

**RELACIÓN DE LA TIROGLOBULINA PRE-ABLACIÓN CON LA
RECURRENCIA/PERSISTENCIA TEMPRANA DEL CÁNCER
DIFERENCIADO DE TIROIDES**

Arturo Mejía López

Residente de Medicina Nuclear

Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología

Universidad del Rosario

Escuela De Medicina Y Ciencias de la Salud

Departamento de Clínicas Médicas

Especialización en Medicina Nuclear

Bogotá, Octubre 7 de 2011

Universidad del Rosario

**Relación de la tiroglobulina pre-ablación con la recurrencia/persistencia temprana del
cáncer diferenciado de tiroides**

**Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología
Departamento de Medicina Nuclear e Imágenes Moleculares**

Investigación de posgrado

**Arturo Mejía López
(Investigador Principal)**

**Dra. Claudia Gutiérrez Villamil
(Medicina Nuclear – Tutora Temática)**

**Dr. José Rafael Tovar
(Ph.D. Estadística – Tutor Metodológico)**

“La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

Agradecimientos

A la Fundación Cardioinfantil - Instituto de Cardiología, por permitir que allí se condujera el estudio y por facilitar el desarrollo del mismo.

A todos los miembros del servicio de Medicina Nuclear e Imágenes Moleculares de la Fundación Cardioinfantil - Instituto de Cardiología, porque de una u otra forma ayudaron a que esta investigación llegara a feliz termino.

A la Dra. Lina Morón por su valioso apoyo y orientación.

Guia del contenido

- I. Resumen..... pag 1
 - Abstract..... pag 2
- II. Introducción..... pag 3
 - 2.1 Justificación científica..... pag 3
 - 2.2 Justificación de relevancia del proyecto..... pag 4
- III. Marco teórico: Cáncer diferenciado de tiroides y tiroglobulina..... pag 6
 - 3.1 Introducción..... pag 6
 - 3.2 Epidemiología..... pag 6
 - 3.3 Etiología..... pag 7
 - 3.4 Clínica y diagnostico..... pag 8
 - 3.5 Tratamiento..... pag 8
 - 3.5.1 Cirugía..... pag 8
 - 3.5.2 Ablación post-quirúrgica: terapia con yodo radiactivo..... pag 9
 - 3.5.3 Terapia de supresión de TSH..... pag 11
 - 3.6 Tiroglobulina..... pag 11
 - 3.6.1 Tiroglobulina post-quirúrgica o pre-ablación..... pag 12
 - 3.7 Seguimiento..... pag 14
 - 3.8 Predictores clinicopatologicos de recurrencia del cancer de tiroides..... pag 16
 - 3.9 Pronostico..... pag 17
- IV. Objetivos..... pag 19
 - 4.1 Objetivo general..... pag 19
 - 4.2 Objetivos especificos..... pag 19
- V. Hipotesis..... pag 19
 - 5.1 Hipotesis de trabajo..... pag 19
 - 5.2 Hipotesis nula..... pag 19
- VI. Metodología..... pag 20
 - 6.1 Tipo y diseño general del estudio..... pag 20
 - 6.2 Población del estudio..... pag 20
 - 6.3 Muestra..... pag 20
 - 6.3.1 Criterios de inclusión..... pag 20

6.3.2	Criterios de exclusión.....	pag 20
6.4	Definición operacional de las variables.....	pag 21
6.5	Materiales y métodos.....	pag 29
6.6	Plan de análisis de los resultados.....	pag 29
6.7	Aspectos éticos.....	pag 30
VII.	Organigrama.....	pag 30
VIII.	Cronograma.....	pag 31
IX.	Recursos.....	pag 31
X.	Presupuesto.....	pag 31
XI.	Resultados.....	pag 32
11.1	Predictores clínicopatológicos de recurrencia/persistencia de la enfermedad.....	pag 32
11.2	Condiciones bioquímicas previas a la ablación.....	pag 34
11.3	Ablación.....	pag 34
11.3.1	Rastreo corporal total post-terapia ablativa con I-131.....	pag 34
11.4	Seguimiento post-ablación.....	pag 35
11.4.1	Control bioquímico.....	pag 35
11.4.2	Evaluación imagenológica e histológica.....	pag 36
11.5	Estado de la enfermedad al final del estudio.....	pag 36
11.6	Análisis pre – post de la tiroglobulina.....	pag 36
11.6.1	Análisis con el grupo completo.....	pag 36
11.6.1.1	Análisis de la tiroglobulina por momentos.....	pag 37
11.6.1.1.1	En pacientes con persistencia/recurrencia.....	pag 38
11.6.1.1.2	En pacientes sin persistencia/recurrencia.....	pag 38
11.6.1.2	Análisis de la tiroglobulina entre grupos.....	pag 38
11.6.2	Identificación de valores atípicos.....	pag 39
11.6.3	Análisis del grupo reducido (sin valores atípicos).....	pag 39
11.6.3.1	Análisis de la tiroglobulina por momentos.....	pag 40
11.6.3.1.1	En pacientes con persistencia/recurrencia.....	pag 41
11.6.3.1.2	En pacientes sin persistencia/recurrencia.....	pag 41
11.6.3.2	Análisis de la tiroglobulina entre grupos.....	pag 41
11.6.4	Análisis de grupos seleccionados/representativos (sin atípicos).....	pag 42
11.6.4.1	Características de los pacientes.....	pag 43
11.6.4.2	En pacientes con persistencia/recurrencia.....	pag 45

11.6.4.3 En pacientes sin persistencia/recurrencia.....	pag 47
XII. Discusión.....	pag 49
XIII. Conclusiones.....	pag 55
XIV. Recomendaciones.....	pag 55
XV. Referencias.....	pag 56
XVI. Anexos.....	pag 60
16.1 Anexo 1: Instrumento de recolección de datos.....	pag 60

Lista de Tablas

- Tabla 1. Características clínicopatológicas de los pacientes en los grupos con y sin progresión de la enfermedad..... pag 33
- Tabla 2. Dosis de I-131 empleadas en la ablación..... pag 34
- Tabla 3. Hallazgos del rastreo post-ablación en los pacientes con y sin progresión de la enfermedad..... pag 35
- Tabla 4. Distribución pre – post de la tiroglobulina..... pag 37
- Tabla 5. Distribución pre–post de la tiroglobulina (sin valores atípicos)..... pag 40
- Tabla 6. Razón de oportunidades (OR) y significancia estadística de las características clínicopatológicas en los grupos seleccionados/representativos..... pag 44
- Tabla 7. Comparación de la disminución promedio de la tiroglobulina entre los diferentes momentos para el grupo sin valores atípicos y los grupos seleccionados/representativos..... pag 45
- Tabla 8. Prueba de correlaciones (Spearman) para la tiroglobulina..... pag 47

Lista de Figuras

Figura 1. Medianas de la tiroglobulina en el tiempo..... pag 37

Figura 2. Medianas de la tiroglobulina en el tiempo para el grupo sin valores atípicos..... pag 40

Figura 3. Tiroglobulina en el tiempo en el grupo seleccionado/representativo con persistencia/recurrencia..... pag 46

Figura 4. Tiroglobulina en el tiempo en el grupo seleccionado/representativo sin persistencia/recurrencia..... pag 47

I. Resumen

Introducción: El cáncer diferenciado de tiroides es la neoplasia endocrina más frecuente en Colombia y su incidencia crece de forma acelerada. Se investigó la relación entre los niveles de tiroglobulina (Tg) pre-ablación y la persistencia/recurrencia temprana del cáncer diferenciado de tiroides.

Materiales y Métodos: Se evaluaron 91 pacientes con cáncer papilar de tiroides a quienes se les practicó ablación post-quirúrgica con yodo radiactivo en la Fundación Cardioinfantil entre enero de 2006 y enero de 2010. El análisis de los resultados se realizó con ayuda del paquete estadístico SPSS y la hipótesis de investigación se evaluó utilizando métodos propios de la estadística no paramétrica.

Resultados: La enfermedad progresó en 20 pacientes durante el primer año post-ablación y se encontró relación significativa entre la Tg pre-ablación y el estado de la enfermedad al final de ese periodo ($p = 0,000$). No hubo cambio significativo de la Tg entre el primer y el segundo semestre post-ablación en quienes la enfermedad progresó ($p = 0,554$); se resalta que no se presentaron casos de recurrencia/persistencia en aquellos con niveles pre-ablación menores o iguales a 2,7 ng/mL y que el 80% de estos casos correspondieron a individuos con niveles iniciales mayores a 24 ng/mL.

Conclusión: En los pacientes con cáncer papilar de tiroides el nivel sérico de la Tg pre-ablación tiene relación con el estado de la enfermedad al final del primer año post-ablación. La persistencia/recurrencia es menos frecuente con niveles bajos y más frecuente con niveles altos.

Palabras Clave: tiroglobulina, neoplasias y glandula tiroides, pronóstico.

Abstract

Introduction: Differentiated thyroid cancer is the most frequent endocrine neoplasm in Colombia and its incidence is growing rapidly. The relationship between levels of pre-ablation thyroglobulin (Tg) and early persistence/recurrence of differentiated thyroid cancer was investigated.

Materials and Methods: 91 patients with papillary thyroid cancer who underwent post-surgical ablation with radioactive iodine in the Fundación Cardioinfantil between January 2006 and January 2010 were evaluated. The analysis of the results was performed using the SPSS statistical package and the research hypothesis was evaluated using nonparametric methods.

Results: The disease progressed in 20 patients during the first year post-ablation and was found significant relationship between pre-ablation Tg and disease status at the end of this period ($p = 0,000$). In whom the disease progress there was no significant change in Tg between the first and second semester post-ablation ($p = 0,554$); there were no cases of recurrence/persistence in those with levels less than or equal to 2,7 ng/mL and 80% of these cases involved individuals with initial levels higher than 24 ng/mL.

Conclusion: In patients with papillary thyroid cancer the serum pre-ablation Tg is related to the disease status at the end of the first year post-ablation. The persistence/recurrence is less frequent with low levels and more frequent with high levels.

Key words: thyroglobulin, neoplasms, thyroid gland, prognosis.

II. Introducción

2.1 Justificación científica

El cáncer diferenciado de tiroides (CDT) no solo es la neoplasia endocrina más frecuente en Colombia y el mundo, sino la que ocasiona más muertes. Afecta más a mujeres que a hombres y la mayor incidencia se presenta entre la 5ª a la 8ª década de la vida¹. Se ha identificado un incremento mundial en su presentación y Colombia no es la excepción, pues la tasa de incidencia nacional por cada 100.000 habitantes pasó de 1.6 y 6.1 entre 1973-1977 a 2.2 y 9.4 entre 1998-2002 para hombres y mujeres respectivamente². Este cambio epidemiológico se considera relacionado con el aumento del yodo en la dieta, mayor exposición a radiación y a tóxicos³. En el análisis por departamentos, la mayor tasa de incidencia durante el periodo 2002-2006 fue en los departamentos de Caldas (43.6 en mujeres y 1.3 en hombres), Casanare (34.7 en mujeres y 0.7 en hombres), Norte de Santander (32.5 en mujeres y 0.7 en hombres) y Huila (32.3 en mujeres y 1.2 en hombres)⁴; tasas muy elevadas respecto a las cifras internacionales². Para el 2008 se consolidó como la 6ª neoplasia de diagnóstico más frecuente en el Instituto Nacional de Cancerología⁵.

Los carcinomas diferenciados de tiroides son tratados con tiroidectomía seguida de ablación y supresión de la TSH, combinación que permite reducir su persistencia o recurrencia⁶. Sin embargo, la definición y caracterización de las variables asociadas para que esto ocurra no han sido completa. La Tiroglobulina (Tg) se constituye actualmente como marcador tumoral y pilar del seguimiento del CDT^{6,7,8}. Claramente validada tras la ablación, es un paraclínico disponible y altamente sensible para detectar la persistencia o recurrencia del tumor^{6,9}; a pesar de esto, la utilidad clínica de Tg medida después de la tiroidectomía, justo antes de la ablación con I-131, no es clara¹⁰. Resultados de algunos trabajos sugieren que niveles altos de Tg pueden ser un marcador pronóstico precoz en la predicción de persistencia, recurrencia, metástasis o respuesta terapéutica¹¹; planteando diversos umbrales (1-67.9 ng/dL), la mayoría arbitrarios y que derivaron en diferentes resultados sin existir consenso alguno sobre cual es el más apropiado, precisamente por la diversidad metodológica, de criterios y estrategias empleadas para seguimiento, intervención y confirmación de los desenlaces^{12,13,14,15,16,17,18}. En este contexto se presenta la necesidad de profundizar en el umbral y valor predictivo de la Tg pre-ablación, lo que

permitirá tener mayor claridad acerca de su utilidad clínica como posible determinante de la necesidad de ablación, ajuste de dosis del radioyodo e incluso del ajuste del seguimiento en el primer año. Adicionalmente, no existen en Colombia estudios específicos en esta área y la variación en los estudios internacionales orienta a la necesidad de evaluar el comportamiento de este marcador a la luz de las características propias y particulares de la población nacional.

2.2 Justificación de Relevancia del Proyecto

En el país se han realizado pocos trabajos sobre esta patología y como atrás se menciona, particularmente ninguno sobre el tema objeto del estudio.

En esta época de crisis de los sistemas de salud la costo-efectividad de las intervenciones diagnósticas y terapéuticas debe guiar el actuar médico y todo cuanto se realice a favor de caracterizar estas prácticas tendrá una valiosa repercusión en su vigencia o depuración. La Tg es un paraclínico costoso y mucho más debido a la regular solicitud adicional de anticuerpos anti-Tg para así dar validez a su medición; así es como su buen uso es también un determinante de la sostenibilidad del sistema de salud y de esta forma relevante para todos los actores.

La medición de Tg previa a la terapia de ablación post-quirúrgica es una práctica generalizada y rutinaria, más poca claridad se tiene sobre su utilidad clínica por quienes la solicitan, pues para la gran mayoría queda reducida a un parámetro basal y se pasa por alto su potencial valor pronóstico y determinante en el manejo y seguimiento apropiado de estos pacientes. Este uso tradicional no tiene justificación ya que carece de relevancia alguna en la toma de decisiones postquirúrgicas.

Debido a que en el momento previo a la ablación la Tg se encuentra liberada o estimulada, se constituye en un subrogado fidedigno de la persistencia de células tiroideas normales o malignas y su nivel es indicador de cantidad, siendo este a su vez determinante del éxito de la terapia ablativa e independiente de la potencial localización de persistencia o recurrencia de la enfermedad. Es así que surge el interés de precisar si la cuantía de la Tg pre-ablación constituye en un determinante pronóstico de recurrencia/persistencia tumoral durante el 1er año, siendo este periodo el más crítico debido a la mayor frecuencia de recaídas (>1/3 del total de recaídas a 10 años)¹⁹ y entonces no en vano el de seguimiento más intenso (ej.: medición de Tg liberada y rastreo diagnóstico con I-131). De corroborarse la asociación e identificarse el umbral de mejor desempeño para esta población, deberá contemplarse su inclusión como parte de los criterios

determinantes para la elección de los candidatos a ablación post-quirúrgica en aquellos pacientes de menor riesgo, en los criterios de selección de la dosis de ablación con I-131 y en la selección de los paraclínicos del seguimiento durante el primer año, especialmente el rastreo diagnóstico. De esta manera puede dar pie a investigación del impacto de su inclusión en algoritmos de decisiones diagnóstico-terapéuticas en CDT. A sabiendas de las limitaciones derivadas de la metodología y de la evaluación retrospectiva, se confía en la repercusión de los resultados de este estudio en el interés por aproximarse a la respuesta de estas y muchas otras preguntas que precisen mejor el abordaje del riesgo de recurrencia/persistencia de la enfermedad.

Precisando lo que atrás se menciona, puede tener valor en seleccionar pacientes que se beneficien de terapia ablativa post-quirúrgica entre quienes habitualmente no la recibirían en ausencia de las características usualmente consideradas de alto riesgo y hacer parte entonces de los factores de riesgo de enfermedad recurrente/persistente de obligatoria evaluación y complementar la clasificación de riesgo recomendada por diversas guías de manejo y que traza el derrotero terapéutico y de seguimiento^{6,7,8}.

El período de tiempo del cual se extraerán los pacientes es corto (4 años: 2006 - 2010), escogido con la intención de garantizar criterios relativamente uniformes de diagnóstico, manejo y seguimiento. Esto permite conclusiones precisas sobre el grupo estudiado en el periodo de interés. Es claro que pacientes considerados libres de enfermedad recaerán especialmente en los siguientes 4 años^{12,19}.

Los trabajos existentes tienen énfasis en diferentes criterios y aspectos del desenlace respecto a la Tg pre-ablación. El presente estudio pretende realizar un abordaje diferente al analizar en conjunto la persistencia/recurrencia de la enfermedad en la etapa más temprana pero más importante del seguimiento. Además, se analizan en conjunto debido a que puede ser difícil su separación y diferenciación (especialmente en este periodo), pues en realidad toda recurrencia corresponde a persistencia tumoral micro o macroscópica posteriormente identificada por crecimiento (posibilidad de diagnóstico por mayor representación volumétrica en estudios imagenológicos anatómicos o funcionales, citológicos o histopatológicos y bioquímicos) y/o diseminación (Evaluaciones todas consideradas en el presente trabajo).

