

**TRABAJO DE FIN DE GRADO**

**EVALUACIÓN DEL TEST DE  
ESTÍMULO CON TSH RECOMBINANTE  
HUMANA EN EL SEGUIMIENTO DEL  
CARCINOMA DIFERENCIADO DE  
TIROIDES**

**AUTORA: Cristina María Ruiz González**

**TUTOR: Gonzalo Díaz Soto**

**CURSO 2021/2022**



**Universidad de Valladolid**

**Facultad de Medicina**

## **ÍNDICE**

RESUMEN.....	2
ABSTRACT.....	3
INTRODUCCIÓN.....	4
MATERIAL Y MÉTODOS.....	6
RESULTADOS.....	7
DISCUSIÓN.....	12
CONCLUSIONES.....	14
BIBLIOGRAFÍA.....	14
PÓSTER.....	18

## **RESUMEN**

**Objetivos:** El uso de la hormona estimulante de la tiroides recombinante humana ha cambiado el tratamiento y seguimiento del cáncer tiroideo. Este estudio pretende evaluar las indicaciones y resultados de la estimulación con TSH recombinante humana (TSHrh) en el seguimiento del cáncer de tiroides en un Hospital de Tercer Nivel.

**Métodos:** Estudio de cohortes retrospectivo de todos los pacientes con CDT en seguimiento en la Unidad de Alta Resolución de Tiroides (UART) del Servicio de Endocrinología y Nutrición de hospital Clínico Universitario de Valladolid con solicitud y realización del test de estímulo con TSHrh desde 2014 hasta 2021.

Se recogieron datos clínicos, la clase y las particularidades de la neoplasia detectada y diferentes parámetros de laboratorio.

**Resultados:** Se realizó el test de estímulo con TSHrh en 122 pacientes tiroidectomizados y tratados con I131 (edad media  $46,6 \pm 13,9$  años, 77% mujeres, seguimiento medio de  $6,9 \pm 6,7$  años).

En cuanto a la Anatomía patológica, se valoraron un 90,2% de carcinomas papilares, siendo el predominante el carcinoma papilar clásico, seguido de los carcinomas foliculares con un 9,8%, destacando la variante oncocítica.

El 51% de cánceres tiroideos invadían la cápsula tiroidea y eran multifocales y un 12,2% presentaban invasión vascular histológica. El riesgo de recurrencia medio según las guías ATA 2015 fue bajo en un 62,1% de los casos.

Al realizar el test de TSHrh en los pacientes seguidos en consulta se examinaron los valores de TSH, T4L, Tg y AbTg en condición basal, intermedia y estimulada.

Al estudiarse la correlación entre el nivel de Tg estimulada y el nivel de Tg basal, se encontró una correlación fuerte positiva estadísticamente significativa, con un coeficiente de correlación de Pearson de 0,869 y un  $p < 0,001$ .

En la curva ROC el punto de corte que obtuvo una mayor sensibilidad y especificidad resultante para la Tg basal fue 0,105 ng/dl (0,897 y 0,855) respectivamente. De la misma manera, el punto de corte para la Tg estimulada fue de 0,3650, siendo la sensibilidad 0,923 y la especificidad de 0,747.

El Área bajo la curva (AUC) ROC indicó una adecuada exactitud diagnóstica tanto para la Tg basal (AUC=0,915;  $p < 0,001$ ; IC 95% (0,854-0,977)) como para la Tg estimulada (AUC=0,903;  $p < 0,001$ ; IC 95% (0,844-0,962)).

La sensibilidad del test TSHrh fue de 97,4%, la especificidad de 84,3%, el VPP 74,5% y el VPN 98,6%.

**Conclusiones:** Los resultados de la validez diagnóstica de las pruebas realizadas para valorar la recidiva del cáncer de tiroides son semejantes a los obtenidos en estudios previos. Tanto la Tg basal como la estimulada en el test de TSHrh presentan una buena exactitud diagnóstica, siendo levemente superior para la Tg basal.

El test de estímulo con TSHrh podría ser más útil cuando la Tg basal presenta valores diagnósticos en límites dudosos.

## **ABSTRACT**

**Objectives:** The use of recombinant human thyroid stimulating hormone has changed the treatment and follow-up of thyroid cancer. The present study aims to evaluate the indications and results of stimulation with recombinant human TSH (TSHrh) in the follow-up of thyroid cancer in a Third Level Hospital.

**Methods:** Retrospective cohort study of all patients with CDT under follow-up in the High Resolution Thyroid Unit (UART) of the Endocrinology and Nutrition Service of Hospital Clínico Universitario de Valladolid with request and performance of the stimulation test with TSHrh from 2014 to 2021.

Clinical data, type and characteristics of the diagnosed cancer and different laboratory parameters were collected.

**Results:** TSHrh stimulation test was performed in 122 thyroidectomized patients treated with I131 (mean age  $46.6 \pm 13.9$  years, 77% women, mean follow-up  $6.9 \pm 6.7$  years).

In terms of pathological anatomy, 90.2% of papillary carcinomas were valued, being the predominant classic papillary carcinoma, followed by follicular carcinomas with 9.8%, highlighting the oncocyctic variant.

The 51% of thyroid cancers invaded the thyroid capsule and were multifocal and 12.2% had histologic vascular invasion. The mean recurrence risk according to the 2015 ATA guidelines was low in 62.1% of cases.

When performing the TSHrh test in patients followed up in consultation, TSH, T4L, Tg and AbTg values were examined in basal, intermediate and stimulated condition.

