes, para la evaluación y seguimiento pre y post- tratamiento, y determinar el pronóstico.

El carcinoma papilar tiroideo es el más frecuente y constituye el 50% a 80% de las neoplasias malignas tiroideas. Esta patología se presenta en todos los grupos etáreos, más frecuentes en mujeres de la tercera y cuarta década de la vida. Se propagan las metástasis vía linfática. El carcinoma papilar realiza metástasis a distancia raramente y el sitio más frecuente es el pulmón. El carcinoma folicular representa el 15% de todos los casos de cáncer de tiroides, da metástasis por vía sanguínea y linfática a pulmón y hueso²⁷.

Una de las características de las neoplasias tiroideas diferenciadas es la de conservar la capacidad funcional inherente a las del tejido normal, habiéndose establecido, su dependencia a la TSH⁵³ (hormona estimulante de la tiroides).

La tiroglobulina es una iodoglicoproteína que tiene una vida media plasmática de 3 a 4 días⁸¹. Se sintetiza normalmente en las células foliculares de la glándula tiroidea, bajo la influencia de la TSH y representa el precursor de tiroxina y otras iodo proteínas.^{63,65,66}

En la interpretación diagnóstica del valor de la tiroglobulina se debe recordar que esta puede elevarse en algunas condiciones fisiológicas (embarazo, periodo neonatal) así como por la administración de yodo y drogas antitiroideas y disminuir por efecto de hormona tiroidea exógena. Igualmente sufre un incremento luego de la biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF), cirugía o irradiación de la glándula tiroidea, así como por la administración de TRH y TSH.

Se ha establecido que el dosaje seriado de tiroglobulina es útil para el seguimiento de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides que hayan sido operados, de tal manera que su elevación es un indicador de recurrencia y/o metástasis^{116,117}. Se sugiere que el dosaje de tiroglobulina para detectar metástasis tiene mayor confiabilidad, si es realizado en estado tiroprivo ya sea por cirugía o por supresión con hormona tiroidea exógena⁶².

El dosaje de tiroglobulina tiene una sensibilidad del 97% y una especificidad de 100% para detectar tumor total o metastásico. El rastreo de tejido tiroideo con Iodo¹³¹ es un método eficaz para detectar metástasis precoces y a distancia de cáncer tiroideo diferenciado porque el radioyodo que se encuentra en forma única en las células tiroideas y en muchas de las células de cáncer tiroideo diferenciado es debido a través de transporte de sodio-yodo; se realiza el atrapamiento y organificación del radioyodo por la peroxidasa tiroidea; la ventaja primaria es que las imágenes de Iodo¹³¹ en forma precoz.^{101,110,120} Presenta una especificidad global de 90 a 100% y una sensibilidad de 60-84% .

Siendo significativo y de suma utilidad conocer la relación entre los niveles de tiroglobulina con el rastreo isotópico con I131, y sabiendo que en nuestra región no se han efectuado estudios sobre los dos métodos referidos ni sobre la

asociación de los mismos, es que nos planteramos como propósito precisar el valor predictivo de actividad tumoral y metastásica de la tiroglobulina, del rastreo isotópico con Iodo¹³¹ y de la asociación de los mismos en pacientes con cáncer tiroideo diferenciado tiroidectomizado, en el Hospital Nacional CASE EsSALUD Arequipa.

II. PLANTEAMIENTO TEÓRICO.

1. Problema de Investigación.

1.1. Enunciado.

Nos proponemos indagar la utilidad de la tiroglobulina asociada al rastreo isotópico corporal, como indicadores de actividad de cáncer tiroideo diferenciado en pacientes tiroidectomizados atendidos en el Hospital Nacional Case ESSALUD, Arequipa 1999-2001.

1.2. Descripción del Problema.

1.2.1 Área del Conocimiento: El presente trabajo se ubica en el área general de Ciencias de la Salud, área específica de Medicina Humana, especialidad de Endocrinología Clínica.

Teniendo en cuenta la baja incidencia del cáncer tiroideo diferenciado y la buena y prolongada evolución que se proyecta en una mayor sobre vida, especialmente cuando el tratamiento es oportuno y apropiado, se justifica que en nuestros pacientes que fueron sometidos a tratamiento quirúrgico por cáncer tiroideo, se establezca un plan de seguir la evolución de la neoplasia, a través de técnicas sensibles y específicas como son:

el Dosaje de tiroglobulina y del rastreo isotópico corporal, para detectar la presencia y actividad de restos tiroideos activos e inmediatamente programar terapia ablativa,

1.2.2 Análisis de Variables:

	INDICADORES	SUBINDICADORES
VARIABLES INTERVINIENTES	Edad	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 15-24 años ▪ 25-34 años ▪ 35-44 años ▪ 45-54 años ▪ 55-64 años ▪ 65-74 años ▪ ≥ a 75 años
	Sexo	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Femenino ▪ Masculino
	Procedencia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Arequipa ▪ Otros departamentos
VARIABLE INDEPENDIENTE	Rastreo Isotópico corporal con I ¹³¹	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Positivo ▪ Negativo
VARIABLE DEPENDIENTE	Nivel sérico de tiroglobulina	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <5ng/ml ▪ ≥ a 5ng/ml

- a. **Edad:** determinada en años utilizando los datos consignados en la Historia Clínica.
- b. **Sexo:** Se considerara el género masculino y femenino, determinado mediante el examen físico.
- c. **Lugar de Procedencia:** Se considerará el lugar en el que permanece el paciente por más de tres años consecutivos en los últimos tres años.

1.2.3 Interrogantes Básicas:

- ¿Cuál es la utilidad de los indicadores de actividad tumoral tiroidea: Tiroglobulina, rastreo isotópico corporal con Iodo¹³¹?
- ¿Cuál es el valor predictivo de actividad tumoral residual y/o de metástasis, de los indicadores: tiroglobulina, rastreo isotópico corporal con Iodo¹³¹?
- ¿Cuál es la asociación de estos marcadores en el estudio de pacientes con cáncer tiroideo diferenciado tiroidectomizados sometidos a dosis ablativa del Iodo¹³¹?

1.2.4 Tipo de investigación: Es una investigación de campo. Para la ejecución de la investigación se procederá a la revisión de historias.

1.2.5 Nivel de Investigación: Corresponde al nivel relacional.

1.3. Justificación.

La incidencia de cáncer tiroideo es relativamente baja en el mundo en general, y en nuestro medio, en particular, en comparación con otros tipos de cáncer; por otro lado, en las últimas décadas el desarrollo tecnológico ha permitido la introducción de nuevas y sofisticadas técnicas para el control y seguimiento de cáncer tiroideo diferenciado, entre los cuales se encuentra la determinación de tiroglobulina sérica y el rastreo isotópico corporal, los que en los últimos años, han estado al alcance en algunos servicios de salud en Arequipa. Dicho procedimiento detecta actividad tumoral tiroidea, y su utilidad en el control de pacientes tiroidectomizados por cáncer tiroideo, es que nos permite precisar en forma oportuna la persistencia de células neoplásicas después del procedimiento terapéutico, o la presencia de metástasis o

recurrencia tumoral de modo que pueda aplicarse oportuna y adecuadamente terapia complementaria.

2. Marco Conceptual

El carcinoma de tiroides diferenciado es el tumor maligno mas frecuente en la patología endocrina.¹

Los descubrimientos hechos en las ultimas dos décadas han revolucionado la comprensión de la base genética del cáncer humano, los canceres se originan de células precursoras aisladas que originan clones que se expanden por adquisición de mutaciones que alteran la función de genes importantes en el control del crecimiento y sobrevivencia celular, en algunos casos alguno de estos genes mutantes puede heredarse en la linea germinal predisponiendo al individuo a sindromes de cáncer familiar. Mas comúnmente las mutaciones se presentan post-natalmente durante el curso de la evolución tumoral. Muchos tipos tumorales tienen defectos genéticos característicos que da la oportunidad de usar la información genética para consejería familiar, diagnostico o pronósticos. En el cáncer tiroideo la prueba genética de mutaciones de encogen RET ha tenido un profundo efecto en el manejo del carcinoma tiroideo medular (MTC). Aunque se ha conocido mucho sobre los defectos genéticos que llevan al cáncer de la célula folicular tiroidea.

2.1 ONCOGEN RET Y CÁNCER TIROIDEO MEDULAR

HEREDITARIO (MTC)

Las mutaciones en la línea germinal del proto-oncogen RET confieren una predisposición a todas las formas de MTC familiar, como parte del

síndrome múltiple neoplasias endocrinas MEN 2 o cuando el MTC es la única manifestación de esta enfermedad.