III. Marco Teórico

Cáncer Diferenciado de Tiroides y Tiroglobulina

3.1 Introducción

El cáncer diferenciado de tiroides (CDT) se origina en el epitelio folicular de la glándula y comprende dos tipos, el carcinoma papilar de tiroides (CPT) y el cáncer folicular de tiroides (CFT).

CPT: Es el más común de todos los cánceres de tiroides. Aparece a cualquier edad, tiende a crecer lentamente y a extenderse inicialmente a los ganglios linfáticos del cuello. A diferencia de otros tumores, el excelente pronóstico de supervivencia del cáncer papilar no se ve afectado por la extensión a los ganglios linfáticos⁶.

CFT: Es mucho menos frecuente que el CPT y suele diseminarse primero hacia los ganglios linfáticos del cuello y con mayor frecuencia hacia los vasos sanguíneos desde donde se extiende hacia regiones distantes, particularmente los pulmones y los huesos⁶.

3.2 Epidemiología

El cáncer de tiroides se puede presentar en los extremos de la vida, pero la mayoría se presentan entre los 25 a los 55 años. Es la neoplasia más frecuente de la cabeza y el cuello como región anatómica, y del sistema endocrino (> 93% de los carcinomas endocrinos)²⁰. Representa el 1% de las neoplasias en el hombre y 2-3% en la mujer, pero esto le ha valido convertirse en una de las primeras causas de cáncer en el mundo.

En el centro nacional de referencia en cáncer (Instituto Nacional de Cancerología –INC–), durante el 2008 se atendieron 271 casos nuevos de cáncer de tiroides, pasando de la 7ª neoplasia más frecuentemente diagnosticada en el 2001 a la 6ª para ese año y particularmente el CDT ocupó el 4º lugar entre todas las neoplasias diagnosticadas^{5,21}. Esto es reflejo del comportamiento mundial pues Colombia no es la excepción en el aumento global de la incidencia de esta enfermedad, pues en nuestro país paso de 1.5 y 6.1 casos x 100.000 personas x año entre 1973-

1977 a 2.2 y 9.4 entre 1998-2002 para hombres y mujeres respectivamente, con una relación 1:4².

A diferencia de otros países como Estados Unidos, la prevalencia del CPT es muy mayor a la registrada en estos países, representando aproximadamente el 94% de los tumores diferenciados⁵.

3.3 *Etiología*

Existe controversia sobre el ostensible aumento en la incidencia, algunos consideran que se debe al aumento en la detección debido al diagnóstico precoz como resultado de la mayor disponibilidad del apoyo imagenológico, particularmente del ultrasonido y de la biopsia aspirativa guiada. Otros lo consideran secundario al aumento de la radiación ambiental derivada de la dispersión atmosférica global tras las pruebas atómicas en 50's y 60's y el accidente de Chernobyl en 1986. Finalmente están quienes consideran determinantes estas dos condiciones³.

La radiación es el mayor factor de riesgo conocido, pero existen otros como los hábitos dietarios (dieta con alto contenido de sal "yodada" y/o dieta "americanizada" [ej: comidas rápidas, embutidos..]) y la multiparidad.

Se ha observado mayor incidencia de cáncer de tiroides en regiones (como Colombia) en las que se introdujo el Yodo como profilaxis para el bocio, al igual que el predominio del CPT sobre el CFT en áreas de exceso de yodo por abundancia natural o a la adición artificial (caso colombiano)³.

También hay evidencia de mayor prevalencia de la enfermedad en pacientes con presencia u antecedente de enfermedad tiroidea benigna, particularmente del bocio multinodular y la tiroiditis de Hashimoto. La tirotrópina como agente mitótico parece estar implicada, debido a que estos pacientes tienen niveles anormalmente elevados debido a falla de la glándula o exceso relativo de Iodo. Adicionalmente existe correlación estadísticamente significativa de la TSH prequirúrgica con el riesgo de cáncer y el estadio de la enfermedad³.

La mayor prevalencia en mujeres parece tener una relación hormonal, pero el curso es más agresivo en los hombres. La edad también es un determinante del pronóstico y el comportamiento de la enfermedad es más agresivo en los > 45 años⁸.

3.4 Clínica y diagnóstico

El CDT se presenta usualmente como una masa o nódulo cervical asintomático, detectada por el paciente o por su médico de una manera incluso incidental en muchos casos. Las pruebas de función tiroidea (TSH, T4, T3) son normales en casi la totalidad de los casos y por tal motivo no excluyen la presencia de malignidad¹¹.

Nódulos tiroideos pueden aparecer en 50% de los adultos pero solo <5-10% serán malignos. Los factores clínicos que aumentan la probabilidad de malignidad de un nódulo incluyen rápido crecimiento, síntomas compresivos locales, género masculino, parálisis ipsilateral de cuerda vocal, historia familiar de cáncer de tiroides, historia de exposición a la radiación durante la infancia (época de mayor radiosensibilidad), nódulo duro y fijo, y adenomegalia cervical palpable¹¹.

Es así como el diagnóstico recae en la evaluación citológica por Aspirado con Aguja Fina (ACAF) con o sin guía ecográfica (Recomendación A)⁶, de lesiones que por clínica, ecografía o gammagrafía (nódulos hipocaptantes) son sospechosas. No en pocos casos los ACAF son fallidos o no diagnósticos y se debe recurrir a la cirugía para la evaluación histopatológica. En otros tantos el diagnóstico es incidental en tiroidectomías parciales por patología benigna.

3.5 Tratamiento

3.5.1 Cirugía

De acuerdo a la última revisión de las guías de manejo de la Asociación Americana de Tiroides (ATA) del 2009, respaldada por gran mayoría de las más importantes asociaciones médicas americanas y europeas en las ramas de la endocrinología, la medicina nuclear y la cirugía oncológica, y de cabeza y cuello, continúa considerando la remoción quirúrgica del tumor primario y de su extensión locoregional (ganglios linfáticos incluidos) el pilar del manejo, pues es

este el principal determinante pronóstico del desenlace (remisión, persistencia o recurrencia y diseminación). Adicionalmente permite exactitud en la estadificación de la enfermedad⁶.

Se recomienda la Tiroidectomía total o casi-total (<1 g de tejido tiroideo residual) en todos los casos (Recomendación A), pues no solo disminuye el riesgo de recurrencia/persistencia, sino que facilita el tratamiento post-quirúrgico con radioyodo, y el seguimiento con Tiroglobulina (Tg) al convertirla en un marcador tumoral más específico (de células tiroideas **malignas**)⁶.

El vaciamiento linfático mediante disección del compartimento central (nivel VI) del cuello debe acompañar rutinariamente a la tiroidectomía cuando clínicamente existe compromiso ganglionar central o lateral y así proveer evidencia de enfermedad del cuello central (Recomendación B). Su ejecución profiláctica (ipsilateral o bilateral) puede realizarse especialmente para tumores T3 o T4 (Recomendación C), pero puede ser también apropiada para T1 o T2 (Recomendación C)⁶.

3.5.2 Ablación post-quirúrgica: terapia con yodo radiactivo

Tras la cirugía, la terapia de supresión de TSH y la radioyodoterapia (RAI) juegan un papel complementario e individualizado.

Para facilitar tanto el seguimiento como el tratamiento postoperatorio, es apropiado utilizar yodo radiactivo, I-131. No hay completa claridad sobre la disminución en la recurrencia o en la tasa de mortalidad, pero permite la estadificación exacta de la enfermedad, que será la principal guía del tratamiento y seguimiento.

Esta terapia se recomienda para todos los pacientes con metástasis conocidas distantes (nivel de evidencia A), extensión gruesa extratiroidea del tumor (Recomendación B) o tumor primario mayor a 4 cm (Recomendación B) especialmente cuando existe compromiso de la capsula tiroidea y/o extensión microscópica peritiroidea, aún en la ausencia de otros factores de riesgo y selectivamente (aunque conflictivo entre las diferentes guías) para compromiso de ganglios linfáticos (Recomendación C)^{6,7,8}. La terapia ablativa también se recomienda para pacientes con tumores de 1-4 cm confinados a la tiroides, en quienes se han documentado metástasis a nódulos linfáticos u otros factores de alto riesgo: cuando se combina la edad, tamaño del tumor, nivel de

los ganglios linfáticos e histología individual, debido a que estos predicen un riesgo entre medio y alto de persistencia/recurrencia de enfermedad⁶.

Por el contrario la terapia ablativa con yodo radiactivo no se recomienda en pacientes con cáncer unifocal menor a 1 cm cuando no existen otros factores de riesgo, tampoco en pacientes con cáncer multifocal, cuando todos los focos son menores a 1 cm en la ausencia de otros factores de alto riesgo⁶.

Es claro que la clasificación TNM permite una buena estadificación del riesgo de muerte (es para lo que fue diseñada) pero tiene un pobre desempeño en la predicción de recurrencia de la enfermedad^{6,8}. Esta clasificación lleva a que pacientes con alto riesgo de recaída queden clasificados como pacientes de bajo riesgo como ocurrió en la cohorte de Garavito donde el 73% de los pacientes de esta cohorte quedaron clasificados en estadios I y II (bajo riesgo) pero la tasa de recaída fue del 22%¹⁹. Por tal motivo, y en el contexto de una enfermedad de baja mortalidad a largo plazo, varios grupos (ESMO-LATS, entre otros) prefieren guiar sus intervenciones orientadas a evitar la recurrencia y de acuerdo a la clasificación de la probabilidad de que esta ocurra^{7,8}. De forma muy similar a la Sociedad Europea de Oncología Médica⁷, la Sociedad Latinoamericana de Tiroides (LATS) guía su recomendación de terapia ablativa de acuerdo a la clasificación de riesgo de recurrencia/persistencia, basados en los criterios de alto riesgo que comprenden: T3, T4, M1, edad > 45 años (no se considera en las guías de la ATA), N1 (considerado de riesgo intermedio por la ATA), bordes de sección positivos, compromiso extracapsular microscópico (considerado de riesgo intermedio por la ATA), e histología tumoral agresiva –subtipos: célula alta, columnar e insular- (considerado de riesgo intermedio por la ATA)^{6,8}. Su recomendación es la radioyodoablación post-quirúrgica a remanentes tiroideos en todos los pacientes con una o varias de estas características⁸.

Por otro lado, la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) le da un alto valor a lo que en este trabajo pretendemos evaluar, la Tg post-quirúrgica. Recomiendan la administración de terapia ablativa respecto a Tg liberada o estimulada, realizada 2-12 semanas después de la tiroidectomía (realizada a todos los pacientes indiferentemente del compromiso cervical residual conocido o sospechado). Cuando no existe gruesa enfermedad residual cervical y la Tg es < 1

ng/mL con anticuerpos anti-tiroglobulina negativos y rastreo diagnóstico negativo, no se recomienda el uso de terapia ablativa con I-131²².

La dosis de I-131 para ablación del remanente tiroideo oscila entre 30-100 mCi (Recomendación B), pero cuando se sospecha o documenta enfermedad microscópica residual o subtipo tumoral agresivo se recomienda administrar 100-200mCi (Recomendación C)⁶.

La terapia ablativa post-quirúrgica debe realizarse con TSH > 30UI/L (Recomendación B), por liberación (tras suspender L-tiroxina x 2-3 semanas, si la recibió tras la cirugía) o tras administración de TSH humana recombinante y cuando menos 1-2 semanas después de inicio de dieta baja en yodo (I dietario <50 µg/día) (Recomendación B)⁶.

3.5.3 Terapia de supresión de TSH

Con la suplencia de Levotiroxina se debe alcanzar supresión terapéutica de la TSH inicialmente < 0.1 mU/L para aquellos con factores de riesgo para enfermedad recurrente/persistente y 0.1-0.5 mU/L para quienes no fueron llevados a ablación postquirúrgica y a quienes se consideran de bajo riesgo (Recomendación B)⁶.

3.6 Tiroglobulina

La Tg es la proteína matriz que provee la estructura para la síntesis de hormonas tiroideas y por tal motivo sirve de biomarcador específico del cáncer papilar y folicular de tiroides. Es una gran molécula compuesta por 2750 amino ácidos con un peso molecular de 330 KD. La expresión de su gen se regula por el Factor 1 de transcripción tiroidea (TTF-1) y el *box-8* humano pareado (Pax-8). La Tg yodada se almacena en la luz de los folículos tiroideos y se libera en respuesta a al estímulo hormonal específico de la hormona estimulante de tiroides (TSH). Tras el estímulo de la TSH es reabsorbida por los tirocitos y posteriormente degradada en las hormonas triyodotironina (T3) y tiroxina (T4), que son secretadas al torrente sanguíneo²³.

Diversos estudios han confirmado el valor de la Tg en el seguimiento y como guía de exploraciones adicionales cuando sugiere persistencia o recurrencia de la enfermedad. Este seguimiento es más exacto cuando se realiza ablación postquirúrgica y particularmente cuando esta se libera/estimula⁹. Una concentración sérica de Tg estimulada <0.5 ng/mL y anticuerpos

anti-Tg tiene una probabilidad de identificar 98% de los pacientes libres de enfermedad a 5 años²⁴.

3.6.1 Tiroglobulina postquirúrgica o preablación

La Tg producida por células cancerosas es indistinguible de la originada en células normales y por tal motivo se consideraba la medición de la Tg pre-ablación o post-quirúrgica como un marcador inexacto de la presencia de metástasis debido a la contribución del remanente en su producción¹⁴. Tan solo los valores de Tg post-ablación se consideraban de relevancia clínica para la detección de metástasis, pero en la última década se ha acumulado evidencia de la representatividad de la enfermedad en la cuantía de la Tg pre-ablación y que esta puede reflejar la presencia de enfermedad persistente/recurrente regional o a distancia aún en presencia de tejido tiroideo residual. A continuación encontramos parte de esa evidencia.

De acuerdo a la cinética de desaparición de la Tg tras la tiroidectomía, esta adquiere rápidamente valor como reflejo de la persistencia de tejido tiroideo diferenciado (remanente o enfermedad locoregional y/o a distancia). El $t_{1/2}$ de desaparición de la Tg oscila entre 27-30 horas pero puede ser tan prolongada como 35-41 horas en aquellos con metástasis, por motivos aún no elucidados²⁵. Con esta evidencia, se considera la Tg ($t_{1/2}$) calculada a partir de medición a las 24 y 120 horas como una herramienta útil para seleccionar pacientes de bajo riesgo que deben ser llevados a ablación post-quirúrgica con I-131²⁵. De acuerdo a esto, tras 10 $Tg(t_{1/2})$, aproximadamente 2 semanas, la cantidad de Tg residual aportada por el remanente tiroideo sería casi despreciable y el grueso de la medición reflejaría la enfermedad persistente. Es así como empieza a adquirir peso la teoría de que los niveles de Tg pos-tiroidectomía están aparentemente asociados con el pronóstico del cáncer diferenciado de tiroides y pueden predecir la recurrencia del tumor y su potencial metastásico²³.

Por otro lado, existe también evidencia de que el éxito de la ablación difiere significativamente de acuerdo al nivel de Tg al momento de la ablación¹². La tasa de éxito es 96,6% para $< 10\text{ng/mL}$ y 47,8% para aquellos con $\geq 10\text{ng/mL}$; $P < 0.001$. Particularmente los pacientes con niveles $\geq 10\text{ng/mL}$ y captación en uno o más ganglios linfáticos en el rastreo postterapia tienen un éxito

de la ablación muy bajo (18.2%). Estos pacientes serian candidatos a un seguimiento más riguroso y/o intervenciones terapéuticas¹².

Hasta el momento solo dos estudios ha evaluado el desempeño de la prueba como determinante de éxito de ablación mediante análisis de la curva de las características operacionales (ROC). En el primer estudio, al cual se hizo referencia en el párrafo anterior, el éxito fue definido como Tg suprimida no detectable entre los 6-12 meses. El trabajo mostro que el mejor desempeño de la prueba (Tg) para predecir ablación exitosa fue el valor de 10ng/mL para el cual los niveles de sensibilidad y especificidad fueron 85.7% y 83.6% respectivamente, lo cual indica una alta capacidad discriminatoria¹². Como vemos, a pesar de la calidad del estudio no se incluyo la Tg liberada (existe evidencia suficiente a favor de la superioridad de la Tg liberada o estimulada para la detección de enfermedad persistente o recurrente) ni otras pruebas imagenologicas o histopatológicas para determinar el éxito de la ablación⁹.

