



Continguts: <http://www.acclc.cat/volumen/vol-18/>

In vitro veritas

Pàgina web de la revista: www.acclc.cat/ivv.php



Revisió

Seguiment bioquímic del càncer diferenciat de tiroide

Associació Catalana de Ciències de Laboratori Clínic
Secció de Biomarcadors Oncològics ¹

María Luisa Granada Ybern ^a, Josep Maria Augé Fradera ^b, Marta de Ramon Amat ^c, Marina Carbonell Prat ^c, Catrina Colomé Mallolas ^d, Xavier Filella Pla ^b, Jaume Trapé Pujol ^e

^a Servei de Bioquímica, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona

^b Servei de Bioquímica i Genètica Molecular (CDB), Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona

^c Laboratori de Referència de Catalunya, El Prat de Llobregat

^d Laboratori d'Anàlisis Clíniques, CATLAB, Viladecavalls, Barcelona

^e Servei de Bioquímica Clínica, Departament de Diagnòstic Biològic, Altaïa Xarxa Assistencial de Manresa, Manresa

¹Membres de la Secció de Biomarcadors Oncològics durant la preparació d'aquest document: J.M. Augé Fradera, M.A. Bosch Ferrer, M. Carbonell Prat, C. Colomé Mallolas, M. de Ramon Amat, X. Filella Pla (coordinador), M. Granada Ybern, J. Trapé Pujol

2017 © Publicat per l'Associació Catalana de Ciències de Laboratori Clínic

1. Introducció

El carcinoma diferenciat de tiroide (d'ara endavant CDT) és la neoplàsia endocrina més freqüent (90 % de totes les neoplàsies endocrines), i la principal causa de mort de tots els tumors endocrins. És molt més freqüent en dones amb edats compreses entre 30 i 50 anys. Tot i que la causa és desconeguda, hi ha algunes circumstàncies que s'associen a una freqüència més elevada de càncer de tiroide:

1. Radiacions ionitzants, especialment si l'exposició ha tingut lloc durant la infància. De fet, és el factor etiològic més reconegut. L'exposició pot ser per motius terapèutics (radioteràpia) o per proximitat de fonts radioactives exògenes mediambientals (accidents nuclears).
2. Factors genètics. Existeix un tipus de càncer de tiroide, el carcinoma medul·lar, que presenta una forma familiar en un 25 % dels casos. No obstant això, aquest és un dels tipus més rar de càncer de tiroide.
3. Dieta baixa en iode. Hi ha diferències geogràfiques en la prevalença de carcinomes fol·liculars i papil·lars de tiroide, sent més freqüent en les zones deficitàries de iode.

La incidència del càncer de tiroide a Espanya és similar a la resta de països europeus, tot i que presenta variacions en funció de les àrees geogràfiques, i està sobretot relacionada amb la ingesta d'iode (1). La incidència, com també ha succeït en els

darrers anys a escala mundial, ha anat augmentant progressivament, però la mortalitat s'ha mantingut estable. Aquest augment és causat especialment per l'increment en la detecció de lesions poc agressives, atribuït en gran mesura a la introducció a gran escala de nous procediments diagnòstics (ecografia, tomografia computada i ressonància magnètica), associat a l'augment de la vigilància mèdica i l'accés als serveis de salut (2).

El signe clínic més freqüent del càncer de tiroide és l'aparició d'un nòdul, generalment asimptomàtic, a la part anterior del coll. De tota manera, la presència de nòduls tiroïdals és molt freqüent en la població general (5-20 % de les persones per palpació i fins a un 50 % si l'estudi es realitza mitjançant l'ecografia). La majoria dels nòduls tiroïdals són benignes, i només un 5-15 % dels nòduls únics sense antecedents d'irradiació i un 20-25 % dels que han estat irradiats són malignes.

Davant de la sospita de càncer (nòduls amb diàmetre > 1 cm, patró ecogràfic sospitós i una concentració de tirotròpina en el plasma dintre o per sobre l'interval de referència) és necessari realitzar l'estudi citològic d'una mostra obtinguda per punció-aspiració amb agulla fina (PAAF). D'aquesta manera, es pot establir el risc de malignitat amb una sensibilitat diagnòstica compresa entre el 83 % i el 99 % i una especificitat diagnòstica entre el (70-90 %). L'estudi citològic permetrà també classificar el nòdul en una de les 6 categories diagnòstiques del sistema

<http://www.acclc.cat/invitro/seguiment-bioquimic-del-cancer-diferenciat-de-tiroide/>

2017 © ACCLC. Tots els drets reservats.

