

Research Article

DOI: <http://dx.doi.org/10.22192/ijamr.2021.08.11.002>

“Evaluación de la correlación entre los niveles de Anticuerpos Anti-tiroglobulina con la actividad o recurrencia de la enfermedad en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides”

Cesar Cruz Perez*, **Gloria Amador Cabrera****, **Oscar Iván Flores Rivera*****

*Residente de Medicina Interna. Centro Médico Naval / Secretaria de Marina. Ciudad de México.

** Endocrinología / Departamento de Endocrinología Centro Médico Naval. Secretaria de Marina. Ciudad de México.

***Medicina Interna / Medicina del Enfermo en estado Crítico/ Jefe de la Terapia Intermedia del Centro Médico Naval. Profesor titular del Curso de Medicina Interna -Universidad Naval/ Secretaria de Marina Ciudad de México.

Correspondencia. Calle Tolnahuac Numero 16, interior 7, colonia San Simón Tolnahuac, CP 06920, Delegación Cuauhtémoc, CDMX. Tel: 55 79004613; correo electrónico: sarce28_cruz@hotmail.com

Resumen Estructurado

Antecedentes: El cáncer de Tiroides es la neoplasia endocrina más frecuente, ubicándolo en el onceavo lugar a nivel mundial; en México se ubica en el décimo lugar con una prevalencia aproximada de 1% y una incidencia del 10.2%.

Objetivo: Determinar que los niveles persistentes o en incremento de los Tg-Ac son un marcador de recurrencia del cáncer diferenciado de tiroides. **Métodos:** Se realizó estadística descriptiva mediante análisis de frecuencias y/o porcentajes, y medias de tendencia central y dispersión: media, moda, mediana, mínimo, máximo, varianza, desviación estándar, asimetría y curtosis. Para medir la asociación se utilizó la prueba de Chi², tomando como significativo el valor de $p \leq 0.05$. Se realiza el cálculo de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo. **Resultados:** Se Incluyeron 40 pacientes; para el análisis estadístico se contemplaron 39 pacientes, el género más afectado fue el sexo femenino con un 89.7%, la manifestación clínica más común el aumento de volumen con un 74.4%. La estirpe histológica más común fue la variante papilar con un 61.5%, y se presentó recurrencia en un 12.8% del total de pacientes (n=5). Se realiza análisis mediante prueba de Chi cuadrada, para valorar la asociación entre los Tg-Ac y la recurrencia encontrando un valor de $X^2=20.910$ y un valor de $p=0.526$, sin asociación estadísticamente

Palabras Clave:

Anticuerpo Anti-Tiroglobulina,
Tiroglobulina,
Cáncer Diferenciado de Tiroides,
Recurrencia,
Metástasis.

significativa entre estas dos variables. Se establece un punto de corte de 0.15 ng/ dl, una sensibilidad de 40%, especificidad de 55%, VPP de 11.76% y VPN de 86.36%. Se realizo análisis de supervivencia mediante curvas de Kaplan -Meier para el periodo libre de enfermedad se obtuvo una media de 40.85 meses con una ds de ± 9.26 y una mediana de 37 meses. **Conclusiones:** Los niveles de Anticuerpos Anti-Tiroglobulina son utilizados como un biomarcador complementario durante el seguimiento de pacientes con CDT. En este trabajo demostramos que los niveles por encima de 0.15 ng/ dl; requieren un mayor abordaje diagnostico con estudios complementarios y en caso de requerirlo, toma de biopsias; siendo el Gold estándar del diagnóstico de la recurrencia de la enfermedad.

Introducción

Actualmente las enfermedades no transmisibles son la principal causa de muerte; y se espera que el cáncer sea la principal causa de muerte durante el siglo XXI. Según las estimaciones de la OMS el cáncer es la primera o segunda causa de muerte antes de los 70 años, en 91 de 172 países de la OMS y ocupa el tercer o cuarto lugar en otros 22 países.⁷

La incidencia y mortalidad del cáncer ha ido en aumento rápidamente en todo el mundo; entre las principales razones destaca, el envejecimiento, aumento de la población, desarrollo socioeconómico.⁷

En el año 2016 de acuerdo con cifras del “The International Journal Of Cancer Epidemiology, Detection and Prevention”; el cancer Tiroides en América central y Sudamérica fue el sexto cáncer más comúnmente diagnosticado en las mujeres y representado el 4% de todos los canceres en el año 2012. La mortalidad fue del 0.5% de todas las muertes relacionadas con el cáncer en ambos sexos en el año 2012.⁹

La incidencia de Cáncer tiroideo ha ido en aumento principalmente por incremento de la incidencia del Cáncer papilar. De acuerdo con el reporte de “Thyroid cancer burden in Central and South América, el cáncer de Tiroides fue uno de los cinco canceres más comunes en Ecuador, Brasil, Costa Rica, Cuba y México. Las tasas de incidencia más alta corresponden a Ecuador, Brasil, costa Rica y Colombia; mientras que las más bajas fueron para Salvador y México (1.9-4.9 en mujeres y de 1.2 en hombres).⁹

Las tasas más altas de mortalidad en el sexo femenino se presentaron en Ecuador, Colombia, México y Perú; mientras que en el sexo masculino fue en Ecuador, México y Panamá.⁹

Finalmente de acuerdo a datos de la Organización mundial de la salud en su agencia de investigación del cancer en Mexico, (GLOBOCAN 2020); reporto en ese año un total de 195 499 nuevos casos de neoplasias, y un total de 90 222 muertes por cancer. El cancer de Tiroides reporto un total de 11 227 nuevos casos a nivel nacional, ubicándolo en el 4to lugar de las neoplasias, ahora bien de acuerdo al sexo, el sexo femenino reporto 9142 casos, y el sexo masculino no figuro en los primeros 5 canceres. La mortalidad anual fue de 956 defunciones representando el 1.1%.⁸

El cáncer diferenciado de tiroides es una neoplasia maligna que se desarrolla en las células foliculares de la glándula Tiroides, representando del 1 al 3% de todos los tumores; de estos el 80 al 90% son papilares y del 10 al 15% foliculares. En México de acuerdo con el reporte del CENETEC, es la sexta causa de cáncer en mujeres y la vigésimo tercera en hombre, con una relación 2-5:1.¹

En México contamos con escasa estadística, pero de acuerdo con un reporte del Instituto Nacional de Cancerología, la incidencia es de 1% aproximadamente, lo cual representa un porcentaje no despreciable, ubicándolo dentro de los diez primeros tipos de cáncer reportados en México².

