

## Originales

### UTILITY OF SERUM THYROGLOBULIN AFTER RECOMBINANT HUMAN THYROTROPIN ADMINISTRATION IN THE FOLLOW-UP OF PATIENTS WITH DIFFERENTIATED THYROID CANCER WITHOUT RESIDUAL DISEASE

**Objectives:** To evaluate serum thyroglobulin (Tg) determination after recombinant human thyrotropin (rhTSH) administration as screening in the follow-up of patients with differentiated thyroid cancer (DTC).

**Material and methods:** A prospective study was performed in 38 patients with DTC without residual disease and undetectable Tg concentrations under thyroid hormone suppression therapy. Tg, thyroid-stimulating hormone, free T4, and free T3 were measured at baseline and 48 and 72 hours after administration of rhTSH (0.9 mg IM). In all patients, whole body scan (WBS) was performed after thyroid hormone withdrawal. Neck ultrasound was also performed.

**Results:** After rhTSH administration Tg remained undetectable in 34 patients with negative neck ultrasound and WBS. Tg increased after rhTSH administration in 3 patients without evidence of active disease (negative WBS and neck ultrasound) and in 1 patient with evidence of active disease in neck ultrasound and negative WBS.

**Conclusions:** Tg determination after rhTSH administration together with neck ultrasound is useful in the follow-up of patients with DTC and disease-free status. Tg determination avoids the need to withdraw thyroid hormone suppression and the use of other tests such as WBS, which lead to higher economic and social costs but do not provide further information in the follow-up of these patients.

**Key words:** Recombinant human thyrotropin. Differentiated thyroid cancer. Serum thyroglobulin.

## Utilidad de la tiroglobulina plasmática tras TSH humana recombinante en el cáncer diferenciado de tiroides libre de enfermedad

P. LÓPEZ-MONDÉJAR<sup>a</sup>, A. LÓPEZ<sup>b</sup>, M. MAURI<sup>c</sup>, R. ALFAYATE<sup>c</sup>, O. MORENO<sup>b</sup>, A. PICÓ<sup>b</sup> Y A. MARTÍN-HIDALGO<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Endocrinología. Servicio Medicina Interna. Hospital General Universitario de Elche. Elche. Alicante. España.

<sup>b</sup>Sección de Endocrinología. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante. España.

<sup>c</sup>Laboratorio de Hormonas. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante. España.

**Objetivos:** Valorar la determinación de tiroglobulina (Tg) plasmática tras la administración de tirotrópina (TSH) humana recombinante (TSHhr) en el seguimiento para valorar la persistencia de enfermedad o remisión del cáncer diferenciado de tiroides libre de enfermedad.

**Material y métodos:** Estudio prospectivo en 38 pacientes con cáncer diferenciado de tiroides libres de enfermedad con concentraciones indetectables de Tg en tratamiento hormonal supresor. Se determinó la Tg, la TSH, tiroxina libre, la triyodotironina libre inicial y las 48 y las 72 h tras la administración de 0,9 mg por vía intramuscular de TSHhr, gammagrafías de extensión tumoral (GET) en situación de retirada del tratamiento hormonal supresor y ecografías cervicales.

**Resultados:** La Tg tras TSHhr permaneció indetectable en 34 pacientes, y la ecografía y la GET resultaron negativas. En 3 pacientes se observó aumento de concentración de Tg tras TSHhr sin evidencia de enfermedad (ecografía y GET negativas) y en 1 paciente se observó un aumento de concentración de Tg tras la TSHhr, con presencia de enfermedad objetivada en la ecografía cervical y GET negativa.

**Conclusiones:** La determinación de Tg tras TSHhr, unida a la realización de la ecografía cervical, es una prueba endocrinológica funcional útil en los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides libre de enfermedad. Su realización evita la retirada del tratamiento hormonal supresor y la realización de GET que suponen un mayor coste económico e incapacidad para el paciente sin aportar más información relevante.

**Palabras clave:** TSH humana recombinante. Cáncer diferenciado de tiroides. Tiroglobulina plasmática

## INTRODUCCIÓN

El cáncer papilar y el folicular de tiroides, referidos conjuntamente como cáncer diferenciado de tiroides (CDT), suponen la neoplasia endocrina más frecuente<sup>1</sup>, y representan más del 90% de todos los casos de cáncer de tiroides.

