

MEDICIÓN RUTINARIA DE CALCITONINA SÉRICA EN NÓDULOS TIROIDEOS

MARÍA E. STORANI¹, SILVANA T. BOSTICO², FABIANA A. SUBIES¹, MAGDALENA MUSICH², ADRIANA ONETO³¹Hospital Central de San Isidro. Dr. Melchor Ángel Posse, ²Grupo Médico Libertador, Acassuso,³Tomografía Computada Buenos Aires (TCBA), Buenos Aires, Argentina

Resumen Existe mucha controversia sobre los beneficios de la medición de la calcitonina sérica (CT) durante la evaluación inicial de pacientes con nódulos tiroideos. El objetivo del estudio fue evaluar la identificación temprana del carcinoma medular de tiroides (CMT) a través de la medición rutinaria de CT sérica en una cohorte de Buenos Aires, Argentina. Se estudiaron consecutivamente a los pacientes con enfermedad nodular de la tiroides (n=1017). La CT se midió por quimioluminiscencia (valor normal: hasta 18 pg/ml en hombres y 12 pg/ml en mujeres). En dos pacientes, la hipercalcitoninemia se confirmó en mediciones repetidas. La aspiración con aguja fina con medición de CT en el líquido obtenido identificó la presencia del CMT. El estudio genético fue positivo en uno (mutación exón 14, Val804Met, CMT familiar). El otro presentó un polimorfismo (heterocigoto exón 13 L769L - heterocigoto exón 15 S904S). En ambos casos, la CT se normalizó 3 meses después de la cirugía y se mantuvo en valores normales después de 6 años de seguimiento. La medición rutinaria de la CT en nódulos tiroideos fue útil para detectar dos casos de CMT, uno de ellos esporádico y el otro familiar en la cohorte seguida. La prevalencia de CMT fue de 0.2%.

Palabras clave: carcinoma medular de tiroides, calcitonina, pronóstico, Argentina

Abstract *Routine serum calcitonin measurement in thyroid nodules.* There is much controversy about the benefits of the use of serum calcitonin (CT) in the initial evaluation of patients with thyroid nodules. The objective of the study was to early identify medullary thyroid carcinoma (MTC) through the routine measurement of CT in thyroid nodular pathology in a large cohort of patients from Buenos Aires, Argentina. Consecutive patients with nodular thyroid disease (n=1017) were studied. CT was measured by chemiluminescence, normal value: up to 18 pg/ml in men and 12 pg/ml in women. In two patients, hypercalcitoninemia was confirmed in repeated measurements. Fine needle aspiration with CT measurement in the needle wash fluid identified MTC in nodules with cytology abnormalities. The genetic study was positive in one patient (mutation exon 14, Val804Met, MTC familiar). The other presented a polymorphism (exon 13 L769L heterozygous - exon 15 S904S heterozygous). In both cases, CT was normalized 3 months after surgery and remained normal after 6 years of follow-up. The routine measurement of CT in thyroid nodular pathology was useful to detect two cases of MTC, one of them sporadic and the other familiar in this cohort. The prevalence of MTC was 0.2%.

Key words: medullary thyroid carcinoma, calcitonin, prognosis, Argentina

El carcinoma medular de tiroides (CMT) se origina en las células parafoliculares, las cuales producen calcitonina. Se ha descrito que la frecuencia del CMT en los pacientes con nódulos tiroideos varía de 0.3 a 1.3%¹⁻⁴. Representan del 4 al 10% de los tumores malignos de tiroides siendo el 75% esporádicos y el 25% hereditarios⁵.

La tasa de supervivencia a los 10 años en personas con CMT oscila entre el 40 y el 75%^{6,7}, siendo el CMT responsable del 13.4% de las muertes relacionadas con el cáncer de tiroides⁸. El diagnóstico precoz y un tratamiento quirúrgico inicial adecuado son esenciales para la curación de la enfermedad⁴.

