

Análisis de tiroglobulina preablative y cáncer diferenciado de tiroides preoperatorio

LUCAS FUENZALIDA MERY^a, TOMÁS GONZÁLEZ ARESTIZÁBAL^a, MARCELO PORTILLA ROJAS^a, PATRICIO GAC ESPINOZA¹, FRANCISCO RODRÍGUEZ MORENO¹, PATRICIO CABANÉ TOLEDO¹, DANIEL RAPPOPORT WURGAFT^{1,2}

Analysis of pre-ablative and preoperative thyroglobulin in differentiated thyroid cancer

Background: The measurement of plasma thyroglobulin (Tg) is widely used in the monitoring of differentiated thyroid cancer (CDT). In recent years, its value as a prognostic marker prior to ablation with radioiodine has increased, demonstrating its high negative predictive value. Recent studies indicate that a wide variety of factors could potentially influence pre-ablative Tg values, including residual tumor burden and stimulation modality. **Aim:** To relate the value of pre-ablative Tg with the amount of preoperative disease burden, lymph node metastases, treatment, and presence of residual disease. **Material and Methods:** Retrospective observational study of 70 patients with CDT treated between 2012 and 2018. The amount of disease burden was defined as the sum of largest diameter of individual tumors in each patient, and as the individually largest tumor per patient and number of metastatic lymph nodes. **Results:** A smaller tumor size and absence of remnant tissue was associated with lower Tg values, although the association was not always significant. Furthermore, no significant difference was found between Tg levels measured within or more than 14 days after the surgical procedure. Thus, an early measurement of pTg after surgery would allow an initial therapeutic decision making. **Conclusions:** A statistical association between pre-ablative Tg levels and the amount of preoperative tumor tissue burden was found in some subgroups of patients.

(Rev Med Chile 2022; 150: 855-860)

Key words: Head and neck neoplasm; Lymphatic Metastasis; Thyroglobulin; Thyroid Neoplasms; Tumor Burden.

En la actualidad, el cáncer diferenciado de tiroides (CDT) tiene un excelente pronóstico, presentando una tasa de supervivencia de 85%-93% a diez años¹. El tratamiento de primera línea para el CDT es la cirugía, seguido de ablación del remanente tiroideo mediante radioyodo según el riesgo de recurrencia².

Luego de esto, debido a su recurrencia global (estructural y/o bioquímica) de hasta 30%³, el paciente es controlado con niveles séricos de ti-

roglobulina (Tg), siendo un marcador clave para la identificación de recurrencia o persistencia de enfermedad. Niveles bajos de Tg destacan por su alto valor predictivo negativo, asociándose significativamente a ausencia de enfermedad, mientras que altos niveles se asocian a persistencia de enfermedad⁴. La Tg corresponde a un precursor proteico de las hormonas tiroideas, ubicado únicamente en la glándula tiroides. La vida media de la Tg sérica presenta un rango que varía entre uno a seis días⁵,

¹Unidad de Cirugía de Cabeza y Cuello, Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago, Chile.

²Departamento de Cirugía, Clínica Alemana de Santiago. Santiago, Chile.

³Interno de Medicina. Facultad de medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

Trabajo no recibió financiamiento.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 6 de mayo de 2020, aceptado el 18 de marzo de 2022.

Correspondencia a:

Dr. Daniel Rappoport Wurgaft. Unidad de Cirugía de Cabeza y Cuello, Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago, Chile.

dr.rappoport@gmail.com.

llegando a su nadir en un periodo de 3 a 4 semanas posterior a la cirugía⁶.

Dentro de los objetivos de la ablación con radioyodo destaca la destrucción de cualquier remanente de tejido tiroideo, aumentando la especificidad del seguimiento con tiroglobulina sérica y, consecuentemente, la detección temprana de enfermedad persistente y/o recurrencias. El rastreo sistémico, que se realiza posterior a la administración de radioyodo, permite la detección de este tejido tiroideo cervical y de posible enfermedad residual cervical o a distancia⁷.

