

Curso de la SEEN

THYROGLOBULIN IN THE FOLLOW-UP OF DIFFERENTIATED THYROID CANCER

We report a case of low-risk differentiated thyroid carcinoma from the point of view of long-term follow-up. The role played by thyroglobulin in follow-up, both in cases of euthyroidism and hypothyroidism or after administration of recombinant thyrotropin is evaluated. The characteristics for determination of thyroglobulin and the role of other investigations in follow-up, such as radioiodine scanning and cervical ultrasonography, are discussed.

Key words: Low-risk differentiated thyroid cancer. Thyroglobulin. Recombinant thyrotropin. Long-term follow-up.

Tiroglobulina en el seguimiento del cáncer diferenciado de tiroides

E. NAVARRO

Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España.

Se presenta un caso clínico de cáncer diferenciado de tiroides de bajo riesgo, sólo desde el punto de vista del seguimiento a largo plazo, evaluando fundamentalmente el papel que desempeña la determinación de tiroglobulina en este seguimiento, en situación tanto de eutiroïdismo como de hipotiroidismo o tras la administración de tirotropina recombinante. Se consideran las características para la determinación de tiroglobulina y también el papel que ejercen en este seguimiento otras exploraciones, tales como el rastreo con radioyodo y la ecografía cervical.

Palabras clave: Cáncer diferenciado de tiroides de bajo riesgo. Tiroglobulina. Tirotropina recombinante. Seguimiento a largo plazo.

Antecedentes familiares

- Padre fallecido a los 67 años por cardiopatía isquémica: infarto agudo de miocardio.
- Madre viva, con hipertensión arterial.
- Dos hermanos varones sanos.
- Sin historia familiar de enfermedad tiroidea.

Antecedentes personales

- Menarquia a los 13 años, patrón menstrual normal 3-4/28-30.
- Dos embarazos y 2 partos normales.
- Fumadora de 10-15 cigarrillos/día.
- Sin antecedentes de radioterapia cervical.

MOTIVO DE CONSULTA

Mujer de 39 años que consulta porque hace 1 año notó la aparición de un nódulo en la región cervical anterior derecha, que tras estudio citológico se diagnosticó de carcinoma papilar de tiroides, por lo que se planteó cirugía. Fue intervenida mediante tiroidectomía total y vaciamiento ganglionar derecho.

Correspondencia: Dra. Elena Navarro.
Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Virgen del Rocío.
Avda. Manuel Siurot. s/n. 41013 Sevilla. España.

Correo electrónico: elenanavarrosp@juntadeandalucia.es

Manuscrito recibido el 4-10-2004; aceptado para su publicación el 21-12-2004

En la anatomía patológica definitiva se refiere carcinoma papilar de tiroides, variante convencional, de 2,7 cm de diámetro y con mínima infiltración capsular en un solo punto. Las adenopatías no fueron metastásicas, y todas ellas demostraron linfadenitis inflamatoria inespecífica.

Tras la cirugía, se administró una dosis ablativa de radioyodo (^{131}I) de 80 mCi, y en el rastreo corporal postratamiento se comprobó la existencia de captación mínima en el lecho tiroideo, concordante con mínimos restos posquirúrgicos. La determinación de tiroglobulina (Tg) en el momento del rastreo, en situación de hipotiroidismo (con valores de tirotropina [TSH] de 54 mU/l) fue de 3 ng/ml, con anticuerpos antitiroglobulina negativos.

Realiza tratamiento supresor con levotiroxina sódica, a dosis de 175 µg/día y está absolutamente asintomática.

A los 3 meses de la ablación con radioyodo:

Exploración física

- Peso: 68 kg. Talla: 163,2 cm.
- Exploración cervical absolutamente normal, cicatriz de tiroidectomía, sin palparse ninguna adenopatía, ni otras anormalidades.
- Resto de exploración general (respiratoria, cardíaca, abdominal y piel) normal.

Analítica y exploraciones complementarias

- Hemograma, coagulación y bioquímica general completamente normales.
- Radiografía de tórax normal.
- Función tiroidea: tiroxina (T_4) libre normal, TSH 0,04 mU/l, Tg 0,6 ng/ml, anticuerpos anti-Tg negativos.