Correspondencia: Dr. P. López-Mondéjar.  
Hospital General Universitario de Elche.  
Camino de la Almazara, 11. 03203 Elche. Alicante. España.  
Correo electrónico: lopez\_pedmon@gva.es

Manuscrito recibido el 22-6-2005 y aceptado para su publicación el 9-11-2005.

El CDT se ha considerado un cáncer con mejor pronóstico y con un curso clínico y biológico menos agresivo que otros tipos de cáncer de tiroides. Sin embargo, y pese a su baja mortalidad, las recurrencias de este cáncer son frecuentes, hasta en un 40% a los 40 años, y 2 terceras partes de éstas ocurren durante la década después del diagnóstico. El 70% de éstas son locales y el 30%, a distancia<sup>1</sup>.

El tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides inicial es quirúrgico. Posteriormente, el tratamiento consiste en la ablación de los remanentes con <sup>131</sup>I, con la finalidad de destruir células malignas que pueden haber permanecido ocultas después de la realización de cirugía y para visualizar la posible captación patológica en la región extracervical o pulmonar, mediante la realización de una gammagrafía de extensión tumoral tras el tratamiento ablativo, lo que facilita el seguimiento posterior. Los pacientes son tratados con dosis suprafisiológicas de levotiroxina para provocar una inhibición variable, en función del riesgo de recidiva, de la secreción de tiotropina (TSH) endógena<sup>1-8</sup>.

El seguimiento posterior de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides consiste en la valoración de las concentraciones de tiroglobulina (Tg) plasmática en tratamiento hormonal a dosis supresora y en la realización de gammagrafías de extensión tumoral (GET), así como en la determinación de las concentraciones de Tg en situación de retirada de tratamiento hormonal de forma periódica<sup>9-13</sup>.

Pero la retirada del tratamiento hormonal para la realización de una GET provoca una situación de hipotiroidismo franco en el paciente, así como un mayor riesgo de crecimiento tumoral por el aumento sostenido de la TSH endógena<sup>14-16</sup>.

Recientemente, se ha introducido el uso de TSH humana recombinante (TSHhr) en el seguimiento del cáncer diferenciado de tiroides. La TSHhr consiste en la unión dimérica generada *in vitro* por transferir tanto la subunidad alfa como la beta de la TSH de diversos tipos celulares<sup>17-20</sup>.

La realización de estudios sucesivos evidenció que el número de pacientes con captación de <sup>131</sup>I en la gammagrafía de extensión tumoral era similar cuando se retiraba el tratamiento supresor que cuando se administraba TSHhr, y se encontraron valores de sensibilidad, especificidad, y valores predictivos positivo (VPP) y negativo (VPN) similares en ambos grupos<sup>21-25</sup>. Posteriormente, numerosos artículos avalaron tanto la seguridad como la eficacia del uso de la TSHhr en el seguimiento del paciente con cáncer diferenciado de tiroides, así como la capacidad para incrementar la TSH, la Tg y la captación de <sup>131</sup>I en la gammagrafía de extensión tumoral sin necesidad de retirar el tratamiento hormonal a dosis supresoras<sup>26-30</sup>. Se propuso que en los pacientes que presentaran concentraciones indetectables de Tg tras la administración de TSHhr se evitara la realización de GET, ya que no aporta información adicional<sup>28-30</sup>; de esta forma, la determinación de Tg postestimulación con TSHhr se plantea como la principal prueba de seguimiento en es-

tos pacientes. Se ha demostrado la excelente precisión de ésta para la detección de recurrencias<sup>31-35</sup>.

Sin embargo, persisten varios problemas en el abordaje clínico de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides, considerados libres de enfermedad. Aunque se consideran libres de enfermedad sobre la base de concentraciones indetectables de Tg plasmática en tratamiento hormonal a dosis supresora, el 10 o el 15% de los pacientes presenta enfermedad activa, situación que puede llevar a considerar a estos pacientes como libres de enfermedad, en cuyo caso la administración de TSHhr podría conllevar resultados dudosos<sup>34-35</sup>.

Por otra parte, existen casos descritos de tumores que no responden a la estimulación con TSHhr, de tal forma que en este tipo de pacientes su monitorización clínica de éstos basándose en la Tg tras TSHhr no resultaría correcta<sup>36</sup>.