Existe una variedad de estirpes Histológicas de cáncer de tiroides; papilar 85%, folicular 12%, y anaplásico < 3%. Clínicamente el Cáncer de tiroides se presenta por una tumoración a nivel de cuello, disfagia, odinofagia, obligando al personal de salud a realizar estudios paraclínicos complementarios, toma de biopsia de tiroides para el diagnóstico definitivo y niveles de tiroglobulina para seguimiento postratamiento.³

El tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides consiste en tiroidectomía total con exploración de cuello y ablación con radio yodo. Existen diversos sistemas de estadificación de las neoplasias tiroideas; algunas para proporcionar estimaciones de mortalidad como el TNM o MACIS y otras para proporcionar estimaciones de riesgo de recurrencia o enfermedad estructural persistente como el sistema ATA, la cual los cataloga en riesgo bajo, intermedio y alto con 3, 21 y 68 % de riesgo de recurrencia respectivamente.³

Las metástasis de ganglios linfáticos cervicales se reportan en 12–81% de pacientes con cáncer papilar de tiroides (CPT), y en menor proporción en pacientes con otros tipos histológicos (por ejemplo, cáncer tiroideo folicular y carcinoma de células de Hürthle). En su seguimiento y detección de persistencia y/o recurrencia estructural de la enfermedad se combina el ultrasonido de cuello (USG) y la medición de tiroglobulina (Tg) en plasma; sin embargo esta última puede estar subestimada o supra estimada en presencia de anticuerpos anti-tiroglobulina, y por lo tanto se recomienda la medición de niveles séricos de Tg-Ac al diagnóstico y durante el seguimiento de los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides, como herramienta diagnóstica para confirmar o descartar actividad estructural o recurrencia.^{3, 10}

De acuerdo con los porcentajes de falsos negativos de los reportes histopatológicos de aproximadamente 6-8% por múltiples causas (nódulos pequeños difíciles de aspirar, habilidad del patólogo, las características citológicas de los ganglios en neoplasias tiroideas), los niveles de anticuerpos anti-tiroglobulina durante el

seguimiento podrían considerarse un marcador de recurrencia o actividad metastásica⁵

La etiología del cáncer de Tiroides no se conoce del todo bien, el único factor establecido para el cáncer de tiroides es la radiación ionizante y existe evidencia de otros factores de riesgo como la obesidad, tabaquismo, exposiciones hormonales y ciertos contaminantes ambientales.¹¹,

Existen numerosas alteraciones genéticas que tienen un papel fundamental en la génesis de diversos tumores tiroideos. Un ejemplo destacado es la mutación puntual de T1799A de BRAF, que resulta en la expresión de BRAF - V600E proteína mutante que causa activación de una proteína Kinasa Serina /Treonina. La mutación BRAFV600E se produce en aproximadamente el 45% de los pacientes con Cáncer Tiroideo. También se han identificado algunos tipos raros de mutaciones BRAF en Cáncer Tiroideo, que afecta principalmente a los nucleótidos alrededor del codón

600 y activar constitutivamente la quinasa BRAF. El requisito de BRAF - V600E para mantener el crecimiento del tumor tiroideo se demostró inicialmente en un modelo de tumor de xenoinjerto¹⁵.

Un estudio multicéntrico demostró una fuerte asociación de BRAFV600E con pobres resultados clínico-patológicos de Tumor tiroideo, incluyendo.

características patológicas agresivas, mayor recurrencia, pérdida de la eficacia de yodo radioactivo y fallos de tratamiento^{11, 16}.

Una segunda mutación es la del RAS. RAS está en su estado activo Cuando se une con GTP. La GTPasa intrínseca de RAS hidroliza GTP y convierte RAS en un GDP estado inactivo; terminando así la señalización RAS. Esta Mutación causa la pérdida de la actividad GTPasa, Son tres isoformas de RAS: HRAS, KRAS y NRAS, y NRAS está predominantemente mutado en tumores de

tiroides, que involucran principalmente los codones 12 y 61. Aunque RAS es un activador dual clásico de MAPK y PI3K – AKT; las mutaciones RAS parecen activarse preferentemente la vía PI3K-AKT en la oncogénesis tiroidea¹¹.

Mutaciones o supresiones del gen supresor PTEN es una de las alteraciones genéticas clásicas que activan la vía PI3K-AKT y son la base genética.

para la génesis del tumor de tiroides tipo folicular en el síndrome de Cowden. Mutaciones de PIK3CA, que codifica la subunidad catalítica p110 de PI3K, también es común en el cáncer de tiroides particularmente folicular, papilar y anaplásico. Como en otros cánceres la activación de la mutación de PIK3CA, se presentan en el exón 9 y el exón 20.

Otros genes importantes mutados en el cáncer de tiroides se encuentran la - catenina (CTNNB1), TP53, isocitrato deshidrogenasa 1 (IDH1), quinasa de linfoma anaplásico (ALK) y el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). La ocurrencia de estas mutaciones provoca las formas más agresivas de cáncer tiroideo papilar y anaplásico; sugiriendo su papel en la progresión y agresividad^{3,11}.