Bethesda, que proporcionen una estimació del risc de malignitat i permeten seleccionar als pacients candidats al tractament quirúrgic (Taula 1) (3, 4).

Categoria diagnòstica	Risc de malignitat	Maneig habitual
I) No diagnòstic o insatisfactori	1-4 %	Repetir PAAF
II) Benigne	0-3 %	Seguiment clínic
III) Atípia de significat indeterminat o lesió fol·licular indeterminada	5-30 %	Repetir PAAF
IV) Neoplàsia fol·licular o sospitós de neoplàsia fol·licular	15-30 %	Cirurgia
V) Sospitós de malignitat	60-75 %	Cirurgia
VI) Maligne	97-99 %	Cirurgia

Taula 1. Expressió dels resultats de l'estudi citològic de la PAAF segons el Sistema Bethesda (4).

L'actitud terapèutica, quan l'estudi citològic és indicatiu o sospitós de malignitat, consisteix a avaluar l'extensió de la malaltia (possibilitat d'afectació ganglionar o presència de metàstasis) i realitzar una intervenció quirúrgica consistent en l'extirpació de la glàndula tiroide (en general tiroidectomia total, amb o sense buidament ganglionar) (5). L'estudi histopatològic de la peça quirúrgica dona el diagnòstic definitiu. Hi ha diversos tipus histològics de càncer de tiroide: papil·lar (80 %), fol·licular (10 %), medul·lar (4-5 %) i anaplàstic (1-2 %). Els 2 primers suposen el 90 % dels càncers de tiroide, s'originen a partir de les cèl·lules fol·liculars de la tiroide i es tractaran en aquest article conjuntament com carcinomes diferenciats de tiroide (CDT) mentre que el carcinoma medul·lar, originat a partir de les cèl·lules C parafol·liculars i altres tumors molt més rars com l'anaplàstic, els limfomes o sarcomes tiroïdals no es tractaran en aquest document.

2. Carcinoma diferenciat de tiroide

Un cop diagnosticat, el tractament del CDT depèn de diferents factors com l'estimació prequirúrgica del risc basat en la grandària i extensió del tumor, l'estudi citològic mitjançant la PAAF, la història familiar, l'edat del pacient, l'exposició prèvia a radiació i l'estadiatge clinicopatològic postoperatori. Aquest, estableix el risc d'individual (6, 7), i permet adaptar la teràpia postquirúrgica, com la radioablació i el grau de supressió de tirotròpina (d'ara endavant TSH) al qual s'ha de sotmetre cada pacient. Solen dur-se a terme diferents accions terapèutiques de manera seqüencial: intervenció quirúrgica, consistent en l'extirpació de la glàndula tiroide (tiroidectomia total) amb o sense buidament ganglionar, ablació de restes amb radioiode (^{131}I) i tractament supressor de la TSH amb L-tiroxina.

El CDT expressa el receptor de TSH a la membrana cel·lular i respon a l'estimulació de TSH amb l'augment d'expressió de proteïnes específiques, com la tiroglobulina (Tg), i amb l'estimulació del creixement de les cèl·lules. La supressió de TSH amb dosis suprafisiològiques de L-tiroxina (LT4), s'utilitza en el tractament dels pacients amb CDT per disminuir el risc de la recurrència. L'objectiu és assolir un valor de la concentració de TSH en el plasma $< 0,1$ mUI/L, que es mantindrà indefinidament en malalts amb evidència de malaltia persistent o recurrent. En els pacients considerats en remissió completa es pot introduir una dosi de substitució per un valor de la concentració de TSH en el plasma proper al límit inferior de l'interval de referència (entre 0,5- 2 mUI/L).

