



1. INTRODUCCIÓN

1.1.GENERALIDADES.

El Cáncer papilar y folicular de tiroides, referidos conjuntamente como cáncer diferenciado de tiroides (CDT) suponen la neoplasia endocrina mas frecuente (1), y representan más del 90% de todos los casos de Cáncer de tiroides.

Se ha considerado al CDT como un cáncer con mejor pronóstico con un curso clínico y biológico menos agresivo que otros tipos de cáncer de tiroides.

Actualmente se estiman en más de 190.000 los supervivientes al CDT en Estados Unidos (1,2) y 200.000 en Europa, muchos de ellos con más de 40 años de evolución desde el diagnóstico (3,4). La prevalencia es similar a otros cánceres como el mieloma múltiple, esófago o cérvix, o el doble de otros como la Enfermedad de Hodgkin (4).

Aproximadamente 17000 nuevos casos de estos tumores se diagnostican anualmente, con una incidencia anual observada que oscila entre 0.5 a 10 casos por 100.000 habitantes y año, con un incremento de la misma cercana al 50% desde 1973 (1).

El aumento de esta incidencia puede estar condicionada en parte por el aumento de hallazgos incidentales relacionados con el mayor uso de la Ecografía cervical (5,6,7).

Sin embargo y pese a su comportamiento biológico poco agresivo, se estima que mas de 1300 muertes relacionadas por cáncer de tiroides ocurren anualmente en Estados Unidos (1-3).

La tasa de mortalidad ha descendido significativamente desde 1973 hasta 1996 en Estados Unidos, especialmente entre mujeres, debido a un diagnóstico precoz y un tratamiento efectivo (1), situándose la supervivencia global a los 10 años en el cáncer papilar y folicular de tiroides respectivamente en el 94% y 84%, con una

mortalidad debida en la mayoría de las ocasiones a metástasis pulmonares con fallo respiratorio o compromiso de la vía aérea (8).

Sin embargo y pese a su baja mortalidad las recurrencias de este cáncer son frecuentes, hasta en un 40% a los 40 años, con dos terceras partes de las mismas ocurriendo durante la década después del diagnóstico. El 70% de las mismas son locales y el 30% a distancia (1).

Estas recurrencias son menos frecuentes en mujeres con edad en el momento del diagnóstico entre 20 y 40 años, incrementándose en los menores de 20 años, mayores de 60 años y sexo masculino (1).

El tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides inicial es quirúrgico. La extensión de la cirugía que se debe realizar más aceptada en la actualidad consiste en la tiroidectomía total, debido a que actos quirúrgicos de menor extensión como lobectomía o tiroidectomía subtotal presentan mayor riesgo de recurrencias locales y metástasis nodales, así como menor porcentaje de pacientes libres de enfermedad (8-19).

La realización de linfadenectomía debería ser realizada en caso de pacientes de alto riesgo o si los ganglios linfáticos están afectados, con una disección del compartimento central cervical (20-27).

Únicamente en pacientes con Microcarcinoma papilar de tiroides (menor de 1 centímetro) sin antecedentes de irradiación previa, sin multicentricidad ni invasión vascular y con un subtipo histológico no agresivo podría aceptarse la realización de una tiroidectomía subtotal (3, 4,28-32).

Posteriormente al acto quirúrgico, el tratamiento consiste en la ablación de los remanentes con I131 con la finalidad de destruir células malignas que pueden haber permanecido ocultas después de la realización de cirugía y para visualizar la posible captación patológica a nivel extracervical o pulmonar mediante la realización de una gammagrafía de extensión tumoral (GET) post tratamiento ablativo, facilitando el posterior seguimiento clínico. Los pacientes son tratados entonces con dosis suprafisiológicas de Levotiroxina (LT4) para provocar una inhibición variable, en función del riesgo de recidiva, de la secreción de TSH endógena (1,3,4,9,10, 38-40).

El seguimiento posterior de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides ha consistido básicamente en la valoración de las concentraciones de Tiroglobulina plasmática (Tg) bajo tratamiento hormonal a dosis supresora y en la realización de gammagrafía de extensión tumoral (GET) y determinación de las concentraciones de Tg en situación de retirada de tratamiento hormonal de forma periódica (1,3,4,9,10,41-45).

Pero la retirada del tratamiento hormonal para la realización de gammagrafías de extensión tumoral provoca una situación de hipotiroidismo franco en el paciente así como un mayor riesgo de crecimiento tumoral por el aumento sostenido de TSH (1,3,4,9,10,46-48). Ocasionalmente, en la práctica clínica, se encuentran situaciones de discordancia entre la información aportada por la concentración de Tg plasmática bajo tratamiento hormonal a dosis supresora y las pruebas de imagen obtenidas por las GET en situación de retirada de tratamiento hormonal, situación que entraña un riesgo de error en el manejo de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides. Se acepta que en aquellos casos con discrepancia, la medición de tiroglobulina plasmática bajo tratamiento hormonal es más rentable en la predicción de enfermedad que la GET (1,3,4,9,10,49-53).

1.2 TSH HUMANA RECOMBINANTE.

Recientemente, se ha introducido el uso de TSH humana recombinante (rhTSH) en el seguimiento del cáncer diferenciado de tiroides.

La rhTSH consiste en la unión dimérica generada in vitro al transferir tanto la subunidad alfa como la beta de la TSH de diversos tipos celulares. La rhTSH es una forma recombinante altamente purificada de la TSH humana, compuesta de una glucoproteína heterodimérica producida por medio de tecnología de ADN recombinante, constando de dos subunidades enlazadas de forma no covalente, con una subunidad alfa de 92 residuos de aminoácidos idéntica a la TSH humana endógena.

Se obtiene a partir de células de ovario de hámster chino con traspaso de plásmidos recombinantes que contienen secuencias de ADN que codifican las subunidades alfa y beta de TSH , utilizando una línea de células subclonadas que carecen de agentes exógenos bacterianos, micoplasmáticos, fúngicos y virales detectables (54-57).

Diversos estudios demostraron inicialmente que la rhTSH podría mimetizar los efectos biológicos de la TSH nativa inicialmente in vitro y posteriormente in vivo, provocando incrementos precoces de la TSH sérica con un pico de acción medio alcanzado a las 13 horas y una vida media de desaparición de 22 horas e incrementando la captación tiroidea de radioyodo (58-59).

Los efectos secundarios encontrados tras su administración han sido en la mayoría de los casos de intensidad leve, principalmente náuseas (10.5%), dolor de cabeza (7.3%) y astenia, sin experimentar los pacientes sintomatología derivada de la deprivación hormonal (60).

Sin embargo, se han reportado efectos secundarios graves como hemorragias del sistema nervioso central y óseas cuando existían metástasis en estos niveles (61-64).

Posteriormente, numerosos artículos avalaron tanto la seguridad y eficacia del uso de la rhTSH en el seguimiento del paciente con cáncer diferenciado de tiroides (61-69), así como la capacidad para incrementar TSH, Tg y la captación del radioyodo en la gammagrafía de extensión tumoral sin necesidad de retirar el tratamiento hormonal a dosis supresiva (70-82).

Debido a esto, se estudió la posibilidad de realizar el seguimiento de pacientes de bajo riesgo y con Ac antiTg negativos utilizando únicamente los valores de la Tg estimulada post rhTSH (83-86), demostrándose la excelente precisión de la misma para la detección de recurrencias (87-93).

Sin embargo, en aquellos pacientes considerados de alto riesgo con base en presencia de metástasis, amplia invasión extratiroidea al diagnóstico o subtipo histológico agresivo, la Tg post estimulación con rhTSH por si sola no resultó suficiente para detectar la presencia de enfermedad (94).

Como consecuencia de todos los estudios realizados, se han propugnado nuevas directrices para el seguimiento de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides con base en las concentraciones de Tg post rhTSH (95-98). (FIGURA 1).

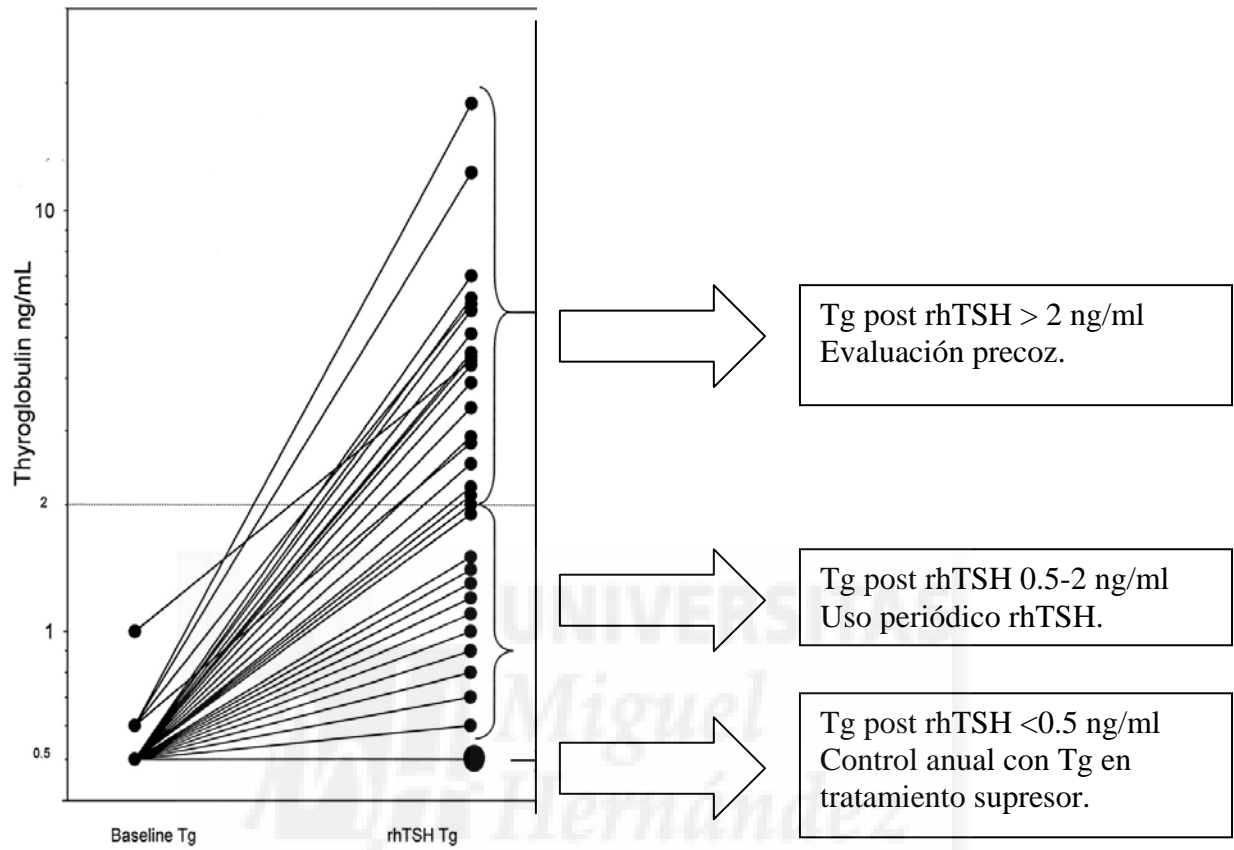


FIGURA 1. Nuevas directrices en el manejo clínico de pacientes con CDT con base en la determinación exclusiva de Tg post rhTSH..

Baseline Tg: Concentración inicial de Tiroglobulina sérica; rhTSH Tg: Concentración de Tg post rhTSH.

(Extraído de E. L. Mazzaferri et al. ; J Clin Endocrinol Metab. 2003 88: 1433-1441 (Cita 95)

La realización de ecografías cervicales, aportó mayor rentabilidad diagnóstica a la determinación de la Tg post rhTSH permitiendo de forma conjunta alcanzar una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo cercano al 100% (95-99).

Así pues, actualmente se postula el uso de la Tg post rhTSH como principal prueba en el seguimiento de los pacientes considerados de bajo riesgo que previamente han presentado una gammagrafía de extensión tumoral negativa y en los que las concentraciones de Tg bajo tratamiento hormonal a dosis supresora permanece indetectable, unido a la realización de Ecografía cervical, toda vez que los Ac antiTg sean negativos (100-105).

La importancia de la medición de Tg y Ac antiTg cobra una gran importancia, ya que la positividad de Ac antiTg invalida la información proporcionada por la Tg. Para obviarlo, se ha determinado ARN mensajero de Tg en células de sangre periférica aunque con resultados hasta la fecha no concluyentes (106-108).

No solo existe un cambio en las pruebas a realizar en los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides, sino que existe una tendencia a clasificarlos mediante su estratificación en bajo y alto riesgo (109-115).

Estas nuevas clasificaciones, pueden sufrir alteraciones debido a las nuevas clasificaciones de estadiaje recientemente propuestas (116). (Tabla 1).

T:

- *T0*: Tumor primario no puede ser valorado.
- *T1*: Tamaño tumoral máximo de 2 cms limitado en tiroides.
- *T2*: Tamaño tumoral entre 2-4 cms limitado en tiroides.
- *T3*: Tamaño tumoral mayor de 4 cms limitado en tiroides.
- *T4*: Tumor que se extiende más allá de la cápsula tiroidea.

N:

- *Nx*: Nódulos linfáticos regionales no pueden ser valorados.
- *N0*: Metástasis linfáticos regionales ausentes.
- *N1*: Metástasis linfáticos regionales presentes.

M:

- *Mx*: Metástasis a distancia no pueden ser valoradas.
- *M0*: Metástasis a distancia ausentes.
- *M1*: Metástasis a distancia presentes.

ESTADIOS:

- *Estadio I:* TxNxM0 <45 años.
T1N0M0 >45 años.
- *Estadio II:* TxNxM1 <45 años.
T2N0M0 >45 años
- *Estadio III:* T3N0M0 >45 años.
T1-3N1M0 >45 años
- *Estadio IV:* TxNxM1 >45 años.
T4NxMx >45 años

Tabla 1. Nueva estadificación del CDT por la International Union Against Cancer (6ª edición, 2002).

Extraído de Dobert N et al ; Thyroid. 2004 Jan;14(1):65-70 (116).

Por lo tanto, el manejo clínico de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides considerados libres de enfermedad presenta actualmente una serie de controversias sujetas a debate que pueden modificarse en función de los últimos avances experimentados en la materia.



1.3. MARCADORES MOLECULARES.

De un modo paralelo a los cambios existentes en el manejo clínico del cáncer diferenciado de Tiroides se han introducido en los últimos años avances en el campo de la anatomía patológica que hacen referencia al existente y creciente interés despertado por la presencia de novedosos marcadores moleculares utilizados tanto en muestras procedentes de citología como de biopsia.

Estos nuevos marcadores están siendo estudiados para poder clarificar su relación en diferentes patologías benignas y malignas del tiroides, así como su posible utilización para el diagnóstico y seguimiento del cáncer diferenciado de tiroides.

Gran parte de los estudios realizados han sido realizados en muestras citológicas obtenidas por punción aspiración aguja fina (PAAF). De esta forma se intenta identificar marcadores moleculares de malignidad para ayudar en el diagnóstico entre patología benigna y maligna tiroidea.

Se han descrito multitud de marcadores específicos de tumores y se han propuesto moléculas candidatas para su estudio en el comportamiento de los tumores malignos de tiroides, tales como CD44, receptor de factor de crecimiento hepatocitario (MET), fibronectina oncofetal, telomerasa, peroxidasa tiroidea (TPO), Glut-1, ceruloplasmina, CA 19, p27 y dipeptidil aminopeptidasa IV (117-126).

Algunas de estas moléculas han sido identificadas por inmunohistoquímica para la identificación de patología tiroidea maligna y muchas de ellas están relacionadas con procesos biológicos tales como interacciones célula-célula o célula-matriz, migración celular, crecimiento tumoral y progresión tumoral, de tal forma que su expresión puede correlacionarse con cambios existentes en las células tumorales (118-119).

Tres de los marcadores moleculares más prometedores propuestos son el ki67, las citoqueratinas de alto peso molecular y la familia de las galectinas.

El ki 67 es un marcador tumoral relacionado con el crecimiento tumoral y el grado de agresividad, de tal forma que a mayor expresión del mismo se observa un mayor crecimiento tumoral.

Aunque globalmente los tumores malignos de tiroides se caracterizan por su relativo bajo índice de agresividad, la expresión de ki67 ha sido estudiada en tumores malignos de tiroides (127), comportándose como un factor pronóstico en el cáncer medular de tiroides (128) y expresándose en los adenomas de Hurthle (129).

Por su parte, las citoqueratinas constituyen una gran familia de proteínas entre las que destacan las citoqueratina de alto peso molecular 34 β E12, citoqueratina 19, 5, 6, 7, 13, 14, 20, AE1 y AE3 entre otras.

La citoqueratina 19 ha demostrado ser útil para el diagnóstico citológico por PAAF del cáncer papilar de tiroides (130-134).

Por su parte la citoqueratina de alto peso molecular 34 β E12 ha demostrado su utilidad en la diferenciación entre cáncer papilar y folicular de tiroides, especialmente entre la variable papilar folicular, que presenta una mayor positividad para este marcador que el cáncer folicular (135,136).

Pero quizá el marcador molecular más importante de todos los nuevos marcadores utilizados en el cáncer diferenciado de tiroides pertenece a la familia de la galectina.

La galectina es una familia de lectinas unidas a β -galactosidasas relacionadas con la interacción entre la célula y la matriz extracelular, adhesión y migración celular. La galectina 1 y más concretamente la galectina 3, están relacionadas con la transformación celular e inhibición de apoptosis y han sido encontradas sobreexpresadas en una amplia variedad de carcinomas tales como el colorrectal y el de mama o en linfomas como el linfoma anaplásico de células grandes. Asimismo también puede expresarse en células epiteliales y del sistema inmunológico encontrándose en el núcleo, citoplasma, superficie celular o alrededor de la matriz (136-141). Su detección en el diagnóstico preoperatorio mediante citología tiene una rentabilidad cercana al 100% para distinguir lesiones benignas y malignas, con una sensibilidad de 99%, y una especificidad del 98% (142).

Parece ampliamente corroborado que la fuerte positividad de galectina 3 en los cánceres papilares de tiroides ayuda a su diagnóstico citológico e histológico, siendo menos consistentes los resultados obtenidos en carcinomas foliculares, impidiéndose de esta forma realizar de una forma adecuada la distinción entre adenoma y carcinoma, puesto

que aunque de forma menos intensa y difusa, puede presentar positividad de forma focal en patología benigna tiroidea como tiroiditis o adenomas foliculares (143-157).

Sin embargo, la práctica totalidad de los estudios descritos anteriormente se refieren únicamente al valor del marcador en el CDT pero existe muy poca información referente a su utilidad como predictores del comportamiento clínico y posterior evolución de los mismos. Tan sólo se ha descrito una asociación de galectina 3 con metástasis en el momento del diagnóstico, de tal forma que a mayor positividad de galectina 3 mayor presencia de metástasis (158), así como un comportamiento más agresivo y menor supervivencia en pacientes con cánceres foliculares y papilares indiferenciados que presentan mayor positividad a ki67 (159).

Por tanto son necesarios más estudios que correlacionen diferentes variables clínicas con la expresión de estos marcadores moleculares para permitir una mejor estratificación y conocimiento de la evolución clínica que puede presentar un paciente con cáncer diferenciado de tiroides.

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.



2.1. RACIONALIDAD.

Aunque se considera el cáncer diferenciado de tiroides como una patología de baja agresividad, existen casos que se comportan de forma diferente y cuya identificación precoz reportará sin dudas beneficios en su seguimiento. Por otro lado el seguimiento clásico del paciente con cáncer diferenciado de tiroides incluye la realización periódica semestral o anual durante un tiempo prolongado de gammagrafías de extensión tumoral tras deprivación hormonal, lo que conlleva una merma de su calidad de vida por retirada del tratamiento hormonal, así como un estímulo para el crecimiento de restos tiroideos debido al aumento mantenido de la TSH endógena.

Recientemente, se ha incorporado la hormona tirotrópica recombinante humana (rhTSH) como una nueva técnica en el seguimiento del cáncer diferenciado de tiroides. La presencia de estudios con esta nueva técnica diagnóstica en el seguimiento de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides considerados libre de enfermedad es objeto de actual estudio, permaneciendo por establecer de forma precisa su rentabilidad diagnóstica. Adicionalmente, existen dudas acerca de la utilidad de la GET como principal prueba diagnóstica para estos pacientes.

Por otra parte, se han incorporado a la batería de pruebas diagnósticas nuevos marcadores tumorales que pueden ser de ayuda para la estratificación del riesgo de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides y su evolución clínica, aunque existen pocos estudios que evalúen la rentabilidad de los mismos.

Por lo tanto, la expresión de diversos marcadores inmunohistoquímicos debería correlacionarse con diferentes comportamientos clínicos en la evolución del CDT, y su resultado unido a las nuevas técnicas diagnósticas como la rhTSH debería permitir un manejo diferente de la forma clásica de actuación en estos pacientes.



2.2. HIPÓTESIS DE TRABAJO.

Hipótesis nula:

1. Los marcadores inmunohistoquímicos galectina 3, citoqueratina 34 β E12 y Ki67 no van a predecir el comportamiento de ninguna variable clínica de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides.
2. El uso de la Tg plasmática post rhTSH como prueba de cribaje en los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides considerados libres de enfermedad no proporciona ninguna ventaja en el manejo clínico de los mismos respecto a la realización de la gammagrafía de extensión tumoral y determinación de Tg tras deprivación hormonal.

Hipótesis alternativa:

1. Los marcadores inmunohistoquímicos galectina 3, citoqueratina 34 β E12 y Ki67 van a predecir el comportamiento de diversas variables clínicas de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides.
2. El uso de la Tg plasmática post rhTSH como prueba de cribaje en los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides considerados libre de enfermedad va a permitir ventajas en el manejo clínico de los mismos respecto a la realización de la gammagrafía de extensión tumoral tras deprivación de hormona tiroidea.

2.3. OBJETIVOS PRINCIPALES.

1. Cuantificar si la presencia de los marcadores inmunohistoquímicos galectina 3, citoqueratina 34 β E12 y Ki67 son relevantes en el manejo clínico de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides.
2. Cuantificar la rentabilidad diagnóstica de la determinación de Tg plasmática post rhTSH en los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides considerados libre de enfermedad cómo prueba de cribaje en el seguimiento de los mismos.



2.4. OBJETIVOS SECUNDARIOS.

1. Describir las características de la población de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides estudiada.
2. Cuantificar la prevalencia de enfermedad residual entre aquellos pacientes considerados libres de enfermedad con base en las concentraciones indetectables de Tg plasmática bajo tratamiento hormonal a dosis supresora.
3. Determinar el valor a partir del cual el aumento de la concentración de Tg plasmática post rhTSH se asocia a enfermedad residual activa.
4. Cuantificar la rentabilidad diagnóstica de la Ecografía cervical en los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides considerados libre de enfermedad.
5. Determinar si la realización de la gammagrafía de extensión tumoral en los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides considerados libre de enfermedad aporta información adicional a la determinación de Tg post rhTSH.
6. Cuantificar la presencia de efectos secundarios derivados de la administración de rhTSH.



3. PACIENTES Y MÉTODOS.

3.1 DISEÑO.

El diseño del estudio corresponde a una población total de 90 pacientes con cáncer papilar y folicular de tiroides en donde se estudió las características descriptivas de esta población.

A continuación, se dividió el estudio en dos partes diferenciadas. Por una parte, se realizó un estudio retrospectivo en donde se determinaron marcadores moleculares en 53 casos y se estudió la correlación entre dichos marcadores moleculares y diversas variables clínicas.

De la misma forma, se realizó un estudio prospectivo de ámbito hospitalario en el que se incluyeron 38 pacientes en donde se aplicaron diversas pruebas diagnósticas en pacientes con cáncer papilar y folicular de tiroides considerados libres de enfermedad.

3.2 SUJETOS.

Se han estudiado las características descriptivas de 90 pacientes diagnosticados de cáncer diferenciado de Tiroides Papilar y Folicular mediante estudio histológico de la pieza quirúrgica realizada en el Hospital General Universitario de Alicante durante los años 1985-2003.

3.2.1. SUBGRUPO ESTUDIO MARCADORES MOLECULARES

De un total de 90 casos, se determinó de forma retrospectiva la presencia de marcadores inmunohistoquímicos en 53 piezas de tiroidectomía total, no pudiendo obtenerse la pieza quirúrgica en los 37 casos restantes.

Esta población de 53 pacientes incluía un total de 12 varones y 41 mujeres, con una edad media al diagnóstico de 49.26 años (desviación estándar 17.16), con unas edades comprendidas entre los 15 y 84 años.

La media de seguimiento fue de 3.4 años (desviación estándar 2.87 años), con un mínimo de 1 año y un máximo de 13 años.

La forma de presentación inicial fue nódulo tiroideo en 39 casos (73.6%), masa cervical mayor de 5 centímetros en 7 casos (13.2%), metástasis en 1 caso (1.9%), adenopatías cervicales en 2 casos (3.8%) y de forma incidental al estudiar la pieza quirúrgica en 4 casos (7.5).

El diagnóstico citológico realizado por PAAF evidenció carcinoma papilar en 25 casos (47.2%), proliferación folicular en 21 casos (39.6%) y material coloide en 7 casos (13.2%).

El tipo de cirugía realizada fue tiroidectomía total en 26 casos (49.1%), tiroidectomía total con linfadenectomía en 11 casos (20.8%), hemitiroidectomía en 2 casos (3.8%), tiroidectomía subtotal en 3 casos (5.7%), tiroidectomía subtotal con posterior tiroidectomía total en 10 casos (18.9%) y tiroidectomía total con linfadenectomía y esternectomía en 1 caso (1.9%).

Los cánceres papilares estudiados fueron 42, con los distintos subtipos histológicos que se recogen en la Tabla 2. De los carcinomas foliculares, se obtuvieron 11 casos que se recogen en la Tabla 2.

<p>CÁNCER PAPILAR.....42 casos</p> <ul style="list-style-type: none">• PAPILAR CLÁSICO: 21 casos• VARIANTE FOLICULAR: 14 casos.• MICROCARCINOMA. 3 casos.• CÉLULAS ALTAS: 2 casos.• QUÍSTICO: 2 casos <p>CÁNCER FOLICULAR.... 11 casos</p> <p>MÍNIMAMENTE INVASIVO: 5 casos.</p> <p>INVASIVO: 6 casos.</p>
--

TABLA 2. Tipos y subtipos histológicos de pacientes con CDT en la serie estudiada.

En el momento del diagnóstico la multicentricidad estuvo presente en 5 casos, todos ellos cánceres papilares, 6 de ellos presentaron metástasis (4 papilares y 2 foliculares), 9 una amplia invasión extratiroidea (6 papilares y 3 foliculares) y 12 fueron clasificados de alto riesgo definido por la presencia de un subtipo histológico agresivo, una amplia invasión extratiroidea o bien presencia de metástasis al diagnóstico (9 papilares y 3 foliculares).

Durante la evolución se objetivaron 13 recidivas, todos ellas en el cáncer papilar, con una localización local-cervical en 10 casos, 2 a nivel pulmonar y 1 en hueso, con una media de aparición de la recidiva de 1.92 años (desviación estándar 2.21), y una aparición de la misma comprendida entre el primer y el noveno año, considerándose libres de enfermedad al final del estudio 42 pacientes, mientras 11, todos ellos con cáncer papilares de tiroides, presentaban enfermedad activa (Tabla 3).

VARIABLES CLÍNICAS AL DIAGNÓSTICO:

- Metástasis: 6 casos
- Afectación extratiroidea: 9 casos.
- Riesgo inicial elevado: 12 casos.
- Multicentricidad: 5 casos.

VARIABLES CLÍNICAS DURANTE LA EVOLUCIÓN:

- Recidivas: 13 casos.
- Presencia de enfermedad activa: 11 casos.

Tabla 3. Características de los pacientes con CDT al diagnóstico y durante la evolución clínica de los mismos.

El estadio inicial se clasificó de acuerdo a la nueva edición de la International Union Against Cancer (UICC) en su sexta edición (página 9). La distribución por estadios se muestra en la Tabla 4.

ESTADIO	I	II	III	IV
CASOS	30	5	9	9

Tabla 4. Distribución de la muestra estudiada en el momento del diagnóstico en los diferentes estadios de la 6ª edición de la UICC (página 9).

3.2.2. SUBGRUPO ESTUDIO UTILIZACIÓN DE rhTSH.

Del total de 90 cánceres diferenciado de Tiroides Papilar y Folicular intervenidos quirúrgicamente en el Hospital General Universitario de Alicante, se realizó un estudio prospectivo observacional de aplicación de las pruebas diagnósticas Tg post rhTSH, ECO cervical y gammagrafía de extensión tumoral en 38 pacientes considerados libres de enfermedad con base en concentraciones indetectables de tiroglobulina bajo tratamiento hormonal a dosis supresora.

Los criterios de inclusión de estos 38 pacientes consistieron en:

1. Realización de una cirugía con tiroidectomía total.
2. Posterior dosis ablativa de radioyodo con un periodo mayor de 6 meses desde la última administración del mismo.
3. Ausencia de Ac antiTg positivos
4. Presencia de concentraciones indetectables de tiroglobulina bajo tratamiento hormonal a dosis supresora.

Por su parte los criterios de exclusión para la administración de rhTSH fueron:

1. Presencia de embarazo o lactancia

Los 52 pacientes restantes no fueron incluidos por los motivos que se adjuntan en la Tabla 5.

Persistencia enfermedad	<i>11 casos</i>
Tiroidectomías no totales	<i>10 casos</i>
Microcarcinoma papilar <1.0 cms	<i>7 casos</i>
Ac anti tiroglobulina +	<i>6 casos</i>
Seguimiento en otros Hospitales	<i>5 casos</i>
Última dosis I131 en previos 6 meses	<i>5 casos</i>
Negativa pacientes	<i>5 casos</i>
Exitus	<i>3 casos</i>
Total	<i>52 casos</i>

TABLA 5. Motivos de no administración rhTSH en los pacientes con CDT.

De los 38 pacientes incluidos, 30 eran mujeres y 8 varones. La edad media al diagnóstico fue de 40.34 años (desviación estándar 15.87) con una media de 5.76 años de evolución desde el diagnóstico (desviación estándar 4.71).

La forma de presentación inicial fue nódulo tiroideo en 29 casos (76.7%), masa cervical mayor de 5 centímetros en 5 casos (13.2%), metástasis en 1 caso (2.6%) y de forma incidental al estudiar la pieza quirúrgica en 3 casos (7.9).

El diagnóstico citológico realizado por PAAF evidenció carcinoma papilar en 19 casos (50%), proliferación folicular en 15 casos (39.5%) y coloide en 4 casos (10.5%).

El tipo de cirugía realizada fue tiroidectomía total en 21 casos (55.3%), tiroidectomía total con linfadenectomía en 8 casos (21.1%) y tiroidectomía subtotal con posterior tiroidectomía total en 9 casos (23.7%).

El diagnóstico histológico fue cáncer papilar de tiroides en 30 pacientes, con unos subtipos histológicos de 15 papilares clásicos y 15 papilares variedad folicular, y de cáncer folicular en 8 pacientes 4 de ellos mínimamente invasivos, 3 invasivos y 1 Carcinoma de Hurthle. (Tabla 6).

<p>CÁNCER PAPILAR.....30 casos</p> <ul style="list-style-type: none">• PAPILAR CLÁSICO: 15 casos• VARIANTE FOLICULAR: 15 casos. <p>CÁNCER FOLICULAR.... 8 casos</p> <p>MÍNIMAMENTE INVASIVO: 4 casos.</p> <p>INVASIVO: 3 casos.</p> <p>HURTHLE: 1 caso</p>

TABLA 6. Tipos y subtipos histológicos de pacientes con CDT el diagnóstico final histológico de los 38 pacientes estudiados con rhTSH.

En el momento del diagnóstico, de los 38 pacientes estudiados, 2 presentaban metástasis, 3 presentaban afectación extratiroidea amplia inicial al diagnóstico y 3 eran considerados de alto riesgo con base a la presencia de un subtipo histológico agresivo, una amplia invasión extratiroidea al diagnóstico o bien presencia de metástasis al diagnóstico. Durante la evolución clínica de los pacientes se detectaron recidivas en 4 casos (Tabla 7).

VARIABLES CLÍNICAS AL DIAGNÓSTICO:

- Metástasis: 2 casos
- Afectación extratiroidea: 3 casos.
- Riesgo inicial elevado: 3 casos.

VARIABLES CLÍNICAS DURANTE LA EVOLUCIÓN:

- Recidivas: 4 casos.

Tabla 7. Características de los pacientes con CDT al diagnóstico y durante la evolución clínica de los mismos.

El estadio inicial se clasificó de acuerdo a la nueva edición de la International Union Against Cancer (UICC) en su sexta edición (página 9). La distribución por estadios se muestra en la Tabla 8.

ESTADÍO	I	II	III	IV
CASOS	28	5	3	2

Tabla 8. Distribución de la muestra estudiada en los diferentes estadios de la 6ª edición de la UICC (página 9).

3.3. VARIABLES DE ESTUDIO.

3.3.1 MARCADORES MOLECULARES.

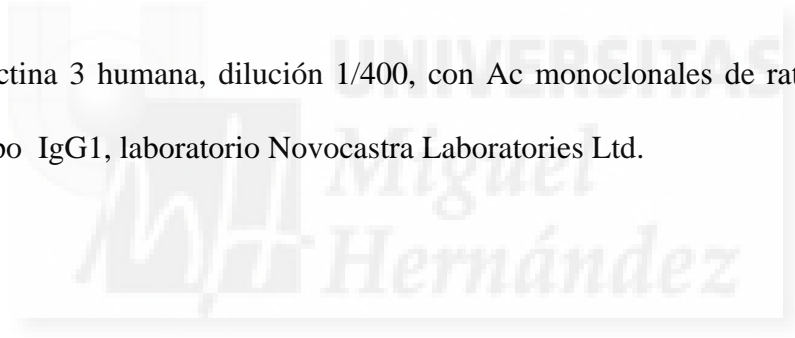
Se revisaron las preparaciones y se seleccionaron bloques representativos del tumor a estudio. Se obtuvieron cortes teñidos con hematoxilina-eosina del bloque tiroideo seleccionado diagnosticado de cáncer diferenciado de tiroides seleccionado que fueron revisados por un anatomopatólogo experto en el manejo del cáncer de tiroides del Hospital General Universitario de Alicante.

A partir del bloque seleccionado se realizaron cuatro cortes, uno para tinción Hematoxilina-Eosina como control del tejido y tres para las tinciones correspondientes a los marcadores moleculares a estudio. En los cortes obtenidos de 5 micras de espesor en parafina de cada pieza tumoral se procedió a la recuperación antigénica mediante olla de presión y a la posterior tinción inmunohistoquímica estándar con el método de la avidina-biotina en inmunoteñidor automático Dako Autostainer (Universal staining system) y Techmate 50 (Universal staining system). La actividad de peroxidasa endógena fue inhibida por la inmersión de los cortes en solución de peróxido de hidrógeno al 3% durante diez minutos.

Se cuantificó la positividad en porcentaje en función de la expresión citoplasmática (citoqueratina34βE12 y galectina 3) o nuclear (Ki67) del marcador en las células tumorales en cada una de las preparaciones histológicas estudiadas.

Se determinaron en las muestras procesadas los siguientes marcadores tumorales:

1. Ki67, mediante dilución 1/50, con Ac monoclonales de ratón clon MIB-1, isotipo IgG1 kappa, laboratorio Dako cytomation corporation.
2. Citoqueratina 34 β E12, dilución 1/50, con Ac monoclonales de ratón clon 34 β E12 , isotipo IgG1 kappa, laboratorio Dako cytomation corporation.
3. Galectina 3 humana, dilución 1/400, con Ac monoclonales de ratón clon 9C4, isotipo IgG1, laboratorio Novocastra Laboratories Ltd.



3.3.2. DETERMINACIONES HORMONALES.

Las determinaciones hormonales efectuadas se realizaron en la Sección de Hormonas del Hospital General Universitario de Alicante.

1. Tiroglobulina (Tg). Determinación en el analizador Immulite 2000 (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA) mediante análisis electroquimioinmunométrico con una sensibilidad funcional de 0.5 ng/ml. Este método ha sido calibrado frente a la preparación de referencia CRM 457, certificada por la BCR. La imprecisión intraserie e interserie fue de 4.3% y 7% respectivamente. El método se ve afectado por la presencia de anticuerpos antitiroglobulina por lo que es obligada su determinación previamente al análisis de Tg. (160) Los valores se expresan en concentración ng/ml.
2. La hormona tirotrópica (TSH), se determinó en el analizador Modular Analytics 170 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim), mediante análisis electroquimioinmunométrico, con una sensibilidad funcional de 0.03 μ UI/ml. La imprecisión intraserie e interserie fue de 1.5% y de 5.2%. Los valores se expresan en concentración mUI/l (160).

3. Tiroxina y Triyodotironina libres, (T4l y T3l), se determinaron en el mismo analizador mediante análisis de electroquimioluminiscencia (ECLIA) competitivo, utilizando un anticuerpo marcado anti T4 y anti T3 respectivamente. Las imprecisiones intraserie e interserie fueron de 1.7% y de 2% para FT4, y de 2.1% y 3.3% para FT3, respectivamente. Los valores se expresan en concentración ng/dl (160).

4. Anticuerpos anti Tiroglobulina (Ac antiTg). Se determinaron en el mismo analizador que las hormonas tiroideas, mediante análisis electroquimioluminoinmunométrico con una sensibilidad analítica de 10 UI/ml, un intervalo de detección de 10 a 4000 UI/ml, considerándose negativas aquellas determinaciones inferiores a 10 UI/ml. Los valores se expresan en concentración UI/ml.

3.3.3. PRUEBAS DIAGNÓSTICAS.

1. Tirotropina humana recombinante (rhTSH).

Se administraron dos dosis de 0.9 mg intramuscular de rhTSH (Thyrogen, Genzyme Corp, Cambridge, MA) durante dos días consecutivos, con determinación inicial de Tg, TSH, T4l, T3l, Ac antiTg y posteriormente a las 48 y 72 horas después de la última administración del rhTSH de Tg, TSH, T4l y Ac antiTg.

2. Gammagrafía de extensión tumoral (GET).

La GET con I131 se realizó mediante el uso de una doble cámara- γ Siemens modelo Diacam , equipada con colimadores de alta energía con alta resolución de agujero paralelo y gruesos cristales, con una sensibilidad de 160 cuentas por minuto/ μ Ci en un scanner a una velocidad de 5 cms / minuto con unas cuentas totales de al menos 14000 cuentas por minuto, con un pico de energía para I-131a 364 Kev con ventana de 20%. La adquisición de imágenes se determinó a los tiempos 10 o 15 minutos para cabeza o cuello y para el resto del cuerpo para 200000 cuentas, 48 horas después de la administración de 5 mCi de I-131 oral, considerándose un GET negativo cuando no se evidenciaban captaciones patológicas y la captación en lecho tiroideo era menor del 0.5%, con una dosis fija de radiotrazador administrada de 4 mCi de I131.

