

Gradu Amaierako Lana

Medikuntza Gradua

Tiroglobulina mailen neurketak serumean pre- ablazioan: metastasirako arriskua tiroideko kartzinoman

Egilea /Autor:

Eder Arruti

Zuzendaria / Director/a:

Aitor de la Quintana Basarrate

© 2021, Eder Arruti Onaindia

AURKIBIDEA:

1. SARRERA	1
1.1. TIROIDE GURUINA	1
1.2. TIROGLOBULINA	1
1.3. TIROIDEKO MINBIZIAK	2
1.4. TIROIDEKO KARTZINOMA PAPILARRA	3
1.5. ESTADIATZEKO SISTEMA	4
1.6. TRATAMENDU KIRURGIKO A	7
1.7. ABLAZIOA	9
1.8. HIPOTESIA	10
2.MATERIAL ETA METODOAK	11
2.1. PAZIENTEEN AUKERAKETA	11
2.2. PAZIENTEAK SAILKATZEKO IRIZPIDEAK	12
2.3. ABLAZIOA I¹³¹ ERABILIZ ETA ONDORENGO JARRAIPENA	13
2.4. DEFINIZIOAK	13
2.5. ANALISI ESTADISTIKOAK	14
3.EMAITZAK	14
3.1. PAZIENTEEN EZAUGARRIAK	14
3.2. BI TALDEEN ARTEKO DESBERDINTASUNAK	16
3.3. BI TALDEEN ARTEKO BERRAGERPEN MOTAK	18
3.4. LINFADENEKTOMIA ZENTRALA	19
4. EZTABAIDA	20
5. ONDORIOAK	25
6. BIBLIOGRAFIA	26

1. SARRERA

Azken hamarkadetan, gizakian detektatu den minbizi kopurua asko igo da. Horien artean, tiroideko minbiziaren intzidentziak igoera azkarra izan du, eta endokrinoko gaixotasun gaiztoen artean motarik ohikoena da (1,3). Tiroide guruinean sortzen diren minbizi hauek zelula jatorriaren arabera sailka daitezke, diferentziatua izanik %90eko kasuetan aurkituko den minbizi mota (3,4). Minbizi horien kopuru igoeraren arrazoi nagusia, teknika erradiologikoen eta analitikoen aurrerakuntza izan da, minbizi horiek lehenago detektatzea ekarri baitu. Hala ere, intzidentziaren igoera hori eman bada ere, heriotza tasa egonkor mantendu da, baina, aldi berean, berragerpenen kopurua ere igo dela ikusi da (3,4,6). Arrazoi horregatik, tratamenduaren ondoren jarraipen estu bat egitea derrigorrezkoa da.

1.1.TIROIDE GURUINA

Tiroidea endokrino sisteman parte hartzen duen guruina da eta lepoan aurkitzen da, tiroide kartilagoaren gainean. Bi lobuluk osatzen dute istmoaren bitartez lotuak, eta kapsula fin batek inguratzen du. Histologikoki, folikulu tiroideoz osatzen da eta bertan koloidea betetzen duten zelula folikularrak daude. Estroman, folikuluen artean, zelula parafolikularrak aurkitzen dira, kaltzitonina (hormona hipokaltzemiantea) ekoizteaz arduratzen direnak, alegia.

1.2.TIROGLOBULINA

Guruin hau tetrayodotironina (tiroxina edo T4) eta triyodotironina (T3) ekoizteaz, metatzeaz eta jariatzeaz arduratzen da. Hormona horiek tiroglobulina (Tg) deitzen den proteina baten bitartez sintetizatzen dira, iodoa erabiltzen duen prozesu baten bidez. Beraz, esan daiteke, iodoa dela prozesu hori mugatzen duena. Iodoa digestio sisteman xurgatzen da ioduro eran, ondoren odolera pasatzeko. Horren ostean, ioduroa zelula folikularretara garraiatzen da NIS deitzen den garraiatzaile baten bitartez. Gero, koloidera pasatzen da bertan dauden entzima batzuen bitartez

oxidatua izateko (peroxidasa) eta ioduro idonioan bihurtzeko helburuz, hori baita bere forma errektiboa. Jarraian, idonio errektibo hori tiroglobulinarekin lotzen da, eta ondorioz tiroglobulina iodatua sortzen da eta koloidera isurtzen da.

Tiroglobulina, antzekoak diren bi azpi-unitatez osatutako glukoproteina da, 660 kDa-ko pisu molekularra eta 500 aminoazidoz osatua, horietatik 134 tirosinak izanik. Tirozitoetan ekoizten da eta bertatik koloidera jariatzen da. Hormona tiroideoak tiroglobulina molekularren barnean ekoizten dira, hauen barnean dauden tirosinak sintesi prozesuan parte hartzen duelarik.

Beraz, hormona tiroideoak beharrezkoak direnean, proteasa/lisosoma batzuk aktibatzen dira eta koloidea zatitzen dute. Horrela, koloidean tirocina (TGtik datozen aminoazidoak), konposatu biologikoak eta monoiodotirosina (MIT) eta diiodotirosina (DIT) aurkituko dira. Azken hauek ez dute aktibitate metabolikorik betetzen. Horregatik, elkarren artean akoplatzen dira T4 (DIT + DIT) eta T3 (DIT+ MIT) sortzeko, horiek guztiak tiroglobulinari lotuak daudelarik. Horrela, hormona tiroideoak beharrezkoak direnean, zelula folikularrek tiroglobulina jasotzen dute eta fagolisosoma batzuen bitartez hauei loturik dauden T4, T3, DIT eta MIT askatzen dira, lehen biak beraien funtzioa betetzeko eta azken biak berriz ere erabiliak izateko. Horren guztiaren erregulazioaz hipofisiak jariatzen duen TSHa arduratzen da.

1.3.TIROIDEKO MINBIZIAK

Tiroide guruin horren barnean gertatzen diren prozesuak hain konplexuak izanik eta parte-hartzen duten zelulak hainbeste izanik, guruin horretan, mota desberdinetako minbiziak agertzea ez da arraroa. Horregatik, tiroidearen barnean agertzen diren minbizi desberdin hauek zelula jatorriaren arabera sailkatzen dira:

- Eitelio folikularretik eratorriak: % 90-95 izango dira. Diferentziazio mailaren arabera bi taldetan sailkatzen dira:
 - Tiroideko Kartzinoma Diferentziatua edo Desberdindua (% 90-95):
 - Papilarra % 80
 - Folikularra % 15
 - Hurthle Kartzinoma % 5

- Indiferentziatuak (desberdindu gabeak), askoz ere urriagoak dira:
 - Kartzinoma anaplasikoa (% 1)
 - Kartzinoma gutxi diferentziatua (% 2)
- C zeluletatik eratorria (parafolikularrak):
 - Kartzinoma medularra: tiroide minbizien % 5-10 izango da.
- Besteak:
 - Linfoma primarioa (B zeluletatik eratorria), oso arraroak.
 - Metastasiak

1.4.TIROIDEN KARTZINOMA PAPILARRA

Tiroideko kartzinoma papilarrak (TKP) tiroideko minbizi diferentziatuen (CDT) artean ohikoenak dira, % 80 inguru (2,5). Horien intzidentzia azken 25 urteetan bikoiztu egin da (5), eta aurkezteko bi adin tarte nagusi ditu: 30-40 urte eta 60-70 urte, alegia. Gaixotasuna agertzen den adina oso garrantzitsua da, izan ere zenbat eta gazteagoa izan orduan eta pronostiko hobea izango dute. Hala ere, tiroidean eman daitezkeen minbizien artean pronostikorik onena duen minbizia bada ere (5), errekurrentzia loko-erregionalak eta metastasiak gero eta gehiago agertzen ari dira (2,4,5). Hori gertatzen da, inbasio linfatikorako joera handia duelako (% 80) eta horrez gain, hezur eta biriketetan ere metastasiak emateko joera duelako (% 15). Hori horrela bada ere, nodulu linfatikoetan agertzen diren metastasiek ez dute biziraupenean eraginik, baina hauek sortzen dituzten konplikazioek bai, alegia (5).

Kartzinoma papilarra identifikatzeko zitologiara jo beharko da. Bertan, formazio papilarra duten epitelio taldeak, nukleo handi eta hutsak (Orphan Annie's eyes) eta Psamoma gorputzak (% 50etan eta ia patognomonikoak dira) agertuko dira ezaugarri bezala. Horretaz gain, tiroideko hormonak ekoizteko gaitasuna mantentzen ohi du eta horiek sortzeko iodoa behar denez, % 80k iodoa biltzen dute. Azken horrek, garrantzia handia dauka tratamendua ezartzerako orduan, iodo erradioaktiboa erabil daitekeelako.