## MATERIAL Y MÉTODO

### Sujetos

Se realizó un estudio prospectivo observacional en pacientes con CDT papilar y folicular en el Hospital General Universitario de Alicante en 38 pacientes considerados libres de enfermedad, basándose en concentraciones indetectables de Tg en tratamiento hormonal a dosis supresora.

Los criterios de inclusión de estos 38 pacientes consistieron en la realización de una cirugía con tiroidectomía total con posterior dosis ablativa de <sup>131</sup>I con un período mayor de 6 meses desde la última administración de éste, la ausencia de anticuerpos anti-Tg positivos y la presencia de concentraciones indetectables de Tg en tratamiento hormonal a dosis supresora.

Por su parte, los criterios de exclusión para la administración de TSHhr fueron la presencia de anticuerpos anti-Tg positivos o un período menor de 6 meses desde la última dosis de <sup>131</sup>I administrada.

El número de pacientes incluidos estudiado fue de 38 pacientes. La edad media  $\pm$  desviación estándar (DE) en el diagnóstico era de 40,34  $\pm$  15,87 años con una media  $\pm$  DE de 5,76  $\pm$  4,71 años de evolución desde el diagnóstico. Las características de la población en estudio se exponen en la tabla 1.

**TABLA 1. Características de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides**

Sexo	
Varón	8 (21%)
Mujer	30 (79%)
Tipo anatomopatológico	
Papilar	30 (79%)
Folicular	8 (21%)
Estadio inicial	
I	28 (73%)
II	5 (13%)
III	3 (8%)
IV	2 (6%)*
Metástasis en el diagnóstico	2 (6%)
Afección extratiroidea	3 (8%)
Riesgo elevado	3 (8%)**

\*Clasificación según la UICC 6th edición (Thyroid. 2004;14:65-70).

\*\*Pacientes con amplia afección extratiroidea, metástasis en el diagnóstico o subtipo histológico agresivo (carcinoma papilar subtipo de células altas o columnar).

## Método

### Determinaciones hormonales

1. Tg. Determinación en el analizador Immulite 2000 (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, Estados Unidos) mediante análisis electroquimioluminométrico con una sensibilidad funcional de 0,5 ng/ml. Este método se ha calibrado frente a la preparación de referencia CRM 457, certificada por la BCR. La imprecisión intra e interserie fue del 4,3 y el 7%, respectivamente.

2. TSH. Se determinó en el analizador Modular Analytics E170 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemania), mediante análisis electroquimioluminométrico, con una sensibilidad funcional de 0,03 µU/ml. La imprecisión intra e interserie fue del 1,5 y el 5,2%.

3. Tiroxina ( $T_4$ ) y triyodotironina ( $T_3$ ). Se determinaron en el mismo analizador mediante análisis de electroquimioluminiscencia competitivo, utilizando un anticuerpo marcado anti- $T_4$  y anti- $T_3$ , respectivamente. Las imprecisiones intra e interserie fueron del 1,7 y el 2% para la  $T_4$  libre, respectivamente, y del 2,1 y el 3,3% para la  $T_3$  libre, respectivamente.

4. Anticuerpos anti-Tg. Se determinaron en el mismo analizador que las hormonas tiroideas, mediante análisis electroquimioluminométrico con una sensibilidad analítica de 10 U/ml y un intervalo de detección de 10 a 4.000 U/ml; se consideran negativas las determinaciones inferiores a 10 U/ml.

### Pruebas diagnósticas

1. TSHhr. Se administraron 2 dosis de 0,9 mg por vía intramuscular de TSHhr (Thyrogen, Genzyme Corp, Cambridge, MA, Estados Unidos), durante 2 días consecutivos, con determinación inicial de Tg, TSH,  $T_4$  libre,  $T_3$  libre, anticuerpos anti-Tg y, posteriormente, a las 48 y 72 h después de la última administración del TSHhr.