2.2 LA ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DEL PROTO-ONCOGEN RET

El gen RET humano en el cromosoma 10q 11.2² codifica un receptor transmembrana de la familia proteíno tirosino quinasas,³ El gen consiste en 21 exones que se transcriben en al menos tres variantes mRNA que difieren en la composición de cola C - terminal y el producto proteico predicho.^{4,5} La proteína glucosilada madura es de 170 kd² que contiene 3 áreas principales, una extracelular para unión de ligandos que es rica en caderina y cisteína, un área transmembrana y una proporción intracelular que contiene el dominio tirosinoquinasa partido por una inserción de 27 aminoácidos.^{5,6}

El proto oncogen RET tiene que ver con regulación del crecimiento, sobrevivencia diferenciación y migración de células de la cresta neural, hasta la fecha se han identificado 4 ligandos RET: el factor beta de crecimiento y transformación, el factor neurotropico derivado de células gliales, la neurturin, la percefina (PSP) y la artemina,^{7,8,9,11,12} estos ligandos interactúan con un complejo de receptores multimedios compuesto de RET y correceptores de receptores fostatidilinositol glucosil de alta afinidad GPI. Cuatro correceptores ligados al GPI se han aislado GFRff, 1, 2, 3 y 4. la interacción preferencial de GDNF, NTN, artemina y PSN con GFRff 1. 2. 3 y 4 ya se ha demostrado,^{7,8,9,11,12,13} luego de la unión del ligando RET se induce a la dimerización activando la quinasa al receptor, la autofosforilación en tirosinas seleccionadas y al

inicio de señales intracelulares por interacción de efectores con áreas específicas fosforiladas de tirosina en el receptor. La mutación del gen RET incluida la generación del código MTC para receptores constitutivamente activos, es una de las funciones regulatorias clave que controlan su activación y que se logran subvertir.

2.3 MECANISMO DE LA ACTIVACIÓN RET DE LA TIROSINOQUINASA

Todas las mutaciones puntiformes del RET en individuos MEN 2 se cree que tienen un efecto de aumento de función dando una activación no regulada de la tirosinoquinasa del receptor. Las mutaciones que afectan residuos de cisteína extracelulares se piensan que dan dimerización del receptor independiente del ligando,^{14,15,16,17} aunque se desconoce la estructura tridimensional del área extracelular es posible que los residuos de cisteína normalmente formen puentes disulfuro intramoleculares, la sustitución de una de los pares de cisteína por otro aminoácido da una cisteína sin par que se piensa que relaciona con su contraparte en una molécula adyacente, por sus propiedades celulares y bioquímicas después de sobre expresión en fibroblastos los mutantes RET en el codon 609, 611, 618 y 620 se piensan que son mas débiles que en el mutante RET 634,^{14,18,19} este tiene mayor propensión a dimerización y mayor eficiencia de maduración a la forma 170Kd completamente glucosilada del receptor necesaria para inserción de la membrana plasmática y para las señales.²⁰ Esto explicaría porque el codon mutante 634 RET se asocia con el fenotipo completo MEN 2A mientras que los otros imitantes de cisteína

se asocian con solo MTC tipo de tumor que sería más susceptible al inicio por mutantes RET con un bajo nivel de actividad.

La mutación en el área de la tirosinquinasa del RET activa constitutivamente al receptor sin que se requiera dimerización además de inducir cambios cuantitativos en la quinasa basal, la mutación MEN 2B más frecuente se piensa que afecta calidad de señales intracelulares generados por RET alterando la afinidad del sustrato del receptor hacia abajo.²¹ El residuo correspondiente a la metionina 918 del RET es conservada en todos los receptores de tirosinquinasa, mientras que la proteína tirosinquinasa citoplásmica muestra una trionina en esta posición, este residuo se mapea en la bolsa de la quinasa comprendida en la unión al sustrato y se piensa que altera la selección del sustrato.²²

2.4 MARCADORES GENÉTICOS DE CÁNCERES TIROIDEOS DERIVADOS DEL EPITELIO FOLICULAR

La incidencia anual de cáncer tiroideo en diferentes registros va de 1.2. a 2.6 casos por cien mil hombres y 2 a 3.8 casos por cien mil mujeres variando entre los países,^{23,24} 90% de estos cánceres derivan del epitelio folicular, 80% de estos tumores son carcinomas papilares el resto son foliculares y más raramente carcinomas anaplásicos.²⁵ La sobre vivencia al 10% de carcinoma papilar es 90% y en carcinoma folicular es 75%.²⁶. Los carcinomas anaplásicos son casi siempre fatales, la citopatología de biopsias tiroideas permite el diagnóstico diferencial preoperatorio y es adecuado en la mayoría de casos, pero el adenoma y carcinoma folicular no pueden distinguirse entre sí. A pesar del resultado favorable en la

mayoría de casos de carcinoma tiroideo diferenciado un subgrupo de pacientes se presenta con enfermedad muy agresiva caracterizada por invasión local con o sin metástasis distantes. Aunque en la mayoría de casos el pronóstico de cáncer tiroideo puede estimarse por parámetros clínicos patológicos sería ventajoso tener marcadores más precisos de conducta biológica para hacer un diseño racional. Ninguno de estos factores prueba ser de valor clínico.

2.5 PATOGÉNESIS DEL CÁNCER DERIVADO DE CÉLULAS FOLICULARES TIROIDEAS

Carcinoma tiroideo papilar

El carcinoma tiroideo papilar (PTCs) es el tipo de cáncer más común asociado a radiación ionizante, el análisis genético del PTCs en niños expuestos a radiación después del desastre nuclear de Chernobyl implicó al oncogen RET en la patogénesis de estos tumores,^{27,28,29} paradójicamente se da una activación del RET en PTCs por mecanismos diferentes a los MTC. El proto oncogen RET normalmente no se expresa en células tiroideo foliculares, la activación RET se da por recombinación cromosómica que da expresión ilegítima de una proteína extracelular de fusión que tiene el dominio de tirosinquinasa de RET acoplado al fragmento terminal de un gen heterólogo. Se han asociado hasta ahora diversas formas al gen 5' del rearrreglo. El RET/PTC1 se forma por inversión paracéntrica del brazo largo del cromosoma 10 que lleva la fusión del RET con un gen llamado H4/D10S170.³⁰ RET/PTC2 se forma por una traslocación recíproca entre cromosomas 10 y 17

dando yuxtaposición de tirosino quinasa RET con una porción de la subunidad regulatoria de la proteína quinasa dependiente de la RIA AMP-cíclico.³¹ RET/PTC3 es resultado de un intro cromosómico formado por fusión con el gen RFG/ELE 1.^{32,33} Las proteínas por fusión generadas por estos genes quiméricos dimerizan en forma independiente el ligando y activan la tirosinoquinasa RET. 70% de PTCs esporádicos inducidos por radiación tiene RET /PTCs.

La prevalencia de RET/PTC en PTCs en adultos es menor del 5 al 40%, en diferentes partes del mundo.³⁴ Hay fuertes evidencias que implican a RET/PTC como paso clave en la patogénesis del cáncer tiroideo,^{35,36,37,38,39} pero este reareglo no es suficiente para evocar la transformación maligna, es posible que haya uno o mas eventos genéticos y epigenéticos para transformarse al estado maligno. Activar la mutación puntiforme (point) RAS es visto en PTC, es posible que la mutación RAS se dé en forma tardía en la progresión de un subgrupo de PTC diferente a su rol en la progresión adenoma folicular carcinoma, el rol de RAS como marcador pronostico de PTCs no se ha explorado, la sobreexpresión del receptor MET tirosinoquinasa, se ha visto en PTC pero su rol en la progresión tumoral no es claro,^{41,42} el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) se expresa en mayor nivel en todos los histotipos de cáncer tiroideo en comparación con tiroides normal o tumores benignos.^{43,44,45} Además la expresión VGEF, VEGF-C y angioproteína-2 se correlaciona con marcadores histológicos de invasividad de cáncer tiroideo,^{46,47} el PTC carece de evidencia de inestabilidad genómica a gran

escala con baja presencia de aneuploidia,⁴⁸ pérdidas alelicas e inestabilidad de microsatélites.⁴⁹

Esta observación predice que el clono tumoral permanecerá homogéneo y explicaría en parte el excelente pronóstico y respuesta a la terapia en este tipo de cáncer tiroideo, en etapas tardías de progresión de PTC, una pequeña proporción se puede transformar a carcinoma indiferenciado o anaplásico.

Carcinoma folicular tiroideo

El FTCs se cree que se origina de un adenoma benigno, no hay prueba absoluta de esta transición pero la existencia de fenotipos intermedios concuerda con esta micro-evolución, FTCs es común en regiones deficientes en Iodo sugiriendo que el impulso proliferativo sería un factor de su desarrollo. La mutación de los tres genes RAS del mamífero se ven adenomas y carcinomas foliculares lo que sugiere que la activación RAS es un evento inicial en el desarrollo del tumor tiroideo,^{50,51} la transición a la malignidad es un evento de baja probabilidad, es posible que los efectos de RAS mutantes en la transformación celular sean indirectos y se deban a la promoción o facilitación de defectos genéticos adicionales.^{19,52,53}

2.6 MEDICIÓN DE TIROGLOBULINAS EN EL SUERO

La medición de tiroglobulinas en el suero es esencial en el diagnóstico y seguimiento de diversas alteraciones tiroideas, ésta especialmente en el manejo del cáncer tiroideo diferenciado, el dosaje de tiroglobulina es una

de las mediciones de laboratorio mas difíciles de realizar en forma,^{54,55} debido en parte a las desventajas potenciales que son capaces de producir una elevación o una disminución espuria de la tiroglobulina en suero, la comprensión del análisis y sus limitaciones es parte crítica para una interpretación racional del valor obtenido.