1.5.ESTADIATZEKO SISTEMA

Minbizi mota hauek estadio desberdinetan zehazten dira eta horretarako erabiltzen den sistema, TNM deitzen da (2). Sistema horrek, minbiziak dituen ezaugarri anatomo-patologikoak erabiliz, minbiziak duen tamaina eta hedapena aztertzen ditu, eta estadio konkretu bat zehazten du. Horrela, minbiziak izango duen larritasun eta pronostikoa jakingo da eta tratamendurako aukerarik onena ezar daiteke. Hortaz, estadio horiek emateko hiru balore hauek erabiltzen ditu:

- T letrak, tumoreak duen tamaina eta inguruko egituren inbasioa gertatu den adierazten du.
 - T0: minbiziaren daturik ez.
 - Tx: minbizia ezin izan da ebaluatua izan
 - T1: ≤ 2 cm-ko minbiziak, tiroidera mugatuak.
 - T1a: minbiziak ≤ 1 cm badu
 - T1b: 1-2 cm artean badago
 - T2: > 2 eta ≤ 4 cm bitarteko minbiziak, tiroidera mugatuak
 - T3: tiroidera mugatutako > 4 cm-ko minbizia edota tiroidetik kanpoko hedadura minimoa badauka.
 - T4a: tiroideko kapsulatik haratagoko inbasioa eta inguruko egitura hauek inbaditzen baditu: laringea, trakea, hestegorria edo errekkurrente nerbioa.
 - T4b: faszia parabertebrala edo mediastinoko hodiak edo karotida arteria infiltratzen badu.
- N letrak, minbizia inguruan dauden gongoil linfatikoetara iritsi den adierazten du.
 - N0: ez dago metastasi daturik gongoil linfatikoetan.
 - Nx: Ez da ebaluatu edo ezin izan da ebaluatu.
 - N1a: gongoil linfatiko pretrakealetara edo paratrakealetara iritsi bada
 - N1b: Maila zerbikaleko edo mediastino goiko gongoiletara iritsi badira, aldebakarrekkoa, aldebikoa edota kontralateralki.

- M letrak, minbizia gorputzeko beste toki batzuetara zabaldu baden adierazten du.
 - M0: Metastasirik ez
 - M1: gorputzeko beste ataletara hedatu denean

TNM sistema horrek ematen duen informazioa oinarriztat hartuz, pazienteak estadio desberdinetan sailkatzen dira, eta honek izango duen mortalitateari buruzko informazioa ematen du. Estadifikazio sistema hau OMSek, UUIK-k (Unión Internacional contra el cáncer) eta AJCC-k (American Joint Comitee on Cancer) adostutako sistema bat da eta horren arabera pazienteak honela sailkatzen dira:

- < 45 urte:
 - Estadio I: Edozein T, edozein N, M0
 - Estadio II: Edozein T, edozein N, M1
- ≥ 45 urte:
 - Estadio I: T1 N0 M0
 - Estadio II: T2 N0 M0
 - Estadio III: T3 N0 M0 edo T 1-3, N1a, M0
 - Estadio IVA: T1-3, N1b, M0 edo T4a, edozein N, M0
 - Estadio IVB: T4b, edozein N, M0
 - Estadio IVC: edozein T, edozein N, M1

Estadiatzeko sistema horrek informazio asko ematen duen arren, tiroideko kartzinoma papilarrak berragertzeko daukan arriskuari buruz ez du ezer esaten. Beraz, berragertze edota errekuertzia hauetarako ATAk (American Thyroid Associationek) sailkapen bat egiten du daukaten berragertzearen arrisku mailaren arabera. Horrela, pazienteak arrisku txikikoak, bitartekoak edo handikoak bezala sailkatzen ditu. Horretarako erabiltzen dituen irizpideak hauek dira, ATA 2015aren arabera (7):

- Arrisku txikikoak (irizpide guztiak bete behar dituzte):
 - Metastasi lokal edo distantziakorik ez izatea
 - Makroskopikoki aurkitzen den tumore guztia erauzia izatea
 - Tiroidearen inguruan aurkitzen den ehunen edota egitura loko-erregionalen inbasio tumoralik ez egotea
 - Radioiodoa ematerakoan, foko metastasikorik ez aurkitzea tiroidetik kanpo.
 - Inbasio baskularrik ez izatea
 - N0 klinikoa edo <5 mikrometastasi patologikoak, N1 (<0,2cm)
 - Mikrokartzinoma papilarra, intratiroidea, foko bakarrekoa edo foko anitza, BRAF V600E mutazioa barne (ezagutzen bada)
- Bitarteko arriskukoak (irizpide batekin nahikoa):
 - Tiroidearen inguruko ehun peritiroideoaren inbasio mikroskopikoa izatea
 - Radioiodoa ematerakoan, iodoa jasotzen duten foko metastasikoak aurkitzea lepo mailan
 - Inbasio baskularra izatea
 - N1 klinikoa edota N1 patologikoa >5, gongoil linfatiko guztiak kaltetuta izanik, baina < 3 cm izanda
 - Mikrokartzinoma papilar foko-anitza tiroidetik kanpo zabalduta eta BRAF V600E mutaturia izanik (ezagutzen bada)
- Arrisku handikoak (irizpide batekin nahikoa):
 - Tiroidearen inguruko ehun peritiroideoaren inbasio makroskopikoa izatea (tumorearen hedapen extratiroideo garrantzitsua)
 - Tumorearen erauzketa ez-oso izatea
 - Distantzian aurkitzen diren metastasiak izatea
 - Operatu ondoren odolean neurtutako tiroglobulina (Tg) mailek metastasiak daudela adieraztea
 - N1 patologikoa izatean, > 3 cm dituen gongoil linfatiko batekin

- Inbasio baskular hedatua izatea, 4 foko baskular edo gehiago izanda

Sistema hau atera ostean, Europear Kontsentsuak (ETA) eta *Sociedad Latinoamericana de Tiroides*-ek (LATS) beraien proposamena atera zuten eta horretan pazienteak honela sailkatzen dira (7):

- Arrisku oso baxukoak: T1 (< 1 cm), N0M0, foko bakarrekoak edo intratiroideoak izatea eta kapsulatik baino haratago hedapenik ez izatea, adina edozein izanda ere.
- Arrisku baxukoak: T1N0M0 edota T2N0M0 edota T1N0M0 multifokala izatea, adina edozein izanda ere.
- Arrisku handikoak: T3, T4 edota edozein T, N1M1, adina edozein izanda.

ETA/LATS (europarra eta latinoamerikanoa) sisteman erabilitako arrisku oso baxukoak eta baxukoak, ATA (amerikanoa) sisteman arrisku baxuko bezala sailkatzen dira. Ostera, sistema europarrean arrisku altukoak bezala sailkatzen direnak, bitarteko eta arrisku altuko bezala sailkatzen dira amerikarrean (8,9). Lan honetan sistema europarra erabili bada ere, taldeak izendatzerako orduan, amerikarrak egindako talde bereizketa erabili da. Hortaz, arrisku oso baxukoak baxu bezala izendatu dira eta arrisku baxukoak berriz bitarteko bezala.

1.6. TRATAMENDU KIRURGIKOA

Tiroideko gaixotasun horren tratamendurako hainbat aukera erabiltzen dira. Horien artean, tiroidektomia osoa (guruin osoaren erauzketa) edota hemitiroidektomia egitea. Tiroidektomia osoaren ostean, hondarren bat gelditu bada edota metastasiren bat badagoen ablazioa egiten da iodo ¹³¹I bitartez (¹³¹I). Behin tiroidea kenduta, hormona tiroideoen dosi altuak ematen dira TSH mailak murrizteko (suprimitzeko), horrela, geldi daitezkeen tumore hondarrak haztea eta minbiziaren berragertzea oztopatzen baita.

Minbizi mota honetan beraz, oinarrizkoa da kirurgia egitea eta horretarako teknika desberdinak daude. Gehien erabiltzen dena tiroidektomia osoa da, abantaila gehien erakusten duena baita, baina tumore txikietan (< 1 cm), tiroidetik kanpo hedapenik ez dagoenean eta tiroidearen beste aldean lesio susmagarririk aurkitzen ez denean, onartuta dago hemitiroidektomia (tiroide erdia erauzte) egitea ere.

