

## Originales

### THE THYROGLOBULIN TEST AFTER RECOMBINANT THYROID-STIMULATING HORMONE MODIFIES THE FOLLOW-UP STRATEGY IN DIFFERENTIATED THYROID CANCER

**Introduction:** Follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma (DTC) has changed in the last few years with thyroglobulin (Tg) measurement and whole-body radioiodine scan (WBS) after recombinant human thyroid-stimulating hormone (rh-TSH) administration.

**Patients and methods:** We performed a longitudinal study of 60 patients with a diagnosis of DTC (37 with a low grade type) to evaluate the diagnostic effectiveness of serum Tg measurement and WBS after rh-TSH administration.

**Results:** The sensitivity of Tg during levothyroxine LT4 suppressive therapy (lower than 1 ng/ml) was found to be 83% in the diagnosis of recurrence with a negative predictive value of 98%. When Tg was measured after rh-TSH administration (lower than 2 ng/ml), sensitivity reached 100% with a specificity of 98% and a negative predictive value of 100%. WBS offered no additional data of value.

**Conclusions:** Measurement of rh-TSH-stimulated serum Tg is a useful diagnostic tool in the follow-up of patients with DTC. Tg levels under 2 ng/ml accurately identify disease-free patients. This finding, along with the finding that WBS after rh-TSH administration did not improve the diagnostic sensitivity of the rh-TSH-stimulated Tg test, support its use as an isolated test in the follow-up of low-risk patients.

*Key words:* Thyroglobulin. Recombinant human thyrotropin. Differentiated thyroid carcinoma. Radioiodine scan.

## La prueba de tiroglobulina tras hormona estimulante de la tiroides recombinante modifica la estrategia del seguimiento del cáncer diferenciado de tiroides

JULIA CORTÉS<sup>a</sup>, JAVIER ESCALADA<sup>b</sup>, M. ÁNGELES VICENTE<sup>b</sup>, JUAN IGNACIO ALONSO<sup>a</sup>, LUIS IRIGOYEN<sup>b</sup>, GONZALO MALDONADO<sup>c</sup>, SOLEDAD ÁLVAREZ<sup>a</sup>, M. PILAR ALCORTA<sup>a</sup>, RAFAEL EZQUÉRRERA<sup>b</sup> Y M. ÁNGELES ANTÓN<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Santiago Apóstol. Vitoria. Álava. España

<sup>b</sup>Servicio de Endocrinología. Hospital Santiago Apóstol. Vitoria. Álava. España.

<sup>c</sup>Servicio de Endocrinología. Hospital de Txagorritxu. Vitoria. Álava. España.

**Introducción:** El seguimiento del carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) ha cambiado en los últimos años con la incorporación de la medición de la tiroglobulina (Tg) y de los rastreos corporales isotópicos (RCT) tras la administración de la hormona estimulante de la tiroides (TSH).

**Pacientes y métodos:** En un estudio longitudinal que incluye a 60 pacientes que fueron diagnosticados de CDT, 37 de ellos de bajo riesgo, se ha evaluado la efectividad diagnóstica de la hormona estimulante de la tiroides recombinante humana (TSH-rh). Determinación sérica de Tg y del RCT tras la administración de TSH-rh.

**Resultados:** La sensibilidad de la Tg bajo tratamiento supresor (inferior a 1 ng/ml) es de un 83% para el diagnóstico de recidiva, y su valor predictivo es negativo en un 98%. En el caso de la Tg tras TSH-rh (inferior a 2 ng/ml) esta sensibilidad es del 100%, con una especificidad del 98% y un valor predictivo negativo del 100%. El RCT no aportó ningún dato adicional.