Por muchos años se pensó que la tiroglobulina se restringía a la glándula tiroides, en el año 1940 Lermam,⁵⁶ detectó la tiroglobulina en la sangre venosa de la tiroides humana inmediatamente después de la tiroidectomía. En 1954 Robins,⁵⁷ demostró tiroglobulina en el suero de pacientes después de administrar dosis terapéuticas de radioyodo. En el año 1961, Copenhagen⁵⁸ usó un análisis de inhibición de hemaglutinina para confirmar la elevación de tiroglobulina en suero después de la cirugía tiroidea, 06 años después Daniel⁵⁹ aplicó el (RIA) para detectar tiroglobulina en animales, y Roiit y Torrigiani⁶⁰ extendió esta técnica para la tiroglobulina humana aunque en ese tiempo el análisis era demasiado complicado para la práctica clínica, en el año 1973 Van Herle y co-workers,⁶¹ estableció el primer análisis clínicamente útil, esta técnica llevó a una serie de estudios que investigaron la medición de tiroglobulina en alteraciones tiroideas benignas y malignas. En el año 1975 Van Herle y Uller,⁶² sugirió un rol para la medición de la tiroglobulina en el seguimiento y manejo de pacientes con cáncer tiroideo diferenciado.

Actualmente disponemos de suficiente información técnica para permitir una interpretación técnica de la tiroglobulina sérica en el diagnóstico y

manejo de diversas alteraciones tiroideas enfatizando el manejo del cáncer tiroideo diferenciado, se señalan algunas características físicas e inmunológicas básicas importantes de la tiroglobulina y los anticuerpos a ella, los diversos análisis así como sus desventajas potenciales se examinan con cuidado, se dan guías prácticas para el uso de la tiroglobulina sérica en la práctica clínica.

2.7 REGULACIÓN Y BIOSÍNTESIS DEL GEN DE TIROGLOBULINA

Recientes revisiones extensas ofrecen descripciones detalladas de la regulación y síntesis^{63,64,65,66} en el gen de tiroglobulina, el locus es uno de los genes humanos conocidos más grandes, comprende más de 300 kilobases y tiene 42 exones con intrones de hasta 64 kilobases,⁶⁷ el gen humano de la tiroglobulina se localiza en el cromosoma 8 distal al locus CMYC.^{68,69} La tirotropina o TSH regula la transcripción del gen por la ruta del cAMP cíclico y daría una regulación a nivel de la traducción.^{70,71,72}

La molécula de tiroglobulina es una de 660-kd de glicoproteína compuesta de dos subunidades no covalentes idénticas unidas cada una con un coeficiente de sedimentación de 12S. Aproximadamente el 10% del peso de la tiroglobulina se puede atribuir a 3 diferentes moléculas de carbohidratos que se unen covalentemente a asparagina, serina y treonina.⁷³ El residuo monosacárido terminal de la cadena de carbohidratos beta de la tiroglobulina es el ácido siálico. El contenido de ácido siálico no es constante y parece elevarse al aumentar el contenido

de Iodo.⁷⁴ El ácido siálico es menor y la tiroglobulina producida en el cáncer tiroideo papilar, a diferencia que se debe probablemente a una alteración de la glucosilación terminal de la tiroglobulina sintetizada por el tejido maligno.^{75,76}

La tiroglobulina es un precursor clave en la biosíntesis de la hormona tiroidea entre un total de 134 residuos tirosilo contenidos en su molécula menos de 1 de cada 5 están yodados de estos sólo 6 a 8 se vuelven Iodo tironinas,^{77,78} esta disponibilidad se determina en gran forma por la estructura proteica secundaria y terciaria de la tiroglobulina,⁷⁹ una vez sintetizada la tiroglobulina se almacena en el espacio coloideo. La tiroglobulina encontrada en el suero consiste en una población heterogénea resultado del rearreglo de RNA mensajero,⁸⁰ la TSH estimula la secreción de tiroglobulina al torrente sanguíneo, una vez secretada se elimina principalmente en el hígado con una vida media de 3 a 65 horas que depende del grado de modificación postraducciona y de la población de estudio.^{81,82,83}

2.6 AUTOINMUNIDAD DE TIROGLOBULINA

Comprende la respuesta inmune contra la tiroglobulina, es necesario para apreciar la especificidad y el modo en que los autoanticuerpos de tiroglobulina interfieren con la medición, la presencia y cantidad de anticuerpos son independientes de la concentración en suero, se ha sugerido que la inmunoreactividad de la tiroglobulina va en paralelo con

su contenido de Iodo,^{85,86,87} y que los autoanticuerpos son capaces de distinguir las diferencias estructurales producidas por diferentes grados de yodación, aunque esto es discutible, aproximadamente se han identificado 40 áreas inmunoreactivas o epítomos en la molécula de tiroglobulina aunque pocos sitios reaccionan con la mayoría de otros anticuerpos de tiroglobulina⁸⁴ que se presentan en forma natural la glucosilación de tiroglobulina no parece afectar la unión de anticuerpos.⁸⁹

Los autoanticuerpos de tiroglobulina que consisten primariamente en IgG y en menor grado en IgM e IgA reconocen epítomos de conformación claros en patrones que pueden ser característicos de diversas enfermedades,^{90,91,92} la IgG2, es la clase de IgG antitiroglobulina predominante en la tiroiditis de Hashimoto,⁶⁷ la IgG 3 y 4 están representadas en menor grado,⁹³ en contraste la IgG4 es la subclase dominante en la enfermedad de Graves, el carcinoma tiroideo y el bocio no tóxico,⁶⁷ anticuerpos de los pacientes con tiroiditis de Hashimoto se unen de preferencia a los mismos epítomos reconocidos por anticuerpos de pacientes con cáncer tiroideo diferenciado. Es interesante que los anticuerpos de tiroglobulina encontrados en la población en general no reconocen epítomos específicos en pacientes con historia familiar de enfermedad tiroidea autoinmune la tendencia a producir anticuerpos de tiroglobulina podría heredarse,⁹⁴ la existencia de múltiples epítomos diferentes en la molécula de tiroglobulina tiene importancia para discutir los inconvenientes del dosaje.

Los métodos actuales para detectar anticuerpos a tiroglobulina incluyen hemoaglutinación, RIA, ELISA, inmunoradiometría e immunoquimioluminiscencia (ICMA). De estas la hemoaglutinación es la menos sensible,^{95,96} de hecho los anticuerpos antitiroglobulina que son indetectables por hemoaglutinación pueden estar presentes en suficiente cantidad para interferir con la medición de tiroglobulina,^{95,97} se requieren métodos más sensibles para detectar anticuerpos antitiroglobulinas hasta en un 50% de las muestras que se consideran negativas por hemoaglutinación. Las discrepancias por hemoaglutinación y RIA reflejarían también la presencia de inhibidores específicos del análisis además de diferencias en sensibilidad, aunque los anticuerpos de tiroglobulina se considera que son indicativos de la enfermedad tiroidea autoinmune. también se han demostrado en controles y en otras enfermedades, la prevalencia de anticuerpos de tiroglobulina en la población normal varia de acuerdo al método de detección yendo de 4,2% medido por RIA hasta un 91% medido por ELISA,⁹⁹ con la hemoaglutinación la prevalencia de autoanticuerpos en la población normal aumenta con la edad, alcanzando un máximo entre los 50 y 70 años disminuyendo luego en forma gradual,¹⁰⁰ las falsas elevaciones en anticuerpos de tiroglobulinas usando hemoaglutinación se pueden dar en pacientes con enfermedad renal terminal, si se obtiene el suero justo antes de la diálisis,¹⁰¹ no se conoce la causa de éste fenómeno aunque se piense en la presencia de una sustancia que interfiere en el suero. Se ha observado una mayor prevalencia de anticuerpos anti tiroglobulinas en

pacientes con gamopatias monoclonales IgG, aunque no se sabe si este hallazgo se debe a una asociación subyacente con la enfermedad tiroidea auto inmune, o la interferencia de inmunoglobulinas con el análisis de anticuerpos.

2.7. MEDICIÓN DE TIROGLOBULINA EN SUERO Causas de un nivel elevado

Un amplio rango de niveles de tiroglobulina se ha visto en alteraciones tiroideas benignas y malignas, los factores que contribuyen a la cantidad de tiroglobulina liberada a la circulación incluyen la cantidad de tejido tiroideo capaz de producir tiroglobulina inmunológicamente activa,¹⁰³ nivel de estimulación del receptor de TSH y la presencia de daños inflamatorios o de otros tipos a la glándula tiroidea,^{54,55} además estudios en gemelos sugieren que hay un componente genético responsable de la variabilidad de niveles de tiroglobulina entre individuos eurotiroideos.¹⁰⁴ El fumar tabaco en forma activa y pasiva se asocia con la elevación del nivel de tiroglobulina,¹⁰³ el estrógeno aumenta la tiroglobulina en suero, en algunos estudios pero no en otros.¹⁰⁶

Análisis de tiroglobulina: Triunfos y tribulaciones

Incluso con los análisis más sensibles el valor clínico y la confiabilidad de la tiroglobulina en suero tiene limitaciones. Los cuatro inmunoanálisis para medir tiroglobulina en suero son el RIA de simple y doble cuerpo, ELISA, IRMA y ICMA. De estas, la técnica de RIA de doble anticuerpo, IRMA e ICMA son los métodos de elección,^{54,55} la exactitud del análisis

de tiroglobulina depende de la especificidad del anticuerpo utilizado.^{55,90,92}

Los factores independientes del análisis incluye la presencia de autoanticuerpos de tiroglobulina,^{95,107} niveles extremadamente altos y tiroglobulina inmunologicamente inerte, los anticuerpos siguen siendo la fuente más constante de análisis erróneo, es interesante que esta interferencia no se correlacione con la cantidad de anticuerpos.^{55,108}

Incluso la concentración mas baja detectable tiene el potencial de interferir con la exactitud del análisis⁹⁵ en el suero existe un estado de equilibrio entre tiroglobulina y anticuerpos de tiroglobulina y en presencia de anticuerpos el análisis puede medir la tiroglobulina libre pero no la combinada debido posiblemente al impedimento histérico por el otro anticuerpo.

