

I/271/92
I/271/1992

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA

TIROGLOBULINA Y TIROCALCITONINA COMO MARCADORES
TUMORALES EN CANCER BIEN DIFERENCIADO DE TIROIDES
Y MEDULAR DE TIROIDES

Coordinador: ISMAEL HERNANDEZ N.
Presentado por: Lilia Maria Ambrad
Residente III Radio-
terapia.

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.
Mayo 5 de 1992

TABLA DE CONTENIDO

1. INTRODUCCION
2. OBJETIVOS
3. MATERIAL Y METODOS
4. RESULTADOS
5. DISCUSION
6. SEGUIMIENTO
8. BIBLIOGRAFIA

TIROGLOBULINA

1. INTRODUCCION

La tiroglobulina es una glicoproteína sintetizada por la célula folicular liberada al lumen por exocitosis. Principal componente del coloide folicular y forma de almacenamiento de hormonas tiroideas.

La tiroglobulina es una de las moléculas más grandes del organismo, es un tetrámero con un peso molecular de 660.000 Daltons que presenta una constante de sedimentación 19S y contiene 125 residuos de tirosina.

Esta proteína consta de 2 sub-unidades de un peso similar de 330.000 Daltons. No obstante en el coloide es heterogénea.

Mínimas cantidades de tiroglobulina son liberadas dentro de la circulación en el curso de la secreción de hormonas tiroideas, lo que explica que niveles muy bajos de tiroglobulina están presentes en individuos normales.

Los niveles séricos están elevados antes de la cirugía en la mayoría de pacientes con Cáncer de Tiroides Bien Diferenciado, lo cual lo hace útil como marcador tumoral para el seguimiento de

estos pacientes, a quienes se les hacia hasta hace pocos años únicamente un recorrido corporal total con Iodo-131.

También la concentración sérica de tiroglobulina, puede aumentar en diversas patologías incluyendo estados hipersecretorios, tiroiditis subaguda, neoplasia benignas, bocios de cualquier naturaleza. Un nivel elevado de tiroglobulina no diferencia una lesión benigna de una maligna antes de la cirugía, sin embargo, niveles muy altos de tiroglobulina sugieren que el paciente con un Cáncer Bien Diferenciado de Tiroides puede estar cursando con una enfermedad recurrente, metastásica o residual.

Los niveles de tiroglobulina pueden ser elevados tanto si el paciente está recibiendo hormona tiroidea como terapia supresiva o no. Para algunos autores la sensibilidad de esta prueba puede mejorar si el paciente suspende por algunos días la terapia hormonal de sustitución, especialmente en aquellos que tienen mínimo remanente en cuello, sin embargo otros autores muestran que la diferencia entre pacientes que toman o no hormonas de suplencia no es significativa.

El suero para la tiroglobulina debe obtenerse antes de una biopsia de aspiración con aguja fina, porque esta intervención puede causar elevación transitoria de 2 a 3 semanas en los niveles séricos de la tiroglobulina.

Se ha comparado el valor de los niveles séricos de tiroglobulina con los de la gammagrafía corporal total con Iodo-131 en la detección de enfermedad recurrente, encontrándose que en 80 a 85% de los pacientes estos resultados concuerdan.

Cuando estos resultados no concuerdan se cree que puede ser debido a una mayor sensibilidad de la tiroglobulina sérica en la detección de enfermedad oculta no detectable con imágenes o en el caso contrario (niveles séricos normales con Gammagrafía Anormal) que refleje alguna disminución en la función o diferenciación tumoral.

Los pacientes con metástasis a hueso y pulmón tienen los niveles más altos de tiroglobulina y los que tienen metástasis a ganglios linfáticos tienen los niveles más bajos.

CALCITONINA

1. INTRODUCCION

En la regulación del metabolismo del calcio y el fósforo participan diversas glándulas endocrinas y sus respectivas hormonas. Una de estas glándulas, las último-branquiales segregan calcitonina o tirocalcitonina en respuesta a un aumento del nivel del calcio plásmatico o hipercalcemia.