3. Ecografía cervical (ECO cervical).

La ECO cervical se realizó utilizando un transductor de 7.5 Mhz lineal sin aplicación de Doppler simultaneo. La realización de la ECO cervical fue llevada a cabo por un único radiólogo experto en el manejo de patología tiroidea. La identificación de lesiones sospechosas se objetivó como remanentes tiroideos o afectación linfática midiendo el diámetro antero-posterior, transversal y longitudinal presentes.

4. Tomografía por emisión de positrones (PET).

En aquellos casos de alteración en el resultado de la Tg post rhTSH, GET o ECO cervical se procedió a la realización de un PET post estimulación con rhTSH, utilizándose como trazador 15 mCi de F18-Fluoro-2-desoxiglucosa (FDG). Los estudios PET de cuerpo entero han sido realizados por una cámara PET (ADAC-CPET, Philips Medical System) siguiendo las guías publicadas por la Sociedad Española de Medicina Nuclear y la Sociedad Americana de Medicina Nuclear. La preparación se realizó con ayuno previo mínimo de 6 horas, administración oral de 10 mg de diazepam (Valium) entre 5 y 15 minutos antes de la administración del radiofármaco y obtención de muestra de glucemia inmediatamente antes de la administración de FDG-F18. La duración aproximada de los estudios es de 50- 60 minutos, en 6-7 cortes transversales de 25 cm de eje axial con solapamiento, incluyendo imágenes de emisión (FDG- F18) y de transmisión (Cs137).

Las imágenes se reconstruyen a medida que finaliza cada corte mediante proceso de reconstrucción con corrección de atenuación.

Se obtienen cortes transaxiales, coronales y sagitales, así como proyecciones volumétricas de cuerpo entero en tres dimensiones. La interpretación se realiza mediante análisis visual y semicuantativo con SUV (standardized Uptake Value) para valoración de benignidad/ malignidad, con un rango de normalidad inferior a 2.5, siendo patológico resultados mayor de 3.

5. Protocolo de realización de pruebas diagnósticas:

En primer lugar se administró rhTSH (Thyrogen, Genzyme Corp, Cambridge, MA) con dos dosis de 0.9 mg intramuscular durante dos días consecutivos, con determinación inicial de Tg, TSH, T4l, T3l, Ac antiTg y posteriormente a las 48 y 72 horas después de la última administración del rhTSH de Tg, TSH, T4l, Ac antiTg.

A continuación y en un plazo máximo de 6 meses se realizó la determinación de una GET bajo retirada del tratamiento hormonal supresivo en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario de San Juan, así cómo la realización de una ECO cervical en el Servicio de Radiología del Hospital General Universitario de Alicante.

Por último, y sólo en aquellos pacientes en los que se demostró un incremento en la concentración de tiroglobulina plasmática post rhTSH se determinó un PET post rhTSH en el Hospital Medimar -Centro Clínico San Carlos.

3.3.4. VARIABLES CLÍNICAS.

Se determinó la ausencia o presencia y en este último caso el grado de positividad de los marcadores moleculares y su relación con las siguientes variables clínicas para valorar el comportamiento de:

1. En el momento del diagnóstico:
 - a. Multicentricidad, definida como presencia de mas de 2 focos de carcinoma presentes en la pieza quirúrgica.
 - b. Metástasis, definida como presencia de enfermedad a distancia catalogada como estadiaje M según la nueva edición de International Union Against Cancer en su sexta edición (116) y visualizada mediante la utilización de las diferentes pruebas de imagen.
 - c. Invasión extratiroidea, definida como amplia invasión local catalogada como estadiaje T4 según la nueva edición de International Union Against Cancer en su sexta edición (116).
 - d. Riesgo inicial, definiendo riesgo inicial elevado como la presencia de un subtipo histológico agresivo, una amplia invasión extratiroidea o metástasis a distancia.
 - e. Estadio inicial, definido según la nueva edición del International Union Against Cancer en su sexta edición (116).

2. Durante el seguimiento clínico:

- a. Recidiva, definida como la demostración por cualquier prueba de imagen de nueva aparición tumoral en un paciente previamente considerado libre de enfermedad.
- b. Presencia de enfermedad activa, definida como la persistencia de enfermedad demostrada en el momento de finalización del estudio.

Asimismo, el gold-estandard de enfermedad presente se definió cuando, junto con el aumento de las concentraciones de Tg post rhTSH se detectaron alteraciones en las pruebas de imagen (ECO, GET, PET post rhTSH), sin considerarse enfermedad los incrementos de Tg post rhTSH sin evidencia en las pruebas de imagen anteriormente citadas o alteraciones en las pruebas de imagen con normalidad en las concentraciones de Tg post rhTSH.

3.4.PRUEBAS ESTADÍSTICAS.

3.4.1.ETAPAS DEL ESTUDIO.

El estudio se dividió en 3 etapas. En primer lugar, sobre la población total de 90 pacientes se estudiaron las características de la población de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides.

En segundo lugar, se realizó en un subgrupo de 53 pacientes de forma retrospectiva la cuantificación de los marcadores inmunohistoquímicos galectina 3, citoqueratina 34 β E12 y Ki67, para establecer su correlación con diversas variables clínicas.

En tercer lugar, se cuantificó en un subgrupo de 38 pacientes de forma prospectiva la rentabilidad diagnóstica de la determinación de Tg plasmática post rhTSH en los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides considerados libre de enfermedad, para valorar el uso de la misma.

3.4.2. TESTS ESTADÍSTICOS.

El estudio de la población total se realizó mediante variables cuantitativas y cualitativas, expresándose los datos en forma de media, desviación estándar y número de casos.

En el estudio retrospectivo, la distribución que presentaron los marcadores inmunohistoquímicos ki67, citoqueratina 34βE12 y galectina 3 fue no paramétrica según los cálculos efectuadas por la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Por ello se realizaron pruebas no paramétricas para dos muestras independientes mediante la prueba de Mann-Whitney, expresándose como mediana y percentil 25 y 75, demostrándose una diferenciación estadísticamente significativa aquellas que presentaron una $p < 0.05$.

En el estudio prospectivo, todos los datos de la subpoblación a estudio se expresan cómo media y desviación estándar. Se estudió la rentabilidad diagnóstica de Tg post rhTSH en el seguimiento de los pacientes considerados inicialmente libres de enfermedad con cáncer diferenciado de tiroides, calculándose la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo.

Los valores de sensibilidad fueron determinados como el cociente entre verdaderos positivos dividido por verdaderos positivos más falsos negativos. La especificidad fue determinada como el cociente entre verdaderos negativos dividido por verdaderos negativos más falsos positivos. El valor predictivo positivo fue determinada como el cociente entre verdaderos positivos dividido por verdaderos positivos mas falsos positivos, mientras que el valor predictivo negativo se calculó cómo el cociente entre verdaderos negativos dividido por verdaderos negativos mas falsos negativos.

La efectividad fue determinada como el cociente entre verdaderos positivos mas verdaderos negativos y el total de la muestra.

El análisis estadístico y gráfico fue realizado mediante el programa SPSS para Windows 11.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL).

La consulta de bibliografía realizada se basó en la búsqueda de los artículos presentes en la base de datos existente en la National Library of Medicine, que incluye mas de 15 millones de citas extraídas desde el índice Medline.



3.5. CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Se informó a los pacientes acerca de los posibles efectos secundarios del rhTSH y asimismo se solicitó por escrito la realización de un consentimiento informado a los pacientes previo a la administración del mismo (Ver Anexo 1, página 155).



4. RESULTADOS.

*Miguel
Hernández*

4.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES.

4.1.1 PACIENTES ESTUDIADOS.

Se incluyeron un total de 90 pacientes (19 varones y 71 mujeres) diagnosticados anatomopatológicamente por pieza quirúrgica de Carcinoma diferenciado de Tiroides en el Hospital General Universitario de Alicante desde el año 1979 al 2003. (Figura 2 y 3).

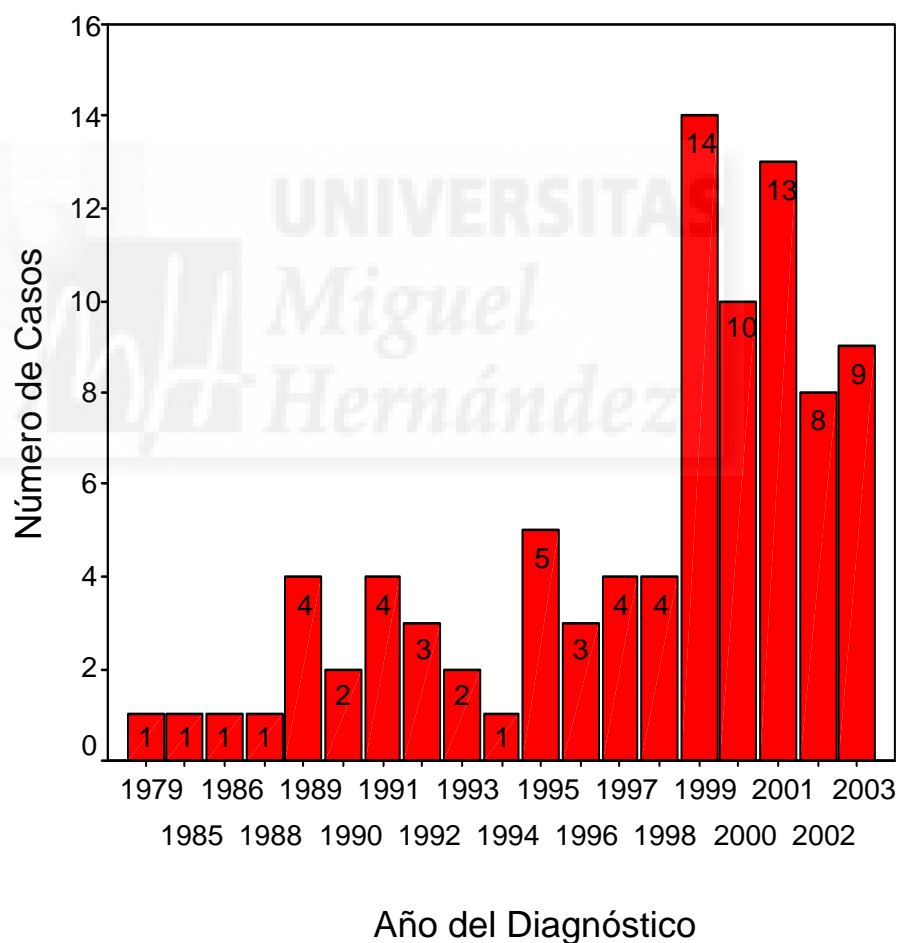


Figura 2. Número de casos diagnosticados de CDT en función del año de diagnóstico.

Puede observarse cómo el mayor número de los mismos se encuentran concentrados en los últimos 10 años.

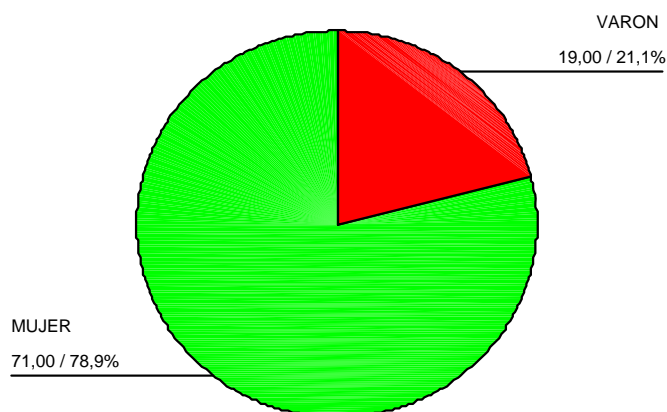


Figura 3. Distribución del CDT por sexo en la muestra estudiada.

4.1.2. EDAD AL DIAGNÓSTICO.

La edad media en el momento del diagnóstico fue de 44.4 años (desviación estándar 17.27) (Figura 4).

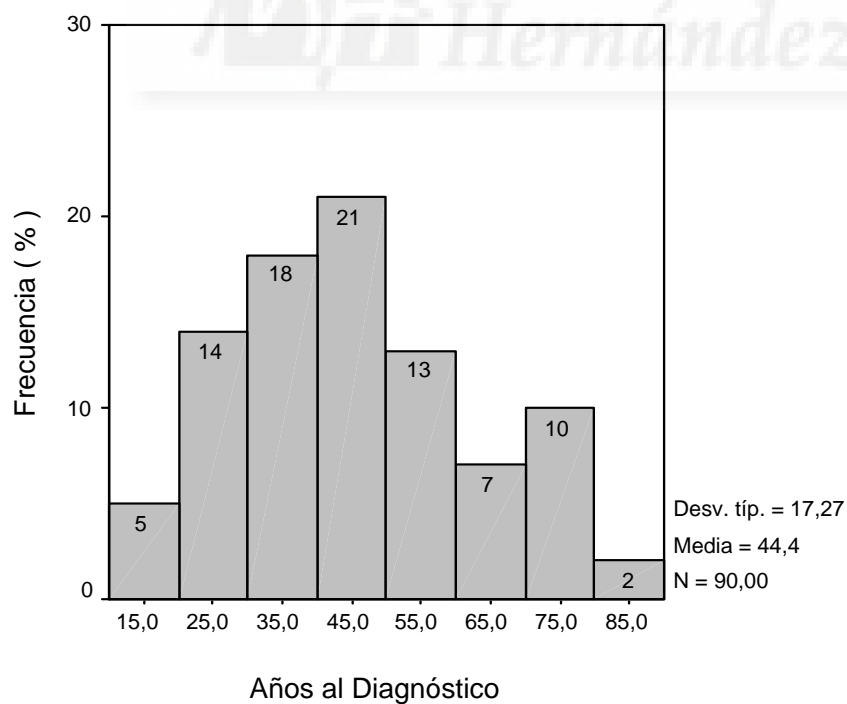


Figura 4. Distribución de la casuística en función de la edad en el momento del diagnóstico.

4.1.3. FORMA DE PRESENTACIÓN.

La forma de presentación al diagnóstico fue definida como masa cervical cuando el tamaño a la palpación era mayor de 4 centímetros y se encontró en 13 casos, nódulo cervical cuando el tamaño a la palpación era menor de 4 centímetros presente en 66 casos, metástasis definida como demostración de enfermedad a distancia presente en 1 caso, adenopatía cervical definida como enfermedad a nivel de cadenas ganglionares cervicales en 4 casos y de forma incidental al estudiar la pieza quirúrgica intervenida por otra patología encontrada en 7 casos

(Figura 5).

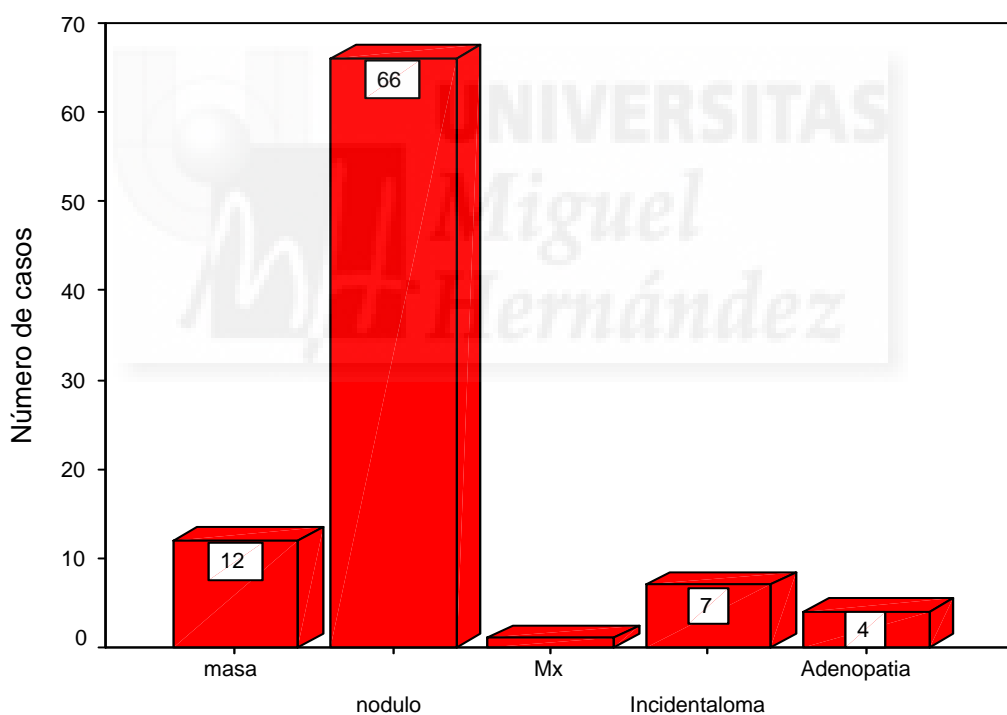


Figura 5. Estudio de la casuística en función de la forma de presentación expresada en número de casos. En la mayoría de los casos la forma de presentación resultó ser como nódulo cervical menor de 4 cms. (Mx: metástasis).

4.1.4. DIAGNÓSTICO CITOLÓGICO.

El estudio citológico realizado previo a la intervención quirúrgica mediante punción aspiración aguja fina obtuvo como resultado el diagnóstico de neoplasia papilar en 48 casos (53.3%), proliferación folicular en 34 casos (37.8%), bocio coloide en 7 casos (7.8%) e indeterminado en 1 caso (1.1%). (Figura 6).

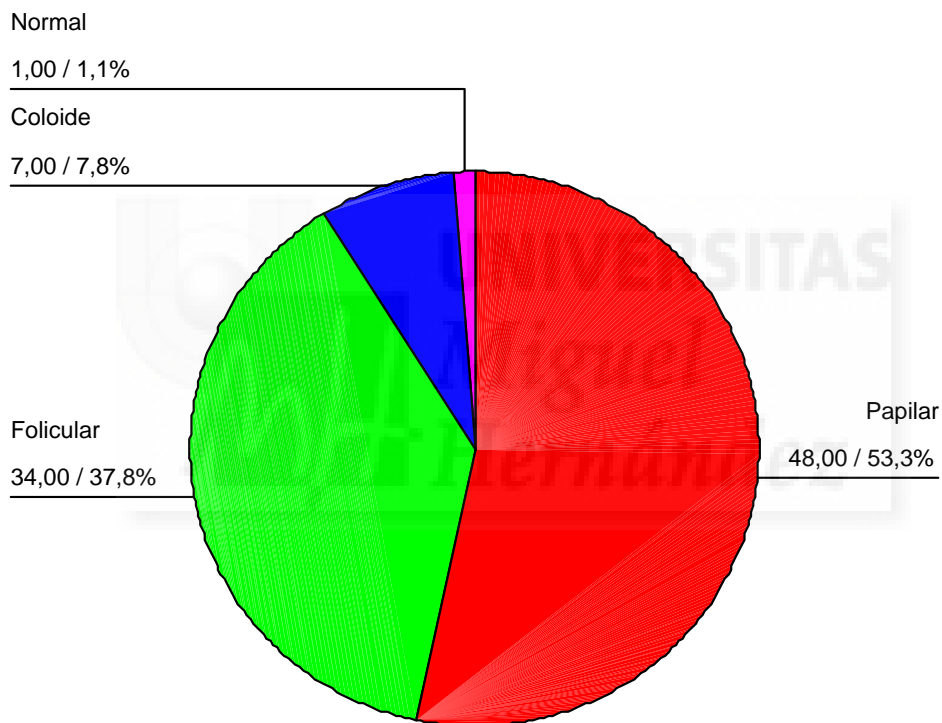


Figura 6. Resultados de la PAAF previo al diagnóstico histológico final en la serie estudiada.

4.1.5. EXTENSIÓN QUIRÚRGICA.

El tipo de cirugía inicial efectuada fue una Tiroidectomía total en 43 casos, Tiroidectomía total con linfadenectomía en 21 casos, Hemitiroidectomía en 4 casos, Tiroidectomía subtotal en 6 casos, Tiroidectomía subtotal con posterior Tiroidectomía total en 14 casos y Tiroidectomía total con linfadenectomía mas esternectomía en 2 casos.

(Figura 7).

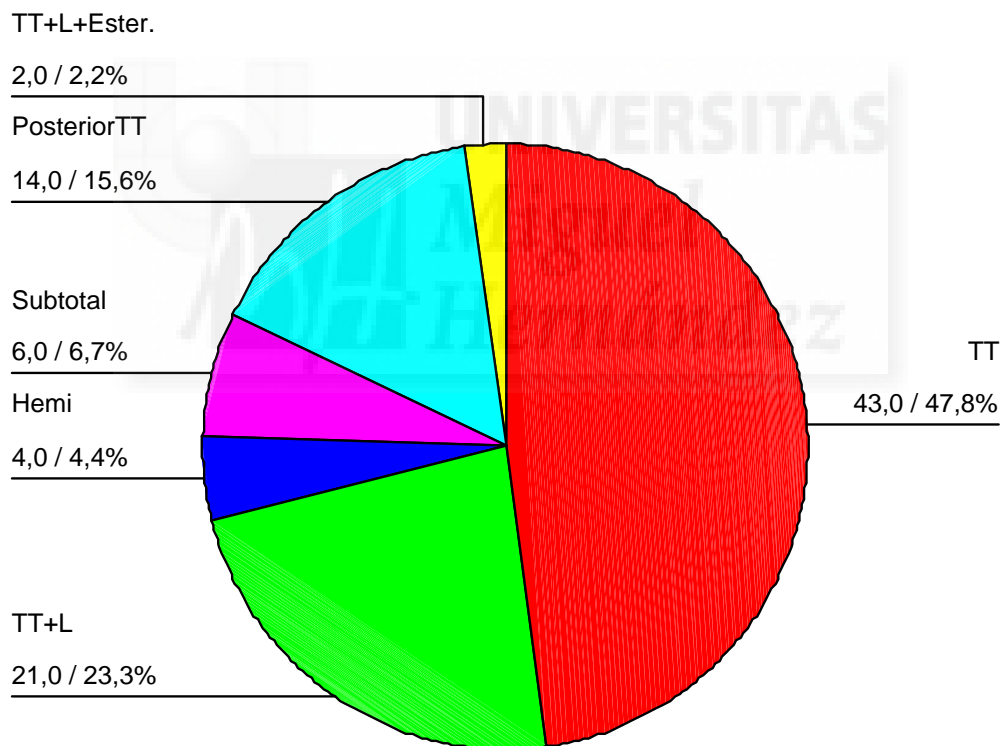


Figura 7. Distribución de la casuística expresada en % en función del tipo de cirugía realizada. (TT: Tiroidectomía total; TT + L: Tiroidectomía total mas linfadenectomía; Subtotal: Tiroidectomía subtotal; Hemi: Hemitiroidectomía; Posterior TT: Tiroidectomía subtotal y posterior total; TT + L + Ester.: Tiroidectomía total + linfadenectomía + esternectomía).

4.1.6. DIAGNÓSTICO PATOLÓGICO.

El tipo anatomopatológico diagnosticado en la histología fue carcinoma papilar de tiroides en 75 casos (83.3%) y Carcinoma Folicular de tiroides en 15 casos (16.7%). (Figura 8).

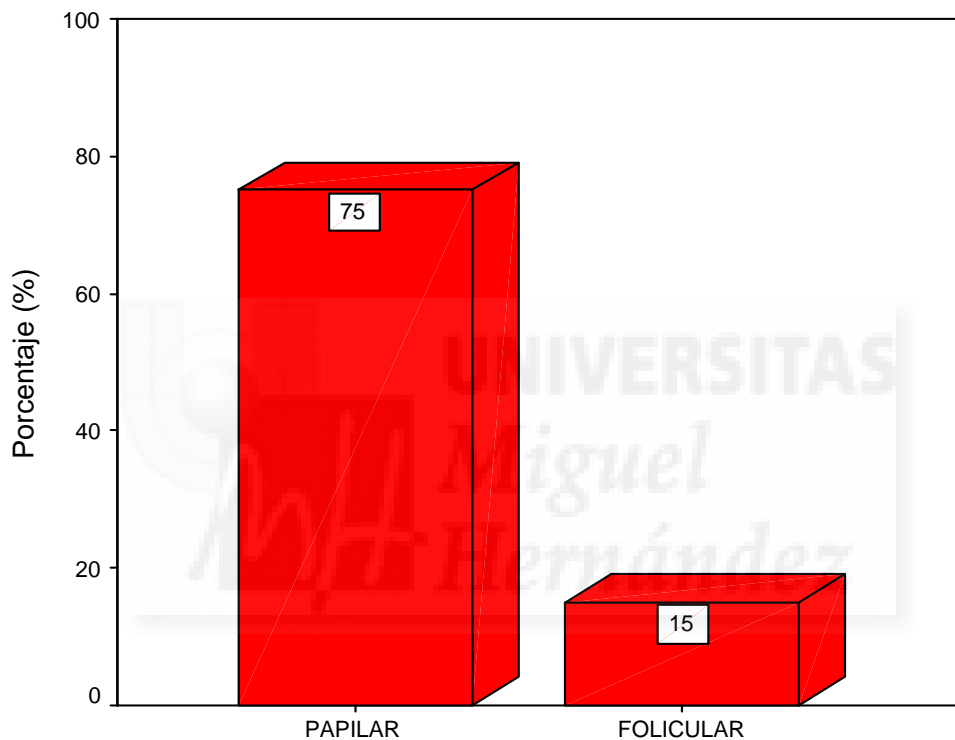


Figura 8. Distribución de la casuística expresada en % en función del tipo histológico definitivo.

Asimismo, los subtipos anatomopatológicos presentes en el caso del Carcinoma papilar de tiroides fueron las siguientes variantes: papilar puro 36 casos (40%), papilar variante folicular 26 casos (28.9%), células altas 3 casos (3.3%), quístico 3 casos (3.3%) y microcarcinoma 7 casos (7.8%).

Respecto a los subtipos anatomopatológicos presentes en el caso del Carcinoma folicular de tiroides fueron las siguientes variantes: folicular mínimamente invasivo 5 casos (5.6%), folicular invasivo 9 casos (10%) y carcinoma de células de Hurthle 1 caso (1.1 %). (Figura 9).

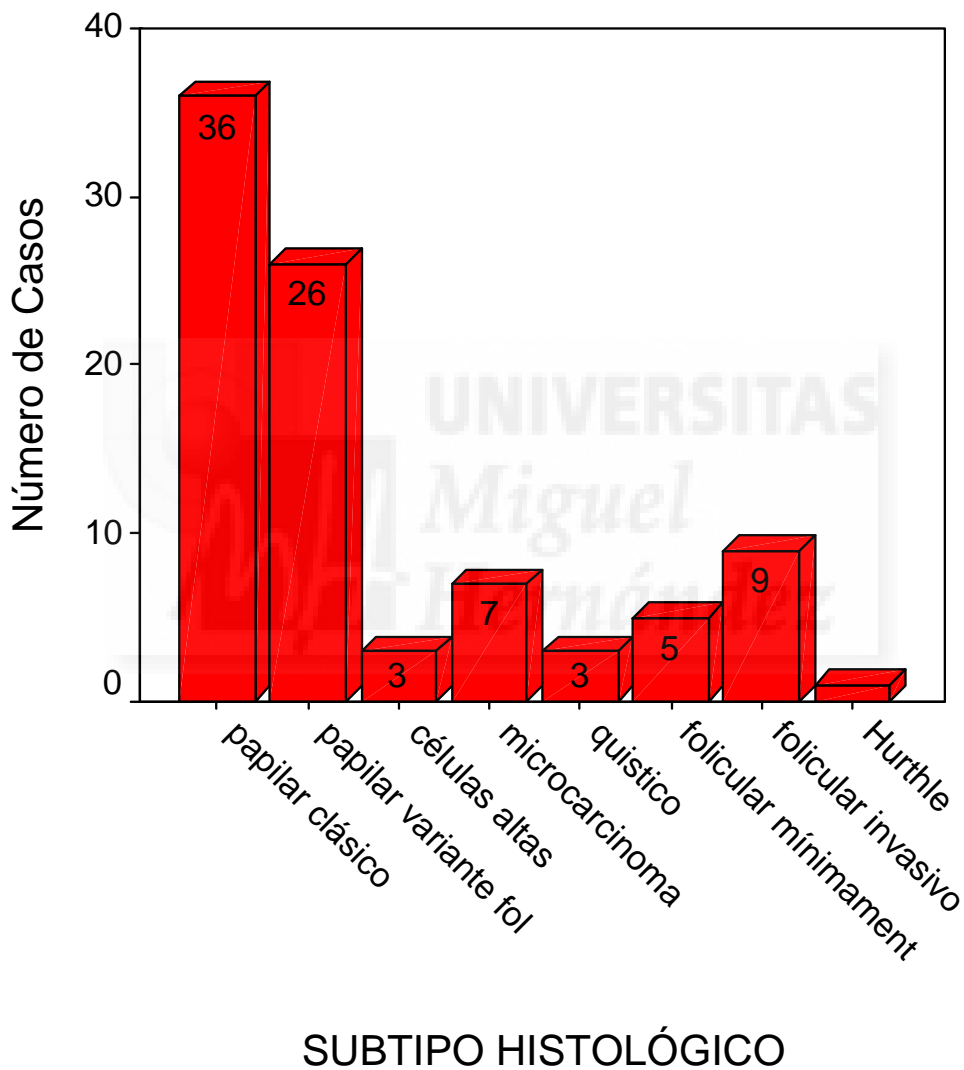


Figura 9. Casuística del número de pacientes en función del subtipo histológico estudiado.

4.1.7. MULTICENTRICIDAD.

La presencia de multicentricidad al diagnóstico referida a la presencia de múltiples focos neoplásicos en el tejido tiroideo en el Carcinoma papilar de tiroides aconteció en 16 casos (21.3%) de los pacientes con cáncer papilar y en ningún caso entre los pacientes con Carcinoma folicular de tiroides. (Figura 10).

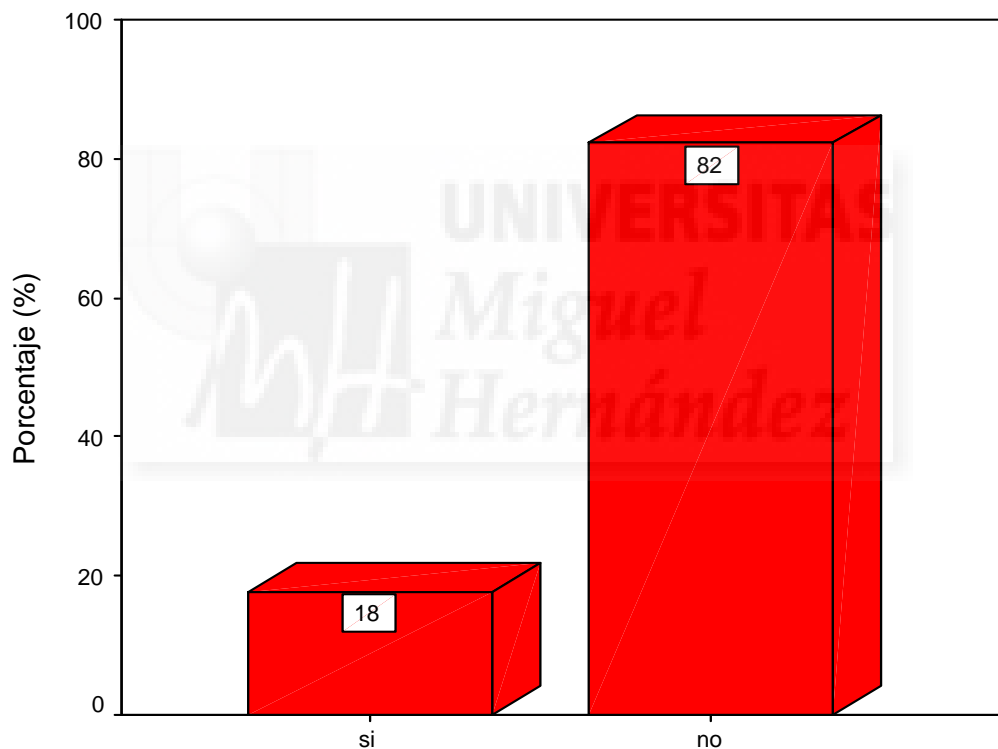


Figura 10. Expresión en % de presencia de multicentricidad al diagnóstico en pacientes con cáncer papilar de tiroides.

4.1.8 ESTADIO INICIAL.

El estadio inicial al diagnóstico conforme a la clasificación realizada por la UICC 6th Clasificación (116) fue de estadio I en 48 casos (64.0%), estadio II en 8 casos (10.7%), estadio III en 10 casos (11.1%) estadio IV en 9 casos (10%) en los pacientes con Cáncer Papilar de tiroides.

Por su parte, en el caso del Cáncer Folicular de tiroides el resultado obtenido fue estadio I en 9 casos (60.0%), estadio II en 1 casos (6.7%), estadio III en 0 casos , y estadio IV en 5 casos (33.3%). (Figura 11).

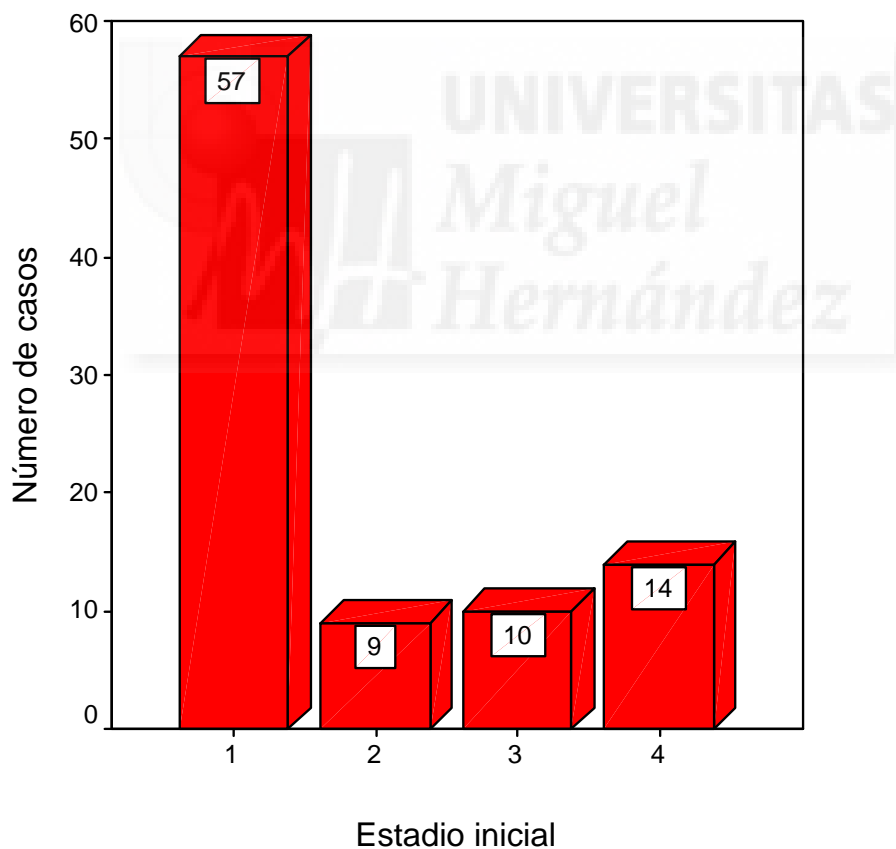


Figura 11. Estadio inicial al diagnóstico.

4.1.9. METÁSTASIS AL DIAGNÓSTICO.

La presencia de metástasis presentes al diagnóstico entre los pacientes con Cáncer Papilar de tiroides se detectó en 6 pacientes (6.7%) y en 4 pacientes con Cáncer Folicular de tiroides (26.7%), localizadas en pulmón (3 casos, 30%), hueso (4 casos, 40%), mediastino (2 casos, 20%) y traquea (1 caso, 10%). (Figuras 12y 13).

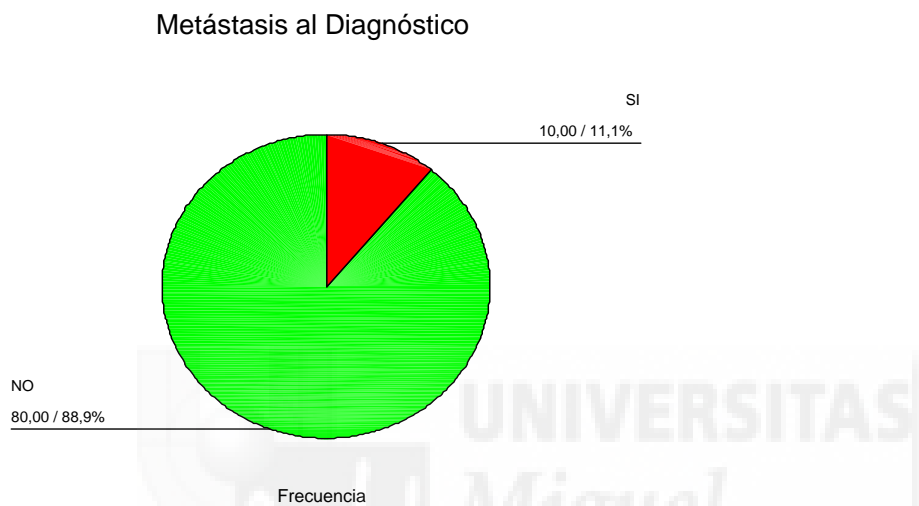


Figura 12. Porcentaje de metástasis en el momento del diagnóstico

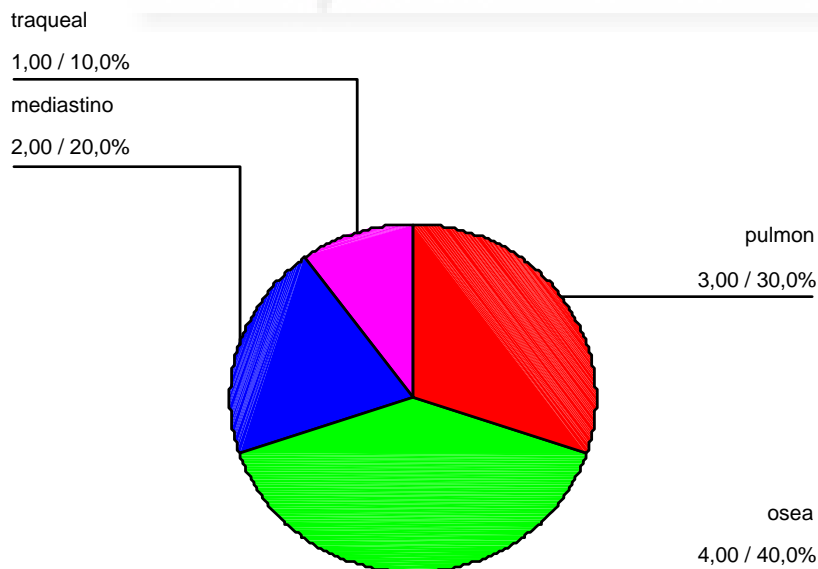


Figura 13. Localización de las metástasis en el momento del diagnóstico

4.1.10. AFECTACIÓN EXTRATIROIDEA.

La afectación extratiroidea local amplia al diagnóstico estaba presente en 10 pacientes con Cáncer Papilar de tiroides (13.3%) y en 5 pacientes con Cáncer Folicular de tiroides (33.3 %). (Figura 14).