Preguntas

1. Una vez diagnosticado y realizado el tratamiento descrito, en cuanto al seguimiento de este paciente, ¿en cuál de los siguientes grupos podríamos clasificarlo?

- a) Grupo de alto riesgo.
- b) Grupo de bajo riesgo.

c) No importa la clasificación, ya que el tratamiento, en cuanto al seguimiento, es similar.

- d) Estadio II (Según TNM)
- e) $T_3N_0M_0$.

2. Que métodos utilizaríamos (además de la exploración clínica) de forma sistemática en el seguimiento a largo plazo de este paciente:

- a) Rastreo corporal con ^{131}I .
- b) Determinación de Tg.
- c) Determinación de Tg y anticuerpos anti-Tg.
- d) Determinación de Tg y rastreos corporales con ^{131}I .
- e) Determinación de Tg, anticuerpos anti-Tg y ecografía cervical periódica.

3. En este caso, etiquetado como de bajo riesgo y escasa probabilidad de recidiva, la determinación de Tg ha de realizarse:

- a) Solamente en situación de eutiroïdismo.
- b) Además, periódicamente en situación de hipotiroidismo.
- c) Además, periódicamente tras estimulación con TSH recombinante (rTSH).
- d) Alternando en eutiroïdismo, en hipotiroidismo y tras estimulación con rTSH.
- e) Solamente en situación de TSH elevada.

4. En nuestro caso, a los 12 meses se realizó determinación de Tg tras rTSH, con resultado de 0,5 ng/ml. ¿Cuál sería el protocolo que habría que seguir posteriormente?

- a) Repetir Tg tras rTSH anual durante los 3 primeros años.
- b) Repetir Tg tras rTSH anual los 3 primeros años y luego cada 5 años.
- c) Control de Tg en situación de eutiroïdismo cada 6-12 meses.
- d) Repetir Tg tras rTSH anual, si sigue igual pasar a control de Tg anual en situación de eutiroïdismo.
- e) Control de Tg en situación de eutiroïdismo cada 6-12 meses y ecografía cervical periódica. Repetir Tg tras rTSH si Tg se eleva o aparecen anomalías radiológicas.

5. Para poder seguir este protocolo son necesarios unos estándares mínimos en la determinación de Tg, que serían:

- a) Anticuerpos anti-Tg negativos, determinados en la misma muestra y en el mismo laboratorio.
- b) Inmunoanálisis estandarizado frente a la preparación de referencia CRM-457.
- c) La monitorización de Tg debe realizarse por el mismo método y en el mismo laboratorio.
- d) Utilizar ensayos con límite de detección bajo, como máximo de 1 µg/l.
- e) Todas las anteriores son ciertas.

6. En el curso del seguimiento de nuestra paciente, comprobamos que los títulos de anticuerpos anti-Tg se elevan. ¿Modificaría esto la pauta de seguimiento?

- a) Sí, precisaría determinación de Tg en hipotiroidismo periódicamente.
- b) No, seguiríamos la misma pauta.
- c) Sí, precisaría rastreos periódicos con ^{131}I en situación de hipotiroidismo.
- d) Sí, precisaría rastreos periódicos con ^{131}I tras rTSH.
- e) No, seguiríamos la misma pauta, analizando además ARNm para Tg.

7. ¿En qué situaciones se modificaría el protocolo anteriormente descrito?

- a) Si existen metástasis a distancia.
- b) Si se trata de una variante histológica más radical.
- c) Cirugía tiroidea incompleta.

TABLA 1. Factores pronósticos en el carcinoma diferenciado de tiroides

Edad	< 16 años y > 45 años
Histología	Tamaño del tumor Extensión extracapsular, variantes de células altas, células columnares, esclerosis difusa, carcinoma de Hürthle y carcinoma insular
Metástasis	Ganglionares bilaterales o mediastínicas A distancia
Tratamiento	Cirugía incompleta No ablación con ^{131}I
Evolución	Tiroglobulina elevada más de 3 meses tras cirugía

d) Si los valores de Tg en el momento del tratamiento ablativo están elevados.
e) En todas las anteriores.