Lehen aipatu den bezala, kartzinoma papilarrak inbasio linfatikorako joera handia du. Hori horrela bada ere, gaur egun kontraesan handiak daude linfadenektomia profilaktikoaren (gongoil linfatikoen erauzketa adenopatia susmagarriak antzeman gabe) erabileran, adituak ez datozelako bat irizpideak ezartzerako orduan. Horregatik, garrantzitsua da linfadenektomia motak bereizteak eta bakoitza noiz erabiltzen den jakitea:

- Lepoko erdiguneko linfadenektomia:
 - Minbizia tiroidearen inguruko gongoiletara hedatu denean eta hauen klinika edo proba erradiologikoa badago, lepoko erdiguneko linfadenektomia terapeutikoa egin behar da.
 - Minbizia lepo alboko gongoiletara hedatu denaren susmo kliniko edota erradiologikoa badago, lepoko erdiguneko linfadenektomia ere egin behar da.
 - Lepoko erdiguneko linfadenektomia profilaktikoa ez da kasu guztietan derrigorrez egin behar, izan ere, eskarmentu txikiko kirurgialariek, errekurrente (atzerakari) nerbioaren eta paratiroide guruinaren kalte kopurua handitzen dute. Horregatik, indikazio bereziak daude linfadenektomia profilaktikorako:
 - 4 cm baino handiagoak diren tumoreak
 - Tiroidearen kapsula inbaditzen dutenak
 - Tiroideko odoleko hodiak edo linfatikoak infiltratzen dituztenak
 - Minbizi aldaera erasokorrak direnean

Lepoko erdiguneko gune honetan aurkitzen diren gongoilak, bi karotiden artean, eta hioide kartilago eta baso handien (ezkerreko subklabia eta arteria innominatu) artean aurkitzen diren gongoilek osatzen dute. Mediastino goiko gongoilak ere plano honetan sartzen dira. Beraz, linfadenektomia egiterakoan gongoil hauek erauzten dira.

- Lepo alboko linfadenektomia: konpartimentu horretako gongoilen bat inbadituta dagoenean egiten da. Kasu honetan profilaktiko eran ez da egiten, beste eremu kirurgiko bat izanik, aurrerago adenopatiaren bat diagnostikatzen bada, ukitu gabeko eremua denez, ebakuntzak ez ditu arrisku gehiago izango. Esan beharra dago, konpartimentu hau, bago nerbioaren, jugular zainaren eta karotida arteriaren artean dauden gongoilek osatzen dutela.

1.7.ABLAZIOA

Kirurgiaren ondoren, geratu litezkeen tiroide zelulak (minbizidunak eta normalak) hondatzeko eta balizko metastasiak agerian uzteko ablazioa egiten da. Teknika horretan radioiodina (I^{131}) erabiltzen da. Oso erabilgarria den teknika da, izan ere, tiroideak iodoa jasotzeko joera duenez, erradiazioak tiroide zelulak eta minbizikoak soilik suntsituko ditu eta ia ez du gorputzeko beste organotan kalte eragingo.

Teknika horretarako beraz, oso garrantzitsua izango da gelditzen diren tiroide hondar horiek iodoa jasotzea. Horretarako, garrantzitsua da zelula folikularrek estimulatuta egotea eta hori TSH maila altuekin ($TSH > 30 \mu\text{UI/ml}$) lortzen da. TSH maila hauek lortzeko bi era nagusi daude: alde batetik, tiroidektomia egin ostean, 8 astebetetan zehar pazienteari ordeko tratamendurik ematen ez zaionean, hipofisiak era natural batean ekoitziko du TSH maila. Beste alde batetik, TSH artifiziala emanez, Gurutzean erabiltzen den teknika izanik. Azken hau, gizaki TSH errekonbinante bat da eta horrek prozesua azkarrago egitea eragiten du, eta ondorioz hipotiroidismoaren ondorioak ekiditen ditu.

TSHaren helburu nagusia, beraz, zelula folikularren hazkuntza eta iodo gosea sortzea da. Hala ere, hazkunde horren ondorioz zelula folikularrek sortzen duten tiroglobulina (Tg) maila ere nabarmen igoko da. Beraz, zelula folikularren kopuruaren arabera tiroglobulina maila handiagoa edo txikiagoa izango da. Hau da, zeharkako era batean, tiroglobulina tiroide zelulen lekukoa izango da. Hortaz, TSH jaso ondoren, baina iodo erradioaktiboa hartu baino lehen duen tiroglobulina kopuruari ablazio aurreko Tg deitzen zaio (1,2). Kontuan izan behar da beti ere, balore hori eskatzen denean, garrantzitsua izango dela antitiroglobulina antigorputzen balorea eskatzea ere. Izan ere, horiek positibo ematen badute, lor daitezkeen emaitzetan eragina izan dezakete eta ez lirateke errealak izango.

1.8.HIPOTESIA

Hasieran esan bezala, azken urteetan kartzinoma papilarraren errezidiba kopuruak igoera nabarmena izan du. Horregatik, minbiziak duen berragertze arrisku hori edota izan dezakeen pronostikoa aurreikusteko helburuz, hainbat sailkapen edota markatzaile proposatu dira (TNM, arrisku mailak...), eta hauek emandako emaitzen arabera pazienteei jarraipen estuago edo zabalagoa egin zaie. Markatzaile horietatik onartuena, gaixoaren adina eta minbiziaren ezaugarriez gain, tratamenduari emandako erantzuna kontuan hartzen duena da; arriskuaren estratifikazio dinamikoaz ezagutzen dena, eta adierazitako erantzun horretan tiroglobulinak paper garrantzitsua du (1,2,4). Hau da, tiroglobulina soilik tiroideko zelula diferentziatuek sortzen dute, beraz tiroide gabeko pertsonak ez luke sortu beharko.

Ildo horri jarraituz, iodo ablazio aurreko Tg kopurua zelula folikularren kopuruaren markatzaile denez gero, errezidibarako arrisku iragartzaile izan daiteke. Hau da, ablazio aurretik TSHaren bitartez estimulatutako tiroglobulinaren maila altuek errekurrentziak, minbiziaren iraunkortasuna edota metastasiak egoteko markatzaile bat izan daiteke (1,2,5). Aldiz, tiroglobulinaren balore baxuak erresezio osoa lortu denaren seinale izan daitezke eta hori markatzaile positibo bat izango litzateke. Ondorioz, iodo ablazio aurreko Tg kopuruak erakusten du sentikorra dela

minbiziaren zelulak eta metastasiak antzemateko eta markatzaile bat izan daitekeela kartzinoma papilarraren errekurrentzietarako (1,2,4,5).

Beraz, lanaren helburu nagusia ablazio aurreko Tg maila horiek neurtzea eta ondoren pazienteek eduki duten bilakaera aztertzea izan da, ikusteko ea benetan pazienteek izan dezaketen pronostikoa aurreikusteko markatzailea izan daitekeen. Horretarako, izandako Tg mailen arabera bi taldeetan ($ps-Tg < 2$ eta $ps-Tg \geq 2$) sailkatu dira eta hauen artean egon diren berragerpenak konparatu dira. Horretaz gain, ikerketaren bigarren helburua izan da ps-Tg balore horietan eragiten duten faktoreen azterketa.

Honekin guztiarekin espero da ablazioaren aurreko Tg maila txikiak erantzun bikainaren markatzaile izatea, horrela, markatzaile bezala erabil daitekeelako.

2.MATERIAL ETA METODOAK

2.1. PAZIENTEEN AUKERAKETA

Gurutzetako Unibertsitate Ospitaleko etika komitearen onarpena jaso ondoren, 2000ko urtarriletik 2015eko abendura artean kartzinoma papilarra izan duten paziente guztien berrikuspen erretrospektiboa egin da, beti ere paziente hauei tiroidektomia egin bazaie, eta ondoren, ablazio aurreko Tg estimulatua neurtu baldin bazaie.

Honetaz gain, paziente hauek aukeratuak izateko, ezaugarri konkretu batzuk bete behar izan dituzte. Horretarako, azterlan honetan sartzeko eta honetatik baztertzeko irizpideak ezarri dira:

AZTERLANEAN SARTZEKO IRIZPIDEAK

- 1- Pazienteen adina 18 urte edo gehiagokoa izatea.
- 2- Tiroidektomia osoa jaso izana.
- 3- Histologikoki kartzinoma papilarra izatea.
- 4- Paziente hauen jarraipena egin ahal izatea gutxienez 5 urtetan zehar.