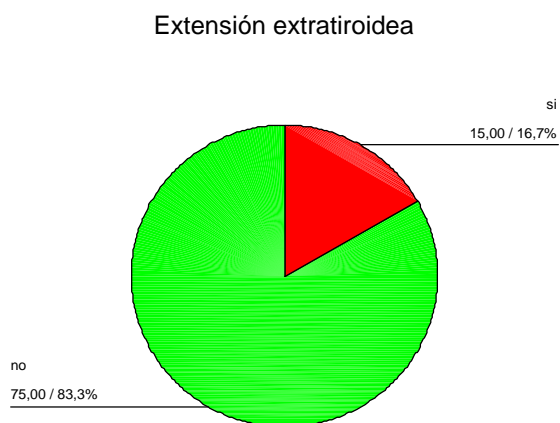


Figura 14. Extensión extratiroidea inicial en el momento del diagnóstico.

4.1.11. RIESGO INICIAL.

Respecto a la estratificación de pacientes entre alto y bajo riesgo en el momento del diagnóstico, definido alto riesgo como presencia de afectación extratiroidea amplia en el momento del diagnóstico (T4), metástasis (M1) o subtipo anatomopatológico agresivo, el riesgo fue alto en 13 pacientes con Cáncer Papilar de tiroides (17.3 %) y en 5 pacientes con Cáncer Folicular de Tiroides (33.3 %). (Figura 15).

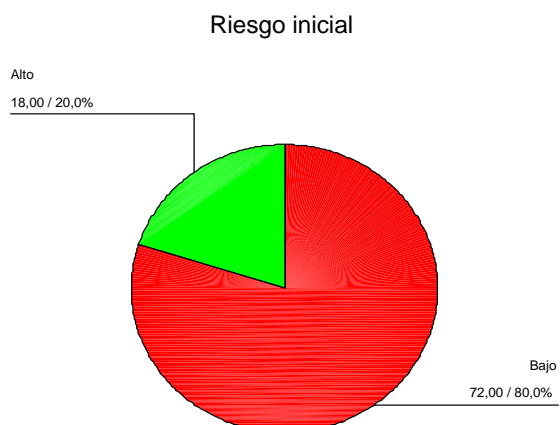


FIGURA 15. Riesgo inicial de los pacientes. Se incluyen tanto los papilares como los foliculares.

4.1.12. ANTECEDENTES PERSONALES Y FAMILIARES.

Se recogieron los antecedentes personales de patología tumoral y tiroidea de tal forma que se detectó la presencia de cáncer previo diferente del cáncer diferenciado de tiroides de los pacientes en 6 casos (6.7 %), con 3 casos de cáncer de mama, 1 de leucemia aguda, 1 cáncer de pulmón y 1 cáncer gástrico. Se objetivó patología tiroidea coexistente en 10 casos (11.1%), 2 con hipertiroidismo por enfermedad de Graves, 3 con tiroiditis de Hashimoto y 5 con bocio multinodular.

La presencia de antecedentes de cáncer salvo de extirpe tiroideo en familiares de primer grado fue de 12 casos (13.3 %), mientras que la presencia de cáncer diferenciado de tiroides en familiares de primer grado fue de 4 casos (4.4%%). (Figura 16-19).

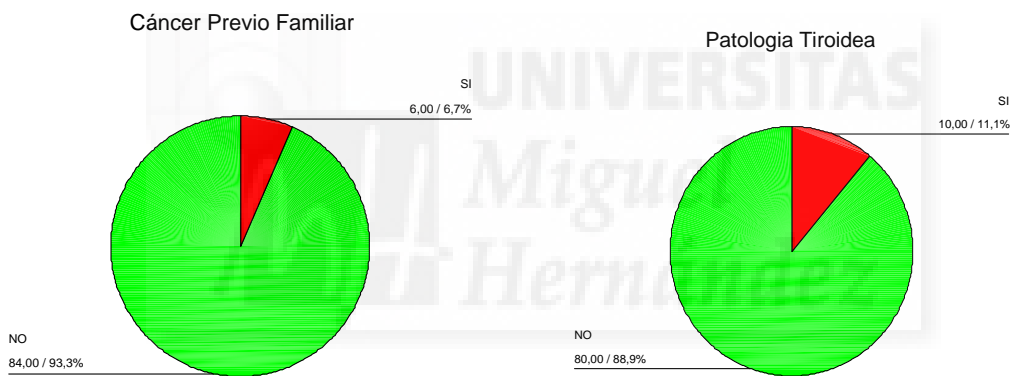
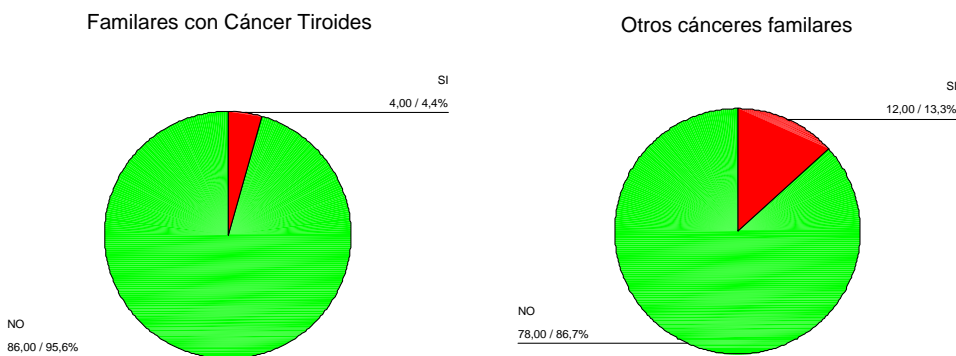


Figura 16. Presencia cáncer no tiroideo en los pacientes.

Figura 17. Presencia tiroidopatías en pacientes.



Figuras 18. Presencia cáncer tiroides en familiares.

Figura 19. Presencia cáncer no tiroideo en familiares.

4.1.13. SEGUIMIENTO.

Posteriormente se realizó un seguimiento de los pacientes con una media de 5.5 años (4.75 desviación estándar) durante el cual los pacientes recibieron una dosis acumulada media de 153 mCi (desviación estándar 130).

Asimismo se detectó positividad de la titulación de anticuerpos antitiroglobulina plasmática, encontrándose una titulación mayor de 10 mUI/dl en 6 casos (6.7 %).

La presencia de recidiva demostrada por elevación de concentraciones de tiroglobulina plasmática bajo tratamiento hormonal a dosis supresora y detección de enfermedad por pruebas de imagen (ECO, GET o TC) en pacientes previamente considerados libre de enfermedad se objetivó en 21 pacientes (23.33%).

La media de años de aparición de nueva recidiva fue 2.18 años (desviación estándar 2.12). La localización de la recidiva se evidenció en situación local-cervical en 16 pacientes (72.7%), pulmonar en 3 (13.6%), mediastínica en 2 (9.1%) y ósea en 1 caso (4.5%). (Figura 20 y 21).

Localización Recidivas

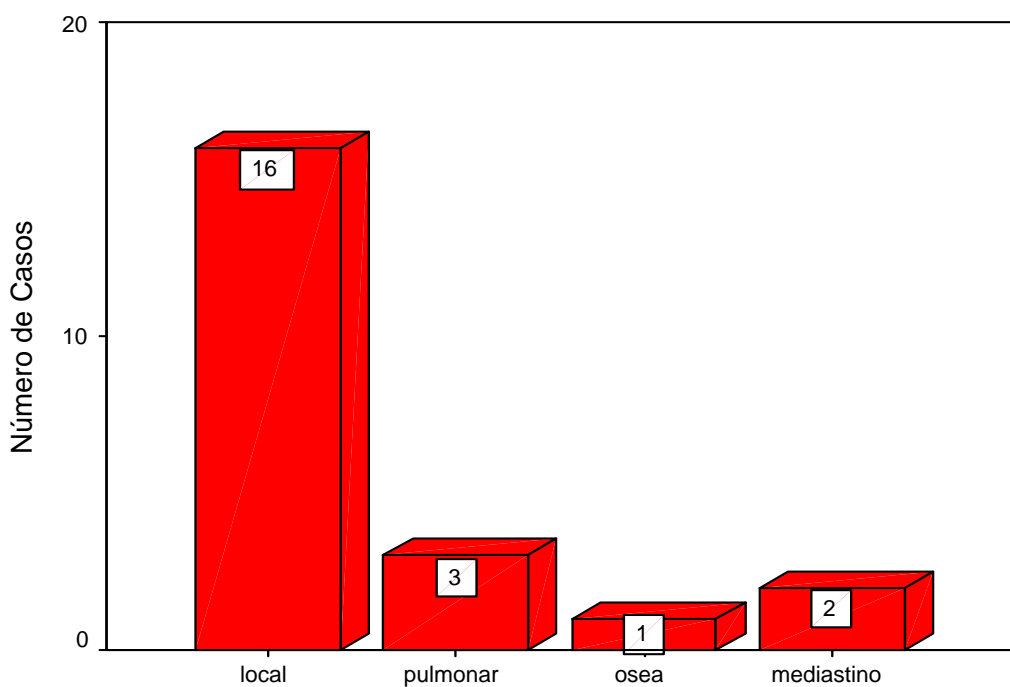


Figura 20. Localización de las recidivas ocurridas durante la evolución de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides inicialmente libres de enfermedad .

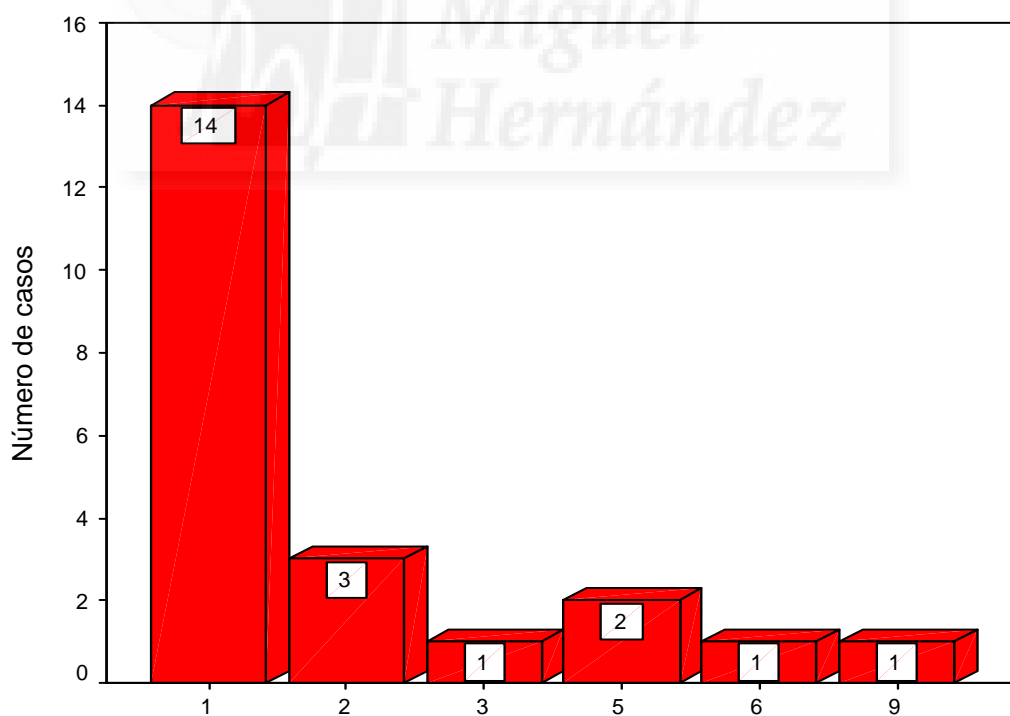


Figura 21. Tiempo transcurrido en años desde que el paciente está considerado libre de enfermedad hasta que se detecta recidiva. La mayoría de las recidivas acontece durante el primer año de seguimiento.

4.1.15. PRESENCIA DE ENFERMEDAD ACTIVA EN EL MOMENTO DEL INICIO DEL PRESENTE ESTUDIO

En el momento del inicio del estudio, se observó que 74 pacientes se encontraban libres de enfermedad (82.23%) y 16 pacientes (17.77%) presentaban enfermedad residual determinada por la presencia de concentraciones elevadas de tiroglobulina plasmática bajo tratamiento hormonal a dosis supresora y evidencia de pruebas de imagen (ECO, GET o TC) positivas. Todos los casos con persistencia de enfermedad activa presentaban un carcinoma papilar de tiroides (Figura 22).

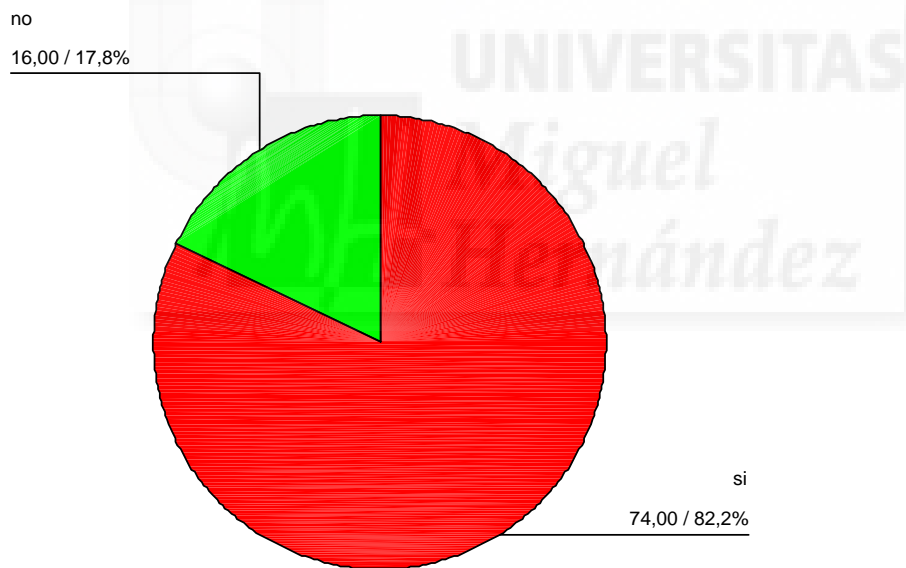


Figura 22. Número y porcentaje de pacientes libres de enfermedad en el momento del fin del estudio. La mayoría de los mismos se encontraban sin enfermedad activa.

4.2. MARCADORES MOLECULARES.

4.2.1. GENERALIDADES

De entre las 90 piezas quirúrgicas disponibles, se realizó tinción inmunohistoquímica en 53 piezas para determinación de los marcadores tumorales galectina 3, citoqueratina 34βE12 y ki67 (Fotos 1-6).

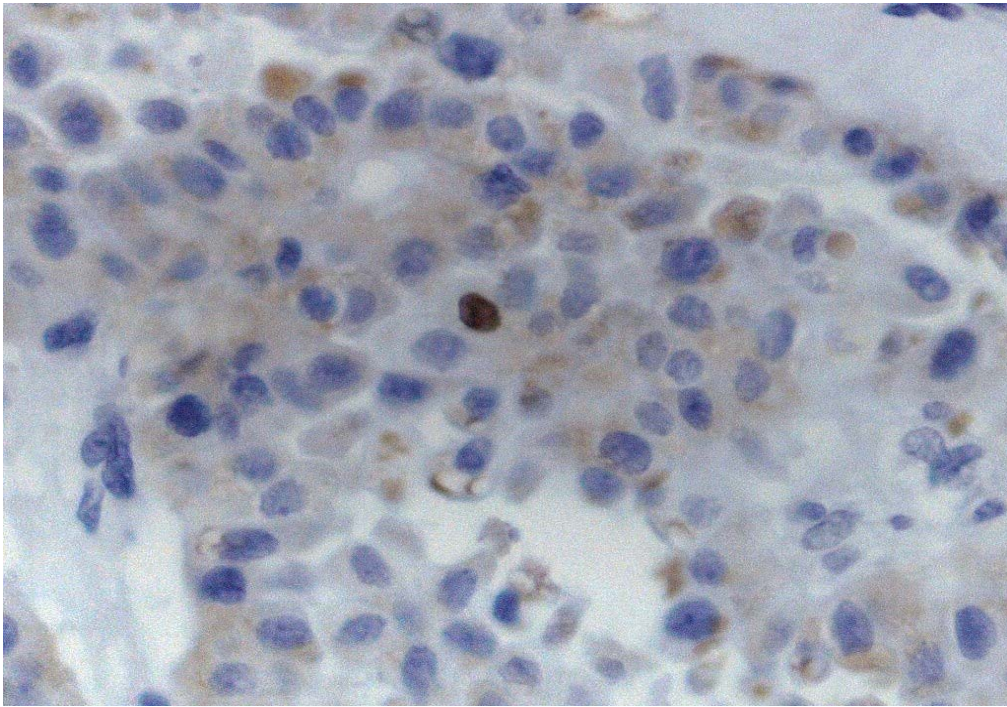
Las características de la subpoblación del estudio retrospectivo con marcadores moleculares pueden consultarse en la Sección Material y Métodos páginas 23-26.

El grado de expresión se cuantificó como el tanto por cien de células tumorales positivas para el marcador correspondiente respecto al total de células presentes en la pieza quirúrgica obtenida mediante estudio por microscopia óptica realizado por un anatomopatólogo experimentado en el manejo del cáncer diferenciado de tiroides.

4.2.2. GRADO DE POSITIVIDAD.

El grado global de positividad presente para galectina 3, citoqueratina 34βy ki67 obtenido fue de una mediana de 40% (p25 2%; p75 90%), 0% (p25 0%; p75 4%) y 1% (p25 1%; p75 2%) respectivamente.

No se encontraron diferencias significativas entre el grado de expresión de ki67 y citoqueratina 34βE12 (p 0.143 y 0.09 respectivamente) entre el carcinoma papilar y folicular pero si una mayor positividad de galectina en el carcinoma papilar respecto al folicular(p<0.0001). (Figuras 23-25).



UNIVERSITAS

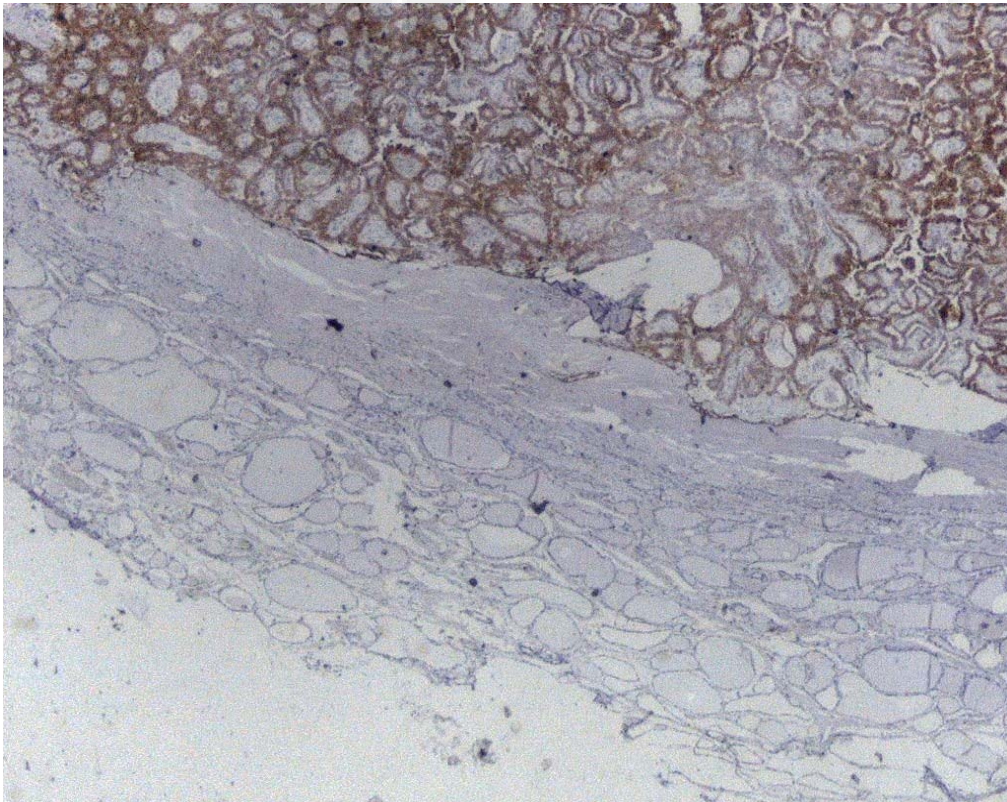


FOTO 1 y 2. Tinción de Ki67 y Citoqueratina 34βE12 en la pieza número 34.

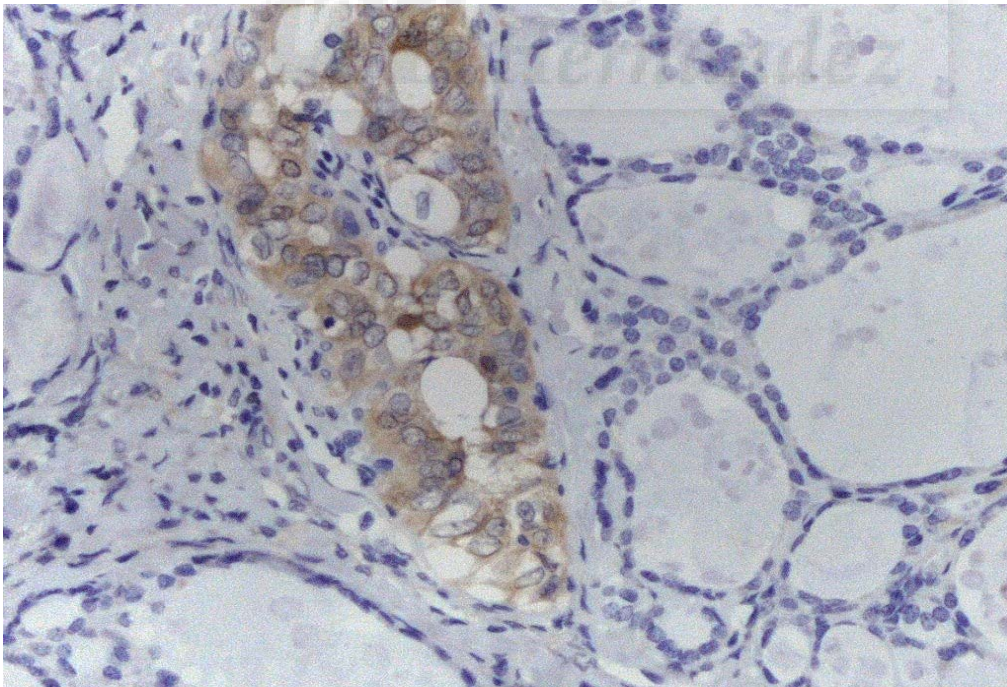
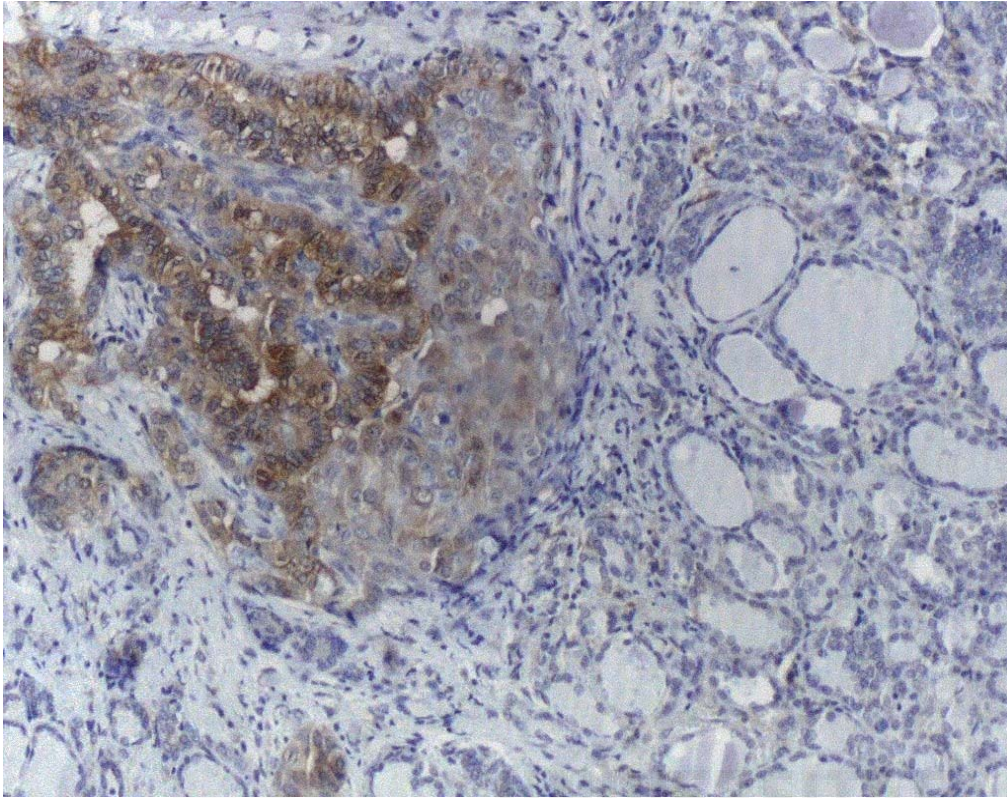
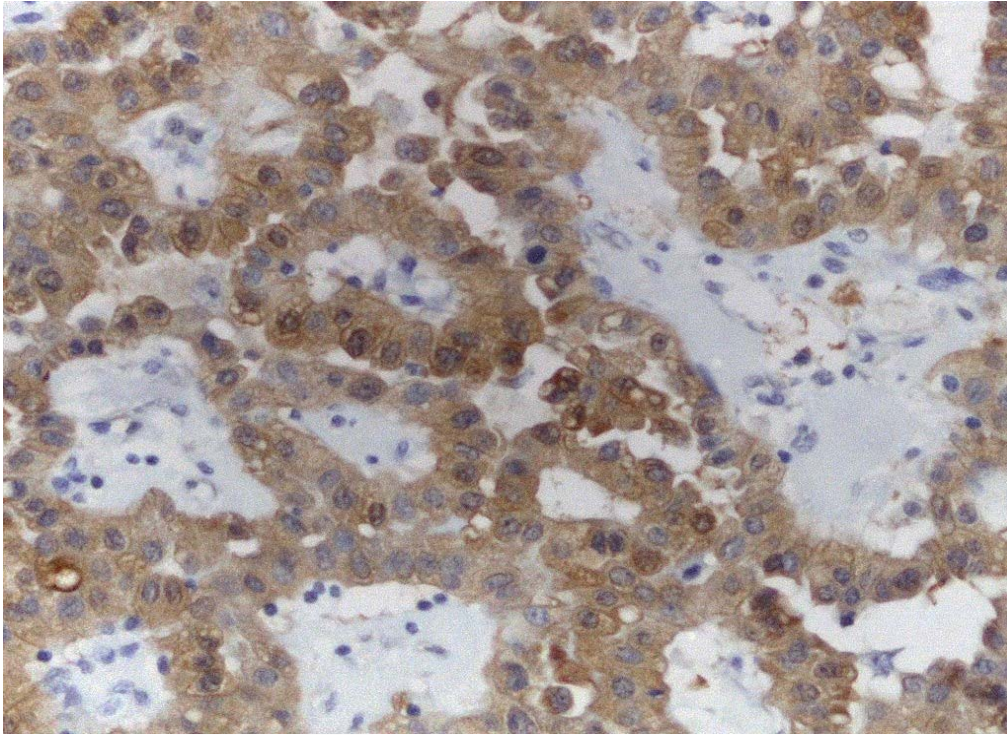


Foto 3 y 4. Tinción de Galectina 3 en la pieza número 34.



UNIVERSITAS
Miguel

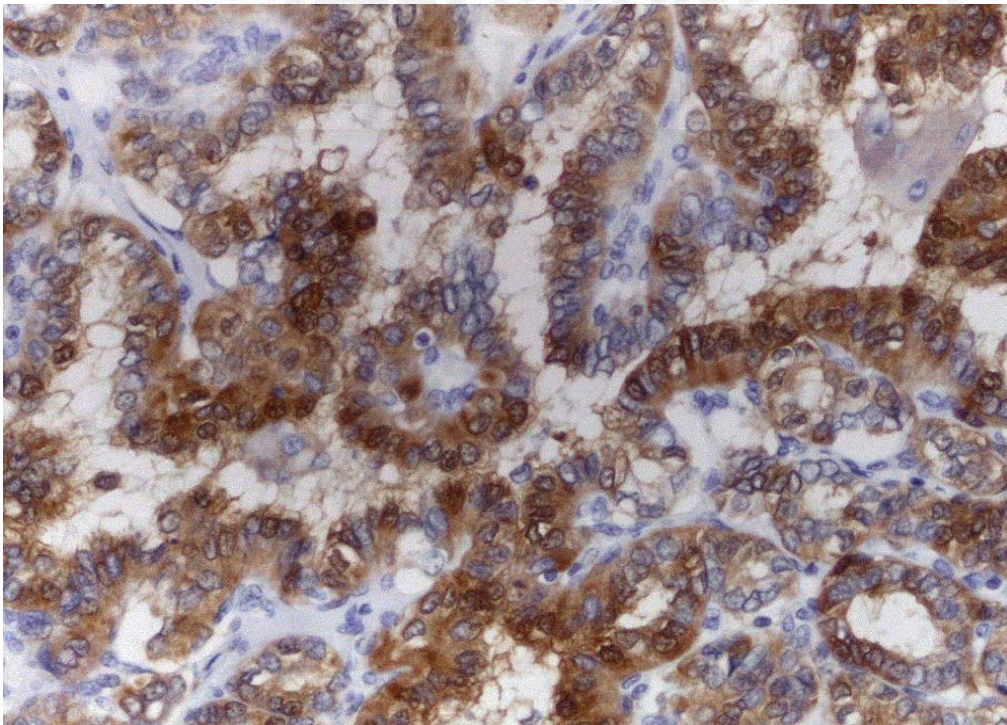


Foto 5 y 6. Tinción intensa citoplasmática y nuclear de Galectina 3 en la pieza número 34.

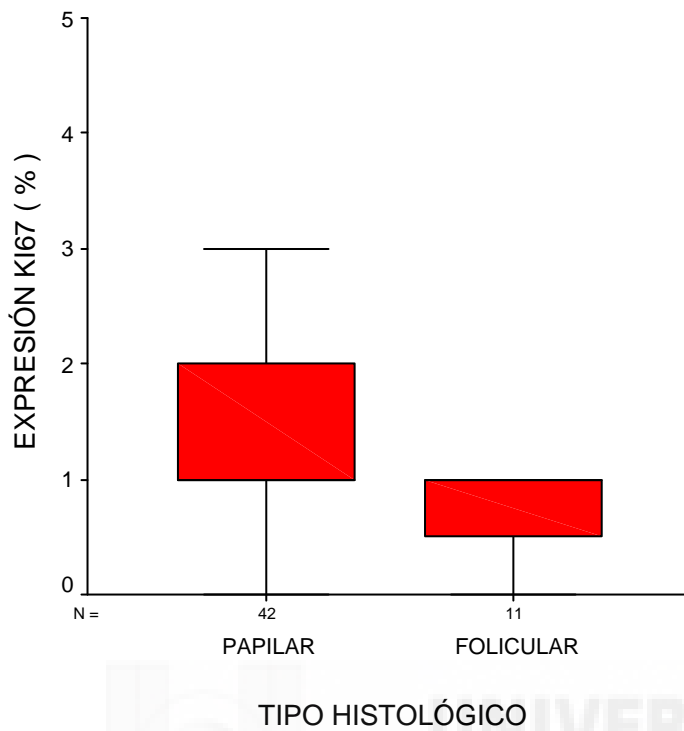


Figura 23. Positividad para Ki67 en Cáncer Papilar y Follicular de Tiroides

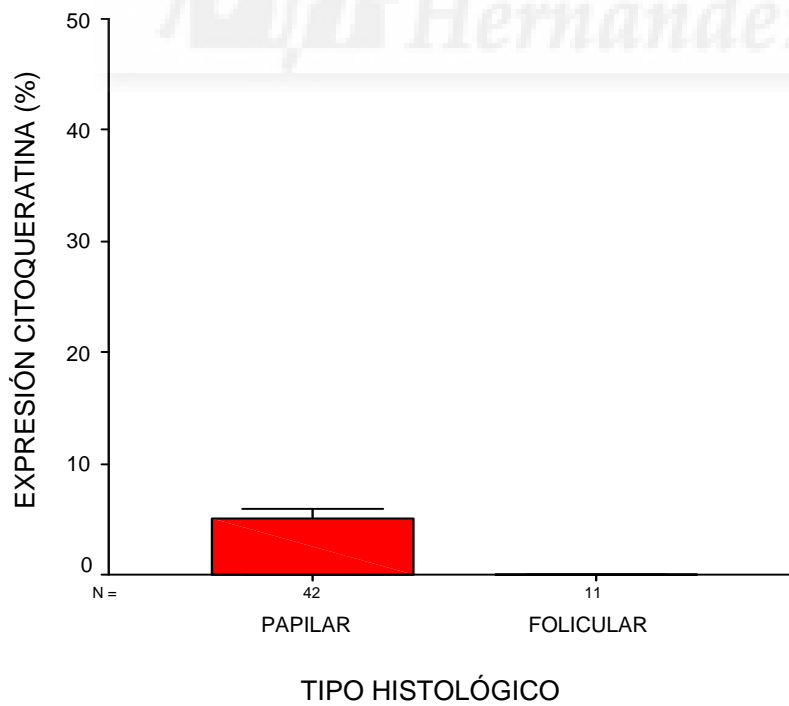


Figura 24. Positividad para Citoqueratina en Cáncer Papilar y Follicular de Tiroides

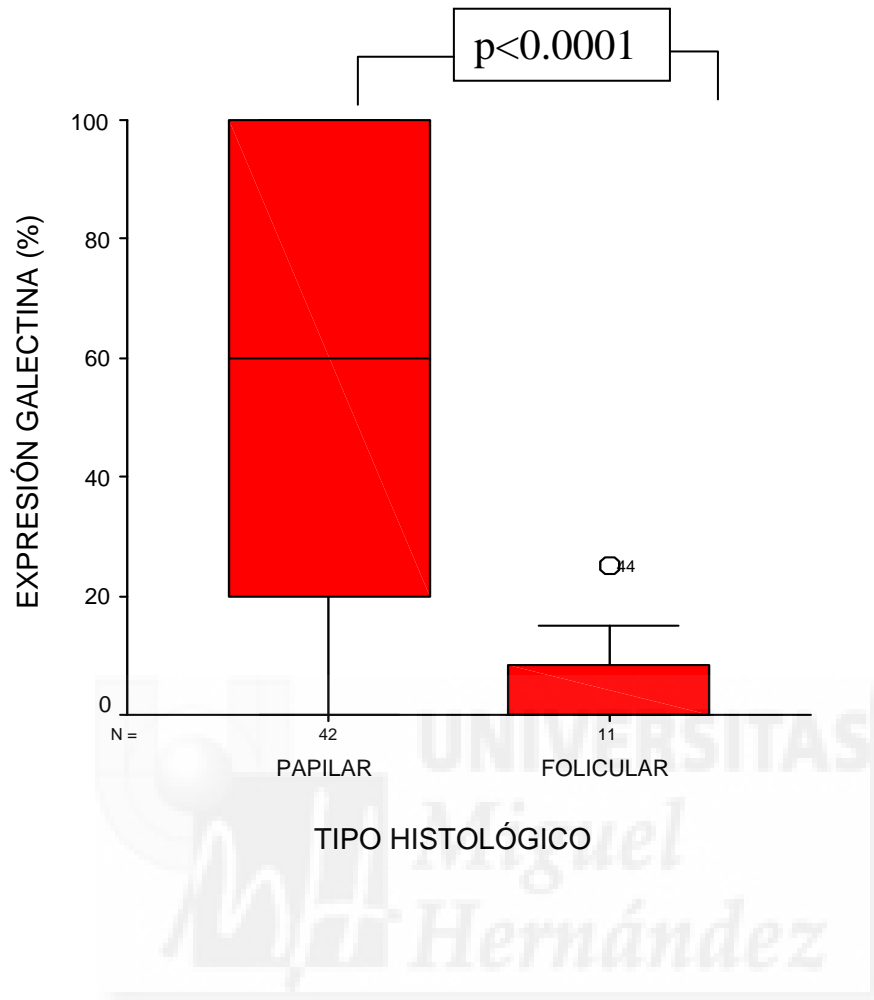


Figura 25. Positividad para Galectina en Cáncer Papilar y Folicular de Tiroides.

**4.2.3.MARCADORES MOLECULARES EN EL CÁNCER
PAPILAR Y SU RELACIÓN CON EL COMPORTAMIENTO
CLINICO DE LA ENFERMEDAD.**

Se estudió la relación entre la positividad de los 3 marcadores anteriormente expuestos respecto a las siguientes variables: multicentricidad, presencia de metástasis, afectación extratiroidea, estadio inicial y riesgo inicial al diagnóstico, presencia de recidivas y ausencia o presencia de enfermedad durante el seguimiento de los pacientes.

**4.2.3.1 GRADO DE POSITIVIDAD DE LOS MARCADORES EN
CÁNCER PAPILAR DE TIROIDES.**

La positividad de los marcadores tumorales galectina 3, citoqueratina 34 β y ki67 en el cáncer papilar de tiroides fue de una mediana de 60%, (p25 20%; p75 100%), 0%,(p25 0%; p75 4%) y 1% (p25 1%; p75 2%) respectivamente.
(Figuras 23-25).

4.2.3.2. RELACION CON LA MULTICENTRICIDAD.

En los cánceres papilares de tiroides con multicentricidad la positividad de los marcadores tumorales galectina 3, citoqueratina 34 β y ki67 se obtuvo una mediana de 50.00% (p25 2%; p75 90%), 0% (p25 0%; p75 15%) y 1% (p25 0%; p75 2.5%) respectivamente mientras que en aquellos que no presentaban multicentricidad al diagnóstico la positividad galectina 3, citoqueratina 34 β y ki67 fue de 60% (p25 7.5%; p75 100%), 0%, (p25 0%; p75 0%) y 1% (p25 0%; p75 2%), sin diferencias significativas entre ambos grupos para ninguno de los tres marcadores. (p 0.814, 0.674 y 0.398 respectivamente). (Figuras 26-28).

