

# Riesgo de Desarrollo y Progresión de Cáncer Tiroideo Bien Diferenciado en pacientes con Variantes Genéticas del Gen de Tiroglobulina SER 734ala y ARG1980trp.

\*Correspondencia:

[sofy.velasco.92@hotmail.com](mailto:sofy.velasco.92@hotmail.com)

Avda. De los Laureles y Avda. De los Mortiños. Edf. Platinum Plaza 505D. Código postal 170053

Telf: [593] 098 326 0387.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Fondos: [Ver la página 226](#)

Recibido: 9 Noviembre 2019  
Aceptado: 12 Diciembre 2019  
Publicado: 30 Diciembre 2019

**Membrete bibliográfico:**  
Peralta N, Velasco S, Peralta P. Riesgo de desarrollo y progresión de Cáncer tiroideo bien diferenciado en pacientes con variantes Genéticas del Gen de Tiroglobulina Ser 734ala y ARG1980 trp. Rev. Oncol. Ecu 2019;29(3):220-228.

DOI:  
<https://doi.org/10.33821/453>

Copyright Peralta N. Este artículo es distribuido bajo los términos de [Creative Commons Attribution License](#), el cual permite el uso y redistribución citando la fuente y al autor original.

## Risk of Development and Progression of Well Differentiated Thyroid Cancer in patients with Genetic Variations of the Thyroglobulin SER734ala and ARG1980trp Genes.

Natalia Peralta Vallejo<sup>1</sup>, Sofía Velasco Mora<sup>1\*</sup> , Patricio Peralta Bautista<sup>1</sup>

1. Hospital Oncológico "Solón Espinosa Ayala", SOLCA, Núcleo de Quito.

### Resumen

**Introducción:** Existen factores de riesgo que se asocian a desarrollo cáncer de tiroides diferenciado; la Tiroglobulina es una proteína ligada al tamaño tumoral, su rol dentro de las patologías oncológicas es controversial. El objetivo del estudio fue determinar si las variaciones del gen de Tiroglobulina se asocian a la presencia de cáncer tiroideo.

**Métodos:** Este estudio observacional de casos y controles se realizó con muestra no probabilística con muestras de patología de casos de cáncer tiroideo diagnosticados en el Hospital Oncológico Solón Espinosa Ayala de Quito. Se estableció un grupo control con voluntarios sanos. Se mide las variaciones SER734Ala y ARG1980 trp del gen de la Tiroglobulina. Se comparan las frecuencias con Chi cuadrado.

**Resultados:** Un total de 51 casos de cáncer tiroideo y 50 controles. Variaciones en SER734Ala en el grupo de casos fueron homocigotos 24/51 casos (53.3% (IC95% 38.8 -67.9%)) en el grupo control fueron 24/50 (53.3% (IC95% 38.8-67.9%)) P=0.83. La variación heterocigota ARG1980 trp fueron en el grupo de casos 47/51 (92.2% IC95% 84.3 -100%), en los controles 35/50 (70% IC95% 56.6-83.4%) P=0.004.

**Conclusión:** Se demostró que las variaciones del gen de la Tiroglobulina pueden presentarse en pacientes con Cáncer Tiroideo en igual frecuencia que en voluntarios sanos.

**Palabras Claves:** Tiroglobulina, Neoplasias de la Tiroides, Componentes del Gen, Voluntarios.

DOI: 10.33821/453

## Abstract

**Introduction:** There are risk factors associated with the development of differentiated thyroid cancer; Thyroglobulin is a protein linked to tumor size, its role in oncological pathologies is controversial. The objective of the study was to determine whether variations in the thyroglobulin gene are associated with the presence of thyroid cancer.

**Methods:** This observational case-control study was conducted with a non-probabilistic sample with pathology samples from thyroid cancer cases diagnosed at the Solón Espinosa Ayala Oncological Hospital in Quito. A control group with healthy volunteers was established. The SER734Ala and ARG1980 trp variations of the Thyroglobulin gene are measured. The frequencies were compared with Chi square.

**Results:** A total of 51 thyroid cancer cases and 50 controls. Variations in SER734Ala in the group of cases were homozygous 24/51 cases (53.3% (CI95% 38.8 -67.9%) in the control group were 24/50 (53.3% (CI95% 38.8-67.9%) P = 0.83. Heterozygous ARG1980 trp were in the case group 47/51 (92.2% 95% CI 84.3 -100%), in the controls 35/50 (70% 95% CI 56.6-83.4%) P = 0.004.