2. GET. La GET con  $^{131}\text{I}$  se realizó mediante el uso de una doble cámara gamma equipada con colimadores de alta energía y cristales gruesos, con una sensibilidad de 160 cuentas por minuto/µCi en un escáner a una velocidad de 5 cm/minuto, con unas cuentas totales de, al menos, 14.000 cuentas por minuto; se consideró un GET negativo cuando no se evidenciaron captaciones patológicas y la captación en el lecho tiroideo era menor del 0,5%, con una dosis fija de radiotrazador administrada de 4 mCi de  $^{131}\text{I}$ . En todos los casos, se determinó la realización de la GET en situación de retirada del tratamiento hormonal supresor en condiciones de hipotiroidismo del paciente.

3. Ecografía (eco) cervical. La ecografía cervical se realizó utilizando un transductor de 7,5 Mhz lineal sin aplicación de Doppler simultáneo. La realización de la ecografía cervical la llevó a cabo un único radiólogo experto en el tratamiento de la enfermedad tiroidea. Se identificaron lesiones sospechosas como remanentes tiroideos o afección linfática midiendo el diámetro anteroposterior, transversal y longitudinal presentes.

4. Tomografía por emisión de positrones (PET). En los casos de alteración en el resultado de la Tg tras TSHhr, el GET o la ecografía cervical se procedió la realización de una PET tras estimulación con TSHhr; se utilizó como trazador 15 mCi de  $^{18}\text{F}$ -fluoro-2-desoxiglucosa.

### Protocolo de realización de pruebas diagnósticas

En primer lugar, se administró TSHhr con 2 dosis de 0,9 mg intramuscular de TSHhr (Thyrogen®, Genzyme Corp, Cambridge, MA, Estados Unidos) durante 2 días consecuti-

vos, con determinación inicial de Tg, TSH,  $T_4$  libre,  $T_3$  libre, anticuerpos anti-Tg y, posteriormente, a las 48 y las 72 h después de la última administración del TSHhr. A continuación, y en un plazo máximo de 6 meses, se realizó la determinación de una GET bajo retirada del tratamiento hormonal supresivo, así como la realización de una ecografía cervical. Por último, y sólo en los pacientes en que se demostró un incremento en la concentración de Tg plasmática tras TSHhr, se llevó a cabo una PET tras TSHhr.

En el estudio prospectivo, todos los datos de la subpoblación en estudio se expresan como media  $\pm$  DE. El patrón oro que se consideró para comprobar la existencia de enfermedad activa fue la presencia de alteración objetivada en la PET tras TSHhr entre los pacientes que presentaron un incremento de Tg plasmática tras TSHhr.

## RESULTADOS

Todos los pacientes se encontraban bajo tratamiento hormonal a dosis supresora, con unas concentraciones iniciales de TSH de  $0,08 \pm 0,141$  U/ml,  $T_4$  libre de  $1,84 \pm 0,50$  ng/dl y  $T_3$  libre de  $4,43 \pm 0,50$  ng/dl, y concentraciones plasmáticas de Tg suprimida bajo tratamiento hormonal a dosis supresora (menor de 0,5 ng/ml). En todos los casos, los anticuerpos anti-Tg resultaron negativos. El grado de estimulación obtenido con la administración de TSHhr fue correcto, con concentraciones de TSH a las 48 y 72 h postadministración de TSHhr obtenidas de  $45,62 \pm 23,21$  y  $16,59 \pm 9,87$  U/ml, respectivamente, mientras que la  $T_4$  libre obtenida a las 48 y 72 h tras la administración de TSHhr obtenidas resultó de  $1,78 \pm 0,56$  y  $1,84 \pm 0,56$  ng/ml, respectivamente.

Las concentraciones plasmáticas de Tg tras la administración de TSHhr permanecieron inferiores a 0,5 ng/dl en 34 pacientes. En 4 pacientes se observó un aumento de éstas, con valores respectivos, a las 48 y 72 h, de 1,8 y 1,7; 2,9 y 2,8; 8,2 y 6,2, y 15,6 y 12,7 ng/dl, respectivamente. En todos los casos, los anticuerpos anti-Tg permanecieron negativos a las 48 y las 72 h.

Los efectos secundarios fueron leves, después de la primera aplicación y en ningún caso motivaron la suspensión de la administración del TSHhr. Se presentaron 3 casos de cefalea, 3 de dolor abdominal y 1 de astenia.

