

# Importancia de las elevaciones moderadas en la tiroglobulina estimulada en la identificación de persistencia de carcinoma papilar de tiroides

Paola Jervis, Baldomero González, Guadalupe Vargas y Moisés Mercado\*

Servicio de Endocrinología y Unidad de Endocrinología Experimental, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), México, D.F.

## Resumen

**Antecedentes:** La persistencia del cáncer papilar de tiroides (CPT) se asocia a concentraciones elevadas de tiroglobulina estimulada (TgE). **Objetivo:** Relacionar las concentraciones moderadamente elevadas de TgE (entre 1-10 ng/ml) con la persistencia de CPT al año de seguimiento en pacientes tratados con radioyodo. **Métodos:** De un grupo de 97 pacientes con CPT se analizaron aquellos que tuvieron TgE elevada con anticuerpos antitiroglobulina negativos. Se estratificaron en dos grupos: TgE entre 1-10 ng/ml y TgE > 10 ng/ml. Se consideró como desenlace primario a la persistencia de CPT un año después de la administración de radioyodo. **Resultados:** Se incluyeron 27 pacientes: 11 tuvieron TgE entre 1 y 10 ng/ml y 16 con TgE mayores de 10 ng/ml. La edad y la proporción de género fue similar en los dos grupos. Como se esperaba, la mediana de TgE fue significativamente mayor en el segundo grupo (5.1 vs 42 ng/ml;  $p < 0.001$ ). En el análisis estratificado para asociar la TgE y la persistencia tumoral se encontró un odds ratio (OR) de 0.58 (intervalo de confianza [IC] 95%: 0.1-3.09;  $p = 0.52$ ) en el grupo con niveles entre 1-10 ng/ml y de 1.71 (IC 95%: 0.32-9.1;  $p = 0.52$ ) en el grupo con niveles mayores de 10 ng/ml. El valor predictivo positivo (VPP) para la TgE entre 1 y 10 ng/ml fue de 64%. **Conclusión:** La posibilidad de presentar persistencia del CPT cuando la TgE se encuentra entre 1-10 ng/ml es incierta.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer papilar de tiroides. Tiroglobulina.

## Abstract

**Background:** Persistence of papillary thyroid carcinoma is usually associated with elevated stimulated thyroglobulin levels. **Aim of the study:** To evaluate the association between moderately elevated stimulated thyroglobulin levels and the persistence of papillary thyroid carcinoma one year after thyroidectomy and radioiodine ablation. **Methods:** Out of a cohort of 97 patients with papillary thyroid carcinoma, we selected those with available stimulated thyroglobulin level measurements (in the absence of thyroglobulin antibodies) after one year of initial treatment with surgery and radioiodine. The subjects were stratified according to whether the stimulated thyroglobulin level was between 1-10 ng/ml or above 10 ng/ml. **Results:** Twenty-seven patients were included in the study, 11 with a stimulated thyroglobulin level between 1-10 ng/ml, and 16 with values greater than 10 ng/ml. Median age and gender proportion was similar between both groups. As expected, median stimulated thyroglobulin levels were significantly greater in the second group (5.1 vs. 42 ng/ml;  $p < 0.001$ ). A stratified analysis aiming at associating stimulated thyroglobulin levels with disease persistence yielded an overall risk of 0.58 (95% CI: 0.1-3.09;  $p = 0.52$ ) for those subjects with levels between 1-10 ng/ml, while for those with levels > 10 ng/ml the overall risk was 1.71 (95% CI: 0.32-9.1;  $p = 0.52$ ). The positive predictive value for a stimulated thyroglobulin level between 1-10 ng/ml was 64%. **Conclusion:** A moderately elevated stimulated thyroglobulin level is an uncertain predictor of papillary thyroid carcinoma persistence.

**KEY WORDS:** Papillary thyroid cancer. Thyroglobulin.

### Correspondencia:

\*Moisés Mercado

Aristóteles, 68

Col. Polanco, C.P. 11560, México, D.F.