Otro estudio correlacional de Tg post-quirúrgica con el rastreo posterapia y la re-estadificación de los 12 meses encontró que 4 semanas después de la cirugía, la Tg >4.5 µg/L identifica 94% de los pacientes que presentan metástasis en el rastreo pos-terapia y la Tg <3.20 µg/L identifica 93% de los pacientes libres de enfermedad a los 12 meses¹³. Al igual que en el estudio previo, los autores recomiendan tener en cuenta la Tg en el plan de tratamiento del CPT T1. Por otro lado, un trabajo Italiano encontró mediante análisis de la curva ROC que la Tg pre-ablación > 67.9 ng/mL, realizada 40 días después de la cirugía, tiene un valor predictivo positivo de > 90% (LR+ 27) para la presencia de metástasis¹⁴. También la Tg, pero ahora >30 ng/mL paso la prueba del análisis multivariado en un estudio francés, en el cual se consolido como un factor de riesgo independiente respecto a predicción de progresión de la enfermedad, con el siguiente desempeño estadístico: (OR = 10.1; 95% CI = 4.0 –25.7; P < 0.001). En este estudio, cuando se tiene en cuenta el estado ganglionar tras el rastreo los pacientes en riesgo son los mismos (ganglios (+) en relación con Tg pre-ablación elevada) y se postula por los autores como un factor de riesgo precoz que debe resultar en seguimiento tan exhaustivo (incluyendo en él, el rastreo diagnostico) como para aquellos con compromiso ganglionar¹⁵. Un grupo coreano también evaluó el valor predictivo de la Tg pre-ablación y particularmente dos umbrales arbitrarios, 2 µg/L y 10 µg/L, en relación a la condición de la enfermedad al momento del 1er rastreo diagnostico¹⁶. Sus resultados

mostraron que respecto a la Tg pre-ablación > 2 µg/L el Valor Predictivo Positivo (VPP) para recurrencia es 23.1% (IC 95%, 16.4 – 30.8%) y para < 2 µg/L el Valor Predictivo Negativo (VPP) es 98.4% (IC 95%, 94.4 - 99.8%). Para Tg pre-ablación > 10µg/L el VPP es 42.2% (IC 95%, 31 – 56.7%) y para < 10 µg/L el VPN es 96,1% (IC 95%, 92.4 – 98.3%). Estos datos también sustentan el valor de la Tg post-quirúrgica como complemento de la predicción de persistencia o recurrencia temprana de la enfermedad.

Surgen grupos como el de la Universidad de Toronto y el Hospital Mont Sinai que la incluyen en su algoritmo de decisiones¹⁷. Publican su experiencia con Tg pos-quirúrgica liberada o estimulada 3 meses después de tiroidectomía +/- vaciamiento central, como herramienta de decisión sobre ablación post-quirúrgica en pacientes con CDT de bajo riesgo. Se administro terapia ablativa post-quirúrgica en todos los casos de Tg >5 µg/L, opcional de acuerdo a características y preferencias individuales entre 1-5 µg/L y no se administro en <1 µg/L. Tras el seguimiento promedio de 3 años para quienes no recibieron ablación y de 2.6 años para quienes la recibieron, se encontraban libres de enfermedad el 100% y el 87.5% respectivamente. De acuerdo a la experiencia del grupo, sus pacientes con Tg pre-ablación >12.5 µg/L tienen mayor riesgo de enfermedad residual/recurrente y escogieron arbitrariamente el corte de 5 µg/L. Informan que respecto a guías como la ATA, este enfoque prácticamente invierte el numero de pacientes de CDT de bajo riesgo que requieren ablación vs quienes no la requieren¹⁷. En un estudio previo en el Hospital Mont Sinai y realizado por algunos de los mismos investigadores, se encontró que la Tg estimulada > 20 pmol/L 3 meses después de la tiroidectomía y antes de la terapia con I-131 se asociaba con aumento significativo e independiente del riesgo de recurrencia (HR 5.1 [IC 95%, 2-13.1]; P = 0.001)¹⁸. Desde entonces habían considerado a estos pacientes para seguimiento más intenso o tratamiento adicional.

3.7 Seguimiento

Tras la cirugía, acompañada o no de ablación con I-131, el seguimiento incluye historia completa y examen físico cuidadoso (Recomendación A), ecografía cervical (Recomendación A), imágenes torácicas (habitualmente la radiografía de tórax), niveles séricos de TSH (Recomendación A), Tg (Recomendación A) y anticuerpos anti-Tg (Recomendación A)⁶. La TSH permite ajuste dinámico de la dosis de levotiroxina para mantener la TSH en un rango

terapéutico. Si el nivel de Tg es detectable tras la ablación, aún cuando la TSH está suprimida, significa que probablemente aún existen células cancerosas funcionales/diferenciadas. Este hallazgo puede conducir a pruebas adicionales y posiblemente a nuevo tratamiento con radioyodo o cirugía⁶.

El nivel de Tg debe medirse cada 6 a 12 meses (Recomendación A) y no antes de 3 meses tras la ablación por la elevación de los niveles séricos debido a la citólisis del tejido tiroideo persistente tras la cirugía. La medición debe realizarse en pacientes con tiroidectomía total o parcial, con o sin ablación e idealmente en el mismo laboratorio y con una técnica altamente sensible. Igualmente es preciso realizar ultrasonografía de cuello en todos los pacientes, incluyendo aquellos con tiroidectomía parcial y tiroidectomía total o casi-total, con o sin ablación⁶.

Los niveles elevados de Tg pre-ablación e indetectables post-ablación, pueden considerarse reflejo del éxito de la radioyodoterapia y en consecuencia, evidencia de remisión. No es controvertido que la Tg pre-ablación no detectable puede por si misma considerarse evidencia de remisión. Estos pacientes deben ser monitoreados periódicamente con los paraclínicos mencionados atrás y cuando menos un rastreo corporal al finalizar el 1er año (Controvertido). Si se sospecha que existe enfermedad distante, deben usarse técnicas imaginológicas complementarias como TAC, resonancia magnética, etc⁸.

La realización de una única Tg liberada/estimulada es obligatoria al final del 1er año (Recomendación A), pues 20% de los pacientes clínicamente libres de enfermedad con Tg suprimida $< 1\text{ng/mL}$ tendrán Tg liberada/estimulada $> 2\text{ng/mL}$ y de estos en 1/3 se identificara enfermedad persistente o recurrente. Adicionalmente identifica los pacientes completamente libres de tumor con una probabilidad de 98-99.5% si es $< 0.5\text{ng/mL}$ en el contexto de Anticuerpos anti-Tg (-)^{6,24}.

La incongruencia entre los hallazgos de la Tg y el rastreo diagnóstico con I-131 (5-10 mCi) es una situación frecuente. La Tg elevada se acompaña de rastreo negativo aproximadamente en el 15-18% de los casos^{26,27}. Varios autores han defendido la administración terapéutica de radioyodo (100-200 mCi) en esta situación, en lo que se ha venido a llamar "tratamiento empírico" o "Disparo en la oscuridad". Se ha demostrado la detección de focos de captación en el

rastreo pos-terapia que habían pasado desapercibidos en el rastreo diagnóstico inicial (si se realiza). Cuando esto no ocurre pero la Tg desciende en los controles posteriores se interpreta de igual manera –efecto terapéutico-²⁷.

Esta opción ha suscitado el debate acerca de la administración de radioyodo a pacientes en los que no se puede demostrar que vayan a obtener un beneficio de dicha irradiación, mientras que se asumen los riesgos inherentes a aumentar la dosis acumulada²⁷. Las metástasis pulmonares pueden ocasionalmente ser descubiertas en el rastreo corporal postratamiento (mayor sensibilidad que el rastreo diagnóstico por la alta dosis de I-131). En un estudio, cerca del 6% de 283 pacientes con altos niveles de Tg tratados con 100mCi de I-131 tenían metástasis distantes detectadas en el rastreo corporal, que no fueron detectadas en el rastreo diagnóstico con 2 mCi. Se sugiere que pacientes con imágenes negativas e incremento de los niveles de Tg estimulada/liberada, mayores que 10ng/mL, pueden ser tratados con una dosis alta de yodo radiactivo (> 100mCi I-131)⁸.

Como alternativa entra al ruedo en los últimos años la evaluación metabólica tumoral con 18F-FDG-PET/CT, costosa evaluación híbrida y de limitada disponibilidad especialmente en Colombia, pero que se considera útil y costo-efectiva para la localización de la enfermedad en estos casos, particularmente con niveles de Tg >10ng/mL (Nivel de evidencia C)⁶.

3.8 Predictores clinicopatológicos de recurrencia del cáncer de tiroides

Se considera valioso traer a este punto la experiencia nacional. De acuerdo al estudio realizado en el INC por la Dra. Garavito, en el que se realizó seguimiento durante 9 años a 238 pacientes con CPT, se encontró que el 21,8% presentaron recaída; el 36,5% durante el primer año de seguimiento, y 19%, 10%, 12% y 11%, durante el segundo, tercero, cuarto y quinto año, respectivamente¹⁹. De esta forma, al finalizar el 2º año ya habían ocurrido el 55% de las recaídas y al finalizar el 5º año, el porcentaje acumulado de recaída era del 88%. Del total de recaídas, el 28,8% ocurrió en ganglios regionales; 9,6% en ganglios y pulmón, simultáneamente; 9,6% en el pulmón, exclusivamente; y 5,7% en el lecho. El 46,1% restante fue clasificado como tal al presentar elevación de la Tg sin que se identificara la localización anatómica de la enfermedad¹⁹.

Complementando algunos factores clinicopatológicos relacionados con recurrencia, a los ya descritos en el aparte de Tratamiento^{6,7,8}, el estudio de Garavito¹⁹ caracteriza en su trabajo los siguientes:

- Edad del paciente en el momento del diagnóstico: la recaída fue mayor en los adultos mayores. Las personas con más de 60 años presentaron recaída en el 38,8% de los casos y los menores de 20 años en el 33,3%. A pesar de la tendencia a mayor recaída en estos grupos, no resultó ser un factor independiente tras el análisis multivariedad.
- El efecto del sexo no fue estadísticamente significativo en relación a la presencia de recaída.
- Tamaño tumoral: no demostró incremento significativo en el riesgo, aunque se presentó aumento progresivo en el porcentaje de recaídas a medida que el tamaño tumoral aumentaba.
- La localización del tumor dominante, la multifocalidad y el subtipo histológico, tampoco fueron determinantes al incrementar el riesgo de recaída.
- La invasión tumoral local demostró ser el factor más importante para aumentar el riesgo de recaída: compromiso de cápsula (HR 2,79 [IC 95%, 1.21- 6.44; P = 0.016]), compromiso de tejido peritiroideo (HR 4,52 [IC 95%, 2.04-10.03; P = 0.000]) y compromiso tumoral de estructuras del aparato respiratorio o digestivo (HR 4,84 [IC 95%, 0.87-26.99; P = 0,071]), en comparación a los pacientes con lesión tumoral confinada a la tiroides (HR 1).
- Compromiso ganglionar: el compromiso de ganglios centrales (HR 3 [IC 95% 1-9.04; P = 0,050]) al igual que el de los laterales (HR 2.09 [IC 95%, 1.09-4.02; P = 0,027]), mostró aumento significativamente del riesgo de recaída.

Adicionalmente en este estudio se encontró que la infiltración capsular o peritiroidea no es una variable relacionada con el tamaño, pues se presentó en 51% de los tumores < 2 cm, porcentaje mayor que el reportado por otros autores y que la autora considera debida a diferencias propias de la población o consulta más tardía¹⁹.

3.9 Pronóstico

El pronóstico del cáncer de tiroides es muy bueno y en general, mejor en pacientes jóvenes que en aquellos mayores de 40 años. Los pacientes con CDT que tienen un tumor primario que está confinado dentro de la propia glándula tiroides tienen un futuro excelente: sólo 1 de cada 100 pacientes como este habrá muerto de cáncer de tiroides 25 años más tarde. El pronóstico no es tan

bueno en pacientes mayores de 40 años con tumores mayores de 4 centímetros de diámetro. Sin embargo, aún aquellos pacientes que no se pueden curar suelen vivir por mucho tiempo y tener una buena calidad de vida⁶.

La tasa de supervivencia a 10 años es de 98% y a 30 años de 90-95%. A pesar de esta baja mortalidad específica, la recurrencia de la enfermedad puede ser tan alta como 35 %²⁸. Como se informó atrás, el estudio de Garavito del 2005 realizado con la población del Instituto Nacional de Cancerología de Colombia encontró que $>1/3$ de las recaídas durante los 9 años de seguimiento se presentaron antes de finalizar el 1er año¹⁹.

IV. Objetivos

4.1 General

Evaluar la relación entre los niveles de tiroglobulina pre-ablación y la persistencia/recurrencia temprana del cáncer diferenciado de tiroides.

4.2 Específicos

- Estudiar los niveles de tiroglobulina pre-ablacion observados en una muestra de casos de cáncer de tiroides atendidos en una clínica de la ciudad de Bogotá durante el periodo comprendido entre enero de 2006 y enero de 2010.
- Estudiar los niveles de tiroglobulina tres meses y 12 meses después del procedimietno de ablación, observados en una muestra de casos de cáncer diferenciado de tiroides atendidos en una clínica de la ciudad de Bogotá durante el periodo comprendido entre enero de 2006 y enero de 2010.
- Estudiar el sentido y el grado de la relación entre el nivel de la tiroglobulina pre-ablación y la persistencia/recurrencia temprana del cáncer diferenciado de tiroides.

V. Hipótesis

5.1 Hipótesis de trabajo:

El nivel de la tiroglobulina pre-ablación es uno factor determinante del riesgo de persistencia/recurrencia temprana del cáncer diferenciado de tiroides.

5.2 Hipótesis nula:

El nivel de la tiroglobulina pre-ablación no es un factor determinante del riesgo de persistencia/recurrencia temprana del cáncer diferenciado de tiroides.

VI. Metodología

6.1 Tipo y diseño general del estudio

Se realizó un estudio descriptivo correlacional pre-post, en el Departamento de Medicina Nuclear e Imágenes Moleculares de la Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología (FCI-IC).

6.2 Población del estudio

La población objeto de estudio estuvo conformada por todas las personas con diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides que fueron llevados a terapia ablativa post-quirúrgica con I-131 en la FCI-IC, entre enero de 2006 y enero de 2010.

6.3 Muestra

La muestra se conformó por todos los pacientes con diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides que fueron llevados a terapia ablativa post-quirúrgica con I-131 en la FCI-IC entre enero de 2006 y enero de 2010, en quienes se cuantificó la tiroglobulina pre-ablación, y se realizó seguimiento clínico y paraclínico durante el siguiente año tras la terapia.

6.3.1 Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico de cáncer de tiroides diferenciado y que fueron sometidos a una tiroidectomía total o casi total.
- Pacientes con cuantificación del nivel de tiroglobulina pre-ablación y durante el primer año pos-terapia.
- Pacientes con seguimiento en la institución durante el 1er año del tratamiento del cáncer, por alguno de los siguientes servicios: endocrinología, cirugía de cabeza y cuello o medicina nuclear.

6.3.2 Criterios de exclusión

- Pacientes con diagnóstico de cáncer de tiroides diferente al los considerados como diferenciados.
- Pacientes que fueron sometidos a una tiroidectomía total sin seguimiento.

- Pacientes que fueron sometidos a una tiroidectomía parcial.
- Pacientes que no tuvieron ablación postquirúrgica con I-131.
- Pacientes sin seguimiento del nivel de tiroglobulina.
- Pacientes atendidos en una fecha diferente entre enero de 2006 y enero de 2010.
- Pacientes cuya terapia con I-131 fue administrada con fines terapéuticos y no de ablación post-quirúrgica (ej.: recaída o metástasis conocidas).
- Pacientes con anticuerpos anti-tiroglobulina elevados (> al rango normal de acuerdo al laboratorio) y que se considere están interfiriendo con la evaluación de la tiroglobulina (riesgo de falso negativo).

6.4 Definición operacional de las variables

<i>Nombre</i>	<i>Definición Conceptual</i>	<i>Definición Operacional</i>	<i>Escala de Medición</i>
<i>Antecedentes</i>			
Edad	Edad cronológica del participante en el momento del diagnostico. - Alto riesgo > 44 años	Tiempo registrado en años	Razón
Sexo	Genero del participante	H. Masculino (Hombre) M. Femenino (Mujer)	Nominal
Tipo histológico del cáncer diferenciado de tiroides	Clasificación del cáncer diferenciado de tiroides	1. Cáncer papilar 2. Cáncer folicular	Nominal
Tipo de tiroidectomía y/o vaciamiento ganglionar	Clasificación de la cirugía realizada	1. Tiroidectomía total 2. Tiroidectomía total + vaciamiento central 3. Tiroidectomía total + vaciamiento central + vaciamiento radical modificado de cuello unilateral 4. Tiroidectomía total + vaciamiento central + vaciamiento radical modificado de cuello	Nominal

<i>Nombre</i>	<i>Definición Conceptual</i>	<i>Definición Operacional</i>	<i>Escala de Medición</i>
		bilateral	
Determinantes histopatológicos del riesgo de persistencia/recurrencia			
Subtipo histológico	Variedad celular - Alto riesgo 5 a 8	1. Clásico 2. Folicular 3. Clásico y folicular 4. Oncocítico 5. Células altas 6. Células columnares 7. Células insulares 8. Solida	Nominal
Compromiso peritiroideo	Presencia o ausencia de infiltración peritiroidea microscópica	1. Si 2. No	Nominal
Compromiso capsular	Presencia o ausencia de infiltración de la capsula tiroidea	1. Si 2. No	Nominal
Tamaño del tumor	Dimensión mayor del tumor - Alto riesgo > 40 mm	Medidas en mm	Razón
Invasión tumoral macroscópica	Compromiso tumoral macroscópico de tejidos o estructuras loco-regionales	1. Si 2. No	Nominal
Tejido o estructura infiltrada	Si la respuesta a la pregunta anterior es sí, el compromiso tumoral macroscópico es a:	1. Músculo 2. Tráquea 3. Esófago 4. Tejido adiposo	Nominal
Resección tumoral incompleta	Bordes de sección con presencia de tumor (positivos)	1. Si 2. No	Nominal
Metástasis a distancia conocidas antes del momento de la ablación	Metástasis a órganos o sistemas distantes	1. Si 2. No	Nominal