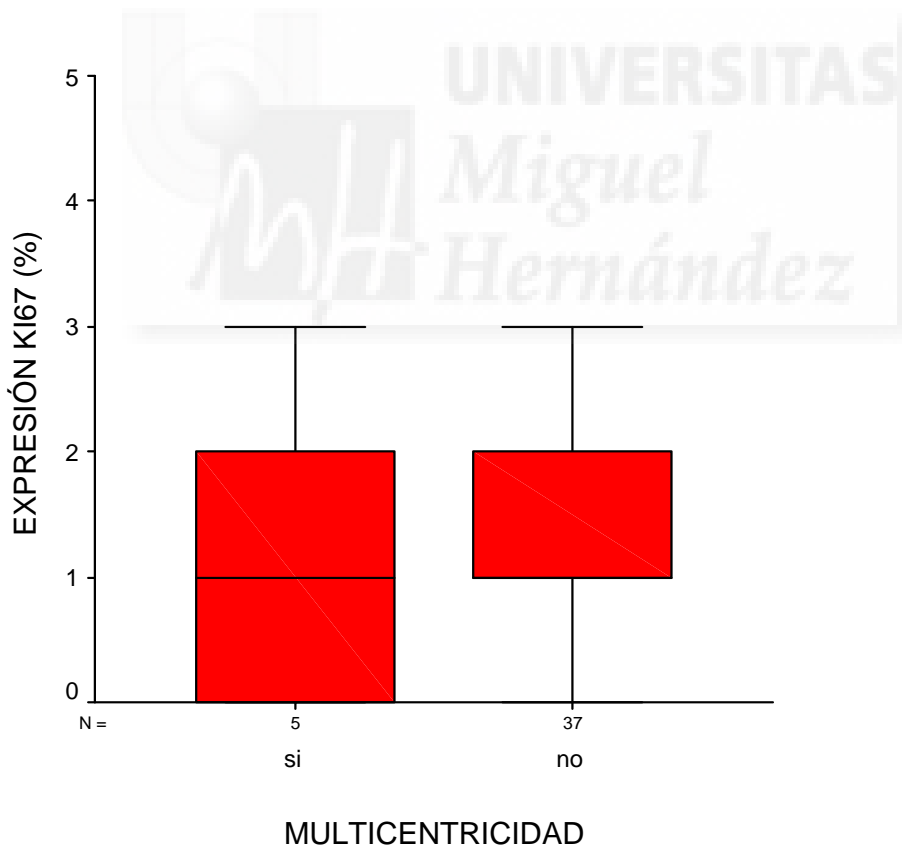


Figura 26. Positividad para ki67 y relación con la multicentricidad en el cáncer papilar.

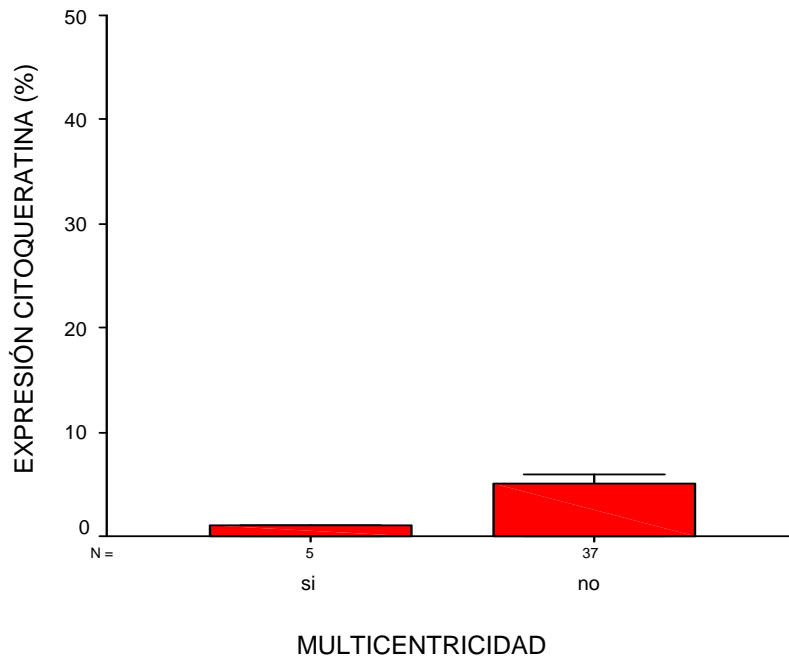


Figura 27. Positividad para citoqueratina 34β y relación con la multicentricidad en el cáncer papilar

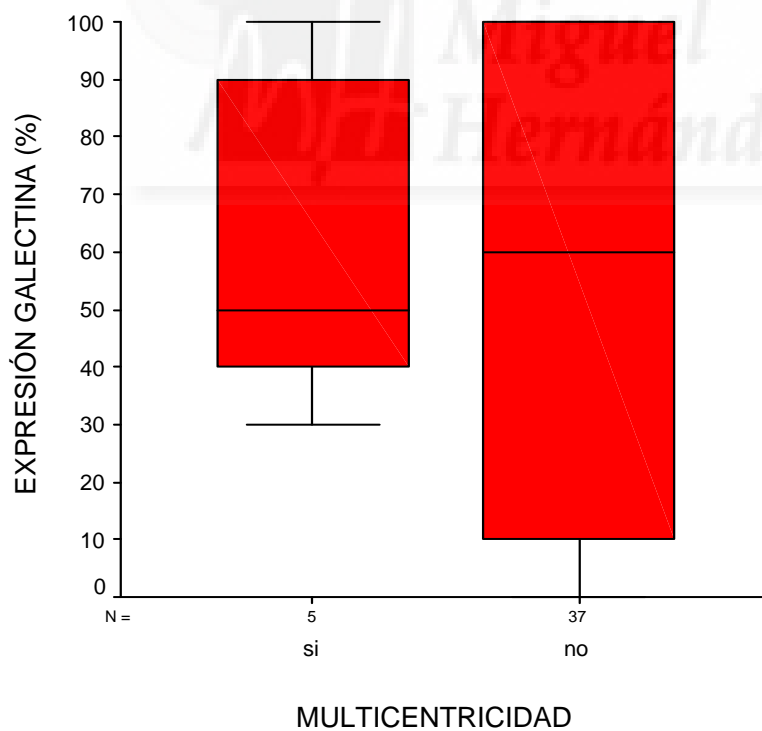


Figura 28. Positividad para galectina 3 y relación con la multicentricidad en el cáncer papilar.

4.2.3.3. RELACIÓN CON METÁSTASIS AL DIAGNÓSTICO.

En los cánceres papilares de tiroides con metástasis en el momento del diagnóstico la positividad mediana de los marcadores tumorales galectina 3, citoqueratina 34 β y ki67 fue de 40% (p25 11.%; p75 80%), 0% y 1% (p25 0.25%; p75 3.5%) frente a 60% (p25 17.5%; p75 100%), 1% (p25 0%; p75 5%) y 1% (p25 1%; p75 2%) en los que no la presentaban, de nuevo sin diferencias significativas entre ambos grupos (p 0.475, p 0.064, p 0.965 respectivamente). (Figuras 29-31).

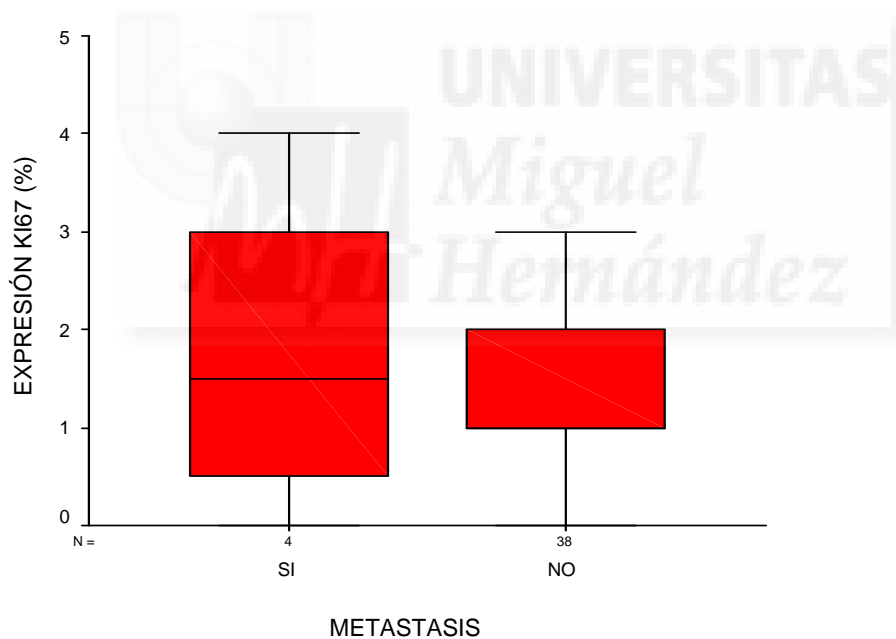


Figura 29. Positividad para ki67 y relación con metástasis en el momento del diagnóstico en el cáncer papilar.

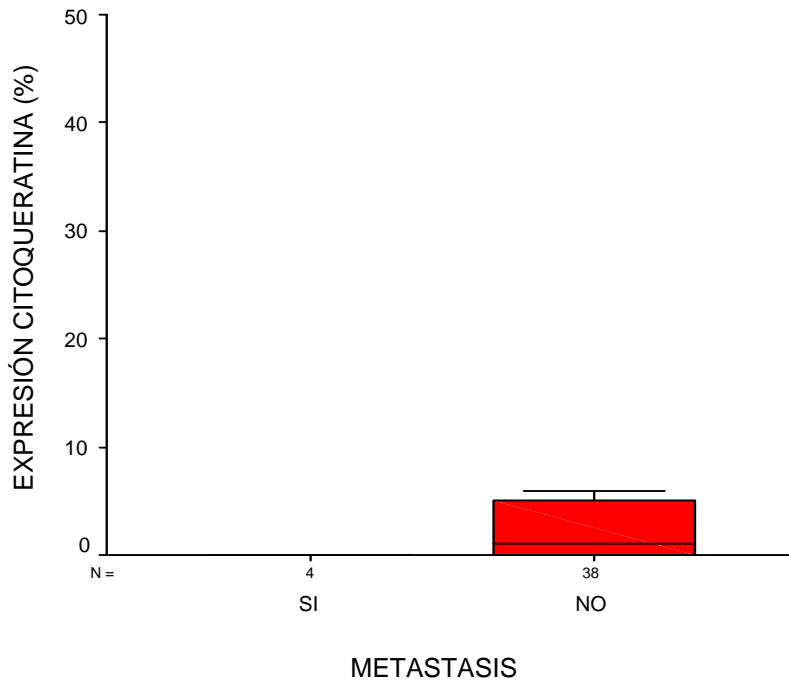


Figura 30. Positividad para citoqueratina 34 y relación con metástasis en el momento del diagnóstico en el cáncer papilar.

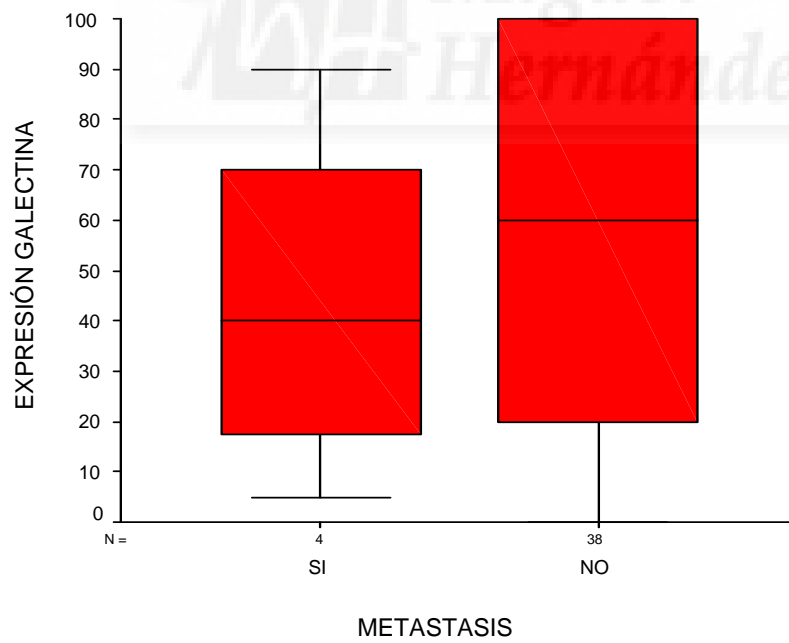


Figura 31. Positividad para galectina 3 y relación con metástasis en el momento del diagnóstico en el cáncer papilar.

4.2.3.4.RELACIÓN CON AFECTACIÓN EXTRATIROIDEA

INICIAL.

En los cánceres papilares de tiroides con afectación extratiroidea (T4) la mediana de positividad de los marcadores tumorales galectina 3, citoqueratina 34 β y ki67 fue de 87 (p25 23.75%; p75 92.5%), 0% (p25 0%; p75 26.5%) y 1.5% (p25 0.75%; p75 2.5%) frente a una mediana de 55% (p25 12%; p75 100%), 1% (p25 0%; p75 5%) y 1% (p25 1%; p75 2%) en los que no la presentaban, sin encontrarse diferencias significativas entre ambos (p 0.475, p 0.636, p 0.965 respectivamente). (Figura 32-34).

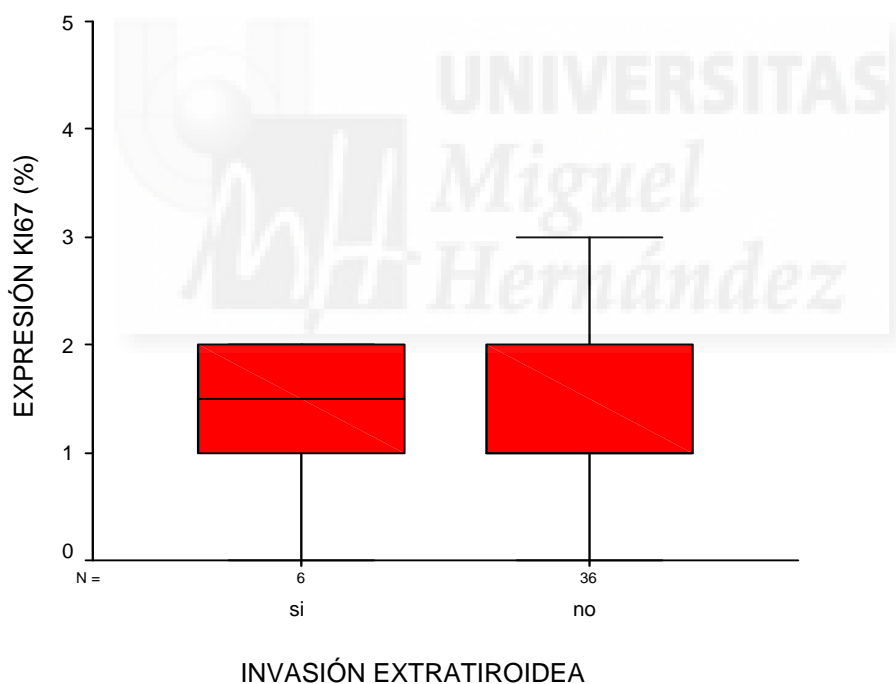


Figura 32. Positividad para Ki67 y relación con afectación extratiroidea en cáncer papilar.

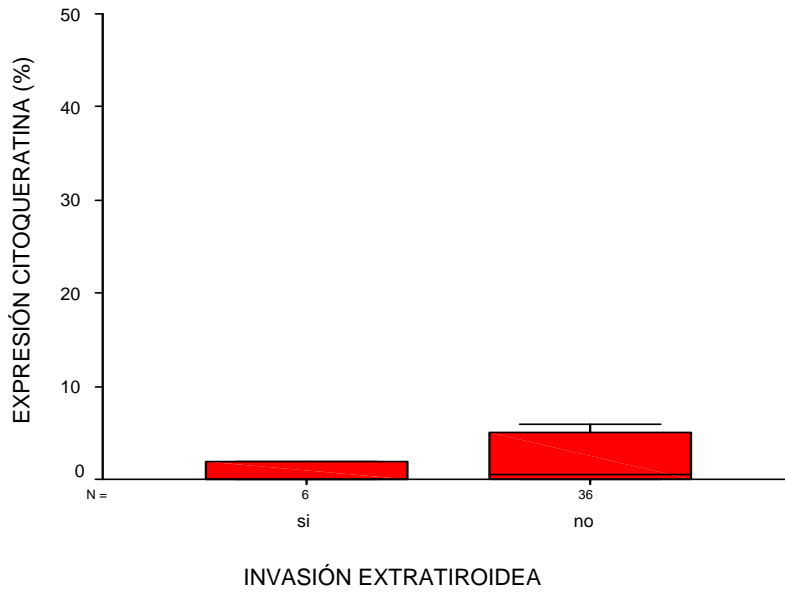


Figura 33. Positividad para Citoqueratina y relación con afectación extratiroidea en cáncer papilar.



Figura 34. Positividad para galectina y relación con afectación extratiroidea en cáncer papilar.

4.2.3.5. RELACIÓN CON ESTADIO INICIAL.

En los cánceres papilares de tiroides con estadios iniciales de bajo grado I y II la positividad de los marcadores tumorales galectina 3, citoqueratina 34 β y ki67 fue una mediana de 50% (p25 2%; p75 60%), 8.58% (p25 0%; p75 4%) y 1.55% (p25 1%; p75 2%) y en los estadios inicial de alto grado III y IV del 80% (p25 2%; p75 90%), 0% (p25 0%; p75 4%) y 1 % (p25 1%; p75 2%) respectivamente.

No se observaron diferencias significativas entre aquellos cánceres papilares que presentaban un bajo estadio inicial al diagnóstico (I y II) y los que presentaban un estadio inicial elevado (III y IV) respecto a la tinción de citoqueratina 34 β y ki67 (p 0.262 y p 0.178 respectivamente) pero sí respecto a la tinción de galectina 3 con mayor positividad en estadios iniciales elevados III y IV (p 0.014). (Figura 35-37).

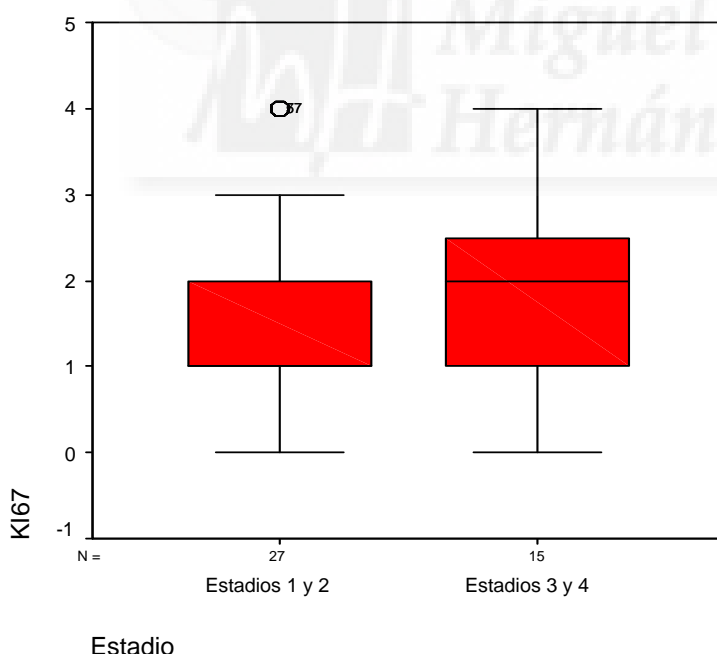


Figura 35. Positividad para Ki67 y relación con estadio inicial al diagnóstico cáncer papilar

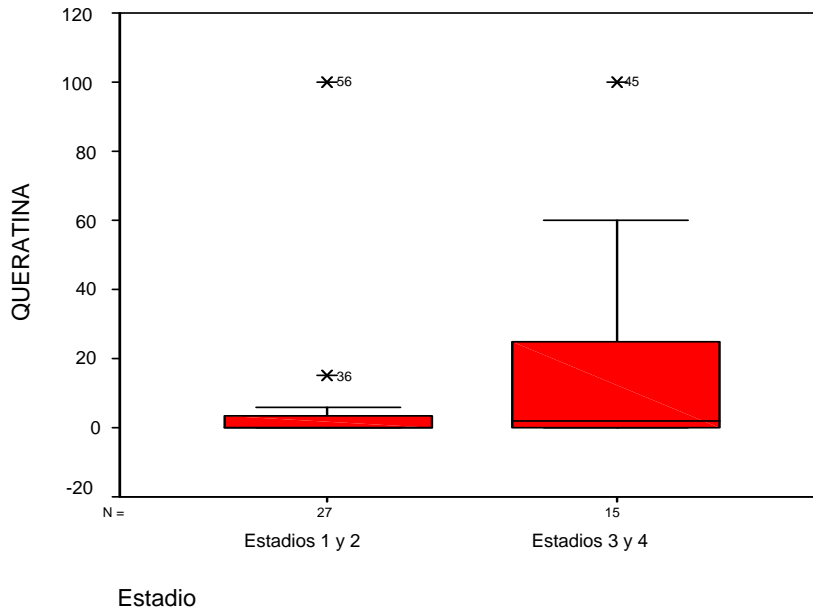


Figura 36. Positividad para citoqueratina y relación con estadio inicial al diagnóstico cáncer papilar.

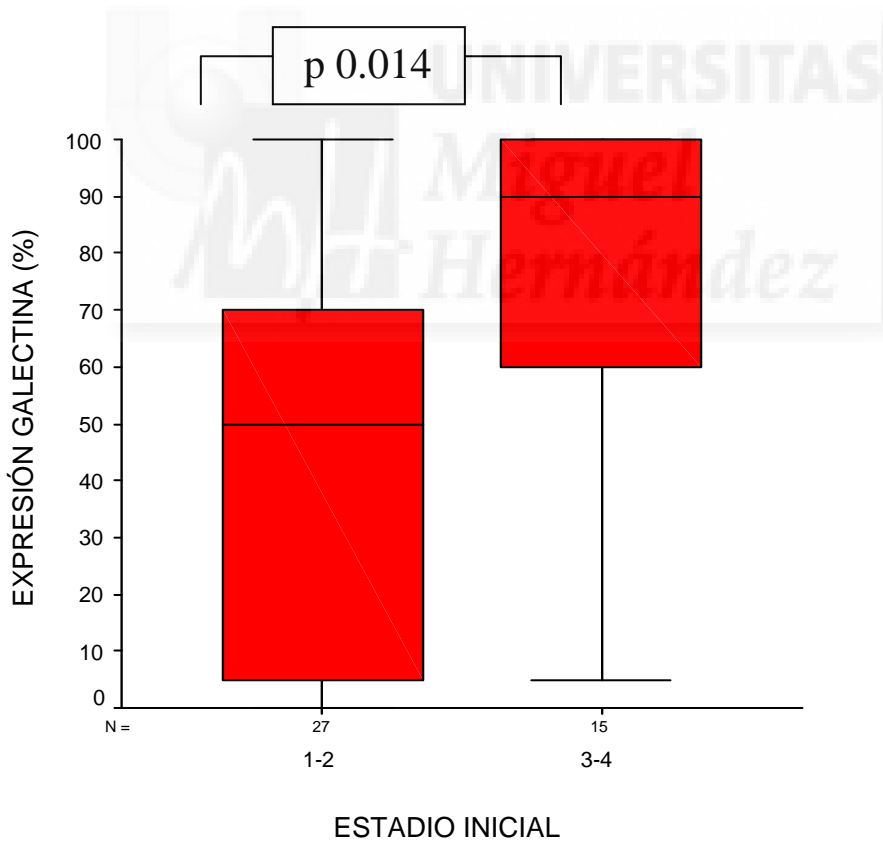


Figura 37. Positividad para galectina y relación con estadio inicial al diagnóstico cáncer papilar.

4.2.3.6. RELACIÓN CON RIESGO INICIAL.

En los cánceres papilares de tiroides considerados de alto riesgo con base en la presencia de metástasis, afectación extratiroidea al diagnóstico o subgrupo histológico agresivo la positividad mediana de los marcadores tumorales galectina 3, citoqueratina 34 β y ki67 fue de 90% (p25 40%; p75 100%), 0%, (p25 0%; p75 45%) y 2% (p25 0.5%; p75 3.5%), frente a 50%(p25 27.5%; p75 95%),1% (p25 0%; p75 5%) y 1% (p25 1%; p75 2%) en aquellos con bajo riesgo inicial, sin observarse diferencias significativas entre ambos grupos (p 0.221, p 0.881 y p 0.246 respectivamente) (Figuras 38-40).

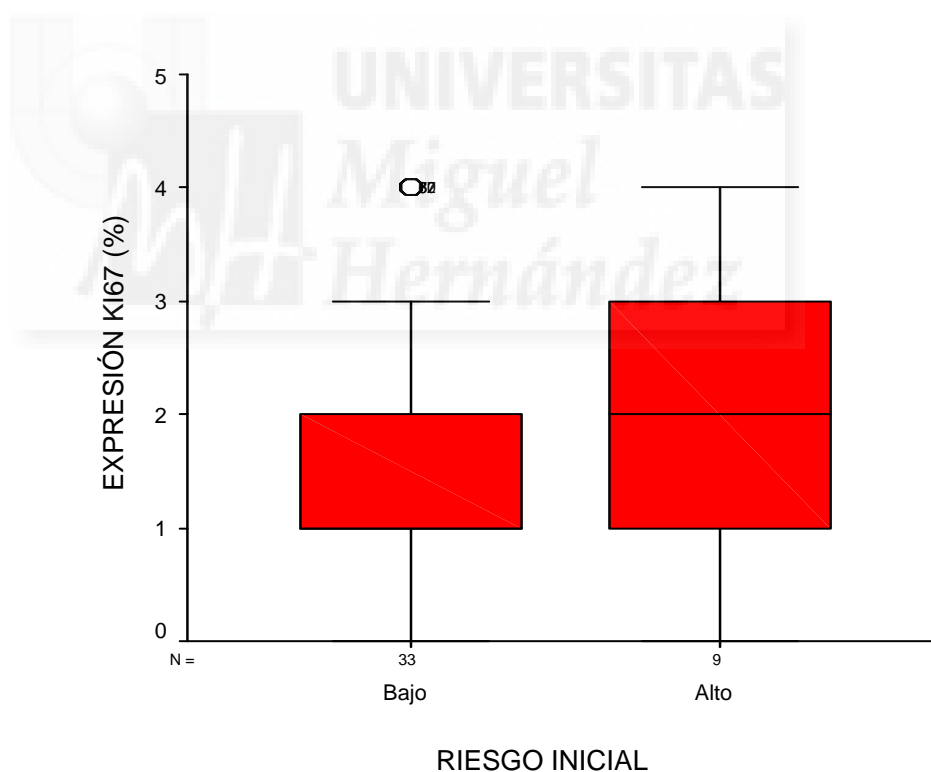


Figura 38. Positividad para Ki67 y relación con riesgo inicial al diagnóstico en cáncer papilar.

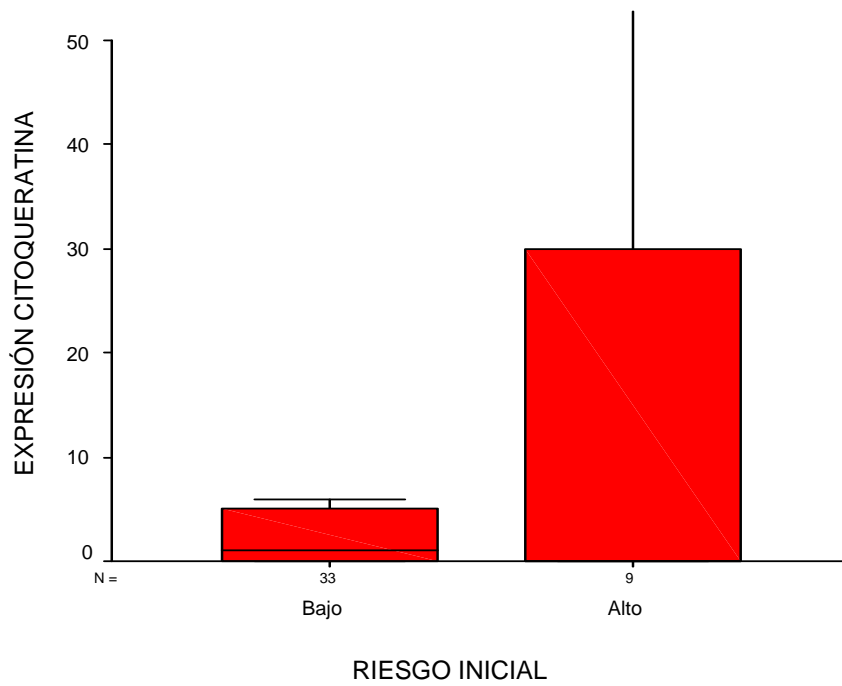


Figura 39. Positividad para Citoqueratina y relación con riesgo inicial al diagnóstico en cáncer papilar

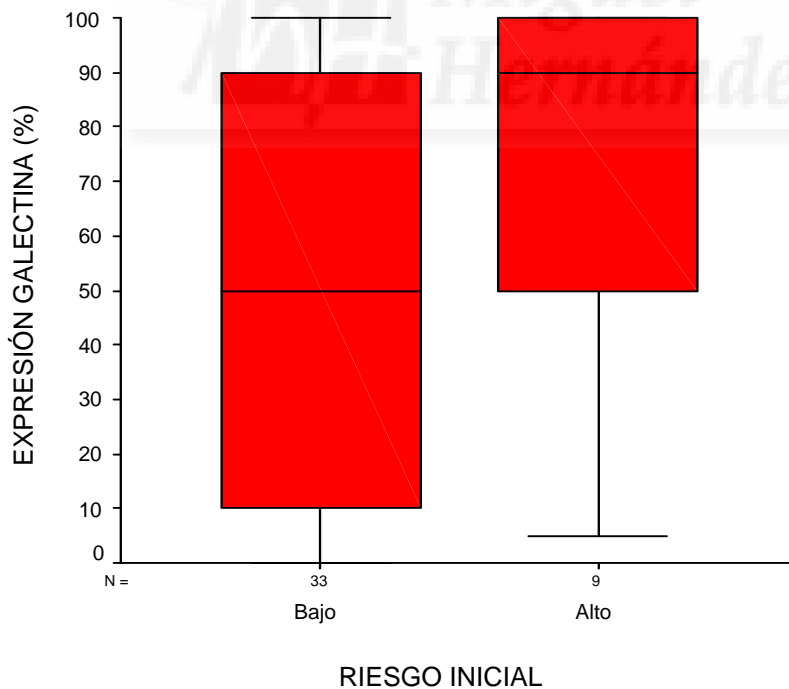


Figura 40. Positividad para galectina y relación con riesgo inicial al diagnóstico en cáncer papilar.

4.2.3.7.RELACIÓN CON RECIDIVAS.

En los cánceres papilares de tiroides con recidivas demostradas por pruebas de imagen durante el seguimiento la positividad mediana de los marcadores tumorales galectina 3, citoqueratina 34 β y ki67 fue de 90% (p25 60%; p75 100%), 0% (p25 0%; p75 11%) y 2% (p25 1%; p75 23%) y en los que no se detectaron recidivas fue de 50% (p25 5%; p75 85%), 1% (p25 0%; p75 5%) y 1% (p25 1%; p75 2%) respectivamente.

No se observaron diferencias significativas entre los cánceres papilares que presentaron recidivas durante el seguimiento y los que no las presentaron respecto a la tinción de citoqueratina 34 β y ki67 (p 0.339 y p 0.180).

Por el contrario, el grupo de pacientes que presentaron recidivas durante el seguimiento presentó una mayor expresión en la tinción de galectina 3 respecto al grupo de pacientes que no las presentó de forma estadísticamente significativa (p <0.012).

(Figuras 41-43).

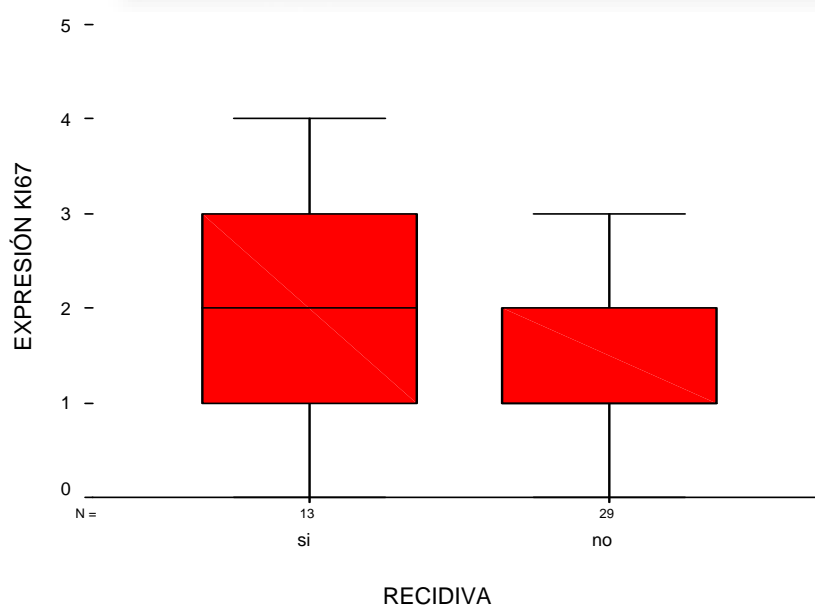


Figura 41. Positividad para Ki67 y relación con recidivas durante la evolución del cáncer papilar de tiroides.

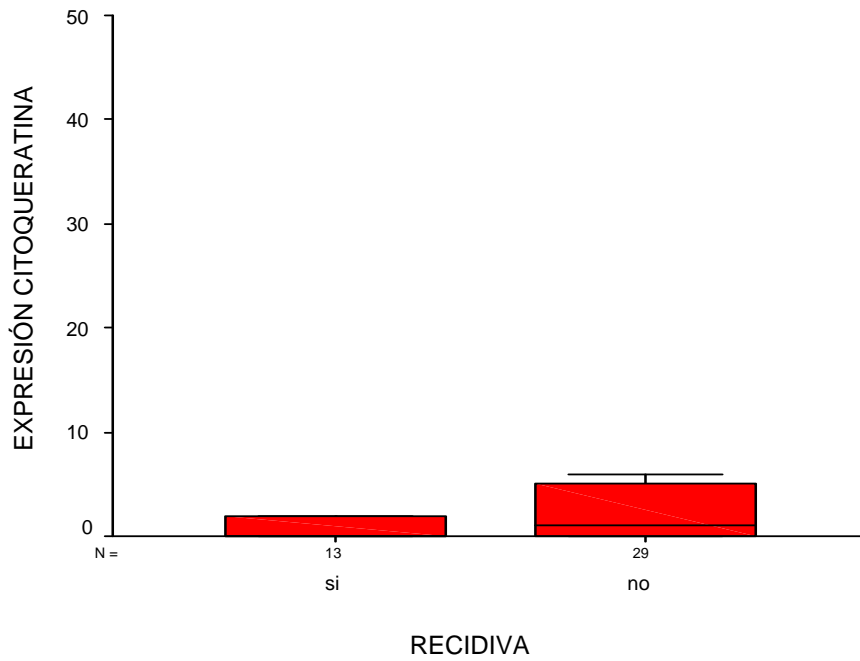
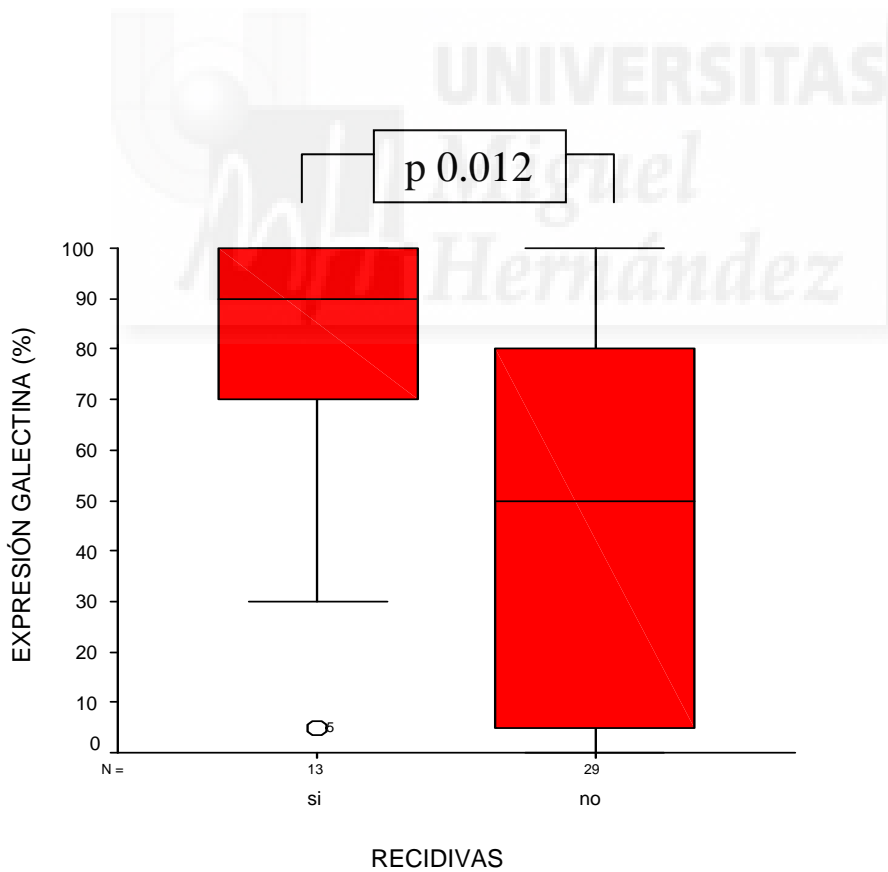


Figura 42. Positividad para citoqueratina y relación con recidivas durante la evolución del cáncer papilar de tiroides.



Figuras 43. Positividad para galectina y relación con recidivas durante la evolución del cáncer papilar de tiroides.

4.2.3.8.RELACIÓN CON ENFERMEDAD ACTIVA.

En los cánceres papilares de tiroides en los que se detectó enfermedad activa durante el seguimiento, la positividad mediana de los marcadores tumorales galectina 3, citoqueratina 34 β y ki67 fue del 90% (p25 70%; p75 100%),0% (p25 0%; p75 20%) y 2% (p25 1%; p75 3%) respectivamente, y entre los que se encontraban libres de enfermedad durante el seguimiento fue del 50% (p25 50%; p75 90%), 1% (p25 0%; p75 4%) y 1% (p25 1%; p75 2%).

No se observaron diferencias significativas entre aquellos cánceres papilares que se encontraron libre de enfermedad al final del seguimiento y los que presentaban enfermedad activa respecto a la tinción de citoqueratina 34 β y ki67 (p 0.699 ; p 0.504).

El grupo de pacientes que presentaban enfermedad activa al final del seguimiento clínico presentó una mayor expresión a la tinción de galectina 3 respecto al grupo de pacientes que se encontraba libre de enfermedad estadísticamente significativa (p 0.009) (Figuras 44-46).

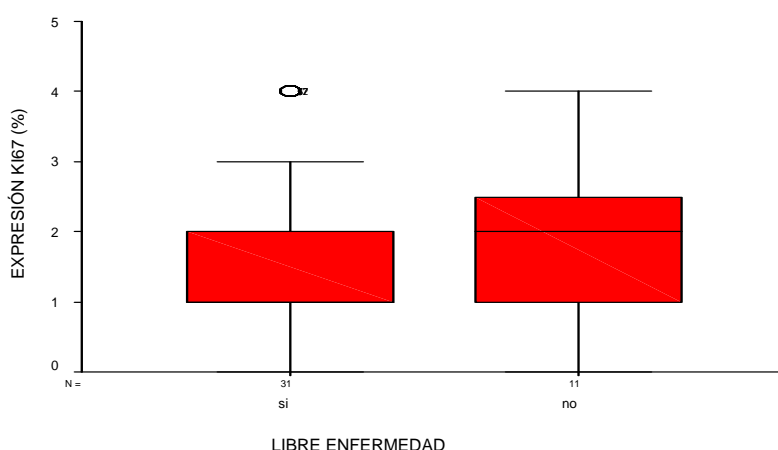


Figura 44. Positividad para Ki67 y relación con presencia de enfermedad activa en el momento del inicio del estudio en cáncer papilar.