S. Hosseini et al; en el año 2016 evaluaron los niveles séricos preoperatorios de Tg-Ac como marcador de Cáncer diferenciado de tiroides y encontraron que niveles mayores de 30 UI/ml se asocia con sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo para malignidad tiroidea de 16%, 90.6%, 65% y 49.5%; indicando que niveles elevados de Tg-Ac mayor riesgo de malignidad.¹⁹

S. Morbelli y G. Ferrarazzo en el año 2016 estudiaron la asociación entre los niveles séricos de Tg-Ac y el metabolismo del tumor mediante PET-CT con 18-FDG, encontrando niveles más altos de Tg-Ac en tumores con mayor avidéz al yodo radiactivo.²⁰

Siegrid G. A. de Meer, Wessel M. C. M et al; en el año 2017, asociaron los niveles elevados de Tg-Ac al año de tratamiento inicial con tiroidectomía, como factor de riesgo para recurrencia del cáncer diferenciado de Tiroides; se analizaron 25 pacientes, ninguno de ellos con Tg-Ac estable o sin aumento desarrollo recurrencia y 4 presentaron recurrencia, tres de los cuales presentaron una tendencia ascendente de Tg-Ac, con niveles indetectables de Tiroglobulina sérica.²¹

Kwanhoon Jo et al; en su estudio publicado en la Clínica de Endocrinología de Oxford en el año 2017, valoraron los niveles séricos de Tg-Ac preoperatorios; se incluyeron 254 pacientes, en el grupo de Tg-Ac positivo tuvo una tasa significativamente más alta de invasión linfática y de metástasis ganglionar; concluyendo que los niveles positivos de Tg-Ac son un factor de riesgo independiente para metástasis a ganglios linfáticos.²²

Pedro Wesley Rosario et al; en el año 2016, compararon las concentraciones de Tg-Ac antes y después de la terapia con yodo como predictor de enfermedad estructural en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides, con tiroglobulina indetectable y USG de cuello negativa a enfermedad estructural; Analizaron 116 pacientes de riesgo intermedio y bajo con Tg-Ac positivos; encontraron que aproximadamente el 10% de paciente de riesgo bajo y 20% de riesgo intermedio presentaban enfermedad estructural.²³

Luis Felipe Zavala et al; en un estudio publicado en el año 2018, evaluaron la tendencia de los Tg-Ac durante el seguimiento de pacientes con CDT tratados sin ablación con yodo; así como su función en riesgo de recurrencia; se analizaron 152 pacientes divididos en 2 grupos, el primero Tg-Ac negativo (n-111) y el segundo Tg-Ac positivo (n-41). El riesgo de recurrencia fue similar en ambos grupos, 1 recurrencia en la cual el nivel sérico de Tg. Ac aumento.²⁴

Material y Métodos.

Se capturaron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides, quienes cumplieron con los criterios de inclusión, y contaban con firma del consentimiento informado. Posteriormente se procedió al acceso al expediente electrónico en sistema operativo MedSuite/xnet_his2. en busca de las características demográficas; estudios paraclínicos tanto de laboratorio como de gabinete (tiroglobulina, anticuerpo-anti-tiroglobulina séricos, TSH, T4 libre, al diagnóstico, al año de seguimiento y al momento de recurrir); tratamiento (tiroidectomía y ablación con yodo); se estratifico riesgo de recurrencia de acuerdo a ATA, AMES y MACIS; la respuesta a tratamiento se clasifico en 4 grupos (excelente respuesta, bioquímica incompleta, estructural incompleta, respuesta indeterminada). Se agrego a la base de datos el reporte citopatológico de la BAAF (estadificación de Bethesda) y el reporte histopatológico definitivo de la pieza quirúrgica.

Se accedió al sistema de imagenología "His-Web" y se realizó captura del reporte ultrasonográfico mediante la estadificación TIRADS.

El análisis del laboratorio se realizó por medio de inmunoensayo de electroquimioluminiscencia en analizadores automáticos. Se clasificaron a los pacientes en dos grupos, sin metástasis y con metástasis; posteriormente en grupos de acuerdo con el riesgo de recurrencia por ATA, MACIS y AMES. Se determino si existe asociación entre los anticuerpos anti-tiroglobulina y el reporte histopatológico definitivo y citología (clasificación Bethesda) por patólogo expert Se realizo estadística descriptiva mediante análisis de frecuencias y/o porcentajes para variables cualitativas; y medias de tendencia central y dispersión: media, moda, mediana, mínimo, máximo, varianza, desviación estándar, asimetría y curtosis para variables cuantitativas.

Análisis de normalidad con prueba de Shapiro-Wilk por ser una población menor de 50 pacientes (n=40), estableciendo un valor significativo de $p \leq 0.05$.

Para medir la asociación entre los niveles de Tg-Ac con la actividad o recurrencia de la enfermedad en pacientes con CDT se utilizó la prueba de χ^2 , tomando como significativo el valor de $p \leq 0.05$. Se realizo el cálculo de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo para este biomarcador.

Realizamos análisis de supervivencia y periodo libre de enfermedad tomando como punto de corte el valor obtenido a partir del cálculo de la media poblacional para los niveles de Tg-Ac, dividiendo de esta manera en dos grupos a los pacientes.

Resultados

Una vez aplicados los criterios de selección se obtuvo una muestra de 40 pacientes con cáncer diferenciado de tiroides que recibieron tratamiento quirúrgico y ablación con yodo. Para los siguientes análisis se excluyó a un paciente debido a que tuvo un valor del anticuerpo anti-tiroglobulina de 1458 ng/dl; muy por arriba de la distribución del resto (0-132.3 ng/dl), por lo que para evitar sesgar los análisis se analizó como un evento aislado.