Durant l'última dècada, gràcies a l'experiència acumulada i les evidències disponibles sobre la naturalesa d'aquest càncer, hi ha hagut importants canvis, tant en l'àmbit del diagnòstic com del tractament i seguiment dels pacients amb CDT. Han publicat diferents guies i protocols el Grup de treball de Càncer de Tiroide de la Societat Espanyola d'Endocrinologia i Nutrició (8), a nivell nacional, el consens de l'Associació Europea de Tiroide (ETA) (9) i l'Associació Americana de Tiroide (ATA), que ha publicat la seva darrera guia l'any 2016 (10). En aquesta guia es recomana un canvi d'actitud respecte a aquest càncer, dirigit a reduir el nombre de biòpsies mitjançant PAAF, reduir l'extensió de la cirurgia, utilitzar una menor dosi d'iode radioactiu per al tractament o per al diagnòstic i disminuir el nombre de mesuraments de la concentració de Tg en el plasma estimulada per TSH (11). El CDT és un càncer que té molt bon pronòstic en la majoria de casos i en el que la sobreactuació utilitzant procediments invasius o tractaments supressors de la TSH de manera crònica, genera més riscos que beneficis a llarg termini. Les directrius principals de la guia ATA 2016 (9) consisteixen a introduir una gestió individualitzada de les pautes de tractament i de freqüència de seguiment d'aquests pacients en funció d'una estadificació dinàmica del risc de recurrència de la malaltia (Taula 2).

Resposta al tractament Categoria	Definició
Resposta excel·lent	Estudis d'imatge negatius i Tg sota tiroxina $< 0,2\mu\text{g/L}$ o Tg estimulada $< 1 \mu\text{g/L}$ i Concentració d'anticossos contra la Tg "negatius"
Resposta bioquímica incompleta	Estudis d'imatge negatius i Tg sota tiroxina $\geq 1 \mu\text{g/L}$ Tg estimulada $\geq 10 \mu\text{g/L}$ o Concentració creixent d'anticossos contra la Tg
Resposta estructural incompleta	Evidència estructural o funcional de persistència de malaltia amb qualsevol concentració de Tg o d'anticossos contra la Tg
Resposta indeterminada	Estudis d'imatge no concloent o no específiques Tg sota tiroxina detectable però $< 1 \mu\text{g/L}$ Tg estimulada detectable però $< 10 \mu\text{g/L}$ o Concentració d'anticossos contra la Tg estable o decreixent en absència de malaltia estructural

Taula 2. Categorització de la resposta al tractament dels pacients amb CDT tractats amb tiroidectomia i radioablació (10).

El grup de risc definirà la freqüència del seguiment del pacient, intensificant-se com més elevat sigui. Al llarg del seu seguiment un mateix malalt pot canviar de grup de risc en funció

de la resposta al tractament (evidència de malaltia estructural o valor de la concentració de Tg en el plasma) (Taula 2). Tot això ha estat possible gràcies a la disponibilitat d'eines molt vàlides per al diagnòstic i seguiment d'aquests pacients, com són l'ecografia d'alta definició i el desenvolupament de sistemes de mesura de la concentració de Tg en el plasma cada vegada específics i amb una major capacitat de detecció.

3. Seguiment bioquímic

El seguiment dels pacients amb CDT que han estat tiroidectomitzats se centra en els valors obtinguts de la concentració de Tg en el plasma, que és una magnitud biològica ("marcador tumoral") sensible i específica per a la detecció de la persistència o la recidiva de CDT (12). Ja a l'inici de la primera dècada del XXI, es va reconèixer la importància de la concentració de Tg en el plasma com a part principal del seguiment rutinari dels malalts amb CDT, que fins a aquell moment es fonamentava sobretot en els estudis d'imatge (rastreig corporal amb ¹³¹I). Diversos estudis van demostrar que els malalts sense evidència clínica de tumor i que sota tractament supressor de la TSH presentaven un valor de la concentració de massa de Tg en el plasma > 1 µg/L o en els que s'observava un augment dels valors d'aquesta magnitud > 2 µg/L en resposta a l'estímul amb TSH, presentaven en el 91 % dels casos la recurrència de la malaltia. En canvi, el rastreig gammagràfic corporal només identificava el 19 % dels casos amb metastasi (13). Això va donar un paper preponderant al mesurament de la concentració de Tg en el plasma basal (sota tractament supressor de la TSH) i també després d'estimulació per TSH, desplaçant al rastreig tradicional amb dosis baixes de ¹³¹I. També es va establir la necessitat de definir les propietats metrològiques mínimes que havien de complir els sistemes de mesura, que permeten el mesurament de d'aquesta magnitud, per realitzar el seguiment dels malalts tractats.