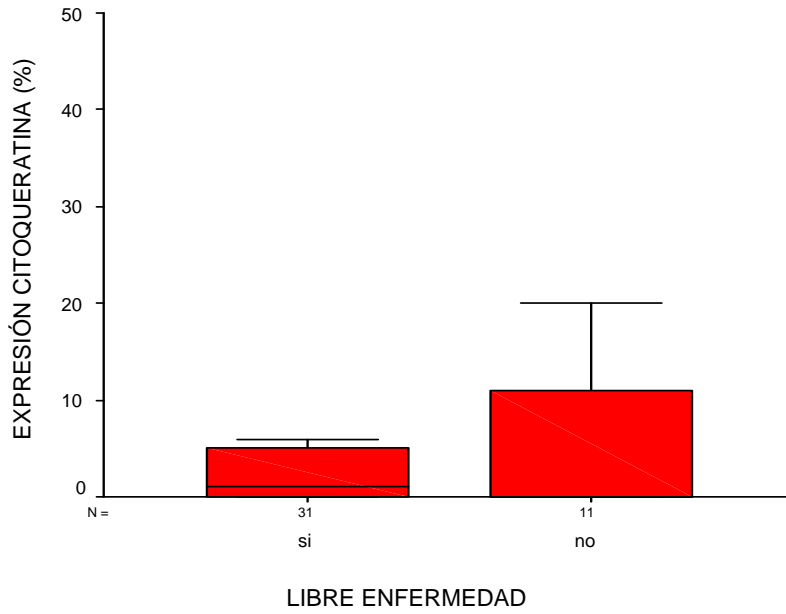


Figura 45. Positividad para citoqueratina y relación con presencia de enfermedad activa en el momento del inicio del estudio en cáncer papilar.

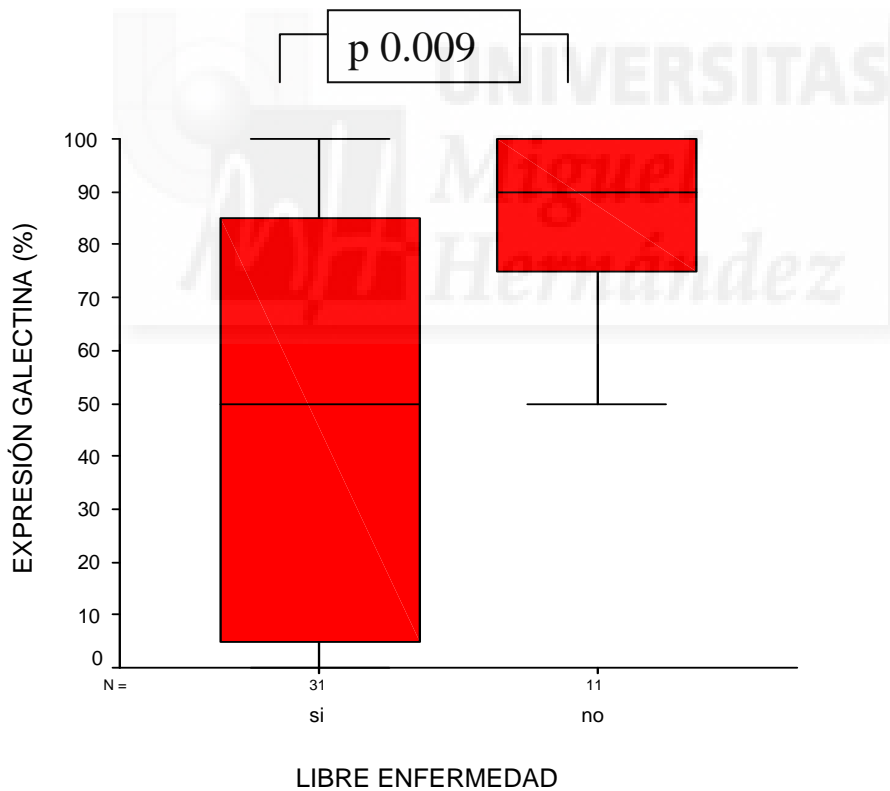


Figura 46. Positividad para galectina y relación con presencia de enfermedad activa en el momento del inicio del estudio en cáncer papilar.

4.2.4. MARCADORES MOLECULARES EN EL CÁNCER FOLICULAR Y SU RELACIÓN CON EL COMPORTAMIENTO CLINICO DE LA ENFERMEDAD.

4.2.4.1. GRADO DE POSITIVIDAD DE LOS MARCADORES MOLECULARES EN EL CÁNCER FOLICULAR.

Como ya se ha mencionado en el apartado 4.2.2, la positividad mediana de los marcadores tumorales galectina 3, citoqueratina 34 β y ki67 en el cáncer folicular de tiroides fue de 0% (p25 0%; p75 8.5%), 0%(p25 0%; p75 0.%) y 1% (p25 0.5%; p75 1%). (Figuras 23-25).



4.2.4.2. RELACIÓN CON LA MULTICENTRICIDAD.

No se observó multicentricidad en ningún caso de cáncer folicular de tiroides.

4.2.4.3.RELACIÓN CON METÁSTASIS AL DIAGNÓSTICO.

En los cánceres foliculares de tiroides con metástasis al diagnóstico no se presentó positividad para los marcadores tumorales galectina 3 y citoqueratina 34 β , presentando una positividad para ki67 débil con una mediana de 1% (p25 0.5%; p75 1.5%). En los que no presentaban metástasis, la positividad de los marcadores tumorales citoqueratina 34 β y ki67 resultó negativa, presentando una positividad para galectina 3 del 1.5% (p25 0%, p75 5%).

No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos (p 0.484 y p 0.363).

(Figuras 47-48).

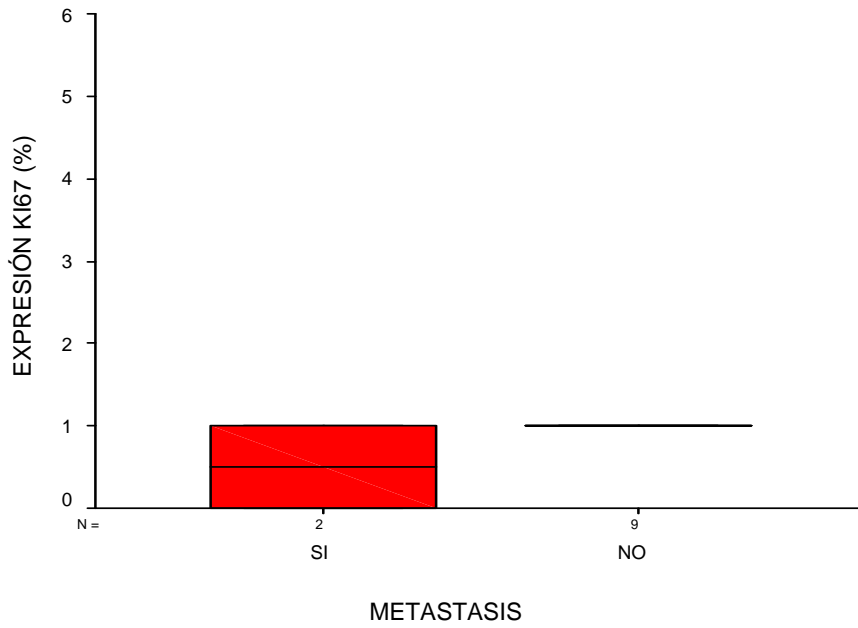
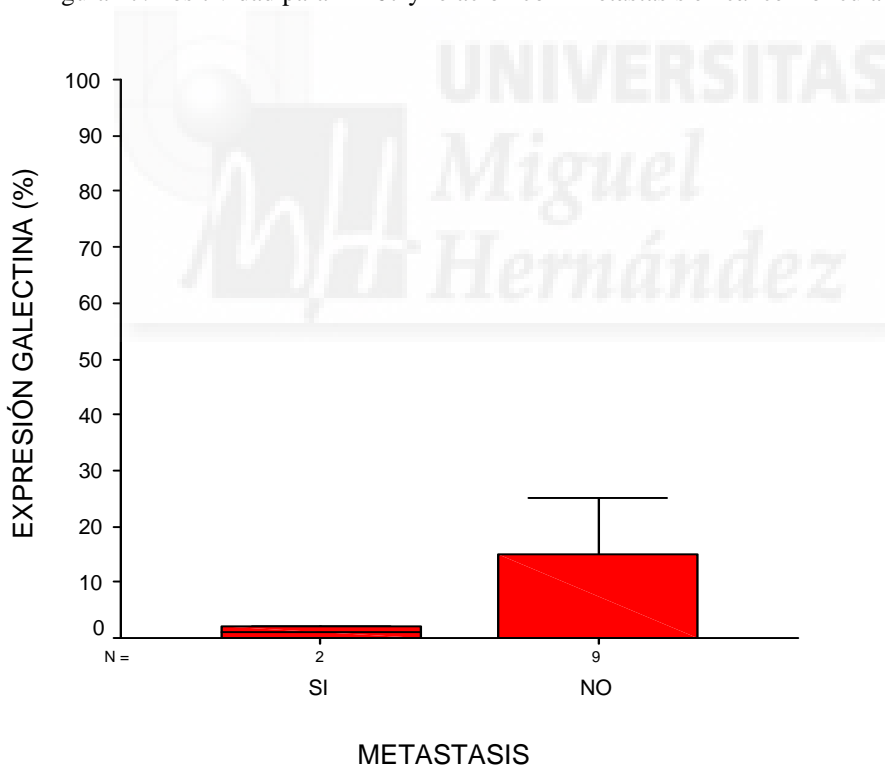


Figura 47. Positividad para Ki 67 y relación con Metástasis en cáncer folicular.



Figuras 48. Positividad para galectina y relación con Metástasis en cáncer folicular.

4.2.4.4. RELACIÓN CON AFECTACIÓN EXTRATIROIDEA

INICIAL.

En los cánceres foliculares de tiroides con afectación extratiroidea al diagnóstico (T4) no se obtuvo positividad para los marcadores tumorales galectina 3 y citoqueratina 34 β , mientras que la positividad mediana para ki67 fue de 1% (p25 0%; p75 0.5%).

En los que no presentaban afectación extratiroidea al diagnóstico la positividad de la citoqueratina 34 β resultó negativa, mientras que la tinción con galectina 3 y ki67 fue de 0% (p25 0%; p75 15%) y 1% (p25 0.25%; p75 1%).

No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos (p 0.475 y p 0.967) (Figuras 49-50).

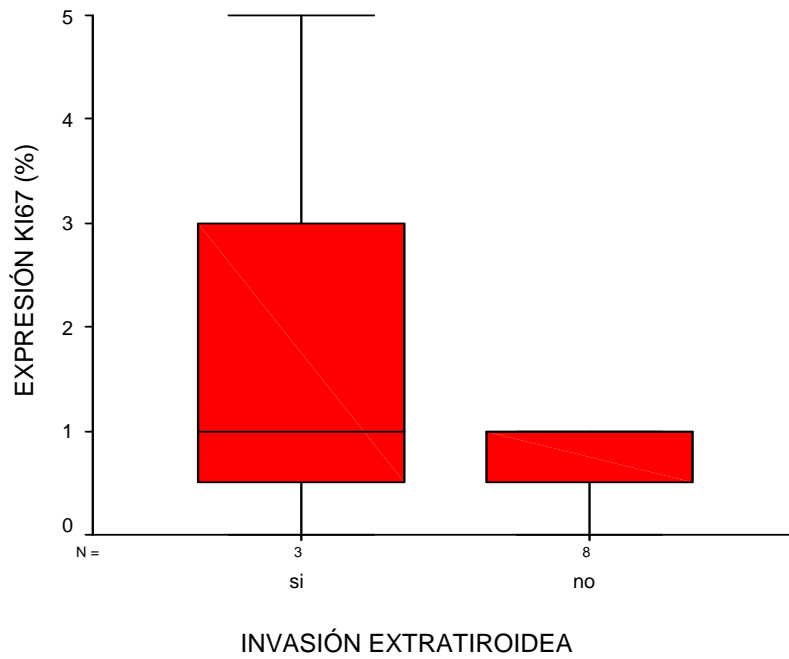


FIGURA 49. Positividad para Ki 67 y relación con la afectación extratiroidea inicial en cáncer folicular.

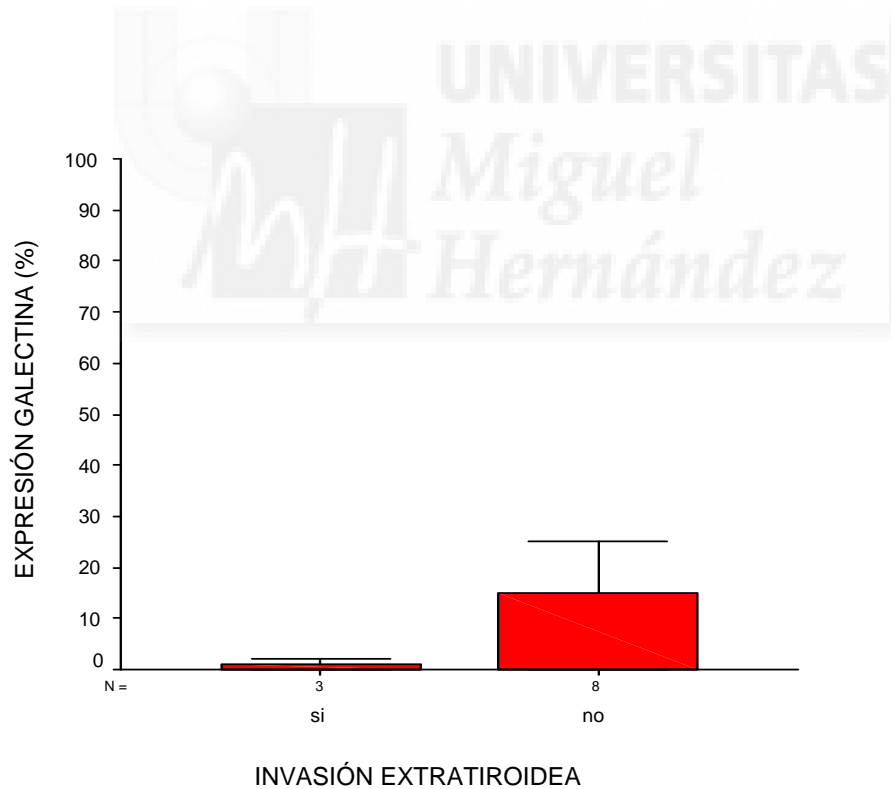


FIGURA 50. Positividad para galectina y relación con la afectación extratiroidea inicial en cáncer folicular.

4.2.4.5. RELACIÓN CON ESTADIO INICIAL.

En los cánceres foliculares de tiroides con estadios iniciales de bajo grado I y II la positividad mediana de los marcadores tumorales galectina 3, citoqueratina 34 β y ki67 fue de 0% (p25 0%; p75 15%), 0 y 1% (p25 0.5%; p75 1%), y en aquellos con estadios iniciales de alto grado III y IV de 0% (p25 0%; p75 1%), 0 y 1% (p25 0.5%; p75 3%) respectivamente, sin que se observaran diferencias significativas entre ambos grupos (p 0.657 y p 0.635 respectivamente). (Figuras 51-52).



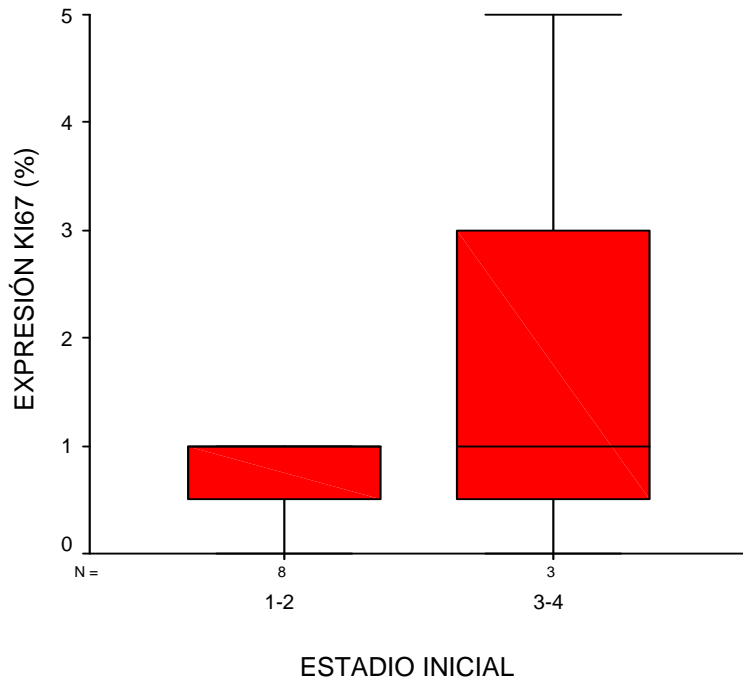


FIGURA 51. Positividad para Ki 67 y relación con estadio inicial en cáncer Folicular.

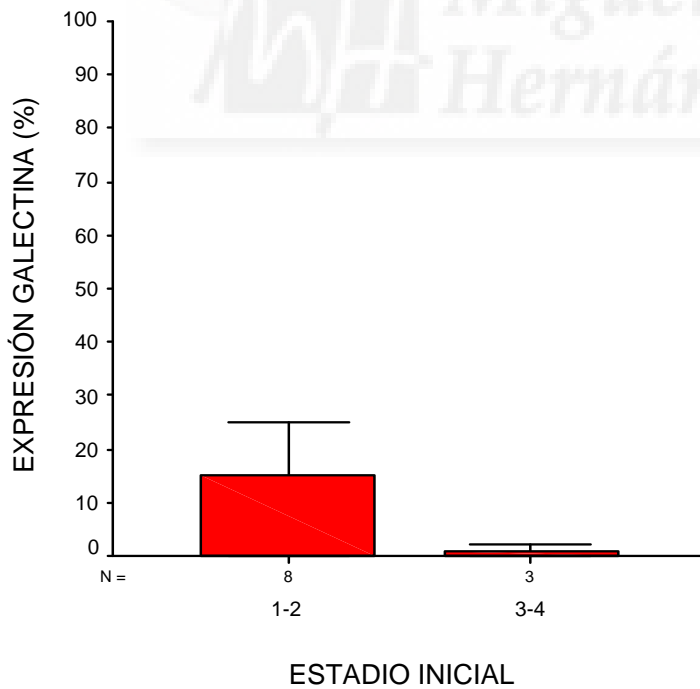


FIGURA 52. Positividad para galectina y relación con estadio inicial en cáncer folicular.

4.2.4.6. RELACIÓN CON RIESGO INICIAL.

En los cánceres foliculares de tiroides con riesgo elevado definido por la presencia de metástasis al diagnóstico, afectación extratiroidea amplia (T4) o subtipo histológico agresivo, la positividad mediana de los marcadores tumorales galectina 3, citoqueratina 34 β y ki67 fue de 0%, (p25 0%; p75 0.5%), 0% y 1% (p25 0%; p75 1%) y en aquellos que tenían bajo riesgo al diagnóstico fue de 0% (p25 %; p75 15%), 0% y 1% (p25 0.25%; p75 1%) respectivamente, sin observarse diferencias significativas entre ambos grupos (p 0.635 y p 0.736). (Figuras 53-54).

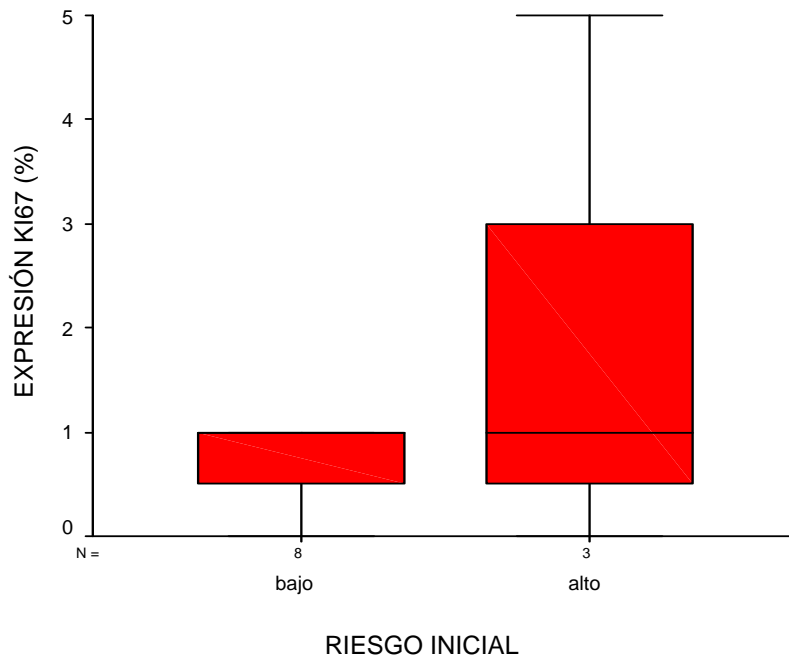


Figura 53. Positividad para Ki67 y relación con riesgo inicial en cáncer folicular

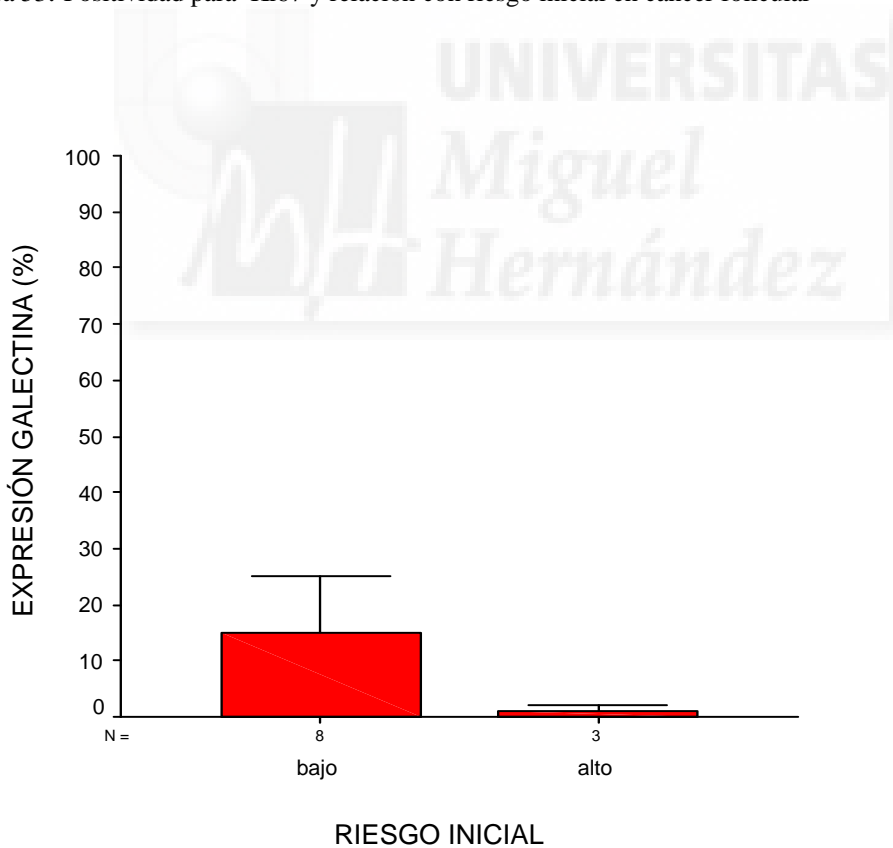


FIGURA 54. Positividad para galectina y relación con riesgo inicial en cáncer folicular.

4.2.4.7 RELACIÓN CON RECIDIVAS.

En los cánceres foliculares de tiroides con recidivas durante el seguimiento no se obtuvo positividad para los marcadores tumorales, mientras que en los que no presentaban recidivas durante la evolución, la positividad mediana de los marcadores tumorales galectina 3, citoqueratina 34 β y ki67 fue de 0% (p25 0%; p75 15%), 0% y 1% (p25 0%; p75 1%) respectivamente, sin encontrarse diferencias significativas entre ambos grupos. (Figuras 55-56).



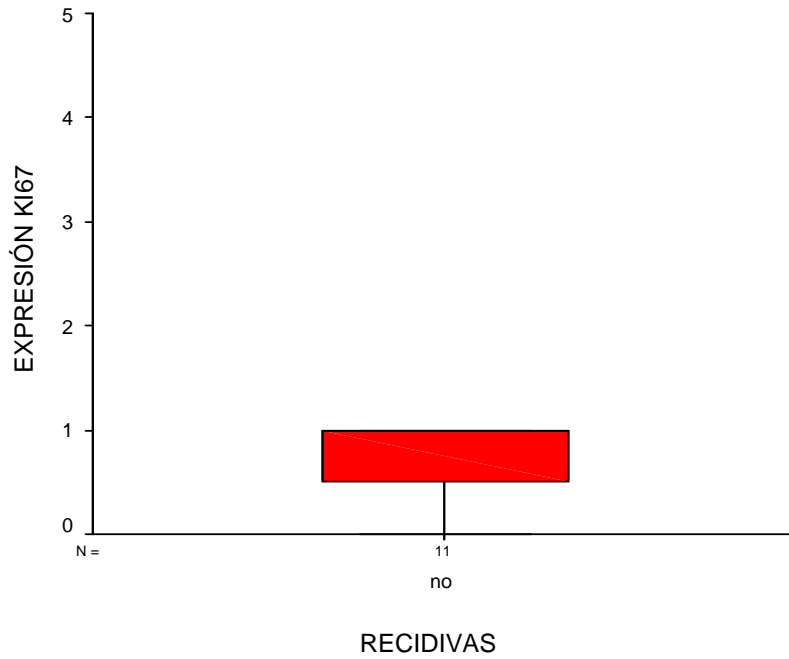


FIGURA 55. Positividad para Ki 67 y relación con recidivas durante la evolución en cáncer folicular.

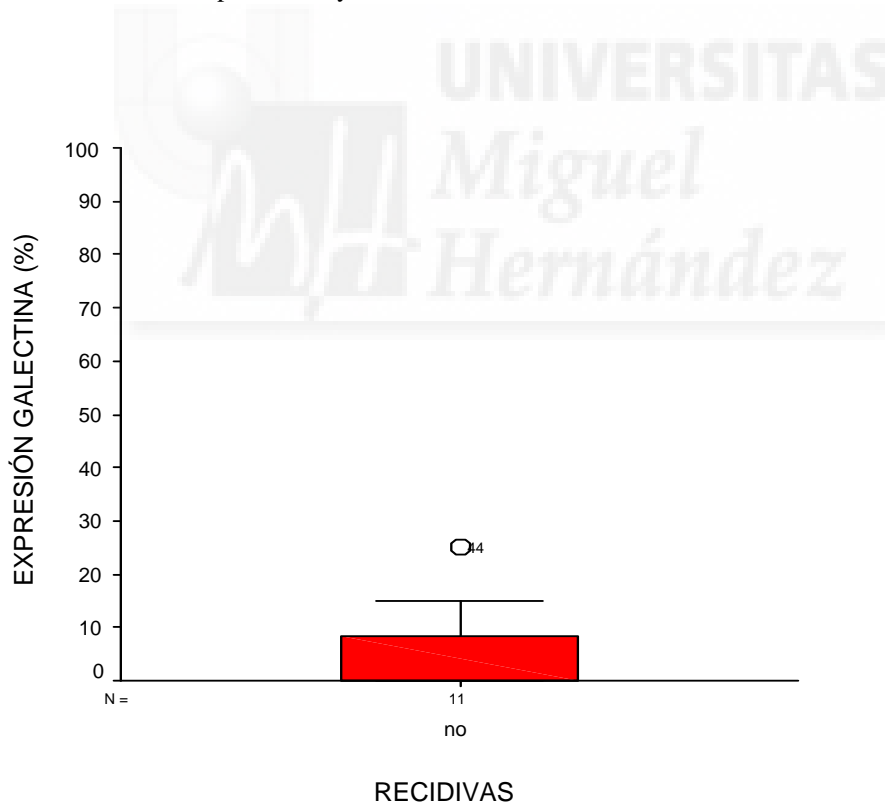
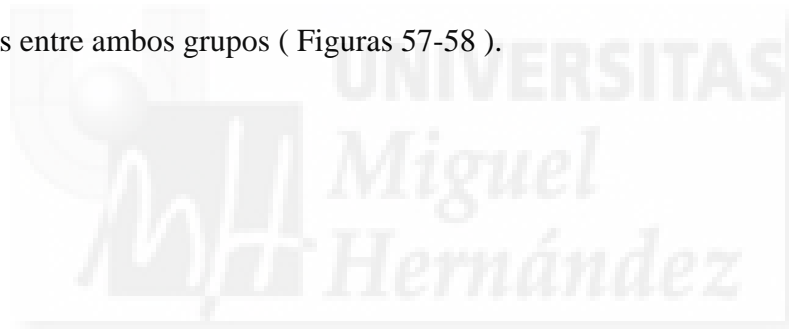


FIGURA 56. Positividad para galectina y relación con recidivas durante la evolución en cáncer folicular.

4.2.4.8.RELACIÓN CON ENFERMEDAD ACTIVA.

En los cánceres foliculares de tiroides con enfermedad persistente durante la evolución no se obtuvo positividad para los marcadores tumorales, mientras que en los que se encontraban libres de enfermedad durante el seguimiento la positividad mediana de los marcadores tumorales galectina 3, citoqueratina 34 β y ki67 fue de 0% (p25 0%; p75 15%), 0% y 1% (p25 0%; p75 1%) respectivamente, sin observarse diferencias significativas entre ambos grupos (Figuras 57-58).



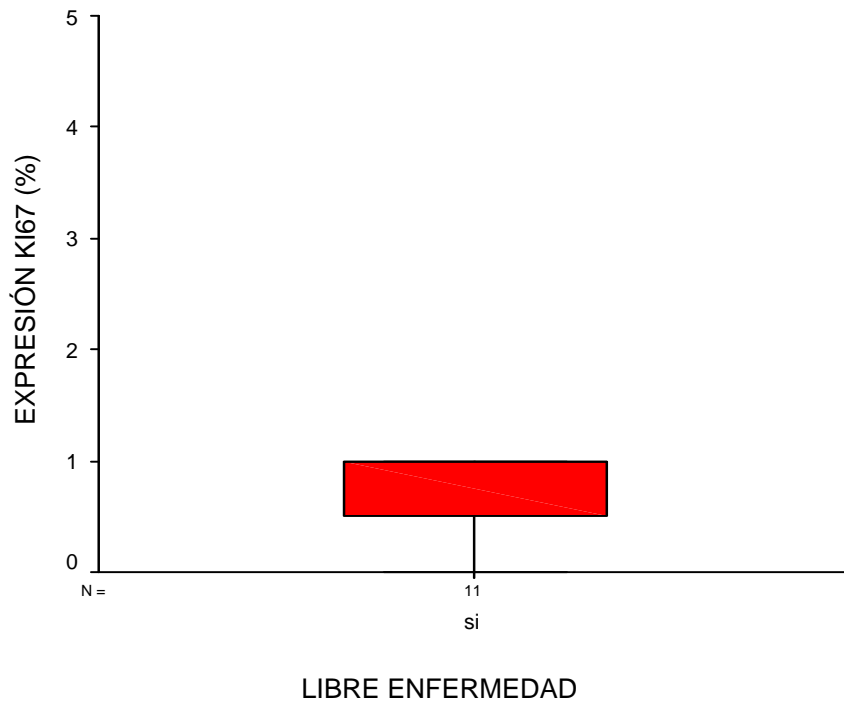


FIGURA 57. Positividad para Ki 67 y relación con presencia de enfermedad activa en cáncer folicular.

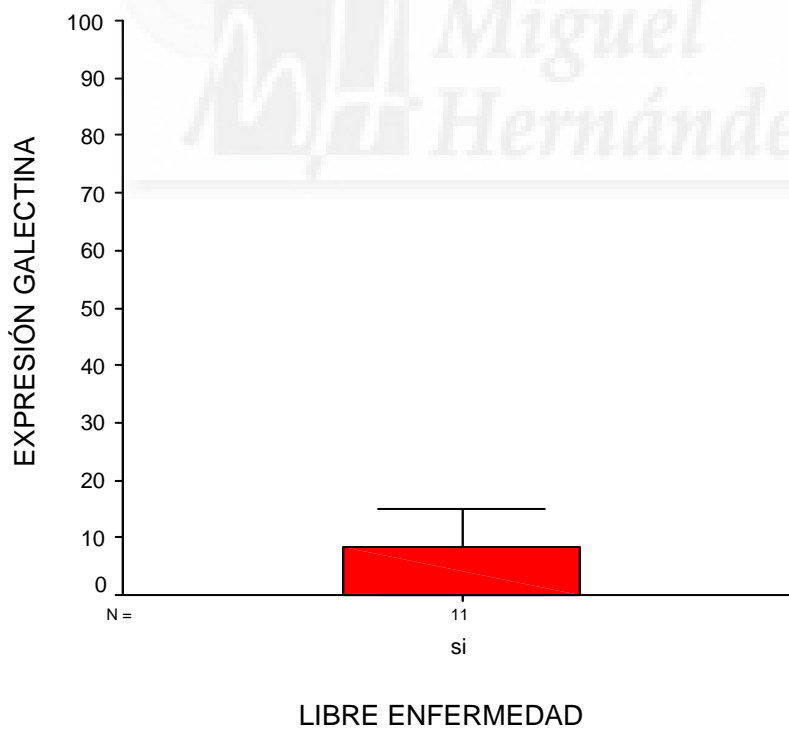


FIGURA 58. Positividad para galectina y relación con presencia de enfermedad activa en cáncer folicular.

4.3. UTILIDAD DE LA DETERMINACIÓN DE TIROGLOBULINA TRAS ESTÍMULO CON rhTSH EN EL SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON CARCINOMA DIFERENCIANDO DE TIROIDES CONSIDERADOS LIBRES DE ENFERMEDAD.

4.3.1 ESTUDIO PROSPECTIVO.

4.3.1.1 POBLACIÓN A ESTUDIO.

De un total de 90 pacientes con Cáncer diferenciado de tiroides a estudio se determinó la respuesta de tiroglobulina plasmática a tirotropina humana recombinante (rhTSH) en 38 pacientes considerados libres de enfermedad ante concentraciones basales (en situación de TSH suprimida) indetectables de Tg .

Las características de la subpoblación a estudio del estudio prospectivo pueden consultarse en la Sección Material y Métodos páginas 26-29.

En la tabla 5 (página 27) se recogen las características de los 90 pacientes y los motivos de exclusión de 52 pacientes

4.3.1.2 DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO.

El número de pacientes estudiado fue de 38 (30 mujeres y 8 varones). La edad media al diagnóstico fue de 40.34 años (desviación estándar 15.87) con una media de 5.76 años de evolución desde el diagnóstico (desviación estándar 4.7). 30 pacientes tenían cáncer papilar de tiroides y 8 cáncer folicular. Los estadios iniciales al diagnóstico fueron: 28 pacientes en estadio I (21 papilares y 7 foliculares), 5 en estadio II (5 papilares), 3 en estadio III (3 papilares) y 2 en estadio IV(1 papilar y 1 folicular).

En el momento del diagnóstico 2 pacientes presentaban metástasis, 4 presentaban afectación extratiroidea amplia y 4 fueron considerados de alto riesgo sobre la base de presencia de subtipo histológico agresivo, presencia de metástasis o amplia afectación extratiroidea en el diagnóstico.

Las características de la población a estudio puede observarse en las Figuras 59-76.

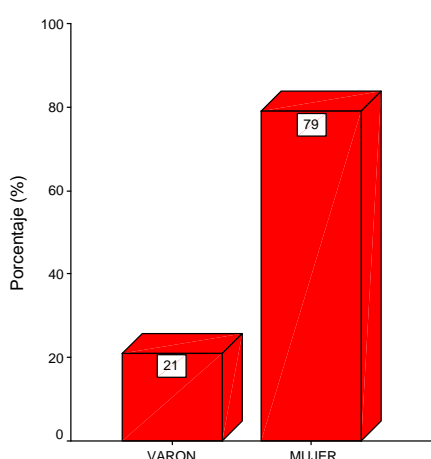


FIGURA 59. Distribución por sexo

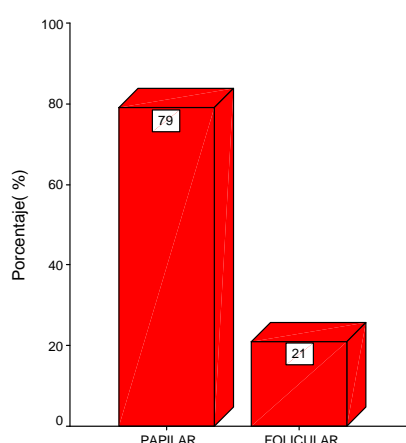


FIGURA 60. Distribución según tipo histológico.

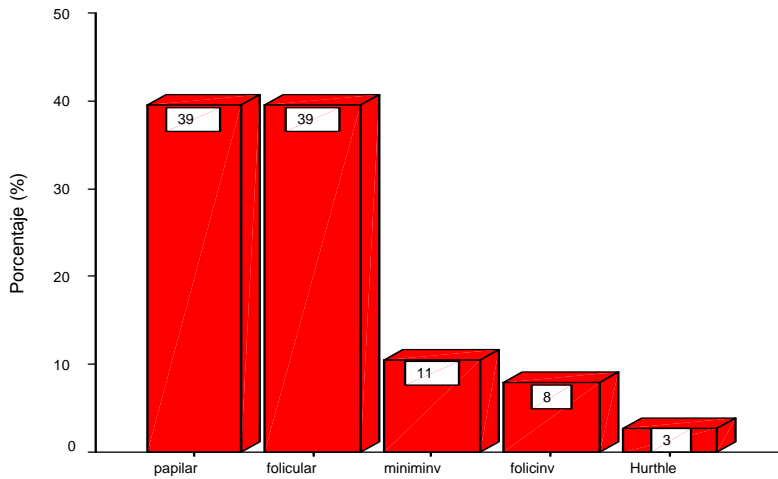


FIGURA 61. Distribución según el subtipo histológico final.

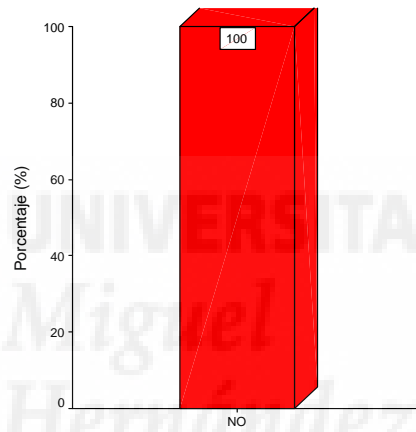
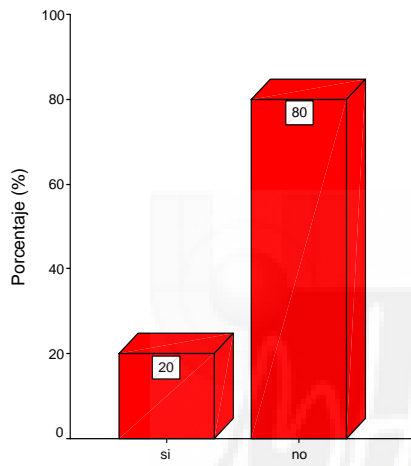


FIGURA 62. Multicentricidad en el cáncer papilar. FIGURA 63. Multicentricidad en el cáncer folicular.