La función de las glándulas último-branquiales o de sus células derivadas fué comprendida sólo hace poco tiempo. No se supo valorar las observaciones iniciales que indicaban que la tiroparatiroidectomía alteraba el control de la hipercalcemia.

COFF y Col. en 1961 sugirieron que la glándula paratiroides segregaba un agente hipocalcemiante de acción rápida al cual denominaron calcitonina.

La fuente de calcitonina son las células parafooliculares o "claras" ó células "C" como también se les denomina. Estas células pueden encontrarse en la tiroides como en las paratiroides internas.

La hormona de origen último-branquial, la calcitonina (CT) contiene 32 restos de aminoácidos y un puente disulfuro entre los aminoácidos 1 y 7. Su peso molecular es de alrededor de 3.580 y ha sido sintetizada. La totalidad de la molécula parece ser necesaria para que se desarrolle una actividad biológica completa. Hasta el momento se ha demostrado que la tirocalcitonina actúa en dos sitios el hueso y el riñón y que tiene efectos sobre el metabolismo del calcio y el fósforo en cada uno de ellos.

En la actualidad se disponen de métodos radioinmunológicos para valorar la tirocalcitonina, la medición de estos valores plasmáticos se convirtió en el dato diagnóstico más importante para evaluar pacientes con Carcinoma Medular de Tiroides.

Los valores plasmáticos basales o estimulados (con calcio y/o pentagastrina) aumentan practicaqmente en todos los pacientes con Cáncer Medular en proporción directa al volumen tumoral, o sea, que a mayor volumen tumoral mayor nivel de tirocalcitonina. Lo ideal es contar con una medición de los valores basales y estimulados antes del tratamiento con cirugía y en el postquirúrgico.

Los pacientes con metástasis extensas son los que presentan valores más altas de tirocalitonina.

Al encontrar un paciente con tirocalcitonina elevada después de 3

meses de una cirugía radical para un Carcinoma Medular de Tiroides se puede estar seguro de que existe enfermedad residual o enfermedad metastásica aún si no se encuentra evidencia clínica, radiológica, o gammagrafía de enfermedad persistente.

2. OBJETIVO

El objetivo de esta investigación es evaluar la sensibilidad y la especificidad de la tiroglobulina y la tirocalcitonina en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con Ca. Bien Diferenciado de Tiroides y Medular de Tiroides respectivamente.

Se deben obtener niveles pre-operatorios y post-operatorios seriados de tiroglobulina (2 veces al año) en pacientes tratados para Ca. Papilar y Folicular Bien Diferenciados del Tiroides o sus metastásis y en igual forma se deben obtener los mismos parámetros con tirocalcitonina para los pacientes tratados con Cáncer Medular de Tiroides y/o sus metastásis.

Este seguimiento con valores séricos podría en un futuro eliminar la necesidad de seguimiento con gammagrafía corporal total y en esa forma emplear más adecuadamente el iodo radioactivo con criterio terapéutico.

De acuerdo a lo reportado en la literatura la sensibilidad de la tiroglobulina para detectar enfermedad metastásica oscila entre un 100 a 6% porcentaje que se correlaciona con el recorrido corporal total.

Hay que tener en cuenta que un 10 a 15% de los pacientes presen-

tan anticuerpos antioglobulina lo cual puede falsear los resultados.

Los Carcinomas Medulares y Anaplásicos no necesitan tiroglobulina por esta razón no pueden ser utilizados sus niveles en el seguimiento de estos pacientes, pero sí es útil la medición de tirocalcitonina en los pacientes con antecedentes de Ca. Medular de Tiroides.

3. MATERIALES Y METODOS

Se revisaron 200 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de Ca. Bien Diferenciado de Tiroides (Papilar, Folicular, Mixto) y Medular de Tiroides, que fueron atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología entre Enero de 1990 a Enero de 1992.