Se realizó una ecografía cervical a los 38 pacientes, y no se observaron alteraciones significativas en 37 de ellos. En el paciente con mayor incremento de los valores de Tg tras TSHhr se evidenciaron adenopatías laterocervicales izquierdas y yugulares izquierdas. Se realizó GET a los 38 pacientes en situación de retirada del tratamiento hormonal a dosis supresora y no se observaron captaciones patológicas o anómalas del radiotrazador en ninguno de los pacientes estudiados.

En los pacientes donde se detectó un aumento de la concentración de Tg tras la administración de TSHhr se realizó una PET 24 h después de la administración de TSHhr, en situación de mantenimiento del tratamiento hormonal a dosis supresora. De las 4 PET, 3 no

**TABLA 2. Rentabilidad diagnóstica de pruebas de imagen**

	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)
GET	0	100	0	97,44
Tg tras TSHhr	100	92,11	25	100
Ecografía	100	100	100	100

VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; GET: gammagrafía de extensión tumoral; Tg tras TSHhr: tiroglobulina tras tirotrópina humana recombinante.

mostraron captaciones patológicas y sólo en 1 de ellas se objetivó captación patológica laterocervical izquierda, concordante con los datos obtenidos con la ecografía cervical.

Finalmente, sólo se detectó 1 caso con enfermedad presente demostrada en las pruebas de imagen (ecografía y PET), con afección laterocervical y aumento de la concentración Tg tras la administración de TSHhr a las 72 h de 12,7 ng/ml.

Por tanto, la concentración Tg tras la administración de TSHhr demostró una sensibilidad del 100%, una especificidad del 92,11%, un valor predictivo positivo (VPP) del 25% y un valor predictivo negativo (VPN) del 100%, con una eficacia global del 92,1%. La rentabilidad de las diversas pruebas diagnósticas puede apreciarse en la tabla 2.

## DISCUSIÓN

Recientemente se han introducido nuevas técnicas diagnósticas para el seguimiento de pacientes con CDT, y se plantea la necesidad de modificar algoritmos diagnósticos en el tratamiento de éstos de acuerdo con las características presentes en cada prueba, especialmente desde el inicio del uso generalizado de la TSHhr. De una forma global, la mayoría de los estudios y consensos publicados indican la necesidad de monitorizar a estos pacientes únicamente según las concentraciones de Tg plasmática tras TSHhr en detrimento de la realización periódica de GET<sup>25</sup>, o bien según las concentraciones de Tg plasmática tras TSHhr junto con la realización de una eco cervical<sup>22-26</sup>.

Nuestra población seleccionada fue una población de muy bajo riesgo de forma global, y donde quizá sólo deberíamos identificar a un subgrupo de pacientes en los que desplegar más recursos para su seguimiento, lo que permitiría al resto mayoritario de esta población poder realizar un seguimiento menos exhaustivo.

Realizamos diferentes pruebas diagnósticas utilizadas en el seguimiento de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides, como la GET en situación de retirada de tratamiento hormonal a dosis supresora, la eco cervical y la Tg tras la estimulación con TSHhr, con mantenimiento del tratamiento hormonal a dosis supresora, así como la PET postestimulación con TSHhr únicamente entre los pacientes con incremento de Tg tras TSHhr, ya que es la técnica actualmente en

uso más específica y sensible (cercana al 100%), pero con menor accesibilidad en muchos centros<sup>34</sup>.

De esta forma, se pretendía cuantificar la rentabilidad diagnóstica de las diversas pruebas diagnósticas presentes en el seguimiento de pacientes con CDT, especialmente en el caso de la Tg plasmática tras TSHhr para, de esta forma, valorar su utilidad como prueba de cribado en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides considerados libres de enfermedad frente al resto de pruebas de imagen.

Otro de nuestros objetivos era cuantificar la presencia de enfermedad activa en pacientes inicialmente considerados libres de enfermedad, debido a que se ha estimado que hasta un 10 a un 20% de éstos se encuentran con enfermedad activa, con el riesgo que esta situación conlleva para el posterior tratamiento clínico del paciente<sup>27-30</sup>.

Una vez realizadas todas las pruebas diagnósticas, el porcentaje de pacientes que al final de éstas presentaban una enfermedad activa se limitó a un único caso (2,64%), un porcentaje inferior a la de otros estudios publicados<sup>28-30</sup>. Este bajo porcentaje puede explicarse, en parte, por las características de la población en estudio, debido a que, en su gran mayoría, era una población de bajo riesgo y con una baja agresividad biológica en la evolución de estos tumores.