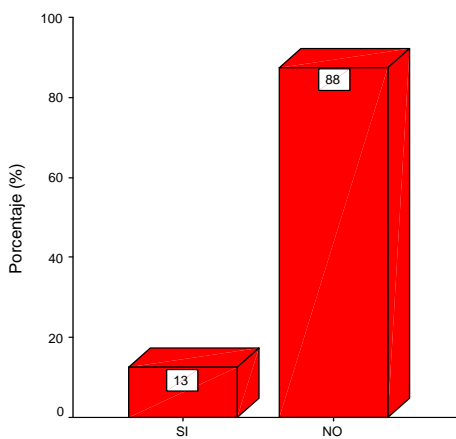
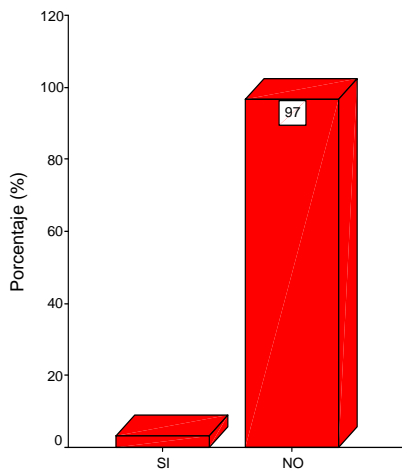


FIGURA 64. Metástasis en el cáncer papilar.

FIGURA 65. Metástasis en el cáncer folicular.

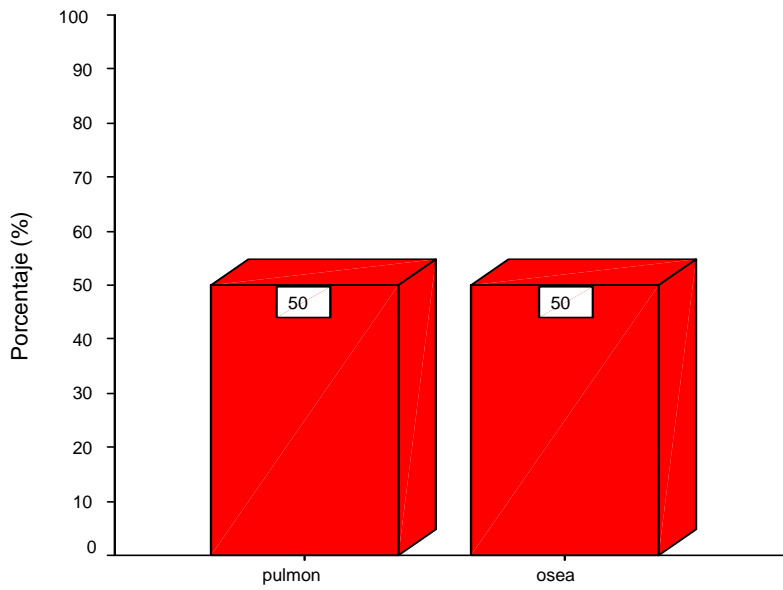


FIGURA 66. Localización de las metástasis en los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides.

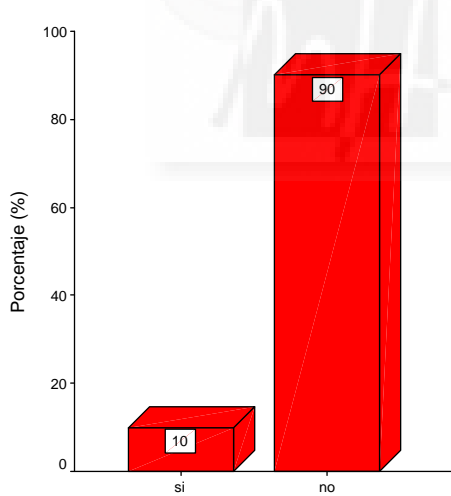


FIGURA 67. Invasión extratiroidea papilar.

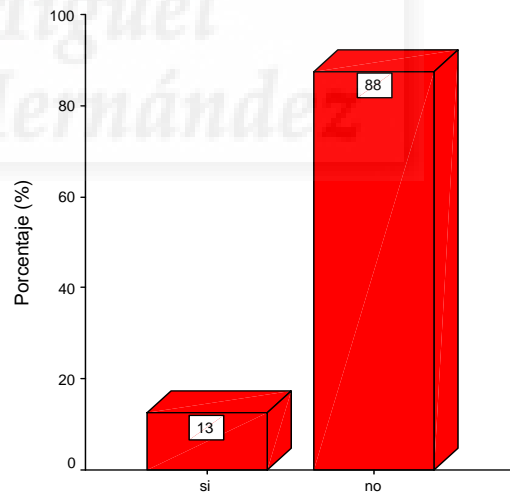


FIGURA 68. Invasión extratiroidea folicular.

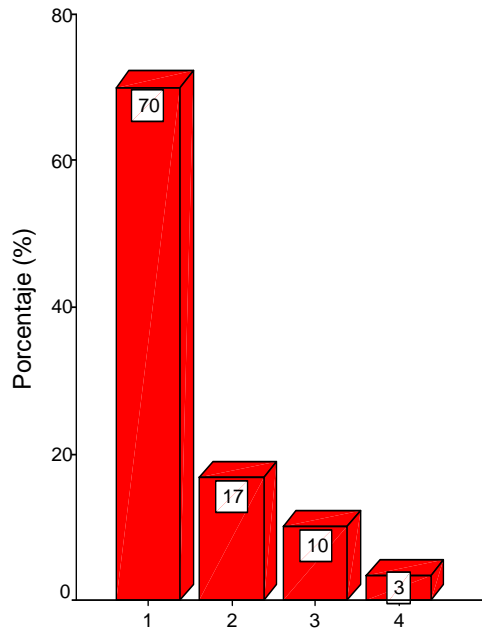


FIGURA 69. Estadio inicial cáncer papilar.

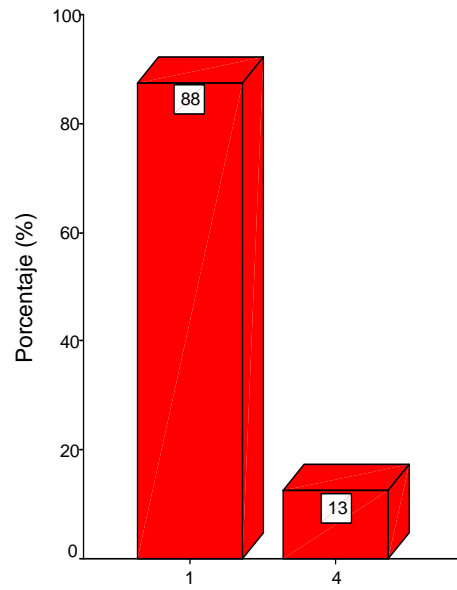


FIGURA 70. Estadio inicial cáncer folicular

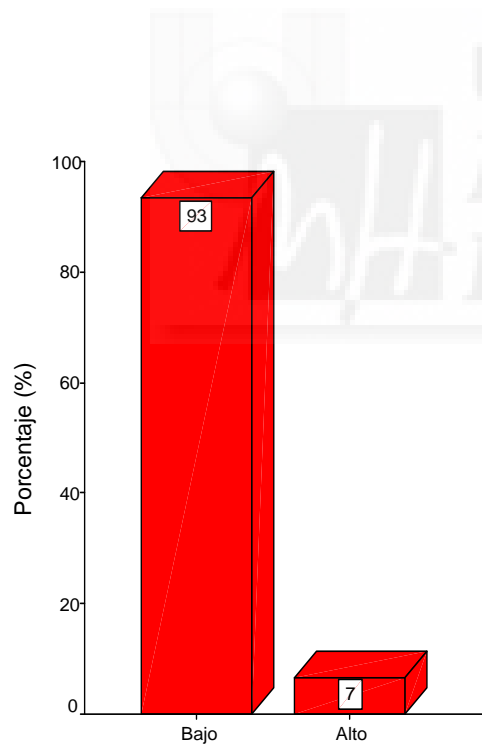


FIGURA 71. Riesgo inicial cáncer papilar.

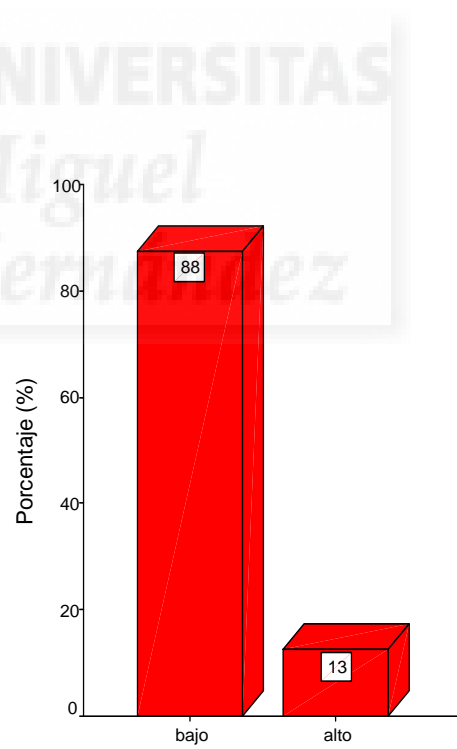


FIGURA 72. Riesgo inicial cáncer folicular.

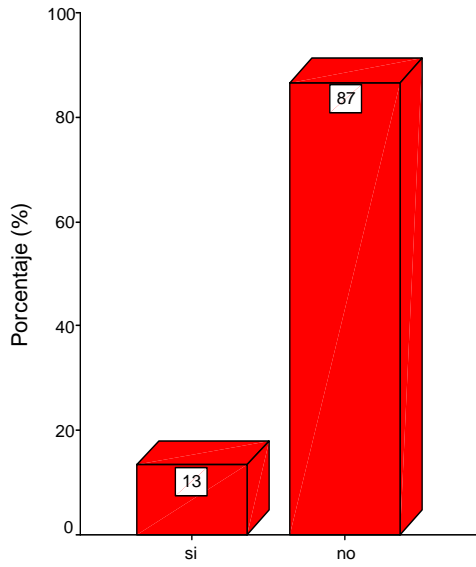


FIGURA 73. Recidivas en cáncer papilar.

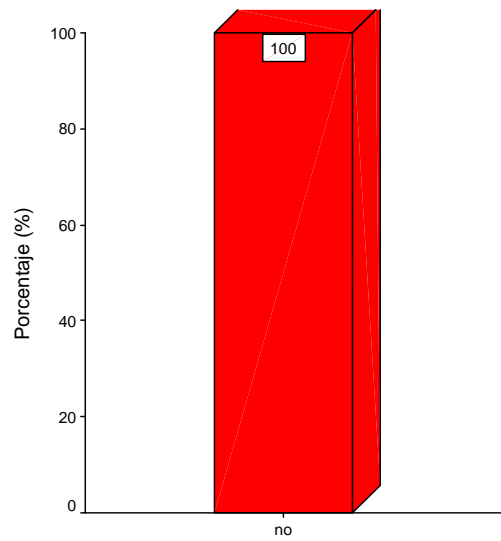


FIGURA 74. Recidivas en cáncer folicular.

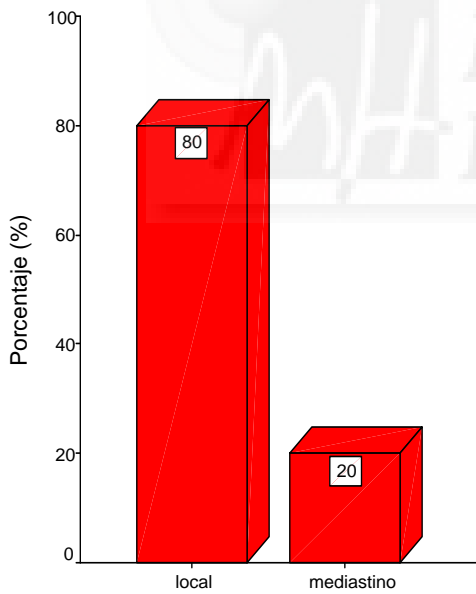


FIGURA 75. Localización de recidivas en CPT.

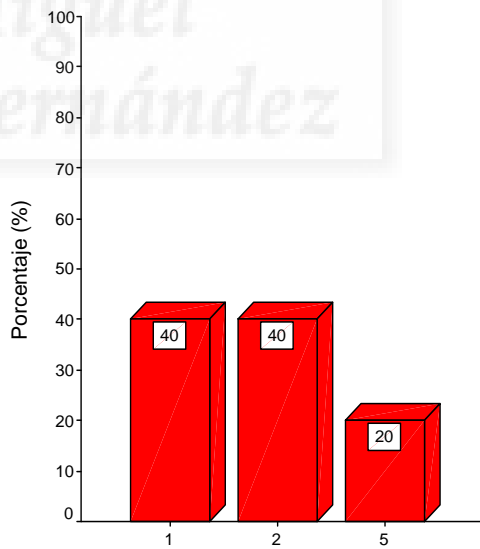


FIGURA 76. Años de aparición de recidiva en CPT.

FIGURAS 59-76. Características de la población a estudio en el estudio prospectivo con uso de rhTSH.

Todos los pacientes se encontraban bajo tratamiento hormonal a dosis supresora con concentraciones iniciales de TSH de 0.08 UI/ml (desviación estándar 0.141), T4l de 1.84 ng/dl (desviación estándar 0.50) y T3l 4.43 ng/dl (desviación estándar 0.50) y concentraciones plasmáticas de tiroglobulina suprimida (menor de 0.5 ng/ml).

En todos los casos los Anticuerpos antitiroglobulina fueron negativos.

A los 38 pacientes se les determinaron las concentraciones plasmáticas de tiroglobulina, TSH, T4l, T3l y Anticuerpos antitiroglobulina a las 48 y 72 horas post-administración de dos dosis de 0.9 mg IM de rhTSH. Asimismo se realizaron en todos los pacientes, una gammagrafía de extensión tumoral en situación de retirada de tratamiento hormonal a dosis supresiva y una Ecografía cervical en un plazo máximo de 6 meses desde la administración de rhTSH.



4.3.2. RESULTADOS POST ADMINISTRACIÓN rhTSH.

Las concentraciones plasmáticas de tiroglobulina post administración de rhTSH permanecieron suprimidas (< 0.5 ng/ml) en 34 pacientes. En 4 pacientes se observó un aumento de las mismas con valores a las 48 y 72 horas de 1.8 y 1.7 ng/ml, 2.9 y 3.8 ng/ml, 8.2 y 6.2 ng/ml y 15.6 y 12.7 ng/ml respectivamente (Figura 77).

En todos los casos, los Anticuerpos antitiroglobulina permanecieron negativos a las 48 y 72 horas post rhTSH.

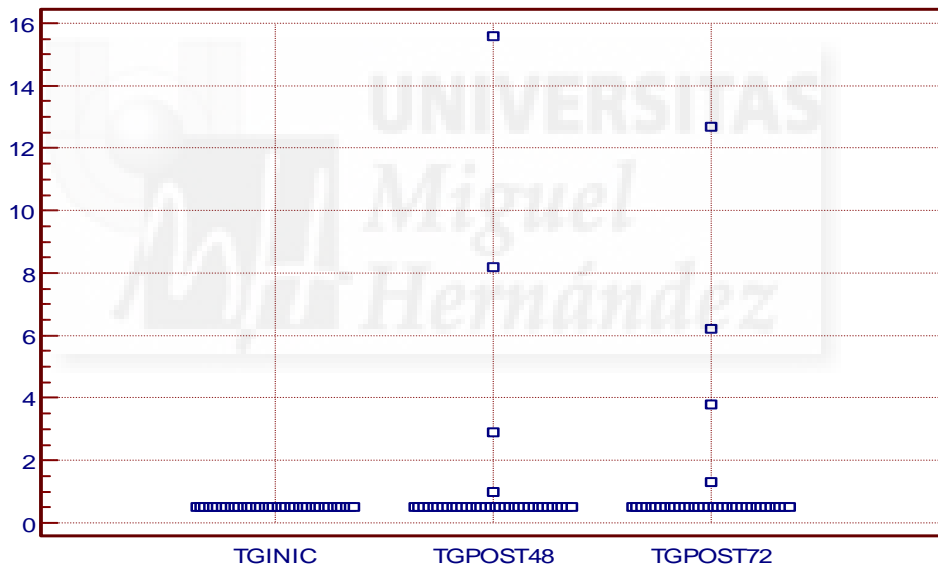
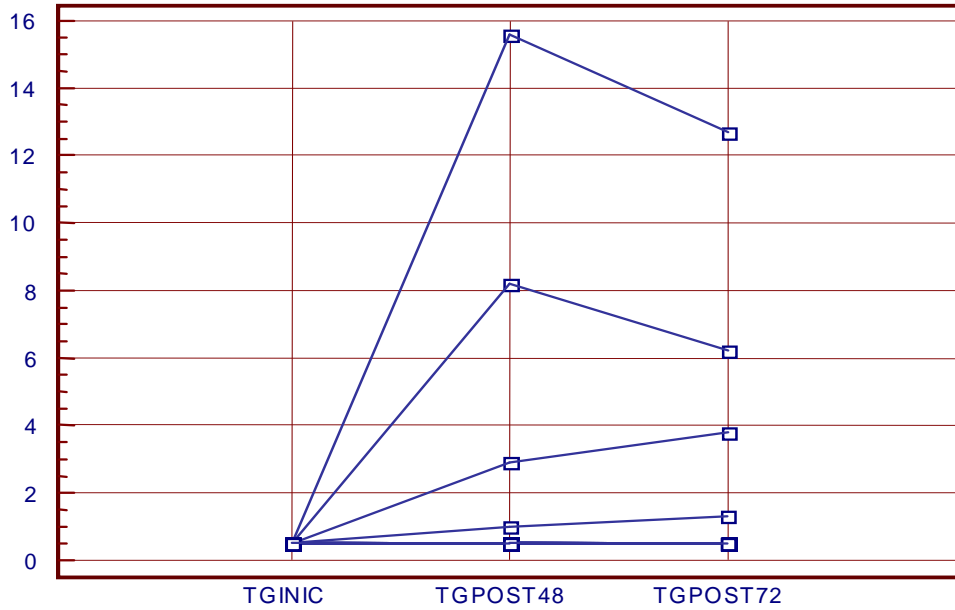


FIGURA 77. Concentraciones de Tg plasmática basal, 48 y 72 horas post administración de rhTSH en los 38 pacientes a estudio. Puede observarse un incremento de la misma en solo 4 pacientes. Las concentraciones se expresan en ng/ml.

(TGINIC: Concentración Tg inicial; TGPOST48: Concentración Tg 48h post rhTSH;
TGPOST72: Concentración Tg 72h post rhTSH)

Las concentraciones de TSH a las 48 y 72 horas post administración de rhTSH obtenidas fueron 45.62 mUI/l (desviación estándar 23.21) y 16.59 mUI/l (desviación estándar 9.87) respectivamente (Figura 78).

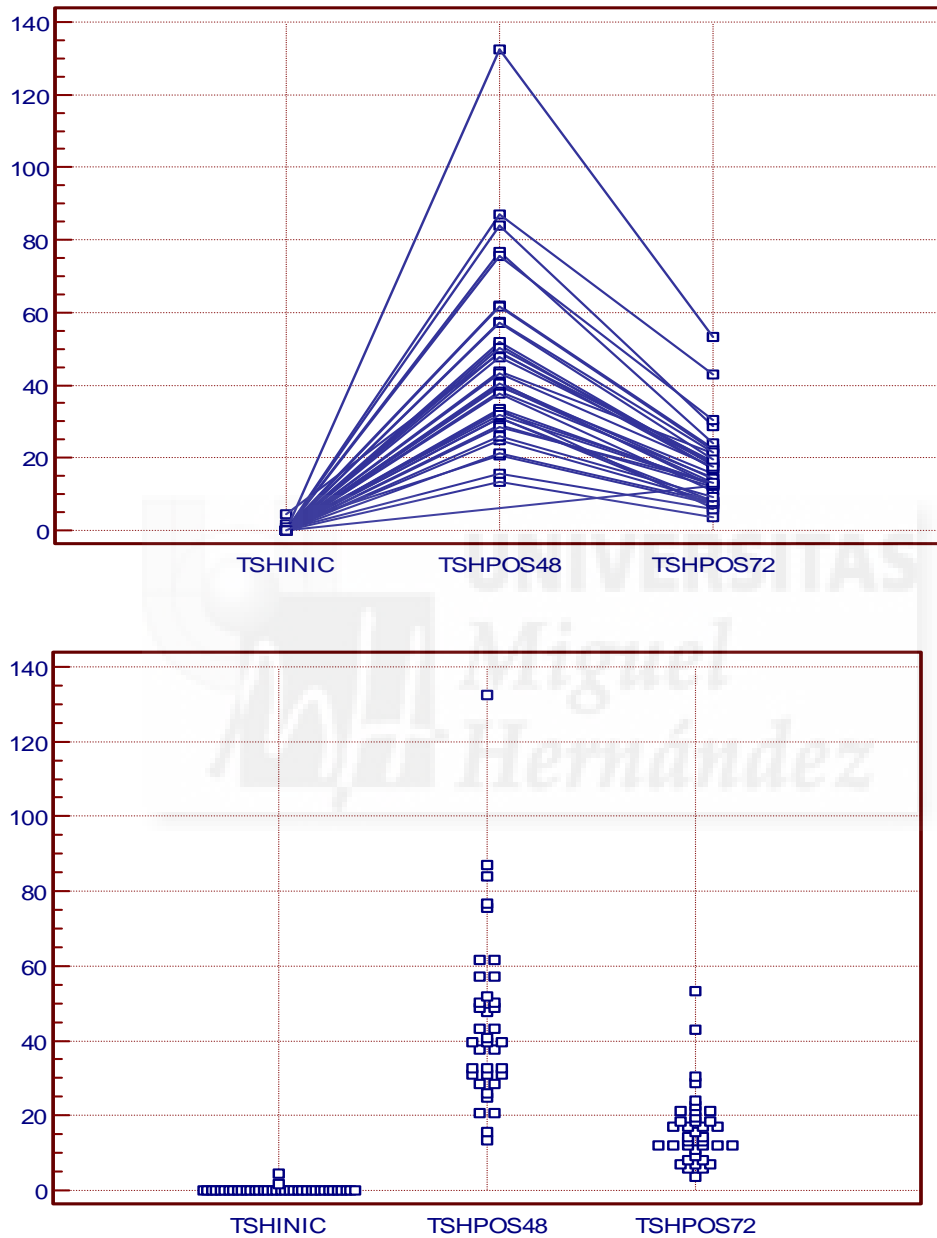


FIGURA 78. Concentraciones de TSH basal, 48 y 72 horas post administración de rhTSH en los 38 pacientes a estudio. Puede observarse un correcto grado de estimulación de TSH mayor de 20 mUI/L . Las concentraciones de TSH se expresan en mUI/l. (TSHINIC: Concentración TSH inicial; TSHPOS48: Concentración TSH 48h post rhTSH; TSHPOS72: Concentración TSH 72h post rhTSH).

Las concentraciones de T4l obtenida a las 48 y 72 horas post administración de rhTSH fueron 1.78 ng/dl (desviación estándar 0.56) y 1.84 ng/dl (desviación estándar 0.56).

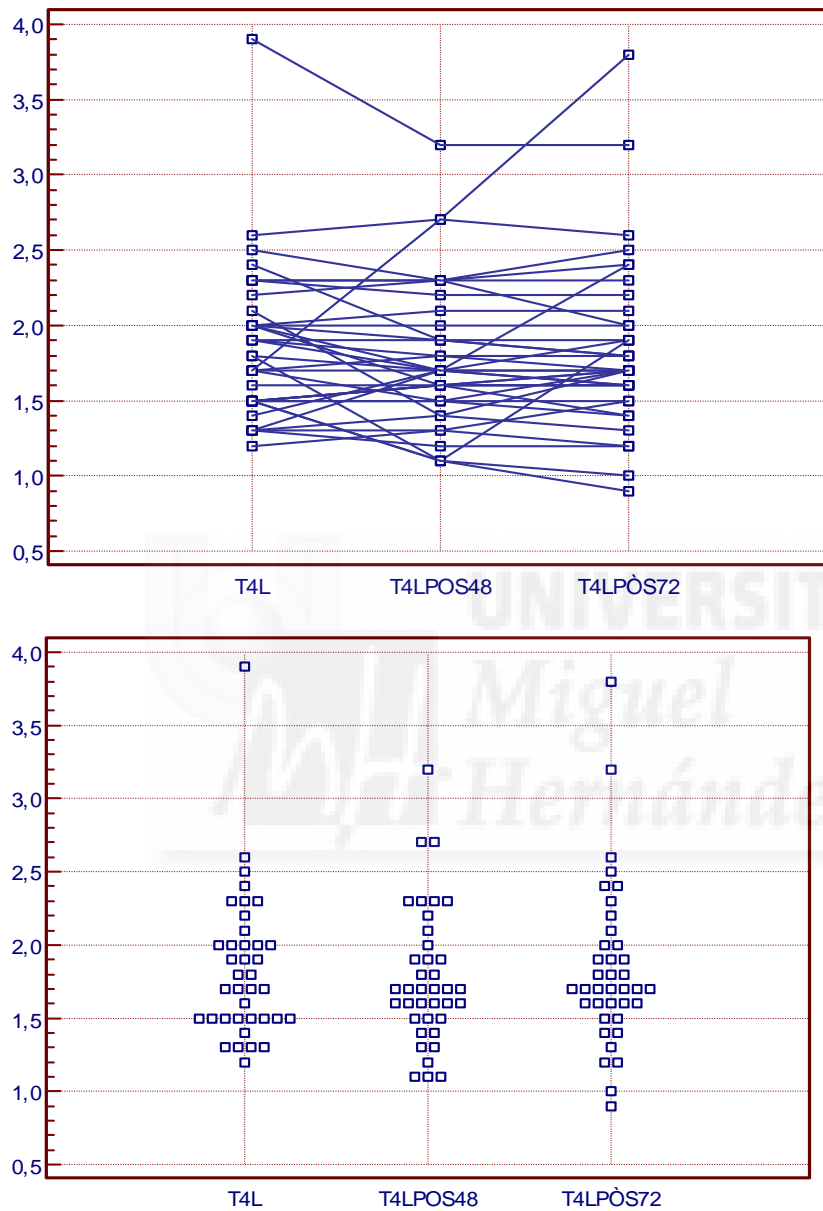


FIGURA 79. Concentraciones de T4L basal, 48 y 72 horas post administración de rhTSH en los 38 pacientes a estudio. Las concentraciones de T4L se expresan en ng/dl.

(T4L: Concentración T4L inicial; T4LPOS48: Concentración T4L 48h post rhTSH; T4LPOS72: Concentración T4L 72h post rhTSH).

4.3.3. RESULTADOS ECOGRAFÍA CERVICAL.

Se realizó una Ecografía cervical a los 38 pacientes en un plazo máximo de 6 meses desde la administración de rhTSH, no observándose alteraciones significativas en 37 de ellos. En el paciente con mayor incremento de los valores de Tg post rhTSH se evidenciaron adenopatias laterocervicales izquierdas y yugulares izquierdas.(Foto 7).

4.3.4.RESULTADOS GAMMAGRAFÍA EXTENSIÓN TUMORAL.

Se realizó una gammagrafía de extensión tumoral en un plazo máximo de 6 meses desde la administración de rhTSH a los 38 pacientes en situación de retirada del tratamiento hormonal, no observándose captaciones patológicas o anómalas del radiotrazador en ninguno de los pacientes estudiados.

4.3.5.RESULTADOS TOMOGRAFÍA EMISIÓN DE POSITRON

POST rhTSH.

En aquellos pacientes donde se detectó un aumento de la concentración de tiroglobulina post administración de rhTSH se realizó una Tomografía por emisión de positrones 24 horas después de la administración de dos dosis de 0.9 mg IM de rhTSH y en situación de mantenimiento del tratamiento hormonal a dosis supresiva. De las 4 Tomografías por emisión de positrones, 3 no mostraron captaciones patológicas y sólo en 1 de ellas se objetivó captación patológica laterocervical izquierda, concordante con los datos obtenidos con la Ecografía. (Foto 8).



FOTO 7. Adenopatía laterocervical izquierda demostrada en ECO cervical en el paciente número 21.

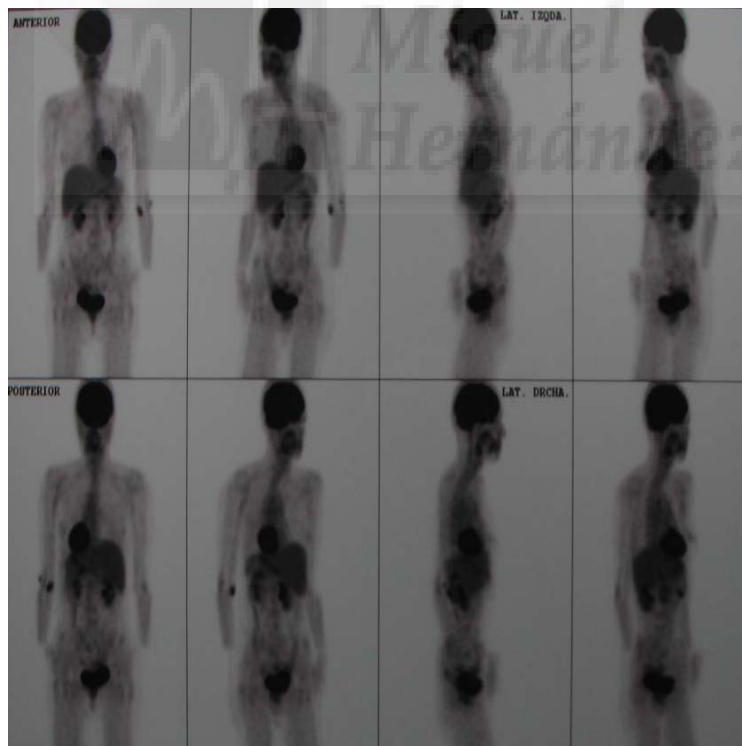


FOTO 8. Captación laterocervical izquierda demostrada en PET post rhTSH en el paciente número 21

4.3.6. EFECTOS SECUNDARIOS.

Entre los 38 pacientes estudiados se reportaron efectos secundarios en 7 pacientes, 3 de ellos con astenia, 3 con cefalea y 1 con dolor abdominal. Todos ellos fueron de carácter leve sin que fuera necesario la retirada del tratamiento (Figura 80).

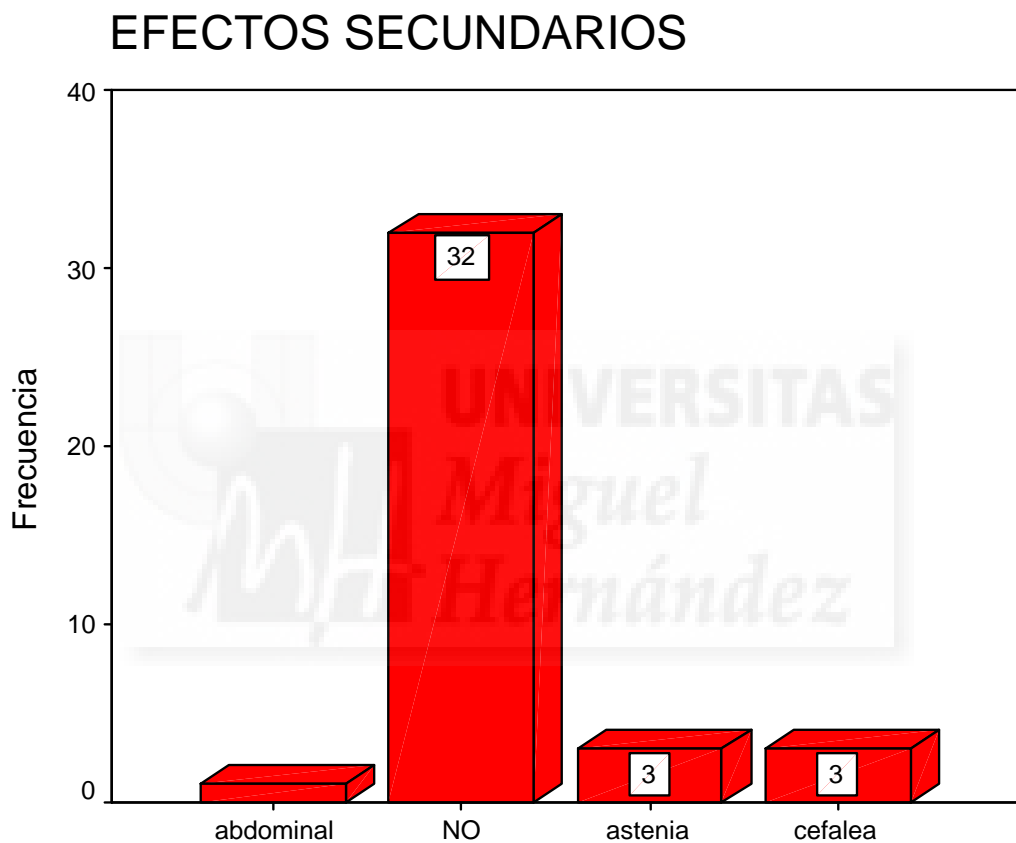


FIGURA 80. Efectos secundarios post administración rhTSH.

4.3.7. RENTABILIDAD DIAGNÓSTICA PRUEBAS DE IMAGEN.

Los 38 pacientes estudiados fueron considerados libres de enfermedad sobre la base de concentraciones plasmáticas indetectables de tiroglobulina (< 0.5 ng/ml). Tras el estudio funcional (estímulo con rhTSH) y de imagen (ecografía, gammagrafía y PET tras rhTSH) solo se detectó un caso con aumento de la concentración de tiroglobulina post administración de rhTSH a las 72 horas de 12.7 ng/ml y confirmación de presencia de enfermedad en las pruebas de imagen (Ecografía y Tomografía por emisión de positrones) con afectación laterocervical izquierda.

Por lo tanto, la concentración tiroglobulina post administración de rhTSH demostró una sensibilidad del 100%, especificidad del 92.11%, valor predictivo positivo del 25% y valor predictivo negativo del 100%, con una eficacia global del 92.10%.

La Gammagrafía de extensión tumoral presentó una sensibilidad del 0%, especificidad del 100%, valor predictivo positivo del 0% y valor predictivo negativo del 97.44%, con una eficacia global del 97.36%.

La Ecografía cervical por su parte presentó una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del 100%, con una eficacia global del 100%. (Tabla 9).

	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
GET	0%	100%	0%	97.44%
Tg post rhTSH	100%	92.11%	25%	100%
ECOGRAFIA	100%	100%	100%	100%

TABLA 9. Rentabilidad diagnóstica de pruebas de imagen y Tg post rhTSH en el Cáncer diferenciado de tiroides.

5. DISCUSIÓN.

*Miguel
Hernández*

5.1. POBLACIÓN ESTUDIADA.

La población estudiada comprendió un total de 90 pacientes, cuyas características demográficas fueron similares a otros grupos de pacientes presentes en otros estudios.

El predominio femenino, con una relación 4:1, así como una edad media al diagnóstico de 44.4 años son similares a la población incluida en otros estudios (1-3,5,7).

La forma de presentación en su gran mayoría fue debida a sintomatología local, tal como nódulo o masa tiroidea (73.3% y 13.3% respectivamente) y sólo excepcionalmente el diagnóstico se basó en la presencia de adenopatías o metástasis.

Este hecho conllevó a que el diagnóstico fuera realizado por PAAF en 48 casos (53.8%) de cáncer papilar y en 34 casos (37.7%) de proliferación folicular. Solo en 8 (8.95%) casos el diagnóstico inicial no fue sospechoso de malignidad diagnosticándose de bocio coloide (7 casos) o resultado indeterminado (1 caso). Globalmente, el grado inicial de sospecha de patología maligna precirugía resultó muy alta, de acuerdo con otros estudios realizados (5-7).

El tipo de cirugía efectuada fue extensa, realizándose tiroidectomía inicial en 80 pacientes (88.8%) y subtotal (hemitiroidectomía o tiroidectomía subtotal) en 10 pacientes (11.2%). De los pacientes a los que se realizó tiroidectomía total, se realizó tiroidectomía inicial en 43 pacientes (47.8%), tiroidectomía inicial subtotal y posterior total en 14 pacientes (15.6%), tiroidectomía total con linfadenectomía en 21 pacientes (23.3%) y tiroidectomía total con linfadenectomía y esternectomía en 2 pacientes (2.2%).

Los pacientes en los que se realizó tiroidectomía subtotal presentaban un carcinoma papilar de bajo riesgo (estadío I no multicéntrico menores de 1 cm).

Por lo tanto, el tipo de cirugía inicial fue correcta de acuerdo a las guías actuales de tratamiento el cáncer diferenciado de tiroides (1,3,4,9-14).

El diagnóstico anatomopatológico final fue de cáncer papilar en 75 casos (83.3%) y de cáncer folicular en 15 casos (16.7%) con una proporción de 5:1 a favor del papilar.

Respecto a los subtipos histológicos más frecuentes dentro del cáncer papilar fueron la variante papilar clásica (36 casos, 40%) y la variante folicular (27 casos, 28.9%), siendo menos frecuentes el microcarcinoma (7 casos, 7.8%), la variante células altas (3 casos, 3.3%) y la variante quística (3 casos, 3.3%), mientras que en el cáncer folicular 9 casos fueron invasivos (60%), 5 mínimamente invasivos (33.3%) y 1 caso presentó carcinoma de Hurthle (6.6%).

Similares proporciones de tipo y subtipo histológico se han descrito en la literatura (1-10). Así pues, en amplios estudios como Mazzaferri (1), Schlumberger (9), De Groot (10) , Pacini (37) y Spencer (49) con una casuística amplia de cánceres tiroideos, presentan en todos los casos una proporción tanto en tipo como en subtipo histológico análoga a la presente en nuestra población.

La multicentricidad en el momento del diagnóstico sólo se encontró en 16 cánceres papilares (21.3%) y en ningún folicular, con una frecuencia de aparición menor que en otras series (1-10).

Globalmente, la mayoría de los pacientes también presentó un estadio bajo en el momento del diagnóstico. Así, en el subgrupo con cáncer papilar, 48 pacientes (64%) se encontraban en estadio I, 8 pacientes (10.7%) en estadio II, 10 pacientes (11.1%) en estadio III y 9 pacientes (10%) en estadio IV respectivamente. En el subgrupo de cáncer folicular, 9 pacientes (60%) se encontraban en estadio I, 1 paciente (6.7%) en estadio II, 0 pacientes en estadio III y 5 pacientes (33.3%) en estadio IV.