**Conclusiones:** La determinación de Tg tras la administración de TSH-rh es una prueba diagnóstica eficaz en el seguimiento de los pacientes con CDT. La concentración de Tg tras TSH-rh inferior a 2 ng/ml permite identificar con seguridad a los pacientes libres de enfermedad. Este hecho, y el hallazgo de que en nuestra serie el RCT tras TSH-rh no haya mejorado la sensibilidad diagnóstica que la determinación de Tg tras TSH-rh tiene aisladamente, permiten apoyar la aplicación de esta última como método único de seguimiento en pacientes de bajo riesgo.

*Palabras clave:* Tiroglobulina. TSH recombinante humana. Carcinoma diferenciado de tiroides. Rastreo con yodo radiactivo.

## INTRODUCCIÓN

El pronóstico del carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) ha experimentado una notable mejoría, con una mortalidad a 10 años menor del 10% en la última década<sup>1</sup>. Esto se debe principalmente al diagnóstico más temprano y al tratamiento inicial más efectivo. Actualmente, este tratamiento consiste en la tiroidectomía total o casi total, seguido

Correspondencia: Dra. J. Cortés Hernández.  
Servicio de Medicina Nuclear.  
Hospital Santiago Apóstol.  
Olaguibel, 29 01004 Vitoria. Álava. España.  
Correo electrónico: jcortes@hsan.osakidetza.net

Manuscrito recibido el 28-11-2005 y aceptado para su publicación el 27-3-2006.

de ablación de restos con I<sup>131</sup> y tratamiento con levotiroxina (LT4) para disminuir la hormona estimulante de la tiroides (TSH) a una concentración que minimice el riesgo de estímulo de crecimiento de cualquier célula tiroidea cancerosa, evitando los efectos deletéreos de la sobredosificación de LT4 sobre el corazón o el hueso<sup>2,4</sup>.

Sin embargo, el índice de recurrencia tumoral puede ser tan alta como un 20% en estos pacientes<sup>5,7</sup>, por lo que es preciso el seguimiento estrecho que permita la detección temprana de enfermedad persistente o recurrente. Este seguimiento se ha realizado habitualmente mediante la exploración física, la medición de tiroglobulina (Tg) y los rastreos corporales totales (RCT) isotópicos, inicialmente en situación de hipotiroidismo, y últimamente, tras la administración de TSH recombinante humana (TSH-rh) al demostrarse que el estímulo con TSH-rh es un método efectivo y seguro de evaluación de pacientes con CDT, sin producir pérdida de calidad de vida, como ocurre cuando se induce hipotiroidismo en estos pacientes<sup>8,9</sup>.

La prueba más sensible para la detección de enfermedad residual en pacientes con CDT sometidos a tiroidectomía y ablación isotópica de remanentes es la respuesta de Tg a la TSH-rh<sup>10,11</sup>. Mazzaferri y Kloos<sup>12</sup> estudiaron a 107 pacientes con CDT sin evidencia de enfermedad residual y con concentraciones plasmáticas bajas de Tg (en el 95% de los casos igual o inferior a 0,5 ng/ml, en el 4%, 0,6 ng/ml, y en el 1% 1 ng/ml) bajo tratamiento supresor con LT4 y encontraron que todos los pacientes con enfermedad oculta (10%) tenían concentraciones plasmáticas de Tg tras TSH-rh mayores de 2 ng/ml (sensibilidad y valor predictivo negativo del 100%), y además demostraron que el RCT tras TSH-rh raramente suministra información adicional. En otro estudio reciente, Robbins et al<sup>10</sup> comunicaron que la determinación de Tg tras TSH-rh es un método suficiente para la evaluación de enfermedad residual en pacientes de bajo riesgo que hayan tenido al menos un RCT negativo previo. A la luz de estos estudios, en los últimos años hemos asistido a la publicación de guías específicas de seguimiento para pacientes con CDT de bajo riesgo, tanto por grupos europeos<sup>13,14</sup> como americanos<sup>15</sup>. En ambos protocolos se hace hincapié en la escasa utilidad del RCT en este tipo de pacientes, basando el seguimiento en los valores plasmáticos de Tg tras TSH-rh.