Dentro de las variables demográficas de la población de estudio, el CDT se presentó en el 89.7% (n=34) en el sexo femenino; la edad media fue de 49.6 años, con el rango de 21 a 83 años. La manifestación clínica principal fue el aumento de volumen con 74.4% (N=29), la mayor parte de los pacientes se reportaron con TIRADS 4 (59.0%, n=23) y TIRADS 5 (20.5%, n=8). En cuanto al riesgo estadificado por ATA el 38.5% (n=15) fue riesgo bajo y el 28.2% fue riesgo alto; para el pronóstico por AMES, el 51.3% (n=20) de los pacientes se encontraba en riesgo alto. La clasificación de Bethesda reportada principalmente fue la IV con un 38.5% (n=15). El mayor porcentaje de pacientes se encontró en estadio clínico I y III (38.5% y 35.9% respectivamente). Al 53.8% se le realizo Tiroidectomía Total. Las variantes más frecuentes fueron; papilar con un 61.5%, y folicular con un 20.5%; la angioinvasión se presentó en el 61.5%

(n=24); invasión peri neural en el 28.2% (n=11); y el 43.6 % (n=17) de los pacientes tuvo extensión extracapsular.

Recibieron una primera dosis de radio yodo el 79.%; y solo el 10.3% una segunda dosis. Solo el 10% se encontraba con TSH suprimida; las dos principales respuestas terapéuticas, fueron; excelente en el 64.1% (n=25) y bioquímicamente incompleta en el 33.3% (n=13). y finalmente la recurrencia se presentó en el 12.8% (n=5) y los

sitios más frecuentes fueron ganglios y músculos locoregionales (80%). ^{Tabla. 4}

En el análisis descriptivo de las variables cuantitativas, los valores iniciales de TSH, T4 libre, tiroglobulina, y anticuerpo Anti-tiroglobulina tuvieron una media de 9.33 mU/L.; 0.931 ng/mL; 42.86 ng/mL, y 5.33 ng/dL respectivamente. El puntaje MACIS arrojó una media de 5.25, como lo podemos observar en la Tabla 5.

Tabla 4. Análisis descriptivo de las variables cualitativas

| | | Frecuencia | Porcentaje |
|------------------------------|----------------------|-------------------|-------------------|
| Genero | Femenino | 35 | 89.7 |
| | Masculino | 4 | 10.3 |
| Manifestación Inicial | Voz Bitonal | 6 | 15.4 |
| | Aumento de Volumen | 29 | 74.4 |
| | Síntomas Compresivos | 4 | 10.3 |
| Clasificación TIRAD'S | TIRAD'S 2 | 1 | 2.6 |
| | TIRAD'S 3 | 7 | 17.9 |
| | TIRAD'S 4 | 23 | 59.0 |
| | TIRAD'S 5 | 8 | 20.5 |
| Riesgo ATA | Bajo | 15 | 38.5 |
| | Intermedio | 13 | 33.3 |
| | Alto | 11 | 28.2 |
| AMES | Bajo | 19 | 48.7 |
| | Alto | 20 | 51.3 |
| BETHESDA | I | 1 | 2.6 |
| | II | 1 | 2.6 |
| | IV | 10 | 25.6 |
| | V | 15 | 38.5 |
| | VI | 12 | 30.8 |
| Estadio Clínico | I | 15 | 38.5 |
| | II | 3 | 7.7 |
| | III | 14 | 35.9 |
| | IV A | 7 | 17.9 |
| Tipo de Cirugía | Hemitiroidectomía | 1 | 2.6 |
| | TT | 21 | 53.8 |
| | TT + DC | 17 | 43.6 |

| Reporte Histopatológico | Papilar | 24 | 61.5 |
|--------------------------------|------------------------|-----------|-------------|
| | Folicular | 8 | 20.5 |
| | Esclerosante | 1 | 2.6 |
| | Multicéntrico | 1 | 2.6 |
| | Trabecular | 4 | 10.2 |
| | Metastásico | 1 | 2.6 |
| Angio invasión | Si | 24 | 61.5 |
| | No | 15 | 38.5 |
| Invasión Perineural | Si | 11 | 28.2 |
| | No | 28 | 71.8 |
| Extensión tiroidea | Extra Si | 17 | 43.6 |
| | No | 22 | 56.4 |
| Tratamiento Radio yodo | con Si | 31 | 79.5 |
| | No | 8 | 20.5 |
| 2da Dosis de Radio yodo | Si | 4 | 10.3 |
| | No | 35 | 89.7 |
| Nivel de TSH | Suprimida | 10 | 25.6 |
| | Estimulada | 9 | 23.1 |
| | Normal | 20 | 51.3 |
| Respuesta Tratamiento | a Excelente | 25 | 64.1 |
| | Bioquímica Incompleta | 13 | 33.3 |
| | Estructural Incompleta | 1 | 2.6 |
| | Indeterminada | 0 | 0 |
| Recurrencia | Si | 5 | 12.8 |
| | No | 34 | 87.2 |

Fuente: Elaboración propia. Servicio de Endocrinología y Medicina Interna del Centro Médico Naval, Ciudad de México

Una vez realizada la tiroidectomía total y la ablación con yodo; se realizó la medición de niveles de anticuerpos anti-tiroglobulina encontrando una media de 1.99 ng/dL. Al año de seguimiento se tomaron nuevos niveles de

anticuerpos anti-tiroglobulina, TSH, T4 libre y tiroglobulina, encontrando 4.52 ng/dL, 20.14 mU/L, 1.07 ng/mL, y 6.74 ng/mL, como valor medio respectivamente. ^{Tabla 5.}

Tabla 5. Análisis descriptivo de las variables cuantitativas (cuantificación inicial y al año de tratamiento).