<i>Nombre</i>	<i>Definición Conceptual</i>	<i>Definición Operacional</i>	<i>Escala de Medición</i>
Órganos o sistemas distantes con metástasis	Si la respuesta a la pregunta anterior es sí, hizo metástasis a:	1. Pulmón 2. Cerebro 3. Hueso	Nominal
Metástasis a ganglios linfáticos	Ganglios con compromiso tumoral (identificados en las piezas del vaciamiento)	1. Sí 2. No	
Ganglios comprometidos	Si la respuesta a la pregunta anterior es sí, los ganglios infiltrados son:	1. Centrales 2. Laterales 3. Centrales y Laterales	Nominal
Pre-ablación			
Tg 1	Tiroglobulina preablación (liberada o estimulada: en condición de hipotiroidismo postquirúrgico sin suplencia hormonal o estimulada con rhTSH). Medición en sangre.	Nivel de Tg en suero registrado en ng/mL	Razón
TSH 1	Nivel de hormona estimulante de tiroides pre-ablación (simultanea a Tg1)	Nivel de TSH en suero registrado en mU/L	Razón
Anticuerpos antitiroglobulina 1	Presencia o ausencia de anticuerpos anti-tiroglobulina simultáneamente con la medición de Tg1	1. Positivos (> al rango normal de laboratorio en U/ml) 2. Negativos	Nominal
Ablación			
Dosis de I-131	Actividad de I-131 administrada en la ablación	Actividad de I-131 en mCi	Razón
Tipo de ablación	Clasificación de la ablación realizada	1. Ablación con TSH liberada por hipotiroidismo postquirúrgico 2. Ablación con	Nominal

<i>Nombre</i>	<i>Definición Conceptual</i>	<i>Definición Operacional</i>	<i>Escala de Medición</i>
		administración de rh-TSH	
Hallazgos del rastreo pos-terapia	Resultados del rastreo corporal 5-8 días después de la dosis terapéutica de I-131	<ol style="list-style-type: none"> 1. Metástasis a ganglios del cuello 2. Metástasis a ganglios mediastinales 3. Metástasis pulmonares 4. Metástasis óseas 5. Metástasis cerebrales 6. Remanente en lecho tiroideo 7. Metástasis pulmonares + ganglios cervicales o mediastinales 8. Sin captación en lecho, focos de retención anormal o metabolismo hepático de hormona radiomarcada. 9. Sin captación en lecho ni focos de retención anormal pero con metabolismo hepático de hormona radiomarcada. 	Nominal
3-6 meses Postablación			
Tg2	<p>Nivel de tiroglobulina suprimida (durante terapia con levotiroxina) en la 2ª medición (3-6 meses post-ablación)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nivel ideal: <0.1 ng/mL - Zona de incertidumbre/aceptable: 0.1-1 ng/mL - Elevada/sospecha de enfermedad persistente: 1.1-2 ng/mL - Enfermedad 	<p>Nivel de Tg en suero registrado en ng/ml</p> <p>Nota: si el nivel es < 0.1 ng/ml (umbral de detección de la prueba), se registra 0.0 ng/ml</p>	Razón

<i>Nombre</i>	<i>Definición Conceptual</i>	<i>Definición Operacional</i>	<i>Escala de Medición</i>
	persistente: > 2 ng/ml		
TSH2	Nivel de hormona estimulante de tiroides post-ablación (simultanea a Tg2) - Adecuado nivel de supresión: <0.1 mU/L - Supresión subóptima: >0.1 mU/L	Nivel de TSH en suero registrado en mU/L	Razón
Anticuerpos antitiroglobulina 2	Presencia o ausencia de anticuerpos anti-Tg (simultaneo a Tg2)	1. Positivos (> al rango normal de laboratorio en U/ml) 2. Negativos	Nominal
6-12 meses postablación			
Tg3	Nivel de tiroglobulina suprimida (durante terapia con levotiroxina) en la 3ª medición (9-12 meses post-ablación) - Nivel ideal: < 0.1 ng/mL - Zona de incertidumbre/aceptable: 0.1-1 ng/mL - Elevada/sospecha de enfermedad persistente: 1.1-2 ng/mL - Enfermedad persistente: > 2 ng/ml	Nivel de Tg en suero registrado en ng/mL Nota: si el nivel es < 0.1 ng/ml (umbral de detección de la prueba), se registra 0.0 ng/ml	Razón
TSH3	Nivel de hormona estimulante de tiroides post-ablación (simultanea a Tg3)	Nivel de TSH en suero registrado en mU/L	Razón

Nombre	Definición Conceptual	Definición Operacional	Escala de Medición
	<ul style="list-style-type: none"> - Adecuado nivel de supresión: <0.1 mU/L - Supresión subóptima: >0.1 mU/L 		
Anticuerpos antitiroglobulina 3	Presencia o ausencia de anticuerpos antitiroglobulina (simultaneo a Tg3)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Positivos (> al rango normal de laboratorio en U/ml) 2. Negativos 	Nominal
Tg liberada/estimulada al final del 1er año (Tg 4)	Se realizó la medición de Tg liberada (suspendida la terapia con levotiroxina) o estimulada (Tg4) con rhTSH 1 año post-ablación:	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sí 2. No 	Nominal
Tg4	<p>Si se realizó la medición, el nivel de tiroglobulina liberada/estimulada es:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nivel normal: <1ng/ml - Nivel indeterminado: 1-2ng/ml - Nivel de sospecha de persistencia/recurrencia: 2.1-5ng/ml - Nivel de recaída bioquímica: >5 ng/ml 	Nivel de Tg en suero registrado en ng/ml	Razón
TSH4	<p>Si se realizó la medición de Tg 4, el nivel de la Hormona estimulante de tiroides liberada/estimulada (simultanea a Tg 4) es:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Adecuado nivel 	Nivel de TSH en suero registrado en mU/L	Razón

<i>Nombre</i>	<i>Definición Conceptual</i>	<i>Definición Operacional</i>	<i>Escala de Medición</i>
	de liberación: >30mU/L - Liberación subóptima: <30mU/L		
Anticuerpos antitiroglobulina 4	Si se realizó la medición de Tg 4, hay presencia o ausencia de anticuerpos antitiroglobulina (simultáneo a Tg 4)	1. Positivos (> al rango normal de laboratorio en U/ml) 2. Negativos	Nominal
Radiografía de tórax	Se realizó radiografía de tórax en el seguimiento del 1er año	1. Sí 2. No	Nominal
Hallazgos de la radiografía de tórax	Si se realizó la radiografía de tórax, sus hallazgos fueron sugestivos o no de compromiso metastásico.	1. Normales o no sugestivos de compromiso metastásico 2. Nódulos o masa(s) pulmonar(es) sugestivas de compromiso metastásico	Nominal
Realización de rastreo corporal diagnóstico	Realización de rastreo corporal con I-131 en el primer año	1. Si 2. No	Nominal
Hallazgos del rastreo corporal	Si se realizó, se registran los hallazgos del rastreo corporal total diagnóstico	1. Normales 2. Metástasis a ganglios en cuello 3. Metástasis a ganglios mediastinales 4. Metástasis pulmonares 5. Metástasis a ganglios y pulmones 6. Metástasis óseas 7. Metástasis cerebrales 8. Recurrencia/persistencia en lecho	Nominal
Ecografía de cuello	Se realizó ecografía de cuello en el seguimiento del 1er año	1. Sí 2. No	Nominal
Hallazgos de la	Si se realizó la	1. Normales o no	Nominal

<i>Nombre</i>	<i>Definición Conceptual</i>	<i>Definición Operacional</i>	<i>Escala de Medición</i>
ecografía de cuello	ecografía, se registra si los hallazgos fueron sugestivos o no de recurrencia/persistencia locoregional	sugestivos de recurrencia/persistencia locoregional 2. Masa en lecho tiroideo 3. Adenopatía(s) sospechosa(s) de malignidad	
Confirmación histológica (Biopsia)	Se realizo biopsia (ACAF o excisional) de hallazgos sospechosos en las imágenes o el examen físico	1. Sí 2. No	Nominal
Resultado de la patología	Si se realizo biopsia, se registra si los resultados de la patología fueron o no consistentes con tejido tumoral.	1. Normal (sin tejido neoplasico) 2. Anormal (con tejido neoplasico)	Nominal
Se realizaron estudios de extensión	Se realizaron estudios de extensión como TAC, RNM, Rastreo con 99mTc-Sestamibi o PET/CT	1. Sí 2. No	Nominal
Hallazgos de los estudios de extensión	Si se realizaron, sus hallazgos (de uno o varios) son o no sospechosos de recurrencia/persistencia	1. Uno o varios compatibles con enfermedad recurrente/persistente loco-regional 2. Uno o varios compatibles con enfermedad recurrente/persistente a distancia 3. Uno o varios compatibles con enfermedad recurrente/persistente loco-regional y a distancia 4. Negativos	Nominal
Persistencia/recurrencia de cáncer en el 1er año tras la ablación	Presencia o ausencia de enfermedad persistente/recurrente definida por: - Tg3 > 2 ng/ml - Tg4 > 5 ng/ml	1. Si 2. No	Nominal

<i>Nombre</i>	<i>Definición Conceptual</i>	<i>Definición Operacional</i>	<i>Escala de Medición</i>
	➤ Con o sin confirmación histopatológica		
Tipo de recurrencia/persistencia	Clasificación de la recurrencia	<ol style="list-style-type: none"> 1. Loco-regional 2. Metástasis a distancia 3. Loco-regional y a distancia 4. Bioquímica o enfermedad microscópica (Tg elevada sin identificación topográfica de la enfermedad: histopatológica o imagenológica) 	Nominal

6.5 *Materiales y métodos*

Para la realización del estudio, se revisaron las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides quienes recibieron terapia de ablación postquirúrgica con I-131 entre enero de 2006 y enero de 2010, por el Departamento de Medicina Nuclear e Imágenes Moleculares de la FCI-IC. El autor diseñó un formato único para la recolección de datos, con el cual se hizo una "prueba piloto" en 20 casos y así se logró ajustar el instrumento para obtener información uniforme y útil. Dicho instrumento contó con 44 campos correspondientes a las variables a estudiar (Anexo 1). Los datos fueron capturados de la historia clínica electrónica y del archivo físico (Registros Médicos).

6.6 *Plan de análisis de los resultados*

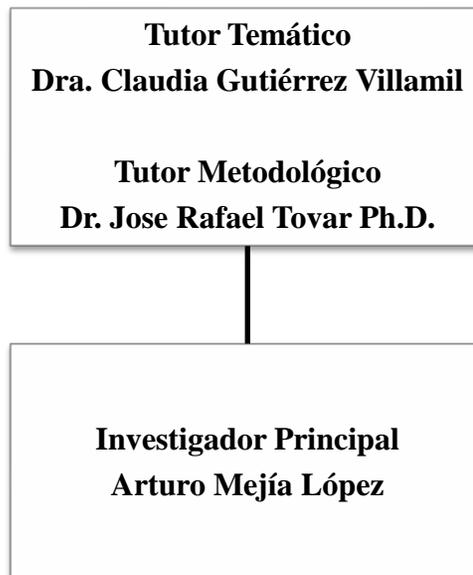
Se realizaron pruebas de Shapiro y Wilks y un análisis de histogramas para evaluar el ajuste de los datos cuantitativos (valores de Tg) a la distribución normal de probabilidades. Dado que las pruebas de bondad de ajuste permitieron rechazar la hipótesis de normalidad, se decidió utilizar métodos no paramétricos para el análisis de datos. Se hizo un análisis de correlaciones de Spearman para establecer la relación entre los niveles de Tg pre-post ablación. Utilizando pruebas U de Mann Withney, se estableció la significancia estadística de las diferencias en los niveles de Tg pre-ablación y tres a seis meses post-ablación para individuos con persistencia y sin persistencia. Para establecer diferencias de los niveles de Tg entre las diferentes evaluaciones de

seguimiento (pre, post tres a seis meses y post nueve a doce meses) se utilizó la prueba W de Wilcoxon. Las relaciones entre variables categóricas fueron estudiadas utilizando la prueba Chi cuadrado en los casos en que el tamaño de muestra lo permitía, de lo contrario se calculó la prueba exacta de Fisher. Todos los análisis se realizaron considerando un nivel de significancia estadística del 95% (error alfa menor o igual al 5%) y con la ayuda del programa SPSS versión 20 para Windows.

6.7 Aspectos éticos

Para la realización de este trabajo el autor se acogió a las normas de buenas prácticas clínicas. Por tratarse de un estudio sin intervención directa o indirecta sobre los pacientes, se considera que no afecta su seguridad. Se contó con aprobación del protocolo por la Universidad del Rosario y la Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología (Comité de ética en investigación clínica y Comité de investigaciones).

VII. Organigrama



VIII. Cronograma

ACTIVIDADES	FASE 0 Abr-Oct 2010	Nov- Dic 2010	Ene-Feb 2011	Mar- Abr 2011	May- Jun 2011	Jul- Ago 2011	Sep- Oct 2011
Revisión bibliográfica	X	X	X	X	X	X	X
Planeación y elaboración del proyecto	X						
Presentación del protocolo de investigación	X						
Aprobación por Comité UR y FCI		X					
Revisión de Historias clínicas y aplicación del instrumento			X	X			
Construcción de la base datos			X	X	X		
Codificación, tabulación y análisis de datos				X	X	X	
Redacción y revisión del informe final						X	X
Presentación de resultados y publicación						X	X

IX. Recursos

Recursos humanos: un investigador, un tutor temático y un tutor metodológico.

Recursos físicos: formato único para la recolección de datos.

Recursos tecnológicos: software estadístico SPSS.

X. Presupuesto

Copias del formato único de recolección de datos: \$200.000.00

XI. Resultados

Se revisaron un total de 314 historias clínicas, de las cuales debieron ser excluidas (de acuerdo a la primera causa que se detectó en la revisión sistemática de los criterios de inclusión y exclusión) 40 por no tener registro de la Tg pre-ablación, 36 por presencia de anticuerpos anti-tiroglobulina, 40 por administración de la dosis de I-131 con intensidad terapéutica para manejo de recaídas o metástasis, 32 por seguimiento incompleto durante el primer año post-ablación y 68 por no tener seguimiento en la FCI-IC tras la ablación.

Un total de 91 pacientes fueron incluidos en el estudio, 74 eran mujeres (81,3%) y 17 hombres (18,7%), con edades entre 12 a 86 años (media 47,5 años y mediana 50 años); todos los pacientes incluidos correspondieron a casos de cáncer diferenciado de tiroides del tipo histológico papilar. A 5 pacientes (5,5%) se les practicó tiroidectomía total, a 64 (70,3%) tiroidectomía total más vaciamiento central, a 20 (22%) tiroidectomía total más vaciamiento central y radical modificado de cuello unilateral, y a 2 (2,2%) tiroidectomía total más vaciamiento central y radical modificado de cuello bilateral.

11.1 Predictores clínicopatológicos de recurrencia/persistencia de la enfermedad

En cuanto a los determinantes del riesgo de progresión se encontró que 57 pacientes (62,6%) tenían más de 44 años, 68 (74,7%) un subtipo histológico de bajo riesgo (clásico 36 [39,6%], folicular 19 [20,9%], clásico y folicular 13 [14,3%]) y 23 (25,3%) un subtipo de alto riesgo (células altas 20 [22%], células insulares 1 [1,1%] y sólida 2 [2,2%]).

Existió compromiso peritiroideo en 44 pacientes (48,4%), capsular en 56 (61,5%) e invasión tumoral macroscópica en 7 (7,7%), de los cuales la invasión fue al músculo en 3 casos, a la tráquea en otros 3 y al tejido adiposo en el restante. Los bordes de sección estaban infiltrados por tumor en 18 (19,8%) de los casos y había compromiso de ganglios linfáticos en 57 pacientes (62,6%), de los cuales 37 (65%) afectaban exclusivamente los centrales, 2 (3,5%) los laterales y 18 (31,5%) tanto los centrales como los laterales. En la tabla 1 se pueden observar las frecuencias de los predictores clínicopatológicos en relación con el estado de la enfermedad al final del estudio.

Tabla 1. Características clínicopatológicas de los pacientes en los grupos con y sin progresión de la enfermedad

Características clínicopatológicas		Persistencia/Recurrencia			
		Si		No	
		Pacientes	%	Pacientes	%
Sexo	Femenino	13	17,6%	61	82,4%
	Masculino	7	41,2%	10	58,8%
Edad (años) ^o	< 45	7	20,6%	27	79,4%
	≥ 45	13	22,8%	44	77,2%
Subtipo histológico	Clásico	3	8,3%	33	91,7%
	Folicular	5	26,3%	14	73,7%
	Clásico y folicular	3	23,1%	10	76,9%
	Célula alta	9	45,0%	11	55,0%
	Células insulares	0	,0%	1	100,0%
	Solido	0	,0%	2	100,0%
Compromiso peritiroideo	Si	14	31,8%	30	68,2%
	No	6	12,8%	41	87,2%
Compromiso capsular	Si	15	26,8%	41	73,2%
	No	5	14,3%	30	85,7%
Tamaño (mm)	< 40	16	20,0%	64	80,0%
	≥ 40	4	36,4%	7	63,6%
Invasión macroscópica	Si	5	71,4%	2	28,6%
	No	15	17,9%	69	82,1%
Bordes de sección comprometidos	Si	5	27,8%	13	72,2%
	No	15	20,5%	58	79,5%
Compromiso ganglionar	Si	18	31,6%	39	68,4%
	No	2	5,9%	32	94,1%
Grupo ganglionar comprometido	Central	8	21,6%	29	78,4%
	Lateral	1	50,0%	1	50,0%
	Central y lateral	9	50,0%	9	50,0%

^o Edad en el momento del diagnóstico.