Aunque la concentración de calcitonina (CT) en plasma es un marcador sensible y específico que se considera superior a la citología en la detección del CMT, su medición de rutina es controversial. El consenso europeo para el tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides recomienda la medición de CT en la evaluación inicial de los nódulos tiroideos, considerando que ayuda a detectar el CMT insospechado con una frecuencia de 1/200-300 nódulos tiroideos⁹. Por su parte, la *American Thyroid Association* no se ha pronunciado a favor ni en contra de la medición de la CT debido a problemas no resueltos con respecto a la especificidad, la sensibilidad y la relación costo/beneficio de su uso.

El consenso argentino de cáncer diferenciado de tiroides sugiere determinar CT en todos los pacientes que van a ser sometidos a cirugía por nódulos tiroideos y fundamentalmente en aquellos casos de categorías citológicas III, IV y V de Bethesda. Sin embargo, la de-

Recibido: 11-XII-2018

Aceptado: 30-IV-2019

Dirección postal: María E. Storani, Av. del Libertador 15328, 1640 Acassuso, Pcia. de Buenos Aires, Argentina
e-mail: mestorani@fibertel.com.ar

terminación rutinaria de la CT, aún es tema de debate y se necesita más evidencia para sugerir su uso en nuestra práctica clínica¹⁰.

El objetivo del estudio fue evaluar la identificación temprana del CMT a través de la medición rutinaria de CT sérica en una cohorte de pacientes de Buenos Aires, Argentina.

Materiales y métodos

Se incluyeron un total de 1017 pacientes mayores de 18 años que fueron diagnosticados consecutivamente con nódulos tiroideos entre el 1 de enero de 2009 y el 30 de junio de 2017, seguidos en el servicio de Endocrinología y Metabolismo del Hospital Central de San Isidro Dr. Melchor Ángel Posse, Buenos Aires, Argentina.

Se obtuvo la aprobación del Comité de Ética de la institución y los pacientes incluidos en el estudio brindaron su consentimiento informado.

Aquellos con antecedentes familiares o personales de CMT, insuficiencia renal crónica (IRC) y medicados con inhibidores de la bomba de protones, se excluyeron del estudio. La evaluación de los pacientes con nódulos tiroideos se realizó con examen clínico, ecografía tiroidea, dosaje de TSH, T4L o total, anticuerpos antiperoxidasa y calcitonina (por electroquimioluminiscencia, EQL, VN: hasta 12 pg/ml en la mujer y 18 pg/ml en varón). La CT sérica fue medida utilizando un ensayo inmunométrico de fase sólida, enzimático de doble sitio, quimioluminiscente (IMMULITE 2000) con una sensibilidad analítica de 2 pg/ml y un rango de 2-2000 pg/ml.

En casos seleccionados se realizó Doppler color de los nódulos tiroideos y centellograma con Iodo 131.

La punción-aspiración con aguja fina (PAAF) se realizó de acuerdo con metodologías estándar en nódulos de más de 1 cm o en nódulos más pequeños solo cuando se encontraron

aspectos sospechosos en la ecografía cervical¹¹. A los pacientes con hipercalcitoninemia también se les realizó PAAF con medición de calcitonina en el lavado con aguja antes de la intervención quirúrgica.

El diagnóstico de CMT se confirmó mediante los hallazgos histológicos típicos (células tumorales dispuestas en patrones de crecimiento trabecular, insular o similar a una lámina) e inmunohistoquímicos (células positivas para CT y cromogranina y negativos para tiroglobulina).

Se investigaron las mutaciones de la línea germinal del protooncogén RET en todos los casos con confirmación histológica e inmunohistoquímica de CMT mediante el análisis de los exones 8, 10, 11, 13, 14, 15 y 16 de este gen en el cromosoma 10¹².

La muestra de tiroidectomía enviada se tiñó con hematoxilina y eosina y se realizó inmunomarcación.

Los datos de variables continuas fueron expresados como media y desvío estandar.