| | | Estadísticos | | | | | | | | | |
|---------------------|---------|--------------|----------|----------|-------------|------------------|-------------------|-------------------|----------------|--------------------|---------|
| | | EDAD | TSH I. | TSH. Año | T4 Libre I. | T4 libre al año | Tg. I | Tg al Año | Ac. Anti-Tg. I | Ac. Anti-Tg al año | MACIS |
| N | Válido | 39 | 39 | 39 | 39 | 39 | 39 | 39 | 39 | | 39 |
| | Perdido | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | 0 |
| Media | | 49.67 | 9.3390 | 4.528 | .9313 | 1.0769 | 43.86479 | 6.74323 | 5.333 | 4.528 | 5.2569 |
| Mediana | | 50.00 | 2.2800 | .100 | .9300 | 1.0300 | 11.63000 | .10000 | .000 | .100 | 5.0000 |
| Moda | | 55 | .00 | .0 | 1.00 | .81 ^a | .200 ^a | .040 ^a | .0 | .0 | 3.40 |
| Desviación Estándar | | 15.222 | 23.99017 | 21.4967 | .24484 | .46756 | 96.388497 | 31.011149 | 23.1043 | 21.4967 | 1.40632 |
| Varianza | | 231.702 | 575.528 | 462.106 | .060 | .219 | 9290.742 | 961.691 | 533.807 | 462.106 | 1.978 |
| Mínimo | | 21 | .00 | .0 | .22 | .23 | .200 | .000 | .0 | .0 | 3.20 |
| Máximo | | 83 | 135.50 | 132.3 | 1.56 | 2.60 | 458.00 | 193.930 | 132.3 | 132.3 | 7.70 |

Fuente: Elaboración propia. Servicio de Endocrinología y Medicina Interna del Centro Médico Naval, Ciudad de México

Se realiza análisis de normalidad de la variable niveles de anticuerpos anti-tiroglobulina inicial con respecto a si presento o no recurrencia al ejecutar la prueba de Shapiro-Wilk (n=39), considerando como significancia estadística un valor de $p \leq 0.05$, por lo que se obtuvo un valor de

$S-W=0.0268, 0.684$ y un valor de $p=0.000, 0.006$ siendo este menor al establecido como significativo, por lo que se rechaza la hipótesis de que la variable niveles de anticuerpos anti-tiroglobulina inicial tiene una distribución normal.
Tabla 6

Tabla 6. Análisis de normalidad Pruebas de normalidad

| | Recurrencia. | Kolmogorov-Smirnov ^a | | | Shapiro-Wilk | | |
|---------------------------------------|--------------|---------------------------------|----|------|--------------|----|-------------|
| | | Estadístico | gl | Sig. | Estadístico | gl | Sig. |
| Anticuerpo Anti-tiroglobulina inicial | No | .477 | 34 | .000 | .268 | 34 | .000 |
| | Si | .367 | 5 | .026 | .684 | 5 | .006 |

Fuente: Elaboración propia. Servicio de Endocrinología y Medicina Interna del Centro Médico Naval, Ciudad de México

Una vez establecido que los niveles de anticuerpo anti- tiroglobulina no tiene una distribución normal, se realiza prueba de Chi cuadrada, para identificar si esta variable está asociada a la probabilidad de que los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides presenten recurrencia o

actividad de la enfermedad, encontrando que el valor de $X^2=20.910$ y un valor de $p=0.526$, por lo que podemos establecer que no existe una asociación estadísticamente significativa entre estas dos variables. ^{Tabla 7}

Tabla 7. Análisis de Chi cuadrada para los niveles de Anticuerpos anti-tiroglobulina y la recurrencia.

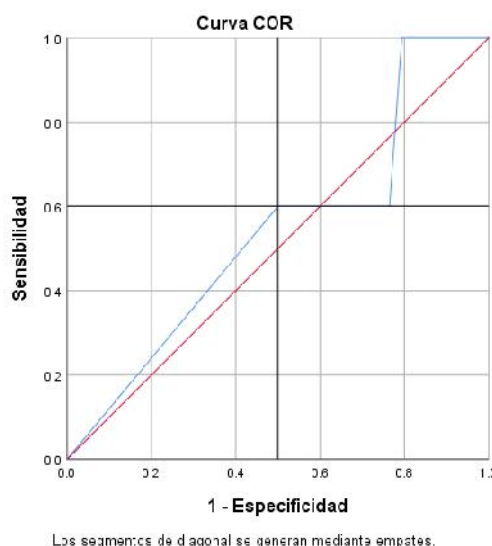
| Pruebas de chi-cuadrado | | | |
|------------------------------|---------------------|----|--------------------------------------|
| | Valor | df | Significación asintótica (bilateral) |
| Chi-cuadrado de Pearson | 20.910 ^a | 22 | .526 |
| Razón de verosimilitud | 23.662 | 22 | .365 |
| Asociación lineal por lineal | .847 | 1 | .357 |
| N de casos válidos | 39 | | |

Fuente: Elaboración propia. Servicio de Endocrinología y Medicina Interna del Centro Médico Naval, Ciudad de México

Se realizó análisis de sensibilidad y especificidad para establecer mediante curvas ROC el punto de corte con respecto a los niveles de anticuerpos anti-tiroglobulina; se determinó que el punto de corte era 0.150 ng/dl, ya que en este valor la

sensibilidad y especificidad del biomarcador se encontraba en rangos similares; entre 53.8 a 80.9% y entre 55.9 a 66.5% para la sensibilidad y especificidad respectivamente. ^{Grafica 1}

Grafica 1. Curvas ROC para análisis de sensibilidad y especificidad.