On studying the correlation between the stimulated Tg level and the basal Tg level, a statistically significant strong positive correlation was found, with a Pearson correlation coefficient of 0.869 and a  $p < 0.001$ .

In the ROC curve the cutoff point that obtained a higher resulting sensitivity and specificity for basal Tg was 0.105 ng/dl (0.897 and 0.855) respectively. Similarly, the cutoff point for stimulated Tg was 0.3650, with a sensitivity of 0.923 and specificity of 0.747.

Area under the curve (AUC) ROC indicated adequate diagnostic accuracy for both baseline Tg (AUC=0.915;  $p < 0.001$ ; 95% CI (0.854-0.977)) and stimulated Tg (AUC=0.903;  $p < 0.001$ ; 95% CI (0.844-0.962)).

The sensitivity of the TSHrh test was 97.4%, specificity 84.3%, PPV 74.5% and NPV 98.6%.

**Conclusions:** The results of the diagnostic validity of the tests performed to assess thyroid cancer recurrence are similar to those obtained in previous studies. Both basal and stimulated Tg in the TSHrh test show good diagnostic accuracy, being slightly higher for basal Tg.

The TSHrh stimulation test could be more useful when basal Tg has diagnostic values in doubtful limits.

## **INTRODUCCIÓN**

La frecuencia del nódulo tiroideo es especialmente relevante actualmente ya que se presenta hasta en un 10% de la población mundial, aumentando hasta un 20-70% si el cribado es realizado mediante pruebas de imagen. (1) La prevalencia del nódulo de tiroides aumenta directamente proporcional con la edad, con la exposición a radiaciones ionizantes y con el déficit de yodo. Cabe destacar que el nódulo tiroideo es 10 veces mayor en el sexo femenino.(2)

El carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) se corresponde con más de un 90% de todos los cánceres tiroideos. Durante las últimas décadas se ha observado una elevación de la incidencia en muchos países.(3) La ecografía tiroidea y el aspirado con aguja fina son las técnicas diagnósticas más relevantes y han dado lugar a un cambio en las conductas terapéuticas reduciendo el número de tiroidectomías innecesarias.(4)

La ecografía cervical puede identificar con gran certeza diagnóstica si el nódulo tiroideo tiene sospecha de ser neoplásico o no. Las características asociadas con un probable CDT son: hipogenicidad, microcalcificaciones, flujo vascular intranodular, nódulo más alto que ancho en el plano transversal, márgenes infiltrantes, y la presencia de ganglios cervicales con pérdida del hilio graso.(5)

Aproximadamente el 80% de los carcinomas de tiroides son CPT con un pronóstico excelente en el tiempo. La tasa de mortalidad mundial por cáncer tiroideo es baja (<2% a los 5 años)(3)

El tratamiento se basa en la intervención quirúrgica, el empleo selectivo de radioyodo (RAI) y los suplementos con levotiroxina. La extensión de la cirugía, la necesidad de empleo de RAI y la dosis de levotiroxina necesaria en cada paciente depende de su riesgo individual de mortalidad y recidiva.(6) La recurrencia del CPT puede manifestarse de 3 formas diferentes: enfermedad diseminada, recurrencia localizada (en tejidos blandos) y en nódulos linfáticos.(7)

Una de las bases fundamentales para el tratamiento y el seguimiento de los pacientes con CDT, es una correcta estadificación y estratificación del riesgo individual. El sistema de estadificación TNM del American Joint Committee on Cancer (AJCC) es el más relevante, empleado internacionalmente y es la clasificación inicial de mortalidad pronóstica específica.(8)

La clasificación de los tumores malignos tiene como objetivo elegir el tratamiento más conveniente en cada situación, realizando un pronóstico aproximado(9) y con ello poder fijar un objetivo de supresión de TSH, definiendo la prueba más indicada, la frecuencia y las consultas planificadas en función del riesgo de recurrencia. (8)

El uso de la hormona estimulante tiroidea recombinante humana (TSHrh) ha cambiado de manera extraordinaria la manera de tratar y de seguir del cáncer tiroideo. Se ha establecido su eficacia como coadyuvante en la ablación de residuos tiroideos o neoplásicos y su efectividad para evitar el estado de hipotiroidismo vinculado con la supresión transitoria de las hormonas tiroideas.(10)

El objetivo del presente estudio pretende evaluar las indicaciones y resultados de la estimulación con TSHrh en el seguimiento del cáncer de tiroides en la Unidad de Tiroides del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Clínico de Valladolid, parte esencial y básica del seguimiento en estos pacientes.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Estudio de cohortes retrospectivo de todos los enfermos con CDT en seguimiento en la Unidad de Alta Resolución de Tiroides (UART) del Servicio de Endocrinología y Nutrición de hospital Clínico Universitario de Valladolid con solicitud y realización del test de estímulo con TSHrh desde 2014 hasta 2021.