Resultados

Se evaluaron un total de 1017 pacientes, con una edad media de 56 ± 10 años (rango de 18 a 88 años), 891 mujeres (87.5%) y 126 hombres (12.5%). La relación hombre/mujer fue de 7/1. El 56.7% tenía un bocio multinodular. El tamaño nodular fue > 20 mm en el 20%, de 10 a 20 mm en el 41.5% y < 10 mm en el 38.5%. El 62% de los pacientes incluidos eran eutiroideos, el 34.6% hipotiroideos y el 2.4% hipertiroideos. El anticuerpo ATPO fue positivo en el 31% de los casos. El resto de las variables demográficas y clínicas se muestran en la Tabla 1.

Se detectaron cuatro pacientes con hipercalcitoninemia (0.4%). Se realizó una segunda medición de CT, resultando normal en dos y elevada en otros dos.

TABLA 1.– Variables demográficas y clínicas de los pacientes incluidos y valores de calcitonina sérica con hipercalcitoninemia

Variable	n = 1017		
Edad media, años (\pm DS)	56 \pm 10		
Mujeres, n (%)	891 (87.5)		
Bocio multinodular, n (%)	577 (56.7)		
Hipotiroidismo, n (%)	351 (34.6)		
Hipertiroidismo, n (%)	24 (2.4)		
ATPO, n (%)	315 (31)		
Pacientes con hipercalcitoninemia	4 (0.4%)		
n	Género	1° dosaje de CT pg/ml	2° dosaje de CT pg/ml
1	Mujer	61.6	56.2
2	Hombre	981	1352
3	Mujer	46	< 2
4	Hombre	15	< 2

CT: calcitonina; DS: desvío estandar; ATPO: anticuerpo antitiroperoxidasa

Consideramos que hubo un error en la metodología de la medición de CT sérica en el primer dosaje de los dos falsos positivos. La PAAF en estos 4, fue negativa en los dos que normalizaron los niveles de CT, mientras que fue positiva para CMT en aquellos con elevación persistente de los niveles de CT. En estos pacientes se realizó CT-PAFF, siendo elevada en ambos. El diagnóstico en estos dos se confirmó mediante estudio histológico e inmunohistoquímico. El estudio genético fue positivo en uno (mutación exón 14, Val804Met, MTC familiar). El otro presentó un polimorfismo (heterocigoto exón 13 L769L - heterocigoto exón 15 S904S). En ambos casos, la calcitonina se normalizó tres meses después de la cirugía y se mantuvo normal después de 6 años de seguimiento (Tabla 2). La prevalencia de CMT en la población de estudio fue del 0.2%.

Discusión

La medición de rutina de CT en 1017 pacientes con nódulos tiroideos durante un período de 8 años identificó en dos CMT sin que hubiera sospechas clínicas previas. En esos dos, el denominador común fue la elevación persistente de CT. La hipercalcitoninemia encontrada en estos dos pacientes llevó a la PAAF con medición de calcitonina en lavado de aguja (CT-PAAF), que confirmaron el diagnóstico de CMT junto con los hallazgos histopatológicos. Durante el período de estudio, encontramos una prevalencia de CMT del 0.2%. Nuestros hallazgos están en línea con estudios previos. Elisei y col. describieron una prevalencia de CMT de un 0.4% mediante la exploración por CT rutinaria (44 pacientes de 10 864). En ese estudio, la CT plasmática elevada

TABLA 2.- Resultados demográficos, clínicos y bioquímicos de pacientes con carcinoma medular de tiroides confirmado

	Paciente 1	Paciente 2
Género	Mujer	Hombre
Tamaño nodular y características	Nódulo, 13 mm	Multinodular, > 20 mm
CT pg/ml	61.6	981
	56.2	1352
CEA (4ng/ml)	1.5	12.6
PAAF	Bocio coloide, sospecha de CMT	Hallazgo de CMT
CT-PAFF pg/ml	1826	320 874
Cirugía realizada	Tiroidectomía total y disección del compartimento central	Tiroidectomía total y disección de los compartimentos central y laterales.
Hallazgos histológicos	CMT (0.8 mm) Cromogranina + Tiroglobulina -	CMT (22 mm) Calcitonina + Citoqueratina + CEA + Sinaptofisina + Cromogranina + TTF-1 + Tiroglobulina -
TNM	T1N0M0 E I	T2N1aM0 E III
Test genético	Mutación del exón 14, Val 804 Met (CMTF) Polimorfismo del exón 15 Ser 904 ser	Polimorfismo del exón 13 L769L hetero exón 15 S904Shetero
CT post cirugía	< 2	< 2