De acuerdo a la información contenida en la Tabla 1, se puede observar que los hombres, a diferencia de las mujeres, presentaron persistencia/recurrencia en cerca de la mitad de los casos, mientras que respecto a la edad esta diferencia fue tan solo discretamente superior a favor de los mayores de 45 años. En el caso de los subtipos histológicos, aproximadamente uno de cada dos pacientes con célula alta (alto riesgo) presentó recurrencia/persistencia, y llamó la atención que un número importante de casos de progresión ocurrieron en las variantes de bajo riesgo folicular y mixta (cerca de uno de cada cuatro pacientes), siendo algo mayor en la primera. Por otro lado,

la frecuencia de recurrencia/persistencia fue muy alta en los casos de invasión macroscópica, y alta en los casos de compromiso peritiroideo y ganglionar. En presencia de los determinantes patológicos restantes, la diferencia a favor de progresión más frecuente fue inferior.

11.2 Condiciones bioquímicas previas a la ablación

La Tg pre-ablación (Tg1) se encontró entre 0,1 a 3000 ng/mL (media 105,5 y mediana 5,14 ng/mL), cuantificada en todos los casos en el contexto de TSH > 30 mU/L (media 76,7 y mediana 62 mU/L). Solo se incluyó un paciente en el que los anticuerpos anti-tiroglobulina eran discretamente positivos en la etapa pre-ablación al no considerar que interfirieran con la medición de la Tg1 y que además fueron negativos a en las mediciones post-ablación, siendo confiables los niveles de Tg correspondientes.

11.3 Ablación

Se realizó la ablación con TSH liberada por el hipotiroidismo postquirúrgico en todos los casos y la dosis administrada de yodo radiactivo I-131 fue de 50 a 220 mCi (media 151,2 y mediana 150 mCi), lo que refleja el empleo de dosis altas en la mayoría de los casos (ver tabla 2).

Tabla 2. Dosis de I-131 empleadas en la ablación

Dosis I-131 (mCi)	Pacientes	%
< 50,0000	0	0,0%
50,0000 - 99,9999	2	2,2%
100,0000 - 149,9999	7	7,7%
>= 150,0000	82	90,1%

11.3.1 Rastreo corporal total post-terapia ablativa con I-131

El rastreo post-terapia mostro captación exclusiva por el remanente tiroideo en 61 pacientes (67%), metástasis a ganglios en cuello en 6 (6,6%), a ganglios mediastinales en 13 (14,3%), metastasis pulmonares en 2 (2,2%), a ganglios y metastasis pulmonares –cervicales o mediastinales- en 2 (2,2%), a hueso en 1 (1,1%), y solo metabolismo hepático de hormona radiomarcada sin captación en lecho tiroideo ni focos de retención anormal en 6 (6,6%). Sus hallazgos en relación con la recurrencia/persistencia se pueden ver en la tabla 3.

Tabla 3. Hallazgos del rastreo post-ablación en los pacientes con y sin progresión de la enfermedad

Hallazgos	Persistencia/Recurrencia			
	Si		No	
	Pacientes	%	Pacientes	%
Metástasis a ganglios en cuello	1	16,7%	5	83,3%
Metástasis a ganglios mediastinales	3	23,1%	10	76,9%
Metástasis pulmonares	2	100,0%	0	0,0%
Metástasis óseas	1	100,0%	0	0,0%
Remanente en lecho tiroideo	10	16,4%	51	83,6%
Metástasis pulmonares y a ganglios cervicales o mediastinales	2	100,0%	0	0,0%
Únicamente metabolismo hepático de hormona radiomarcada	1	16,7%	5	83,3%

En esta tabla se observa que todos los pacientes en quienes se identificaron metástasis pulmonares (con o sin compromiso ganglionar asociado) y óseas, presentaron persistencia de la enfermedad al final del primer año. Por otro lado, el porcentaje de pacientes con persistencia/recurrencia fue casi el mismo en los casos en el que los hallazgos correspondieron a remanente en el lecho, captación en ganglios cervicales o únicamente metabolismo de hormona radiomarcada (*pool* hepático), mientras que fue mayor en el caso de captación en ganglios mediastinales, en el que casi uno de cada cuatro pacientes presentó persistencia/recurrencia.

11.4 Seguimiento post-ablación

11.4.1 Control bioquímico

En el primer control bioquímico tras la ablación (3-6 meses) los anticuerpos anti-tiroglobulina en un paciente se hicieron positivos, y continuaron siéndolo en el 2º control bioquímico (9-12 meses); otro paciente presentó positivización en este último periodo. Las mediciones bajo supresión/supresión de la 1ª Tg post-ablación (Tg2) se encontraron entre < 0,1 (no detectable; por debajo del nivel de sensibilidad de la prueba) y 462 ng/mL (media 9,9 y mediana 0,3 ng/mL) y de la 2ª Tg post-ablación (Tg3) entre <0,1 y 586 ng/mL (media 12,8 y mediana 0,1 ng/mL). Solo a 4 pacientes (4,4%) se les realizó medición de Tg liberada/estimulada al final del primer año y todas fueron menores a 1 ng/mL (rango normal).

11.4.2 Evaluación imagenológica e histológica

Respecto a los estudios imagenológicos de seguimiento, se realizó radiografía de tórax a 76 pacientes (83,5%), en 74 (97,4%) se identificaron hallazgos considerados normales o no sugestivos de compromiso metastásico y en 2 (2,6%) nódulos de probable origen metastásico. Se hizo rastreo diagnóstico con I-131 en 6 pacientes (6,6%), siendo los hallazgos normales en todos los casos. Se practicó ecografía del cuello en 60 casos (65,9%), de las cuales 51 (85%) fueron normales o no sugestivas de recaída/persistencia locoregional, 8 (13,3%) identificaron adenopatías sospechosas de malignidad y 1 (1,7%) tejido tumoral residual en el lecho. Estos 9 pacientes fueron llevados a confirmación histológica –biopsia-, más uno adicional por adenomegalia identificada al examen físico, de las cuales 6 (60%) fueron normales (sin tejido neoplásico) y 4 (40%) anormales (con tejido tiroideo neoplásico).

Se realizaron estudios de extensión adicionales (TAC, RNM, Rastreo con ^{99m}Tc-Sestamibi o PET/CT) en 13 pacientes (14,3%), de los cuales en 4 (30,8%) casos uno o varios de estos exámenes fueron compatibles con enfermedad recurrente/persistente a distancia y en 9 (69,2%) estas evaluaciones fueron negativas para enfermedad recurrente/persistente.

11.5 Estado de la enfermedad al final del estudio

Se presentó persistencia/recurrencia de la enfermedad para el final del período de seguimiento (un año tras la ablación) en 20 pacientes (22%), de las cuales 3 (15%) correspondieron a persistencia/recurrencia locoregional, 7 (35%) a metástasis a distancia, 3 (15%) a persistencia/recurrencia locoregional y a distancia, y 7 (35%) a evidencia bioquímica o enfermedad microscópica (únicamente Tg elevada).

11.6 Análisis pre – post de la Tiroglobulina

Ya descritas las características de los pacientes y los resultados generales, a continuación se profundiza en el análisis de la tiroglobulina.

11.6.1 Análisis con el grupo completo

En la tabla 4 y la figura 1 se presenta la estadística descriptiva de los niveles de Tg por momentos en el grupo completo.

Tabla 4. Distribución Pre – Post de la tiroglobulina^a

Grupo	Estadístico descriptivo	Tg1 ^b	Tg2 ^c	Tg3 ^d
Grupo Completo n = 91	Mediana	5,1400	,30000	,10000
	Mínimo	,10	,000	,000
	Máximo	3000,00	462,000	586,000
Con persistencia/recurrencia n = 20	Mediana	97,2500	12,50000	9,95000
	Mínimo	2,70	,100	2,100
	Máximo	3000,00	462,00	586,000
Sin persistencia/recurrencia n = 71	Mediana	3,1800	,20000	,10000
	Mínimo	,10	,000	,000
	Máximo	304,00	21,000	1,460

a. Valores en ng/mL, b. Tg pre-ablación, c. Tg post-ablación 3 – 6 meses, d. Tg post-ablación 9 – 12 meses

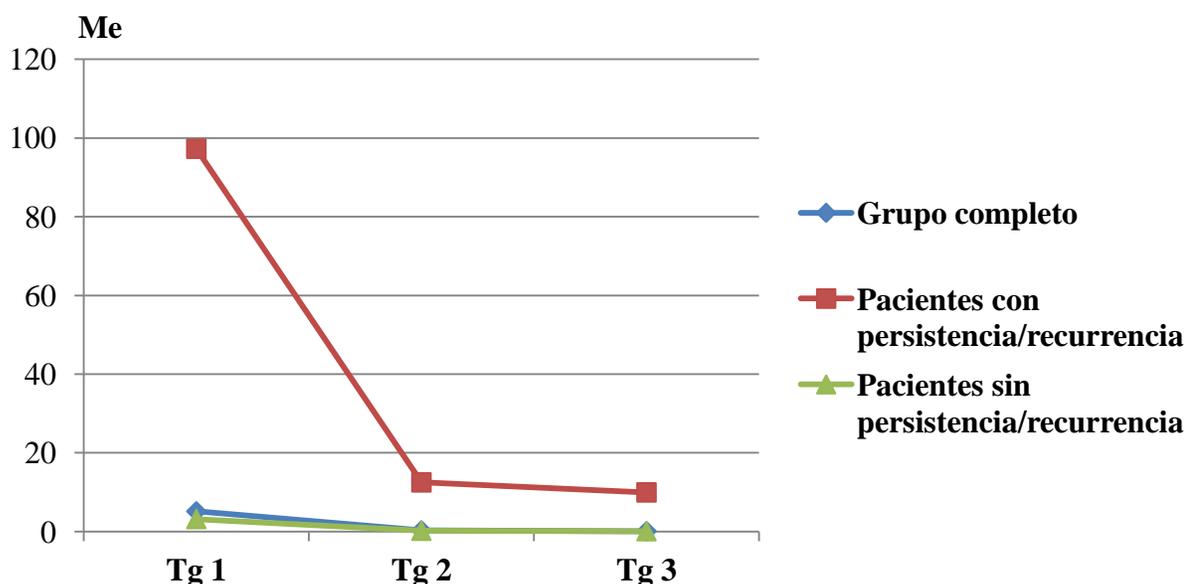


Figura 1. Medianas de la tiroglobulina* en el tiempo^o.

* Valores en ng/mL. ^o Tg1 = Tg pre-ablación; Tg2 = Tg post-ablación 3 - 6 meses; Tg3 = Tg post-ablación 9 - 12 meses.

11.6.1.1 Análisis de la tiroglobulina por momentos

En el grupo completo es evidente que los niveles de Tg1 fueron mayores a los obtenidos tras la ablación (Tg2 y Tg3), y estos últimos aunque similares, mostraron disminución progresiva a pesar del amplio rango de los datos de Tg en todos los momentos (ver tabla 4 y figura 1).

Al realizar la prueba de Wilcoxon para establecer diferencias entre los momentos, se encontró que la distribución de los datos fue significativamente diferente entre la Tg1 y la Tg2 ($p = 0,000$), y entre la Tg1 y la Tg3 ($p = 0,000$), pero no entre la Tg2 y la Tg3 ($p = 0,062$). A pesar de que entre estas últimas no existió diferencia estadísticamente significativa al nivel establecido ($p < 0,05$), hubo tendencia a una distribución diferente.

11.6.1.1.1 En pacientes con persistencia/recurrencia

En el grupo de pacientes con persistencia/recurrencia los niveles de Tg en todos los momentos fueron considerablemente elevados y con amplios rangos, y aunque siguieron un comportamiento similar al grupo completo los valores promedio de Tg1 fueron mucho mayores, con un descenso grande tras la ablación y menor entre los momentos post-ablación. Llama la atención el comportamiento de los mínimos y máximos, pues disminuyen entre la Tg1 y la Tg2, pero aumentan entre la Tg2 y la Tg3 (ver tabla 4 y figura 1).

Con la prueba de Wilcoxon también se estableció que la distribución de los datos entre los momentos fue significativamente diferente entre la Tg1 y la Tg2 ($p = 0,000$), y entre la Tg1 y la Tg3 ($p = 0,000$), pero no entre la Tg2 y la Tg3 ($p = 0,212$).

11.6.1.1.2 En pacientes sin persistencia/recurrencia

En el grupo de pacientes sin persistencia/recurrencia los niveles de Tg en todos los momentos fueron considerablemente menores a pesar de los amplios rangos, y su gran descenso tras la ablación continuó entre los momentos post-ablación. Llama la atención que los mínimos y máximos de la Tg disminuyen en forma continua entre los diferentes momentos, a diferencia de lo documentado en el otro grupo (ver tabla 4 y figura 1).

Gracias a la prueba de Wilcoxon se demostró que la distribución de los datos entre la Tg1 y la Tg2, la Tg2 y la Tg3, y la Tg1 y la Tg3, fue significativamente diferente (todas $p = 0,000$).

11.6.1.2 Análisis de la tiroglobulina entre grupos

En el grupo de pacientes que presento recurrencia/persistencia se hallaron niveles mucho más altos de Tg1, situación que continuó para Tg2 y Tg3 a pesar del gran descenso en los niveles como efecto de la administración del yodo radiactivo (ver tabla 4 y figura 1).

Al realizar la prueba U de Mann-Whitney para establecer diferencias entre los grupos, se encontró que la distribución de los datos de Tg1, Tg2 y Tg3, fue significativamente diferente entre el grupo de pacientes que presento recurrencia/persistencia de la enfermedad y el grupo que no la presento (todas $p = 0,000$).

11.6.2 Identificación de valores atípicos

Debido a los amplios rangos en la distribución de los datos de la Tg1 y a causa de la presencia de algunos casos en los que sus niveles superaban por mucho a los de la gran mayoría de los pacientes, y considerando que estos podían alterar los resultados, se procedió a identificar²⁹ y excluir los valores atípicos (*outliers*) y seguidamente se repitió el análisis.

Para los pacientes con persistencia/recurrencia de la enfermedad:

- Limite superior que define valores atípicos (valor x): $x > 1,5 \times (Q3-Q1) + Q3 \rightarrow 1,5 \times (491,7 - 24,8) + 491,7 = 1192,0$
- Limite superior que define valores atípicos extremos (valor x): $x > 3 \times (Q3-Q1) + Q3 \rightarrow 3 \times (491,7 - 24,8) + 491,7 = 1892,4$

Solo dos casos superaron el umbral de valores atípicos de Tg1, casos que también superaron el umbral de valores atípicos extremos: uno con 2474 ng/mL y el otro con 3000 ng/mL.

Para los pacientes sin persistencia/recurrencia de la enfermedad:

- Limite superior que define valores atípicos (valor x): $x > 1,5 \times (Q3-Q1) + Q3 \rightarrow 1,5 \times (11 - 0,67) + 11 = 26,49$
- Limite superior que define valores atípicos extremos (valor x): $x > 3 \times (Q3-Q1) + Q3 \rightarrow 3 \times (11 - 0,67) + 11 = 41,99$

Cuatro casos superaron el umbral de valores atípicos de Tg1, uno de ellos con 27 ng/mL (atípico) y los tres restantes con 139, 184 y 304 ng/mL, que superaron también el umbral de valores atípicos extremos.

11.6.3 Análisis del grupo reducido (sin valores atípicos)

Excluidos los casos con valores atípicos de Tg1 en los dos grupos, se realizo nuevamente el análisis de los resultados (ver tabla 5 y figura 2).

Tabla 5. Distribución pre - post de la tiroglobulina (sin valores atípicos)^a

Grupo reducido n = 85		Tg 1 ^b	Tg2 ^c	Tg3 ^d
Mediana		3,5000	0,30000	0,10000
Mínimo		0,10	0,000	0,000
Máximo		672,00	101,000	220,000
Persistencia/Recurrencia				
Si n = 18	Mediana	70,7500	10,45000	8,50000
	Mínimo	2,70	,100	2,100
	Máximo	672,00	101,000	220,000
No n = 67	Mediana	3,1000	,20000	,10000
	Mínimo	,10	,000	,000
	Máximo	24,00	16,600	1,460

a. Valores en ng/mL

b. Tiroglobulina pre-ablación

c. Tiroglobulina post-ablación 3 - 6 meses

d. Tiroglobulina post-ablación 9 - 12 meses

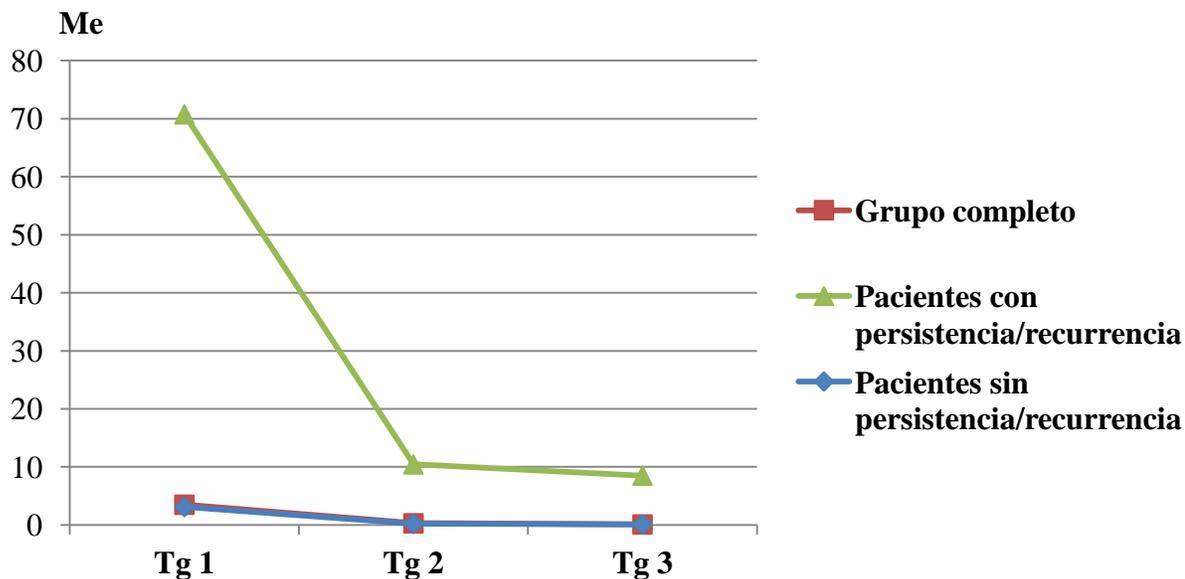


Figura 2. Medianas de la tiroglobulina* en el tiempo^o para el grupo sin valores atípicos.