Se recogió información clínica: edades al diagnóstico, año de diagnóstico del cáncer, meses de evolución desde el diagnóstico inicial de la neoplasia hasta la última consulta de control; tipo y características del cáncer detectado en las pruebas: tamaño en centímetros, multifocalidad, invasión vascular, así como la estadificación TNM. Además, se registró el riesgo de recidiva tras su diagnóstico (excluyendo los marcadores moleculares), y la estadificación dinámica del riesgo a los 12 meses de seguimiento tras el fin del tratamiento inicial y en la última visita de control en todos aquellos pacientes tiroidectomizados de forma completa y sometidos a ablación con yodo radiactivo según los criterios de la guía ATA2015. (11)

La clasificación anatomopatológica se realizó basándose en la clasificación de la OMS. Los tumores fueron clasificados al diagnóstico de acuerdo a la clasificación TNM según la 8ª edición de la American Joint Committee of Cancer. (20)

Los parámetros de laboratorio indispensables para el adecuado control del CDT se determinaron mediante inmunoensayo de electroquimioluminiscencia con la misma metodología a lo largo de todo el seguimiento (ECLIA) (Roche Diagnostics, Ginebra, Suiza). Concretamente: tiroglobulina (Tg) plasmática de segunda generación, anticuerpos antitiroglobulina (TgAbs) y valores de TSH circulante a los 12 meses tras finalizar el tratamiento de inicio y en la última consulta de seguimiento.

Se realizó la determinación de Tg plasmática y estimulada a los 12 meses de finalizar el tratamiento inicial (tiroidectomía total y ablación con I131) utilizando el inmunoensayo ultrasensible de segunda generación Elecsys® en Cobas® e801 de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Roche Diagnostics, Ginebra, Suiza). Se adoptó como resultado positivo de Tg en suero la sensibilidad funcional (FS) de la prueba (0,1 µg/L), entendida como la concentración mínima de Tg que se puede evaluar con una imprecisión entre pruebas (CV)<20%, considerando como indetectables aquellos valores de Tg<0.1 µg/L.

La prueba de estimulación con TSHrh consistió en la administración de una inyección intramuscular de TSHrh (0,9 mg im, Thyrogen®; Genzyme Cambridge, EEUU) durante 2 días consecutivos. Se recogieron muestras de suero para la medición de TSH, Tg y

TgAbs el primer día de la prueba de estimulación, inmediatamente antes de la inyección de TSHrh y tres días después de la segunda inyección de TSHrh. Además, para comprobar la adecuada estimulación con TSHrh se determinaron los niveles de TSH a las 72 horas de inicio del protocolo.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Centro Hospitalario.

### ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados se expresan como media y desviación estándar (DE) para las variables cuantitativas continuas. Las variables cuantitativas con distribución normal se evaluaron con una prueba t de Student. Las variables cualitativas se expresan como porcentaje (%) y se analizaron con el test de Chi-cuadrado, empleando el test exacto de Fisher en aquellas ocasiones necesarias.

Se realizó un estudio de curvas ROC (Receiving Operating Characteristics) para determinar la capacidad predictiva de la tg basal y estimulada en la primera visita tras finalizar el tratamiento inicial en relación con los valores basales de Tg obtenidos en la última visita de seguimiento, siendo la situación de salud/enfermedad en esta última visita de control considerada como Gold Standard. Se determinó el área bajo la curva (AUC) comparando los puntos de corte con mayor sensibilidad y especificidad para cada tipo de tg. En cuanto al estudio de la correlación de las variables cuantitativas se empleó un diagrama de dispersión, calculando el coeficiente de correlación lineal de Pearson y el p-valor, resultando estadísticamente significativo por debajo de  $p < 0,05$ . Se realizó una tabla de contingencia estudiando la asociación entre el test de TSHrh y la recidiva de cáncer de tiroides mediante los valores de sensibilidad, especificidad y proporción de falsos positivos y negativos para evaluar la utilidad y eficiencia de la prueba.

Para el análisis estadístico se empleó el paquete estadístico SPSS® versión 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EE. UU.)

### RESULTADOS

Entre los años 2014-2021 se realizó el test de estímulo con TSHrh en 122 pacientes tiroidectomizados y tratados con I131. El 77% fueron mujeres, y presentaban una edad media al diagnóstico de  $46,6 \pm 13,9$  años con un seguimiento medio de  $6,9 \pm 6,7$  años. (Tabla 1).

CARACTERÍSTICAS BASALES	MEDIA±DE/ PORCENTAJE
Número de pacientes	122
Mujeres (%)	77
Edad al Dx del cáncer (años)	46,6±13,9
Años de evolución desde el Dx hasta la última visita	6,9±6,7
Tamaño carcinoma principal (cm)	1,8±1,3
Número de tratamientos totales con I131 (mCi)	1,4±0,6
Dosis I131 acumulada total (mCi)	153±83,6

Tabla 1. Características basales de la población de estudio.

En cuanto a la anatomía patológica, se valoraron un total de 90,2% de carcinomas papilares, resultando ser el carcinoma papilar clásico el tipo predominante entre ellos. La siguiente variante en frecuencia fueron los carcinomas foliculares con un 9,8%, siendo los de variante oncocítica los más frecuentes en comparación con el resto de variantes. (Tabla 2).

TIPO DE CANCER TIROIDEO	%
Papilar	90,2
Clásico	61,8
Variante folicular	30,9
Variantes agresivas	7,3
Folicular	9,8%
Variante oncocítica	58,2
Resto variantes	41,8

Tabla 2. Porcentaje tipos histológicos más frecuentes de cáncer de tiroides.