La Tg és una iode-glucoproteïna d'elevada massa molar produïda exclusivament per les cèl·lules fol·liculars de la tiroide. Actua com a substrat per a la síntesi de tiroxina i triiodotironina, així com per l'emmagatzematge de les formes inactives de l'hormona tiroïdal i l'iode. A més, la Tg està implicada en diverses malalties de la tiroide, particularment en la tiroïditis autoimmunitària en la qual actua com a antigen.

En condicions fisiològiques, només una petita quantitat de Tg no és degradada durant la proteòlisi intratiroïdal i arriba a la sang on la seva concentració pot ser mesurada. La concentració de Tg en el plasma depèn fonamentalment de la massa de teixit tiroïdal present. Una concentració de massa de Tg en el plasma d'1 µg/L es correspon a la presència d'1 mg de teixit tiroïdal quan la concentració de TSH està dintre de l'interval de referència (13). Quan la TSH està inhibida, 1 mg de teixit tiroïdal equival a una concentració de Tg de 0,5 µg/L (13). S'ha de tenir present que qualsevol tipus d'inflamació o dany de la glàndula tiroide (realització de PAAF, cirurgia, administració de ¹³¹I) pot causar l'alliberament de Tg a la sang. Per tal que el valor de la concentració de Tg sigui representatiu de l'estat de la malaltia és important que l'extracció de sang es faci almenys 2 setmanes després d'una exploració amb PAAF, 6-8 setmanes després de la cirurgia i 3 mesos després de l'ablació amb ¹³¹I. De la mateixa manera, el valor de la concentració de Tg en el plasma s'ha d'interpretar en funció de la concentració de TSH. L'estimulació del receptor per TSH, coriogonadotropina, o anticossos contra el receptor de TSH dona lloc a un augment de la concentració de Tg.

El mesurament de la concentració de Tg en el plasma en el laboratori clínic es realitza mitjançant sistemes de mesura basats en la immunoanàlisi quimioluminescent, automatitzats i estandarditzats amb el patró de referència de l'Oficina

Comunitària de Referència de les Comunitats Europees (*Community Bureau of Reference of the European Communities* en anglès) 457 (CRM-457). La capacitat de detecció del sistema de mesura és un factor crucial en el mesurament d'aquesta magnitud, ja que ha de permetre diferenciar entre un valor proper al límit inferior de l'interval de referència d'un pacient eutiroïdal (aproximadament 1 µg/L) i un valor indetectable com a conseqüència d'una tiroidectomia. Així doncs, el límit de quantificació ("sensibilitat funcional") del sistema de mesura, definit com el menor valor d'una magnitud biològica que es pot mesurar amb una imprecisió acceptable (habitualment un coeficient de variació (CV) interdiari < 20 %), ha de ser < 1 µg/L. Actualment existeixen diversos sistemes de mesura o procediments comercials amb una "sensibilitat funcional" 10 vegades més baixa (< 0,1 µg/L) que els previs. Aquests sistemes anomenats *ultrasensibles* o de segona generació permeten el mesurament fiable a valors més baixos (14). Una concentració de Tg indetectable obtinguda amb un sistema de mesura de segona generació, en un malalt de baix risc, té un valor predictiu negatiu entre el 97 % i 99 % i pot evitar la necessitat de l'estímul amb TSH per considerar al pacient lliure de la malaltia (15). Si la concentració de Tg en el plasma és detectable però < 1 µg/L és necessari mesurar la concentració de Tg sota estimulació de TSH (16). Els sistemes de mesura per a la concentració de Tg en el plasma es poden veure afectats per la presència d'anticossos contra la tiroglobulina endògens. S'ha descrit que qualsevol valor de la concentració d'anticossos contra la Tg de la mostra té el potencial d'interferir amb el mesurament de la concentració de Tg (17). En el cas dels sistemes de mesura basats en la immunoanàlisi, la interferència es tradueix en un valor de la concentració de Tg falsament disminuït. Això és un problema important perquè, per una banda, la prevalença d'aquests anticossos és més elevada en els pacients amb CDT que en la població general (25 % *versus* 10 %, respectivament) i, per l'altra, perquè la subestimació de la concentració de Tg pot emmascarar la presència de la malaltia residual o metastàtica (18). Els sistemes de mesura basats en la radioimmunoanàlisi (RIA) que es feien servir fa molts anys eren menys susceptibles a la interferència pels anticossos contra la Tg i en el cas de produir-se donava lloc a valors falsament augmentats. Però en l'actualitat el seu ús està completament desaconsellat per presentar límits de quantificació elevats. Per aquest motiu és essencial que el mesurament de la concentració de Tg s'acompanyi sempre del de la concentració d'anticossos contra la Tg en la mateixa mostra. El mesurament de la concentració d'anticossos contra la Tg es fa actualment amb sistemes de mesura basats en la immunoanàlisi que utilitzen anticossos monoclonals on els seus valors són traçables al patró de referència IRP 65/93. Malgrat això, els límits de quantificació dels diferents sistemes de mesura i els valors discriminants que recomana cada fabricant per a considerar que una mostra conté anticossos contra la Tg poden diferenciar-se en fins a 200 vegades. Això es podria explicar pel fet que la producció d'anticossos contra la Tg en malalts amb carcinoma papil·lar de tiroide pot ser conseqüència de 2 mecanismes patològics diferents. Un és la coexistència de malaltia autoimmunitària subjacent. L'altre és la resposta immune desencadenada enfront del procés inflamatori associat a la tumorigènesi, en la qual s'alliberen molècules de Tg modificades per canvis posttransnacionals, que es comporten com a antigens amb gran immunogenicitat. Els anticossos contra la Tg de cada pacient pertanyen doncs a un subtipus d'immunoglobulina G determinat i tenen una especificitat característica per reconèixer antigens o components dels reactius dels sistemes de mesura de la concentració de Tg. Per aquest motiu els valors de la concentració d'anticossos contra la Tg obtinguts amb diferents sistemes de mesura en una mateixa mostra poden presentar variacions importants (19, 20). Encara