8. ¿En qué sentido se modificaría el protocolo en los casos anteriores?

- a) Realización de rastreos con ^{131}I periódicamente (cada año, hasta 2 negativos y luego cada 5 años) en situación de hipotiroidismo.
- b) Determinación de Tg en situación de hipotiroidismo anualmente, durante 2-5 años.
- c) Rastreo y Tg cada 2-5 años.
- d) Determinación de Tg tras rTSH anualmente.
- e) Realización de rastreos con ^{131}I periódicamente (cada año, hasta 2 negativos y luego cada 5 años) y determinación de Tg tras rTSH.

Respuestas correctas: 1. b); 2. e); 3. c); 4. e); 5. e); 6. d); 7. e), y 8. e).

SEGUIMIENTO DEL CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES

El carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) es un tumor de baja incidencia, pero también de baja mortalidad, por lo que su prevalencia es elevada, y se estima en 200.000 pacientes/año. Es decir, hay una importante población en seguimiento crónico, durante un período de tiempo prolongado, por lo que se precisa protocolizar de manera eficiente este seguimiento.

Los objetivos del seguimiento son mantener un adecuado tratamiento sustitutivo y supresor con levotiroxina y detectar tempranamente la existencia de enfermedad persistente o recidiva. Durante el seguimiento, el 5-20% de los pacientes desarrolla recidivas locales o regionales y el 5-10% metástasis a distancia¹, preferentemente en los primeros 5 años, pero también a más largo plazo, por ello el seguimiento de estos pacientes ha de ser continuado durante toda su vida, teniendo en cuenta además que el diagnóstico temprano es de suma importancia para la supervivencia. El riesgo de recurrencia del tumor depende de una serie de factores pronóstico: edad, sexo, tamaño del tumor y tipo histológico entre otros (tabla 1). Teniendo en cuenta estos factores, se han desarrollado

varios sistemas pronóstico (AMES, AGES, EORT, MACIS, TNM, etc.), que permiten clasificar a los pacientes en grupos de bajo y alto riesgo para recidivas o mortalidad. En el grupo de bajo riesgo (estadio I en menores de 45 años y estadio II en mayores de 45 años, AMES y MACIS < 6) se ha descrito una mortalidad del 1-2%, mientras que en el grupo de alto riesgo puede ser del 40-50%. Además, la probabilidad de recidivas es mucho menor en el grupo de bajo riesgo, por lo que no debe aplicarse el mismo protocolo de seguimiento a ambos grupos. Dado que el 80-90% de los pacientes con CDT se encuadra en el grupo de bajo riesgo, en ellos ha de aplicarse un protocolo con elevado valor predictivo negativo, que permita excluir exploraciones innecesarias e identificar bien a los individuos que tienen un riesgo de recidivas, previamente no reconocido.

Los métodos de seguimiento utilizados clásicamente son la exploración física, la ecografía cervical, los rastreos corporales con radioyodo (^{131}I) y la determinación de tiroglobulina. Este último es actualmente el principal método del que disponemos para la detección temprana de enfermedad persistente y/o recurrente. La Tg es una glucoproteína que se produce sólo en las células foliculares tiroideas tanto normales como neoplásicas, por lo que no debe ser detectable en los pacientes tras tiroidectomía total y tratamiento ablativo con radioyodo, de forma que su detección significa la presencia de enfermedad. Tiene 2 limitaciones:

– Presencia de anticuerpos antitiroglobulina, lo que invalida el resultado de la Tg, generalmente hacia la infraestimación, y da lugar a falsos negativos. Por tanto, la determinación de Tg siempre ha de acompañarse de la determinación de anticuerpos anti-Tg. Los anticuerpos anti-Tg habitualmente descienden gradualmente y desaparecen en los 2 años siguientes al tratamiento inicial, por lo que su persistencia o reaparición ha de considerarse como sospecha de enfermedad recurrente^{2,3}.