Los métodos RIA que incorporan sistemas de separación específicos contra anticuerpos heterólogos tienden a producir falsas elevaciones mientras que los sistemas de separación no especifica producen niveles falsamente menores a diferencia del RIA los efectos de anticuerpos de tiroglobulina en el método de ELISA y IRMA llevan invariablemente a subestimar el nivel de tiroglobulina^{109,110} la discordancia entre tiroglobulina medida por RIA e IRMA puede ser un indicador sensible de la interferencia de anticuerpos,¹¹¹ ningún método carece de interferencia por anticuerpos de tiroglobulina,¹¹² en consecuencia la detección de anticuerpos por una técnica sensible es esencial desafortunadamente varios laboratorios de referencia continúan utilizando la

hemoaglutinación para la búsqueda de anticuerpo cuyas limitaciones ya discutimos, el grado de anticuerpos y de interferencia depende de factores como la afinidad y especificidad del análisis, la cantidad de suero utilizada y las características del otro anticuerpo de tiroglobulina, el aumento en la depuración del sistema retículo endotelial para el complejo auto anticuerpo tiroglobulina permitiría explicar el menor nivel de tiroglobulina, en pacientes con anticuerpos de tiroglobulina la cantidad excesiva de tiroglobulina puede llevar a resultados falsamente normales e incluso bajos,⁵⁴ a este fenómeno se llama efecto de gancho y se da cuando la cantidad de tiroglobulina presente en la muestra es de diez a diez mil veces del rango detectable superior y excede la capacidad de unión del anticuerpo de captura en el soporte sólido,⁵⁴ el llamado inmuno análisis en sandwich de doble anticuerpo como IRMA e ICMA es susceptible de este efecto el nivel de tiroglobulina el que sufre este fenómeno se determina por el rango detectable superior del análisis, niveles de tiroglobulina de 1000 ng/ml producen este fenómeno y solo se debe considerar después de diluir el suero esto sería 1,3% de un total de 2731 muestras aunque este fenómeno se da en un número mas pequeño de pacientes es una limitación importante y se le debe considerar cuando se usa análisis de doble anticuerpo,⁵⁴ la tiroglobulina producida por el cáncer tiroideo diferenciado se ha visto que contiene epitopos únicos y puede tener características bioquímicas alteradas, los anticuerpos usados en el análisis detectan numero limitado de epítopos a veces se puede obtener valores falsamente bajos, cuando la tiroglobulina producida por

el tumor contiene epitopos únicos^{92,103} que obstaculizan el reconocimiento por los anticuerpos usados en el análisis.

Factores dependientes del análisis afectan la confiabilidad de la medición como el no usar un estándar universal,¹¹⁴ la mala precisión y la baja sensibilidad funcional del análisis, la falta de un material de referencia estándar universal evita la comparación inter análisis especialmente cuando se evalúa resultados de diferentes laboratorios.

Puede haber una diferencia de hasta dos veces en el nivel de tiroglobulina medido en una misma muestra, la baja precisión. Inter análisis puede deberse a los cambios en los lotes de reactivos que complican el intento de comparar niveles de tiroglobulina obtenidos en serie en el mismo paciente. Para solucionar las limitaciones en el análisis originalmente el método IRMA se desarrolló para superar la dificultad encontrada con el RIA debido a los anticuerpos de tiroglobulina, el uso de IRMA e ICMA ha restringido la interferencia a la subestimación, estos análisis miden directamente la tiroglobulina libre, en presencia de otro anticuerpo se da una inhibición competitiva con los anticuerpos de tiroglobulina usadas en el análisis dando una subestimación, lo mismo hace informar el método de Elisa el uso de anticuerpos monoclonales con epítomos restringidos no reconocidos por otros anticuerpos, no eliminan el problema de interferencia de otros anticuerpos, esta observación reflejaría el hecho que estos epítomos únicos no pueden respetarse en la formación de otros anticuerpos en vivo.

La recuperación porcentual de tiroglobulina que se invoca por algunos investigadores como un posible predictor de la interferencia de anticuerpos, la recuperación porcentual comprende el mezclar una cantidad conocida de tiroglobulina con el suero positivo anticuerpos de tiroglobulina del paciente, el nivel de tiroglobulina se mide entonces y se calcula una recuperación porcentual, los sueros que permiten un 80% o más de recuperación teóricamente se esperaría que permitan una medición clínicamente útil de tiroglobulina, desafortunadamente hay poca correlación entre la concentración de anticuerpos en el paciente y el porcentaje de tiroglobulina recuperado, de hecho se ha visto niveles de recuperación inapropiadamente bajos en sueros, anticuerpos negativos sugiriendo la influencia de otros factores desconocidos por la presencia de baja cantidad de anticuerpos, en un reciente estudio de Spencer 36% de paciente con recuperación de 80% o más tuvieron valor indetectable de tiroglobulina con dos diferentes análisis IRMA la recuperación porcentual no es un método confiable para detectar la interferencia debida a anticuerpos de tiroglobulina y debiera mejor no usarse para validar el nivel del suero.^{54,115}

La dilución del suero en pacientes con anticuerpos positivos no es siempre confiable pero puede usarse para excluir el efecto de gancho ya descrito.⁷⁵ Esta técnica es relevante especialmente para pacientes que tiene cáncer tiroideo diferenciado y metástasis óseas que a menudo tienen alto nivel de tiroglobulina en suero, esta limitación puede resolverse fácilmente usando un método de dos pasos que minimiza el efecto de

gancho o realizando dos diluciones en la muestra del suero con un sistema de un paso.

La tiroglobulina inmunológicamente inactiva también puede dar problemas dando origen a un nivel de tiroglobulina falsamente negativo en presencia de un sean corporal positivo, la falta de estandarización de anticuerpos en análisis de tiroglobulina puede realmente ser benéfica en este caso porque la incapacidad de un análisis de reconocer la tiroglobulina inmunológicamente alterada no evita que se reconozca por un segundo análisis que reconoce a un epitopo diferente,⁵⁴ para mejorar la estandarización. Inter métodos se ha desarrollado un estándar internacional en CMR-457 desafortunadamente muchos métodos no están estandarizados actualmente y por ello deben hacerse mediciones seriadas de tiroglobulina con el mismo método y de preferencia en el mismo laboratorio para interpretar cambios aparentes en el nivel de tiroglobulina, los resultados de tiroglobulina se pueden interpretar en forma significativa con la medición simultanea en la muestra de suero y con suero congelado del mismo paciente esta practica permite una detección más temprana de los cambios clínicamente significativos evitando la variación interanálisis.

2.8 MEDICIÓN DE TIROGLOBULINA EN LA PRACTICA CLÍNICA

Cáncer tiroideo diferenciado

El tiroglobulina es un marcador confiable de la enfermedad persistente, recurrente, o metastásica después de una tiroidectomía total o casi total seguida por ablación con Iodo radioactivo,^{116,117} el nivel circulante de tiroglobulina que se ve en estos pacientes esta determinado por la capacidad del tumor de responder a la estimulación de TSH endógena o exógena, la capacidad del tumor de sintetizar o secretar tiroglobulina inmunológicamente activa, la cantidad de tejido tiroideo residual restante y la cantidad de tumor remanente, aunque se ha pensado que tradicionalmente que el nivel de tiroglobulina pre-operatoria no tiene valor diagnostico ni pronostico,⁵⁵ un grupo ha empezado a explorar la posibilidad de que los bajos valores pre-operatorios de tiroglobulina se correlacionan con tumores menos diferenciados teniendo un peor pronostico.¹¹⁸ Después de una tiroidectomía total o casi total la tiroglobulina tiene una vida media de 65 horas y baja a menos de 5 a 10 ng/ml en el 25 día post operatorio,⁸¹ debe observarse el nivel de tiroglobulina al pasar el tiempo usando el mismo método de preferencia hecho en el mismo laboratorio,^{99,119} esta practica asegura la mejor evaluación posible de algún cambio, en un solemne análisis sensible para anticuerpos es un requisito para minimizar la posibilidad de interferencia por anticuerpos, el nivel de tiroglobulina es un coadyuvante y solo debe interpretarse junto con los factores pronósticos y la conducta biológica del tumor en cada paciente.¹²⁰

Tiroglobulina en suero es mas sensible que el scan corporal total para detectar la enfermedad recurrente metastasica cuando la carga tumoral

esta por debajo de la resolución del sean,¹²¹ algunos investigadores sugirieron de inicio que el nivel de tiroglobulina permitiría seguir al paciente con mediciones seriadas excluyendo la necesidad de un sean corporal, al experimentarse mas se ha notado que estas dos modalidades son complementarias entre si y cuando se usan en conjunto son superiores a cualquier de ellas por si sola.^{101,110,120}

En diferentes reportes observamos que la medición de tiroglobulina en pacientes con cáncer de tiroides.