AZTERLANETIK BAZTERTZEKO IRIZPIDEAK

- 1- Lehenengo 5 urteetan zehar galdu edota beste arrazoi batengatik hil diren pazienteak.
- 2- Tiroideko kartzinoma mikropapilar intzidentalak izan direnak (gaixotasun onberagatik operatutakoak, baina intzidentalki anatomia patologikoaren azterketan antzeman direnak eta 1cm baino txikiagoak direnean).
- 3- Ebakuntza aurretik urruneko metastasi diagnostikoa zituztenak.
- 4- Gaur egun NIFTP (Noninvasive follicular *thyroid* neoplasm with papillary-like nuclear features) bezala sailkatzen direnak, hau da, papilar aldaketa nuklearrak dituzten inbasio gabeko neoplasia folikularrek. Lehen kartzinoma papilar enkapsulatuaren folikular aldaera bezala izendatzen zirenak.

Beraz, hasiera batean zeuden paziente guztietatik, ikusi da 215 pazienteek dituztela ezaugarri hauek, eta hauen azterketa erretrospektiboa egin da.

2.2. PAZIENTEAK SAILKATZEKO IRIZPIDEAK

Paziente bakoitza, estadio batean mailakatu da TNM sistemaren arabera, hau baita hauek sailkatzeko erabiltzen den sistema. Honetaz gain, pazienteak errezidiba gertatzeko duen arrisku mailaren arabera ere banatu dira. Horrela, berragertzea agertzeko arrisku baxua daukatenak, arrisku maila txikia bezala, errezidiba maila altua izan dezaketenak, handia bezala eta bien tarteko arriskua dutenak, erdiko edota bitarteko arriskua duten paziente bezala izendatu dira. Azken sailkapen hori, sistema europearra (ETA) erabiliz egin da, baina arestian esan bezala, taldeak izendatzeko erabili den nomenklatura sistema amerikarretik ateratakoa izan da, autorearen ustez ulergarriago eta adierazgarriago delako.

Horretaz gain, pazienteek ablazioaren aurretik izan duten tiroglobulina mailaren arabera ere sailkatu dira, tiroglobulina maila desberdin horiek sor dezaketen bilakaeraren desberdintasunak ikusteko helburuz. Horretarako, ps-Tg 2 ng/ml baino gehiago edo gutxiago daukatenaren arabera banatu dira eta bakoitzean egon diren datuak aztertu dira. Talde hauen nomenklatura sinplifikatzeko helburuz, ps-Tg

2ng/ml baino gutxiago izan dutenak A talde bezala izendatu dira eta 2ng/ml baino gehiago izan dutenak aldiz, B talde bezala.

Horretaz gain, pazienteak bi talde hauen artean sailkatzerako orduan, kendu egin dira antitiroglobulina antigorputz positiboa izan duten gaixoak, izan ere, horiek tiroglobulina mailetan eragiten dute, eta ondorioz, emandako emaitzak ez liraterke errealak izango.

2.3. ABLAZIOA I¹³¹ ERABILIZ ETA ONDORENGO JARRAIPENA

Ikerketa horretan parte hartu duten guztiek tiroidektomiaren ostean, radioiodinaren (I¹³¹) dosi maila ezberdinak jaso dituzte. Emandako dosi hauek 30 mCi-tik 100 mCi-
ra bitartean zeuden, eta paziente bakoitzak jasotzen zuen I¹³¹ maila, minbiziak zeukan estadioaren eta arrisku mailaren arabera erabakitzen zen, beti ere, tiroglobulina TSH maila altuekin (> 30 mIU/l) estimulatua izan ostean. Hasierako tratamendu horren ondoren, pazienteek hormona tiroideoen dosi supresiboak jasotzen zituzten, TSH mailak ezabatzeko helburuz. Ondoren, pazienteei 3-6 hilabetero miaketa fisikoa, odoleko TSH eta tiroglobulina mailen azterketa, eta noiz behinka egiten diren irudi proben bitarteko azterketa barne biltzen duen jarraipen estua egiten zitzairen. Lehen aipatu bezala, paziente hauek gutxienez 5 urtetan zehar jarraituak izan dira.

2.4. DEFINIZIOAK

Tratamenduaren ostean pazienteek izan dituzten erantzun desberdinak aztertu eta definitu dira.

Pazienteak erantzun ona izan duela esaten denean, gaixotasunaren ebidentzia kliniko, biokimiko (tiroglobulina < 0,6 ng/ml) edo anatomikorik aurkitu ez dela adierazten du. Hau da, minbizi guztia erauzi dela adierazten du.

Erantzun biokimiko ez-osoan edo errezidiba biokimikoa gertatzen denean, minbizi anatomikoki aurkitzen ez denean, baina tiroglobulina maila altuak edota antitiroglobulina antigorputzen mailetan hazkuntza bat dagoenean izango da. Hau da, minbizi lokalizatu ezin denean, baina susmatzen da.

Erantzun indeterminatua izango da, anatomikoki eta/edo biokimikoki aurkikuntzak daudenean, baina zehaztu ezin denean onberak edo gaiztoak direnik. Adibidez, irudi probetan aurkikuntza inespezifikoak daudenean.

Berragerpen loko-erregionalak, metastasiak edota minbizi osoa erauzi ez denean, erantzun anatomiko ez-osoa bezala adierazten da, tiroglobulina edota antitiroglobulina mailak edozein izanda ere.

2.5. ANALISI ESTADISTIKOAK

Datu deskriptibo kuantitatiboak media eta desbiderazio estandarren bitartez adieraziak izan dira, eta datu kualitatiboak berriz, ehunekoetan. Emaidza estatistikoak ateratzeko chi-karratuaren (*chi-square*) testa edota Fisherren test zehatza (*Fisher's exact test*) erabili dira aldagarri kategorikoak konparatzeko. Analisi hauek egiteko, SPSS software, 18.0 bertsioa (SPSS, Chicago, IL.) erabili da. Ateratako emaitzetan P baloreak 0,05 baino balore txikiagoa izan badu, estatistikoki adierazgarria dela kontsideratu da, beti ere % 95eko konfiantza tartearrekin.

3.EMAITZAK

3.1. PAZIENTEEN EZAUGARRIAK

Lehenago aipatu bezala, lanean 215 pazienteen azterketa erretrospektiboa burutu da eta paziente horiek dituzten ezaugarriak Taula 1ean azalduta agertzen dira. Taula horretan, paziente horiek izandako arrisku mailak, tiroglobulina mailak, TNM estadioa eta adenopatiak ageri dira besteak beste. Espero zen bezala, tiroideko kartzinoma papilarra izan duten pazienterik gehienak emakumeak (% 85) izan dira eta operatzerako orduan izan duten adinaren mediana 51 (18-90 tartea) urtekoa izan da.

Tumoreek izan duten tamainaren mediana 20 mm (2-80 mm-ko tartea) izan da. Sistema europarrak erabiltzen duen arrisku estratifikazioaren arabera, pazienteak

arrisku txikikoak (% 41,9), bitartekoak (% 22,5) edota handikoak (% 35,6) moduan sailkatu dira.

Orokorrean, paziente hauen % 76k, tiroidektomia totala eta linfoadenektomia profilaktiko zentrala jaso zuten, beste % 24k tiroidektomia totala soilik.

Taula 1. Kohortearen deskripzioa

	n (%)
	215
• Sexua	
○ Emakumea	183 (% 85)
○ Gizona	32 (% 15)
• Adina (mediana)	51 (18-90)
• Tumorearen tamainaren media (mm)	20 (2-80)
• T maila	
○ T1	75 (% 34,66)
○ T2	50 (% 23,12)
○ T3	86 (% 40)
○ T4	4 (% 2,22)
• Adenopatiak	
○ Zentrala	41 (% 19,07)
○ Lateralak + zentrala	40 (% 18,60)
○ Negatiboa	87 (% 40,46)
○ Ezezaguna	47 (% 21,86)
• TNM estadia	
○ I	142 (% 66,04)
○ II	16 (% 7,45)
○ III	22 (% 10,23)
○ IV	35 (% 16,28)
• ETA hasierako arriskua	
○ Txikia	90 (% 41,88)
○ Erdiko, bitarteko	48 (% 22,52)
○ Handia	77 (% 35,60)
• ps-Tg (ng/ml)	
○ ps-Tg <2	128 (% 59,53)
○ ps-Tg >2	68 (% 31,62)
○ Antitiroglobulina antigorputz +	19 (% 8,84)

TNM, kantzerra estadiatzeko sistema; ETA, European Thyroid Association; ps-Tg, ablazio aurreko tiroglobulina

3.2. BI TALDEEN ARTEKO DESBERDINTASUNAK

Ps-Tg < 2 (A taldea) eta ps-Tg ≥ 2 (B taldea) elkarren artean konparatzen dira, hasierako egoera eta jasandako bilakaera azpimarratuz, hau da, haien hasierako sailkatze onkologikoa eta Ps-Tg mailaren arabera haien bilakaera konparatzen dira taula 2 honetan. Taula hau egiterakoan, antitiroglobulina antigorputz positiboak izan dituzten pazienteak kendu dira.