Las variables analizadas en el presente estudio fueron:

- Niveles de tiroglobulina o tirocalcitonina pre y post-operatorio dependiendo de si tenían un Ca. Bien Diferenciado (Papilar o Folicular o un Ca. Médular de Tiroides)

4. RESULTADOS

De las 200 historias clínicas revisadas solo 7 pacientes presentaron Ca. Medular de Tiroides, las 103 restantes pertenecían a las otras variables.

De estos 7 pacientes con Ca. Medulars:

- 2 no tenían tirocalcitonina pre-operatoria.
- 2 presentaron niveles normales de tirocalcitonina pre-operatorias.
- 3 presentaron niveles elevados de tirocalcitonina pre-operatoria.

El seguimiento de estos 7 pacientes con tirocalcitonina post-operatoria fué el siguiente:

- 3 presentaron niveles elevados documentándose recidiva tumoral por lo que se les practicó cirugía.
- 4 presentaron cifras normales sin signos de recidiva tumoral.

De las 103 restantes se les practicó tiroglobulina pre-operatoria a sólo a 4 pacientes, encontrándose que:

- 2 presentaron Ca. Papilar de Tiroides
- 1 presentó Ca. Folicular de Tiroides.
- 1 presentó Variedad Mixta.

En los dos primeros se encontró que los valores de tiroglobulina pre-operatoria fueron elevados, negativizándose después de la cirugía.

En el último se encontró que el valor de la tiroglobulina fué negativo.

A los 99 pacientes restantes a los cuales no se les practicó tiroglobulina pre-operatoria se observó lo siguiente:

- 28 de ellos presentaron cifras elevadas de tiroglobulina post-operatoria confirmándoseles a todos compromiso tumoral siendo necesario practicar en algunos cirugía o terapia con iodo.
- 71 tuvieron cifras de tiroglobulina post-operatoria dentro de límites normales y han permanecido estables sin confirmarseles recaída tumoral.

5. DISCUSION

Podemos determinar la utilidad de la dosificación de la tiroglobulina sérica y tirocalcitonina para el seguimiento de pacientes con ca. Bien Diferenciado de Tiroides y Medular de Tiroides, estableciendo rangos de valor normal de la tiroglobulina y tirocalcitonina, de acuerdo a la metodología usada en nuestro laboratorio.

VALORES NORMALES

- TIROGLOBULINA (0-25 ng/ml)
- CALCITONINA (0.0-50 pg/ml)

En el grupo de Endocrinology Research Group Clinical Research Centre, North wick Park Hospital se encontró que los niveles séricos de tiroglobulina están frecuentemente elevados en pacientes con metástasis de Ca. de Tiroides Bien Diferenciados, en comparación con el grupo control donde sólo un mínimo porcentaje de pacientes con enfermedad tiroidea benigna elevaron el valor sérico de la tiroglobulina.

La ventajas del seguimiento de estos pacientes con tiroglobulina es que:

1. Paciente no tiene que suspender el tratamiento hormonal.
2. Se emplearía el iodo radioactivo más racionalmente en la terapéutica y no en el rastreo rutinario.
3. Solamente se emplearía iodo radioactivo en casos en que la tiroglobulina se encuentre elevada y amerite su empleo.

- ESTUDIO PREOPERATORIO

Los pacientes cuyo diagnóstico citológico e histológico sea de Ca. Papilar o Folicular Bien Diferenciado de Tiroides tendrán una medición pre-operatoria de tiroglobulina además de los estudios que el protocolo actual de manejo del Ca. de Tiroides establezca.

En igual forma se solicitará Tirocalcitonina pre-operatoria a los pacientes que tengan sospecha o confirmación clínica o paraclínica de un Ca. Medular de Tiroides.