Comentado el alto valor que posee la Tg como marcador en el seguimiento post ablación, se debe destacar la importancia y utilidad de la medición de Tg sérica post tiroidectomía y previo a la ablación con radioyodo, llamado Tg preablativa (pTg). Ésta, en especial al estar estimulada, Tg estimulada (sTg), mediante el ascenso de la TSH sobre 30 o mediante la administración de TSH recombinante humana (rhTSH), tiene aún mejor sensibilidad si se utiliza un valor de corte de 10 ng/mL⁴.

En el siguiente estudio buscamos relacionar el valor de pTg con la cantidad de enfermedad preoperatoria, metástasis linfonodales, tratamiento y presencia de captación en rastreo sistémico.

Materiales y Métodos

Estudio retrospectivo observacional, entre los años 2012 y 2018, tratados en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile (HCUCH) con el diagnóstico de *cáncer diferenciado de tiroides* (CDT). Como criterios de inclusión del estudio se utilizó: diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides operado y que hayan recibido adyuvancia con radioyodo. Además, que tuvieran al menos una toma de valores plasmáticos de pTg, TSH y valores de Anti Tg. Se excluyeron los pacientes con títulos de anticuerpos antitiroglobulinas positivos (> 20 ng/mL).

Como enfermedad preoperatoria, se consignó: suma de diámetros mayores, tamaño de tumor mayor y número de linfonodos metastásicos. Como enfermedad residual: presencia de remanente cervical o a distancia en rastreo sistémico.

Estudio estadístico

Se utilizó el programa GraphPad (prism 6) para construir los gráficos. En el análisis estadístico se utilizó Mann Whitney considerando un valor p (p) de 0,005 como significativo.

Aspectos éticos

Los procedimientos respetaron normas éticas concordantes con la Declaración de Helsinki (actualizada en 2013) y fueron revisados y aprobados por el Comité de Ética de la Investigación en Seres Humanos del Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Para efectos del análisis de los datos y la publicación del estudio, se usó la información codificada. Se protegió la privacidad y confidencialidad de los pacientes del estudio.

Resultados

Se realizó el análisis de datos de 700 pacientes en la base de datos digital: TICARES, 70 de ellos cumplían con los criterios de inclusión establecidos anteriormente. En la Tabla 1. se describen los datos correspondientes.

De estos pacientes, 32,8% presentaron remanente cervical post cirugía. Al comparar las pTg de pacientes con remanente cervical respecto aquellos que no presentaron remanente cervical al rastreo sistémico, se obtuvo una diferencia de pTg que no es estadísticamente significativa ($p = 0,054$) (Figura 1).

Además, se realizó un análisis de los valores de pTg de la totalidad de los pacientes según el número de días post operatorios en el que se tomó la muestra, y se compararon los valores medidos hasta los 14 días, con aquellos más alejados, no evidenciando diferencia significativa en sus valores ($p = 0,83$) (Figura 2).

Se hizo un análisis por subgrupos según la suma de diámetros de los tumores, tamaño del tumor más grande, número de tumores y la presencia o no de metástasis linfonodales.

En el grupo de paciente con suma de diámetros ≤ 2 cm, se comparó el nivel de pTg entre aquellos que presentaron o no remanente cervical, obteniendo en los que tenían remanente, valores mayores y estadísticamente significativos ($p = 0,02$) (Figura 3). Por otro lado, en aquellos con suma de diámetros > 2 cm no hubo diferencia en valores de pTg ($p = 0,82$) (Figura 3).

Al analizar los pacientes con el tumor más grande que fuera ≤ 1 cm, aquellos con remanente cervical presentaron un nivel significativamente mayor de pTg respecto al grupo sin remanente cervical ($p = 0,01$). Por el contrario, en el grupo de pacientes con tumores mayores > 1 cm, no hubo diferencias de pTg según si presentaban o no remanente cervical ($p = 0,15$) (Figura 4).