que el grau d'interferència pot variar depenent dels components del sistema de mesura, el tipus d'anticossos emprats i les condicions de les incubacions, cap sistema de mesura pot garantir estar lliure d'interferència, motiu pel qual els laboratoris no haurien d'informar de valors indetectables de la concentració de Tg en el plasma quan els malalts presenten valors augmentats de concentració d'anticossos contra la Tg (21).

En aquests casos, el seguiment dels valors de la la concentració d'anticossos contra la Tg pot ser d'utilitat, sent aquesta magnitud un "marcador tumoral subrogat". Això és a causa del fet que, en absència d'estímul antigènic, la concentració d'anticossos contra la Tg tendeix a disminuir progressivament i per tant indica la remissió de la malaltia. Per contra, l'augment de la concentració d'anticossos contra la Tg indica la persistència o reaparició de Tg en el plasma i per tant la recurrència de la malaltia (22, 23). És a dir, la concentració d'anticossos contra la Tg no és una magnitud biològica ("marcador tumoral") en sentit estricte perquè els seus valors no es correlacionen amb la "càrrega tumoral" sinó que la resposta del sistema immune reflecteix de manera indirecta la presència de teixit tiroïdal. És per tant més important avaluar la tendència dels valors de la concentració d'anticossos contra la Tg en el plasma al llarg del temps que el valor absolut de la seva concentració. Com que la vida mitjana dels anticossos contra la Tg és de 10 setmanes (24), els canvis en la seva concentració s'han de valorar després d'un període d'almenys 6 mesos. Així mateix cal esperar 6 mesos per avaluar l'evolució dels valors de la concentració d'anticossos contra la Tg després d'una biòpsia, cirurgia o radioablació. Un descens superior al 50 % d'aquests valors, en el primer any postcirurgia, s'associa amb un risc de recurrència al cap de 5 anys < 3 %. La persistència o l'augment dels valors de la concentració d'anticossos contra la Tg indica un pitjor pronòstic (21, 25). Quan s'utilitza la concentració d'anticossos contra la Tg en el plasma com a "marcador tumoral" subrogat s'ha de tenir en compte que els fàrmacs immunomoduladors (com per exemple l'interferó) estimulen o suprimeixen el sistema immune i això es pot traduir en augments o disminució temporals dels seus valors. En aquests casos cal esperar també, com a mínim, 6 mesos per fer una valoració acurada dels valors obtinguts (21).