De esta forma, en la mayoría de los casos (97,36%), el paciente que inicialmente era considerado libre de enfermedad según concentraciones de Tg indetectables en tratamiento hormonal a dosis supresora, en la práctica clínica, puede considerarse efectivamente libre de ésta.

La determinación de Tg plasmática tras TSHhr detectó el único caso de enfermedad activa presente, por lo que su uso como prueba de cribado podría garantizarse al no presentar falsos negativos, circunstancia que, por otra parte, sí aconteció con la práctica de la GET, al no detectar el único caso de enfermedad activa presente en el estudio.

Sin embargo, la positividad de la Tg plasmática tras TSHhr no resultó indicativa de enfermedad en 3 casos, de tal forma que ante cualquiera positividad de ésta deben realizarse otras pruebas de imagen con la finalidad de demostrar la presencia real de enfermedad activa.

En este punto es de utilidad recordar la magnitud de la elevación de la Tg tras TSHhr, ya que en el único caso donde dicha concentración se incrementó por encima de 10 ng/ml se demostró enfermedad activa, mientras que con valores obtenidos menores ésta no pudo demostrarse. En los casos con incremento de Tg tras TSHhr sin evidencia de enfermedad en las diversas pruebas de imagen, la monitorización seriada de los valores de Tg tras TSHhr y su fluctuación a lo largo del tiempo puede ser de vital importancia para conocer el estado real del paciente, de tal forma que incrementos a lo largo del tiempo en los valores de Tg tras TSHhr pueden suponer presencia de enfermedad activa, mientras que la estabilidad o el descenso a lo largo del tiempo de los valores de Tg tras TSHhr pueden sig-



nificar ausencia de enfermedad; de esta forma, deberían tratarse de forma más conservadora. Por tanto, en nuestros 3 pacientes con incrementos de Tg tras TSHhr, sin evidencia de enfermedad en las diversas pruebas de imagen, es necesario un estricto control y seguimiento con determinaciones periódicas de Tg tras TSHhr, e instauración de un tratamiento empírico con  $^{131}\text{I}$  en caso de un incremento de esta determinación<sup>31-34</sup>.

La realización de la GET, por su parte, permaneció negativa en todos los pacientes. No aportó información adicional a los resultados obtenidos por la Tg tras TSHhr, y ni siquiera detectó el único caso de enfermedad activa, por lo que su uso como principal prueba de cribado no se consideró superior al de la Tg tras TSHhr. Asimismo, la retirada del tratamiento hormonal a dosis supresora provocó, en los pacientes, una clínica por privación hormonal con la consecuente merma en su calidad de vida.

La realización de la eco cervical resultó ser una prueba no invasiva, no asociada a ningún efecto secundario y que demostró una gran utilidad en el tratamiento de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides considerados libres de enfermedad. Detectó el único caso de enfermedad activa presente, sin mostrar alteraciones en los pacientes libres de enfermedad, por lo que puede utilizarse de forma sistemático con gran rentabilidad en el tratamiento de estos pacientes. Diversos autores han propugnado su uso como prueba complementaria al uso de al Tg tras TSHhr, aunque su mayor limitación radica en la imposibilidad de detección de recidivas en otras localizaciones diferentes de las de localización cervical, ya que, aunque globalmente éstas representan 2 terceras partes del total, el resto de localizaciones no pueden desdarse<sup>31-34</sup>.

Finalmente, el uso de la PET tras TSHhr se utilizó en los casos en que se presentó elevación de los valores de Tg tras TSHhr. Su uso para confirmar la presencia o la ausencia de enfermedad sirvió para descartar la presencia de enfermedad en los 3 pacientes con discreto aumento de los valores de Tg tras TSHhr que no evidenciaron alteraciones en las otras pruebas de imagen, así como para confirmar su presencia en el paciente que presentó un mayor aumento en los valores de Tg tras TSHhr, junto con alteraciones patológicas en la eco.