Ikusi da, operatzerako orduan izan duten adina, tumoreak izan duen tamaina eta sexua antzekoak direla bi taldeetan. Bi taldeen artean izandako errezidiba kopuruak konparatzen direnean, hautematen da B taldeak izandako errezidiba kopurua handiagoa dela beste taldearekin konparatzen bada. Beraz, tiroglobulina maila altuagoa izateak, errezidiba izateko arrisku gehiagorekin erlazionatzen da eta adierazpen hori esanguratsua da (Taula 2).

Horretaz gain, ikusi da tiroglobulina maila baxuagoak T maila txikiagoarekin erlazionatzen dela, izan ere, A taldean T1 eta T2 gehiago aurkitzen dira, esanguratsua izanik. Aldiz, tiroglobulina maila altuagoak T maila altuago batekin erlazionatzen dira, T3 izanik balorerik errepikatuena (% 54,5).

Gauza bera gertatzen da berragertze arrisku mailak konparatzen direnean. Kasu horretan, ablazio aurreko tiroglobulina 2 ng/ml baino txikiagoa den kasuetan arrisku maila txikiarekin erlazionatzen dela hautematen da eta bi baino gehiago den kasuetan aldiz, arrisku handiarekin. Beraz, bi taldeak konparatzean esan daiteke A taldeak T maila eta arrisku maila gutxiago dituela bestearekin konparatzean eta B taldean aldiz, alderantziz (Taula 2).

Hori horrela bada ere, estadioak konparatzen direnean ez da desberdintasun esanguratsurik aurkitzen. Hau gertatzen da pazienteak desberdin estadiatzen direlako daukaten adinaren arabera, izan ere, 45 urtetik beherakoak desberdin estadiatzen dira. Adinaren media bi taldeetan balore honetatik hurbil dagoenez, 45 urtetik beherako paziente asko egon denaren seinale da eta horregatik ez da esanguratsua ateratzen.

Hauetaz gain, hautematen da A taldeak linfadenektomia zentral gehiago jaso dituela eta hauetan izandako adenopatia negatibo kopurua ere handiagoa izan dela, emaitza hauek esanguratsuak izanik (Taula 2).

Taula 2. Sexu, errejidiba kopuru, T maila, TNM estadio, ETA arrisku, adenopatia zentral eta linfadenektomia zentralaren konparaketak A eta B taldeen artean.

Aldagaiak	ps-Tg < 2 (n=128)	ps-Tg ≥ 2 (n=68)	p balorea	%95 KT
• Sexua				
⊖ Gizonak	26 (% 20,31)	15 (% 22,05)	0,445	
⊖ Emakumeak	102 (% 79,69)	53 (% 77,95)	0,445	
• Batez besteko adina	51 urte	46 urte		
• Errezidiba kopurua	6 (% 4,68)	34 (% 50,00)	0,0001	
• T maila				
⊖ T1	51 (% 40)	15 (% 22,73)	0,009	
⊖ T2	36 (% 28)	11 (% 16,67)	0,043	
⊖ T3	41 (% 32)	38 (% 54,55)	0,001	
⊖ T4	0 (% 0)	4 (% 6,05)	0,014	
• Estadioak				
⊖ Estadio I	90 (% 70,31)	44 (% 64,71)	0,259	
⊖ Estadio II	11 (% 8,59)	4 (% 4,41)	0,354	
⊖ Estadio III	12 (% 9,38)	7 (% 10,29)	0,51	
⊖ Estadio IV	15 (% 11,72)	13 (% 19,12)	0,117	
• ETA arriskua				
⊖ Txikia	70 (% 54,4)	12 (% 18,18)	0,0001	
⊖ Bitartekoa	25 (% 20)	19 (% 27,27)	0,123	
⊖ Handia	33 (% 25,6)	37 (% 54,55)	0,0001	
• Adenopatia zentrala				
⊖ Positiboa	34 (% 26,78)	35 (% 45,58)	0,001	
⊖ Negatiboa	80 (% 60,15)	15 (% 22,06)	0,0001	
⊖ Ezezaguna	14 (% 14,06)	18 (% 32,35)		
• Linfadenektomia zentrala				
⊖ Bai	114 (% 89,06)	50 (% 73,53)	0,005	
⊖ Ez	14 (% 10,94)	18 (% 26,47)	0,005	

TNM, kantzerra estadiatzeko sistema; ETA, European Thyroid Association;
ps-Tg, ablazio aurreko tiroglobulina

3.3. BI TALDEEN ARTEKO BERRAGERPEN MOTAK

Taula 3an bi taldeek izandako berragerpen motak eta kopuruak konparatzen dira. Lehen esan bezala, desberdintasun esanguratsuak aurkitzen dira errejidiba kopuruen artean (Taula 2), eta taula horretan izandako berragerpen horiek nolakoak izan diren konparatzen da.

Aipatzekoa da A taldean izandako errejidiben gehiengoa biokimikoa izan dela (5 pertsona, % 80) eta esanguratsua da (Taula 3).

Honetaz gain, bi taldeen arteko erantzun anatomiko ez-osoaren aldea ere estatistikoki adierazgarria da, izan ere A taldean erantzun ez-oso bakarra dago, bestean 29 dauden bitartean ($p < 0,001$).

Gainera, azpimarratu behar da A taldean ez dela errejidiba zentralik egon, beste taldean, 5 errejidiba zentral (1 zentrala soilik eta 4 zentral + lateral) egon diren bitartean.

Taula 3. Bi taldeen artean izandako errejidiba moten eta bakoitzean egondako kopuruen arteko konparaketak.

Errezidibak	A taldea (n=128)	B taldea (n=68)	p balorea	%95 KT
• Errezidiba totala	6 (% 4,68)	34 (% 50,00)		
○ Errezidiba zentrala	0 (% 0)	1 (% 1,47)	0,585	
○ Errezidiba laterala	1 (% 0,78)	14 (% 20,59)	0,001	
○ Metastasiak	0 (% 0)	6 (% 8,82)	0,259	
○ Lateral+metastasi	0 (% 0)	4 (% 5,89)	0,140	
○ Biokimikoa	5 (% 3,90)	5 (% 7,35)	0,002	
○ Zentral+lateral	0 (% 0)	4 (% 5,88)	0,140	

Ikusten den bezala, ps-Tg zenbat eta txikiagoa izan hautematen den berragerpen kopurua ere txikiagoa izango da. Hori horrela izanik, A taldearen barnean egon diren emaitzak aztertu dira, izan ere, talde horren barnean detektaezina den tiroglobulina mailak aurkitu dira. Azken urteetan egon den teknologiaren aurrerakuntzaren ondorioz, tiroglobulina detektaezinaren balore hau aldatuz joan da, izan ere, hasierako pazienteetan erabilitako tresnek ez zituzten 0,8ng/ml baino txikiagoko baloreak antzematen eta orain 0,2 ng/ml-raino detekta dezakete. Hortaz, ezin zaio

detektaezina den tiroglobulinari balorerik jarri, aldatzen joan baita urteetan zehar. Ondorioz, detektaezina den tiroglobulina moduan adierazi dugu eta detektagarriak izan diren baloreekin konparatu dira.

Taula 4. Detektaezina den eta detektagarria den tiroglobulinaren arteko errezidiba kopuruaren konparaketa, ps-Tg <2 taldearen barnean.

n(%) 128	ps-Tg detektaezina	ps-Tg detektagarria	p balorea	%95 KT
• Kopuru totala	95 (% 74,22)	33 (% 25,78)		
• Errezidibak	0 (% 0)	6 (% 18,18)	0,0002	

Ondorioz, Taula 4 honetan izandako emaitzei erreparaturik, ikusten da ps-Tg zenbat eta baxuagoa izan, errezidiba kopuru gutxiago izango dela. Izan ere, ps-Tg detektaezina izan duten taldean ez da berragerpenik aurkitu eta beste taldean aldiz, 6 errezidiba gertatu dira, emaitza guztiz esanguratsua izanik.

3.4. LINFADENEKTOMIA ZENTRALA

Sarreraren aipatu bezala, linfadenektomia zentral profilaktikoaren eragina oraindik zalantzan dagoenez, lan honetan linfadenektomia mota hau jaso duten eta jaso ez duten pazienteen artean, egon diren errezidiba zentrala kopuruak konparatu dira. Kasu honetan, antitiroglobulina antigorputz positiboa izan duten pazienteak ere kontutan hartu dira, izan ere, oraingoan tiroglobulinaren balorerik behar ez denez, ez dute emaitzetan eragingo.