* Valores en ng/mL. ^o Tg1 = Tg pre-ablación; Tg2 = Tg post-ablación 3 - 6 meses; Tg3 = Tg post-ablación 9 - 12 meses

11.6.3.1 Análisis de la tiroglobulina por momentos

En el grupo reducido los niveles de Tg1 fueron mayores a los obtenidos tras la ablación, y los del primer semestre post-ablación mayores a los del segundo semestre; con la exclusión de los

casos atípicos la dispersión de los datos cambio considerablemente debido a que cinco de los seis valores atípicos de Tg eran valores atípicos extremos, y como reflejo de esto algunos estadísticos descriptivos cambiaron de forma considerable (ver tabla 5 y figura 2).

Al emplear la prueba de Wilcoxon para establecer diferencias entre los momentos se encontró que la distribución de los datos fue significativamente diferente entre la Tg1 y la Tg2 ($p = 0,000$), entre la Tg2 y la Tg3 ($p = 0,037$), y entre la Tg1 y la Tg3 ($p = 0,000$). Es así que la tendencia observada en el grupo completo entre Tg2 y Tg3 se hizo estadísticamente significativa, aunque con discreta menor fuerza.

11.6.3.1.1 En pacientes con persistencia/recurrencia

En este grupo de pacientes los niveles de Tg en todos los momentos continuaron siendo considerablemente elevados y siguieron un comportamiento similar a su homólogo del grupo completo, con importante disminución tras la ablación pero mínima entre Tg2 y Tg3. Llamó la atención que también persistió el comportamiento de los mínimos y máximos de su homólogo, con disminución entre la Tg1 y la Tg2, y aumento entre la Tg2 y la Tg3 (ver tabla 5 y figura 2). Es importante mencionar que los valores máximos de Tg en todos los momentos correspondieron al mismo paciente, mientras que los mínimos correspondieron a pacientes diferentes.

Al realizar la prueba de Wilcoxon se confirmó que la distribución de los datos entre los momentos fue significativamente diferente entre la Tg1 y la Tg2 ($p = 0,000$), y entre la Tg1 y la Tg3 ($p = 0,000$), pero no entre la Tg2 y la Tg3 ($p = 0,554$).

11.6.3.1.2 En pacientes sin persistencia/recurrencia

En este grupo los niveles de Tg en todos los momentos fueron considerablemente bajos y su descenso tras la ablación importante y progresivo entre todos los momentos, tal y como se describió en su homólogo del grupo completo. A diferencia de su contraparte, los mínimos y máximos de la Tg disminuyeron en forma continua (ver tabla 5 y figura 2).

Con la prueba de Wilcoxon se encontró que la distribución de los datos entre la Tg1 y la Tg2, la Tg2 y la Tg3, y la Tg1 y la Tg3, fue significativamente diferente (todas $p = 0,000$).

11.6.3.2 *Análisis de la tiroglobulina entre grupos*

En el grupo de pacientes con recurrencia/persistencia se observaron niveles mayores tanto de Tg1, como de Tg2 y Tg3, a pesar de la disminución debida al proceso de ablación. Es importante mencionar que los rangos de Tg para cada momento fueron mucho más estrechos en el otro grupo (ver tabla 5 y figura 2).

A través de la prueba U de Mann-Whitney se encontró que la distribución de los datos de Tg1, Tg2 y Tg3, fue significativamente diferente entre el grupo de pacientes con recurrencia/persistencia y el grupo sin recurrencia/persistencia (todas $p = 0,000$).

11.6.4 *Análisis de grupos seleccionados/representativos (sin atípicos)*

Debido a la superposición en la distribución de algunos datos de Tg1 en los grupos con y sin persistencia/recurrencia, se considero valiosa la identificación de valores no compartidos en el grupo reducido (sin valores atípicos) y conformar así dos grupos adicionales que no comparten valores de Tg1 con el otro grupo, uno de individuos con enfermedad persistente y otro de individuos sin progresión. Los grupos conformados y sus valores de Tg de corte son:

- $0,1 \text{ ng/mL} \leq \text{nivel de Tg1 exclusivo de los pacientes sin persistencia/recurrencia} < 2,70 \text{ ng/mL}$
- $24 \text{ ng/mL} < \text{nivel de Tg1 exclusivo de los pacientes con persistencia/recurrencia} \leq 672 \text{ ng/mL}$

Se obtuvieron así, dos nuevos grupos de sujetos, uno con 14 casos de recurrencia/persistencia y otro de 32 que no la presentaron. A continuación se muestran los resultados obtenidos con estos dos nuevos grupos.

Se puede decir entonces que dada la recurrencia/persistencia de la enfermedad, la probabilidad estimada de tener niveles Tg pre-ablación mayores a 24 ng/mL es de 0.77. Por otro lado, cuando un individuo no presenta recurrencia/persistencia, la probabilidad estimada de tener Tg pre-ablación menor a 2,7 ng/mL es aproximadamente de 0.48. Lo expuesto permite decir que con el empleo de ciertos umbrales, la Tg inicial puede tener una mayor capacidad para identificar casos de persistencia/recurrencia o de control de la enfermedad.

11.6.4.1 Características de los pacientes de los grupos seleccionados/representativos

En el grupo con persistencia/recurrencia los pacientes tenían edades entre 12 y 86 años (media 50 años; 8 [57,1%] eran mayores de 44 años), 11 (78,6%) eran mujeres, 7 (50%) habían sido tratados con tiroidectomía total más vaciamiento central, 5 (35,7%) con tiroidectomía total más vaciamiento central y radical modificado de cuello unilateral y 2 (14,3%) con tiroidectomía total más vaciamiento central y radical modificado de cuello bilateral. En cuanto al subtipo histológico, 6 (42,9%) eran de célula alta, 4 (28,6%) foliculares, 3 (21,4%) clásicos y 1 (7,1%) clásico y folicular; el tamaño del tumor fue ≥ 40 mm en 4 (28,6%), existía compromiso peritiroideo en 10 (71,4%), capsular en 10 (71,4%), invasión macroscópica en 4 (28,6%), compromiso de los bordes de sección en 5 (35,7%), de ganglios linfáticos en 13 (92,9%), y de ellos el compromiso era de los centrales en 6 (46,2%) y de los centrales y laterales en 7 (53,8%). Recibieron entre 130 y 172 mCi (media 154 mCi) de I-131 como dosis de ablación y se calificó la recaída/persistencia de la enfermedad al final del primer año como locorregional en 3 (21,4%), metástasis a distancia en 4 (28,6%), loco-regional y a distancia en 3 (21,4%) y bioquímica o enfermedad microscópica en 4 (28,6%).

En el grupo sin persistencia/recurrencia los pacientes tenían edades entre 21 y 71 años (media 47 años; 21 [65,6%] eran mayores de 44 años), 30 (93,8%) eran mujeres, 28 (87,5%) habían sido tratados con tiroidectomía total más vaciamiento central, 4 (12,5%) además con vaciamiento radical modificado de cuello unilateral y ninguno con vaciamiento bilateral adicional. En cuanto al subtipo histológico, 13 (40,6%) eran clásicos, 6 (18,8%) foliculares, 6 (18,8%) mixtos, 6 (18,8%) de célula alta y 1 (3,1%) solido; el tamaño del tumor fue ≥ 40 mm en 1 (3,1%), existió compromiso peritiroideo en 10 (31,2%), capsular en 16 (50%), de los bordes de sección en 2 (6,2%), de ganglios linfáticos en 19 (59,4%), y de ellos el compromiso era de los centrales en 15 (78,9%) y de los centrales y laterales en 4 (21,1%). No hubo pacientes con invasión macroscópica y la dosis de I-131 que recibieron para la ablación se encontró entre 50 y 220 mCi (media 150 mCi).

En la tabla 6 se puede observar que las características clínicopatológicas reconocidas como predictores de progresión de la enfermedad^{6,7,8} y que presentaron relación consistente y estadísticamente significativa con recurrencia/persistencia en los grupos seleccionados/representativos, fueron el compromiso peritiroideo, de los bordes de sección, de

los ganglios linfáticos, el tamaño tumoral > 40 mm, y la invasión macroscópica, este último el más significativo.

Tabla 6. Razón de oportunidades (OR) y significancia estadística de las características clinicopatológicas en los grupos seleccionados/representativos.

Característica clinicopatológica	Persistencia/Recurrencia			
	Odds Ratio	IC 95	χ^2 de Pearson	Valor P
Sexo masculino	4,091	,601 – 27,846	2,316	,128
Edad \geq 45*	1,432	,396 – 5,178	,301	,583
Subtipo histológico de alto riesgo	2,679	,694 – 10,334	2,115	,146
Compromiso peritiroideo	5,500	1,384 – 21,853	6,398	,011
Compromiso capsular	2,500	,648 – 9,651	1,820	,177
Tamaño \geq 40 mm	12,400	1,238 – 124,215	6,509	,011
Invasión macroscópica	4,200	2,445 – 7,214	10,014	,002
Bordes de sección comprometidos	8,333	1,376 – 50,468	6,553	,010
Compromiso ganglionar	8,895	1,033 – 76,576	5,157	,023

* Edad en el momento del diagnóstico

Si se trasladan estos resultados obtenidos del análisis de los grupos seleccionados/representativos (ver tabla 6) a los cuatro pacientes que presentaron progresión pero que quedaron fuera de estos grupos por tener niveles de Tg1 en el rango de valores compartidos (casos con Tg1 de 2,7 - 9,96 - 10,9 - 24 ng/mL), las características que pudieron determinar la progresión de la enfermedad probablemente tuvieron relación con la agresividad del subtipo histológico de alto riesgo (3/4 pacientes con célula alta), representada por la presencia de invasión macroscópica (1/4 pacientes), el compromiso peritiroideo (3/4 pacientes) y el

compromiso de ganglios linfáticos (3/4). A pesar de carecer de consistencia y significancia estadística en este estudio, otras características importantes corresponden a la edad > 44 años (4/4 pacientes) y al compromiso capsular (4/4 pacientes); Es de anotar que en ningún caso se encontraron hallazgos de alto riesgo en el rastreo post-ablación (3 con remanentes y 1 con metabolismo hepático de hormona radiomarcada únicamente), algo que pudo estar en relación con el hecho de que la mayoría (3/4 pacientes) se tipificaron como recurrencia/persistencia bioquímica o microscópica.

11.6.4.2 En pacientes con persistencia/recurrencia

En este grupo de pacientes los niveles de Tg en todos los momentos continuaron caracterizándose por ser considerablemente altos y siguieron el mismo comportamiento que se había descrito en los análisis previos, con gran disminución tras la ablación pero mínima entre Tg2 y Tg3. En cuanto a los mínimos y máximos el hallazgo fue el mismo, disminución inicial y aumento entre la Tg2 y la Tg3 (ver tabla 7 y figura 3). Se recuerda que los valores máximos de Tg en todos los momentos correspondieron al mismo paciente.

Tabla 7. Comparación de la disminución promedio de la tiroglobulina^a entre los diferentes momentos para el grupo sin valores atípicos y los grupos seleccionados/representativos.

Grupo	Estadístico descriptivo	Tg1	Tg2	Tg3	D1 (%)	D2 (%)	D3 (%)
Sin atípicos n = 85	Mediana	3,5	0,3	0,1	91,42	66,66	97,14
Con recurrencia/persistencia n = 18	Mediana	70,75	10,45	8,5	85,22	18,66	87,98
Sin recurrencia/persistencia n = 67	Mediana	3,1	0,2	0,1	93,54	50,00	96,77
Seleccionados/representativos con recurrencia/persistencia n = 14	Mediana	117,5	12,5	9,95	89,40	20,40	91,53
	Mínimo	24,8	1,5	2,6			
	Máximo	672,0	101,0	220,0			
Seleccionados/representativos sin recurrencia/persistencia n = 32	Mediana	0,59	0,10	0,05	83,05	50,00	91,52
	Mínimo	0,10	0,00	0,00			
	Máximo	2,6	16,6	0,84			

a. Valores en ng/mL, b. Mediana de la Tg pre-ablación, c. Mediana de la Tg post-ablación 3-6 meses, d. Mediana de la Tg post-ablación 9-12 meses, e. Índice de disminución entre Tg1 y Tg2, f. Índice de disminución entre Tg2 y Tg3, g. Índice de disminución entre Tg1 y Tg3; Mediana (Me), Mínimo (Min), Máximo (Max).

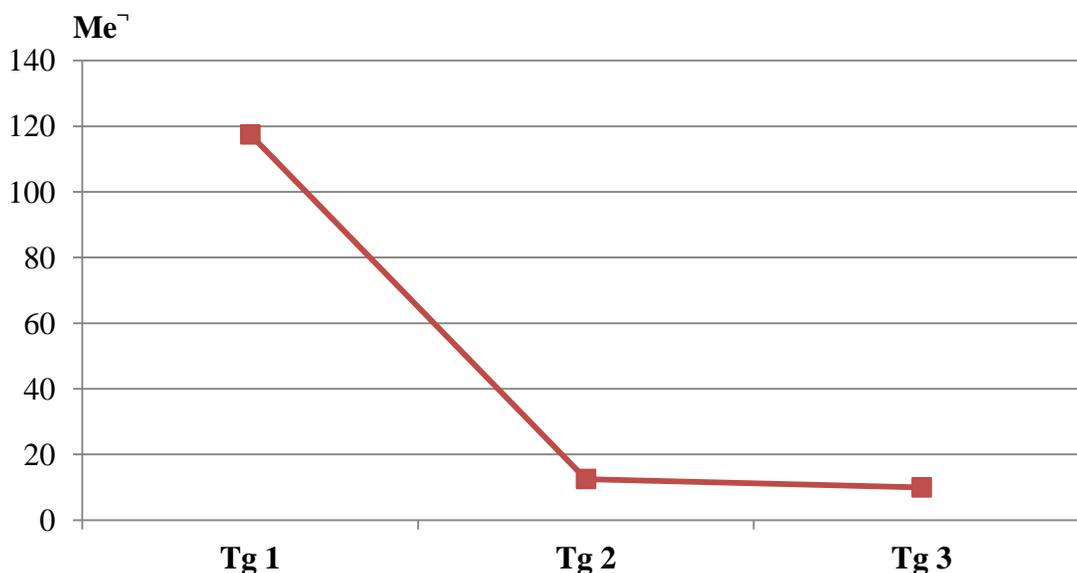


Figura 3. Tiroglobulina* en el tiempo^o en el grupo seleccionado/representativo con persistencia/recurrencia.

* Valores en ng/mL, \neg Mediana, ^o Tg1 = Tg pre-ablación; Tg2 = Tg post-ablación 3 - 6 meses; Tg3 = Tg post-ablación 9 - 12 meses

Como herramienta adicional para el análisis se crearon índices de evaluación de la disminución de la Tg entre los diferentes momentos en términos de porcentaje, índices que se presentan en la tabla 6, y con los cuales se hizo evidente su gran disminución en el primer semestre post-ablación (89,4%), así como el lento descenso entre ese momento y el final del segundo semestre post-ablación (disminución promedio respecto a la Tg1 de 2,13%), situación que no afectó el hecho de que la disminución global para el final del primer año fuese del mismo porcentaje que para el grupo sin recurrencia/persistencia (91,5%); La cuantía del descenso global y entre los momentos fue algo menor en su homólogo del grupo sin atípicos (ver tabla 7 y figura 3).

Al realizar la prueba de Wilcoxon se confirmó de nuevo que la distribución de los datos entre los momentos fue significativamente diferente entre la Tg1 y la Tg2 ($p = 0,01$), y entre la Tg1 y la Tg3 ($p = 0,01$), pero no entre la Tg2 y la Tg3 ($p = 0,507$). La prueba de correlación bilateral de Spearman demostró la existencia de correlación estadísticamente significativa entre los niveles de Tg1 y Tg2 ($p = 0,001$), y entre los de Tg2 y Tg3 ($p = 0,029$), pero no entre Tg1 y Tg3 ($p = 0,144$), lo que implica que para el final del seguimiento no hay una correlación lineal con el nivel pre-ablación (ver tabla 8).