CMT: carcinoma medular de tiroides; CT: calcitonina; PAAF: Punción aspiración con aguja fina; CT-PAFF: calcitonina en líquido de punción; CEA: Antígeno carcinoembrionario; TNM: Sistema de estadificación; CMTF: Carcinoma medular de tiroides

TABLA 3.— Sensibilidad informada de la punción-aspiración con aguja fina en el diagnóstico del carcinoma medular de tiroides

Serie	Número de pacientes	Sensibilidad %
Pacini 2006 ⁹	13	15.3
Califano 2013 ¹³	104	39
Elisei 2004 ³	44	45
Bugalho 2005 ¹⁴	67	63
Chang 2005 ¹⁷	34	82.4

tuvo una mayor sensibilidad y especificidad diagnósticas en comparación con la PAAF y permitió el diagnóstico de CMT en una etapa más temprana³. Los autores concluyeron que el CMT no es un hallazgo infrecuente entre los pacientes con nódulos tiroideos (casi 1 de cada 250) y que el cribado de los nódulos tiroideos mediante la CT en suero permite el diagnóstico y el tratamiento del CMT en una etapa más temprana, lo que resulta en una mayor supervivencia³. En otro estudio, Constante y col., en 5817 pacientes, identificaron 15 casos de CMT¹. Los autores informaron valores predictivos positivos para los niveles basales de CT en el diagnóstico preoperatorio de CMT de 23.1% para valores mayores o iguales a 20 pg/ml, 100% para valores mayores de 100 pg/m, 25% para niveles mayores o iguales 50 y menores de 100 pg/ml; y 8.3% para valores mayores o iguales a 20 y menores de 50 pg/ml. Los autores concluyeron que la medición en suero de CT en nódulos tiroideos es una prueba altamente sensible para el diagnóstico temprano de CMT¹.

Como se ve en la Tabla 3, la sensibilidad de la PAAF según diferentes series varía entre el 15 y el 80%^{3, 6, 13, 14, 17}. En la serie comunicada en Argentina sobre 219 pacientes con CMT familiar y esporádico, la sensibilidad informada fue del 39%¹³. Bugalho y col. describieron una sensibilidad para la PAAF del 63% en comparación con la sensibilidad del 98% de la CT sérica¹⁴. Trimboli y col. observaron que la sensibilidad de la citología era del 58%, la medición de CT sérica del 97% y del 100% con la medición de CT-PAFF. Por lo tanto, la PAFF tiene baja sensibilidad y no es concluyente en el momento del diagnóstico. En cambio, si se agrega la medición de CT sérica y CT-PAFF, la sensibilidad mejora, como lo demuestra el trabajo de Trimboli¹⁵.

Con respecto al costo-beneficio de solicitar rutinariamente CT sérica, el trabajo de Cheung y col. concluyó que sería beneficioso medirlo, ya que esto puede detectar la enfermedad en estadios más tempranos y que el costo es comparable a otros exámenes de detección como la determinación de TSH, la mamografía y la colonoscopia¹⁶.

En conclusión, la medición rutinaria de la CT en nódulos tiroideos fue útil para detectar dos casos de CMT,

uno de ellos esporádico y el otro familiar en esta cohorte de pacientes (prevalencia 0.2%).