Tabla 1. Datos de pacientes

Característica	Porcentaje de los pacientes o media
Edad (años)	46,67
Sexo femenino	88,57% (62)
Histología	
Papilar	95,71% (67)
Folicular	4,28% (3)
Cirugía	
TT	27,14% (19)
TT+V	72,85% (51)
Riesgo ATA	
Alto	1,4% (1)
Intermedio	52,8% (37)
Bajo	41,4% (29)
s/d	4,2% (3)
Bilateralidad	54,28% (38)
Suma de diámetros	
≤ 2	32,8 % (23)
> 2	67,14% (47)
Metástasis LN	41,41% (29)
Primera Tg pre ablative	5,88 ng/mL (< 0,04-71,8)
Primera TSH pre ablative	78,81 mUI/mL (0,02-197)
< 30 mUI/mL	17,1% (12)
≥ 30 mUI/mL	82,85% (58)
RI	
Días post operatorio	1 - 122
Dosis	
30 mci	24,2% (17)
50 mci	12,8% (9)
100 mci	38,5% (25)
130 mci	1,4% (1)
150 mci	22,8% (16)
s/d	2,85% (2)
Presencia de remanente cervical	32,86% (23)
Recidiva	1 paciente

TT: Tiroidectomía total. TT+V: Tiroidectomía total más vaciamiento de algún grupo ganglionar. s/d: Sin datos.

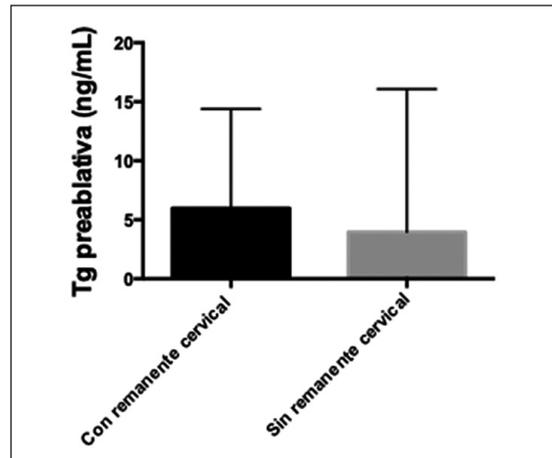


Figura 1. Valores de pTg en relación a presencia de remanente cervical.

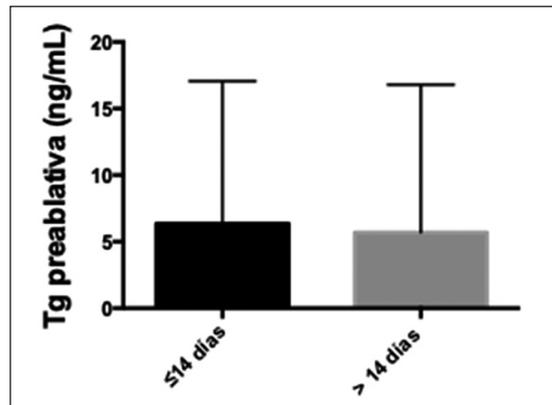


Figura 2. Valores de pTg respecto a días post operatorios.

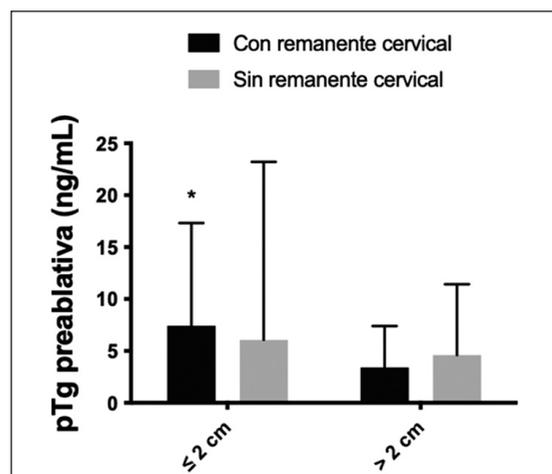


Figura 3. Valores de pTg en los grupos de pacientes con suma de diámetros ≤ 2 cm y > 2 cm, según presencia de remanente cervical.