Aproximadamente la mitad de los cánceres tiroideos invadían la cápsula tiroidea y presentaban multifocalidad. Además, un 12,2% presentaban invasión vascular histológica. El riesgo de recurrencia medio según las guías ATA 2015(11) fue bajo en un 62,1% de los casos. (Tabla 3)

CARACTERÍSTICAS BASALES HISTOLÓGICAS/RECURRENCIA	PORCENTAJES
Multifocal	51,3
Invasión capsular	50,9
Invasión vascular	12,2
Estadio I	84,1
Estadio II	7,1
Estadio III	8
Estadio IV	0,9
Riesgo de recurrencia sin enfermedad a distancia bajo	62,1
Riesgo de recurrencia sin enfermedad a distancia medio	24,1
Riesgo de recurrencia sin enfermedad a distancia alto	13,8

Tabla 3. Características basales histológicas, estadiaje tumoral y riesgo de recurrencia.

Al realizar el test de TSHrh en los pacientes seguidos en consulta se examinaron los valores de TSH, T4L, Tg y AbTg en condición basal, intermedia y estimulada, resultando las diferentes cifras reflejadas en la tabla. (Tabla 4).

	BASAL	INTERMEDIA	ESTIMULADA
TSH (mUI/L)	1,5±5,7	151,4±61	22,7±16,4
T4L (ng/dl)	1,6±0,3	1,6±0,3	2,4±8,6
Tg (ng/ml)	0,4±0,8	1,3±3	2,1±5,3
AbTg (UI/ml)	15±7,5	14,9±7,4	14,6±6

Tabla 4. Valores obtenidos en el test de TSHrh.

Al evaluarse la correlación entre los valores de Tg estimulada y los niveles de Tg basal, resultó una correlación fuerte positiva estadísticamente significativa, con un coeficiente de correlación de Pearson de 0,869 y un  $p < 0,001$ . (Figura 1).

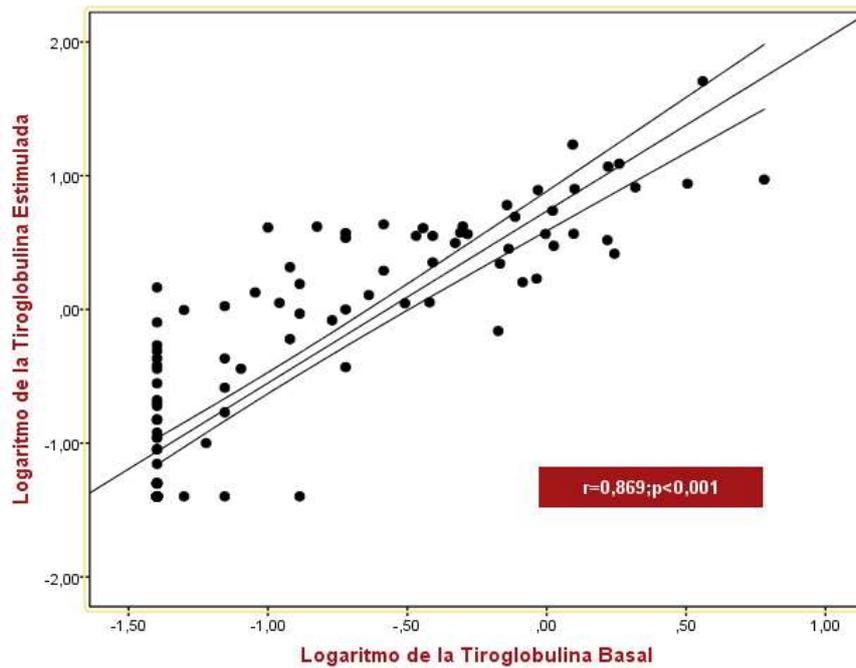


Figura 1. Diagrama de dispersión entre el logaritmo de la Tiroglobulina Estimulada y el logaritmo de la Tiroglobulina basal.

Para valorar la utilidad de la Tg basal y la Tg estimulada a los 12 meses tras finalizar el tratamiento de inicio como marcador de enfermedad a largo plazo se empleó la curva ROC con el fin de conocer el rendimiento global de la prueba con respecto al estado de enfermedad en la última visita de seguimiento como Gold Standard.

El punto de corte que presenta una mayor sensibilidad y especificidad resultante para la Tg basal fue 0,105 ng/dl (0,897 y 0,855 respectivamente.) (Figura 2).

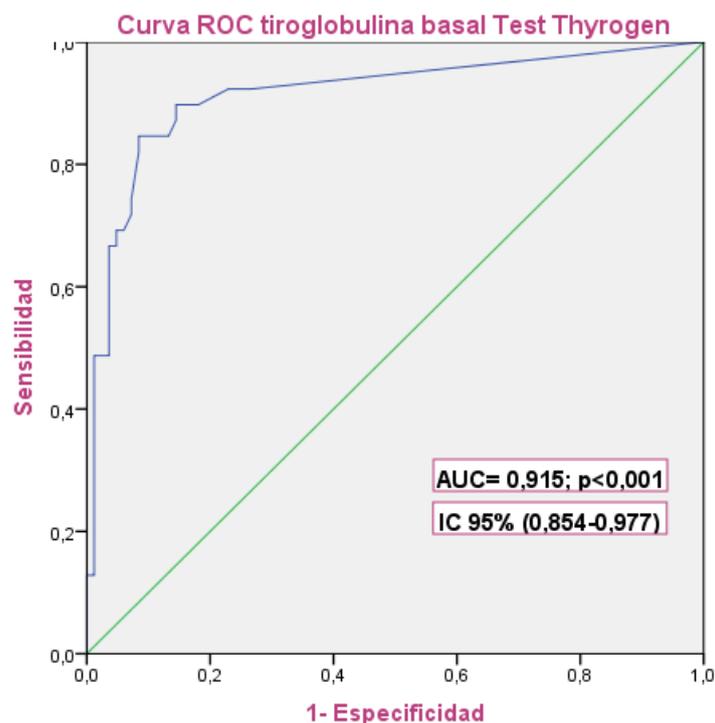


Figura 2. Curva ROC para tiroglobulina basal Test Thyrogen.