Este estadio bajo al inicio condicionó un comportamiento no agresivo de los mismos, de tal forma que en el momento del diagnóstico, solo 10 pacientes presentaban metástasis (11.1%), 6 carcinomas papilares y 4 carcinomas foliculares, afectación extratiroidea en 15 (16.6 %), 10 carcinomas papilares y 5 foliculares. Así, inicialmente solo fueron considerados de alto riesgo 18 pacientes (20%), 13 carcinomas papilares y 5 foliculares. La aparición de recidivas durante la evolución se objetivó en 21 pacientes (23.3%), 20 con carcinomas papilares (26,7%) y 1 con carcinoma folicular (6.7%)), y al final del seguimiento, con una media de 5.5 años (desviación estándar 4.84) se encontraban sin presencia de enfermedad 74 pacientes (82.2%), 60 carcinomas papilares (80%) y 14 carcinomas foliculares (93.7%).

Así pues la población evaluada podía considerarse de bajo riesgo y similar a otras poblaciones estudiadas. (1-10).

5.2.MARCADORES MOLECULARES.

El estudio inmunohistoquímico con marcadores moleculares se realizó en 53 pacientes.

El estudio se concentró en tres de estos marcadores, la galectina 3 humana, la citoqueratina 34βE12 y el Ki67.

5.2.1. ESTUDIO Ki67.

El estudio del Ki67 se realizó debido a su significación patogénica como regulador del crecimiento tumoral. Está ampliamente demostrado como, a mayor índice de proliferación celular, mayor expresión de Ki67, situación que ha sido demostrada en casos de tumores malignos tiroideos. Sin embargo, debido al bajo índice de agresividad de estos tumores, su expresión suele ser escasa en comparación con otro tipo de tumores (118, 126-129).

Se ha propuesto asimismo, la utilidad del mismo como marcador tumoral para el comportamiento clínico de tumores no tiroideos, de tal forma que a mayor expresión menor supervivencia y mayor agresividad clínica (127).

De esta forma, el estudio del Ki67 podía tener relevancia clínica en el manejo del cáncer papilar y folicular de tiroides, por lo que se estudió su relación con diversas variables clínicas.

Aunque en nuestra muestra las diferencias no fueron significativas, su expresión en el cáncer papilar resultó mayor que en el cáncer folicular. La baja positividad para este marcador, con unos índices muy bajos de expresividad en ambos tipos de cánceres, podría dificultar en parte la ausencia de significación estadística pese a la mayor expresión en el carcinoma papilar (Ver Figura 23).

Estos resultados son acordes a los consultados en la bibliografía, donde la positividad para Ki67 resultó ser mayor en el cáncer papilar que en el folicular (128-129). Así pues, según Tisell (128) y Pisani (129), al analizar la expresividad del Ki67 entre carcinomas papilares y foliculares, encuentran que dicha expresividad es mayor entre los carcinomas papilares respecto a los foliculares, mientras que dentro de estos últimos es en el subgrupo de carcinomas de Hurthle donde se encuentra una mayor positividad del marcador.

Al tratarse de un marcador con bajo grado de positividad debido a su baja expresividad, su utilidad radica en su mayor tinción en los cánceres diferenciados de tiroides con elevada dediferenciación y agresividad biológica.

Tallini (159) observó que la expresividad del Ki67 era mayor en carcinomas papilares muy indiferenciados o en anaplásicos, frente a otros subgrupos de papilares y foliculares mínima o moderadamente indiferenciados, donde la expresividad era muy baja, comportándose el Ki67 en el subgrupo indiferenciado como un factor condicionante de supervivencia limitada, pero no así en los otros dos subgrupos.

Este hecho no ha sido confirmada en nuestra población estudiada, quizá debido a la baja agresividad y alto grado de diferenciación de la muestra. Al no disponer de carcinomas papilares ampliamente dediferenciados, presentando toda nuestra muestra un grado de diferenciación alta, la expresividad baja de Ki67 no ha permitido correlacionarse con ninguna variable clínica a estudio.

De la misma forma, no encontramos diferencia entre diversas variables clínicas en el momento del diagnóstico, tales como estadio inicial, afectación extratiroidea, metástasis o riesgo inicial en función del grado de positividad de la expresión de Ki 67.

Respecto a las variables clínicas en la evolución de estos tumores, tales como la aparición de recidivas o presencia de enfermedad activa, no pudimos corroborar una asociación positiva presente entre Ki67 y el comportamiento clínico del tumor (127) (Figuras 26-58, páginas 62-92).

Por lo tanto, se puede considerar que la utilización de ki67 como marcador molecular carece de utilidad en nuestra muestra de pacientes estudiados con cáncer diferenciado de tiroides.



5.2.2 ESTUDIO CITOQUERATINA 34 β E12

La familia de las citoqueratinas es una amplia familia que ha sido estudiada en los tumores tiroideos de una forma general y por separado (130-136).

Dentro de ellas, la citoqueratina34 β E12, una citoqueratina de alto peso molecular, ha sido utilizada como marcador molecular (134-136), pero no se ha estudiado su relación con las variables clínicas del comportamiento de los tumores tiroideos.

En la literatura consultada (136), la expresividad de la citoqueratina 34 β E12 ha sido mayor en el cáncer papilar que en el folicular de tiroides, permitiendo incluso la distinción entre carcinoma papilar variante folicular del carcinoma folicular (134-136).

En nuestra muestra el grado global de positividad de dicha molécula en el cáncer papilar ha sido baja, permaneciendo prácticamente sin ningún tipo de positividad en el grupo de cáncer folicular. La baja expresividad presente en la muestra puede haber contribuido a no permitir un grado de significación estadística que diferencia entre ambos grupos, pese a que la expresividad en el caso del papilar es superior al folicular (Figura 24, página 60) . .

En cambio y de acuerdo a otros autores, en el subgrupo de cáncer papilar subtipo quístico (133-134), se apreció en un único caso una positividad total del 100% (única encontrada en el estudio), sin apreciarse en él otro caso presente positividad de manera relevante. Debido al escaso número de los diversos subgrupos histológicos no pueden efectuarse conclusiones acerca de la expresividad del marcador, pero en el caso de cáncer papilar con gran componente quístico y por tanto, de epitelización, el grado de expresividad puede ser mayor.

No encontramos diferencias en la expresividad del marcador entre las distintas diferentes variables clínicas en el momento del diagnóstico, tales como estadio inicial, afectación extratiroidea, metástasis o grupo de riesgo, presentando en ambos grupos una baja afectación aunque con mayor presencia de nuevo en el cáncer papilar.

Respecto a variables clínicas en la evolución de estos tumores, tales como la presencia de recidivas o la presencia o ausencia de enfermedad, no pudimos corroborar la asociación en ninguna de ellas (Figuras 26-58).

Así pues, los datos reportados en la bibliografía respecto a la utilidad de la medición de la expresión de citoqueratina34 β E12, principalmente en el cáncer papilar de tiroides, no se reprodujeron en nuestra muestra (132).

La gran heterogenidad de moléculas presentes en la familia de las citoqueratinas podría, al menos en parte, justificar la ausencia de utilidad en nuestra muestra de un subtipo concreto como es la citoqueratina34 β E12. La mayor parte de los estudios realizados determinan otros subgrupos de la familia de la citoqueratina, como la citoqueratina19 que es la mejor estudiada (130,131,133,135,136), de tal forma que los resultados obtenidos con la citoqueratina34 β E12 son más escasos (132) y de menor consistencia (134). Por otra parte, la presencia de positividad de manera focal (132) de esta molécula puede en parte explicar su baja positividad en nuestra muestra, de tal forma que en las piezas estudiadas no se encuentra expresada debido a que esta expresión puede encontrarse de forma parcheada y de esta forma no reflejarse en la pieza.

De igual forma, la ausencia de estudios que correlacionen variables clínicas con la expresividad de la citoqueratina34βE12 impide comparar nuestros resultados con otros autores.

Por lo tanto, se puede considerar que la utilización de citoqueratina34βE12 como marcador inmunohistoquímico carece de utilidad en el manejo clínico de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides según nuestros resultados.



5.2.3 ESTUDIO GALECTINA 3

La galectina 3 humana ha sido ampliamente estudiada como marcador inmunohistoquímico en el cáncer de tiroides, así como en otro tipo de tumores (136-141). Su función como regulador del ciclo celular y su relación con la apoptosis y procesos de proliferación celular justifica su presencia en diversos casos de tumores malignos tiroideos. (141-143).

Su expresión, especialmente si es citoplasmática y focal en un determinado grupo de células, sugiere malignidad. Sin embargo también se ha demostrado expresión en patología benigna del tiroides como tiroiditis de Hashimoto y de DeQuervain y menos frecuentemente en el bocio multinodular. También puede aparecer en células epiteliales de origen no tiroideo y en células del sistema inmune (136-141).

Se ha propuesto la utilidad de la galectina como marcador tumoral especialmente para el carcinoma papilar de tiroides, aunque su expresión también aparece, aunque en menor cuantía, en el cáncer folicular. Se ha utilizado, con elevada rentabilidad, en muestras obtenidas por citología o biopsia para el diagnóstico del cáncer papilar. La rentabilidad para distinguir entre el adenoma y el cáncer folicular es menor (142-155).

En nuestra muestra, la presencia de galectina 3 en piezas de biopsia procedentes de carcinoma papilar fue estadísticamente significativa mayor que en las piezas procedentes de cáncer folicular de tiroides, de tal forma que puede asegurarse que su presencia es indicativo de cáncer papilar de tiroides. (Figura 25, página 61). Esta observación es congruente con los datos publicados en la bibliografía. Inohara (147) y Finley (149), demostraron que la positividad de galectina 3 es mayor en el cáncer papilar respecto al folicular, y por tanto, permite de manera adecuada distinguir entre

ambos tipos tumorales. La expresión de galectina en cáncer folicular parece relegada según Chen (150) a la determinación mediante expresión por ARN mensajero de galectina 3, debido a que la determinación de esta mediante inmunohistoquímica no permite diferenciar entre adenoma y carcinoma folicular. Los datos obtenidos en nuestra serie son concordantes con los publicados por estos autores.

De la misma forma, se estudió la presencia de diferencias en la expresión de galectina 3 entre distintas variables clínicas en el momento del diagnóstico, tales como estadio inicial, afectación extratiroidea, metástasis o grupo de riesgo en ambos tipos de cánceres papilar y folicular.

En el carcinoma papilar se pudo observar como en los tumores con bajo estadio al diagnóstico (I y II), el grado de positividad para la galectina fue significativamente menor que en el subgrupo de pacientes de alto grado (III y IV), que mostraron un índice de positividad mayor (Figura 37). El resto de variables en el momento del diagnóstico como afectación extratiroidea, metástasis o grupo de riesgo no demostraron diferencias significativas en la expresión de galectina (Figuras 26-58, páginas 62-93).

En el cáncer folicular, no se pudo corroborar asociación entre estas variables y la galectina 3, debido en parte al bajo grado de expresividad del marcador presente en este grupo de tumores (Figuras 26-58).

Durante la evolución clínica de pacientes con cáncer papilar de tiroides se encontraron diferencias significativas en la expresión de galectina 3 entre los pacientes que presentaron recidivas frente a los que no, por lo que a mayor expresión de galectina 3 mayor es la probabilidad de presentar recidivas (Figura 43, página 77).

Por otra parte, la positividad de galectina 3 en las piezas quirúrgicas de pacientes con carcinoma papilar de tiroides que se consideraron con enfermedad activa durante el seguimiento, presentaron mayor positividad que en aquellos de los pacientes que permanecieron sin enfermedad activa y fueron considerados libres de enfermedad, por lo que a mayor expresión de galectina 3 mayor probabilidad de persistencia de enfermedad activa (Figura 46, página 79).

En cambio, en la evolución clínica de los pacientes con cáncer folicular de tiroides, no encontramos diferencias significativas con la expresión de galectina 3 entre los que presentaron recidivas frente a los que no las presentaron, así como tampoco entre los que se consideraron libres de enfermedad frente a los que no estaban libres de la misma (Figura 46, página 79).

De esta forma en nuestra muestra hemos encontrado una asociación significativa entre la expresión de galectina 3 y diversas variables clínicas del cáncer papilar de tiroides pero no en el folicular, asociándose en el carcinoma papilar con un estadio inicial elevado al diagnóstico, mayor presencia de recidivas y mayor enfermedad activa.

Tan sólo se ha descrito una asociación de galectina 3 con metástasis en el momento del diagnóstico. Así Kawachi (158) describió como a mayor positividad de galectina 3 mayor presencia de metástasis, implicando a esta molécula en un papel importante en la patogénesis del desarrollo de metástasis.

No existen en la actualidad trabajos que confirman la utilidad de la galectina 3 como marcador pronóstico en el cáncer papilar de tiroides. En la literatura consultada hasta la fecha no se ha estudiado su asociación con variables clínicas, especialmente aquellas relacionadas con la evolución a largo plazo de las mismas, por lo que nuestro estudio es

el primero en demostrar la importancia de la positividad celular de galectina 3 como factor pronóstico negativo en el cáncer papilar de tiroides.

Este hecho podía explicarse de forma biológica por la presencia de mayor potencial invasivo con un mayor crecimiento y comportamiento agresivo de las células tumorales que expresan galectina 3 al estar esta molécula relacionada con los procesos de reconocimiento celular, migración, invasión, inflamación, transformación neoplásica y por último metastatización (137-141).

Así pues, pacientes con cáncer papilar de tiroides con elevada positividad para galectina 3 deberían ser considerados de mayor riesgo y por tanto subsidiarios de un seguimiento más estrecho.

Por el contrario, otros autores como Bartolazzi, Papotti y Nascimento (152-156) no han encontrado una correlación entre expresión de galectina y comportamiento biológico del tumor en el carcinoma folicular de tiroides, lo que impide su uso como marcador pronóstico. Esta disparidad de comportamiento de las células epiteliales tiroideas en la expresión de galectina en el carcinoma papilar frente al folicular de tiroides puede tener un especial interés en el diagnóstico correcto de la variante folicular del carcinoma papilar de tiroides, especialmente en muestras procedentes de punción-aspiración.

De hecho diferentes autores como Kovacs (142) y Giannini (149) han reportado una mayor positividad en la expresión de galectina 3 en la variante folicular del carcinoma papilar de tiroides que en el carcinoma folicular de tiroides.

Debido al escaso número de pacientes de nuestra muestra con subtipos histológicos agresivos de carcinoma papilar de tiroides, no pudo realizarse un análisis estadístico de los mismos. Aún así, en 2 casos con la variante papilar células altas, se encontró un 100% de positividad de galectina 3, lo que concuerda con la mayor agresividad que expresan estos tumores. Por el contrario, los casos de microcarcinoma papilar, infraexpresaron galectina respecto a los otros subtipos histológicos.

Tomados en conjunto estos datos, parece evidente que la cuantía de la expresión de galectina puede considerarse como un factor de riesgo independiente en el carcinoma papilar de tiroides pero no en el folicular.



5.3. VALORACIÓN PRUEBAS DIAGNÓSTICAS.

Recientemente se han introducido nuevas técnicas diagnósticas para el seguimiento de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides, planteándose la necesidad de modificar algoritmos diagnósticos en el manejo de los mismos, especialmente desde el inicio del uso generalizado de la rhTSH.

Para evaluar la rentabilidad diagnóstica de la TSH recombinante se seleccionó una muestra de 38 pacientes (Ver Tabla 5 Material y métodos, página 27) con enfermedad de bajo riesgo del total de la población de 90 pacientes estudiada.

El motivo de la selección fue la presencia de tiroglobulina indetectable en situación de TSH suprimida. Aunque no se tuvo en cuenta el riesgo en el momento del diagnóstico para seleccionar la muestra de estudio, la mayoría de estos pacientes eran de bajo riesgo. La mayor parte de los autores que han evaluado la rentabilidad diagnóstica de la rhTSH en el seguimiento del carcinoma diferenciado de tiroides también han estudiado poblaciones de bajo riesgo (65-80). Esto es debido a la falta inicial de experiencia suficiente con el péptido que ha propiciado que pacientes de riesgo elevado hayan continuado siendo evaluados durante el seguimiento de forma estándar mediante privación de tratamiento supresor.

Por otra parte, la estratificación de los pacientes entre bajo y alto riesgo puede sufrir alteraciones debido a las nuevas clasificaciones de estadiaje recientemente propuestas (116). (Ver Tabla 1, página 9).

Sin embargo, persisten varios problemas en el manejo clínico de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides considerados libres de enfermedad. Aunque se consideran libres de enfermedad sobre la base de concentraciones indetectables de Tg plasmática bajo tratamiento hormonal a dosis supresiva, hasta el 10-15% de los pacientes con concentraciones indetectables de Tg presentan enfermedad activa demostrada por diversas pruebas de imagen (67,83,88, 89,95).

Por lo tanto, otro objetivo fue cuantificar la presencia en nuestra población de enfermedad activa en pacientes inicialmente considerados libres de enfermedad por concentraciones indetectables de Tg bajo tratamiento hormonal a dosis supresora.

Para ello, se realizó en aquellos casos que existiera una alteración en los resultados obtenidos en cualquiera de las pruebas diagnósticas o en caso de elevación de los valores de Tiroglobulina post rhTSH, la realización de una tomografía por emisión de positrones post estimulación con rhTSH, ya que es la técnica actualmente en uso mas específica y sensible (cercana al 100% en ambos casos) en el cáncer diferenciado de tiroides (103-105), con el fin de detectar enfermedad activa.

En nuestra serie, de los 38 pacientes estudiados con Tg plasmática post rhTSH, ecografía cervical y gammagrafía, solamente en 4 pacientes se apreció incremento de la concentración de la Tg post rhTSH y en sólo en uno de ellos se comprobó la presencia de enfermedad mediante ecografía, confirmándose posteriormente mediante PET post rhTSH. La gammagrafía fue negativa en todos los casos, incluido el paciente con ecografía y PET post rhTSH patológicos.

Por consiguiente, el porcentaje de pacientes que al final de las pruebas de estudio presentaban enfermedad activa se limitó a un único paciente (2.64%), un porcentaje inferior a otros estudios publicados (67,89,95).

Estudios realizados por Wartofsky (87) demostraron una mayor prevalencia de enfermedad activa con valores del 18% en una población de 300 cánceres tiroideos. Esta diferencia puede deberse a que parte de esta población era de alto riesgo, en comparación con nuestra población estudiada, que mayoritariamente es de bajo riesgo y con una baja agresividad biológica durante la evolución, por lo que la prevalencia de enfermedad activa puede resultar menor. Por otra parte, debido al escaso número de la muestra en nuestro estudio, pequeñas variaciones de tan solo un caso con enfermedad activa puede suponer un incremento considerable del porcentaje de prevalencia de la misma. Por último, la media de evolución en el estudio de Wartofsky fue mayor que la nuestra, con más de 10 años de seguimiento. Es esperable que la proporción de enfermedad activa en nuestra muestra se incrementase con mayores tiempos de seguimiento.

De esta forma, en la práctica clínica, el enfermo que inicialmente es considerado libre de enfermedad con base en concentraciones de Tg indetectables bajo tratamiento hormonal a dosis supresora en la mayoría de los casos (97.36%) puede considerarse efectivamente como libre de la misma en poblaciones de bajo riesgo.

Pese al escaso número de pacientes estudiados en nuestra muestra, pudo apreciarse como el uso de la concentración de Tg plasmática post rhTSH detectó el único caso de enfermedad activa presente, por lo que su uso como prueba de cribaje es adecuado al no presentar falsos negativos, circunstancia que por otra parte, si aconteció con el uso de la gammagrafía de extensión tumoral al no detectar ésta el único caso de enfermedad activa presente en el estudio.

Este hecho ha sido constatado de forma repetida por diversos autores con series de pacientes mas numerosas. Se han publicado 3 grandes estudios prospectivos y uno retrospectivo examinando la utilidad de la rhTSH en la monitorización del cáncer diferenciado de tiroides (65-69).

Los dos estudios llevados a cabo con mayor número de pacientes fueron realizados por Haugen y Robbins. Haugens (67) realizó en 1999 un estudio en fase III prospectivo multicéntrico con 229 pacientes con CDT , a los que realizó GET en situación de retirada del tratamiento hormonal así como tras administración de rhTSH. En 195 de los casos (89%), el resultado resultó concordante entre ambos grupos, y en 11% (25 casos) discordante, 8 de ellos a favor de la GET post rhTSH y 17 a favor de la GET post-retirada del tratamiento hormonal, aunque el 100% de los casos con afectación fuera del lecho tiroideo fueron detectados tras la administración de rhTSH.

Posteriormente, Robbins (69) en 2001, realizó un estudio retrospectivo en un único centro con 289 pacientes en los que evaluó la sensibilidad de la concentración de Tg y de la GET, post administración de rhTSH y en situación de retirada del tratamiento hormonal para detectar presencia de enfermedad activa. Por primera vez se demostró que eran equivalentes la retirada del tratamiento hormonal y la administración de rhTSH para la realización de GET , no encontrando diferencias significativas entre ambos

grupos y de esta forma evitando la realización de GET en situación de deprivación hormonal (69)

Así pues, los 2 estudios evidenciaron que el número de pacientes con captación de radioyodo en la gammagrafía de extensión tumoral era similar cuando se retiró el tratamiento supresor que cuando se administró rhTSH, encontrándose valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo similares en ambos grupos (65-69).

Con posterioridad, numerosos artículos han avalado tanto la seguridad y eficacia del uso del rhTSH en el seguimiento del paciente con cáncer diferenciado de tiroides, así como la capacidad para incrementar TSH, Tg y la captación del radioyodo en la gammagrafía de extensión tumoral sin necesidad de retirar el tratamiento hormonal a dosis supresiva (70-82).

Debido a esto, se estudió la posibilidad de monitorizar los pacientes de bajo riesgo y con Ac antiTg negativos utilizando únicamente los valores de la Tg estimulada post rhTSH y se propuso que en aquellos pacientes que presentaran concentraciones indetectables de Tg post administración de rhTSH no sería necesario la realización de gammagrafía de extensión tumoral al no aportar información adicional (83-86).

De esta forma la determinación de Tg post estimulación con rhTSH se plantea como la principal prueba de seguimiento en estos pacientes, demostrándose la excelente precisión de la misma para la detección de recurrencias (87-93).

Sin embargo, en aquellos pacientes considerados de alto riesgo con base en la presencia de metástasis, amplia invasión extratiroidea al diagnóstico o subtipo histológico agresivo, la Tg post estimulación con rhTSH por si sola no resultó suficiente para detectar la presencia de enfermedad debido al comportamiento agresivo de los mismos, y son necesarias otras pruebas diagnósticas como la gammagrafía (94).

Así pues, actualmente se postula el uso de la Tg post rhTSH como principal prueba en el seguimiento en pacientes considerados de bajo riesgo que previamente han presentado una gammagrafía de extensión tumoral negativa y en que las concentraciones de Tg bajo tratamiento hormonal a dosis supresora permanece indetectable, toda vez que los Ac antiTg sean negativos (100-101).

Los resultados obtenidos en nuestra serie concuerdan con los reportados en la bibliografía consultada, de tal forma que el uso de la Tg post rhTSH puede ser utilizada como principal prueba de cribaje en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides de bajo riesgo. Sin embargo, para ello es necesario establecer un grado adecuado de elevación de la TSH, en todos los casos, por encima de 20 mUI/dl. A las 72 horas después de la última administración de rhTSH, la disminución de los niveles es patente, lo que constituye una circunstancia favorable para el paciente, ya que niveles elevados de TSH mantenidos en el tiempo podrían ayudar al desarrollo del tumor (34,35).

Los niveles de Tg son estrictamente dependientes de la estimulación con TSH. En el trabajo de Pellegritti (92), se ha indicado que pudiera existir una variación importante en el pico de elevación de la Tg post rhTSH en función del día de medición de la Tg. En nuestro caso, no ha existido ningún caso de positividad a las 48 horas y negativización a las 72 horas, con lo que consideramos adecuada la determinación de Tg a las 72 horas después de la administración de la última dosis de rhTSH de acuerdo con otros autores.

Sin embargo, la positividad de la Tg plasmática post rhTSH no resultó indicativo de enfermedad en tres casos, de tal forma que ante cualquiera positividad de la misma deben de demostrarse la presencia real de enfermedad activa mediante otras pruebas de imagen.

En este punto es de utilidad recordar la magnitud de la elevación de la Tg post rhTSH, ya que el único caso donde dicha concentración se incrementó por encima de 10 ng/ml se demostró enfermedad activa, mientras que en los 3 pacientes con valores de Tg post rhTSH menor de 10 ng/ml no se pudo objetivar la presencia de enfermedad.

El valor de Tg post rhTSH a partir del cual puede considerarse la presencia de enfermedad activa varía en función de los artículos publicados, la sensibilidad en la detección de la Tg por parte del laboratorio y el grado de estimulación provocado, sin encontrarse hasta la fecha un único valor a partir del cual se sospeche la existencia de enfermedad activa (87-93). Pacini (99) acepta como valor de corte cifras de Tg post rhTSH de 1 ng/ml, con un valor predictivo positivo del 100% y un valor predictivo negativo del 67%. Sin embargo, otros autores como Mazzaferri (95) han propuesto como valor de corte cifras de 2 ng/ml, con valores predictivos positivos mas bajos que oscilan entre el 55-90% y valores predictivos negativos entre 80-100%. Por el contrario, Robbins (97) observó que usando como punto de corte de Tg post rhTSH una concentración de 2 ng/ml el 13% de enfermos con metástasis no eran detectados, aunque en este caso la población fue de muy alto riesgo y no fueron realizados de forma sistemática los Ac antiTg. En cualquier caso, la decisión es claramente dependiente de la disponibilidad de una técnica altamente sensible capaz de poner de manifiesto cantidades mínimas de marcador.

En nuestra serie, de los 3 pacientes con elevación e Tg post rhTSH, 1 presentó un escaso incremento de la misma (1.7 ng/ml) de dudosa significación clínica debido a que la última dosis de I131 fue administrada 6 meses previamente y es muy poco probable que presentara enfermedad activa. Con la excepción de los otros 2 pacientes en los que no se evidenció enfermedad en las pruebas de imagen que presentaron concentraciones de Tg post rhTSH de 3.8 y 6.2 ng/ml respectivamente, nuestros datos concuerdan con los autores, de tal forma que concentraciones de Tg post rhTSH menor de 2 ng/ml pueden ser asumidos como libres de enfermedad, de acuerdo con lo expuesto por Pacini (99) y Mazzaferri (95).

Sin embargo, Pacini sugiere que dado que la elevación en la concentración de Tg post rhTSH es menor que en la situación de deprivación hormonal, cualquier elevación de la misma puede estar asociada a persistencia de enfermedad. Por lo tanto incrementos a lo largo del tiempo en los valores de Tg post rhTSH pueden ser indicativos de enfermedad activa, mientras que la estabilidad o el descenso en los valores de Tg post rhTSH sugeriría ausencia de enfermedad (88). Por lo tanto ante aumentos de los valores de la Tg post rhTSH sin evidencia de enfermedad en las pruebas de imagen, debería intensificarse el seguimiento hasta el punto de plantear la necesidad de realizar un tratamiento de forma empírico con I131, mientras que una estabilización o disminución de las concentraciones de las sucesivas Tg post rhTSH permitirían una actitud mas conservadora (95-102).

A diferencia de las concentraciones de Tg, la gammagrafía fue negativa en todos los pacientes, no aportando información adicional a la determinación de Tg post rhTSH, e incluso no detectó el único caso con enfermedad activa, por lo que su uso como prueba de cribaje no se consideró superior a la de la Tg post rhTSH.

De forma análoga, en la bibliografía consultada se ha evidenciado una ausencia de información relevante proporcionada por la gammagrafía de extensión tumoral en el manejo clínico de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides, de tal forma que muchos autores abogan por la no realización de la misma en el seguimiento de los mismos (93-99,101).

Pacini (99) sugiere no realizar la gammagrafía cuando las concentraciones de Tg post rhTSH permanezcan indetectables. En situaciones de discrepancia entre los valores obtenidos con Tg post rhTSH positiva y gammagrafía negativa, autores como Pacini (99) o Schulemberger (101) recomiendan realizar otras técnicas de diagnóstico como ecografía cervical o PET, debido a que la captación de yodo por parte del tumor se ha perdido invalidando a la GET como prueba diagnóstica. En nuestra experiencia, y de acuerdo con la bibliografía, la gammagrafía tampoco aportó ningún tipo de información adicional, por lo que su uso como prueba de cribaje no debe ser realizada.

Por otra parte, la realización de gammagrafías de extensión tumoral suponen un coste medio de 1550 dólares frente al precio de la rhTSH estimado en 725 euros (109).

Por lo tanto, el coste económico derivado del uso de la rhTSH es menor que el del uso de la gammagrafía de extensión tumoral en costes directos.

Asimismo la administración de rhTSH evita la retirada del tratamiento hormonal supresor, y la aparición de sintomatología por privación hormonal y como consecuencia la aparición de costes indirectos derivados de la pérdida de calidad de vida (95,110). Se consigue una disminución de la duración de las bajas laborales (0.47 días con administración de rhTSH frente a los 14.47 días que conlleva la retirada del tratamiento hormonal). Se ha estudiado que esta baja laboral prolongada supone un gasto medio de 1045 dólares de media (109).

Por lo tanto, el impacto económico derivado tanto del coste directo por la realización de la gammagrafía de extensión tumoral como el coste indirecto producido por la baja laboral y la merma en calidad de vida derivada de la suspensión del tratamiento hormonal a dosis supresora resulta mucho mayor que el precio por la realización de la Tg post rhTSH.

En nuestra población estudiada, la retirada del tratamiento hormonal a dosis supresora provocó en los pacientes una clínica por privación hormonal con la consecuente merma en su calidad de vida. El mantenimiento del tratamiento hormonal a dosis supresora para la realización de Tg post rhTSH permitió una mayor calidad de vida.

De esta forma, el cumplimiento por parte del paciente de su adecuado seguimiento terapéutico al evitarse los inconvenientes del estado hipotiroideo sostenido está garantizado. Desde nuestro punto de vista, no consideramos que suponga un coste excesivo para el sistema sanitario, en comparación con otras técnicas diagnósticas.

Por otro lado los efectos secundarios fueron considerados leves por parte de los pacientes y en ningún caso se precisó de la suspensión de la administración de rhTSH (Figura 80, página 104). Los efectos reportados son paralelos tanto en intensidad como en frecuencia con otros estudios realizados (95,97,98).

Una vez estudiados la rentabilidad diagnóstica de la Tg post rhTSH y la gammagrafía, se procedió a estudiar la rentabilidad de la ecografía cervical.

La realización de la misma resultó ser una prueba no invasiva no asociada a ningún efecto secundario y que demostró su gran utilidad en el manejo de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides considerados libres de enfermedad. Su uso como prueba complementaria al uso de al Tg post rhTSH ha sido propugnada por diversos autores, aunque su mayor limitación radica en la imposibilidad de detección de recidivas en otras localizaciones diferentes de aquellas de localización cervical, ya que aunque globalmente estas representan dos terceras partes del total, el resto no pueden desdeñarse (99-101). Así pues, Pacini (99) postula su uso junto a la Tg post rhTSH como prueba de cribaje, de tal forma que la combinación de ambas técnicas permite detectar la totalidad de enfermedad activa sin necesidad de otras técnicas como la gammagrafía, con una sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo y negativo próximos al 100%.

En nuestra serie detectó el único caso de enfermedad activa presente, sin mostrar alteraciones en los pacientes libres de enfermedad, por lo que puede ser utilizada de forma rutinaria con gran rentabilidad en el manejo de estos pacientes. Por lo tanto, de acuerdo con los autores citados, en nuestra muestra la utilización de la ecografía cervical junto con la Tg post rhTSH puede ser utilizada como prueba de cribaje para el seguimiento de los pacientes.

Finalmente el uso de la tomografía por emisión de positrones post rhTSH fue utilizada en aquellos casos en que se presentó elevación de los valores de Tg post rhTSH.

Su uso para confirmar la presencia o ausencia de enfermedad sirvió para descartar la presencia de enfermedad en los 3 pacientes con discreto aumento de los valores de Tg post rhTSH que no evidenciaron alteraciones en las otras pruebas de imagen, así como para confirmar la presencia de la misma en el paciente que presentó mayor aumento en los valores de Tg post rhTSH.

Chin (103) y Moog (104) señalan la sensibilidad del PET para detectar enfermedad residual, especialmente con la estimulación de rhTSH. En nuestro caso, de acuerdo con estos autores podemos afirmar que fue de utilidad para detectar el caso de enfermedad activa, y por lo tanto su uso como prueba de imagen para confirmar la presencia de enfermedad ante aumentos de Tg post rhTSH quedó justificada.

Su utilidad radica en su gran sensibilidad y especificidad pero está limitada por la dificultad de su accesibilidad en muchos centros, recomendándose por tanto sólo en los casos de diagnóstico dudoso o con discordancia entre pruebas, o bien cuando existe aumento de Tg sin encontrar alteraciones subyacentes en el resto de pruebas, especialmente cuando las gammagrafías de extensión tumoral son negativas (103-105).

Por lo tanto, los resultados finales obtenidos por la determinación de la Tg plasmática post rhTSH presentan unos valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de 100%, 92%, 25%, 100% respectivamente, con una efectividad global de 92.1%, siempre considerando que la población a estudio era una población de bajo riesgo de una forma global.

Nuestra serie presenta algunas limitaciones, debido a la reciente implantación de la técnica en la clínica rutinaria, lo que no ha permitido un seguimiento evolutivo adecuado de los pacientes. Es necesario realizar seguimientos a largo plazo y aumentar el número de casos incluidos en la serie.

En conclusión, la realización de la determinación de la Tg plasmática post rhTSH resulta de gran utilidad junto con la realización de la ecografía cervical en el seguimiento de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides considerados libres de enfermedad, por su gran sensibilidad, ausencia de efectos secundarios destacables, menor coste económico directo e indirecto respecto a otras pruebas como la gammagrafía de extensión tumoral y su impacto positivo en la calidad de vida de los pacientes al evitar la retirada del tratamiento hormonal.

Por otra parte, la realización como prueba de cribaje en el seguimiento de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides considerados libres de enfermedad de la gammagrafía de extensión tumoral no aporta mayor información que el uso de la Tg plasmática post rhTSH y la realización de una ecografía cervical, pero si mayores costes económicos directos e indirectos así como un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes al precisar la retirada del tratamiento hormonal.

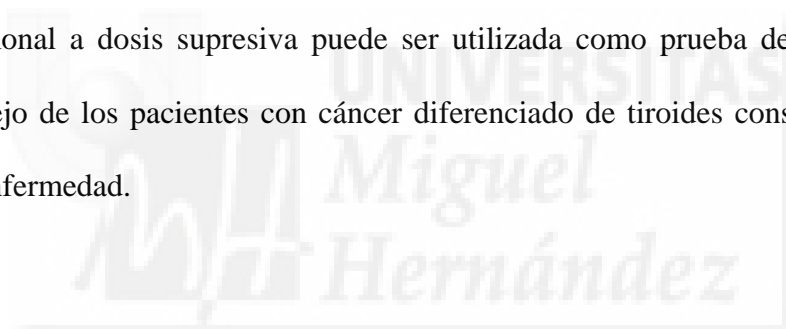
6. CONCLUSIONES.

*Miguel
Hernández*

6.1 OBJETIVOS PRINCIPALES:

1. La galectina 3 se muestra como un marcador útil en la predicción del comportamiento de pacientes con cáncer papilar de tiroides. Por el contrario, los marcadores citoqueratina 34 β E12 y Ki67 no aportan información relevante para el manejo clínico de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides.

2. La determinación de Tg plasmática post rhTSH realizada bajo tratamiento hormonal a dosis supresiva puede ser utilizada como prueba de cribaje en el manejo de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides considerado libres de enfermedad.



6.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Las características generales de la población estudiada fueron similares a los de otros estudios comportándose con agresividad baja.
2. La gran mayoría de los pacientes considerados libres de enfermedad con base en la ausencia de concentraciones detectables de Tg plasmática bajo tratamiento hormonal a dosis supresiva realmente pueden ser considerados libres de enfermedad.
3. Valores de Tg plasmática post estimulación con rhTSH mayores de 10 ng/ml se asocian con enfermedad activa.
4. La realización de la Ecografía cervical es la prueba de imagen mas rentable en el manejo de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides considerado libres de enfermedad
5. La realización de la gammagrafía de extensión tumoral en situación de retirada de tratamiento hormonal a dosis supresiva no proporciona información adicional a la obtenida por la determinación de la Tg plasmática post rhTSH.

6. Los efectos secundarios presentes con la administración de rhTSH fueron leves y en ningún caso motivaron la suspensión del mismo, evitando la aparición de sintomatología en el paciente derivada de la privación del tratamiento hormonal a dosis supresiva.



7. BIBLIOGRAFIA.



1. Mazzaferri EL, Kloos RT .**Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer.** J Clin Endocrinol Metab. 2001 86 (4) 1447-1463.
2. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. **A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995** Cancer. 1998 83(12):2638-48.
3. Mazzaferri EL, Jhiang SM. **Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer.** Am J Med. 1994;97(5):418-28.
4. **AACE MEDICAL/SURGICAL guidelines for clinical practice: Management of Thyroid carcinoma.** Endocrine Practice 7 (3); 2001,203-219.
5. Black RJ, Bray F, Ferlay J, Parkin DM. **Cancer incidence and mortality in the European Union: cancer registry data and estimates of national incidence for 1990.** Eur J Cancer. 1997;33(7):1075-107.
6. Lind P, Kumnig G, Heinisch M, Igerc I, Mikosch P, Gallowitsch HJ, Kresnik E, Gomez I, Unterweger O, Aigner H. **Iodine supplementation in Austria: methods and results.** Thyroid. 2002;12(10):903-7.
7. Colonna M, Grosclaude P, Remontet L, Schwartz C, Mace-Lesech J, Velten M, Guizard A, Tretarre B, Buemi AV, Arveux P, Esteve . **Incidence of thyroid cancer in adults recorded by French cancer registries (1978-1997).** Eur J Cancer. 2002;38(13):1762-8.
8. Kitamura Y, Shimizu K, Nagahama M, Sugino K, Ozaki O, Mimura T, Ito K, Ito K, Tanaka S. **Immediate causes of death in thyroid carcinoma: clinicopathological analysis of 161 fatal cases.** J Clin Endocrinol Metab. 1999;84(11):4043-9.
9. Schlumberger MJ.**Papillary and follicular thyroid carcinoma.** N Engl J Med. 1998 29;338(5):297-306.
10. DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Straus FH.**Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma.** J Clin Endocrinol Metab. 1990 ;71(2):414-24.
11. Grebe SK, Hay ID. **The role of surgery in the management of differentiated thyroid cancer.** J Endocrinol Invest. 1997;20(1):32-5.
12. Udelsman R, Lakatos E, Ladenson P. **Optimal surgery for papillary thyroid carcinoma.** World J Surg. 1996;20(1):88-93.
13. Hay ID, Grant CS, Taylor WF, McConahey WM. **Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system.** Surgery. 1987;102(6):1088-95.