Taula 5. Linfadenektomia zentral jaso duten eta jaso ez dutenen artean egondako errejidiba zentral kopuruaren konparaketa.

n(%) 215	LZ Bai	LZ Ez	p balorea	%95 KT
• Kopuru totala	168 (% 75,81)	47 (% 24,19)		
• Errezidiba zentrala	2 (% 1,19)	7 (% 14,9)	0,0001	

LZ: Linfadenektomia zentrala

Espero zen bezala, linfadenektomia zentral jaso dutenen artean errejidiba zentral gutxiago egon dira linfadenektomia jaso ez dutenekin konparatzen baldin badira. Gainera, errejidiba zentrala pairatu duten bi gaixoek linfadenektomia terapeutiko jaso zuten; halere, profilaxi irizpidearekin izan zutenen artean ez da berragerpenik antzeman.

4. EZTABAIDA

Tiroideko kartzinoma papilarra daukaten pazienteengan garrantzitsua da arriskuaren estratifikazio/sailkapen dinamikoa egitea hasieratik, paziente hauei ondoren egin beharreko manei, jarraipen eta bilakaera aztertzeko. Arriskuaren sailkapena egiteko, ETA-k irizpide batzuk ematen ditu hasierako ebaluazio horretarako, eta horien arabera, arrisku maila bat atxikitzen zaio pazienteari. Arriskuaren mailakatze hau oso erabilgarria da ikuspuntu klinikotik ikusita, izan ere, argitaratutako lan desberdinen arabera, arrisku baxu bezala sailkatutakoei % 3 batean berragertzen zaie gaixotasuna, bitarteko eta arrisku maila handikoei, % 21 eta % 68an berragertzen zaien bitartean (10). Ondorioz, izango duen edota izan beharko lukeen bilakaera aurreikusteko erabiltzen da. Hala ere, urtetan zehar (ETA eta ATaren sailkapenean oinarrituz) pazienteak kirurgiaren aurretik eta minbiziak dituen ezaugarriak soilik hartzen dira kontuan, eta pazienteari, ezaugarri horien arabera arrisku indibidualizatu bat ematen dio. Hori horrela bada ere, hasierako tratamenduaren ostean lortzen den

erantzunak, era zehatzago batean ematen du pazientearen balizko bilakaerari buruzko informazioa, eta hasieran esleitutako arrisku maila alda dezake (1). Izan ere, tratamenduaren ondoren erantzun oso ona eman dutenak, errekurrentzia maila gutxien dituztenak dira. Horregatik, pazienteek duten faktore klinikoez gain, tratamenduaren aurrean duten erantzuna ere faktore pronostiko garrantzitsua dela eta honetan zentratzea funtsezkoa dela ondoriozta daiteke.

Horretarako, ikerketa honetako emaitzak aztertu dira eta esan daiteke $ps-Tg < 2$ (A) taldekoak izan dituzten emaitzak hobetoak izan direla, izan ere berragerpen kopuru baxuagoarekin ($p < 0,0001$), T maila txikiagoarekin ($p < 0,001$) eta arrisku maila baxuagoarekin ($p < 0,001$) erlazionatzen baitira. Beraz, esan daiteke ablazioaren aurreko Tg maila baxua izateak, pronostiko onaren seinale dela. Honetaz gain, ikusi da pazienteen hasierako ezaugarriak kontuan hartuta, 77 paziente zeudela arrisku altuko bezala sailkatuak eta beste 48, bitarteko arrisku bezala sailkatuak. A taldeko emaitzak erreparatzean, ikusi da, hasiera batean arrisku altuko bezala sailkatzen ziren horietatik, % 47k emaitza oso onak eman dituela hasierako tratamendu horren ondoren. Hortaz, ikusten da $ps-Tg$ mailaren arabera arrisku mailak nola aldatzen diren, izan ere, hasiera batean arrisku maila altu bezala izendatutakoen ia erdiek $ps-Tg$ maila baxuak eman dituzte, eta ondorioz, arrisku maila, arrisku baxura aldatzen zaie, pronostiko onaren faktore baita. Gauza bera gertatzen da bitarteko arriskua bezala sailkatutako 48 pazienteekin. Kasu horretan, hasiera batean bitarteko arrisku bezala sailkatuta zeuden % 52k, $ps-Tg < 2$ eman dute eta ondorioz, bilakaera oso ona izan dutenez, bitarteko arrisku maila, arrisku baxu bihurtu da. Horregatik, esan dezakegu, hasiera batean esleitutako arrisku maila aldatu egiten dela $ps-Tg$ mailak aztertu ondoren eta markatzaile ona dela arrisku maila ezartzeko, bi taldeetako pazienteei hasiera batean esleitutako arrisku mailetan aldaketa nabarmen eta esanguratsuak aurkitzen baitira. Hortaz, ondoriozta daiteke $ps-Tg$ pazienteak izango duen eboluzioaren markatzaile ona, eta besteekiko independentea dela. Zhang *et al.* (1) adierazi zuten $ps-Tg$ maila hauek zenbat eta baxuagoak edota detektaezinak izan, izango duten pronostikoa hobetoa izango dela, eginiko tiroidektomia eta linfadenektomiaren ostean, tiroide ehunaren hondar minimorik gelditzen ez denaren adierazle delako, beste egileak ere ados daude (2,4,5,11). Hainbat artikuluk (12,13) argitaratu zutenaren arabera, hasierako tratamenduaren ondoren $ps-Tg < 2$ baino

txikiagoa zuten pazienteen % 94,9ak, erantzun ona zeukala adierazten zuten, izan ere, ps-Tg egon daitekeen tiroide hondarraren edota inbaditutako gongoil edota metastasien markatzaile zuzena da, TNM estadifikazio, arrisku maila eta klinika baino markatzaile hobetagoa izanik (14). Honetaz gain, hainbat autorek (15,16) adierazi zuten hasiera batean esleitutako arrisku mailak alda daitezkeela hasierako tratamenduaren ondoren izandako erantzunak erreparatzean, eta idea hori, arriskuaren eboluzio dinamiko bezala adierazi zuten. Hortaz, minbiziak izan dezakeen pronostikoa aurreikusteko erabiltzen diren sistema gehienek indarra galdu dutela esan daiteke, hauetatik askok ez dituztelako beraien irizpideen artean, tratameduari emandako erantzuna sartzen, adibidez ps-Tg. Horregatik, orain dela urte batzuk arte irizpide hau ez zen kontuan hartzen, baina azken arrisku estratifikazio dinamikoen sailkapenetan, Tg maila irizpide bezala hartzen dute, eta horrek, ps-Tg-k pazienteak izango duen bilakaerari buruz ematen duen informazio nabarmentzen du.

Gaur egun, linfadenektomia zentral profilaktikoaren papera eztabaidagarria da. Nahiz eta aditu asko egon honen inguruan, ez datoz bat gomendioak ezartzerako orduan. Hori aztertzeko helburuz, linfadenektomia zentrala jaso duten eta jaso ez duten pazienteen artean egondako emaitzak aztertu dira, ikusteko ea eraginik daukaten ps-Tg mailan, izan ere, ikerketa honen beste helburu bat ps-Tg mailan eragiten duten faktoreak aztertzea izan da. Egondako emaitzak ikusita, esan daiteke linfadenektomia zentral profilaktikoa jaso duten gaixoei, ps-Tg maila baxuagoak eduki dituztela ($p < 0,005$). Aldi berean, bi taldeen artean egondako errejidiba zentral kopurua konparatu da, eta ikusi da, linfadenektomia zentral profilaktikoa jaso duten gaixoetan, egondako errejidiba kopurua nabarmen jaitsi dela ($p < 0,0001$). Hortaz, esan daiteke lehen kirurgian linfadenektomia profilaktikoa egiteak, ps-Tg mailak jaitea dakarrela, eta hortaz, errekurjentzietatik babesten duela, pronostiko onaren markatzaile baita. Beraz, ondoriozta daiteke, hasiera batean egindako linfadenektomia zentral profilaktikoa faktore babeslea dela. Horretaz gain, indarrean jartzen du kirurgilari baten lana, izan ere, linfadenektomia zentral profilaktiko on bat egiteak onurak baino ez dizkio sortzen pazienteari, beti ere esperientzia daukan kirurgilari batek egiten baldin badu, eta ideia hauek beste autore askok babesten dute.