**Conclusion:** It was shown that variations of the Thyroglobulin gene could occur in patients with Thyroid Cancer in the same frequency as in healthy volunteers.

**Keywords:** Thyroglobulin, Thyroid Neoplasms, Gene Components, Volunteers.

DOI: 10.33821/453

---

## Introducción

El cáncer de tiroides diferenciado abarca 2 tipos de cáncer; el carcinoma papilar y el folicular, que corresponden al 90% de todas las patologías oncológicas que afectan a esta glándula [1]. En EEUU la incidencia anual se ha triplicado, sin un aumento asociado a la mortalidad; este puede ser ligado al mayor uso de ultrasonografía de cuello [2-5]. El pronóstico general a 10 años tiene una sobrevida es del 90 a 95%. Sin enfermedad, la sobrevida de los pacientes es similar a personas que no padecen de neoplasias tiroideas. Sin embargo, entre el 5 a 20% de los pacientes desarrollan metástasis a distancia [6].

La Tiroglobulina (TRG) es una glucoproteína que se secreta en las células foliculares de la tiroides, contiene moléculas de tirosina que es el sustrato que da origen a las hormonas tiroideas [2]. La TRG es secretada por los folículos tiroideos y para pasar a torrente sanguíneo debe ser absorbida por este mismo tejido. Tanto su síntesis, como su secreción dependen de la estimulación efectuada por la Hormona Estimulante de la Tiroides (TSH) producida por la glándula pituitaria [4]. El gen que codifica esta proteína se encuentra en el cromosoma 8 [3]. La TRG es un medidor indirecto de masa de tejido tiroideo, su uso como marcador de recidiva debe ser acompañado de una determinación previa a la intervención quirúrgica, tomando en cuenta variaciones dependientes del paciente y procurar realizar la medición en el mismo laboratorio con el fin de tener un resultado real [7,8].

De acuerdo a la Sociedad Americana de Cáncer alrededor 4830 personas serán diagnosticadas de cáncer cada día y alrededor de 1660 muertes se dan cada día a causa de esta patología. El aumento de casos de neoplasias de tiroides está asociado también a un

mayor uso de herramientas diagnósticas lo que a su vez ha permitido detección temprana y tratamientos oportunos [9,10].

Existen factores que se asocian a aumento de riesgo de desarrollo de cáncer de tiroides, entre estos se encuentran el consumo bajo de yodo, la radiación y ciertos síndromes genéticos como la poliposis adenomatosa familiar, MEN TIPO 1, y el síndrome de Cowdens [7]. Se ha asociado niveles elevados de TRG con recidiva tumoral, mas no se ha relacionado las variantes del gen de esta glicoproteína a riesgo de desarrollo y progresión de cáncer papilar de tiroides, por lo que se realizó este estudio en pacientes del Hospital Oncológico SOLCA Núcleo Quito.

---

## Materiales y Métodos

### *Diseño del estudio*

Estudio de casos y controles de tipo observacional retrospectivo.

### *Escenario*

El estudio fue realizado en el Servicio de Laboratorio de Patología del Hospital "Solón Espinosa" de SOLCA, núcleo de Quito, en el período comprendido del 1ro de julio del 2014 al 30 de noviembre del 2014. El período de campo fue considerado como período de reclutamiento y exposición. El seguimiento de los resultados se terminó el 30 de septiembre del 2017 y el período de recopilación de datos terminó el 7 de octubre del 2018.

### *Participantes*

Grupo 1: Participaron todos los pacientes con enfermedad oncológica admitidos en la unidad de cirugía de la institución en el período de Estudio. Se seleccionaron los pacientes con todos los datos completos en la historia clínica y cuya muestra de tumor tiroideo fue enviada al servicio de patología para el estudio. Se excluyeron aquellos pacientes ingresados en el postoperatorio de resección no programada del tumor tiroideo.

Grupo 2: voluntarios sanos. Estudiantes de la Universidad de las Américas.

### *Variables*

Las variables fueron descritas en cada grupo fueron demográficas, clínicas. Se realizó la identificación de los Genes SER y Arg1980trp. Se utilizó el kit de extracción Pure Link Genomic ADN Kits de invitrogen para la extracción de las muestras de ADN; mediante la técnica de PCR se realizó la amplificación de los exones del gen de tiroglobulina el 10 y el 33 que contienen los polimorfismos SER y Arg1980trp respectivamente.

