



Resultados discordantes de tiroglobulina y gammagrafía en pacientes operados de cáncer de tiroides

Marrero María Teresa,* Sinconegui Belkys[†]

Palabras clave:
Tiroglobulina, cáncer diferenciado de tiroides, gammagrafía tiroidea.

Key words:
Thyroglobulin, differentiated thyroid cancer, thyroid scintigraphy.

* MSc. Lic. en Biología. Investigadora Auxiliar. Instituto Nacional de Endocrinología.
† MSc. Lic. en Radioquímica. Investigadora Agregada. Instituto de Nacional de Oncología y Radiobiología.

La Habana, Cuba.

Correspondencia:
MSc. María Teresa Marrero Rodríguez
Calle Zapata y C Plaza, 10400, La Habana, Cuba.
E-mail: mariat.marrero@infomed.sld.cu

Recibido:
09/12/2018
Aceptado:
15/12/2018

RESUMEN

En la asistencia médica podemos encontrar casos discordantes en el seguimiento de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides (CDT), ya sea pacientes con niveles de tiroglobulina (Tg) bajos, con gammagrafía positiva o pacientes con niveles de Tg elevada y gammagrafía negativa. El objetivo del trabajo fue evaluar el comportamiento de los niveles de tiroglobulina y gammagrafía en pacientes operados de CDT. **Material y métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo en 148 pacientes operados de CDT. El seguimiento incluyó gammagrafía con yodo-131 y la determinación de tiroglobulina, anticuerpos antitiroglobulina y hormona estimuladora del tiroides. Se utilizó la prueba de correlación de Pearson para estudiar la asociación entre las variables. **Resultados:** 52.7% de los casos correspondió a resultados discordantes: 5.1% con niveles séricos de Tg bajos y gammagrafía positiva y 94.9% niveles de Tg elevados y gammagrafía negativa. **Conclusiones:** Los estudios de gammagrafía y de Tg no se correlacionaron en 78 pacientes estudiados (52.7%). La mayor cantidad de los casos discordantes correspondió a valores de Tg positiva y gammagrafía negativa. Conocer las posibles causas de estas discordancias, así como las limitaciones de cada procedimiento diagnóstico, ayudará a un seguimiento más eficaz de estos pacientes.

ABSTRACT

*In medical assistance, we can find discordant cases in the follow-up of patients with differentiated thyroid cancer (DTC), either patients with low thyroglobulin (Tg) levels, with positive scintigraphy or patients with high Tg levels and negative scintigraphy. The aim of the study was to evaluate the behavior of thyroglobulin levels and scintigraphy in patients operated of DTC. **Material and methods:** A retrospective study was carried out in 148 patients operated of DTC. The follow-up included the performance of iodine-131 scintigraphy and the determination of thyroglobulin, thyroglobulin antibodies and thyroid stimulating hormone. The Pearson correlation test was used to study the association between the variables. **Results:** The 52.7% of the cases corresponded to discordant results: 5.1% with low serum levels of Tg and positive scintigraphy and 94.9% high Tg levels and negative scintigraphy. **Conclusions:** Scintigraphy and Tg studies did not correlate in 78 patients studied, 52.7%. The highest number of discordant cases corresponded to values of positive Tg and negative scintigraphy. Knowing the possible causes of these discrepancies, as well as the limitations of each diagnostic procedure, will help a more effective follow-up of these patients.*

INTRODUCCIÓN

El cáncer de tiroides es la enfermedad endocrinológica maligna más frecuente, su incidencia ha aumentado a nivel mundial durante las últimas cuatro décadas como resultado del uso creciente de imágenes de diagnóstico como la ecografía de alta resolución.¹⁻³

El cáncer diferenciado de tiroides, que incluye el carcinoma papilar de tiroides y el folicular de tiroides, representa más de 85% de todos los tipos de cáncer tiroideo.⁴

El seguimiento de los pacientes operados de CDT incluye de forma tradicional la exploración física, ecografía cervical, la realización de la gammagrafía de tiroides con yodo-131 (GG-I¹³¹) y la determinación de los niveles séricos de tiroglobulina (Tg) bajo el estímulo de la hormona endógena estimuladora de la glándula tiroides (TSH).^{5,6}

La Tg es el marcador tumoral primario utilizado para controlar el CDT después de tratamiento inicial (tiroidectomía total o casi total y/o radioterapia con yodo radiactivo).⁷⁻⁹