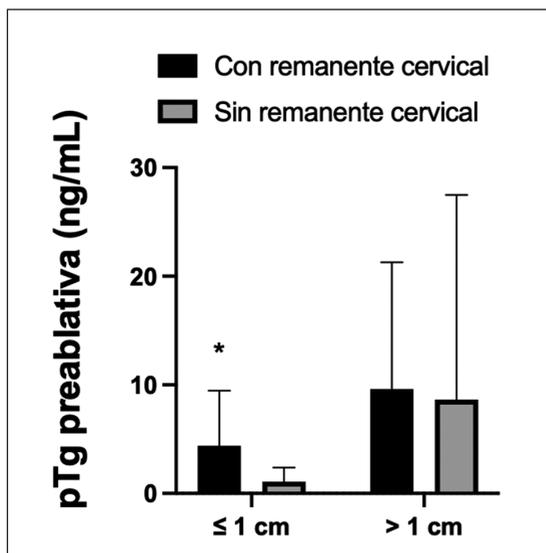


Figura 4. Valores de pTg en los grupos de pacientes con tumor de mayor tamaño ≤ 1 cm y > 1 cm según presencia de remanente cervical.

En el grupo de pacientes que tenían metástasis linfonodales se obtuvo valores de pTg mayores, pero no significativos para aquellos sin remanente cervical ($p = 0,991$). Sin embargo, en el grupo de pacientes que no presentaron metástasis linfonodales se obtuvo valores de pTg significativamente mayores ($p = 0,003$) en el grupo con remanente cervical (Figura 5).

En el grupo de pacientes que solo se realizó TT, se compararon los valores de pTg según la presencia o ausencia de remanente cervical al rastreo sistémico. Se obtuvo un promedio de pTg: 6,3 y 1,3 respectivamente, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,001$). Se realizó el mismo análisis pero con aquellos pacientes que fueron sometidos a una TT+V. Se identifica que no existe variación significativa en los valores de pTg al comparar individuos con o sin remanente cervical ($p = 0,88$) (Figura 6).

Se analizaron los valores de pTg de los pacientes según si presentaban o no metástasis linfonodal obteniéndose valores de pTg mayores en pacientes con metástasis linfonodal en comparación con los que no presentaban, sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0,69$) (Figura 7).

Por otro lado, también se analizó los valores de pTg según riesgo de recurrencia, utilizando criterios ATA 2015¹⁰. Dado que solo 1 de los pacientes obtuvo

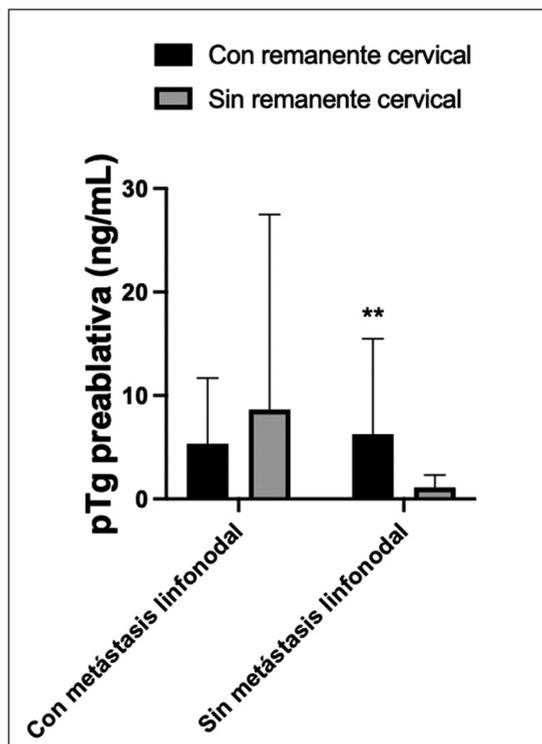


Figura 5. Valores de pTg en grupos de pacientes con y sin metástasis linfonodal, según presencia de remanente cervical.