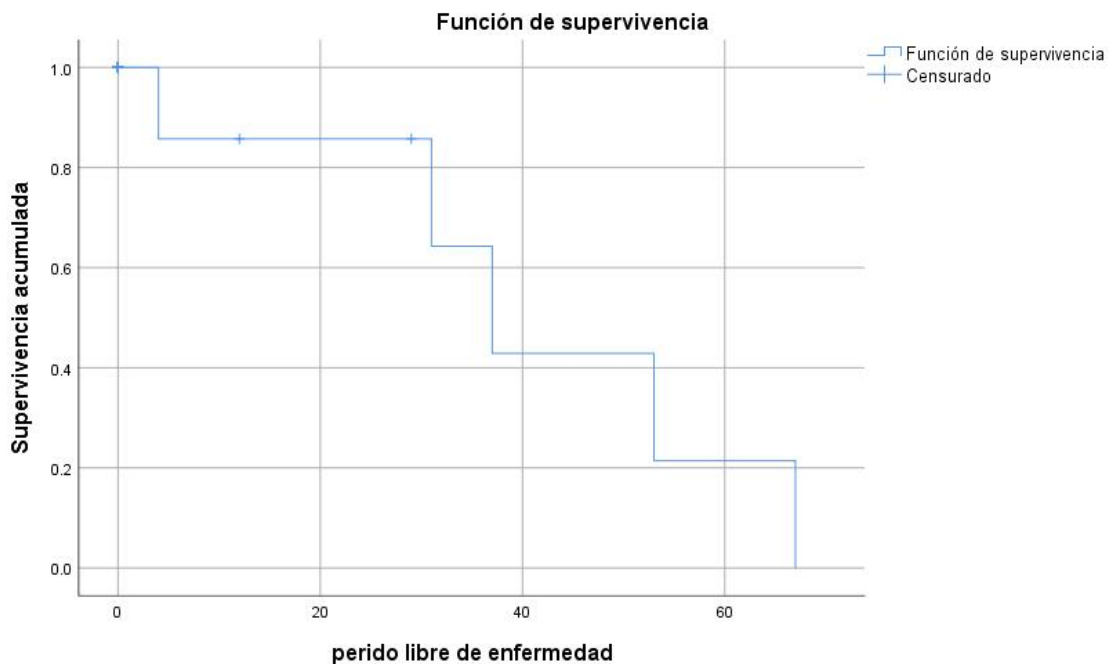


Grafica 1. Curvas ROC para análisis de sensibilidad y especificidad. Sensibilidad del 0.600; especificidad de 0.559, con un nivel de anticuerpos anti-tiroglobulina de 0.150 ng/dL. Elaboración propia Servicio de Endocrinología y Medicina Interna del Centro Médico Naval, Ciudad de México

Una vez establecido que el punto de corte para los niveles de anticuerpos anti-tiroglobulina es de 0.15 ng/dL, se dividió a los pacientes en dos grupos; aquellos con valores mayores o menores a 0.15 ng/dL. Se realizó análisis de productos cruzados para los cálculos de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo encontrando una sensibilidad de 40%; especificidad de 55%; valor predictivo positivo de 11.76% y valor predictivo negativo de 86.36 %.

Como evaluación pronóstica se realizó curvas de Kaplan-Meier para evaluar el periodo libre de enfermedad encontrado una media de 40.85 meses y una mediana de 37 meses. Solo cinco pacientes presentaron recurrencia, el paciente con menor periodo libre de enfermedad presentó la metástasis a los 4 meses de haber sido diagnosticado, mientras que el paciente con el periodo libre de enfermedad más prolongado presentó su metástasis a los 67 meses de haber sido diagnosticado Grafica 2, Tabla 8.

Gráfica 2. Análisis de supervivencia con respecto a la variable niveles de anticuerpos anti-tiroglobulina.



Fuente: Elaboración propia. Servicio de Endocrinología y Medicina Interna del Centro Médico Naval, Ciudad de México.

Tabla 8. Análisis de supervivencia con respecto a la variable niveles de anticuerpos anti-tiroglobulina.

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

| Estimación | Desv. Error | Media | | Estimación | Desv. Error | Mediana | |
|---------------|--------------|--------------------------------|-----------------|---------------|--------------|--------------------------------|-----------------|
| | | Intervalo de confianza de 95 % | | | | Intervalo de confianza de 95 % | |
| | | Límite inferior | Límite superior | | | Límite inferior | Límite superior |
| 40.857 | 9.268 | 22.693 | 59.022 | 37.000 | 6.279 | 24.693 | 49.307 |

Fuente: Elaboración propia. Servicio de Endocrinología y Medicina Interna del Centro Médico Naval, Ciudad de México

Con respecto a la sobre vida global al evaluar los niveles de anticuerpos y agregar como factor determinante la clasificación ATA tenemos que la sobrevida global en promedio fue de 71.94 meses; una mediana de 75 meses. Es de resaltar que la clasificación ATA en la categoría 3 (riesgo alto) presentó una supervivencia global de 81 meses

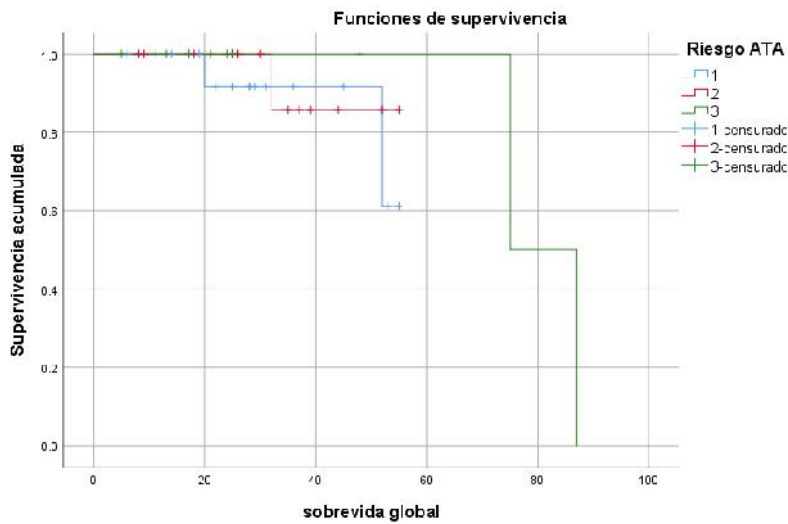
con una mediana de 75. Solo 11 pacientes del total de la muestra presentaron esta categoría de la clasificación y de estos solo 2 presentaron recurrencia, por lo que de esta manera podemos establecer que, a pesar de tener un riesgo alto en dicha Estadificación, su supervivencia global fue alta. ^{Grafica 3, tabla 9.}

Tabla 9. Análisis de supervivencia global con respecto a la variable niveles de anticuerpos anti-tiroglobulina y clasificación ATA.