Las pautas de la Asociación Americana del Tiroides (ATA) recomiendan el monitoreo de la Tg sérica como marcador tumoral para el CDT, debido al alto grado de sensibilidad y especificidad en la detección de la recurrencia o persistencia del CDT después del tratamiento inicial con tiroidectomía total y la ablación remanente con yodo radiactivo.¹⁰

La GG-I¹³¹ es un método de rutina para identificar la ubicación física de metástasis local o distante.¹¹ Esto se basa en el hecho de que la mayoría de las células del CDT conserva la propiedad única de las células foliculares epiteliales tiroideas, de concentrar, organizar y acumular yodo a través de la acción del transportador sodio-yodo (NIS).¹²

Aunque la GG-I¹³¹ es altamente sensible para detectar tejido tiroideo, no es muy específica; por lo tanto, se pueden ver imágenes falsas positivas en la práctica clínica y su reconocimiento es crucial para el manejo correcto del CDT.¹³

Algunos trabajos sugieren que la determinación de los niveles de Tg sérica constituye un método con una sensibilidad como mínimo igual a la de la GG-I¹³¹ y que en la mayoría de los casos podría incluso sustituirle.¹⁴ Los numerosos estudios desarrollados a lo largo de la literatura han demostrado que una elevación de los niveles de Tg sérica, asociados o no a una GG-I¹³¹ positiva, indica la presencia de algún resto de tejido tiroideo; sin embargo, otros investigadores han observado que el análisis de los niveles séricos de Tg y de la captación de yodo radiactivo se basa en funciones distintas del tejido tiroideo, que la información que nos proporcionan ambos métodos es complementaria y que no pueden ser considerados como procedimientos alternativos en el seguimiento del cáncer diferenciado de tiroides.¹⁵

En la asistencia médica diaria podemos detectar casos discordantes en el seguimiento de los pacientes con CDT, ya sean pacientes con niveles séricos de Tg bajos o indetectables, o con GG-I¹³¹ positiva y viceversa.¹⁶ Las razones por las cuales encontramos casos discordantes son diversas.

El objetivo del presente trabajo es evaluar el comportamiento de los niveles séricos de Tg y la GG-I¹³¹ en el seguimiento de los pacientes operados de CDT.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo en 148 pacientes que asistieron a la consulta de tiroides de medicina nuclear del Instituto de Oncología y Radiobiología (INOR) a quienes se les practicó tiroidectomía total por presentar CDT.

Después de un tratamiento inicial por tiroidectomía, una terapia ablativa de restos tiroideos con yodo radiactivo y la suspensión de tratamiento con levotiroxina (LT4) durante cuatro semanas antes de realizar los estudios, se les determinaron los niveles de Tg, anticuerpos antitiroglobulina (AbTg) y hormona estimuladora del tiroides (TSH) en suero, así como un estudio de GG-I¹³¹.

Determinaciones hormonales

La determinación de Tg se realizó mediante un método inmunoradiométrico (IRMA) hTg-¹²⁵I-GBT. La sensibilidad funcional del mismo es 0.1 ng/mL. Cualquier valor de Tg < 0.1 ng/mL se consideró negativo.

La TgAb se determinó por el método radioinmunométrico (RIA) AbhTg [125I] RIA KIT. Su sensibilidad funcional es de 30 UI/mL. Cualquier valor de TgAb > 30 UI/mL fue considerado positivo.

La determinación de TSH se efectuó mediante un método IRMA hTSH-¹²⁵I -GBT. Su sensibilidad funcional es de 0.03 mUI/L.

Gammagrafía diagnóstica con yodo-131

Se realizó entre los seis y nueve meses posteriores a la intervención quirúrgica en condiciones de estimulación tirotrópica (incremento de TSH endógena). Se administró una actividad de I¹³¹ entre 2 y 5 mCi (74-185 MBq) y se hizo el rastreo de la región cervical y/o corporal dos días después de la administración del radioisótopo. Las imágenes de la gammagrafía de cuerpo completo se realizaron por un tiempo de 30 min a baja velocidad (6-8 cm/min) o a 140,000 conteos. Las imágenes de la gammagrafía de cuello se tomaron por un tiempo de 10 min o con al menos 60,000 conteos.