Els sistemes de mesura basats en la immunoanàlisi que permeten el mesurament de la concentració de Tg en el plasma poden veure's afectats per diverses interferències analítiques. L'efecte prozona ("efecte ganxo") es dona quan l'anticòs utilitzat pel sistema de mesura es satura com a conseqüència de la presència d'una elevada quantitat d'analit, donant lloc a valors falsament disminuïts d'aquesta magnitud. L'efecte ganxo és particularment problemàtic en el cas del mesurament de la concentració dels marcadors tumorals on es pot trobar una concentració molt alta quan els pacients presenten metàstasis avançades. Davant la sospita de l'efecte ganxo és convenient realitzar dilucions seriades de la mostra fins que els resultats obtinguts de dues dilucions consecutives siguin concordants. També es poden trobar valors falsos positius o negatius a causa de la presència d'anticossos heteròfils, que són anticossos humans dirigits contra els anticossos animals i que poden interferir amb els anticossos utilitzats pel sistema de mesura. L'efecte es pot contrarestar incubant prèviament la mostra del malalt amb tubs que porten proteïnes bloquejants d'anticossos heteròfils (per exemple, HBT, acrònim de l'anglès *heterophilic blocking tube*, d'Scantibodies Laboratory, INC. Santee, CA 92071, USA) i processant posteriorment la mostra (19, 21).

La concentració de Tg en el plasma com a "marcador tumoral" del CDT, s'utilitza sobretot en pacients sota tractament supressor de la TSH amb L-tiroxina. Es considera que un malalt tiroidectomitzat que presenta una concentració de Tg en el plasma < 0,1 µg/L sota tractament supressor de tiroxina (en

absència d'anticossos contra la Tg) presenta una resposta excel·lent i poques possibilitats de recidiva. En canvi, si la concentració de Tg és $\geq 0,1$ µg/L però < 1 µg/L, es recomana la realització d'una estimulació amb TSH humana recombinant (rhTSH), ja que el valor de la concentració de Tg estimulada és més sensible per a la detecció de CDT residual. Si la concentració de Tg sota tractament és ≥ 1 µg/L cal realitzar exploracions destinades a detectar la recurrència o la persistència de la malaltia (10, 26).

El tipus histològic del tumor pot influir en la concentració de Tg circulant i en el grau de resposta a l'estímul amb TSH, de manera que els pacients amb tumors poc diferenciats poden presentar la persistència de la malaltia amb una concentració baixa i fins i tot indetectable de Tg en el plasma, així com una baixa resposta a l'estímul amb TSH. L'augment del valor de la concentració de Tg en resposta a la TSH és un bon indicador de la sensibilitat del tumor a la TSH.

Malgrat l'adopció generalitzada del material de referència certificat CRM-457 existeix una gran variació entre els valors de la concentració de Tg obtinguts utilitzant diferents sistemes de mesura basats en la immunoanàlisi (27). Aquesta variació entre els valors implica que cal interpretar de forma orientativa els valors discriminants per la sospita de recidiva suggerits per les guies clíniques. A més, la biosíntesi de la molècula madura de Tg pot estar desregulada en les cèl·lules tumorals, presentant diferències en l'estructura de la Tg circulant. Aquests canvis poden conduir a una exposició o emmascarament d'epítops i per tant diferències en la immunoreactivitat de la Tg. És doncs convenient que els mesuraments de la concentració de Tg en el plasma en el seguiment d'un pacient amb CDT es realitzin sempre amb el mateix sistema de mesura i si és possible en el mateix laboratori (28). Si és imprescindible haver de canviar de sistema, és fonamental tenir de cada pacient en seguiment almenys un valor de la concentració de Tg realitzada pels 2 sistemes de mesura, l'habitual i el nou, abans de realitzar el canvi definitiu, i evidentment comunicar el canvi als metges sol·licitants. En cas d'obtenir valors discrepants és important poder esbrinar si els canvis en la concentració de Tg són deguts a canvis clínics del malalt o són conseqüència del canvi de sistema de mesura.