– La producción de Tg tanto en el tejido tiroideo normal, como en el neoplásico, depende de la estimulación por la TSH, por lo que la interpretación del resultado siempre ha de evaluarse conjuntamente con los valores de TSH. La sensibilidad de la Tg es mucho menor cuando se evalúa con valores de TSH normales o frenados, ya que aunque con el tratamiento supresor el 98% de los pacientes considerados en remisión completa tiene valores de Tg indetectables, y prácticamente todos los pacientes con metástasis a distancia tienen valores de Tg elevados, hay un 20% de pacientes con metástasis ganglionares que tienen valores de Tg normales. Al discontinuar la terapia con levotiroxina se incrementan, a pesar de lo cual persisten indetectables en un 5% de pacientes con metástasis ganglionares³. Por eso además de efectuar controles de Tg en tratamiento supresor, se precisa realizarlos de forma periódica en situación de TSH elevada.

Varios estudios recientes⁴⁻⁸ proponen obviar la realización de rastreos corporales con I^{131} al año del tratamiento inicial, y se basan en que en más del 90% de estos rastreos son negativos, sin que añadan ninguna información a la obtenida mediante determinación de Tg. En estos estudios no hay ningún paciente con Tg negativa (definida como valor por debajo del nivel de corte de la institución), con rastreo positivo (definido como captación fuera del lecho tiroideo). Concluyen todos ellos que el rastreo sólo es de utilidad para demostrar la existencia de ablación completa y, por tanto, tiene un alto valor predictivo negativo; la determinación de Tg es mucho más sensible para detectar enfermedad persistente o recurrente y con un mayor significado pronóstico. Estos mismos autores^{3,6} consideran que los valores de Tg indetectables en situación de hipotiroidismo son un fuerte indicador de curación, pues sólo el 0,6-0,9% de los pacientes en esta situación presenta recidivas a largo plazo.

Desde 1994 comenzaron los ensayos con rTSH y en los últimos años varios grupos han publicado sus resultados⁹⁻¹³, con lo que se ha demostrado su utilidad tanto para la realización de los rastreos con I^{131} como para la determinación de Tg. La cuestión fundamental es si la Tg realizada en situación de hipotiroidismo es equivalente en sensibilidad para detectar la enfermedad a la realizada tras estimulación con rTSH; los resultados publicados así parecen indicarlo, ya que la sensibilidad de la Tg tras rTSH (0,9 mg \times 2 días consecutivos y determinación de Tg a las 72 h) ha quedado ampliamente demostrada y ya se recoge esta forma de seguimiento en los últimos consensos publicados^{14,15}.

Por todo ello, se considera que la Tg estimulada con rTSH es un método lo suficientemente sensible para utilizarse sólo en el seguimiento de los pacientes con CDT de bajo riesgo, sin evidencia clínica de enfermedad y con valores de Tg suprimidos durante el tratamiento supresor. No se precisaría en estos casos la realización de rastreos, ya que con valores de Tg inferiores a 2 ng/ml en situación de eutiroidismo, rara vez se observan anomalías en el rastreo corporal.

Otra exploración que está cobrando auge en los últimos años en el seguimiento del CDT es la ecografía cervical periódica; hay ya varios estudios^{8,16-18} que demuestran su eficacia para detectar recurrencias locales en el cuello. Son estudios que engloban a suficiente número de pacientes (494, 340 y 456, respectivamente) seguidos durante más de 5 años y en los que la sensibilidad de la ecografía para detectar adenopatías tumorales fue del 94, el 96 y el 98%. Las anomalías detectadas en la ecografía son sospechosas cuando son hipoecogénicas, con halo, componente quístico, microcalcificaciones e hipervasculares, y se pueden detectar lesiones de 2-3 mm de diámetro. En estos casos los valores de Tg pueden permanecer indetectables, incluso tras el estímulo con rTSH y, por supuesto, el rastreo corporal puede ser negativo. Es esencial que la ecografía sea realizada por un radiólogo

con experiencia, utilizando un ecógrafo de suficiente resolución.

Según estas consideraciones actualmente se considera que tras la terapia inicial (cirugía y radioyodo) en los tumores de bajo riesgo, el primer control ha de ser a los 6-12 meses, mediante exploración física, determinación de Tg tras rTSH y ecografía cervical.