Tabla 8. Prueba de correlaciones (Spearman) para la tiroglobulina

Recurrencia/Persistencia		Tg2	Tg3
Si n = 14	Tg1	$r_s = 0,796$ $p = 0,001$	$r_s = 0,411$ $p = 0,144$
	Tg2	-	$r_s = 0,582$ $p = 0,029$
No n = 32	Tg1	$r_s = 0,192$ $p = 0,292$	$r_s = -,046$ $p = 0,801$
	Tg2	-	$r_s = 0,539$ $p = 0,001$

r_s = Rho de Spearman; Tg1 = Tg pre-ablación; Tg2 = Tg post-ablación 3 - 6 meses; Tg3 = Tg post-ablación 9 - 12 meses

11.6.4.3 En pacientes sin persistencia/recurrencia

En este grupo los resultados del análisis fueron semejantes a los ya descritos en sus homólogos, los niveles de Tg en todos los momentos se caracterizaron por ser bajos y su descenso continuo. El comportamiento de los mínimos y máximos de la Tg fue igual al de los promedios (ver tabla 7 y figura 4).

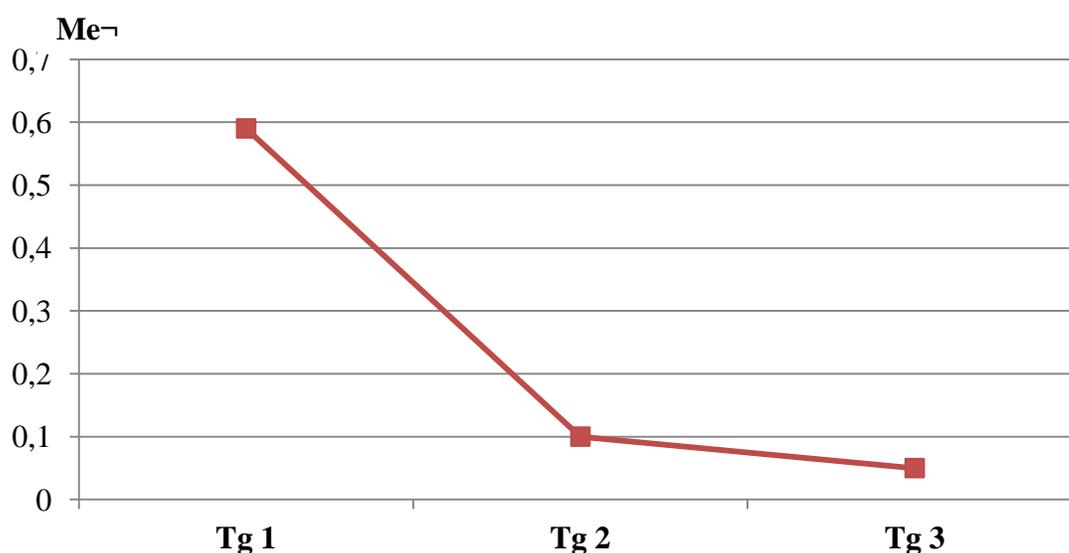


Figura 4. Tiroglobulina* en el tiempo^o en el grupo seleccionado/representativo sin persistencia/recurrencia.

* Valores en ng/mL, \neg Mediana, ^o Tg1 = Tg pre-ablación; Tg2 = Tg post-ablación 3 - 6 meses; Tg3 = Tg post-ablación 9 - 12 meses

El índice de disminución de la Tg para el primer semestre post-ablación fue importante (83,03%) aunque un poco menor a la del otro grupo, pero en cambio el monto del descenso entre

ese momento y el segundo semestre post-ablación fue superior (disminución promedio respecto a la Tg1 de 8,47%). Aún así y como ya se comento, no existió diferencia entre los grupos en cuanto al promedio de disminución global para el final del primer año. El cambio en su homologo del grupo sin atípicos siguió un patrón similar, pero de alguna mayor magnitud (ver tabla 7 y figura 4).

Con la prueba de Wilcoxon se encontró que la distribución de los datos entre la Tg1 y la Tg2, entre la Tg2 y la Tg3, y entre la Tg1 y la Tg3, fue significativamente diferente (todas $p = 0,000$). La prueba de correlación bilateral de Spearman demostró la existencia de correlación estadísticamente significativa entre Tg2 y Tg3 ($p = 0,001$), pero no entre Tg1 y Tg2 ($p = 0,292$) ni entre Tg1 y Tg3 ($p = 0,801$), lo que significa que a pesar de la diferencia significativa en la distribución de los datos de Tg entre los diferentes momentos, no hay correlación lineal entre las cifras del primer y segundo semestre con el nivel previo a la ablación (ver tabla 8).

XII. Discusión

Las investigaciones y publicaciones nacionales sobre el cáncer de tiroides son escasas a pesar del acelerado aumento en su incidencia^{2,3,5} que lo ha llevado a ser calificado como una epidemia mundial; particularmente no hay registro de estudios o publicaciones acerca de la Tg y por tanto tampoco del posible rol pronóstico de su nivel pre-ablación, un asunto de interés emergente y de vital importancia para el abordaje de esta condición desde un enfoque de riesgo cambiante, como actualmente se propone³⁰.

En la búsqueda de criterios precoces para la predicción del comportamiento de la enfermedad se hizo esta investigación con el objetivo de obtener una aproximación inicial al valor pronóstico y la significancia clínica del nivel sérico de la Tg pre-ablación con yodo radiactivo I-131, en relación con la persistencia/recurrencia temprana (a un año tras la ablación) del cáncer diferenciado de tiroides.

Se documentó y analizó el comportamiento pre y post de la Tg, y el desenlace clínico temprano de 91 pacientes con carcinoma papilar de tiroides tratados con tiroidectomía seguida de la ablación. La presencia bioquímica de enfermedad al final del estudio se definió por niveles de Tg suprimida > 2 ng/mL (cuantificada durante la terapia de supresión/supresión con levotiroxina)^{6,19}, medidos entre los 9 a 12 meses post-ablación, o por niveles de Tg liberada/estimulada > 5 ng/mL (3 a 4 semanas tras suspender la levotiroxina o estimulada con TSHrh) al final del primer año.

En buena medida el gran número de pacientes excluidos del estudio se explican porque el sistema de salud del país incluyó la Tg en el plan obligatorio de salud (cobertura por las aseguradoras) tan solo hace pocos años; adicionalmente, durante su introducción el precio de este paraclínico fue muy alto y su disponibilidad muy limitada. Todo esto ocasionó que en muchos casos no se realizara su cuantificación previa a la ablación y/o que después de esta, las mediciones del marcador fueran infrecuentes y los seguimientos incompletos. Por este motivo, y la imposibilidad de garantizar la continuidad del seguimiento en la institución tratante por motivos administrativos (de aseguramiento y contratos de las Entidades Promotoras de Salud), se eligió un periodo de seguimiento corto con el fin de garantizar información completa, en tal vez el periodo más decisivo de la enfermedad (el primer año), al ser el momento en el que se

determina el éxito del tratamiento quirúrgico y/o ablativo, y cuando se hacen evidentes el mayor número de enfermedades no controladas (más de 1/3 de los casos de persistencia/recurrencia¹⁹) y por tanto en el que existe gran necesidad de herramientas de predicción y detección precoz.

Las cirugías fueron realizadas por cirujanos de cabeza y cuello en varios centros y la ablación en una sola institución, donde recibieron dosis de I-131 (ver tabla 2) consideradas altas en relación a las recomendadas actualmente, en especial para los casos de bajo riesgo^{6,7}, pero no existe evidencia consistente en la literatura de superioridad respecto a dosis menores y por tal motivo de modificación del desenlace (éxito de la ablación)^{31,32}. Al ser la cirugía la principal intervención terapéutica en el control de esta patología y la institución en la que se realizó la ablación un centro de referencia, los resultados de este estudio tal vez no sean únicamente representativos de esta última.

Es claro el valor de la Tg como marcador tumoral y pilar del seguimiento después de la ablación, pero el valor pronóstico de la Tg post-quirúrgica o pre-ablación (equivalentes si la cuantificación post-quirúrgica se realiza estimulada/liberada) es aún controvertido a pesar de que la cinética de desaparición de la Tg tras la cirugía muestra que rápidamente se convierte en reflejo fiel del volumen del remanente y/o de las células tumorales residuales, aunque con un t $\frac{1}{2}$ algo más prolongado en aquellos pacientes con metástasis²⁵. Por tanto, en quienes se realizó tiroidectomía total o casi total (< 1g de tejido tiroideo residual) se presume que los niveles elevados de Tg pre-ablación representan enfermedad extratiroidea locoregional o a distancia (micro o macroscópica), postulado que está de acuerdo con la demostración en esta serie de relación entre los niveles más altos con enfermedad persistente/recurrente y de los más bajos con éxito en el control quirúrgico y/o ablativo del cáncer.

Se puede contemplar entonces la posibilidad de que la Tg pre-ablación llegue a ser parte de los criterios de predicción de progresión actualmente reconocidos^{6,7,8}, fundamentales en el abordaje del paciente con cáncer de tiroides, entre otras cosas, para moverse en el rango de dosis de I-131 recomendado de acuerdo al riesgo estimado³³ debido a que su nivel sérico parece tener relación con el éxito de la ablación de acuerdo a la dosis empleada^{34,35}. Incluso en un futuro cercano y de acuerdo a estudios como el de Vaisman y colaboradores, para decidir si se realiza o no la ablación a pacientes de bajo riesgo¹⁷.

Este estudio demostró en su serie la existencia de relación estadísticamente significativa entre los niveles séricos de la Tg pre-ablación y la condición de la enfermedad al final del primer año ($p = 0,000$), al igual que diferencias significativas de los niveles durante el primer y segundo semestre post-ablación entre los grupos con y sin recurrencia/persistencia ($p = 0,000$). Esto implica que los pacientes que llegaban a la ablación con niveles más altos, tras la administración del yodo radiactivo continuaban con niveles significativamente superiores como reflejo de la persistencia tumoral, tanto así que solo en el grupo de persistentes/recurrentes no se presentó diferencia estadísticamente significativa entre los niveles de Tg2 y Tg3 ($p = 0,507$) pues su descenso fue escaso y claramente inferior al de su contraparte en este periodo (ver tabla 7). Esto sugiere que la Tg del primer semestre post-ablación podría tener valor pronóstico y ser un predictor temprano de progresión de la enfermedad y falla de la ablación.

Los resultados en este grupo de pacientes sugieren que la Tg pre-ablación podría ser un valioso factor pronóstico de acuerdo a los niveles empleados para su interpretación, pues el desenlace de la enfermedad para el final del primer año tuvo relación significativa con su cifra. Convertir en dicotómica esta medición ocasiona pérdida de información importante, así que conocer el desempeño de algunos puntos de corte se hace fundamental para dar uso adecuado a esta prueba.

Con los grupos seleccionados/representativos se hizo una aproximación gruesa a los potenciales puntos de corte a ser contemplados en su posible rol como herramienta de predicción. Con base en los resultados de estos grupos, un nivel de Tg pre-ablación $< 2,7$ ng/mL parece comportarse como factor protector debido a la ausencia de casos de persistencia/recurrencia en los pacientes con estas cifras, mientras que un nivel > 24 ng/mL es posible que se comporte como factor de riesgo. En general, en cuanto al desempeño como posible prueba pronóstica, en esta serie la Tg pre-ablación parece tener su mayor fortaleza en la identificación de pacientes con bajo riesgo de recurrencia/persistencia temprana, mientras que su aparente poder para la identificación de los pacientes de alto riesgo parece en algún grado menor, posiblemente debido a la producción de Tg por los remanentes (de diversos tamaños) o micrometástasis ganglionares destruidas con éxito gracias a la ablación³⁶.

Hasta ahora pocos estudios han investigado el valor pronóstico de la Tg pre-ablación, postquirúrgica o en el momento de la ablación. Los umbrales que se han evaluado van desde 2 ng/mL hasta 100 ng/mL, la mayoría de elección arbitraria y en poblaciones diversas. Entre ellos que se destaca el único estudio latinoamericano, realizado en Argentina y publicado en el 2011, en el cual se evaluaron valores arbitrarios³⁶.

Los resultados en este trabajo concordaron con los de publicaciones que se discutirán adelante, en la demostración de relación significativa de la Tg pre-ablación con la progresión de la enfermedad, pero como se mencionó, los posibles puntos de corte para emplear esta prueba como determinante pronóstico son diversos y no existe consenso, e incluso tal como lo expresaron Heemstra y colaboradores en su publicación, cada institución debe identificarlos³³. En esta serie, la posible utilidad de los niveles < 2,7 ng/mL para predecir los pacientes que se encontraron libres de enfermedad al final del primer año concuerda con el desempeño identificado en algunos estudios para niveles similares a este, como el de Giovanella y colaboradores, en el que para los pacientes de bajo riesgo la Tg < 3.20 µg/L identificó 93% de los pacientes libres de enfermedad a los 12 meses¹³, y el de Kim y colaboradores, quienes en relación a la condición de la enfermedad al momento del primer rastreo diagnóstico encontraron un VPN de 98,4% (IC 95%, 94.4 – 99.8%) para Tg pre-ablación ≤ 2 µg/L (umbral arbitrario).¹⁶

Otros estudios han evaluado el desempeño de 10 ng/mL como punto de corte de la Tg pre-ablación. Lee HJ y colaboradores, mostraron que el éxito de la ablación difiere significativamente de acuerdo al nivel de Tg al momento de la ablación, con tasa de éxito de 96,6% para Tg < 10ng/mL (P < 0.001), y plantearon la necesidad de un seguimiento más riguroso y/o ajuste de las intervenciones terapéuticas¹². Polachek y colaboradores mostraron en su serie que el umbral arbitrario de 10 ng/mL identificó pacientes con enfermedad persistente como un factor independiente con VPN 89%³⁷. En el estudio argentino de Cabezón y colaboradores, se analizaron cinco rangos arbitrarios y la relación con el estado libre de enfermedad tuvo mayor significancia con el nivel < 10 ng/mL (p < 0.003)³⁶.

En este punto es importante resaltar el trabajo de Piccardo y colaboradores, quienes encontraron que el seguimiento a largo plazo con Tg suprimida (tomando levotiroxina) es lo suficientemente sensible (VPN 92,8%) en el subgrupo de pacientes con CDT de bajo riesgo con Tg en el momento de la ablación < 10 µg/L, que se pueden evitar muchas evaluaciones

innecesarias con TSHrh e incluso cuando la Tg suprimida no fue detectable el VPN resulto en 100%³⁸, similar a lo reportado por Nascimento y colaboradores³⁹. Este es otro ejemplo de la posible resonancia de la Tg pre-ablación como herramienta pronostica, que resulta de gran importancia pues cuestiona la necesidad de cuantificación de la Tg estimulada con TSHrh al final del primer año en todos los pacientes⁶.

La TSHrh es un medicamento muy costoso y por tanto de alto impacto en el sistema de salud del país, y los resultados de esta serie así como los presentados en el párrafo anterior suman evidencia a favor de que posiblemente los pacientes con niveles bajos de Tg pre-ablación no requieren por norma este tipo de cuantificación, debido a la aparente alta frecuencia del éxito de la ablación en estos casos y a que el nivel de Tg parece representar en primera instancia una carga mínima de tejido remanente normal más que enfermedad maligna residual^{15,38}.

En relación a la posibilidad de que 24 ng/mL sea tal vez útil como umbral para la identificación de los pacientes que tendrán progresión temprana de la enfermedad, niveles similares han sido caracterizados como factor de riesgo independiente. En la investigación de Toubeau y colaboradores la Tg pre-ablación > 30 ng/mL (OR = 10.1; 95% IC = 4.0 –25.7; $P < 0.001$)¹⁵, en la de Hall y colaboradores Tg > 20 ng/mL (RR 5,1; 95% IC: 2.0-13.1)¹⁸ y en la de Heemstra y colaboradores Tg > 27,5 ng/mL (VPP 97%)³³.

Por otra parte, llama la atención que respecto a la Tg pre-ablación el promedio (mediana) del descenso de la Tg para el primer semestre y la reducción absoluta para el segundo semestre fue importante, contino y de proporciones similares entre los pacientes con y sin recurrencia/persistencia (ver tabla 7), lo que deja abierta la posibilidad de que los niveles continuaran en descenso, aunque tal vez de forma lenta y por un periodo no determinado (en ausencia de investigaciones acerca de la duración del mismo). Pero es cierto también que en la mayoría de los pacientes con recurrencia/persistencia (57%) el nivel de Tg aumento entre el primer y segundo semestres post-ablación y de ellos solo dos (14%) tuvieron niveles menores a 2 ng/mL en el primer semestre, algo que discrepa de forma importante con el comportamiento de la Tg en su contraparte.

Entre los grupos representativos se hallaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la presencia de algunos predictores clinicopatologicos clásicos (ver tabla 6), los cuales

podieron tener relación con las diferencias en el comportamiento de la Tg en aquellos en quienes la enfermedad progresa y en quienes no lo hizo, los mismos que parecieron ser los principales determinantes en el desenlace de los pacientes con niveles de Tg en el rango de valores intermedios (2,7 – 24 ng/mL). Es de resaltar que no resultaron estadísticamente significativos el subtipo histológico de alto riesgo y la edad >44 años, considerados unos de los factores de mayor relevancia^{6,7,8}. En este punto se recuerda que la clasificación TNM no se contempló debido a que su utilidad se encuentran en relación con la predicción de mortalidad^{6,8}.