Des de l'any 2008 s'han publicat treballs en què es mesura la concentració de Tg mitjançant sistemes de mesura basats en la cromatografia líquida d'alta eficàcia acoblada a l'espectrometria de masses en tàndem (HPLC-MS/MS) (29). Actualment, aquests tipus de sistemes són els únics que no es veuen afectats per interferències degudes a anticossos contra la Tg. No obstant això, la seva capacitat de detecció sol ser més baixa que la dels sistemes de mesura basats en la immunoanàlisi disponibles i podria no detectar les recurrències de la malaltia, especialment en els ganglis limfàtics, la qual cosa disminueix la seva utilitat clínica. A més d'aquest problema, el mesurament de la concentració de Tg per sistemes basats en l'HPLC-MS/MS presenta altres aspectes encara no resolts, com l'elevada imprecisió, l'estandardització dels processos de digestió enzimàtica, l'intercanviabilitat entre sistemes, etc. Fins que no es simplifiquin els procediments i els reactius es difonguin més àmpliament, els sistemes de mesura basats en l'HPLC-MS/MS només estaran disponibles als grans laboratoris de referència (30).

4. Conclusió

La concentració de Tg en el plasma és un excel·lent "marcador tumoral", ja que la presència de valors detectables o en augment en pacients diagnosticats de CDT tiroidectomitzats, són altament indicatius d'una malaltia persistent o recurrent.

És aconsellable fer servir sistemes de mesura de segona generació per mesurar la concentració de Tg en el plasma en el seguiment del malalt amb CDT ("sensibilitat funcional" < 0,1 µg/L).

Els sistemes de mesura basats en la immunoanàlisi són susceptibles d'interferències per anticossos contra la Tg que provoquen una subestimació de la concentració de Tg.

Es pot considerar que la concentració d'anticossos contra la Tg en el plasma és un "marcador tumoral subrogat" en aquells casos en què els seus valors estiguin augmentats i existeixen valors de la concentració de tiroglobulina en el plasma per sota del límit de quantificació.

És més important avaluar la tendència dels valors de la concentració d'anticossos contra la Tg al llarg del temps que el valor absolut de la seva concentració. A causa de la vida mitjana dels anticossos contra la Tg, els canvis en la seva concentració s'han de valorar després d'un període d'almenys 6 mesos.