El seguimiento a largo plazo dependerá de los valores de Tg en este primer control de los 6-12 meses. En los pacientes con Tg indetectable (inferior a 1 ng/ml) tras rTSH, o en situación de hipotiroidismo, lo que ocurre en el 65% de los casos, hay evidencia suficiente de ablación tumoral completa, con un riesgo de recidiva inferior al 0,5%^{4-7,10}; por tanto, sólo requerirán exploración física, determinación de Tg en situación de eutiroidismo y ecografía cervical anual. En los pacientes con Tg detectable tras rTSH, el tratamiento posterior dependerá de los valores de Tg y de la presencia o ausencia de anomalidades en la ecografía cervical o la exploración física. Al evaluar los valores de Tg es preferible observar su evolución en las determinaciones consecutivas, más que un simple valor aislado, ya que los incrementos de Tg han demostrado tener mayor valor predictivo positivo que una sola determinación de Tg a los 6-12 meses^{19,20}.

En los pacientes con Tg detectable, pero inferior a 2 ng/ml (o por debajo del nivel de corte de cada centro), lo que ocurre en un 15-20% de los casos, si no presentan ninguna anomalía en la exploración física o la ecografía, se plantea realizar una nueva determinación de Tg tras rTSH al año siguiente; si se comprueba descenso progresivo de los valores, se pasa a considerarles como el grupo libre de enfermedad. Si la Tg sigue estable o aumentando indicaría existencia de enfermedad y se plantearía suspender el tratamiento con tiroxina, hacer rastreo con radioyodo y administrar dosis terapéutica de I^{131} , o bien cirugía si se trata de una lesión potencialmente quirúrgica.

En el caso de que la Tg sea detectable y superior a 2 ng/ml (o por encima del nivel de corte del centro), lo que ocurre en el 20-25% de pacientes, es indicativo de enfermedad, por lo que se precisan exploraciones posteriores para localizarla y tratarla (rastreo en hipotiroidismo, tratamiento con I^{131} , otras exploraciones morfológicas, cirugía). El protocolo de seguimiento en los CDT de bajo riesgo, según los últimos consensos publicados^{14,15}, se expone en la figura 1.

Para que el clínico pueda utilizar este protocolo de seguimiento, se necesita que tenga un gran conocimiento de los métodos de laboratorio por los que se realiza la determinación de Tg en su centro, los cuales han de cumplir una serie de estándares mínimos publicados por la National Academy Clinical Biochemistry (NACB)²¹. La precisión de la Tg es esencial, ya que es la clave de todo el algoritmo de seguimiento; es necesario, como mínimo^{22,23}:

- Utilizar ensayos con límites de detección de 1 μ g/l, siempre estandarizados frente a la preparación de referencia CRM-47.