De la misma manera, el punto de corte resultante para la Tg estimulada fue de 0,3650, siendo la sensibilidad 0,923 y la especificidad de 0,747. (Figura 3).

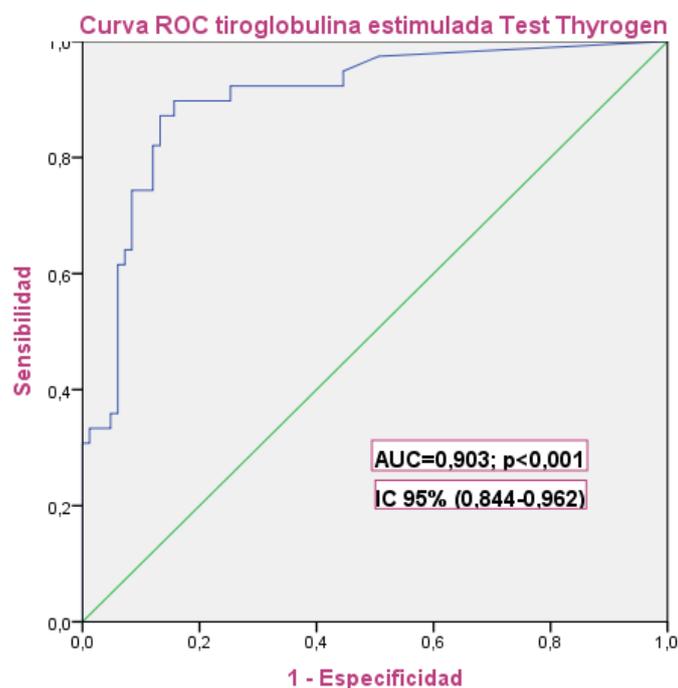


Figura 3. Curva ROC para tiroglobulina estimulada Test Thyrogen.

El Área bajo la curva (AUC) ROC indicó una adecuada exactitud diagnóstica tanto para la Tg basal (AUC=0,915;  $p<0,001$ ; IC 95% (0,854-0,977)) como para la Tg estimulada (AUC=0,903;  $p<0,001$ ; IC 95% (0,844-0,962)). (Figuras 2 y 3)

Por último, para estudiar la validez del test TSHrh como método diagnóstico se calculó la sensibilidad y la especificidad. Así, se deduce que la sensibilidad del test fue del 97,4%, mientras que la especificidad fue del 84,3%. También valoramos el VPP y el VPN, los cuales resultaron ser del 74,5% y del 98,6%, respectivamente. (Tabla 5).

		Recidiva de cáncer tiroideo		
		Enfermo	Sano	
Test TSHrh	+	38 (VP)	13 (FP)	51
	-	1 (FN)	70 (VN)	71
		39	83	$\Sigma=122$

Tabla 5. Tabla de contingencia Recidiva de cáncer tiroideo y Test TSHrh.

## **DISCUSIÓN**

EL nódulo tiroideo corresponde a una de las causas de derivación principal a los servicios de Endocrinología.(12) Su tratamiento implica un planteamiento conjunto en una patología extremadamente frecuente pero inusualmente maligna.(1)

La importancia del nódulo tiroideo, sin embargo, no radica en su gran prevalencia, sino en que, aunque la mayoría son de carácter benigno, un 5-15% corresponden a cáncer de tiroides. El principal objetivo en el estudio diagnóstico de un nódulo tiroideo es descartar su malignidad, siendo prioritario seguir una estrategia coste-efectiva y sistemática.(2)

En los últimos años, la estrategia terapéutica y el seguimiento del cáncer diferenciado de tiroides han cambiado significativamente. El fundamento de todo ese cambio proviene del uso de Tg circulante como marcador tumoral, así como de TSHrh, de técnicas de localización morfológica o funcional y el desarrollo de la tomografía por emisión de positrones con 18F-fluordesoxiglucosa.(10)

Los valores de Tg circulante están estrechamente relacionados con la carga tumoral; por lo tanto, es indispensable aumentar la sensibilidad de las técnicas empleadas para su determinación. La Tg es el marcador de referencia en el seguimiento del cáncer diferenciado de tiroides (CTD)(13)(14). La detección de niveles posoperatorios altos indica la persistencia del tumor o diseminación. En general, tras la tiroidectomía asociada al tratamiento con yodo radiactivo los niveles de Tg deberían ser indetectables.(15)

La preparación para las pruebas con TSHrh tiene una excelente precisión diagnóstica en comparación con la preparación mediante la retirada de la hormona tiroidea, sin la necesidad de la disminución de la calidad de vida que conlleva el estado de hipotiroidismo.(16)

El presente estudio evaluó las indicaciones y resultados de la estimulación con TSHrh en el seguimiento del cáncer de tiroides en la UART del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Clínico de Valladolid, en comparación con la utilidad de la Tg en condición basal como marcador de enfermedad a largo plazo durante un periodo de tiempo medio de 7 años (2014-2021).