Hung-Hin Lang *et al.* (5) eginiko lanean aztertu zuten, alderantzizko korrelazio bat existitzen dela kentzen diren gongoil linfatiko eta ps-Tg-ren artean, izan ere, zenbat eta gongoil gehiago kendu, ps-Tg maila baxuagoak aurkitzen ziren. Horregatik, ondorioztatu zuten, kirurgia egiten den aldi berean linfadenektomia profilaktikoa egiteak minbizi osoaren erresekzio hobeago edo konpletoago bat izatea eragiten duela, mikroskopikoki edota subklinikoki egon daitezkeen minbiziaren hondarrak erazten baititu. Beste autore batzuek eginiko lanetan (17,18) ere ikusi zen linfadenektomia zentral profilaktikoa egiteak ps-Tg mailak jaisten zituela, izan ere, profilaktikoki erazten ziren gongoil zentralen % 50 baino gehiago, metastasi mikroskopikoz kutsatuta zeudela ikusi baitzuten. Nueva Yorkeko *El Memorial Sloan Kettering Cancer Center*-ek linfadenektomia zentral profilaktikoari buruzko lan bat argitaratu zuen 1790 pazienterekin (19) eta bertan, kirurgia horren alde egin zuten. Lan horretan esaten zuten, linfadenektomia zentrala egiteak minbiziaren estadifikazio hobeagoa lortzen zuela, errezydiba zentrala operatzeko beharrezana jaisten zuela eta esperientzia duen kirurgilari baten eskuetan, prozedura hori egiteak ez duela morbiditatea handitzen adierazi zuten, eta beste autore batzuk ere (20) ondorio horiekin ados daude. Hala ere, gaur egun oraindik ez dute gomendio unibertsalik atera, izan ere, autore batzuk prozedura horren kontra daude. Autore horiek (21,22) adierazten dute linfadenektomia zentral profilaktikoa egiteak ez duela pazientearen biziraupenena hobetzen, eta gainera, prozedura hau hipoparatiroidismo tasa gehiagorekin eta nerbio laringe errekkurrentearen lesio gehiagorekin erlazionatzen dela ikusi dute. Honetaz gain, esaten dute metastasi gehienak preoperatorioan eginiko proba osagarrien bidez edota intraoperatorioki detektatzen direla eta konpartimentu horretan egon daitezkeen metastasi subkliniko gutxik sortuko dutela klinikoki berragertze garrantzitsu bat. Beraz, nahiz eta egindako lan honetan argi ikusi linfadenektomia zentral profilaktikoa faktore babeslea dela, ikerketa gehiago eta paziente kopuru handiagoarekin egin beharko lirateke, ateratako emaitza hauek ziurtatzeko helburuz.

Ps-Tg tiroide ehunaren hondar mailaren adierazle zuzena denez, eman beharreko I^{131} dosia kalkulatzeko irizpide garrantzitsua da ere. Hala ere, linfadenektomia zentral profilaktikoarekin gertatzen den bezala, azken hamarkadan I^{131} -ren erabilera ere

eztabaidan jarri dute. Jakina denez, kirurgiaren ostean paziente gehienek (% 95ek) I^{131} bidezko ablazioa jasotzen dute eta aditu batzuk, tratamendu horren erabilera murriztearen alde daude. Horretaz gain, gaur egun dauden indikazioak aldatu nahi dituzte eta hauetan ematen den I^{131} dosiak jaitsi nahi dituzte ere. Mazafferri *et al.* (23) eginiko lanean, adierazi zuten I^{131} bidez trataturiko pazienteak gehiago bizi zirela, gaixotasunaren berragerpena jaisten zelako eta pazienteek zeukaten mortalitatea jaisten zutelako % 8tik % 3ra. Andersen *et al.* (24) eginiko lanean, aldiz, lorturiko emaitza horrek talde oso heterogeneotan gertatzen zirela eta seguruenik, faktore kliniko-patologikoen, terapeutikoen eta demografikoen emaitzetan eragina izango zutela adierazi zuten. Horregatik guztiagatik, gaur egun I^{131} -ren erabilera pazienteek duten errezidiba arriskuaren edota gaixotasunaren iraunkortasunaren arabera da, eta azken praktika klinikoek horrela biltzen dute (25-28). Laburtuz, gaur egun I^{131} tratamendua, pazienteek duten berragertze arriskuaren arabera emango da, eta ondorioz paziente batzuei ez zaie I^{131} emango, eta jarraipen estua egingo zaie edo ematen zaien artean 30/100 mCi arteko iodo erradioaktiboa jasoko dute. Esaterako, autore batzuek (29-31) iradokitzen dute ps-Tg 10ng/ml baino gehiago denean 30mCi baino gehiago eman behar direla eta ps-Tg 0,3ng/ml baino txikiagoa denean aldiz, I^{131} -aren erabilera alboratu daitekeela. Hortaz, ondoriozta dezakegu gaixo hauei I^{131} eman edo ez emateko irizpide nagusi bat ablazio aurreko Tg maila dela, izan ere, hau da arrisku mailaren markatzaile hoberena. Horregatik, Gurutzetako Ospitaleko protokoloa ere irizpide berri hauei egokitu da, paziente bakoitzari beharrezkoa duen tratamendua soilik emanaz. Hala ere, gai eztabaidagarria denez, gaur egun bi entsegu kliniko daude abian definitzeko zehatz-mehatz zein pazienteek eta zein kantitatean beharko lukeen ablazioa, baina datu hauek esanguratsuak izateko 10 urteko jarraipen bat beharrezkoa izango da (32,33).

Ildo horri jarraituz, esan beharra dago paziente hauen jarraipena ere egokitu egin behar dela pazienteek duen arrisku mailaren arabera, eta ps-Tg maila kontuan hartu behar da irizpide nagusi eran. Horrela, era malguago edo estuago batean jarrai daiteke pazienteak eta bakarrik beharrezkoak dituen frogak eskatu. Horretarako, *American Thyroid Cancer-* eta *Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición-*ek, Tg estimulatua erabiltzen dute, eta daukan balioaren arabera jarraipen ezberdinak

proposatzen dituzte (34,35). Tg estimulatua 1ng/ml baino txikiagoa bada, urtero esplorazio fisiko eta TSH, Tg eta antitiroglobulina antigorputzak biltzen dituen analitika baten bitartez kontrolatzea gomendatzen dute, beti ere bi edo hiru urterik behin ekografia zerbikal bat egiten bada. Tg estimulatua 1 eta 2 ng/ml artean badago, Tg balore basalak, tiroglobulina estimulatua eta ekografia zerbikala urtero egitea gomendatzen dute, balore hauek izan dezaketen gorakadak kontrolatzeko helburuz. Tg estimulatua 2 ng/ml baino handiagoa bada, metastasi edota berragertze batean pentsatu beharko da, eta beharrezkoak diren gorputzeko miaketak egin gaixotasuna aurkitzeko. Ikusten den bezala, Tg estimulatuak ondoren egin beharreko jarraipenari buruzko informazioa eskaintzen du. Hori horrela izanik, gauza bera egin daiteke ps-Tg-arekin, ez duelako soilik hasierako tratamenduaren erantzunari buruzko informazioa ematen, baizik eta ondoren izango duen bilakaerari buruzko informazio ere ematen du. Horrela, paziente bakoitzari hasiera batetik beharrezkoak dituen tratamenduak eta proba diagnostikoak egingo zaizkio, eta ondorioz, ez da pazienteen denboraren, ezta ospitaleen baliabideen erabilpen txarra egingo.

Lan honek hainbat muga izan ditu eta hauen artean, lana era erretrospektiboan egitea izan da. Horretaz gain, parte hartu duten paziente guztiak Gurutzetako Ospitaleko pazienteak izan dira, eta hauek operatu dituzten kirurgilari taldea berdina izan da ere. Horregatik, etorkizunean egiten den lana multizentrikoa izan beharko litzateke, ospitale desberdinetan ateratzen diren emaitzak konparatzeko. Hauetaz gain, lan honetan aztertu den paziente kopurua ere ez da oso handia izan (215), izan ere, ikerketa pisuzkoa izateko 4000-5000 paziente inguru aztertu beharko lirateke.

5. ONDORIOAK

Lan honek ps-Tg-k duen garrantzia erakusten du, izan ere ps-Tg-ren baloreak zenbat eta txikiagoak izan, hasierako tratamenduaren erantzun onaren adierazle izango da, eta ondorioz, pazienteak izango duen pronostiko, bilakaera eta jarraipenari buruzko informazioa emango du. Horregatik, uste da ablazio aurreko tiroglobulina estimulatuaren balorea tresna interesgarria izan daitekeela gaixotasunak hartuko duen

bidea adierazteko, eta arrazoi horregatik, arrisku mailari buruzko sistemek (ATA, ETA eta LATS) eta praktika klinikoek barne bildu behar duten irizpide bat izan behar dela.