Definición operacional de las variables

- Edad: años cumplidos.
- Sexo: femenino/masculino.

Determinaciones cuantitativas de laboratorio

Tg: microgramos o nanogramos de tiroglobulina por litro o mililitros de suero sanguíneo, respectivamente (μ g/L, ng/mL).

AbTg: unidades internacionales de anticuerpos contra la tiroglobulina humana por mililitros de suero sanguíneo (UI/mL).

TSH: miliunidades internacionales de tirotropina por litro de suero sanguíneo (mUI/L).

Informe de la gammagrafía diagnóstica (2-5 mCi) y a dosis terapéutica de I¹³¹

- **Negativa:** no captación visible, o si es visible, ésta debe ser < 2% de la actividad de I¹³¹ administrada (pequeño remanente tiroideo).
- **Positiva:** captación visible en la gammagrafía diagnóstica, debe ser > 2% de la actividad de I¹³¹ administrada (presencia de tejido tiroideo tumoral o normal remanente).

Análisis estadístico

Se conformó una base de datos en Excel con las variables seleccionadas. Para el procesamiento de la base de datos se utilizó el programa estadístico SPSS, versión 19.0.

Se determinaron las estadísticas descriptivas de las variables cualitativas (frecuencias y proporciones expresadas en %). Se utilizó la prueba de correlación de Pearson para estudiar la asociación entre las variables.

La prueba de correlación de Pearson evalúa la relación lineal entre dos variables cuantitativas.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

De los 148 pacientes analizados, 26 correspondieron al sexo masculino (17.6%) y 122 al sexo femenino (82.4%). Las tasas de incidencia de cáncer de tiroides son tres veces más altas en mujeres que en hombres.^{2,17}

Al comparar los casos según los valores de Tg y GG-I¹³¹, no se encontró correlación estadística entre ambos exámenes, resultando discordantes 78 casos (52.7%). De los casos discordantes cuatro (5.1%) tuvieron niveles de Tg negativos o indetectables y GG-I¹³¹ positiva, mientras los restantes 74 (94.9%) presentaron Tg elevada y GG-I¹³¹ negativa (*cuadro I*).

La determinación de Tg es considerada el marcador ideal de tejido tiroideo residual o de enfermedad metástásica,¹⁰ pero en la práctica clínica diaria detectar una gammagrafía con I¹³¹ positiva con niveles negativos de tiroglobulina no es un hallazgo infrecuente.

Cuadro I. Resultados discordantes de tiroglobulina y gammagrafía tiroidea.

Tg	n	% del total de resultados discordantes	% del total de pacientes
GG-I ¹³¹ +	Negativa	4	5.1
GG-I ¹³¹ -	Positiva	74	94.9
Total		78	100.0

Niveles indetectables de este marcador se han observado en pacientes que tienen AbTg positivos. Los AbTg presentes en 25 a 30% de los pacientes con CDT interfieren en la medición de la Tg, reduciendo la seguridad diagnóstica de esta determinación como marcador tumoral en el seguimiento de los pacientes con CDT.^{18,19} Los métodos inmunorradiohistémicos no competitivos (IRMA) parecen ser más susceptibles a la interferencia producida por TgAb que los métodos RIA.²⁰

Otra de las causas posibles de disminución de la Tg está relacionada con la terapia hormonal sustitutiva, la estimulación de la TSH hasta $\geq 30 \mu\text{IU}/\text{mL}$ es esencial, ya que la producción y liberación de Tg de las células se ve influenciada significativamente por el grado de estimulación de la TSH.⁷ Este hallazgo está probablemente relacionado con la presencia de pequeños focos tumorales que responderían a la estimulación con TSH.

Girelli ME y cols.²¹ señalan 8.2% de falsos negativos de la determinación sérica de Tg durante el tratamiento con LT4; sin embargo, la precisión diagnóstica de la Tg como marcador tumoral aumenta después de la estimulación de la TSH, ya sea como resultado de la suspensión del tratamiento con LT4 o la administración de TSH recombinante humana.⁸

Algunos investigadores como Brendel y cols.²² muestran que las metástasis menos diferenciadas de tiroides pueden asociarse con niveles más bajos de Tg. Las razones que argumentan como posible explicación son: una reducción en la síntesis o en la liberación de la Tg normal, una síntesis de una Tg anormal irreconocible por los métodos de rutina de radioinmunoanálisis, o también porque podría existir un aclaramiento más rápido en el plasma de la Tg sérica.