En primer lugar el grado histológico del tumor no da una indicación de la capacidad de síntesis de tiroglobulina, el cáncer tiroideo con poca o moderada diferenciación puede producir niveles altos de tiroglobulina en suero, mientras que los carcinomas altamente diferenciados pueden dar niveles bajos.^{117,122}

En segundo lugar el nivel de tiroglobulina en suero no predice la captación de radioyodo ni la captación predice la concentración de tiroglobulina,^{123,124} la síntesis de tiroglobulina y la captación de radioyodo refleja diferentes funciones.¹²⁵

Los tumores de Hürthle se sabe que sintetiza tiroglobulina pero tienen baja capacidad de captación de radioyodo.

En tercer lugar un nivel de tiroglobulina bajo de menos 2 a 5 ng/ml o indetectable con terapia supresora tiroidea no excluye la enfermedad recurrente o metastasica.^{116,126}

En cuarto lugar los pacientes con cáncer tiroideo folicular en general tienen mayor nivel de tiroglobulina en suero que los pacientes con cáncer tiroideo papilar.^{122,127}

Deben medirse tiroglobulina con o sin hormonas tiroidea

La tiroglobulina en suero en presencia TSH elevada aumenta la sensibilidad de esta prueba para detectar el cáncer tiroideo recurrente incluso en presencia de anticuerpos antirooglobulina^{124,128}, al estudiar a 17 pacientes con cáncer tiroideo metastásico conocido, el nivel de tiroglobulina con análisis IRMA fue mayor a 10 ng/ml sin terapia supresiva, incluso en 3 de 10 pacientes con tiroglobulina indetectable mientras que estaban con terapia de supresión,¹²⁹ la medición de tiroglobulina en suero en un paciente con cáncer tiroideo aun tomando levotiroxina da información de supresión del tejido tiroideo neoplásico y el que responde normalmente a TSH - aumentando la especificidad de la medida de tiroglobulina, los pacientes con elevación de tiroglobulina en suero, después de la supresión de la hormona tiroidea tienen un tejido tiroideo residual que puede ser normal o puede ser maligno ya que el bajo nivel de tiroglobulina con la terapia supresora tiroidea no excluye la enfermedad recurrente persistente,^{126,128} la medición de tiroglobulina antes y después de la supresión de la hormona tiroidea da la información clínicamente mas útil, la cantidad exacta de tejido neoplásico necesaria para aumentar tiroglobulina en suero no se conoce.¹³⁰

A que nivel de tiroglobulina se debe considerar evaluación y terapia adicional

Múltiples estudios han tratado de definir el valor indicativo de enfermedad recurrente metastásica, a pesar de estos esfuerzos, la determinación de un nivel de tiroglobulina concordante con la enfermedad recurrente o metastásica y el grado de elevación que predice una mayor mortalidad si no se trata, aun no se ha determinado.

A menor valor diagnóstico escogido mayor la sensibilidad y menor la especificidad del resultado del examen, se ha debatido si los tumores encontrados en el nivel inferior son de importancia clínica. Los autores en general recomiendan tomar acción adicional en pacientes con valores de tiroglobulina estimulada mayores a 5 a 10 ng/ml sin tomar en cuenta el valor utilizado de tiroglobulina se debe considerar la conducta biológica del tumor y la presencia o ausencia de factores pronósticos negativos específicos que impactan en la probabilidad de pre análisis de que el paciente tenga enfermedad persistente, recurrente o metastásica^{116,126,131,120}

Manual predictivo y pronóstico del nivel de tiroglobulina

Durante la terapia de supresión con hormona tiroidea el nivel de tiroglobulina es indetectable en 98% de pacientes y menos de 5 ng/ml el 100% de pacientes sin evidencia clínica de enfermedad después de la tiroidectomía total y con terapia con radioyodo, este porcentaje disminuye al 93% en pacientes con tiroidectomía total o subtotal sin ablación por radioyodo y al 50% si se hace una lobectomía, y luego de la terapia de supresión con hormona tiroidea. Los pacientes con nivel indetectable de tiroglobulina y sin evidencia de *enfermedad* clínica

recaen en menos del 1% a lo largo del tiempo, pero después de la terapia de ablación con radioyodo los pacientes con tiroglobulina detectable, después de la supresión de hormona tiroidea presentan una recaída a largo termino, del 10%.¹³²

Un estudio sugirió que el nivel de tiroglobulina en suero de 70 ng/ml o mas, días después de la tiroidectomía y antes del tratamiento con radioyodo es predictivo de las metástasis a distancia, después de controlar la captación de radioyodo porcentual y de TSH.¹³³

Un nivel de tiroglobulina en suero no suprimido mayor a 3 ng/ml medido un año después de la operación, es factor de riesgo independiente de recurrencia del tumor sin tomarse en cuenta la histología , el pTNM y la captación de radioyodo, la proporción de riesgo de recurrencia en pacientes con TSH poco suprimido es de 2.3 a 1 mientras que en paciente con tiroglobulina sin supresión mayor a 3 ng/ml el índice de riesgo se eleva de 14 a 1, si ambos hallados se presentan el riesgo aumenta de 45 a 80%.

Medición de tiroglobulina en pacientes con remanentes tiroideos

El nivel de tiroglobulina es muy sensible en el manejo de pacientes tratados con tiroidectomía total o casi total seguido por ablación con radioyodo, la presencia de un remanente tiroideo definidos como pacientes tratados quirúrgicamente sin ablación con radioyodo subsiguientemente disminuye la especificidad y la utilidad clínica del nivel de tiroglobulina. Esta observación se da claramente en el estudio

retrospectivo de Ozata's¹¹⁶ en 180 pacientes con cáncer tiroideo diferenciado, en los 1996 pacientes sin evidencia de enfermedad durante un seguimiento prolongado, la tiroglobulina mayor a 10 ng/ml durante terapia supresora se dio en 9.1% de pacientes tratados con tiroidectomía total o casi total sin ablación, 18.8% de pacientes con operación parcial sin ablación y 7.1% con operación parcial mas ablación por radioyodo, 1.8% de pacientes con tiroidectomía total o casi total y ablación por radioyodo, la magnitud de este problema es considerable, muchos pacientes con cáncer tiroideo, con tumores de menos 1 a 1.5 cm se tratan con lobectomía mas que tiroidectomía total o casi total, en un estudio de los miembros de la asociación tiroides americana hecho en al año 1996 se encontró que el 39% de los encuestados no usarían radioyodo para hacer ablación del tejido tiroideo residual después de cirugía inicial para un cáncer tiroideo papilar de 2 cm.¹³⁴ Varios estudios han evaluado la utilidad de medir tiroglobulina en suero durante la terapia supresora con hormona tiroidea en el seguimiento de pacientes con cáncer tiroideo papilar y remanentes tiroideos, no se ha dado en estos estudios la definición precisa de lo que es un remanente tiroideo.

Schulumberger¹¹⁷ informo el seguimiento a largo plazo de 192 pacientes con remanentes tiroideos durante un periodo de 8 años, 23 tuvieron recurrencia, el riesgo de recaída aumento significativamente cuando el nivel de tiroglobulina sérica con supresión era mayor a 10 ng/ml, específicamente el 21% con un nivel de tiroglobulina mayor a 10 ng/ml tuvieron recurrencia en comparación a 4% con tiroglobulina menor a

10ng/ml, de los 30 con tiroglobulina mayor a 30 ng/ml 43% tuvieron enfermedad recurrente.

En otro estudio que incluyó 84 pacientes con cáncer tiroideo papilar tratado con hemitiroidectomía seguidos por un promedio de 51 meses cada uno de los 3 pacientes con enfermedad recurrente tuvo tiroglobulina mayor a 10 ng/ml, menos que con la terapia supresora de hormona tiroidea aunque el número de pacientes sin enfermedad recurrente con el mismo nivel no se lleva bien.

Un estudio de casos y controles de 16 pacientes con remanentes tiroideos y enfermedades recurrentes 2 a 24 años después de la operación inicial encontró un nivel de tiroglobulina mayor a 10 asociado a un aumento de riesgo de 5.5 veces para recurrencia de cáncer.¹³⁵

Aunque el confiar en la tiroglobulina en suero en pacientes con remanentes tiroideos puede ser perjudicial, se puede concluir que un nivel de tiroglobulina de 10 ng/ml o menos durante la terapia supresora disminuye significativamente pero no elimina la posibilidad de enfermedad recurrente parece razonable hacer más pruebas en pacientes con un nivel de tiroglobulina en supresión, mayor a 10 ng/ml o con una elevación progresiva en el nivel de tiroglobulina en supresión al pasar el tiempo, no hay guías concretas para el manejo de estos pacientes.

El sesgo de los autores es seguir con la ablación de radiyodo o la cirugía del lóbulo restante seguido en dos o tres meses por un scan corporal y

repetida medición de tiroglobulina en cuyo momento puede tomarse una decisión sobre la necesidad de terapia adicional o Iodo¹³¹.