Las características de la población estudiada coinciden con la de las series internacionales: mujeres en edades medias de la vida, predominantemente subtipos papilares con pronóstico excelente (Estadio I), con un alto grado de multifocalidad, e invasión capsular.(17) (18)(19)

Los resultados obtenidos en nuestra cohorte con el test de TSHrh coincide con aquellos reportados previamente. Cuando en un paciente resulta una Tg sérica basal  $\leq 0.1$  ng/mL más una prueba de imagen negativa, puede considerarse libre de enfermedad; de manera contraria, cuando la Tg sérica basal es  $\geq 0.1$  pero  $< 1$  ng/mL, no se puede diferenciar entre presencia o ausencia de patología y en estos casos la cuantificación tras la estimulación podría determinar aquellos casos en los que la Tg asciende  $> 1$  ng/mL.(8). En este sentido, la correlación fuerte positiva estadísticamente significativa entre el logaritmo de la Tg basal y la estimulada, demuestra la fuerte asociación entre ambas variables ( $r=0,869$ ,  $p<0,001$ ).

Además, el análisis de curvas ROC para las Tg basal y estimulada indicó una buena exactitud diagnóstica tanto para la Tg basal (AUC=0,915;  $p<0,001$ ; IC 95% (0,854-0,977)) como para la Tg estimulada (AUC=0,903;  $p<0,001$ ; IC 95% (0,844-0,962)) tras completar el tratamiento inicial. Es decir, en aquellos pacientes con test de alta sensibilidad para Tg con valores indetectables basales, el test de TSHrh podría obviarse (con el consiguiente beneficio económico) dada la baja probabilidad de valores superiores a 1.0 ng/mL en la Tg estimulada, apoyando el diagnóstico de respuesta excelente(11)(14) (22)y(13)(23)(24) De la misma manera, en aquellos casos con Tg basal  $\geq 1.0$  ng/mL, el estímulo con TSHrh no demuestra una aportación de información a la adquirida más allá del diagnóstico de enfermedad persistente.(11)(21)

Por último, el análisis de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN demuestra la alta sensibilidad del test de TSHrh tras completar el tratamiento inicial, sin embargo, con un bajo VPP, ya que un porcentaje importante de pacientes en el seguimiento son categorizados como respuesta completa a pesar de TSHrh al diagnóstico con valores de Tg detectables. (25)(26)

El presente estudio contiene ciertas limitaciones, destacando el ser de tipo retrospectivo, lo cual hace que haya un posible sesgo de selección en la muestra al incluir pacientes desde el año 2014. Por otro lado, se reflejan los datos de un solo servicio de Endocrinología, por lo que puede hacer que las conclusiones obtenidas presenten discrepancias con otros servicios. A pesar de todo, es favorecedor que el estudio se haya realizado durante un largo periodo de tiempo, analizando la evolución de cada paciente durante un periodo de 7 años, lo cual hace que junto con el número de pacientes en seguimiento obtengamos resultados robustos y acordes con los resultados publicados.

En resumen, el seguimiento del carcinoma diferenciado tiroideo y la valoración de su recidiva supone un reto en nuestro medio ya que es el cáncer más prevalente en el

servicio de Endocrino, presentando la mayoría una buena respuesta al tratamiento, por lo que es de principal importancia una detección temprana mediante pruebas altamente sensibles.

## **CONCLUSIONES**

- 1) Los resultados de la validez diagnóstica de las pruebas realizadas para valorar la recidiva del cáncer de tiroides son semejantes a los obtenidos en estudios previos.
- 2) Tanto la Tg basal como la estimulada en el test de TSHrh presentan una buena exactitud diagnóstica, siendo levemente superior para la Tg basal.
- 3) El test de estímulo con TSHrh podría ser más útil cuando la Tg basal presenta valores diagnósticos en límites dudosos.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Díaz-Soto G, Torres B, López Gómez JJ, Gómez Hoyos E, Villar A, Romero E, et al. Impacto económico y satisfacción de la implantación de una consulta de alta resolución de patología nodular tiroidea en Endocrinología. *Endocrinología y Nutrición*. 2016;63(8):414-420.
2. Gómez-Pérez AM, Fernández-García JC, Iglesias P, Díez JJ, Álvarez-Escolá C, Lecumberri B, et al. Diagnosis and treatment of thyroid nodules in Spain. Results of a national survey. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*. 2020;67(7):438-445.
3. Lamartina L, Leboulleux S, Terroir M, Hartl D, Schlumberger M. An update on the management of low-risk differentiated thyroid cancer. *Endocrine-Related Cancer*. *BioScientifica*. 2019;26(11):597-610.
4. Román-González A, Restrepo Giraldo L, Monsalve CA, Vélez A, Restrepo JG. Nódulo tiroideo, enfoque y manejo. *Revisión de la literatura*. 2013;26(2):197-206.
5. Gallegos-Hernández JF. Aspectos fundamentales del nódulo tiroideo y el cáncer bien diferenciado de tiroides para los médicos general y familiar. *Gaceta de México*. 2019;155(6):619-623.