14. Hay ID, Grant CS, Bergstralh EJ, Thompson GB, van Heerden JA, Goellner JR. **Unilateral total lobectomy: is it sufficient surgical treatment for patients with AMES low-risk papillary thyroid carcinoma?** *Surgery*. 1998;124(6):958-64; discussion 964-6.
15. Massin JP, Savoie JC, Garnier H, Guiraudon G, Leger FA, Bacourt F. **Pulmonary metastases in differentiated thyroid carcinoma. Study of 58 cases with implications for the primary tumor treatment.** *Cancer*. 1984 15;53(4):982-92.
16. DeGroot LJ, Kaplan EL, Straus FH, Shukla MS. **Does the method of management of papillary thyroid carcinoma make a difference in outcome?** *World J Surg*. 1994;18(1):123-30.
17. Hamming JF, Schelfhout LJ, Cornelisse CJ, van de Velde CJ, Goslings BM, Hermans J, Fleuren GJ. **Prognostic value of nuclear DNA content in papillary and follicular thyroid cancer.** *World J Surg*. 1988;12(4):503-8
18. Baldet L, Manderscheid JC, Glinoyer D, Jaffiol C, Coste-Seignovert B, Percheron C. **The management of differentiated thyroid cancer in Europe in 1988. Results of an international survey.** *Acta Endocrinol* 1989;120(5):547-58.
19. Solomon BL, Wartofsky L, Burman KD. **Current trends in the management of well differentiated papillary thyroid carcinoma.** *Clin Endocrinol Metab*. 1996 ;81(1):333-9.
20. Mirallie E, Hamy A, Raffaitin P, Paineau J, Visset J. **Clinical lymph node involvement in papillary cancers of the thyroid gland.** *Ann Chir*. 1999;53(6): 542-552.
21. Mirallie E, Sagan C, Hamy A, Paineau J, Kahn X, Le Neel JC, Auger JL, Murat A, Joubert M, Le Bodic MF, Visset J. **Predictive factors for node involvement in papillary thyroid carcinoma. Univariate and multivariate analyses.** *Eur J Cancer* 1999;35(3):420-3.
22. Mirallie E, Visset J, Sagan C, Hamy A, Le Bodic MF, Paineau J. **Localization of cervical node metastasis of papillary thyroid carcinoma.** *World J Surg*. 1999 ;23(9):970-3; 973-4.
23. Mirallie E, Hamy A, Floch I, Sagan C, Paineau J, Murat A, Le Neel JC, Visset J. **Outcome in cervical recurrences of papillary or follicular thyroid cancer** *Ann Chir*. 1999;53(7):577-82.

24. Hundahl SA, Cady B, Cunningham MP, Mazzaferri E, McKee RF, Rosai J, Shah JP, Fremgen AM, Stewart AK, Holzer S. **Initial results from a prospective cohort study of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the united states during 1996. U.S. and German Thyroid Cancer Study Group. An American College of Surgeons Commission on Cancer Patient Care Evaluation study.** Cancer. 2000 1;89(1):202-17.
25. Holzer S, Reiners C, Mann K, Bamberg M, Rothmund M, Dudeck J, Stewart AK, Hundahl SA . **Patterns of care for patients with primary differentiated carcinoma of the thyroid gland treated in Germany during 1996. U.S. and German Thyroid Cancer Group.** Cancer. 2000 1;89(1):192-201.
26. Cady B, Rossi R. **An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma.** Surgery. 1988;104(6):947-53.
27. Rossi RL, Cady B, Silverman ML, Wool MS, ReMine SG, Hodge MB, Salzman FA. **Surgically incurable well-differentiated thyroid carcinoma. Prognostic factors and results of therapy.** Arch Surg. 1988;123(5):569-74.
28. Pellegriti G, Scollo C, Lumera G, Regalbuto C, Vigneri R, Belfiore A. **Clinical behavior and outcome of papillary thyroid cancers smaller than 1.5 cm in diameter: study of 299 cases.** J Clin Endocrinol Metab. 2004 ;89(8):3713-20.
29. Lupoli G, Vitale G, Caraglia M, Fittipaldi MR, Abbruzzese A, Tagliaferri P, Bianco AR. **Familial papillary thyroid microcarcinoma: a new clinical entity.** Lancet. 1999 20;353(9153):637-9.
30. Baudin E, Travagli JP, Ropers J, Mancusi F, Bruno-Bossio G, Caillou B, Cailleux AF, Lumbroso JD, Parmentier C, Schlumberger M. **Microcarcinoma of the thyroid gland: the Gustave-Roussy Institute experience.** Cancer. 1998 1;83(3):553-9.
31. Sugitani I, Fujimoto Y. **Symptomatic versus asymptomatic papillary thyroid microcarcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome and prognostic factors.** Endocr J. 1999;46(1):209-16.
32. Yamashita H, Noguchi S, Murakami N, Toda M, Uchino S, Watanabe S, Kawamoto H . **Extracapsular invasion of lymph node metastasis. A good indicator of disease recurrence and poor prognosis in patients with thyroid microcarcinoma.** Cancer. 1999 1;86(5):842-9.
33. Tubiana M, Schlumberger M, Rougier P, Laplanche A, Benhamou E, Gardet P, Caillou B, Travagli JP, Parmentier C. **Long-term results and prognostic factors in patients with differentiated thyroid carcinoma** Cancer. 1985 15;55(4):794-804.

34. Pacini F, Pinchera A, Giani C, Grasso L, Baschieri L. **Serum thyroglobulin concentrations and ¹³¹I whole body scans in the diagnosis of metastases from differentiated thyroid carcinoma (after thyroidectomy).** Clin Endocrinol 1980 ;13(1):107-10.
35. Pacini F, Lari R, Mazzeo S, Grasso L, Taddei D, Pinchera A. **Diagnostic value of a single serum thyroglobulin determination on and off thyroid suppressive therapy in the follow-up of patients with differentiated thyroid cancer.** Clin Endocrinol 1985 ;23(4):405-11.
36. Schlumberger M, Mancusi F, Baudin E, Pacini F. **¹³¹I therapy for elevated thyroglobulin levels.** Thyroid. 1997;7(2):273-6.
37. Pacini F, Cetani F, Miccoli P, Mancusi F, Ceccarelli C, Lippi F, Martino E, Pinchera A . **Outcome of 309 patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma treated with radioiodine.** World J Surg. 1994;18(4):600-4.
38. Pujol P, Daures JP, Nsakala N, Baldet L, Bringer J, Jaffiol C. **Degree of thyrotropin suppression as a prognostic determinant in differentiated thyroid cancer.** J Clin Endocrinol Metab. 1996;81(12):4318-23.
39. Bartalena L, Martino E, Falcone M, Buratti L, Grasso L, Mammoli C, Pacchiarotti A, Aghini-Lombardi F, Balzano S, Pinchera A . **Evaluation of the nocturnal serum thyrotropin (TSH) surge, as assessed by TSH ultrasensitive assay, in patients receiving long term L-thyroxine suppression therapy and in patients with various thyroid disorders.** J Clin Endocrinol Metab. 1987 ;65(6):1265-71.
40. Bartalena L, Martino E, Pacchiarotti A, Grasso L, Aghini-Lombardi F, Buratti L, Bambini G, Breccia M, Pinchera A . **Factors affecting suppression of endogenous thyrotropin secretion by thyroxine treatment: retrospective analysis in athyreotic and goitrous patients.** J Clin Endocrinol Metab. 1987;64(4):849-55.
41. Maxon HR 3rd, Smith HS. **Radioiodine-131 in the diagnosis and treatment of metastatic well differentiated thyroid cancer.** Endocrinol Metab Clin North Am. 1990;19(3):685-718.
42. Goldman JM, Line BR, Aamodt RL, Robbins J . **Influence of triiodothyronine withdrawal time on ¹³¹I uptake postthyroidectomy for thyroid cancer.** J Clin Endocrinol Metab. 1980;50(4):734-9.
43. Ozata M, Suzuki S, Miyamoto T, Liu RT, Fierro-Renoy F, DeGroot LJ. **Serum thyroglobulin in the follow-up of patients with treated differentiated thyroid cancer.** J Clin Endocrinol Metab. 1994;79(1):98-105.
44. Ringel MD, Ladenson PW. **Diagnostic accuracy of ¹³¹I scanning with recombinant human thyrotropin versus thyroid hormone withdrawal in a patient with metastatic thyroid carcinoma and hypopituitarism.** J Clin Endocrinol.Metab.1996;81(5):1724-5.

45. Dow KH, Ferrell BR, Anello C. **Quality-of-life changes in patients with thyroid cancer after withdrawal of thyroid hormone therapy.** *Thyroid.* 1997;7(4):613-9.
46. Sfakianakis GN, Skillman TG, George JM. **Thyroxine withdrawal in thyroid cancer.** *Ohio State Med J.* 1975;71(2):79-82.
47. Goldberg LD, Ditchek NT. **Thyroid carcinoma with spinal cord compression.** *JAMA.* 1981 6;245(9):953-958.
48. Schneider AB, Line BR, Goldman JM, Robbins J. **Sequential serum thyroglobulin determinations, 131I scans, and 131I uptakes after triiodothyronine withdrawal in patients with thyroid cancer.** *J Clin Endocrinol Metab.* 1981 ;53(6):1199-206.
49. Spencer CA, LoPresti JS, Fatemi S, Nicoloff JT. **Detection of residual and recurrent differentiated thyroid carcinoma by serum thyroglobulin measurement.** *Thyroid.* 1999;9(5):435-41.
50. Cailleux AF, Baudin E, Travagli JP, Ricard M, Schlumberger M. **Is diagnostic iodine-131 scanning useful after total thyroid ablation for differentiated thyroid cancer?** *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(1):175-8.
51. Pacini F, Lippi F, Formica N, Elisei R, Anelli S, Ceccarelli C, Pinchera A. **Therapeutic doses of iodine-131 reveal undiagnosed metastases in thyroid cancer patients with detectable serum thyroglobulin levels.** *J Nucl Med.* 1987 ;28(12):1888-91.
52. Pineda JD, Lee T, Ain K, Reynolds JC, Robbins J. **Iodine-131 therapy for thyroid cancer patients with elevated thyroglobulin and negative diagnostic scan.** *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(5):1488-92.
53. Pacini F, Pinchera A. **Serum and tissue thyroglobulin measurement: clinical applications in thyroid disease.** *Biochimie.* 1999;81(5):463-7.
54. Guidon PT Jr, Whitfield GK, Porti D, Kourides IA. **The human thyrotropin beta-subunit gene differs in 5' structure from murine TSH-beta genes.** *DNA.* 1988 ;7(10):691-9.
55. Wondisford FE, Usala SJ, DeCherney GS, Castren M, Radovick S, Gyves PW, Trempe JP, Kerfoot BP, Nikodem VM, Carter BJ. **Cloning of the human thyrotropin beta-subunit gene and transient expression of biologically active human thyrotropin after gene transfection.** *Mol Endocrinol.* 1988;2(1):32-9.
56. Thotakura NR, Desai RK, Bates LG, Cole ES, Pratt BM, Weintraub BD . **Biological activity and metabolic clearance of a recombinant human thyrotropin produced in Chinese hamster ovary cells.** *Endocrinology.* 1991;128(1):341-8.

57. Ramirez L, Braverman LE, White B, Emerson CH. **Recombinant human thyrotropin is a potent stimulator of thyroid function in normal subjects.** *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(9):2836-9.
58. Ramirez L, Braverman LE, White B, Emerson CH. **Effect of various doses of recombinant human thyrotropin on the thyroid radioactive iodine uptake and serum levels of thyroid hormones and thyroglobulin in normal subjects.** *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(4):1660-4.
59. Lawrence JE, Emerson CH, Sullaway SL, Braverman LE. **The effect of recombinant human tsh on the thyroid (123)i uptake in iodide treated normal subjects.** *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(1):437-40.
60. Woodmansee WW, Haugen BR. **Uses for recombinant human TSH in patients with thyroid cancer and nodular goiter.** *Clin Endocrinol* 2004;61(2):163-73.
61. Vargas GE, UY H, Bazan C, Guise TA, Bruder JM. **Hemiplegia after thyrotropin alfa in a hypothyroid patient with thyroid carcinoma metastatic to the brain.** *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(11):3867-71.
62. Robbins RJ, Voelker E, Wang W, Macapinlac HA, Larson SM. **Compassionate use of recombinant human thyrotropin to facilitate radioiodine therapy: case report and review of literature.** *Endocr Pract.* 2000;6(6):460-4.
63. Lippi F, Capezzone M, Angelini F, Taddei D, Molinaro E, Pinchera A, Pacini F. **Radioiodine treatment of metastatic differentiated thyroid cancer in patients on L-thyroxine, using recombinant human TSH.** *Eur J Endocrinol.* 2001 ;144(1):5-11.
64. Giovanni V, Arianna LG, Antonio C, Francesco F, Michele K, Giovanni S, Marco S, Giovanni L. **The use of recombinant human TSH in the follow-up of differentiated thyroid cancer: experience from a large patient cohort in a single centre.** *Clin Endocrinol* 2002;56(2):247-52.
65. Meier CA, Braverman LE, Ebner SA, Veronikis I, Daniels GH, Ross DS, Deraska DJ, Davies TF, Valentine M, DeGroot LJ. **Diagnostic use of recombinant human thyrotropin in patients with thyroid carcinoma (phase I/II study).** *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78(1):188-96.
66. Ladenson PW, Braverman LE, Mazzaferri EL, Brucker-Davis F, Cooper DS, Garber JR, Wondisford FE, Davies TF, DeGroot LJ, Daniels GH, Ross DS, Weintraub BD. **Comparison of administration of recombinant human thyrotropin with withdrawal of thyroid hormone for radioactive iodine scanning in patients with thyroid carcinoma.** *N Engl J Med.* 1997 25;337(13):888-96.

67. Haugen BR, Pacini F, Reiners C, Schlumberger M, Ladenson PW, Sherman SI, Cooper DS, Graham KE, Braverman LE, Skarulis MC, Davies TF, DeGroot LJ, Mazzaferri EL, Daniels GH, Ross DS, Luster M, Samuels MH, Becker DV, Maxon HR 3rd, Cavalieri RR, Spencer CA, McEllin K, Weintraub BD, Ridgway EC. **A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer.** J Clin Endocrinol Metab. 1999;84(11):3877-85
68. Haugen BR, Ridgway EC, McLaughlin BA, McDermott MT. **Clinical comparison of whole-body radioiodine scan and serum thyroglobulin after Stimulation with recombinant human thyrotropin.** Thyroid. 2002;12(1):37-43.
69. Robbins RJ, Tuttle RM, Sharaf RN, Larson SM, Robbins HK, Ghossein RA, Smith A, Drucker WD. **Preparation by recombinant human thyrotropin or thyroid hormone withdrawal are comparable for the detection of residual differentiated thyroid carcinoma.** J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(2):619-25.
70. Pacini F, Lippi F. **Clinical experience with recombinant human thyroid-stimulating hormone (rhTSH): serum thyroglobulin measurement.** Endocrinol Invest. 1999;22:25-9.
71. Mariani G, Ferdeghini M, Augeri C, Villa G, Taddei GZ, Scopinaro G, Boni G, Bodei L, Rabitti C, Molinari E, Bianchi R. **Clinical experience with recombinant human thyrotropin (rhTSH) in the management of patients with differentiated thyroid cancer.** Cancer Biother Radiopharm. 2000;15(2):211-7.
72. David A, Blotta A, Bondanelli M, Rossi R, Roti E, Braverman LE, Busutti L, degli Uberti EC. **Serum thyroglobulin concentrations and (131)I whole-body scan results in patients with differentiated thyroid carcinoma after administration of recombinant human thyroid-stimulating hormone.** J Nucl Med. 2001;42(10):1470-5.
73. Van Tol KM, Jager PL, de Vries EG, Piers DA, Boezen HM, Sluiter WJ, Dullaart RP, Links TP. **Outcome in patients with differentiated thyroid cancer with negative diagnostic whole-body scanning and detectable stimulated thyroglobulin.** Eur J Endocrinol. 2003;148(6):589-96.
74. Robbins RJ, Tuttle RM, Sonenberg M, Shaha A, Sharaf R, Robbins H, Fleisher M, Larson SM. **Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotropin.** Thyroid. 2001;11(9):865-9.
75. Liel Y. **Preparation for radioactive iodine administration in differentiated thyroid cancer patients.** Clin Endocrinol 2002;57(4):523-7.
76. Cohen O, Dabhi S, Karasik A, Zila Zwas S. **Compliance with follow-up and the informative value of diagnostic whole-body scan in patients with differentiated thyroid carcinoma given recombinant human TSH.** Eur J Endocrinol. 2004 ;150(3):285-90.

77. Eustatia-Rutten CF, Smit JW, Romijn JA, van der Kleij-Corssmit EP, Pereira AM, Stokkel MP, Kievit J. **Diagnostic value of serum thyroglobulin measurements in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma, a structured meta-analysis.** Clin.Endocrinol.2004;61(1):61-74.
78. Nielsen VE, Bonnema SJ, Hegedus L. **Effects of 0.9 mg recombinant human thyrotropin on thyroid size and function in normal subjects: a randomized, double-blind, cross-over trial.** J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(5):2242-7.
79. Sawka AM, Thephamongkhon K, Brouwers M, Thabane L, Browman G, Gerstein HC. **A systematic review and metaanalysis of the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for well-differentiated thyroid cancer.** J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(8):3668-76.
80. Menendez Torre E, Lopez Carballo MT, Rodriguez Erdozain RM, Forga Llenas L, Goni Iriarte MJ, Barberia Layana JJ. **Prognostic value of thyroglobulin serum levels and 131I whole-body scan after initial treatment of low-risk differentiated thyroid cancer.** Thyroid. 2004;14(4):301-6
81. Cole ES, Lee K, Thabane J. **Recombinant human thyroid stimulating hormone: development of a biotechnology product for detection of metastatic lesions of thyroid carcinoma.** Biotechnology 1993; 11 1014-1024.
82. Mazzaferri E. **A randomized trial of remnant ablation--in search of an impossible dream?** J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(8):3662-4.
83. Pacini F, Capezzone M, Elisei R, Ceccarelli C, Taddei D, Pinchera A. **Diagnostic 131-iodine whole-body scan may be avoided in thyroid cancer patients who have undetectable stimulated serum Tg levels after initial treatment.** Clin Endocrinol Metab. 2002;87(4):1499-1512.
84. Barbaro D, Boni G, Meucci G, Simi U, Lapi P, Orsini P, Pasquini C, Piazza F, Caciagli M, Mariani G. **Radioiodine treatment with 30 mCi after recombinant human thyrotropin stimulation in thyroid cancer: effectiveness for postsurgical remnants ablation and possible role of iodine content in L-thyroxine in the outcome of ablation.** J Clin Endocrinol Metab. 2003;88(9):4110-5.
85. Baudin E, Do Cao C, Cailleux AF, Leboulleux S, Travagli JP, Schlumberger M. **Positive predictive value of serum thyroglobulin levels, measured during the first year of follow-up after thyroid hormone withdrawal, in thyroid cancer patients.** J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88(3):1107-11.
86. Taylor H, Hyer S, Vini L, Pratt B, Cook G, Harmer C. **Diagnostic 131I whole body scanning after thyroidectomy and ablation for differentiated thyroid cancer.** Eur J Endocrinol. 2004;150(5):649-53.

87. Wartofsky L. **Management of low-risk well-differentiated thyroid cancer based only on thyroglobulin measurement after recombinant human thyrotropin.** *Thyroid.* 2002;12(7):583-90.
88. Pacini F, Molinaro E, Lippi F, Castagna MG, Agate L, Ceccarelli C, Taddei D, Elisei R, Capezzone M, Pinchera A. **Prediction of disease status by recombinant human TSH-stimulated serum Tg in the postsurgical follow-up of differentiated thyroid carcinoma.** *Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(12):5686-90.
89. Mazzaferri EL, Kloos RT. **Is diagnostic iodine-131 scanning with recombinant human TSH useful in the follow-up of differentiated thyroid cancer after thyroid ablation?.** *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(4):1490-8.
90. Wartofsky L . **Using baseline and recombinant human TSH-stimulated Tg measurements to manage thyroid cancer without diagnostic (131)I scanning.** *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(4):1486-9.
91. Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, Lippi F, Ceccarelli C, Agate L, Elisei R, Pinchera A. **Ablation of thyroid residues with 30 mCi (131)I: a comparison in thyroid cancer patients prepared with recombinant human TSH or thyroid hormone withdrawal.** *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(9):4063-8.
92. Pellegriti G, Scollo C, Regalbuto C, Attard M, Marozzi P, Vermiglio F, Violi MA, Cianci M. **The diagnostic use of the rhTSH/thyroglobulin test in differentiated thyroid cancer patients with persistent disease and low thyroglobulin levels.** *Clin Endocrinol* 2003;58(5):556-61.
93. 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. **Serum thyroglobulin and 131I whole body scan after recombinant human TSH stimulation in the follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid cancer.** *EurJEndocrinol*2003;148(1):19-24.
94. Robbins RJ, Chon JT, Fleisher M, Larson SM, Tuttle RM. **Is the serum thyroglobulin response to recombinant human thyrotropin sufficient, by itself, to monitor for residual thyroid carcinoma?** *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 ;87(7):3242-7.
95. Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, Braverman LE, Pacini F, Wartofsky L, Haugen BR, Sherman SI, Cooper DS, Braunstein GD, Lee S, Davies TF, Arafah BM, Ladenson PW, Pinchera A . **A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma.** *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(4):1433-41.
96. Menzel C, Grunwald F, Biersack HJ. **Monitoring of low-risk patients with papillary thyroid carcinoma.** *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(9):4507-10.

97. Robbins RJ, Robbins AK. **Recombinant human thyrotropin and thyroid cancer management.** J Clin Endocrinol Metab. 2003;88(5):1933-8.
98. Schlumberger M, Ricard M, Pacini F. **Clinical use of recombinant human TSH in thyroid cancer patients.** Eur J Endocrinol. 2000;143(5):557-63.
99. Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, Agate L, Elisei R, Ceccarelli C, Lippi F, Taddei D, Grasso L, Pinchera A. **Recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin combined with neck ultrasonography has the highest sensitivity in monitoring differentiated thyroid carcinoma.** J Clin Endocrinol Metab. 2003;88(8):3668-73.
100. Torlontano M, Attard M, Crocetti U, Tumino S, Bruno R, Costante G, D'Azzo G, Meringolo D, Ferretti E, Sacco R, Arturi F, Filetti S. **Follow-up of low risk patients with papillary thyroid cancer: role of neck ultrasonography in detecting lymph node metastases.** J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(7):3402-7.
101. Schlumberger M, Berg G, Cohen O, Duntas L, Jamar F, Jarzab B, Limbert E, Lind P, Pacini F, Reiners C, Sanchez Franco F, Toft A, Wiersinga WM. **Follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European perspective.** Eur J Endocrinol. 2004;150(2):105-12.
102. Giammarile F, Houzard C, Bournaud C, Hafdi Z, Sassolas G, Borson-Chazot F. **Diagnostic management of suspected metastatic thyroid carcinoma: clinical value of octreotide scintigraphy in patients with negative high-dose radioiodine scans.** Eur J Endocrinol. 2004;150(3):277-83.
103. Chin BB, Patel P, Cohade C, Ewertz M, Wahl R, Ladenson P. **Recombinant human thyrotropin stimulation of fluoro-D-glucose positron emission tomography uptake in well-differentiated thyroid carcinoma.** J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(1):91-5
104. Moog F, Linke R, Manthey N, Tiling R, Knesewitsch P, Tatsch K, Hahn K. **Influence of thyroid-stimulating hormone levels on uptake of FDG in recurrent and metastatic differentiated thyroid carcinoma.** J Nucl Med. 2000 ;41(12):1989-95.
105. Van Tol KM, Jager PL, Piers DA, Pruim J, de Vries EG, Dullaart RP, Links TP. **Better yield of (18)fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma during thyrotropin stimulation.** Thyroid.2002;12(5):381-7.
106. Elisei R, Vivaldi A, Agate L, Molinaro E, Nencetti C, Grasso L, Pinchera A, Pacini F. **Low specificity of blood thyroglobulin messenger ribonucleic acid assay prevents its use in the follow-up of differentiated thyroid cancer patients.** J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(1):33-9.

107. Chinnappa P, Taguba L, Arciaga R, Faiman C, Siperstein A, Mehta AE, Reddy SK, Nasr C, Gupta MK. **Detection of thyrotropin-receptor messenger ribonucleic acid (mRNA) and thyroglobulin mRNA transcripts in peripheral blood of patients with thyroid disease: sensitive and specific markers for thyroid cancer.** *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(8):3705-9.
108. Spencer CA. **Challenges of serum thyroglobulin (Tg) measurement in the presence of Tg autoantibodies.** *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(8):3702-4.
109. Nijhuis TF, van Weperen W, de Klerk JMH. **Costs associated with the withdrawal of thyroid hormone suppression therapy during the follow up treatment of well differentiated thyroid cancer.** *Tijdschr Nucl Geneesk* 1999; 21 (3): 98-100.
110. Billewicz WZ, Chapman RS, Crooks J, Day ME, Gossage J, Wayne E, Young JA . **Statistical methods applied to the diagnosis of hypothyroidism.** *Q J Med.* 1969;38(150):255-66.
111. Driedger AA, Kotowycz N. **Two cases of thyroid carcinoma that were not stimulated by recombinant human thyrotropin.** *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 ;89(2):585-90.
112. Koh JM, Kim ES, Ryu JS, Hong SJ, Kim WB, Shong YK. **Effects of therapeutic doses of 131I in thyroid papillary carcinoma patients with elevated thyroglobulin level and negative 131I whole-body scan: comparative study.** *Clin Endocrinol*2003;58(4):421-7.
113. Pacini F, Agate L, Elisei R, Capezzone M, Ceccarelli C, Lippi F, Molinaro E, Pinchera A. **Outcome of differentiated thyroid cancer with detectable serum Tg and negative diagnostic (131)I whole body scan: comparison of patients treated with high (131)I activities versus untreated patients** *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(9):4092-7.
114. Zettinig G, Fueger BJ, Passler C, Kaserer K, Pirich C, Dudczak R, Niederle B. **Long-term follow-up of patients with bone metastases from differentiated thyroid carcinoma -- surgery or conventional therapy?** *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;56(3):377-82.
115. Haugen BR. **Patients with differentiated thyroid carcinoma benefit from radioiodine remnant ablation.** *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(8):3665-7.
116. Dobert N, Menzel C, Oeschger S, Grunwald F. **Differentiated thyroid carcinoma: the new UICC 6th edition TNM classification system in a retrospective analysis of 169 patients.** *Thyroid.* 2004;14(1):65-70.
117. Gasbarri A, Martegani MP, Del Prete F, Lucante T, Natali PG, Bartolazzi A. **Galectin-3 and CD44v6 isoforms in the preoperative evaluation of thyroid nodules.** *Clin Oncol.* 1999;17(11):3494-502.

118. Ringel M. **Molecular diagnostic tests in the diagnosis and management of thyroid carcinoma.** Rev Endocr Metab Disord. 2000;1(3):173-81.
119. Gunthert U, Hofmann M, Rudy W, Reber S, Zoller M, Haussmann I, Matzku S, Wenzel A, Ponta H, Herrlich P. **A new variant of glycoprotein CD44 confers metastatic potential to rat carcinoma cells.** Cell. 1991 5;65(1):13-24.
120. Nakayama J, Tahara H, Tahara E, Saito M, Ito K, Nakamura H, Nakanishi T, Tahara E, Ide T, Ishikawa F. **Telomerase activation by hTERT in human normal fibroblasts and hepatocellular carcinomas.** Nat Genet. 1998;18(1):65-8.
121. Kim NW, Piatyszek MA, Prowse KR, Harley CB, West MD, Ho PL, Coviello GM, Wright WE, Weinrich SL, Shay JW. **Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer.** Science 1994 23;266(5193):2011-5.
122. Ippolito A, Vella V, La Rosa GL, Pellegriti G, Vigneri R, Belfiore A. **Immunostaining for Met/HGF receptor may be useful to identify malignancies in thyroid lesions classified suspicious at fine-needle aspiration biopsy.** Thyroid. 2001;11(8):783-7.
123. Bartolazzi A, Gasbarri A, Papotti M, Bussolati G, Lucante T, Khan A, Inohara H, Marandino F, Orlandi F, Nardi F, Vecchione A, Tecce R, Larsson O. **Application of an immunodiagnostic method for improving preoperative diagnosis of nodular thyroid lesions.** Lancet. 2001 26;357(9269):1644-50.; Thyroid Cancer Study Group.
124. Haugen BR, Woodmansee WW, McDermott MT. **Towards improving the utility of fine-needle aspiration biopsy for the diagnosis of thyroid tumours.** Clin Endocrinol 2002;56(3):281-90.
125. Alvarez-Nunez F, Mora J, Matias-Guiu X. **Thyroid carcinomas of the follicular epithelium: tumor markers and oncogenes]** Med Clin 2003 6;121(7):264-9.
126. Rosai J. **Immunohistochemical markers of thyroid tumors: significance and diagnostic applications.** Tumori. 2003;89(5):517-9.
127. Basolo F, Caligo MA, Pinchera A, Fedeli F, Baldanzi A, Miccoli P, Iacconi P, Fontanini G, Pacini F. **Cyclin D1 overexpression in thyroid carcinomas: relation with clinico-pathological parameters, retinoblastoma gene product, and Ki67 labeling index.** Thyroid.2000;10(9):741-6.
128. Tisell LE, Oden A, Muth A, Altiparmak G, Molne J, Ahlman H, Nilsson O. **The Ki67 index a prognostic marker in medullary thyroid carcinoma.** Br J Cancer. 2003 1;89(11):2093-7.

129. Pisani T, Pantellini F, Centanni M, Vecchione A, Giovagnoli MR. **Immunocytochemical expression of Ki67 and laminin in Hurthle cell adenomas and carcinomas.** *Anticancer Res.* 2003;23(4):3323-6.
130. Nasser SM, Pitman MB, Pilch BZ, Faquin WC. **Fine-needle aspiration biopsy of papillary thyroid carcinoma: diagnostic utility of cytokeratin 19 immunostaining.** *Cancer.* 2000 25;90(5):307-11.
131. Bejarano PA, Nikiforov YE, Swenson ES, Biddinger PW. **Thyroid transcription factor-1, thyroglobulin, cytokeratin 7, and cytokeratin 20 in thyroid neoplasms.** *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2000;8(3):189-94
132. Liberman E, Weidner N. **Papillary and follicular neoplasms of the thyroid gland. Differential immunohistochemical staining with high-molecular-weight keratin and involucrin.** *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2000;8(1):42-8.
133. Hirokawa M, Inagaki A, Kobayashi H, Kanahara T, Manabe T, Sonoo H. **Expression of cytokeratin 19 in cytologic specimens of thyroid.** *Diagn Cytopathol.* 2000;22(3):197-8.
134. Baloch ZW, Abraham S, Roberts S, LiVolsi VA. **Differential expression of cytokeratins in follicular variant of papillary carcinoma: an immunohistochemical study and its diagnostic utility.** *Hum Pathol.* 1999 ;30(10):1166-71
135. Porcell AI, Hitchcock CL, Keyhani-Rofagha S. **Hyalinizing trabecular adenoma and papillary carcinoma of the thyroid nodule in patients with a story of malignancy. A report of two cases.** *Acta Cytol.* 2000; 44(3): 393-8.
136. Casey MB, Lohse CM, Lloyd RV. **Distinction between papillary thyroid hyperplasia and papillary thyroid carcinoma by immunohistochemical staining for cytokeratin 19, galectin-3, and HBME-1.** *Endocr Pathol.* 2003 ;14(1):55-60.
137. Perillo NL, Marcus ME, Baum LG . **Galectins: versatile modulators of cell adhesion, cell proliferation, and cell death.** *Mol Med.* 1998;76(6):402-12.
138. Nakamura M, Inufusa H, Adachi T, Aga M, Kurimoto M, Nakatani Y, Wakano T, Nakajima A, Hida JI, Miyake M, Shindo K, Yasutomi M. **Involvement of galectin-3 expression in colorectal cancer progression and metastasis.** *Int J Oncol.* 1999;15(1):143-8.
139. Plzak J, Smetana K Jr, Hrdlickova E, Kodet R, Holikova Z, Liu FT, Dvorankova B, Kaltner H, Betka J, Gabius HJ. **Expression of galectin-3-reactive ligands in squamous cancer and normal epithelial cells as a marker of differentiation.** *Int J Oncol.* 2001;19(1):59-64.

140. Honjo Y, Nangia-Makker P, Inohara H, Raz A. **Down-regulation of galectin-3 suppresses tumorigenicity of human breast carcinoma cells.** Clin Cancer Res. 2001;7(3):661-8.
141. Konstantinov KN, Robbins BA, Liu FT. **Galectin-3, a beta-galactoside-binding animal lectin, is a marker of anaplastic large-cell lymphoma.** Am J Pathol. 1996;148(1):25-30.
142. Bartolazzi A, Gasbarri A, Papotti M, Bussolati G, Lucante T, Khan A, Inohara H, Marandino F, Orlandi F, Nardi F, Vecchione A, Tecce R, Larsson O. **Application of an immunodiagnostic method for improving preoperative diagnosis of nodular thyroid lesions.** Lancet. 2001 26;357(9269):1644-50.
143. Kovacs RB, Foldes J, Winkler G, Bodo M, Sapi Z. **The investigation of galectin-3 in diseases of the thyroid gland.** Eur J Endocrinol. 2003;149(5):449-53.
144. Giannini R, Faviana P, Cavinato T, Elisei R, Pacini F, Berti P, Fontanini G, Ugolini C, Camacci T, De Ieso K, Miccoli P, Pinchera A, Basolo F. **Galectin-3 and oncofetal-fibronectin expression in thyroid neoplasia as assessed by reverse transcription-polymerase chain reaction and immunochemistry in cytologic and pathologic specimens.** Thyroid. 2003 13(8):765-70.
145. Papotti M, Volante M, Saggiorato E, Deandreis D, Veltri A, Orlandi F. **Role of galectin-3 immunodetection in the cytological diagnosis of thyroid cystic papillary carcinoma.** Eur J Endocrinol. 2002;147(4):515-521.
146. Gasbarri A, Martegani MP, Del Prete F, Lucante T, Natali PG, Bartolazzi A. **Galectin-3 and CD44v6 isoforms in the preoperative evaluation of thyroid nodules.** J Clin Oncol. 1999;17(11):3494-502.
147. Inohara H, Honjo Y, Yoshii T, Akahani S, Yoshida J, Hattori K, Okamoto S, Sawada T, Raz A, Kubo T. **Expression of galectin-3 in fine-needle aspirates as a diagnostic marker differentiating benign from malignant thyroid neoplasms.** Cancer. 1999 1;85(11):2475-84.
148. Albareda M, Puig-Domingo M, Wengrowicz S, Soldevila J, Matias-Guiu X, Caballero A, Chico A, De Leiva A. **Clinical forms of presentation and evolution of diffuse sclerosing variant of papillary carcinoma and insular variant of follicular carcinoma of the thyroid.** Thyroid. 1998 ;8(5):385-91.
149. Finley DJ, Arora N, Zhu B, Gallagher L, Fahey TJ. **Molecular profiling distinguishes papillary carcinoma from benign thyroid nodules.** J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(7):3214-23.
150. Chen KT, Lin JD, Chao TC, Hsueh C, Chang CA, Weng HF, Chan EC. **Identifying differentially expressed genes associated with metastasis of follicular thyroid cancer by cDNA expression array.** Thyroid. 2001 ;11(1):41-6.

151. Volante M, Bozzalla-Cassione F, DePompa R, Saggiorato E, Bartolazzi A, Orlandi F, Papotti M. **Galectin-3 and HBME-1 expression in oncocytic cell tumors of the thyroid.** Virchows Arch. 2004 ;445(2):183-8.
152. Jakubiak-Wielganowicz M, Kubiak R, Sygut J, Pomorski L, Kordek R. **Usefulness of galectin-3 immunohistochemistry in differential diagnosis between thyroid follicular carcinoma and follicular adenoma.** Pol J Pathol. 2003;54(2):111-5
153. Giannini R, Faviana P, Cavinato T, Elisei R, Pacini F, Berti P, Fontanini G, Ugolini C, Camacci T, De Ieso K, Miccoli P, Pinchera A, Basolo F. **Galectin-3 and oncofetal-fibronectin expression in thyroid neoplasia as assessed by reverse transcription-polymerase chain reaction and immunochemistry in cytologic and pathologic specimens.** Thyroid. 2003;13(8):765-70.
154. Bartolazzi A, Papotti M, Orlandi F. **Methodological considerations regarding the use of galectin-3 expression analysis in preoperative evaluation of thyroid nodules.** J Clin Endocrinol Metab. 2003;88(2): 950-1.
155. Papotti M, Volante M, Saggiorato E, Deandreis D, Veltri A, Orlandi F. **Role of galectin-3 immunodetection in the cytological diagnosis of thyroid cystic papillary carcinoma.** Eur J Endocrinol. 2002 Oct;147(4):515-21.
156. Nascimento MC, Bisi H, Alves VA, Longatto-Filho A, Kanamura CT, Medeiros-Neto G. **Differential reactivity for galectin-3 in Hurtle cell adenomas and carcinomas.** Endocr Pathol. 2001;12(3):275-9.
157. Sugitani I, Yanagisawa A, Shimizu A, Kato M, Fujimoto Y. **Clinicopathologic and immunohistochemical studies of papillary thyroid microcarcinoma presenting with cervical lymphadenopathy.** World J Surg. 1998;22(7):731-7.
158. Kawachi K, Matsushita Y, Yonezawa S, Nakano S, Shirao K, Natsugoe S, Sueyoshi K, Aikou T, Sato E. **Galectin-3 expression in various thyroid neoplasms and its possible role in metastasis formation.** Hum Pathol. 2000 ;31(4):428-33.
159. Tallini G, Garcia-Rostan G, Herrero A, Zeltermann D, Viale G, Bosari S, Carcangiu ML. **Downregulation of p27KIP1 and Ki67/Mib1 labeling index support the classification of thyroid carcinoma into prognostically relevant categories.** Am J Surg Pathol. 1999;23(6):678-85..
160. Sánchez-Carbayo M, Mauri M, Alfayate R, Miralles C, Soria F. **Analytical and clinical evaluation of TSH and thyroid hormone assays in the Elecsys 2010.** Clinical Biochemistry 1999;32:395-403.

8. ANEXO.



ANEXO 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL USO DE rhTSH.

Usted va a formar parte en la realización de un ensayo para determinar la utilidad de diferentes pruebas presentes en el seguimiento del Cáncer diferenciado de Tiroides en situación de libre de enfermedad. Va a recibir una administración de TSH recombinante humana, aprobada para el uso y seguimiento de patología como la que usted presenta.

Dicho fármaco puede presentar efectos secundarios, generalmente leves que pueden aparecer después de su administración tales como náuseas, cefalea, cansancio,... que en todo momento serán constatados y analizados.

El seguimiento al que va a ser sometido no difiere de ninguna manera con el seguimiento de otros pacientes en su misma situación bajo seguimiento convencional, lo que no va a suponer una merma en cuanto a actividades diagnósticas, pronósticas o terapéutica se refiere.

Su participación en este estudio es completamente voluntaria, pudiéndolo abandonar en cualquier momento sin necesidad de explicar dicho abandono y sin que por ello afecte a su futuro cuidado médico.



Fdo: El paciente

El médico