Elevación de tiroglobulina en pacientes previamente tratados con ablación tiroidea

Teóricamente todos los pacientes que sufren de tiroidectomía total o casi total seguida por radioterapia de radioyodo se espera que tengan un nivel de tiroglobulina indetectable.¹³⁶ Ozata encontró que 40% de pacientes sin evidencia de enfermedad durante un seguimiento prolongado tenían tiroglobulina detectable a pesar de la tiroidectomía total o casi total seguida por ablación, la mayoría de pacientes en revisión clínica tienen una disminución gradual en tiroglobulina sugiriendo la posible atrofia y muerte del tejido residual productor de tiroglobulina, estudios antiguos sobre terapia supresora de tiroides en cáncer tiroideo recomiendan un valor de 5 a 10 ng/ml con terapia supresora, con valores de 10 a 40 ng/ml sin hormona tiroidea como nivel mínimo para evaluación adicional y posible terapia, pero el valor mínimo quizás no sea tan importante como el cambio de nivel de tiroglobulina al pasar el tiempo.¹³⁷

La respuesta del clínico a un nivel de tiroglobulina en particular se debe individualizar, un paciente con uno o mas factores pronósticos especialmente el que tiene enfermedad metastásica previa pudiera someterse a evaluación con un nivel de tiroglobulina mayor a 2ng/ml con supresión de TSH o a una mayor a 5ng/ml sin terapia supresora, porque la probabilidad de enfermedad activa en estos pacientes es alta y los factores pronósticos son malos, pacientes con conducta biológica benigna

del tumor, pacientes con bajo índice de sospecha de enfermedad recurrente metastásica se deben evaluar si el nivel de tiroglobulina es mayor a 5 ng/ml con terapia supresora o mas de 10 ng/ml cuando están hipotiroideos.

Tiroglobulina discordante en suero y scan corporal total después de la supresión de hormona tiroidea

En cuanto al atrapamiento del radioyodo y la síntesis de la tiroglobulina son funciones tiroideas diferentes. Aproximadamente el 90% de todos los cánceres tiroideos diferenciados, pero 60% de sus metástasis concentran el radioyodo, en general el nivel de tiroglobulina parece ser más sensible que el scan corporal total para detectar enfermedad persistente, recurrente, metastásica.¹²⁶

Elevación de Tiroglobulina y Scan Negativo

Pacientes con enfermedad persistente, recurrente o metastásica manifestada por una elevación de tiroglobulina y un scan corporal negativo existe en la literatura,^{120,138} hasta un 13% de pacientes scan negativos tiroglobulina positivos se encuentran que al evaluar tienen enfermedad recurrente o metastásica, pacientes con historia previa de enfermedad metastásica o recurrente y los que tiene cirugía reciente por una gran masa tumoral, es más posible que tengan un diagnóstico negativo pero un sean positivo post terapia.¹²⁶

La sensibilidad del scan corporal total aumenta con la cantidad de isótopos usados. Sherman¹³⁹ comparó los hallazgos del scan pre y post

terapia en 93 pacientes que recibían radioyodo por cáncer tiroideo, se encontró nuevas metástasis que no eran sospechosas clínicamente, en 10% del scan post terapia, en 12% más la lesión identificada por el scan post tratamiento se conocía en estudios previos pero no se había identificado en el scan pre terapia, es interesante que 65 a 75% de pacientes con tiroglobulina positivos, con scan positivo post terapia tenían mejoría en el nivel de tiroglobulina después de la ablación con Iodo¹³¹,^{126,140} se ha recomendado también disminución adicional con terapia subsiguientes. El impacto pronóstico de una disminución de tiroglobulina después de Iodo¹³¹ no se ha determinado, pacientes tiroglobulinos positivos scan negativos con evidencia de CT de la enfermedad metastásica al pulmón muestran que tiene disminución en tiroglobulina y una regresión de la enfermedad después de la terapia con Iodo¹³¹,¹¹⁰ al extrapolar los resultados del aumento de sobre vivencia en intervalos sin enfermedad en pacientes similares con scan diagnóstico positivo es algo que tiente hacerlo, pero podría no ser apropiado, se requiere un seguimiento mayor de estos pacientes para demostrar el efecto benéfico de esta terapia sobre la sobrevivencia.

El tratamiento de pacientes tiroglobulinos positivos scan negativos con radioyodo continúan siendo discutibles por varias razones:

1. No se ha definido bien el riesgo de morbi mortalidad relacionada a la enfermedad.
2. La ablación de radioyodo en pacientes sin enfermedad residual obvia, no necesariamente aumenta la sobre vivencia.

3. Hay riesgo del desarrollo de malignidad secundaria en pacientes jóvenes después de una dosis acumulativa grande de radioyodo,^{141,142}

La decisión de tratamiento en estos pacientes se debe individualizar basándose en el riesgo de una terapia versus el potencial beneficio. Usado en pacientes con resultados concordantes se aplica a pacientes tiroglobulinos positivos scan negativos.

Las técnicas de imagenología como el talio, imagen MR, ultrasonido, CT del tórax, sestamibi y PET después de 18-fluor-2-dexosy-D-glucosa son útiles,¹⁴³ si son positivos estas modalidades pueden usarse como marcadores adicionales de enfermedad y definir el objetivo de recepción quirúrgica, los autores recomiendan que el paciente de alto riesgo tiroglobulina positivo scan negativo con nivel de tiroglobulina no suprimida mayor de 5 a 10 ng/ml y sin evidencias anatómicas de enfermedad quirúrgicamente resecable reciba una dosis terapéutica de 100 a 150 mCi de Iodo¹³¹, algunos médicos recomiendan tratar a todos los pacientes con tiroglobulina mayor e igual a 10 sin tomar en cuenta la categoría de riesgo.¹⁴⁴

Tiroglobulina Negativa y Scan Positivo

Este caso poco común se ha mostrado en un número pequeño pero significativo de casos, causas potenciales de un bajo nivel de tiroglobulina y un scan positivo, intuyen que el tumor que no sintetiza o libera tiroglobulina, la falsa disminución de tiroglobulina medida en presencia de anticuerpos anti-tiroglobulina, tiroglobulina

inmunologicamente inactiva y scan falso positivo. Un scan corporal falso positivo puede darse por amplias razones, incluyendo cuadros benignos de cabeza y cuello que van desde quistes de la glándula carótida hasta sitios de traqueostomía tumores malignos de cabeza y cuello, cuadros torácicos benigno como el divertículo de Meckels timo normal, tejido mamario normal, malignidad torácica, cuadros gastrointestinales benignos que van desde esofagitis a la vesícula septada, quistes y tumores ováricos, quistes renales y condiciones dérmicas que varían de la contaminación con el isótopo hasta placas de soriasis.¹⁴⁵

Se ha estimado que el porcentaje de pacientes con enfermedad metastásica tiroglobulina baja o indetectable sin terapia supresora hormonal va de 1,3% a 9,2%, mientras que 3,6% a 30% de estos pacientes tendrían un nivel indetectable o bajo de tiroglobulina durante la terapia supresora.¹⁴⁶ La enfermedad metastásica en estos pacientes incluye ganglios cervicales o mediastínicos aunque se han visto metástasis de hueso y pulmón, en pacientes de alto riesgo con scan corporal positivo pero de nivel de tiroglobulina no suprimida menor a 5 ng/ml debe evaluarse cuidadosamente la persistencia de anticuerpos anti-tiroglobulina el efecto de gancho, la supresión hormonal tiroidea inadecuada antes de la prueba o un scan falso positivo antes de que se realice terapia adicional.¹⁴⁶

2.9 IMÁGENES ISOTÓPICAS PARA EL CÁNCER TIROIDEO METASTÁSICO

RADIOYODO

Iodo ¹³¹

El radioyodo se concentra en forma única en las células tiroideas y en muchas células de cáncer tiroideo por captación a través del transportador de sodio-Iodo y el atrapamiento y organificación por la peroxidasa tiroidea, la ventaja primaria de la imagen de Iodo¹³¹ en cáncer tiroideo metastásico es que puede usarse también como agente terapéutico, otros radionucleidos solo tiene utilidad diagnóstica, por esta razón primaria el Iodo¹³¹ se utiliza en forma precoz en el análisis diagnóstico de pacientes con cáncer tiroideo metastásico o con sospechas de recurrencia, pero tiene características óptimas para imagen incluyendo rayos gamma de alta energía que es óptimo en la mayoría de cámaras gamma y una vida media larga de 8 días que limita la dosis administrada.