### *Fuentes de datos / medición*

Para cada variable se utilizó el software institucional para registro de historias clínicas como fuente de datos, se consultó el expediente clínico electrónico, adicionalmente se consultó el software de laboratorio para extracción de los datos. Los datos fueron compilados en una hoja electrónica para posteriormente ser transferidos al software estadístico.

### ***Control de las fuentes de sesgo***

Se excluyeron historias clínicas cuyos datos no estuvieron completos, se evitó la imputación de datos perdidos o excluidos. El protocolo de este estudio fue pre aprobado por el Comité de docencia Institucional.

### ***Tamaño del estudio***

La muestra fue no probabilística, en la cual se incluyeron todos los casos potencialmente elegibles del centro oncológico que fueron sometidos a resección tumoral de la glándula tiroidea.

### ***Manejo de variables cuantitativas***

Las variables cuantitativas en escala se presentan con promedios y desviación estándar. Las variables cuantitativas nominales se presentan con frecuencia y porcentaje.

### ***Métodos Estadísticos***

Los promedios fueron comparados con T de student. Los porcentajes fueron comparados con Chi cuadrado. El paquete estadístico utilizado fue SPSS v.22 para Windows.

---

## Resultados

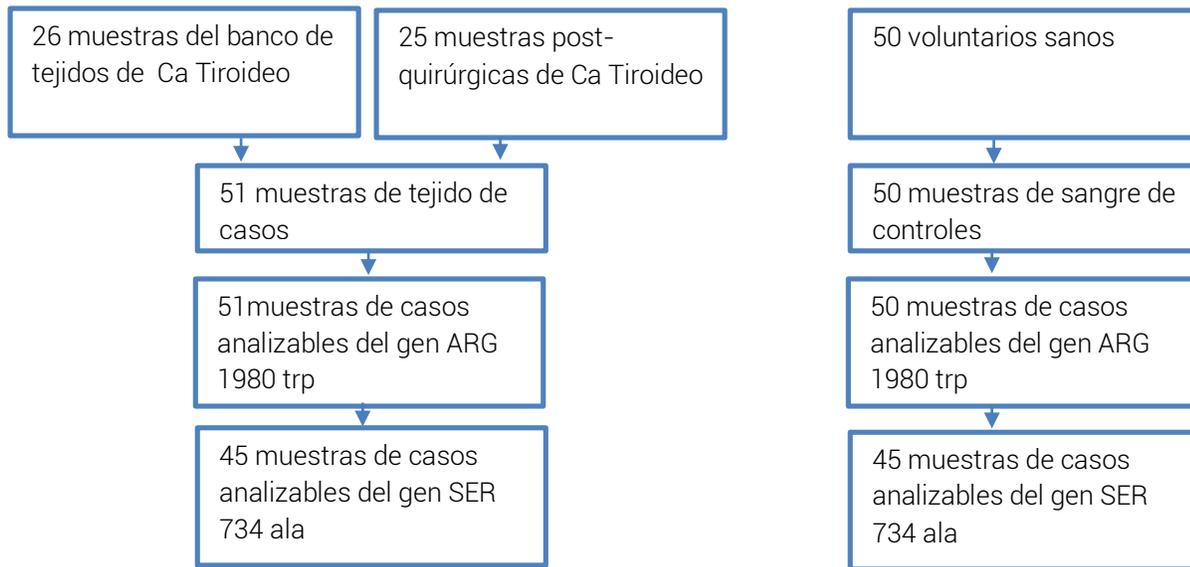
### ***Participantes***

Fueron ingresados al estudio 51 pacientes en el grupo de estudio, en quienes se procedió a obtener la muestra de ADN a partir del tejido tiroideo depositado en el banco de tejido del laboratorio y en otros casos procedentes de piezas anatómicas pos-operatorias de cáncer tiroideo. Todos los casos incluidos fueron diagnosticados de cáncer de tiroides confirmados por patología. En el grupo control ingresados 50 controles sanos, estudiantes y trabajadores de una Universidad local. Se presenta el flujograma de casos y controles en la **figura 1**.

### ***Características de los pacientes***

La edad media de los pacientes con Cáncer tiroideo fue de 47 años (18 a 68 años), mientras que la edad media en el grupo control fue 46 años (21 a 70 años)  $P=0.69$ . 14 corresponden al sexo masculino (28%).

Gráfico 1. Flujograma de casos y controles del estudio.



Resultados principales

La presencia de variantes SER 734 ala del Gen la Tiroglobulina fue en 4/45 casos en los casos (8.9 %) y en 5/45 controles (8.9%). Las diferencias con Chi cuadrado no fueron significativas. El chi cuadrado incluyó la frecuencia de heterocigotos. Datos mostrados en la **tabla 1**.