5. Bibliografia

- (1) Lope V, Pollán M, Pérez-Gómez B, Aragonés N, Ramis R, Gómez-Barroso D, *et al.* Municipal mortality due to thyroid cancer in Spain. *BMC Public Health* 2006;6:302.
- (2) Vaccarella S, Franceschi S, Bray F, Wild CP, Plummer M, Dal Maso L. Worldwide Thyroid-Cancer Epidemic? The Increasing Impact of Overdiagnosis. *N Engl J Med* 2016;375:614-7.
- (3) Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, *et al.* Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006;16:109-142.
- (4) Crippa S, Mazzucchelli L, Cibas ES, Ali SZ 2010 The Bethesda System for reporting thyroid fine-needle aspiration specimens. *Am J Clin Pathol* 2010;134:343-4.
- (5) Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick DS, Valcavi R, Hegedüs L, *et al.* AACE/AME/ETA Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: executive summary of recommendations. *Endocr Pract* 2010;16:468-75.
- (6) Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, *et al.* American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19:1167-214.
- (7) Gómez Saez, JM. Toma de posición en relación con el protocolo del tratamiento actual del nódulo y cáncer diferenciado de tiroides. *Endocrinol Nutr* 2010;57:370-5.
- (8) Sanchez Franco F, Gómez J, Lope Carvajal V, Pollán Santamaría M, Larrad Jiménez A, Sitges Serra A, *et al.* Cáncer de tiroides. *Endocr Nutr* 2005;52:1-50.
- (9) Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006;154:787-803.
- (10) Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, *et al.* 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016;26:1-133.
- (11) Kim BW, Yousman W, Wong WX, Cheng C, McAninch EA. Less is More: Comparing the 2015 and 2009 American Thyroid Association Guidelines for Thyroid Nodules and Cancer. *Thyroid* 2016;26:759-64.
- (12) Álvarez-García E. La tiroglobulina en el seguimiento del cáncer diferenciado de tiroides. A: Gómez Sáez JM. Cáncer de tiroides. Barcelona: Elsevier; 2014:201-17. [ISBN:9788490225028].
- (13) Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, Braverman LE, Pacini F, Wartofsky L, *et al.* 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;88:1433-41.
- (14) Spencer C, LoPresti J, Fatemi S. How sensitive (second-generation) thyroglobulin measurement is changing paradigms for monitoring patients with differentiated thyroid cancer, in the absence or presence of thyroglobulin autoantibodies. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014;21:394-404.
- (15) Groen AH, Klein Hesselink MS, Plukker JT, Sluiter WJ, van der Horst-Schrivers AN, Brouwers AH, *et al.* Additional value of a high sensitive thyroglobulin assay in the follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol* 2016. doi:10.1111/cen.13180.
- (16) 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. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:440-7.
- (17) Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M, Wang CC, Guttler RB, Singer PA, *et al.* Serum thyroglobulin autoantibodies: prevalence, influence on serum thyroglobulin measurement, and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1121-7.
- (18) Spencer CA, Bergoglio LM, Kazarosyan M, Fatemi S, LoPresti JS. Clinical impact of thyroglobulin (Tg) and Tg autoantibody method differences on the management of patients with differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5566-75.
- (19) Spencer C, Fatemi S. Thyroglobulin antibody (TgAb) methods - Strengths, pitfalls and clinical utility for monitoring TgAb-positive patients with differentiated thyroid cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013;27:701-12.
- (20) Giovanella L, Clark PM, Chiovato L, Duntas L, Elisei R, Feldt-Rasmussen U, *et al.* Thyroglobulin measurement using highly sensitive assays in patients with differentiated thyroid cancer: a clinical position paper. *Eur J Endocrinol* 2014;171:R33-46.
- (21) Verburg FA, Luster M, Cupini C, Chiovato L, Duntas L, Elisei R, *et al.* Implications of thyroglobulin antibody positivity in patients with differentiated thyroid cancer: a clinical position statement. *Thyroid* 2013;23:1211-25.
- (22) Feldt-Rasmussen U, Verburg FA, Luster M, Cupini C, Chiovato L, Duntas L, *et al.* Thyroglobulin autoantibodies as surrogate biomarkers in the management of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Curr Med Chem* 2014;21:3687-92.
- (23) Spencer C, Petrovic I, Fatemi S, LoPresti J. Serum thyroglobulin (Tg) monitoring of patients with differentiated thyroid cancer using sensitive (second-generation) immunometric assays can be disrupted by false-negative and false-positive serum thyroglobulin autoantibody misclassifications. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:4589-99.
- (24) Görges R, Maniecki M, Jentzen W, Sheu SN, Mann K, Bockisch A, *et al.* Development and clinical impact of thyroglobulin antibodies in patients with differentiated thyroid carcinoma during the first 3 years after thyroidectomy. *Eur J Endocrinol* 2005;153:49-55.
- (25) Spencer C, Fatemi S. Thyroglobulin antibody (TgAb) methods - Strengths, pitfalls and clinical utility for monitoring TgAb-positive patients with differentiated thyroid cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013;27:701-12.
- (26) Giovanella L, Clark PM, Chiovato L, Duntas L, Elisei R, Feldt-Rasmussen U, *et al.* Thyroglobulin measurement using highly sensitive assays in patients with differentiated thyroid cancer: a clinical position paper. *Eur J Endocrinol* 2014;171:R33-46.
- (27) Xavier AC, Maciel RM, Vieira JG, Dias-da-Silva MR, Martins JR. Insights into the posttranslational structural heterogeneity of thyroglobulin and its role in the development, diagnosis, and management of benign and malignant thyroid diseases. *Arch Endocrinol Metab* 2016;60:66-75.
- (28) Giovanella L, Feldt-Rasmussen U, Verburg FA, Grebe SK, Plebani M, Clark PM. Thyroglobulin measurement by highly

sensitive assays: focus on laboratory challenges. *Clin Chem Lab Med* 2015;53:1301-14.

- (29) Hoofnagle AN, Becker JO, Wener MH, Heinecke JW. Quantification of thyroglobulin, a low-abundance serum protein, by immunoaffinity peptide enrichment and tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 2008;54:1796–804.

- (30) Hoofnagle AN, Roth MY. Clinical review: improving the measurement of serum thyroglobulin with mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1343-52.