Muchos estudios han examinado la sensibilidad y especificidad de dosis bajas y altas de Iodo¹³¹ para detectar la enfermedad,^{147,148} el rango de sensibilidad varia mucho entre los estudios 40-84% mientras que la especificidad global es alta 90-100%, muchas causas aparentes de falsos positivos se han informado, las más comunes son saliva en el esófago, captación por el timo, mamas que dan de lactar, quistes renales y ováricos, contaminación de piel o ropa.¹⁴⁹ Gallowitsch¹⁵⁰ informó recientemente un 43% de sensibilidad y 96% de especificidad, con 5 mCi de Iodo¹³¹, la sensibilidad de detección también dependía de la localización tumoral en ese estudio, recurrencia local 57%, metástasis a

ganglios 22%, mediastino 50%, parénquima pulmonar 43%, hueso 54%, sugiriendo una sensibilidad razonable en la mayoría de sitios salvo metástasis ganglionares, donde otras técnicas de imágenes son superiores. Pitias¹³¹ encontró que 43% de pacientes con metástasis óseas tenían captación de Iodo¹³¹. Schiumberger¹³⁰ informó una sensibilidad del 60% en pacientes con metástasis pulmonares y en dos estudios con 2 a 5 mCi. Oyen¹⁵⁷ informó recientemente que se detectó la enfermedad con 1 a 2 mCi en 84% de pacientes con tiroglobulina en suero elevada, que luego se encontró que tenían enfermedad después de dosis altas de Iodo¹³¹. Seabold¹⁵⁸ demostró una sensibilidad al 60% con 1 mCi para detectar metástasis pulmonar en 101 pacientes, la sensibilidad global de bajas dosis va del 40 al 80% de acuerdo a la dosis administrada y la localización de la enfermedad. Una dieta baja en Iodo se recomienda en general 7 a 10 días antes del Iodo¹³¹, para aumentar la sensibilidad de detección.

En los pacientes con elevación de tiroglobulina en suero 15 a 50% tienen imágenes negativas con dosis bajas, dosis grandes de 100 a 300 mCi, parecen detectar la enfermedad en muchos de estos pacientes, siendo estas dosis más sensibles que las dosis diagnósticas, la eficacia terapéutica es la dosis más grande que es un motivo de debate. Van Sorge, encontró una sensibilidad del 77% y una especificidad del 98%, para detección de enfermedad después de la administración de 165 mCi en un grupo de pacientes con cáncer tiroideo diferenciado. Grunwaid¹⁵⁹ informó una sensibilidad regularmente baja a la detección de enfermedad

50% con 80 mCi, a estos pacientes se hacían vigilancia de recurrencia de enfermedad con tiroglobulina en suero, ultrasonido de cuello, CT, sestamibi, tecnecio.

Dependiendo de cómo se defina la presencia o ausencia de la enfermedad con dosis mayores de Iodo¹³¹ parecen tener una sensibilidad de 50 a 100% y una especificidad de 80 a 100% para la detección del cáncer tiroideo recurrente o metastásico, un rango mas realista de sensibilidad es 50 a 90% en dosis altas y 40 a 80% en dosis bajas cuando se usan otras técnicas para definir la ausencia o presencia de enfermedad, ya que el Iodo¹³¹ tiene una aplicación terapéutica y diagnóstica bien conocida, este radioisótopo sigue siendo el agente favorito para detección de enfermedad a pesar de la menor sensibilidad en comparación de otros agentes de radioimagen.

Preparación del paciente

La estimulación con TSH a células tiroideas es un requisito para la imagen óptima con radioyodo, hay al menos cuatro formas de preparar a un paciente para imagen de radioyodo:

1. Supresión estándar de levotiroxina
2. TSH recombinante humana
3. La mitad de dosis de supresión LT4
4. $\frac{1}{4}$ de dosis de supresión LT4

La supresión estándar se hace usualmente suprimiendo LT4 por tres a seis semanas hasta que la TSH en suero sea 25 mili unidades / litro, mas

el cinomel 25mcg dos veces al día puede darse las primero cuatro semanas de una supresión de seis semanas, la calidad de vida puede afectarse significativamente en paciente con supresión de hormona tiroidea especialmente en la semana antes y después del sean de radioyodo. Maxón¹⁵⁶ informó que el 50% de pacientes sometidos a supresión estándar LT4 no podían trabajar y 50% presentaban depresión clínica, para evitar la morbilidad del hipotiroidismo la rh-TSH puede darse para preparar a un paciente para scan de radioyodo mientras esta en terapia de LT4 el protocolo estándar es dos inyecciones intramusculares de rh-TSH de 10 unidades internacionales (IU) con 24 horas de separación seguidas por 4 milicurios de Iodo¹³¹ a 24 horas después de la segunda dosis de rh-TSH y un scan corporal, y tiroglobulina sérica 72 horas después de la segunda dosis de rh-TSH estos pacientes no tienen signos ni síntomas significativos de hipotiroidismo pero tienen efectos colaterales modestos, como jaqueca 9% y nauseas 6% con las inyecciones.

El scan con radio Iodo estimulado con rh-TSH es equivalente o superior cuando se compara con scan estimulado con TSH endógeno, en 92% de todos los pacientes y 79% pacientes con enfermedad fuera del lecho tiroideo.¹³³ Cuando se combina la medición de tiroglobulina en suero y el scan positivo estimulado por rh-TSH y la elevación de tiroglobulina identifican a 100% de pacientes con enfermedad fuera del lecho tiroideo, sugiriendo que la operación estándar es superior sólo para el scan, pero el

scan estimulado por el rh y TSH y la tiroglobulina son una excelente alternativa a la supresión estándar de hormona.

Guimaraes¹⁵⁴ preparo a pacientes cortando la terapia de reemplazo LT4 a la mitad por cuatro semanas y realizando scan diagnostico de Iodo¹³¹ a la tercera y quinta semana. Si la TSH tenia elevación adecuada lo cual fue el hallazgo en la mayoría de pacientes, los signos y síntomas de hipotiroidismo se redujeron significativamente, cuando se comparo con el efecto y supresión estándar de la hormona tiroidea 6 a 12 semana antes, los scan de radioyodo no se pudieron comparar directamente y solo dos de quince pacientes tuvieron captación significativa luego del protocolo con mitad de dosis de LT4.

Aunque este protocolo parece atractivo para evitar signos síntomas mayores de hipotiroidismo se requieren mas estudios para determinar su eficacia.

Maxón¹⁵⁶ invoca una reducción del 75% en la LT4 al menos por 6 semanas lo que genera un nivel de TSH sérica mayor a 25 miliunidades/litro en los 17 pacientes que estudio, todos se sintieron subjetivamente mejor con este régimen cuando se comparo con la supresión estándar en ese estudio. La vida media efectiva corporal del Iodo¹³¹ fue menor usando este método en comparación a la supresión estándar, sugiriendo que se requerirían dosis mayores de Iodo¹³¹ pero la eficacia del scan no se comparo directamente.

El límite entre la dosis diagnóstica y la terapéutica del Iodo¹³¹ no es claro, dosis diagnóstica afectaría la captación de las terapéuticas subsiguientes lo que lleva al término disminución o stanning en inglés.

Guimaraes¹⁵⁸ informo en 40 pacientes con 3 a 5 mCi después de la tiroidectomía con disminución subsiguiente de dosis mayores de Iodo¹³¹, las dosis iniciales de 3 milicurios se asociaron con reducción del 75% de la captación de una dosis terapéutica.

Park¹³⁹ estudio retrospectivamente el scan de 40 pacientes con bajas dosis o el scan con alta dosis post-terapéutica no se vio disminución subjetiva en captación después de alta dosis en ningún paciente con 3 milicurios de Iodo¹²³ en 40% de pacientes después de 3 milicurios de Iodo¹³¹, 67% de pacientes después de 5 milicurios de Iodo¹³¹ y 89% de paciente con 10 milicurios de Iodo¹³¹, la tasa de disminución de Iodo¹³¹ en comparación con Iodo¹²³ así como al aumentar la dosis ¹³¹.

Sisson¹⁶⁰ uso simetría cuantitativa para calcular la fracción de actividad administrada retenida en el tejido de interés de 7 pacientes las dosis diagnósticas de Iodo¹³¹ fueron 2 milicurios, dosis terapéuticas de 30 a 325mCi, aunque la fracción terapéutica diagnóstico en el scan corporal fue 0.55 a 1.1 la proporción del tejido fue de 0.03 a 0.39 en 6 pacientes y 0.79 en el paciente, sugiriendo que los estudios diagnósticos sobreestimaban las dosis absorbidas de radiación a la dosis terapéutica de Iodo¹³¹, la disminución en el tejido con 74 MBQ de Iodo¹³¹ no puede descartarse.

Park¹⁵⁹ determino el estado de ablación en 75 pacientes un año después de la terapia inicial. De los 40 pacientes sometidos en el scan con Iodo¹²³, 75% lograron ablación completa en el scan de un año, de los 35 pacientes con scan diagnóstico de Iodo¹³¹ 60% lograron ablación completa, Mc Dougall¹⁶¹ comparo el scan diagnóstico y terapéutico con Iodo¹³¹ en 148 pacientes solo 1,4% mostraron menor captación después del Iodo terapéutico. Mc Dougall sugiere que 2 milicuries en dosis apropiada para el scanning.

Muratet¹⁶² estudio 229 pacientes después del scan diagnóstico y ablativo con Iodo¹³¹, la ablación exitosa se definió por un scan negativo con Iodo¹³¹, y el bajo nivel de tiroglobulina en suero seis a quince meses después logrado en 76% de pacientes.

Chollewinsky¹⁶³ no informo evidencia subjetiva del remanente tiroideo en 122 pacientes que recibieron 5 milicuries para scan diagnóstico.