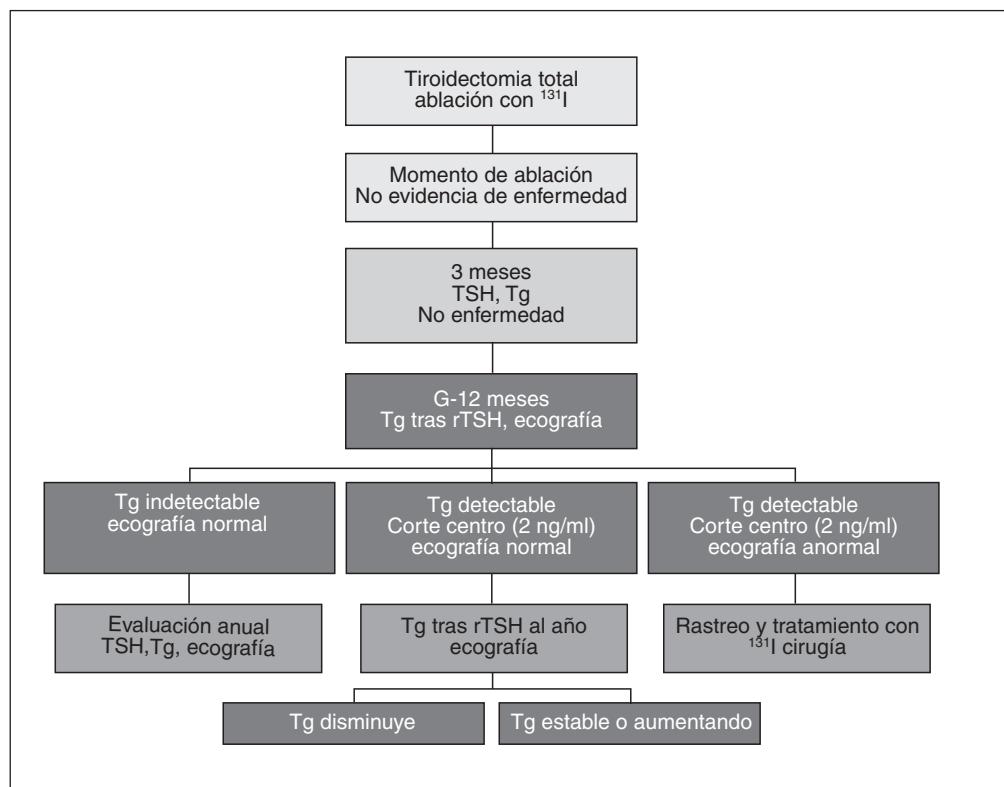


Fig. 1. Protocolo de seguimiento del carcinoma diferenciado de tiroides de bajo riesgo. TSH: tirotropina; Tg: tiroglobulina.

– Tg medida siempre en un suero libre de anticuerpos anti-Tg, que deben determinarse en la misma muestra (por un inmunoanálisis con límite de detección muy bajo), ya que su presencia invalida la Tg por infrapestimación (en análisis inmunorradiohistoquímico [IRMA]) o sobreestimación (radioinmunoanálisis).

– Realizados en el mismo laboratorio y por el mismo inmunoanálisis, ya que no son comparables los resultados en distintos centros o por distintos ensayos.

En los pacientes con anticuerpos anti-Tg elevados, bien sea en el momento inicial, bien a lo largo de la evolución de la enfermedad, no puede llevarse a cabo este protocolo de seguimiento, ya que la determinación de Tg estaría invalidada y, por tanto, pasaríamos al protocolo clásico de seguimiento, que incluye la realización de rastreos con ¹³¹I. A la luz de los datos publicados en los últimos años^{7,9,10,12,13}, los rastreos realizados tras rTSH son equivalentes a los realizados en situación de hipotiroidismo y, por tanto, ésta sería la forma de practicarlos.

Tampoco estaría indicado seguir este protocolo en los pacientes con metástasis a distancia, tumores de gran tamaño ($> T_4$), subtipos histológicos poco diferenciados o de peor pronóstico y, en general, en los tumores etiquetados de alto riesgo, además de aquellos en los que la cirugía no ha sido completa y no se ha realizado ablación con ¹³¹I. En estos casos se debería aplicar el protocolo clásico de seguimiento recogido

actualmente en las guías clínicas aportadas por varias organizaciones (American Association Clinical Endocrinologists, American Thyroid Association, British Thyroid Association y National Cancer Center Network)^{24,25}, es decir, la realización de rastreos periódicos con ¹³¹I (anualmente hasta 2 negativos y luego cada 5 años), además de la determinación de Tg y ecografía tiroidea anuales.

BIBLIOGRAFÍA

- Mazzaferrari EL, Massoll N. Long term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. Am J Med. 1994;97:418-28.
- Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M, Wang CC, Günter RB, Singer PA, et al. Serum thyroglobulin antibodies: prevalence, influence on serum thyroglobulin measurement and prognosis significance in patients with differentiated thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 1998;83:1121-7.
- Schlumberger MJ, Baudin E. Serum thyroglobulin determination in the follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma. Eur J Endocrinol. 1998;138:249-52.
- Cailleux AF, Baudin E, Travagli JP, Richard M, Schlumberger M. Is diagnostic iodine-131 scanning useful after total thyroid ablation for differentiated thyroid cancer? J Clin Endocrinol Metab. 2000;85:175-8.
- Robbins R, Chon JT, Fleisher M, Larson SM, Tuttle RM. Is the serum thyroglobulin response to recombinant human thyrotropin sufficient by itself to monitor for residual thyroid carcinoma? J Clin Endocrinol Metab. 2002;87:3242-7.