Por otra parte, es sabido en la literatura que existen diferencias moleculares entre la Tg originada por las células tumorales y las producidas por las células foliculares tiroideas normales. Las células neoplásicas malignas producen Tg escasamente yodada, además de que existen cambios en su estructura aminoacídica, secundarias a alteraciones en su empalme normal, haciéndola inmunológidamente inactiva.²³⁻²⁵

La presencia de la mutación del oncogén N ras influye en los niveles bajos de Tg. Existe una relación inversa entre los niveles de Tg con el grado de diferenciación histológica del tumor, estando presente en 14% de los tipos de cáncer diferenciados de tiroides, en 18.2% de los poco diferenciados y en 37.5% de los indiferenciados, por tanto los pacientes que presentan esta mutación tienen una expresión de Tg débil o negativa en el tejido tumoral.²⁶

La mayor cantidad de los casos discordantes (94.9%) correspondió a valores de Tg positiva y GG-I¹³¹ negativa, a

pesar de que en la literatura se plantea que las metástasis menos diferenciadas de tiroides pueden asociarse con niveles más bajos de Tg. También conviene citar que en otros casos, la pérdida de diferenciación celular se asocia con una ausencia de la captación del radiotrazador, preservándose, sin embargo, la síntesis de tiroglobulina sérica.²⁷

Estos resultados discordantes podrían explicarse ya sea por el mecanismo de desdiferenciación celular, o porque el volumen tumoral es insuficiente para ser detectado por la GG-I¹³¹.²⁸

En estos casos discordantes se han utilizado técnicas de imagen como la tomografía con emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (18-FDG PET-TC) como una técnica de imagen no invasiva, el valor de 18F-FDG PET/CT en CDT ha sido confirmado por varios estudios. Esta técnica es especialmente sensible y efectiva para detectar lesiones metastásicas de CDT, sobre todo en pacientes con Tg positiva y GG-I¹³¹ negativa después de la administración de yodo radiactivo.²⁹

CONCLUSIONES

Los estudios de gammagrafía y de niveles de tiroglobulina realizados para el seguimiento de los pacientes operados de CDT no se correlacionaron en 78 pacientes estudiados (52.7%). La mayor cantidad de los casos discordantes, 74 casos (94.9%), correspondió a valores de Tg positiva y gammagrafía negativa. Conocer las posibles causas de estas discordancias, así como las limitaciones de cada procedimientos diagnóstico, ayudará a un seguimiento más eficaz de estos pacientes, garantizando una mejor calidad de vida de los pacientes con esta patología.