SESTAMIBI TECNESIO 99

Sestamibi es un potente agente cationico lipofilico que se localiza primariamente en mitocondrias,¹⁶⁴ la sensibilidad para la detección del cáncer tiroideo va desde 36-89%,¹⁶⁵ la especificidad es alta, valores publicados van del 89 al 100%.¹⁵⁸

Miyamoto¹⁶⁵ evaluó a 27 pacientes con sestamibi, Iodo y talio la confirmación fue por radiología, histología y elevación de tiroglobulina, la sensibilidad global de sestamibi en metastasis de pulmón ganglio y hueso fue del 89%, el scan con sestamibi se hizo de los 10 a 30 minutos y

a las 3 horas al comparar los dos se mostró que la mayoría de tumores eran más visibles en el scan inicial algunas pequeñas lesiones de hueso y pulmón no pudieron visualizar en el scan tardío, esta observación explicaría la baja sensibilidad de sestamibi 36% en el estudio de Dadparvar,¹⁶⁶ el que el scanning se da en 60 minutos, en comparación con imagen de Iodo 131 Dadparvar encontró que sestamibi es menos sensible, Miyamoto encontró que tecnecio mibi (TcMIBI) era mas sensible, sestamibi y talio tienen sensibilidad y especificidad comparable, pero por su mejor calidad de imagen sestamibi detecta mas lesiones pulmonares macronodulares, sestamibi especialmente sensible para detectar metástasis ganglionares, es mas sensible que Iodo 131 para metástasis nodulares.

Sestamibi muy posiblemente tiene baja sensibilidad en metástasis pulmonares. Miyamoto¹⁶⁵ encontró que era negativo pero positivo al Iodo 131 en metástasis de pulmón y hueso en comparación con su utilidad en ganglios y hueso, sestamibi tuvo la mas baja sensibilidad en pulmones especialmente en metástasis de menos de 1 cm, 5 de 7 imágenes falso negativos fueron secundarias a metástasis pulmonar en un estudio, metástasis falso negativo en pulmones se puede detectar por CT del tórax pero no por radiografía del tórax, pequeñas metástasis pulmonares de menos de 1 cm que podrían detectarse por CT elicoidal no se detectaron por SPECT.

Nemec¹⁶⁷ encontró que sestamibi tiene alta sensibilidad en metástasis pulmonares pero no específico el tamaño de las metástasis detectadas.

En el estudio más grande para sestamibi NG evaluó a 360 pacientes prospectivamente antes de la terapia con radioyodo, Iodo 131 detecto más remanentes tiroideos y metástasis pulmonares que sestamibi, pero este fue mas útil para detectar enfermedad ganglionar.

Tanto talio como sestamibi tienen poco rol en pacientes antes de la terapia del radioyodo debido a la baja sensibilidad de remanentes tiroideos, en estos si se hace imagen diagnóstica se le usaría primariamente para determinar el tamaño del remanente tiroideo usando radioyodo.

Como se ve en el caso del talio sestamibi es muy útil en el caso de un scan negativo para Iodo 131 y elevación de tiroglobulina, la combinación de Iodo 131 y tiroglobulina en scanning da mayor producción diagnóstica, aunque el scannig con ambos tiene baja sensibilidad en el estudio de Dadparvar.¹⁶⁷ combinación de ambos agentes tuvo una sensibilidad de 82%.

Sestamibi es un agente similar al talio 201 y comparte su misma fuerza y debilidad, igual que el talio es altamente específico pero tiene sensibilidad variante, es muy exacto en detectar metástasis nodulares y tiene baja sensibilidad en remanentes tiroideos y metástasis pulmonares, su valor primario en pacientes con scan de Iodo 131 negativo y elevación de tiroglobulina en suero, no se ha informado diferencias en las actitudes del scan con talio sestamibi, al escoger entre los agentes la ventaja del sestamibi es superior en calidad de imagen sobre talio en un periodo de tiempo mas corto.

3. Objetivos.

- Determinar la utilidad, en nuestro medio, de los niveles de tiroglobulina sérica y del rastreo isotópico corporal con Iodo¹³¹, como marcadores de actividad tumoral residual en pacientes tiroidectomizados por cáncer tiroideo diferenciado.
- Determinar la utilidad de la asociación de los niveles de tiroglobulina, y rastreo isotópico corporal con Iodo¹³¹ como indicador de actividad tumoral residual en pacientes tiroidectomizados por cáncer tiroideo diferenciado en el H.N. "C.A.S.E." EsSALUD Arequipa.

4. Hipótesis.

La tiroglobulina sérica y el rastreo isotópico corporal con Iodo 131, son de utilidad en la detección de actividad tumoral tiroidea residual, y dado que cada uno de ellos presenta falsos positivos, es probable que asociados, brinden mejores resultados, en pacientes en nuestro medio, tiroidectomizados por cáncer tiroideo diferenciado.

III. PLANTEAMIENTO OPERACIONAL.

1. Técnicas, instrumentos y materiales de verificación.

1.1. Técnicas: Observación documental.

1.2. Instrumento: Historia clínica

1.3. Materiales: Materiales de escritorio, ordenador, bibliografía.

2. Campo de verificación.

2.1. Ubicación espacial: El estudio se llevará a cabo en el Hospital “Carlos Alberto Seguí Escobedo” de EsSalud, de Arequipa.

2.2. Ubicación temporal: De 1999 al 2001.

2.3. Unidades de estudio: Población: Pacientes con cáncer de tiroides diferenciado, tiroidectomizados en la cobertura asistencial del H.N. CASE EsSALUD Periodo 1999 a 2001. Universo: Todos los pacientes con cáncer de tiroides diferenciado, tiroidectomizado del H.N. CASE EsSALUD Periodo 1999 a 2001.

2.3.1 Criterios de Inclusión :

- a) Pacientes con diagnóstico anatomopatológicos con cáncer de tiroides diferenciado, tiroidectomizados.
- b) Que hayan recibido la dosis ablativa de Iodo 131 post quirúrgicamente.
- c) Que están con terapia supresiva de hormona tiroidea.
- d) Que cuenten con dosaje de tiroglobulina y rastreo isotópico corporal con Iodo 131.

2.3.2 Criterios de Exclusión:

- a) Pacientes con cáncer tiroideo no diferenciado.
- b) Que no cuenten con dosaje de tiroglobulina y rastreo isotópico corporal con Iodo 131.
- c) Que no reciban terapia hormonal a dosis supresiva.

El investigador será la única persona que desarrollará la misma recolección de datos.

3. Estrategia de recolección de datos.

- Se procederá a identificar los casos diagnosticados con Cáncer de Tiroides diferenciado ocurridos en el periodo señalado a través del software "Sistema de gestión hospitalaria" del H.N. CASE EsSALUD Arequipa.
- Ubicado el caso se procederá a la evaluación de la historia clínica para determinar si reúne los criterios de inclusión.

3.1. Recursos:

Recursos humanos.

El investigador : Medico endocrinólogo

Asesor : Dr. Gregorio Valdivia Dueñas

Asesor Estadístico : Lic. Estadística

Recursos Físicos.

- Fichas de recolección de datos.
- Historias clínicas.
- Microordenador.
- Software "Statistica" Versión 6.0

- Material bibliográfico a través de Biblioteca Clásica, Información en línea, Internet, Información epidemiológica intra hospitalaria, Material de escritorio diverso.

Recursos económicos.

Dadas la característica y fines de la investigación serán aportados por el autor.

3.2. Criterios o estrategias para manejar resultados:

- La información recopilada se procederá a incorporar en una base de datos elaborada con el programa "Statistical" Versión 6.0 Windows 95. La que se utilizara para encontrar los valores de estadístico descriptivos clásico (media) la que se vertirá a cuadros previamente a su análisis. En los casos que requieran de análisis de relación de indicadores.
- *El análisis estadístico de los datos* se realizará con la información recopilada utilizando el programa "Statistica" Versión 6.0, la cual se comparara con los datos obtenido por otros autores ya referidos en el marco teórico. Con los cuales se emitirá la conclusión del estudio.

IV. CRONOGRAMA DE TRABAJO

ACTIVIDADES									Noviembre				Diciembre			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
1. Elección del tema, recopilación y revisión bibliográfica.	x	x	x													
2. Elaboración del proyecto y presentación.				x	x	x										
3. Desarrollo, recolección y registro de datos.							x	x	x							
4. Procesamiento de la información.										x	x	x				
5. Análisis e interpretación de los resultados.													x	x		
6. Elaboración del informe final															x	x

ANEXO II

CALCULOS ESTADÍSTICOS

Análisis de varianza:

Se empleó en la comparación de medias aritméticas para dos poblaciones con distribución paramétrica. En este caso se compararon los niveles medios de tiroglobulina en pacientes según fuera positivo o no su rastreo isotópico corporal con I^{131} . El valor calculado de la significancia fue $p < 0,01$, lo que indica una diferencia estadística altamente significativa.

Teorema de Bayes:

Se empleó para determinar la sensibilidad y especificidad del dopaje de tiroglobulina mayor de 5ng/ml en determinar tejido residual funcionante, según el rastreo isotópico corporal con I^{131} .

$$\text{Sensibilidad} = 38 / (53) * 100 = 71,69\%$$

$$\text{Especificidad} = 49 / (49) * 100 = 100\%$$

$$\text{Valor Predictivo Positivo} = 38 / (38) * 100 = 100\%$$

Determinación del Odds Ratio:

Mediante multiplicación y productos cruzados se determinó que los pacientes con tiroglobulina > 5 tienen 4,27 veces más riesgo de tener rastreo isotópico positivo para tejido tiroideo funcionante.