E-mails: mmercadoa@yahoo.com;

moises.mercado@endocrinologia.org.mx

Fecha de recepción en versión modificada: 10-12-2010

Fecha de aceptación: 14-01-2011

## Introducción

El cáncer diferenciado de tiroides representa más del 90% del total de las neoplasias endocrinas y corresponde al 1% de todos los cánceres en el ser humano<sup>1</sup>. En los últimos años se ha observado un incremento en la incidencia del CPT; sin embargo, la mortalidad por esta enfermedad ha disminuido de forma significativa debido al diagnóstico temprano y al tratamiento efectivo implementados<sup>2</sup>.

El cáncer papilar de tiroides es más frecuente en las mujeres, el promedio de edad al momento del diagnóstico es cercano a los 45 años, pero puede presentarse a cualquier edad<sup>1</sup>. La mayor parte de los pacientes se presentan con un nódulo tiroideo no doloroso con pruebas de función tiroidea normales. La exposición a radiación ionizante se describe como el factor de riesgo más importante para el desarrollo del CPT; sin embargo, también se han mencionado otros factores tales como exposiciones ocupacionales, hábitos dietéticos, estilo de vida, paridad y predisposición genética<sup>3</sup>.

La tiroidectomía total con disección ganglionar del compartimento anterior seguida del tratamiento ablativo con radioyodo y, posteriormente, supresión de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) con el reemplazo de hormonas tiroideas, es el tratamiento de elección del CPT<sup>4,5</sup>.

La persistencia del CPT usualmente está asociada a una elevación de las concentraciones séricas de tiroglobulina (Tg), así como a la presencia de adenopatías en cuello<sup>6</sup>. La cuantificación de Tg bajo el estímulo de la TSH (TgE), ya sea mediante el retiro de hormonas tiroideas (RHT) o con TSH recombinante humana (rhTSH) mejora la sensibilidad de la Tg para la detección de actividad tumoral<sup>1,6</sup>. Se ha demostrado que la cuantificación de la TgE (después de la cirugía y ablación con radioyodo) es de gran utilidad para identificar aquellos pacientes con enfermedad persistente cuando se consideran concentraciones  $\geq 2 \text{ ng/ml}$ <sup>6</sup>.

Algunos autores han reportado un VPP para persistencia de 42% para una TgE  $> 5 \text{ ng/ml}$  y de 53% para TgE  $> 10 \text{ ng/ml}$ <sup>7</sup>. Asimismo, una TgE  $> 10 \text{ ng/ml}$  se asocia a un importante riesgo de actividad tumoral (OR: 16.4)<sup>8</sup>. En contraste, el VPP para actividad tumoral de concentraciones moderadamente elevadas de TgE es tema de controversia. El objetivo del presente estudio es identificar la asociación de la TgE en un rango entre 1-10 ng/ml en

el primer año de seguimiento con la persistencia del CPT.

## Pacientes y métodos

### Características de los pacientes

En el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI existe una clínica de CPT con aproximadamente 500 pacientes en seguimiento desde el 2006. Durante este periodo se han identificado alrededor de 97 pacientes con persistencia de la enfermedad. Operacionalmente, se definió persistencia bioquímica a la presencia de niveles detectables de Tg, la cual fue confirmada, primero, por métodos de imagen como el ultrasonido de alta resolución y, después, por estudio histopatológico.

Del grupo con persistencia del CPT se eligieron pacientes de ambos sexos, mayores de 16 años de edad, que habían tenido una cuantificación de TgE mediante RHT en el primer año posterior a la administración de la primera dosis ablativa de radioyodo y que además contarán con la determinación de anticuerpos antitiroglobulina negativos. Se hace notar que la clínica de cáncer de tiroides funciona de acuerdo a un protocolo preestablecido, en el cual todos los pacientes siguen el mismo tratamiento:

- Tiroidectomía total con disección del compartimento anterior (a excepción de los microcarcinomas o tumores menores de 1 cm).
- Ablación con radioyodo a dosis que van de 100 a 200 mCi, de acuerdo a la categoría de riesgo.
- Sustitución/supresión con levotiroxina.
- Seguimiento justo 12 meses después de la ablación con radioyodo consistente en TgE, radiografía de tórax y ultrasonido de cuello de alta resolución.

Los pacientes se estratificaron en dos grupos de acuerdo a la TgE: el primero con TgE entre 1-10 ng/ml y el segundo con TgE mayor 10 ng/ml.