Tabla 1. Presencia de variantes Ser 734ala del Gen de la Tiroglobulina.

Genotipo	Casos N=45	Control N=45
Homocigotos normales	4 (8.9% (IC95% 0.57 -17.2%))	5 (8.9% (IC95% 1.9-20.2%))
Heterocigotos	24 (53.3% (IC95% 38.8 -67.9%))	24 (53.3% (IC95% 38.8-67.9%))
Heterocigotos raros	17 (37.8% (IC95% 23.6 - 51.9%))	16 (35.5% (IC95% 21.6-49.5%))

X<sup>2</sup>=0.05. P=0.83

La presencia de variantes ARG1980 trp del gen de Tiroglobulina no se encontraron casos ni controles de homocigotos normales, la mayoría tanto en el grupo de casos 47/51 (92.2%) como en los controles 35/50 (70%) fueron heterocigotos. Existe diferencia estadística entre estas proporciones.

Tabla 2. Presencia de variantes ARG1980 trp del gen de Tiroglobulina.

Genotipo	Casos N=51	Control N=50
Homocigotos normales	0	0
Heterocigotos	47 (92.2% IC95% 84.3 -100%)	35 (70% IC95% 56.6-83.4%)
Heterocigotos raros	4 (7.8% IC95% 0.0-15.7%)	15 (30% IC95% 16.6 -43.4%)

X<sup>2</sup>=8.12, P=0.0044

## Discusión

El resultado principal del presente estudio es que el grupo con cáncer tiroideo tuvo un mayor porcentaje de variantes ARG1980 trp del Gen de la Tiroglobulina que el grupo control (92.2% versus 70%)  $P=0.0044$ . Sin embargo y en forma "compensatoria" a esta diferencia la presencia de variaciones "hereticigotas" caracterizadas como raras fue mayor en el grupo de controles 30 % versus 7.8% en el grupo de pacientes con cáncer de tiroides, lo que hace esta diferencia compensatoria una nulidad para predicción clínica.

No existieron diferencias de frecuencia en la variante SER 734ala del gen de la tiroglobulina. Las variaciones del gen de la tiroglobulina Ser 734ala y ARG1980 Trp como se demuestra en este estudio no están relacionadas con la presencia de Cáncer tiroideo, tanto para la progresión como para el desarrollo de neoplasias diferenciadas de tiroides, en contraste con el rol de riesgo que cumplen las translocaciones del gen RET/PTC o el BRAF demostrada ampliamente en otros estudios [7].

A posteriori debería realizarse otros estudios que establezcan factores de riesgo en específico que se relacionen con el desarrollo de cáncer de tiroides. El conocimiento genómico del cáncer de tiroides ha permitido dilucidar los mecanismos que permiten la aplicación de nuevas terapias como el uso de los inhibidores de la tirosinkinasa por lo que las nuevas líneas de investigación deberán abordar estos temas.

A pesar de que la tiroglobulina es un marcador importante para seguimiento de pacientes con cáncer de tiroides debe ser interpretada en el contexto de otras determinaciones como los anticuerpos anti tiroideos, el examen físico y los factores de riesgo determinados por la invasión tumoral, tamaño del tumor, y dependientes del paciente.

La determinación de variantes genéticas en los pacientes con cáncer de tiroides sigue siendo controversial y su uso por altos costes debe limitarse para casos excepcionales con mala respuesta a tratamiento. La determinación de factores de riesgo de cáncer de tiroides en la población ecuatoriana podría ayudar a determinar intervenciones que disminuyan la incidencia de esta patología.

---

## Conclusiones

No existieron diferencias de frecuencia en las variantes SER 734ala y ARG1980 trp del gen de la tiroglobulina en pacientes con Cáncer Tiroideo comparado con controles de voluntarios sanos.

---

## Agradecimientos

Al personal de la Universidad de la Américas, estudiantes, profesores y trabajadores que participaron voluntariamente en este estudio. Al personal del servicio de Laboratorio de Patología del Hospital Oncológico Solón Espinosa Ayala, SOLCA, Núcleo de Quito.

---

## Información adicional

### Abreviaturas

DE: Desviación Estándar

---

### Nota del Editor

**La Revista Oncología Ecu permanece neutral con respecto a los reclamos jurisdiccionales en mapas publicados y afiliaciones institucionales.**

### Archivos Adicionales

Ninguno declarado por los autores.