6. Miguel Domínguez J, Teresa Martínez M, Miguel Massardo J, Muñoz suelí, DroppelMann nicolás, gonzález H, et al. Riesgo de recurrencia en cáncer diferenciado de tiroides: escala MINSAL Risk of recurrence in differentiated thyroid cancer. Artículo de Investigación rev Med chile. 2018;146(3):282-289.
7. Hernández víctor A, jiménez-López M, Serrano SF, Obregón gabriela, Itzá Pérez CM. Factores de riesgo asociados a recidiva de carcinoma papilar de tiroides Risk factors associated with recurrence of papillary thyroid carcinoma. 2019;79(1):67-74.
8. Iglesias-López RA, Villanueva-Alvarado HS, Corrales-Hernández JJ, Sánchez-Marcos AI, Recio-Córdova JM, Mories-Álvarez MT. Seguimiento postoperatorio del paciente con carcinoma tiroideo. Revista ORL. 2019;11(3):329-339.
9. Andía Melero VM, Martín de Santa-Olalla Llanes M, Sambo Salas M, Percovich Hualpa JC, Motilla de la Cámara M, Collado Yurrita L. Comparison of differentiated thyroid carcinoma staging systems in a Spanish population. Endocrinología y Nutrición. 2015;62(4):152-160.
10. Villegas Sepúlveda L, Javier A, Loya H. Seguimiento de pacientes con cáncer de tiroides tratados con tiroidectomía y hormona de tiroides recombinante humana. Rev Esp Méd Quir. 2013;18(2):108-113.
11. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid. 2016;26(1):1-133.
12. Oliva X, Micaló T, Pérez S, Jugo B, Solana S, Bernades C, et al. Sistema de consultoría virtual entre la Atención Endocrinológica Especializada y la Atención Primaria. Endocrinología y Nutrición. 2013;60(1):4-9.
13. Sandúa A, Macías M, Perdomo C, Galofre JC, Ferrer R, Alegre E, et al. Utilidad del test de TSH recombinante en el seguimiento de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides según los resultados de tiroglobulina basal. Advances in Laboratory Medicine / Avances en Medicina de Laboratorio. 2020;1(1):2020-0001.
14. Clark P, Franklyn J. Can we interpret serum thyroglobulin results?. Annals of Clinical Biochemistry. 2012;49(4): 313-322.

15. Hulikal N, Re A, Banoth M, Chowhan AK, Yutla M, Sachan A. Can preoperative serum thyroglobulin levels predict the risk of malignancy? Results from prospective analysis of biochemical predictors of malignancy in thyroid nodules. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2020;40(1):33-37.
16. Robbins RJ, Robbins AK. Clinical review 156: Recombinant human thyrotropin and thyroid cancer management. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2003;88(5):1933-1938.
17. Marsha M, Tate G, Marzo IR, Guerra Macías I, Primitivo O, Simón Z. Caracterización clínica, patológica y epidemiológica de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides. *MEDISAN.* 2019;23(4):692-701.
18. Juan Alberto Ortega Peñate C, Díaz Alonso O, Cora Abraham J, Lisett Méndez Fleitas D, Yoselayne Ortega Rodríguez D, Pérez Hernández Matanzas F, et al. Comportamiento clínico-epidemiológico del cáncer de tiroides Clinical epidemiological behavior of the thyroid cancer. 2020;42(6):10.
19. Pinto Valdivia M, Ortiz Torres M, Villena Chávez J. Bocio amiloide secundario a artritis reumatoide. A propósito de un caso. *Endocrinología y Nutricion.* 2012;59(1):76-78.
20. Kattan MW, Hess KR, Amin MB, et al; members of the AJCC Precision Medicine Core. American Joint Committee on Cancer acceptance criteria for inclusion of risk models for individualized prognosis in the practice of precision medicine. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(5):370-374.
21. Díez JJ, Oleaga A, Álvarez-Escolá C, Martín T, Galofré JC. Clinical guideline for management of patients with low risk differentiated thyroid carcinoma. *Endocrinología y Nutricion.* 2015;62(6):57-72.
22. Giovanella L, Treglia G, Sadeghi R, Trimboli P, Ceriani L, Verburg FA. Unstimulated highly sensitive thyroglobulin in follow-up of differentiated thyroid cancer patients: A meta-analysis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2014;99(2):440-447.
23. Pacini F, Molinaro E, Lippi F, Castagna MG, Capezzone M, Pinchera A. Prediction of Disease Status by Recombinant Human TSH-Stimulated Serum Tg in the Postsurgical Follow-Up of Differentiated Thyroid Carcinoma. 2001;86(12):5686-5690.

24. Castagna MG, Brilli L, Pilli T, Montanaro A, Cipri C, Fioravanti C, et al. Limited value of repeat recombinant human thyrotropin (rhTSH)-stimulated thyroglobulin testing in differentiated thyroid carcinoma patients with previous negative rhTSH-stimulated thyroglobulin and undetectable basal serum thyroglobulin levels. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2008;93(1):76-81.
25. Giovanella L, Clark PM, Chiovato L, Duntas L, Elisei R, Feldt-Rasmussen U, et al. Diagnosis of endocrine disease: Thyroglobulin measurement using highly sensitive assays in patients with differentiated thyroid cancer: a clinical position paper. *European Journal of Endocrinology*. BioScientifica. 2014;171(2):33-46.
26. Barres B, Kelly A, Kwiatkowski F, Batisse-Lignier M, Fouilhoux G, Aubert B, et al. Stimulated Thyroglobulin and Thyroglobulin Reduction Index Predict Excellent Response in Differentiated Thyroid Cancers. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2019;104(8):3462-3472.



# EVALUACIÓN DEL TEST DE ESTÍMULO CON TSH RECOMBINANTE HUMANA EN EL SEGUIMIENTO DEL CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES



AUTORA: Cristina María Ruiz González TUTOR: Gonzalo Díaz Soto

## INTRODUCCIÓN

El uso de la **hormona estimulante de la tiroides recombinante humana (TSHrh)** ha cambiado de manera significativa el tratamiento y seguimiento del cáncer tiroideo. Ha podido establecerse su eficacia en la ablación de residuos tiroideos o neoplásicos y su efectividad para evitar los fenómenos de hipotiroidismo por la supresión transitoria de hormonas tiroideas.