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Costante G, Meringolo D, Durante C, et al. Predictive value of serum calcitonin levels for preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma in a cohort of 5817 consecutive patients with thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 450-5.
2. Vierhapper H, Niederle B, Bieglmayer C, Kaserer K, Baumgartner-Parzer S. Early diagnosis and curative therapy of medullary thyroid carcinoma by routine measurement of serum calcitonin in patients with thyroid disorders. *Thyroid* 2005; 15: 1267-72.
3. Elisei R, Bottici V, Luchetti F, et al. Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 163-8.
4. Wells SA, Jr., Baylin SB, Leight GS, Dale JK, Dilley WG, Farndon JR. The importance of early diagnosis in patients with hereditary medullary thyroid carcinoma. *Ann Surg* 1982; 195: 595-9.
5. Niccoli P, Wion-Barbot N, Caron P, et al. Interest of routine measurement of serum calcitonin: study in a large series of thyroidectomized patients. The French Medullary Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 338-41.
6. Gharib H, McConahey WM, Tieggs RD, et al. Medullary thyroid carcinoma: clinicopathologic features and long-term follow-up of 65 patients treated during 1946 through 1970. *Mayo Clin Proc* 1992; 67: 934-40.
7. American Thyroid Association Guidelines Task Force, Kloos RT, Eng C, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid* 2009; 19: 565-612.
8. Roman S, Lin R, Sosa JA. Prognosis of medullary thyroid carcinoma: demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1252 cases. *Cancer* 2006; 107: 2134-42.
9. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 787-803.
10. Pitoia F, Califano I, Vázquez A, et al. Consenso intersocietario sobre tratamiento y seguimiento de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides (Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo (SAEM), Asociación Argentina de Cirugía de Cabeza y Cuello (AACCyC), Asociación Argentina de Biología y Medicina Nuclear (AABYMN). *Rev Argent Endocrinol Metab* 2014; 52: 85-118.
11. Scheuba C, Kaserer K, Bieglmayer C, et al. Medullary thyroid microcarcinoma recommendations for treatment - a single-center experience. *Surgery* 2007; 142: 1003-10; discussion 10 e1-3.
12. Ahmed SR, Ball DW. Clinical review. Incidentally discovered medullary thyroid cancer: diagnostic strategies and treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1237-45.
13. Califano I, Deutsch S, Castro Jozami L, et al. Carcinoma medular de tiroides: estudio multicéntrico. presentación y evolución en 219 pacientes. *Rev Argent Endocrinol Metab* 2013; 50: 63-70.

14. Bugalho MJ, Santos JR, Sobrinho L. Preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma: fine needle aspiration cytology as compared with serum calcitonin measurement. *J Surg Oncol* 2005; 91: 56-60.
15. Trimboli P, Cremonini N, Ceriani L, et al. Calcitonin measurement in aspiration needle washout fluids has higher sensitivity than cytology in detecting medullary thyroid cancer: a retrospective multicentre study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014; 80: 135-40.
16. Cheung K, Roman SA, Wang TS, Walker HD, Sosa JA. Calcitonin measurement in the evaluation of thyroid nodules in the United States: a cost-effectiveness and decision analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2173-80.
17. Chang TC, Wu SL, Hsiao YL. Medullary thyroid carcinoma: pitfalls in diagnosis by fine needle aspiration cytology and relationship of cytomorphology to RET proto-oncogene mutations. *Acta Cytol* 2005; 49: 477-82.

- - - -

Advances in imaging technology have altered the status of doing. Scans provide undreamt of detail without the need for clinical examination, and physical contact no longer seems necessary for accurate diagnosis. Yet this is to overlook the communicative role of physicality, the care we convey through expert touch, or the indifference that is shown by its absence. If we are to communicate effectively as clinicians, we need to be comfortable with doing.

Los progresos en la tecnología de las imágenes han alterado el status del hacer. Los escáneres proveen de un inimaginable detalle sin la necesidad del examen clínico y el contacto físico ya no parece ser necesario para un diagnóstico preciso. Pero esto es pasar por alto el papel de la comunicación física, el interés que transmitimos a través del tacto experto, y la indiferencia que se muestra con su ausencia. Si nos debemos comunicar efectivamente como clínicos necesitamos sentirnos cómodos con el hacer.

Roger Kneebone*

The vanishing art of doing. Practical skills are becoming marginalized. *BMJ* 2019;364:k5326 doi: 10.1136/bmj.k5326; 3-1-2019.

*Professor of surgical education and science. Imperial College London, UK