---

### Sistemas antiplagio

El documento fue escaneado por los sistemas antiplagio de la revista, reportando originalidad completa del documento y ausencia de redundancia hasta la fecha de aceptación del artículo.

---

### Fondos

Los fondos de la investigación fueron propios de los autores del presente artículo.

---

### Disponibilidad de datos y materiales

Existe la disponibilidad de datos bajo solicitud al autor de correspondencia. No se reportan otros materiales.

---

### Contribuciones de los autores

NPV, SVM, PPB participaron en la idea de investigación, revisión bibliográfica, escritura del artículo, análisis estadístico, análisis crítico del artículo. NPV: correcciones editoriales. Todos los autores leyeron y aprobaron la versión final del artículo.

---

### Aprobación de ética y consentimiento para participar

El protocolo fue aprobado por la Universidad Politécnica Salesiana Sede en Quito y por el comité de bioética del Hospital Oncológico Solón Espinosa Ayala. Todos los participantes firmaron un consentimiento para participación.

---

#### Consentimiento para publicación

El consentimiento para publicación fue firmada por los participantes del estudio, se aplican las restricciones de identificación de casos dentro de la base de datos.

---

#### Información de los autores

**Natalia Peralta Vallejo**, Ingeniera en Biotecnología de los Recursos Naturales por la Universidad Politécnica Salesiana, Magíster en Ciencias con mención Genética en la Universidad Austral de Chile.

**Sofía Velasco Mora**, Médica General, Hospital Oncológico Solón Espinosa Ayala, Solca, Núcleo de Quito.



[sofy.velasco.92@hotmail.com](mailto:sofy.velasco.92@hotmail.com)

**Patricio Peralta Bautista**, Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad Central del Ecuador, Especialista en Cirugía por la Universidad Nacional de Loja.

---

## Referencias

1. Haugen B, Alexander E, Bible K, Doherty G, Mandel S, Nikiforov Y, 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. DOI: <http://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>
2. Guyton A, Hall J. Fisiología Apartado Hormonas tiroideas, 12da edición, 2011.
3. Velasco S, Solar A, Cruz F, Quintana J, León A, Mosso L, Fardella C. Recurrence of differentiated thyroid carcinoma without concomitant elevation of serum thyroglobulin. Report of two cases. *Rev Med Chil.*; 2007 135 (4): 506-11.
4. Harsha B. Use of thyroglobulin as a tumour marker. *World J Biol Chem* 2017;8(1):81-85. DOI: 10.4331/wjbc.v8.i1.81
5. Prpic M, Franceschi M, Romić M, Jukić, Kusić Z. Thyroglobulin as a tumor marker in differentiated thyroid cancer-clinical considerations. *Acta Clin Croat* 2018;57(3):518-527.
6. Gray JL, Singh G, Uttley L, Balasubramanian SP. Routine thyroglobulin, neck ultrasound and physical examination in the routine follow up of patients with differentiated thyroid cancer-Where is the evidence?. *Endocrine*. 2018;62(1):26-33. DOI:10.1007/s12020-018-1720-3
7. Granados M, Mitsu A, Guerrero F, Taissoun Z. Cáncer diferenciado de tiroides: Una Antigua enfermedad con nuevos conocimientos 2014. *Gaceta Médica de México* 2014;150:65-77. DE: [https://www.anmm.org.mx/bgmm/2014/1/GMM\\_150\\_2014\\_1\\_065-077.pdf](https://www.anmm.org.mx/bgmm/2014/1/GMM_150_2014_1_065-077.pdf)

Abreviaturas en la referencias

**DOI: Digital Object**

**Identifier**

**PMID: PubMed Identifier**

**SU: Short URL**

8. Nabhan F, Ringel MD. Thyroid nodules and cancer management guidelines: comparisons and controversies. *Endocr Relat Cancer*. 2017;24(2):R13-R26. DOI:10.1530/ERC-16-0432

9. Bracero T, Freire C, López. Prevalencia de cáncer tiroideo en el personal permanente de un Hospital General de Ambato. *Mediciencias UTA* 2017;1(2):9-16.

10. Ugarte G, Loyola C, Panchada G, Contreras S. Cáncer de tiroides en SOLCA 1991 -2000 Estudio de resultados terapéuticos. *Revista Medicina (UCSG)* 2003;9:198-202. DE: <http://rmedicina.ucsg.edu.ec/archivo/9.3/RM.9.3.02.pdf>.