6. SEGUIMIENTO

El seguimiento que se propone hacer en el Instituto Nacional de Cancerología en los pacientes con Ca. Bien Diferenciado de Tiroides y Medular de Tiroides es el siguiente:

- Control Clínico cada 3 meses durante el primero y segundo año.
Cada 4 meses durante el tercer y cuarto año.
Cada 6 meses o antes si las condiciones clínicas del paciente lo ameritan después del cuarto año

- Control de Calcemia y fosfatemia en los casos en que se haya aumentada clínica o paraclínicamente. Hipoparatiroidismo yatrogénico o hipocalcemia post-operatoria transitoria.

- Mediciones hormonales cuando lo determine la situación clínica de cada paciente en particular.

- Medición de tiroglobulina cada 6 meses si los valores son negativos o positivos frecuentemente, si la positividad indicará la necesidad de tratamiento complementario (cirugía, tratamiento con iodo radioactivo o con radioterapia)

- Medición de tirocalcitonina cada 6 meses en pacientes que tengan Ca. Medular de Tiroides o más frecuentemente si su elevación indicará alguna forma de tratamiento complementario.

- Controles alternos con el grupo de Endocrinología y Clínica de Tiroides .

- Rx. de Tórax anual o en menor tiempo si las condiciones clínicas del paciente lo ameritan.

- Estudios con Iodo radioactivo cuando la tiroglobulina estuviere elevada.

BIBLIOGRAFIA

1. SCHENEIDER, A.B., Line, B.R., GOLDMAN, J.M., et al: Sequential serum thyroglobulin determinations, I-131 SCAN, and I-131 uptakes after triiodotironine withdrawal in patients with Thyroid Cancer. J. Clin Endocrinol Metab., Metab., 53:1199 - 12206, 1981.
2. KAPLAN Michael M., Valoración clínica y de laboratorio de anomalías tiroideas. Clínicas Médicas de Norteamérica. Volumen 5/ 1985 Pags. 912- 912.
3. GOTTSCHAL Alexander - Haffer Paul., Diagnostic Nuclear Medicin Vol 2 pags 810 - 812. 1979.
4. FISILOGIA DE GUEYTON. Thyroglobulina. Cap. 17 Pag. 543-560.
5. BOTSCH H., GLATZ J., SCULTZ E., Long Term Follow up Using Serial Serum Thyroglobulin Determinations in Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma. CANCER 52: 1856, 1983.
6. REFETOFF S., LEVER EG.: The value of Serum Thyroglobulin Measurement in Clinical Practice. JAMA 250: 2352, 1983.
7. WILHELM HANS, SCHENEIDER CLAUS, Clinical Evaluation of tumor characteristics Predisposing Serum Thyroglobulin to be undetectable in patients with differentiated thyroid Cancer.
8. ECHENIQUE Raul, KASI Lela. Critical evaluation of Serum Thyroglobulin Levels and I-131 Scans in Post-Therapy Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma. J. Nucl. Med 23: 235-240, 1982.
9. PACINI Furo, LIPPI Francesco. Therapeutic Doses of iodine I-131 Reveal undiagnosed metastases in Thyroid Cancer Patients with detectable Serum Thyroglobulin Levels J.N. Med 28: 1888-1891, 1987.
10. VAN HERLE AJ., VASSART G., Control of Thyroglobulin Synthesis and Secretion N.E. ENGLAND J. MED 301, 307 1979.
11. ARELLO Domenic., MANNI Andrés. Thyroglobulin Measurement Iodine I-131 total body scan for follow up of well differentiated Thyroid Cancer. ARCH INTER MED. 1990; 150: 437-439.

Instituto Nacional de Cancerología



INC002579

12. BLACK E.G., GIMLERRE T., PD Serum Thyroglobulin in Thyroid cancer. The Lancet pags. 443-445. August. 29,1981.
13. JEER E.G., REFETOFF D., SCHERBERG NM., CARR K; The influence of percutaneous fine needle aspiration on serum thyroglobulin. J. Clin Endocrinal Metab. 56:26, 1983.

I / 271 / 92

- TIROGLOBULINA
- CALCITONINA
- GLANDULA TIROIDES
- * NEOPLASMAS DE LA TIROIDES