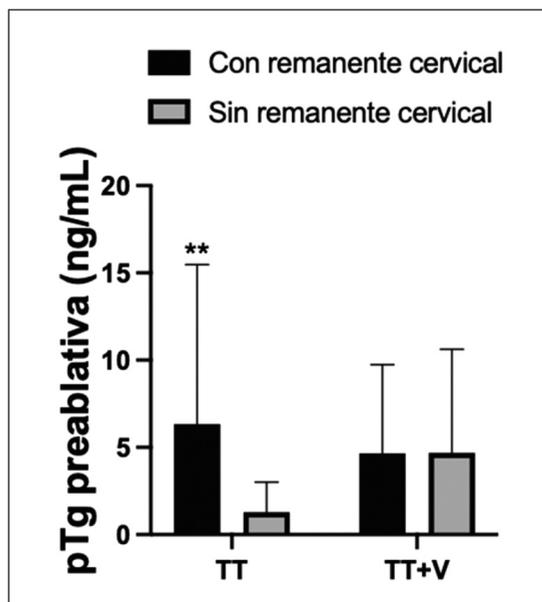


Figura 6. Valores de pTg en grupos de pacientes operados con TT y TT+V, según presencia de remanente cervical.

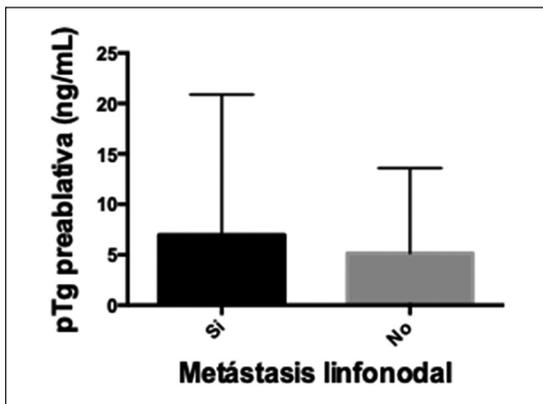


Figura 7. Valores de pTg según la presencia o ausencia de MTT linfonodal

riesgo alto, la comparación estadística se realizó entre los grupos bajo e intermedio, entre los cuales, no se obtuvo diferencia significativa ($p = 0,98$).

Se analizaron, además, los pacientes según riesgo de recurrencia agrupados por la presencia o ausencia de remanente cervical en el rastreo sistémico, comparando los valores de pTg (Figura 9). Se obtuvo que dentro de los pacientes con bajo riesgo, hubo valores de pTg mayores en el grupo con remanente cervical en comparación aquellos sin remanente; sin embargo, esta diferencia no fue significativa ($p = 0,11$). Por otro lado, en los pacientes con riesgo intermedio se obtuvieron valores de pTg similares entre los grupos con remanente y sin remanente; sin diferencia significativa. ($p = 0,22$).

Discusión

Acorde con lo expuesto en nuestros resultados, el grupo de pacientes con presencia de remanente cervical tendió a presentar niveles superiores de pTg. Una potencial explicación a lo descrito, es que, al informar un rastreo sistémico, no se logra diferenciar el remanente microscópico tiroideo benigno respecto de un remanente tumoral real (ya sea como micro metástasis o una persistencia real a este nivel)¹⁰.

A pesar de que no hubo diferencias significativas al analizar la suma de los diámetros y el tamaño del tumor principal, se ve una clara tendencia a presentar valores menores de pTg en los pacientes con suma de diámetros tumorales ≤ 2 cm y en los tumores de ≤ 1 cm y sin remanente cervical. Esto coincide con las

recomendaciones actuales que demuestran el escaso beneficio del tratamiento ablativo con I131, en este subgrupo de enfermos.

En el grupo de pacientes sin metástasis regionales y con presencia de remanente cervical, los mayores niveles de pTg se podrían explicar por eventuales micrometástasis no evidenciadas en el estudio preoperatorio. En este subgrupo, valdría la pena realizar un seguimiento clínico e imagenológico más riguroso y por un periodo de tiempo mayor. Otra posible explicación es que, en tumores más pequeños, se tiende a ser menos agresivo en la cirugía, lo que podría dejar mayor cantidad de remanente de tejido tiroideo benigno, explicando de esta forma los niveles de pTg y la captación cervical en el rastreo.