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

| Riesgo ATA | Estimación | Media | | | Estimación | Desv. Error | Mediana | |
|------------|---------------|--------------|--------------------------------|-----------------|---------------|---------------|--------------------------------|-----------------|
| | | Desv. Error | Intervalo de confianza de 95 % | | | | Intervalo de confianza de 95 % | Límite superior |
| | | | Límite inferior | Límite superior | | | Límite inferior | Límite superior |
| Bajo | 51.167 | 2.814 | 45.651 | 56.682 | . | . | . | . |
| Intermedio | 51.714 | 3.042 | 45.752 | 57.677 | . | . | . | . |
| Alto | 81.000 | 6.000 | 69.240 | 92.760 | 75.000 | . | . | . |
| Global | 71.943 | 6.515 | 59.173 | 84.713 | 75.000 | 16.743 | 42.185 | 107.815 |

Grafica 3. Análisis de supervivencia global con respecto a la variable niveles de anticuerpos anti-tiroglobulina y clasificación ATA.



Fuente: Elaboración propia. Servicio de Endocrinología y Medicina Interna del Centro Médico Naval, Ciudad de México

Discusión:

La finalidad de este estudio fue evaluar la correlación que existe entre los niveles séricos de Tg-Ac con la recurrencia de la enfermedad, para posteriormente establecerlo como marcador de actividad durante el seguimiento de los pacientes con CDT.

Encontramos que niveles séricos mayores de 0.15 ng/dl de Anticuerpo-Anti-tiroglobulina tiene relación con la recurrencia de la enfermedad; sin embargo, esta misma no es estadísticamente significativa. Este punto de corte de 0.15 ng/ dl, inferior al reportado por S. Hosseini en el 2016.

Encontramos una sensibilidad del 40% para los niveles de Tg-Ac y especificidad de 55% como marcador para predecir recurrencia de la enfermedad, con un VPP de 11.76% y VPN de 86.36%.

De igual manera que Siegrid G. A. de Meer, Wessel et al; en el año 2017, encontramos que los pacientes con incremento del Ac-Tg al año del tratamiento puede asociarse a recurrencia de la enfermedad.

De esta misma manera comparando nuestro estudio con el de Pedro Wesley en el 2016, se encontró que pacientes con positividad de los Ac-Tg se asociaba a recurrencia sin embargo no estadísticamente significativo.

Ngwe Yin et al, publico en el año 2020, su trabajo sobre detección de novo de anticuerpo anti-tiroglobulina en la recurrencia de CDT, encontró que solo en el 5% de los pacientes con CDT se reporto nuevamente el Tg-Ac; y que la recurrencia de la enfermedad en el grupo persistentemente negativo vs el grupo de novo, no difirió estadísticamente significativa (9.6% vs15%, $p=0.23$); de igual manera encontró que de los paciente con recurrencia solo 6 tenían los Tg-Ac negativos y aparecieron de novo a las 2 años de seguimiento. En nuestro trabajo encontramos que el paciente con el periodo más corto libre de enfermedad fue de 4 meses, mientras que el mas prolongado fue de 67 meses.

Cabe mencionar que en este caso solo se consideró la aparición de novo, sin tomar un nivel de corte.

Lorenzo Scappaticcio en el año 2020, público en Suiza, un trabajo similar al nuestro en donde las características demográficas con respecto a media de edad, tipo histológico y tiempo de seguimiento fueron muy similares, reportaron una media de valor para los casos de 105.6 UI. Encontraron que la nueva aparición de los anticuerpos, en pacientes negativos, se asoció con un aumento del riesgo de recurrencia de la enfermedad.

Los resultados obtenidos son comparables con la literatura actual, en donde se sugiere la medición de los Ac anti-tiroglobulina como parte del seguimiento de pacientes con CDT, para valorar el riesgo de recurrencia de la enfermedad durante el seguimiento; principalmente aquellos pacientes que presente niveles de novo posterior a la negativización

Conclusiones:

La determinación de los niveles séricos de anticuerpos anti-tiroglobulina puede usarse en conjunto con niveles séricos de Tiroglobulina, como estudio adicional o complementario durante el seguimiento de paciente con CDT para detectar posible recurrencia; sin olvidar que el Gold estándar es el reporte histopatológico a tener mayor sensibilidad y especificidad que el nivel de corte de los anticuerpos anti-Tiroglobulina.

Sin Conflicto de Intereses


Financiamiento por el Centro Medico Naval/ Secretaria de Marina / Ciudad de Mexico

Referencias:

- 1.- Guia de practica Clinica, diagnostico y tratamiento del Tumor maligno de Tiroides, Mexico, Secretaria de Salud; 2009.
- 2.- Granados M, Estrada E, Apodaca A, Cancer diferenciado de Tiroides: aspectos generales, Cancerologia 4 (2009): 63-71.