6. BIBLIOGRAFIA

- 1- Zhang Y, Hua W, Zhang X, Peng J, Liang J, Gao Z. The predictive value for excellent response to initial therapy in differentiated thyroid cancer: preablation-stimulated thyroglobulin better than the TNM stage. *Nucl Med Commun.* 2018;39(5):405–10.
- 2- Chang YW, Kim HS, Jung SP, Kim HY, Lee JB, Bae JW, et al. Pre-ablation stimulated thyroglobulin is a better predictor of recurrence in pathological N1a papillary thyroid carcinoma than the lymph node ratio. *Int J Clin Oncol.* 2016;21(5):862–8.
- 3- Prpić M, Franceschi M, Romić M, Jukić T, Kusić Z. Thyroglobulin as a tumor marker in differentiated thyroid cancer - clinical considerations. *Acta Clin Croat.* 2018;57(3):518–27.
- 4- Couto JS, Almeida MFO, Trindade VCG, Marone MMS, Scalissi NM, Cury AN, et al. A cutoff thyroglobulin value suggestive of distant metastases in differentiated thyroid cancer patients. *Braz J Med Biol Res.* 2020;53(11):e9781.
- 5- Lang BH-H, Wong KP, Wan KY, Lo CY. Impact of routine unilateral central neck dissection on preablative and postablative stimulated thyroglobulin levels after total thyroidectomy in papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(1):60-7.
- 6- Zhao T, Liang J, Li T, Gao W, Lin Y. Serial stimulated thyroglobulin measurements are more specific for detecting distant metastatic differentiated thyroid cancer before radioiodine therapy. *Chin J Cancer Res.* 2017;29(3):213–22.

- 7- 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. *Rev ORL*. 2019;11(3):9.
- 8- 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 Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016 Jan; 26(1):1-133.
- 9- Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisiei R, Smit JW, Wiersinga W; European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol*. 2006 Jun; 154(6):787-803.
- 10- R.M. Tuttle, H. Tala, J. Shah, R. Leboeuf, R. Ghossein, M. Gonen. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: Using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system. *Thyroid*, 20 (2010), pp. 1341-1349.
- 11- Kendler DB, Vaisman F, Corbo R, Martins R, Vaisman M. Preablation stimulated thyroglobulin is a Good predictor of successful ablation in patients with differentiated thyroid cancer. *Clin Nucl Med* 2012; 37:545-549.
- 12- Lee JI, Chung YJ, Cho BY, Chong S, Seok JW, Park SJ. Postoperative-stimulated serum thyroglobulin measured at the time of I¹³¹ ablation is useful for the prediction of disease status in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 2013; 153: 828-835.
- 13- Fatima N, uz Zaman M, Ikram M, Akhtar J, Islam N, Masood Q, et al. Baseline stimulated thyroglobulin level as a good predictor of successful ablation after adjuvant radioiodine treatment for differentiated thyroid cancers. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(15):6443-7.

- 14- Giovanella L, Ceriani L, Ghelfo A, Keller F. Thyroglobulin assay 4 weeks after thyroidectomy predicts outcome in low-risk papillary thyroid carcinoma. *Clin Chem Lab Med.* 2005;43(8):843–847.
- 15- Tuttle RM, Tala H, Shah J, Leboeuf R, Ghossein R, Gonen M, et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system. *Thyroid.* 2010;20(12):1341–9.
- 16- Castagna MG, Maino F, Cipri C, Belardini V, Theodoropoulou A, Cevenini G, et al. Delayed risk stratification, to include the response to initial treatment (surgery and radioiodine ablation), has better outcome predictivity in differentiated thyroid cancer patients. *Eur J Endocrinol.* 2011;165(3):441–6.
- 17- Hughes DT, White ML, Miller BS, Gauger PG, Burney RE, Doherty GM. Influence of prophylactic central lymph node dissection on postoperative thyroglobulin levels and radioiodine treatment in papillary thyroid cancer. *Surgery.* 2010;148(6):1100–6; discussion 1006-7.
- 18- Bonnet S, Hartl D, Leboulleux S, Baudin E, Lumbroso JD, Al Ghuzlan A, et al. Prophylactic lymph node dissection for papillary thyroid cancer less than 2 cm: implications for radioiodine treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(4):1162–7
- 19- Nixon IJ, Wang LY, Ganly I, Patel SG, Morris LG, Migliacci JC, et al. Outcomes for patients with papillary thyroid cancer who do not undergo prophylactic central neck dissection: Fate of the observed central neck in papillary thyroid cancer. *Br J Surg.* 2016;103(3):218–25.
- 20- Sancho JJ, Lennard TWJ, Paunovic I, Triponez F, Sitges-Serra A. Prophylactic central neck dissection in papillary thyroid cancer: a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbecks Arch Surg.* 2014;399(2):155–63.
- 21- Sugitani, I., Fujimoto, Y., Yamada, K. and Yamamoto, N. (2008) Prospective Outcomes of Selective Lymph Node Dissection for Papillary Thyroid Carcinoma Based on Preoperative Ultrasonography. *World Journal of Surgery*, 32, 2494-2502.

- 22- Jeon MJ, Kim WG, Jang EK, Choi YM, Lee Y-M, Sung T-Y, et al. Thyroglobulin level in fine-needle aspirates for pre-operative diagnosis of cervical lymph node metastasis in patients with papillary thyroid carcinoma: two different cutoff values according to serum thyroglobulin level. *Thyroid*. 2015;25(4):410-6.
- 23- Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med*. 1994;97(5):418-28.
- 24- Andresen NS, Buatti JM, Tewfik HH, Pagedar NA, Anderson CM, Watkins JM. Radioiodine Ablation following Thyroidectomy for Differentiated Thyroid Cancer: Literature Review of Utility, Dose, and Toxicity. *Eur Thyroid J*. 2017;6(4):187-96.
- 25- Tuttle RM, Sabra MM. Selective use of RAI for ablation and adjuvant therapy after total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer: a practical approach to clinical decision making. *Oral Oncol*. 2013;49(7):676–83.
- 26- Cheng W, Ma C, Fu H, Li J, Chen S, Wu S, et al. Low- or high-dose radioiodine remnant ablation for differentiated thyroid carcinoma: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(4):1353–60.
- 27- 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.
- 28- Luster M, Clarke SE, Dietlein M, Lassmann M, Lind P, Oyen WJ, et al. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35(10):1941-59.
- 29- Higuchi T, Achmad A, Binh DD, Bhattarai A, Tsushima Y. Determining patient selection tool and response predictor for outpatient 30 mCi radioiodine ablation dose in non-metastatic differentiated thyroid carcinoma: a Japanese perspective. *Endocr J*. 2018;28;65(3):345-57.
- 30- Mourão GF, Rosario PW, Calsolari MR. Low postoperative nonstimulated thyroglobulin as a criterion to spare radioiodine ablation. *Endocr Relat Cancer*. 2016;23(1):47-52

- 31- Verburg FA, Mäder U, Reiners C, Hänscheid H. Long-term survival in differentiated thyroid cancer is worse after low-activity initial post-surgical ¹³¹I therapy in both high- and low-risk patients. *Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(12):4487-96.
- 32- Schlumberger M, Catargi B, Borget I, Deandreis D, Zerdoud S, Bridji B. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(18):1663-73.
- 33- Mallick U, Harmer C, Yap B, Wadsley J, Clarke S, Moss L. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(18):1674-85
- 34- American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American thyroid association (ATA) guidelines taskforce on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2009;19(11):1167–214.
- 35- Gómez Sáez JM. Toma de posición en relación con el protocolo de tratamiento actual del nódulo y cáncer diferenciado de tiroides. *Endocrinol Nutr.* 2010;57(8):370–5.
- 36- Ryu IS, Song CI, Choi S-H, Roh J-L, Nam SY, Kim SY. Lymph node ratio of the central compartment is a significant predictor for locoregional recurrence after prophylactic central neck dissection in patients with thyroid papillary carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(1):277–83.
- 37- Wartofsky L. Using baseline and recombinant human TSH-stimulated Tg measurements to manage thyroid cancer without diagnostic I(¹³¹) scanning. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(4):1486–9.
- 38- Pacini F, Schlumberger M, Harmer C, Berg GG, Cohen O, Duntas L, et al. Post-surgical use of radioiodine (¹³¹I) in patients with papillary and follicular thyroid cancer and the issue of remnant ablation: a consensus report. *Eur J Endocrinol.* 2005;153(5):651–9.