### Análisis hormonales

La tiroglobulina y la TSH fueron cuantificadas con análisis comercialmente disponibles. La Tg fue medida por un método electroquimioluminiscente (*Modular Analytics E170*) con un límite de detección de 0.1 ng/ml y coeficiente de variación (CV) intra e interensayo del 3.0%. La cuantificación de TSH se realizó con un ensayo quimioluminiscente de segunda generación

**Tabla 1. Características clínicas, bioquímicas y de imagen**

Característica	Concentración de tiroglobulina estimulada		p
	1-10 ng/ml (n = 11)	> 10 ng/ml (n = 16)	
Edad, mediana (RI)	53 (20-82)	40 (27-71)	0.47
Género femenino, n (%)	9 (82%)	15 (94%)	0.54
Antecedente familiar cáncer, n (%)	3 (27%)	5 (31%)	0.38
Antecedente personal tiroideo, n (%)	2 (18%)	2 (13%)	0.15
Dosis <sup>131</sup> I (mCi) mediana (RI)	150 (100-200)	150 (100-250)	0.35
Rastreo tardío positivo, n (%)	9 (82%)	10 (62%)	0.42
Ultrasonografía (USG) positiva, n (%)	9 (82%)	16 (100%)	0.15
TgE (ng/ml) mediana (RI)	5.1 (1-10)	42 (11.4-77.7)	< 0.001

(Covance<sup>TM</sup>), con límite de detección de 0.014 mUI/ml, y un CV intra e interensayo 8%.

## Análisis estadístico

Las variables cuantitativas son presentadas con medianas y rangos intercuartílicos, previa realización de la prueba de Shapiro-Wilks para establecer la distribución de los datos. Las variables cualitativas se describen con proporciones. La diferencia de medianas se realizó con la prueba de U de Mann Whitney, mientras que las diferencias de proporciones con X<sup>2</sup>. Se calculó un OR para estimar la asociación entre las diversas variables y la persistencia del CPT. Se realizó un análisis estratificado de Mantel y Haenzel para buscar asociaciones entre la TgE y la persistencia tumoral; se ajustó para cada una de las variables de interés (tamaño, multicentricidad, extensión extratiroidea, invasión vascular, metástasis ganglionares y dosis de radioyodo). El paquete estadístico que se utilizó fue Stata versión 8.0. Un valor de p < 0.05 fue considerado estadísticamente significativo. Los valores predictivos se calcularon por medio de una tabla de 2 x 2.

## Resultados

De un total de 97 pacientes con persistencia del CPT, 27 cumplieron los criterios de inclusión. En 11, la TgE se encontraba entre 1-10 ng/ml y en 16 era mayor de 10 ng/ml. Del grupo con TgE entre 1-10 ng/ml el 82% fueron mujeres, con una mediana para edad de 53 años (rango intercuartílico 20-82) (Tabla 1). Tres

(27%) tenían antecedente familiar de un cáncer no tiroideo (útero, próstata, mama) y dos (18%) refirieron antecedente personal de enfermedad tiroidea previa (bocio multinodular tóxico y bocio multinodular eutiroideo) (Tabla 1). La mediana del tamaño del tumor al momento del diagnóstico fue de 3 cm (rango intercuartílico 1.4-10). La tabla 2 resume las características macroscópicas e histopatológicas de los tumores: 82% fueron unilaterales, 54% multicéntricos, 73% tuvieron extensión extratiroidea, en el 45% se documentó invasión vascular y en el 73% se encontraron metástasis ganglionares. De acuerdo a la clasificación de tumores malignos (TNM) que estima mortalidad, en este grupo el 54.5% se estadificó como TNM I, y el 45.5% restante TNM, IVa.

En el grupo de pacientes con TgE mayor de 10 ng/ml, el 94% fueron mujeres, la mediana de edad al diagnóstico fue de 40 años (rango intercuartílico 27-71), el 31% tenía antecedente familiar de cáncer no tiroideo y el 13% tenía antecedente personal de enfermedad tiroidea (Tabla 1). La mediana del tamaño del CPT fue de 2.6 cm (rango intercuartílico 0.8-8), en 81% el tumor fue unilateral, en el 13% fueron multicéntricos; en el 88% se encontró extensión extratiroidea, en el 56% invasión vascular y en el 69% metástasis linfáticas (Tabla 2). En este grupo la mayoría (56.3%) se estadificó a TNM I y el porcentaje restante se distribuyó entre TNM III y IVb (Tabla 2).