REFERENCIAS

1. Liu Z, Zeng W, Liu C, Wang S, Xiong Y, Guo Y et al. Diagnostic accuracy of ultrasonographic features for lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: a single-center retrospective study. *World J Surg Oncol.* 2017; 15: 32.
2. Davies L, Morris L, Hankey B. Increases in thyroid cancer incidence and mortality. *JAMA.* 2017; 318: 389-390.
3. Zheng R, Zeng H, Zhang S, Chen W. Estimates of cancer incidence and mortality in China, 2013. *Chin J Cancer.* 2017; 36: 66.
4. Mao Y, Xing M. Recent incidences and differential trends of thyroid cancer in the USA. *Endocr Relat Cancer.* 2016; 23: 313-322.
5. Liao S, Shindo M. Management of well-differentiated thyroid cancer. *Otolaryngology Clinics.* 2012; 45: 1163-1179.
6. Pacini F, Castagna MG, Brilli L, Pentheroudakis. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Clinical practical guidelines. Annals of Oncology.* 2012; 23 (Supplement 7): vii110-vii119.
7. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2016; 26: 1-133.
8. Giovanella L, Treglia G, Sadeghi R, Trimboli P, Ceriani L, Verburg FA. Unstimulated highly sensitive thyroglobulin in follow-up of differentiated thyroid cancer patients: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99: 440-447.
9. Giovanella L, Clark PM, Chiovato L, Duntas L, Elisei R, Feldt-Rasmussen U et al. Thyroglobulin measurement using highly sensitive assays in patients with differentiated thyroid cancer: a clinical position paper. *Eur J Endocrinol.* 2014; 171: 33-46.
10. Cooper D, Doherty G, Haugen B, Kloos R, Lee S et al. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2009; 19 (11): 1167.
11. Garger YB, Winfield M, Friedman K, Blum M. In thyroidectomized thyroid cancer patients, false-positive I-131 whole body scans are often caused by inflammation rather than thyroid cancer. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2016; 4 (1): 2324709616633715.
12. Glazer DI, Brown RKJ, Wong KK, Savas H, Gross MD, Avram AM. SPECT/CT evaluation of unusual physiologic radioiodine biodistributions: pearls and pitfalls in image interpretation. *Radiographics.* 2013; 33 (2): 397-418.
13. Kara PO, Gunay EC, Erdogan A. Radioiodine contamination artifacts and unusual patterns of accumulation in whole-body I-131 imaging: a case series. *Int J Endocrinol Metab.* 2014; 12 (1): e9329.
14. Black EG, Sheppard MC, Hoffenberg R. Serial serum thyroglobulin measurement in the management of differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol.* 1987; 13: 107-10.
15. Franceschi M, Kusic Z, Franceschi D, Lukinac L, Roncevic S. Thyroglobulin determination, neck ultrasonography and iodine-131 whole-body scintigraphy in differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med.* 1996; 37: 446-451.
16. Chao M et al. Management of differentiated thyroid cancer with rising thyroglobulin and negative diagnostic radioiodine whole body scan. *Clinical Oncology.* 2010; 22: 438-447.
17. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin.* 2017; 67: 7-30.
18. McLeod DS, Cooper DS, Ladenson PW et al. Prognosis of differentiated thyroid cancer in relation to serum thyrotropin and thyroglobulin antibody status at time of diagnosis. *Thyroid.* 2014; 24: 35-42.
19. Rosario PW, Mineiro Filho AF, Prates BS, Silva LC, Calsolari MR. Postoperative stimulated thyroglobulin of less than 1 ng/mL as a criterion to spare low-risk patients with papillary thyroid cancer from radioactive iodine ablation. *Thyroid.* 2012; 22: 1140-1143.
20. Sinconegui B, Marrero MT. Anticuerpos antitiroglobulina en la determinación de tiroglobulina en el seguimiento de pacientes operados de cáncer diferenciado de tiroides. *Rev. Latinoamer Patol Clin.* 2013; 60 (1): 52-56.
21. Girelli ME, Busnardo B, Amerio R, Casara D, Betterle C, Piccolo M. Critical evaluation of serum thyroglobulin (Tg) levels during thyroid hormone suppression therapy versus Tg levels after hormone withdrawal and total body scan: Results in 291 patients with thyroid cancer. *Eur J Nucl Med.* 1986; 11: 333-335.
22. Brendel AJ, Lambert B, Guyot M, Jeandot R, Dubourg H, Roger P et al. Low levels of serum thyroglobulin after withdrawal of thyroid suppression therapy in the follow up of differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med.* 1990; 16: 35-38.
23. Kim PS, Dunn AD, Dunn JT. Altered immunoreactivity of thyroglobulin in thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988; 67: 161-168.

24. Velasco S, Solar A, Cruz F, Quintana JC, León A, Mosso L et al. Tiroglobulina y sus limitaciones en el seguimiento del carcinoma diferenciado del tiroides. *Rev Méd Chile.* 2007; 135: 506-511.
25. Bertaux F, Noel M, Lasmoles F, Fragu P. Identification of the exon structure and four alternative transcripts of the thyroglobulin-encoding gene. *Gene.* 1995; 156: 297-301.
26. Silberschmidt D, Rodriguez-Malton A, Cal G, Amendola E et al. *In vivo* role of different domains and of phosphorylation in the transcription factor NKx2-1. *BMC Development Biology.* 2011.
27. Haugen BR, Pacini F, Reiners C, Schlumberger M, Ladenson PW, Sherman SI et al. A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84: 3877-3885.
28. Shammas AD, Mountz JM, McCook BM, Branstetter B, Bencherif B et al. 18F-FDG PET/CT in patients with suspected recurrent or metastatic well-differentiated thyroid cancer. *Journal of Nuclear Medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine.* 2007; 48: 221-226.
29. Leboulleux S et al. Postradioiodine treatment whole-body scan in the era of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for differentiated thyroid carcinoma with elevated serum thyroglobulin levels. *Thyroid.* 2012; 22: 832-838.