- 3.- Bryan H, Erik A., et. American Thyroid Association Management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated Thyroid cancer. 2015.
- 4.- Ralph P, Gary C, Keith S, Management of Recurrent/Persistent Nodal Disease in Patients with Differentiated Thyroid Cancer: A Critical Review of the Risks and Benefits of Surgical Intervention Versus Active Surveillance
- 5.- Luca Giovanella, Federica D'Aurizio, Renato Tozzoli, Camilla Schalin-Jantti, and Ulla Feldt-Rasmussen. Thyroglobulin and Thyroglobulin Antibodies. Atlas of Thyroid and Neuroendocrine Tumor Markers. Springer, 2018.
- 6.- williams textbook of endocrinology, fourteenth edition elsevier 2020; pgs: 332-477
- 7.- Freddie B. Jacques F. Isabelle S. Rebecca L.; Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries
- 8.- Organización mundial de la salud / agencia de investigación del cancer en Mexico, (GLOBOCAN 2020).
- 9.- Mónica S, Isabelle S; David F. Thyroid cancer burden in Central and South America, Elsevier, Cancer Epidemiology 44S (2016) S150–S157
- 10.- Hyeyeun L, Susan D, Julie S, David C, Cari K, Trends in Thyroid Cancer Incidence and Mortality in the United States, 1974-2013. *Jama* 2017, doi:10.1001/jama.2017.2719
- 11.- Tetsuo K, Shereen E, Sylvia L; Pathogenetic mechanisms in thyroid follicular-cell neoplasia, *Nature* APRIL 2006 | VOLUME 6, pags 292, 306.
- 12.- Domínguez J. In properly selected patients with differentiated thyroid cancer, antithyroglobulin antibodies decline after thyroidectomy and their sole presence should not be an indication for radioiodine ablation, *Arch Endocrinol Metab.* 2019 May-Jun;63(3):293-299. doi: 10.20945/2359-3997000000123.
- 13.- Kloos RT 2010 Thyroid cancer recurrence in patients clinically free of disease with undetectable or very low serum thyroglobulin values. *J Clin Endocrinol Metab* 95:5241–5248. 1918.-Johnson NA, Tublin ME. Postoperative surveillance of differentiated thyroid carcinoma: rationale, techniques, and controversies. *Radiology.* 2008;249:429–444.
- 14.- Siegrid G, Wessel M; Vorselaars, J; Kist, M; Stokkel, B; Gerlof V; Borel R, Menno R. (2017): Follow-up of patients with thyroglobulin-antibodies: Rising Tg-Ab trend is a risk factor for recurrence of differentiated thyroid cancer, *Endocrine Research,* DOI: 10.1080/07435800.2017.1319858
- 15.- Hosseini et al. Can preoperative thyroglobulin antibody levels be used as a marker for well differentiated thyroid cancer? *Journal of Otolaryngology - Head and Neck Surgery* (2016) 45:31
- 16.- S. Morbelli, G. Ferrarazzo et al, Relationship between circulating anti-thyroglobulin antibodies (TgAb) and tumor metabolism in patients with differentiated thyroid cancer (DTC): prognostic implications, *J Endocrinol Invest,* noviembre 2016; 01-08
- 17.- Jo K, K; Ha J, Lim Y, Lee S, Bae J; Jung, Kang M; Prognostic Value of Preoperative Anti-thyroglobulin Antibody in Differentiated Thyroid Cancer. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017 Sep;87(3):292-299. doi: 10.1111/cen.13367. Epub 2017 Jun 8.
- 18.- Rosario PW, Carvalho M, Mourão GF, Calsolari MR. Comparison of antithyroglobulin antibodies concentrations before and after ablation with 131I as predictor of structural disease in differentiated thyroid carcinoma patients with undetectable basal thyroglobulin and negative neck ultrasonography *Thyroid.* 2016 Apr;26(4):525-31. doi: 10.1089/thy.2015.0445. Epub 2016 Feb 24
- 19.- Ralph P. Tufiño, Gary Clayman, Keith S. Heller, William B. Inabnet, Electron Kebebew, Ashok Shaha, David L. Steward, and R. Michael Tuttle, Management of

- Recurrent/Persistent Nodal Disease in Patients with Differentiated Thyroid Cancer: A Critical Review of the Risks and Benefits of Surgical Intervention Versus Active Surveillance, Volume 25, Number 1, 2015
- 20.- Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM 2009 Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 19:1167–1214.
- 21.- Wu G, Fraser S, Pai SI, Farrag TY, Ladenson PW, Tufano RP 2012 Determining the extent of lateral neck dissection necessary to establish regional disease control and avoid reoperation after previous total thyroidectomy and radioactive iodine for papillary thyroid cancer. *Head Neck* 34:1418–1421.
- 22.- Mazzaferri EL, Jhiang SM 1994 Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 97:418–428.
- 23.- Torlontano M, Crocetti U, D’Aloiso L, Bonfitto N, Di Giorgio A, Modoni S, Valle G, Frusciante V, Bisceglia M, Filetti S, Schlumberger M, Trischitta V 2003 Serum thyroglobulin and 131 I whole body scan after recombinant human TSH stimulation in the follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol* 148:19–24.
- 24.- Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, Agate L, Elisei R, Ceccarelli C, Lippi F, Taddei D, Grasso L, Pinchera A 2003 Recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin combined with neck ultrasonography has the highest sensitivity in monitoring differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 88:3668–3673

| | |
|--|--|
| Access this Article in Online | |
|  | Website: www.ijarm.com |
| | Subject: Medical Sciences |
| Quick Response Code | |
| DOI: 10.22192/ijamr.2021.08.11.002 | |

How to cite this article:

Cesar Cruz Perez, Gloria Amador Cabrera, Oscar Iván Flores Rivera. (2021). “Evaluación de la correlación entre los niveles de Anticuerpos Anti-tiroglobulina con la actividad o recurrencia de la enfermedad en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides”. *Int. J. Adv. Multidiscip. Res.* 8(11): 14-27.

DOI: <http://dx.doi.org/10.22192/ijamr.2021.08.11.002>