Histopatológicamente, todos los pacientes eran portadores de la variedad clásica de CPT; no se encontraron variantes histológicas agresivas como el cáncer de células altas o la esclerosante difusa. No hubo diferencia estadísticamente significativa en las

**Tabla 2. Características tumorales y clasificación TNM**

Característica	Concentraciones de tiroglobulina estimulada		p
	1-10 ng/ml (n = 11)	> 10 ng/ml (n = 16)	
Tamaño tumoral (cm), mediana (RI)	3 (1.4-10)	2.6 (0.8-8)	0.83
Tumor multicéntrico, n (%)	6 (54%)	2 (13%)	0.33
Tumor unilateral, n (%)	9 (82%)	13 (81%)	0.43
Extensión extratiroidea, n (%)	8 (73%)	14 (88%)	0.37
Invasión vascular, n (%)	5 (45%)	9 (56%)	0.70
Metástasis linfáticas, n (%)	8 (73%)	11 (69%)	0.21
TNM n (%)			
I	6 (54.5)	9 (56.3)	
II			
III		2 (12.5)	
IVa	5 (45.5)	4 (25)	
IVb		1 (6.3)	
IVc			

características basales y anatomoclínicas entre ambos grupos (Tablas 1 y 2).

La dosis ablativa inicial de  $^{131}\text{I}$  tuvo una mediana de 150 mCi para ambos grupos. Del grupo con TgE entre 1-10 ng/ml, en nuevo (82%) el rastreo posterapéutico fue positivo (gammagrama de cuerpo completo realizado 4-7 días posterior a la administración de la dosis de radioyodo); la mediana de TgE un año después de la dosis de radioyodo fue de 5.1 ng/ml. En el grupo con TgE mayor de 10 ng/ml, 10 (62%) presentaron un rastreo posterapéutico positivo y una mediana de TgE un año después de la dosis de radioyodo de 42 ng/ml ( $p < 0.001$ ) (Tabla 1). Generalmente después de toda tiroidectomía total o casi total existe tejido tiroideo residual, por lo que la mayoría de rastreos tardíos muestran captación en el lecho tiroideo.

En el análisis estratificado para asociar la TgE y la persistencia tumoral se encontró un OR de 0.58 (IC 95%: 0.1-3.09;  $p = 0.52$ ) en el grupo con niveles entre 1-10 ng/ml y de 1.71 (IC 95%: 0.32-9.1;  $p = 0.52$ ) en el grupo con niveles mayores de 10 ng/ml. Tampoco se encontró significancia estadística después de ajustar para las distintas variables tumorales (tamaño, metástasis ganglionares, extensión extratiroidea, multicentricidad, invasión vascular y dosis de radioyodo).

## Discusión

La sobrevida a 10 años del CPT ha aumentado en un 90-95% en las últimas décadas, probablemente

como resultado de un incremento en el conocimiento sobre el comportamiento biológico de esta neoplasia, así como de la disponibilidad de un tratamiento primario efectivo<sup>9</sup>. Se reporta un 20% de recurrencia de la enfermedad, generalmente décadas después de la tiroidectomía total y la ablación con radioyodo<sup>5</sup>. Se ha descrito una reducción de la sobrevida a 10 años en pacientes con persistencia locoregional del 49.1%, que puede variar de un 89.3 a un 32.1% dependiendo de si los pacientes son menores o mayores de 45 años de edad<sup>10</sup>.

Existe un subgrupo de pacientes que se encuentran en elevado riesgo de recurrencia o de muerte, y en ellos el propósito fundamental de su seguimiento es la detección oportuna de actividad tumoral. Algunos factores predicen tanto recurrencia como mortalidad en CPT<sup>5</sup>. Los factores de bajo riesgo incluyen la edad al momento del diagnóstico (< 45 años), el género femenino, la ausencia de historia familiar de cáncer tiroideo, un diámetro tumoral < 4 cm, enfermedad unilateral, ausencia de extensión extratiroidea, invasión vascular y metástasis distantes. También son características de buen pronóstico la presencia de un carcinoma encapsulado, de un microcarcinoma o de una lesión quística y la ausencia de atipia nuclear o de necrosis tumoral<sup>5,11,12</sup>. Que el tumor conserve la capacidad de concentrar yodo es un dato de diferenciación y por lo tanto también de buen pronóstico.