En nuestra serie, no observamos diferencias en los valores de pTg según la extensión de la cirugía, lo cual valida la forma de etapificación y la toma de decisiones en base a estos exámenes, obteniendo resultados bioquímicos similares independiente de la intervención.

Con respecto al momento de la toma de la muestra, comparamos la pTg obtenida dentro de los primeros 14 días, y posterior a esto, sin presentar diferencias estadísticas en los valores. El corte en temporalidad elegido se sustenta en el hecho que en nuestro centro se solicita pTg en el primer control post operatorio. Pese a que la vida media de la Tg sérica presenta un rango que varía entre uno a seis días⁵, llegando a su nadir en un periodo de 3 a 4 semanas posterior a la cirugía⁶, vemos cómo podría utilizarse también los valores precoces, que, en algunos casos podría ayudar a tomar una conducta en forma más precoz.

En conclusión, en este trabajo pudimos observar que, a menor tamaño, número de tumores y ausencia de remanente, existe correlación con menores valores de pTg, lo cual no siempre es significativo. La variabilidad en significancia estadística podría deberse al bajo "n" presentado. Además, no se encontró diferencia significativa entre la toma de pTg antes o después de los 14 días, hecho que permitiría realizar una toma precoz de pTg, permitiendo una pronta toma de decisiones, en especial en casos con sospecha de enfermedad más agresiva.

Finalmente, es importante mencionar que la estructura del trabajo presentado, aplicado a una casuística de mayor tamaño, podría resultar en mayor significancia estadística, lo que ayudaría al análisis de los subgrupos y así entender mejor esta enfermedad.

Referencias

1. Pitoia F, Abelleira E, Cross G. Thyroglobulin levels measured at the time of remnant ablation to predict response to treatment in differentiated thyroid cancer after thyroid hormone withdrawal or recombinant human TSH. *Endocrine* 2017; 55: 200-8.
2. Rosario PW, Xavier ACM, 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: 49-53.
3. Díaz R, Véliz J, Wohllk N. Utilidad de la tiroglobulina sérica en el seguimiento del paciente con cáncer diferenciado de tiroides. *Rev. chil. endocrinol. diabetes* 2010; 3: 197-201.
4. Ciappuccini R, Hardouin J, Heutte N, Vaur D, Quak E, Rame J, et al. Stimulated thyroglobulin level at ablation in differentiated thyroid cancer: the impact of treatment preparation modalities and tumor burden. *European Journal of Endocrinology*. 2014; 171: 247-52.
5. Díaz RE, Véliz J, Wohllk N. Importancia de la tiroglobulina sérica preablativa en la predicción de sobrevida libre de enfermedad en cancer diferenciado de tiroides. *Rev Med Chil*. 2013; 141: 1506-11.
6. Giovanella L, Ceriani L, Maffioli M. Postsurgery serum thyroglobulin disappearance kinetic in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Head Neck* 2010; 32: 568-7.
7. Feldt-Rasmussen U, Petersen PH, Date J, et al. Serum thyroglobulin in patients undergoing subtotal thyroidectomy for toxic and nontoxic goiter. *J Endocrinol Invest* 1982; 5: 161-4.
8. Zubair Hussain S, Zaman M, Malik S, Ram N, Asghar A, Rabbani U, et al. Preablation Stimulated Thyroglobulin/TSH Ratio as a Predictor of Successful I131 Remnant Ablation in Patients with Differentiated Thyroid Cancer following Total Thyroidectomy. *Journal of Thyroid Research*. 2014; 2014: 1-7.
9. Webb R, Howard R, Stojadinovic A, Gaitonde D, Wallace M, Ahmed J, et al. The Utility of Serum Thyroglobulin Measurement at the Time of Remnant Ablation for Predicting Disease-Free Status in Patients with Differentiated Thyroid Cancer: A Meta-Analysis Involving 3947 Patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012; 97: 2754-63.
10. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016; 26:1-133.