## OBJETIVOS

Evaluar las indicaciones y resultados de la estimulación con TSH recombinante humana (TSHrh) en el seguimiento del cáncer de tiroides en la Unidad de Tiroides del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Clínico de Valladolid.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio de cohortes retrospectivo de todos los pacientes con CDT en seguimiento con solicitud y realización del test de estímulo con TSHrh desde 2014 hasta 2021.

Se realizó un estudio de **curvas ROC** (Receiving Operating Characteristics) para determinar la capacidad predictiva de la tiroglobulina basal y estimulada en la primera visita tras completar el tratamiento inicial en relación con los valores basales de Tg obtenidos en la última visita de seguimiento, siendo la situación de salud/enfermedad en esta última visita de control considerada como Gold Standard.

La asociación de variables cuantitativas se evaluó mediante el coeficiente de **correlación lineal de Pearson**.

Para evaluar la utilidad y la eficiencia de la prueba se empleó una **tabla de contingencia**, obteniendo la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN.

## RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS BASALES	MEDIA±DE/ PORCENTAJE
Número de pacientes	122
Mujeres (%)	77
Edad al Dx del cáncer (años)	46,6±13,9
Años de evolución desde el Dx hasta la última visita	6,9±6,7
Tamaño carcinoma principal (cm)	1,8±1,3
Número de tratamientos totales con I131 (mCi)	1,4±0,6
Dosis I131 acumulada total (mCi)	153±83,6

Tabla 1. Características basales de la población de estudio.

TIPO DE CANCER TIROIDEO	%
Papilar	90,2
Clásico	61,8
Variante folicular	30,9
Variantes agresivas	7,3
Folicular	9,8%
Variante oncocítica	58,2
Resto variantes	41,8

Tabla 2. Porcentaje tipos histológicos más frecuentes de cáncer de tiroides.

CARACTERÍSTICAS BASALES HISTOLÓGICAS/RECURRENCIA	PORCENTAJES
Multifocal	51,3
Invasión capsular	50,9
Invasión vascular	12,2
Estadio I	84,1
Estadio II	7,1
Estadio III	8
Estadio IV	0,9
Riesgo de recurrencia sin enfermedad a distancia bajo	62,1
Riesgo de recurrencia sin enfermedad a distancia medio	24,1
Riesgo de recurrencia sin enfermedad a distancia alto	13,8

Tabla 3. Características basales histológicas. Estadaje tumoral y riesgo de recurrencia.

	BASAL	INTERMEDIA	ESTIMULADA
TSH (mU/L)	1,5±5,7	151,4±61	22,7±16,4
T4L (ng/dl)	1,6±0,3	1,6±0,3	2,4±8,6
Tg (ng/ml)	0,4±0,8	1,3±3	2,1±5,3
AbTg (U/ml)	15±7,5	14,9±7,4	14,6±6

Tabla 4. Valores obtenidos en el test de TSHrh.

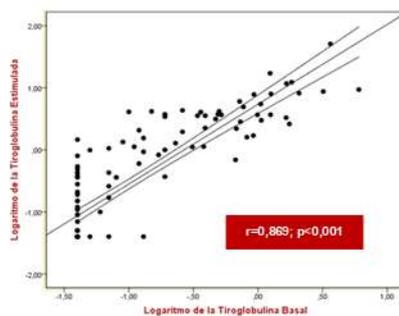


Figura 1. Diagrama de dispersión entre el logaritmo de la Tiroglobulina Estimulada y el logaritmo de la Tiroglobulina basal.

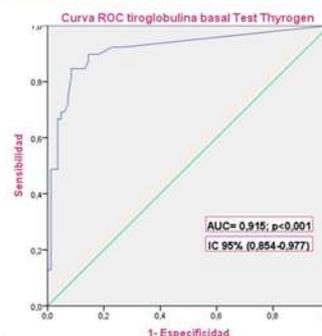


Figura 2. Curva ROC para Tiroglobulina basal Test Thyrogen.

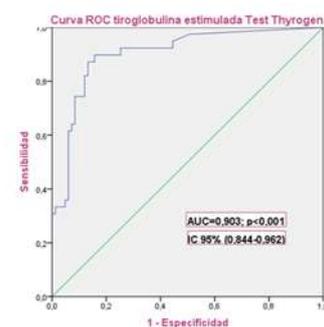


Figura 3. Curva ROC para Tiroglobulina estimulada Test Thyrogen.

Sensibilidad: 97,4%	Especificidad: 84,3%	VPP: 74,5%	VPN: 98,6%
---------------------	----------------------	------------	------------

Tabla 5. Tabla de contingencia Recidiva de cáncer tiroideo y Test TSHrh.

## CONCLUSIONES

Los **resultados de la validez diagnóstica** de las pruebas realizadas para valorar la recidiva del cáncer de tiroides **son semejantes** a los obtenidos en estudios previos. Tanto la tiroglobulina basal como la estimulada en el test de TSHrh presentan una **buena exactitud** diagnóstica, siendo **levemente superior para la tiroglobulina basal**.

El test de estímulo con TSHrh **podría ser más útil** cuando la tiroglobulina basal presenta valores diagnósticos **en límites dudosos**.