La tiroglobulina estimulada ya sea por RHT o después de la aplicación de rhTSH es efectiva para

detectar persistencia de la enfermedad. En el primer escenario, los consensos americano<sup>13</sup> y europeo<sup>14</sup> sugieren que un nivel de TgE > de 10 ng/ml es predictivo de actividad tumoral, mientras que en el segundo, se establece un límite de 2 ng/ml. Sin embargo, cuando la TgE (por RHT) se encuentra entre 2 y 10 ng/ml, la certeza de que el paciente cursa con persistencia de CPT se reduce dramáticamente. Por otra parte, niveles mayores de TgE suelen ser predictivos de persistencia de CPT<sup>1,6</sup>.

En nuestro estudio, las características clínicas basales de los pacientes con diferentes niveles de TgE fueron similares; en el análisis estratificado, para una TgE entre 1-10 ng/ml obtuvimos una OR de 0.58, similar a lo reportado por Toubeau, et al.<sup>8</sup>. De igual forma, cuando consideramos una TgE mayor de 10 ng/ml, el OR fue similar en magnitud al encontrado por este autor francés<sup>8</sup>. En nuestro estudio el VPP para una TgE entre 1 y 10 ng/ml fue del 64%, algo mayor a lo encontrado por Baudin, et al., quienes utilizaron como referencia TgE entre 5 y 10 ng/ml<sup>7</sup>.

Con estos datos podemos concluir que la posibilidad de presentar persistencia del CPT cuando la TgE se encuentra entre 1-10 ng/ml es incierta, y que ante la presencia de una TgE > 10 ng/ml la posibilidad de persistencia es alta. Se necesitan más estudios con un mayor número de pacientes para poder establecer una asociación precisa entre concentraciones de Tg < 5 ng/ml con el estatus del CPT.

## Bibliografía

- Tuttle RM, Leboeuf R, Martorella AJ. Papillary thyroid cancer: monitoring and therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2007;36:753-78.
- Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA*. 2006;295:2164-7.
- Nagataki S, Nystrom E. Epidemiology and primary prevention of thyroid cancer. *Thyroid*. 2002;12:889-96.
- Sherman SI. Thyroid carcinoma. *Lancet*. 2003;361:501-11.
- Mazzaferri EL, Kloos RT. Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86: 1447-63.
- Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, et al. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:1433-41.
- Baudin E, Do Cao C, Cailleux AF, Leboulleux S, Travagli JP, Schlumberger M. Positive predictive value of serum thyroglobulin levels, measured during the first year of follow-up after thyroid hormone withdrawal, in thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88: 1107-11.
- Toubeau M, Touzery C, Arveux P, et al. Predictive value for disease progression of serum thyroglobulin levels measured in the postoperative period and after 131I ablation therapy in patients with differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med*. 2004;45:988-94.
- Eustatia-Rutten CFA, Smit JWA, Romijn JA, et al. Diagnostic value of serum thyroglobulin measurements in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma, a structured meta-analysis. *Clin Endocrinol*. 2004; 61:61-74.
- Rouxel A, Hejblum G, Bernier MO, et al. Prognostic factors associated with the survival of patients developing loco-regional recurrences of differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89: 5362-8.
- Sherman SI, Douglas WB, David B, et al. National comprehensive cancer network, clinical practice guidelines in oncology, thyroid carcinoma V.1.2008. Disponible en [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/thyroid.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/thyroid.pdf).
- Aksele LA, LiVolsi VA. Prognostic significance of histologic grading compared with subclassification of papillary thyroid carcinoma. *Cancer*. 2000;88:1902-8.
- Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised american thyroid association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19(11):1167-214.
- Pacini F, E Schlumberger M, Dralle H, et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinology*. 2006;154:787-803.