De acuerdo a la suma de evidencia a favor del potencial rol pronóstico de la Tg pre-ablación, se considera que su empleo junto a los predictores tradicionales podría ser útil en la toma de decisiones sobre la dosis de I-131 a administrar en la ablación, la necesidad de cuantificación de Tg estimulada/liberada al final del primer año y/o la de realizar rastreo diagnóstico con I-131. Según lo expuesto en algunas de las investigaciones citadas y en relación a los resultados de esta serie, es posible que los pacientes con Tg pre-ablación > 24 ng/mL se beneficien de dosis altas en el rango recomendado de acuerdo a la evaluación integral del riesgo y también de la cuantificación de Tg estimulada/liberada al final del primer año, mientras que aquellos con Tg pre-ablación < 2,7 ng/mL es posible que no requieran dosis altas de I-131 ni la medición mencionada; Desde luego estas presunciones requieren una investigación juiciosa y podrían ser objeto de un nuevo estudio.

Se reconocieron entre las limitaciones del estudio los posibles sesgos derivados de la técnica empleada en el muestreo y el uso de la Tg para definir la condición de la enfermedad al final del estudio, pues a pesar de ser ampliamente reconocida como el principal marcador tumoral⁶⁻⁹, es también la prueba en evaluación, aunque en otra esfera, la de pronóstico. Se sabe además que la Tg liberada o estimulada con TSHrh (que no se realiza de rutina en la institución donde se realizó el estudio) es más sensible para determinar persistencia/recurrencia de la enfermedad⁶. Por otro lado, debido al planteamiento de la investigación el periodo de seguimiento fue corto y es posible que algunos de los pacientes que se consideraron libres de enfermedad, recayeran posteriormente, pero la intención era precisamente tan solo el abordaje de ese crítico primer año post-ablación. Finalmente, debido a que el análisis se basó en datos retrospectivos, el desempeño de los puntos de corte presuntivos debe ser interpretado con precaución y confirmado en un estudio prospectivo en el que estas, entre otras limitaciones, pueden ser resueltas.

XIII. Conclusión

En los pacientes con cáncer papilar de tiroides el nivel sérico de la Tg pre-ablación tiene relación con el estado de la enfermedad al final del primer año post-ablación, siendo la progresión menos frecuente con niveles bajos y más frecuente con niveles altos. Su cuantificación parece ser valiosa y es posible que sea útil en la evaluación del riesgo de recurrencia/persistencia, y en la toma de decisiones terapéuticas y de seguimiento. Se requiere un estudio prospectivo a largo plazo y/o que incluya modelos estadísticos para confirmar los resultados de esta serie.

XIV. Recomendaciones

La Tg pre-ablación no debe ser tan solo un parámetro basal de medición ocasional y debe convertirse en parte de la evaluación integral a los pacientes con cáncer papilar de tiroides antes de la ablación. Es fuente de información valiosa y aunque en esta serie los resultados son una aproximación preliminar a su posible valor pronóstico, es clara la relación de su nivel con el desenlace de la enfermedad al final del primer año, así que se sugiere sea considerada en la evaluación del riesgo de recurrencia/persistencia junto a los criterios tradicionales.

XV. Referencias

1. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA*. 2006 May 10;295(18):2164-7.
2. Kilfoy BA, Zheng T, Holford TR, Han X, Ward MH, Sjodin A et al. International patterns and trends in thyroid cancer incidence, 1973-2002. *Cancer Causes Control*. 2009 Jul;20(5):525-31.
3. Wartofsky L. Increasing world incidence of thyroid cancer: increased detection or higher radiation exposure? *Hormones (Athens)*. 2010 Apr-Jun;9(2):103-8.
4. Instituto Nacional de Cancerología E.S.E. Cáncer de tiroides. Incidencia estimada por departamentos 2002-2006 [en línea]. 2010 [fecha de acceso 23 de agosto de 2010]. URL disponible en: <http://www.cancer.gov.co/documentos/Incidencia/Tabla%2096.pdf>
5. Instituto Nacional de Cancerología. Anuario estadístico 2008. Bogotá, D.C.: *Instituto Nacional de Cancerología, E.S.E.*; 2009;6:1-99.
6. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009 Nov;19(11):1167-214.
7. Pacini F, Castagna MG, Brillì L, Pentheroudakis G; ESMO Guidelines Working Group. Differentiated thyroid cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2009 May;20 Suppl 4:143-6.
8. Pitoia F, Ward L, Wohllk N, Friguglietti C, Tomimori E, Gauna A et al. Recommendations of the Latin American Thyroid Society on diagnosis and management of differentiated thyroid cancer. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2009;53(7):884-97.
9. Eustatia-Rutten CF, Smit JW, Romijn JA, van der Kleij-Corssmit EP, Pereira AM, Stokkel MP et al. Diagnostic value of serum thyroglobulin measurements in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma, a structured meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004 Jul;61(1):61-74.

10. Sawka AM, Orlov S, Gelberg J, Stork B, Dowar M, Shaytzag M et al. Prognostic value of postsurgical stimulated thyroglobulin levels after initial radioactive iodine therapy in well-differentiated thyroid carcinoma. *Head Neck*. 2008 Jun;30(6):693-700.
11. Asit Arora, Neil S. Tolley, R. Michael Tuttle. Editores. A Practical Manual of Thyroid and Parathyroid Disease. 1a ed. London, UK: *Blackwell Publishing*; 2010.
12. Lee HJ, Rha SY, Jo YS, Kim SM, Ku BJ, Shong M et al. Predictive value of the preablation serum thyroglobulin level after thyroidectomy is combined with postablation ¹³¹I whole body scintigraphy for successful ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Am J Clin Oncol*. 2007 Feb;30(1):63-8.
13. Giovanella L, Ceriani L, Ghelfo A, Keller F. Thyroglobulin assay 4 weeks after thyroidectomy predicts outcome in low-risk papillary thyroid carcinoma. *Clin Chem Lab Med*. 2005;43(8):843-7.
14. Ronga G, Filesi M, Ventroni G, Vestri AR, Signore A. Value of the first serum thyroglobulin level after total thyroidectomy for the diagnosis of metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med*. 1999 Nov;26(11):1448-52.
15. Toubeau M, Touzery C, Arveux P, Chaplain G, Vaillant G, Berriolo A 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 Jun;45(6):988-94.
16. Kim TY, Kim WB, Kim ES, Ryu JS, Yeo JS, Kim SC et al. Serum thyroglobulin levels at the time of ¹³¹I remnant ablation just after thyroidectomy are useful for early prediction of clinical recurrence in low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Mar;90(3):1440-5.
17. Vaisman A, Orlov S, Yip J, Hu C, Lim T, Dowar M et al. Application of post-surgical stimulated thyroglobulin for radioiodine remnant ablation selection in low-risk papillary thyroid carcinoma. *Head Neck*. 2010 Jun;32(6):689-98.
18. Hall FT, Beasley NJ, Eski SJ, Witterick IJ, Walfish PG, Freeman JL. Predictive value of serum thyroglobulin after surgery for thyroid carcinoma. *Laryngoscope*. 2003 Jan;113(1):77-81.
19. Garavito G. Factores pronósticos para la recaída en pacientes con cáncer papilar de tiroides. *Rev Colomb CanCeRol* 2005; 9(2): 21-30.

20. David S. Cooper. Editor. Medical Management of Thyroid Disease. 2a ed. The Johns Hopkins University School: *Informa Healthcare USA*; 2008.
21. Piñeros M, Pardo C, Cantor LF, Hernández G, Martínez T, Palomino MS, et al. Registro institucional de cáncer del instituto nacional de cancerología, E.S.E. Resultados principales, año 2001. *Rev. Col. Cancerol.* 2002; 6(3):4-49.
22. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Thyroid Carcinoma [en línea]. V.1.2010. [fecha de acceso 23 de agosto de 2010]. URL disponible en: www.nccn.org
23. Lin JD. Thyroglobulin and human thyroid cancer. *Clin Chim Acta.* 2008 Feb;388(1-2):15-21.
24. Kloos RT, Mazzaferri EL. A single recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin measurement predicts differentiated thyroid carcinoma metastases three to five years later. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Sep;90(9):5047-57.
25. Giovanella L, Ceriani L, Maffioli M. Postsurgery serum thyroglobulin disappearance kinetic in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Head Neck.* 2010 May;32(5):568-71.
26. Ma C, Xie J, Lou Y, Gao Y, Zuo S, Wang X. The role of TSH for 18F-FDG-PET in the diagnosis of recurrence and metastases of differentiated thyroid carcinoma with elevated thyroglobulin and negative scan: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2010 Aug;163(2):177-83.
27. Gutiérrez-Cardo AL, Rodríguez-Rodríguez JR, Borrego-Dorado I, Navarro-González E, Tirado JL, Vázquez-Albertino R. Pacientes tratados por carcinoma diferenciado de tiroides con rastreos de ^{131}I negativos y niveles de tiroglobulina elevada. Una evolución posible. *Rev Esp Med Nucl.* 2007 May-Jun;26(3):138-45.
28. Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Apr;86(4):1447-63.
29. Bernard A. Rosner. Fundamentals of biostatistics. 2^a ed. *Duxbury Press USA*; 1986.
30. Malandrino P, Latina A, Marescalco S, Spadaro A, Regalbuto C, Fulco RA, et al. Risk-adapted management of differentiated thyroid cancer assessed by a sensitive measurement of basal serum thyroglobulin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(6):1703-9.
31. Doi SA, Woodhouse NJ, Thalib L, Onitilo A. Ablation of the Thyroid Remnant and I-131 Dose in Differentiated Thyroid Cancer: A Meta-Analysis Revisited. *Clin Med Res.* 2007;5(2):87-90.

32. Hackshaw A, Harmer C, Mallick U, Haq M, Franklyn JA. ¹³¹I activity for remnant ablation in patients with differentiated thyroid cancer: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:28–38.
33. Heemstra KA, Liu YY, Stokkel M, Kievit J, Corssmit E, Pereira AM, et al. Serum thyroglobulin concentrations predict disease-free remission and death in differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;66(1):58-64.
34. Tamilia M, Al-Kahtani N, Rochon L, Hier MP, Payne RJ, Holcroft CA, et al. Serum thyroglobulin predicts thyroid remnant ablation failure with 30 mCi iodine-131 treatment in patients with papillary thyroid carcinoma. *Nucl Med Commun.* 2011;32(3):212-20.
35. Rosario PW, Xavier AC, Calsolari MR. Value of postoperative thyroglobulin and ultrasonography for the indication of ablation and ¹³¹I activity in patients with thyroid cancer and low risk of recurrence. *Thyroid.* 2011;21(1):49-53.
36. Cabezón C, Löwenstein A, Orlandi A, Sartorio G, Sobrado P. Utilidad de la Tiroglobulina sérica preablación como predictor de evolución en los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides. *Rev Argent Endocrinol Metab.* 2011;48:25-33.
37. Polachek A, Hirsch D, Tzvetov G, Grozinsky-Glasberg S, Slutski I, Singer J, et al. Prognostic Value of Post-Thyroidectomy Thyroglobulin Levels in Patients with Differentiated Thyroid Cancer. *J Endocrinol Invest.* 2011 May 30. [Epub ahead of print].
38. Piccardo A, Arecco F, Morbelli S, Bianchi P, Barbera F, Finessi M, et al. Low thyroglobulin concentrations after thyroidectomy increase the prognostic value of undetectable thyroglobulin levels on levo-thyroxine suppressive treatment in low-risk differentiated thyroid cancer. *J Endocrinol Invest.* 2010;33(2):83-7.
39. Nascimento C, Borget I, Al Ghuzlan A, Deandreis D, Chami L, Travagli JP, et al. Persistent disease and recurrence in differentiated thyroid cancer patients with undetectable postoperative stimulated thyroglobulin level. *Endocr Relat Cancer.* 2011;18(2):R29-40.

XVI. Anexos

16.1 Anexo 1

RELACIÓN DE LA TIROGLOBULINA PRE-ABLACIÓN CON LA RECURRENCIA/PERSISTENCIA TEMPRANA DEL CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES

INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS

ANTECEDENTES

1. Edad: _____
2. Sexo: M _____ F _____
3. Tipo histológico del cáncer diferenciado de tiroides
Cáncer papilar _____
Cáncer folicular _____
4. Tipo de tiroidectomía y/o vaciamiento ganglionar:
Tiroidectomía total _____
Tiroidectomía total + vaciamiento central _____
Total + vaciamiento central + vaciamiento radical modificado de cuello unilateral _____
Total + vaciamiento central + vaciamiento radical modificado de cuello bilateral _____

DETERMINANTES DE ALTO RIESGO DE RECURENCIA

5. Subtipo histológico:
Clásico _____
Folicular _____
Clásico y folicular _____
Oncocítica _____
Células altas _____
Células columnares _____
Células insulares _____
Solido _____
6. Compromiso peritiroideo: si _____ no _____
7. Compromiso capsular: si _____ no _____
8. Tamaño del tumor: _____ mm
9. Invasión tumoral macroscópica:
Sí _____
No _____
10. Si la respuesta a 9 es sí, la invasión es a:
Musculo _____
Tráquea _____
Esófago _____
Tejido Adiposo _____
11. Resección tumoral incompleta: si _____ no _____
12. Metástasis a distancia:

- Si _____
 No _____
13. Si la respuesta a 12 es sí, a que órgano hizo metástasis:
 Pulmón _____
 Cerebro _____
 Hueso _____

14. Metástasis a ganglios linfáticos:
 Si _____
 No _____

15. Si la respuesta a 14 es sí, a que grupo:
 Ganglios centrales _____
 Ganglios laterales _____
 Ganglios centrales y laterales _____

PRE-ABLACION

16. Tg 1: _____ ng/mL
 17. TSH 1: _____ mIU/L
 18. Anticuerpos antitiroglobulina 1: positivos (> VN U/mL) _____ negativos _____

ABLACION

19. Dosis de I-131: _____ mCi
 20. Tipo de ablación:
 Ablación con TSH liberada por Hipotiroidismo postquirúrgico _____
 Ablación con administración de rh-TSH _____
21. Hallazgos del rastreo postterapia:
 Metástasis a ganglios en cuello _____
 Metástasis a ganglios mediastinales _____
 Metástasis pulmonares _____
 Metástasis óseas _____
 Metástasis cerebrales _____
 Remanente en lecho tiroideo _____
 Metástasis pulmonares + ganglios cervicales o mediastinales _____
 Sin captación en lecho, focos de retención anormal o metabolismo hepático de hormona radiomarcada _____
 Sin captación en lecho ni focos de retención anormal pero con metabolismo hepático de hormona radiomarcada _____

POSTABLACION: 3-6 MESES

22. Tg 2: _____ ng/mL
 23. TSH 2: _____ mIU/L
 24. Anticuerpos antitiroglobulina 2: positivos (> VN U/mL) _____ negativos _____

MEDIDAS POSTABLACION 6-12 MESES

25. Tg 3: _____ ng/mL
 26. TSH 3: _____ mIU/L
 27. Anticuerpos antitiroglobulina 3: positivos (> VN U/mL) _____ negativos _____
28. Se realizó medición de Tg liberada o estimulada en el 1er año:
 Si _____
 No _____
29. Si se realizó la medición, la Tg 4 es de: _____ ng/mL
 30. Si se realizó la medición, la TSH 4 es de: _____ mIU/L

31. Si se realizó la medición, los Anticuerpos antitiroglobulina 4 son:
positivos (> VN U/mL) _____ negativos _____
32. Se realizó Rx de tórax:
Si _____ No _____
33. Si se realizó la Rx, los hallazgos fueron:
Normales o no sugestivos de compromiso metastásico _____
Nódulos o masa(s) pulmonar(es) sugestivas de compromiso metastásico _____
34. Realización de rastreo corporal total diagnóstico con I-131 en el primer año:
Si _____ No _____
35. Los hallazgos del rastreo fueron:
Normales _____
Metástasis a ganglios en cuello _____
Metástasis a ganglios Mediastinales _____
Metástasis pulmonares _____
Metástasis a ganglios y pulmones _____
Metástasis óseas _____
Metástasis cerebrales _____
Recurrencia en lecho _____
36. Se realizó Ecografía del cuello:
Si _____ No _____
37. Los hallazgos de la ecografía fueron:
Normales o no sugestivos de recaída/persistencia locoregional _____
Masa en lecho tiroideo _____
Adenopatía sospechosa de malignidad _____
38. Se realizó confirmación histológica (Biopsia):
Si _____ No _____
39. El resultado de la patología fue:
Normal (sin tejido neoplásico) _____
Anormal (con tejido neoplásico) _____
40. Se realizaron estudios de extensión (TAC, RNM, Rastreo con ^{99m}Tc-Sestamibi o PET/CT):
Si _____ No _____
41. Los hallazgos del o de los estudios fueron:
Uno o varios compatibles con enfermedad recurrente/persistente loco-regional: _____
Uno o varios compatibles con enfermedad recurrente/persistente a distancia: _____
Uno o varios compatibles con enfermedad recurrente/persistente locoregional y a distancia

Negativo(s) para enfermedad recurrente/persistente: _____
42. Recurrencia de cáncer en el primer año:
Si: _____ No: _____
43. Persistencia del cáncer tras la ablación:
Si: _____ No: _____
44. Tipo de recurrencia/persistencia del cáncer:
Loco-regional _____
Metástasis a distancia _____
Loco-regional y a distancia _____
Bioquímica o enfermedad microscópica (Tg elevada –únicamente) _____