Navarro E. Tiroglobulina en el seguimiento del cáncer diferenciado de tiroides

6. Pacini F, Capezzzone R, Elisei C. Diagnostic 131-iodine whole-body scan may be avoided in thyroid cancer patients who have undetectable stimulated serum Tg levels after initial treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:1499-501.
7. Mazzaferrari EL, Kloos RT. Is diagnostic iodine-131 scanning with recombinant human TSH useful in the follow-up of differentiated thyroid cancer after thyroid ablation? *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:1490-8.
8. Torlontano M, Crocetti U, D'Alosio L, Bonfitto N, Di Giorgio A, Modoni S, et al. Serum thyroglobulin and 131I whole body scan after recombinant human TSH stimulation in the follow-up of low risk patients with differentiated thyroid cancer. The role of ultrasonography. *Eur J Endocrinology.* 2003;148:18-24.
9. Ladenson PW. Comparison of administration of recombinant human thyrotropin with withdrawal of thyroid hormone for radioactive iodine scanning in patients with thyroid carcinoma. *N Eng J Med.* 1997;337:888-96.
10. Haugen B. A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:3877-85.
11. Pacini F. Prediction of disease status by recombinant human TSH-stimulated serum Tg in the post surgical follow-up of differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:5686-90.
12. Haugen B. Clinical comparison of whole-body scan and serum thyroglobulin after stimulation with recombinant human thyrotropin. *Thyroid.* 2002;12:37-43.
13. Robbins R. Preparation by recombinant human thyrotropin or thyroid hormone withdrawal are comparable for the detection of residual differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:619-24.
14. Mazzaferrari EL, Robbins RJ, Spencer CA, Braverman E, Pacini F, Wartofsky L, et al. Consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low risk patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:1433-41.
15. Schumberger M, Berg G, Cohen O, Duntas L, Jamar L, Jarzab B, et al. Follow-up of low risk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European perspective. *Eur J Endocrinology.* 2004;150:105-11.
16. Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, Agate L, Elisei R, Ceccarelli C, et al. RhTSH stimulated serum thyroglobulin combined with neck ultrasonography has the highest sensitivity in monitoring differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:3668-73.
17. Frasoldati A, Presenti M, Gallo M, Caroggio A, Salvo D, Vallacci R. Diagnosis of neck recurrences in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer.* 2003;97:90-6.
18. Torlontano M, Attard M, Crocetti U, Tumino S, Bruno R, Constante G, et al. Follow-up of low risk patients with papillary thyroid cancer: role of neck ultrasonography in detecting lymph node metastases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3402-7.
19. Baudin E, Do Cao C, Cailleux AF, Leboulleux S, Travagli JP, Schumberger M. Positive predictive value of serum thyroglobulin levels, measured during the first year of follow-up after thyroid hormone withdrawal in thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:1107-11.
20. Pacini F, Agate L, Elisei R, Ceccarelli C, Lippi F, Molinaro E, et al. Outcome of differentiated thyroid cancer with detectable serum Tg and negative diagnostic 131I whole scan: comparison of patients treated with high activities versus untreated patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:4092-7.
21. Demers LM, Spencer CA. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. Disponible en: <http://www.nacb.org>
22. Rodríguez-Espinosa J. Problemas en la determinación de tiroglobulina. *Endocrinol Nutr.* 2004;51:316-24.
23. Torrens JL, Burch HB. Serum thyroglobulin measurement: utility in clinical practice. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2001;30:1-34.
24. AACE/AAES medical/surgical guidelines for clinical practice: management of thyroid carcinoma. *Endocr Pract.* 2001;7:202-20.
25. British Thyroid Association 2002 Guidelines for the management of differentiated thyroid cancer in adults. Disponible en: <http://www.bristish-thyroid-association.org/guidelines.htm>