Su uso, por lo tanto, debido a su gran sensibilidad y especificidad, pero limitado por la dificultad en su accesibilidad de muchos centros, permanece establecida para los casos de diagnóstico dudoso o con discordancia entre pruebas, o bien cuando existe aumento de Tg sin encontrar alteraciones subyacentes en el resto de pruebas<sup>34</sup>.

Por tanto, los resultados finales obtenidos por la determinación de la Tg plasmática tras TSHhr presentan unos valores de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN del 100, el 92, el 25, el 100%, respectivamente, con una efectividad global del 92,1%, siempre considerando que la población en estudio era una población de bajo riesgo.

En conclusión, la realización de la determinación de la Tg plasmática tras TSHhr resulta de gran utilidad junto con la realización de la eco cervical en el seguimiento de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides considerados libres de enfermedad, por su gran sensibilidad, ausencia de efectos secundarios destacables, menor coste económico directo e indirecto respecto a otras pruebas como la GET, e impacto positivo en la calidad de vida de los pacientes, al evitar la retirada del tratamiento hormonal.

Por otra parte, la realización como prueba de cribado en el seguimiento de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides considerados libres de enfermedad de la GET no aporta mayor información, pero sí mayores costes económicos directos e indirectos, así como un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes al causar la retirada del tratamiento hormonal.

Así, como conclusión, la determinación de Tg plasmática tras TSHhr realizada bajo tratamiento hormonal a dosis supresiva, junto con la ecografía cervical, puede utilizarse como prueba de cribado en el tratamiento de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides considerados libres de enfermedad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Mazzaferri EL, Kloos RT. Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1447-63.
2. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med.* 1994;97:418-28.
3. AACE MEDICAL/SURGICAL guidelines for clinical practice. Management of thyroid carcinoma. *Endocr Prac.* 2001;7:203-19.
4. Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med.* 1998;33:297-306.
5. DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Straus FH. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;71:414-24.
6. Lombardi F, Lippi F, Castagna MG, Agate L, Ceccarelli A. Degree of thyrotropin suppression as a prognostic determinant in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:4318-23.
7. Bartalena L, Martino E, Falcone M, Buratti L, Grasso L, Mammoli C, et al. Evaluation of the nocturnal serum thyrotropin (TSH) surge, as assessed by TSH ultrasensitive assay, in patients receiving long term L-thyroxine suppression therapy and in patients with various thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987;65:1265-71.
8. Bartalena L, Martino E, Pacchiarotti A, Grasso L, Aghini-Lombardi F, Buratti L, et al. Factors affecting suppression of endogenous thyrotropin secretion by thyroxine treatment: retrospective analysis in athyreotic and goitrous patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987;64:849-55.
9. Maxon HR, Smith HS. Radioiodine-131 in the diagnosis and treatment of metastatic well differentiated thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1990;19:685-718.
10. Goldman JM, Line BR, Aamodt RL, Robbins J. Influence of triiodothyronine withdrawal time on  $^{131}\text{I}$  uptake postthyroidectomy for thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980;50:734-9.
11. Ozata M, Suzuki S, Miyamoto T, Liu RT, Fierro-Renoy F, DeGroot LJ. Serum thyroglobulin in the follow-up of patients with treated differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79:98-105.

12. Ringel MD, Ladenson PW. Diagnostic accuracy of <sup>131</sup>I scanning with recombinant human thyrotropin versus thyroid hormone withdrawal in a patient with metastatic thyroid carcinoma and hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;8:1724-5.
13. Dow KH, Ferrell BR, Anello C. Quality-of-life changes in patients with thyroid cancer after withdrawal of thyroid hormone therapy. *Thyroid.* 1997;7:613-9.
14. Schneider AB, Line BR, Goldman JM, Robbins J. Sequential serum thyroglobulin determinations, <sup>131</sup>I scans, and <sup>131</sup>I uptakes after triiodothyronine withdrawal in patients with thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981;53:1199-206.
15. Spencer CA, LoPresti JS, Fatemi S, Nicoloff JT. Detection of residual and recurrent differentiated thyroid carcinoma by serum thyroglobulin measurement. *Thyroid.* 1999;9:435-41.
16. Cailleux AF, Baudin E, Travagli JP, Ricard 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.
17. Wondisford FE, Usala SJ, DeCherney GS, Castren M, Radvick S, Gyves PW, et al. Cloning of the human thyrotropin beta-subunit gene and transient expression of biologically active human thyrotropin after gene transfection. *Mol Endocrinol.* 1988;2:32-9.
18. Thotakura NR, Desai RK, Bates LG, Cole ES, Pratt BM, Weintraub BD. Biological activity and metabolic clearance of a recombinant human thyrotropin produced in Chinese hamster ovary cells. *Endocrinology.* 1991;128:341-8.
19. Ramírez L, Braverman LE, White B, Emerson CH. Recombinant human thyrotropin is a potent stimulator of thyroid function in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:2836-9.
20. Torres MS, Ramírez L, Simkin PH, Braverman LE, Emerson CH. Effect of various doses of recombinant human thyrotropin on the thyroid radioactive iodine uptake and serum levels of thyroid hormones and thyroglobulin in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1660-4.
21. Meier CA, Braverman LE, Ebner SA, Veronikis I, Daniels GH, Ross DS, et al. Diagnostic use of recombinant human thyrotropin in patients with thyroid carcinoma (phase I/II study). *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78:188-96.
22. Ladenson PW, Braverman LE, Mazzaferri EL, Brucker-Davis F, Cooper DS, Garber JR, et al. Comparison of administration of recombinant human thyrotropin with withdrawal of thyroid hormone for radioactive iodine scanning in patients with thyroid carcinoma. *N Engl J Med.* 1997;337:888-96.
23. Haugen BR, Pacini F, Reiners C, Schlumberger M, Ladenson PW, Sherman SI, et al. 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.
24. Haugen BR, Ridgway EC, McLaughlin BA, McDermott MT. Clinical comparison of whole-body radioiodine scan and serum thyroglobulin after stimulation with recombinant human thyrotropin. *Thyroid.* 2002;12:37-43.
25. Robbins RJ, Tuttle RM, Sharaf RN, Larson SM, Robbins HK, Ghossein RA, et al. Preparation by recombinant human thyrotropin or thyroid hormone withdrawal are comparable for the detection of residual differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:619-25.
26. Eustatia-Rutten CF, Smit JW, Romijn JA, Van der Kleij-Corssmit EP, Pereira AM, Stokkel M, et al. Diagnostic value of serum thyroglobulin measurements in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma, a structured meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004;61:61-74.
27. Pacini F, Capezzone M, Elisei R, Ceccarelli C, Taddei D, Pinchera A. Diagnostic <sup>131</sup>I-iodine whole-body scan may be avoided in thyroid cancer patients who have undetectable stimulated serum Tg levels after initial treatment. *Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:1499-501.
28. Pacini F, Molinaro E, Lippi F, Castagna MG, Agate L, Ceccarelli C, et al. Prediction of disease status by recombinant human TSH-stimulated serum Tg in the postsurgical follow-up of differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:5686-90.
29. Mazzaferri 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.
30. Wartofsky L. Using baseline and recombinant human TSH-stimulated Tg measurements to manage thyroid cancer without diagnostic (<sup>131</sup>I) scanning. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:1486-9.
31. Pellegriti G, Scollo C, Regalbuto C, Attard M, Marozzi P, Vermiglio F, et al. The diagnostic use of the rhTSH/thyroglobulin test in differentiated thyroid cancer patients with persistent disease and low thyroglobulin levels. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003;58:556-61.
32. Torlontano M, Crocetti U, D'Aloiso L, Bonfitto N, Di Giorgio A, Modoni S, et al. Serum thyroglobulin and <sup>131</sup>I whole body scan after recombinant human TSH stimulation in the follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol.* 2003;148:19-24.
33. Robbins RJ, 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.
34. Schlumberger M, Berg G, Cohen O, Duntas L, Jamar F, Jarzab B, et al. Follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European perspective. *Eur J Endocrinol.* 2004;150:105-12.
35. Giammarile F, Houzard C, Bornaud C, Hafdi Z, Sassolas G, Borson-Chazot F. Diagnostic management of suspected metastatic thyroid carcinoma: clinical value of octreotide scintigraphy in patients with negative high-dose radioiodine scans. *Eur J Endocrinol.* 2004;150:277-83.
36. Driedger AA, Kotowycz N. Two cases of thyroid carcinoma that were not stimulated by recombinant human thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:585-90.