Con estos antecedentes, se ha evaluado la efectividad diagnóstica de la determinación sérica de Tg y del RCT tras la administración de TSH-rh en pacientes con CDT, así como la aplicación clínica potencial de la prueba de Tg tras TSH-rh como prueba única de seguimiento en un grupo seleccionado de bajo riesgo, que permita evitar el RCT.

## PACIENTES Y MÉTODOS

### Pacientes

Estudio longitudinal con selección prospectiva e inclusión consecutiva de los pacientes desde mayo de 2003 hasta

julio de 2005. Se reclutó a los pacientes por parte de los servicios de endocrinología de las 2 áreas hospitalarias de Victoria (hospitales Santiago Apóstol y Txagorritxu). Se ha incluido a 60 pacientes (9 varones y 51 mujeres) con una media de edad de 42,1 años, todos diagnosticados de CDT: 44 eran papilares y 16 foliculares, con un tiempo medio de seguimiento de 68,9 meses. Respecto al estadio TNM<sup>16</sup>, 30 pacientes pertenecían al estadio I, 20 al estadio II y 10 al estadio III (en el estadio IV no se incluyó ningún paciente) (tabla 1). Todos los pacientes habían sido tratados con tiroidectomía total o casi total y posterior radioablación de restos tiroideos con I<sup>131</sup>. Posteriormente, se instauró tratamiento con dosis supresoras de LT4, manteniendo concentraciones plasmáticas de TSH inferiores a 0,1 µU/ml y de T3 libre dentro de la normalidad. Se excluyó a 2 pacientes que presentaban anticuerpos antiTg positivos y a un paciente con carcinoma de células de Hürthle.

### Criterios de inclusión y exclusión para el grupo de bajo riesgo

Del grupo total se seleccionó a aquellos pacientes con características clínicas y pronósticas de bajo riesgo de recidiva. Treinta y siete pacientes cumplieron los criterios de inclusión en este grupo (5 varones y 32 mujeres) con una edad media de 41,6 años, de los que 24 eran papilares y 13 foliculares (tabla 1).

Los criterios de inclusión fueron: diagnóstico histológico de carcinoma papilar o folicular de tiroides, estadios I y II (este último en mayores de 45 años) postoperatorio de la clasificación TNM, Tg basal (bajo tratamiento supresor con LT4) inferior a 1 ng/ml y con ausencia de sospecha clínica, o por métodos de imagen, de recidiva local o a distancia en el momento de la realización del estudio con TSH-rh.

TABLA 1. Características clínicas de los pacientes

	Grupo total	Grupo de bajo riesgo
N	60	37
Edad (años; media ± DE)	42,1 ± 12,9	41,6 ± 11
Sexo	51 M; 9 V (85%; 15%)	32 M; 5 V (86%; 14%)
Estadio TNM		
I	30	29
II	20	8
III	10	0
IV	0	0
Histología		
Papilar	44 (73%)	24 (65%)
Folicular	16 (27%)	13 (35%)
Tg basal		
< 1 ng/ml	55	37
> 1 ng/ml	5	0
Tg tras TSH-rh		
< 2 ng/ml	53	36
> 2 ng/ml	7	1
RCT tras TSH-rh		
Negativo	60	37
Positivo	0	0

M: mujer; RCT: rastreo corporal total con I<sup>131</sup>; Tg: tiroglobulina; TSH-rh: TSH recombinante humana; V: varón.

## Método

Se administró a cada paciente 0,9 mg de TSH-rh (Thyrogen, Genzyme Europe, Cambridge MA, Inglaterra) por vía intramuscular (zona glútea) los días primero y segundo del estudio según la pauta descrita por otros autores<sup>17</sup>. El tercer día se administraron 185 MBq de I<sup>131</sup>, y se realizó el RCT 48 h más tarde y tras una extracción sanguínea para la determinación de Tg y de anticuerpos anti-Tg. Se considera que son concentraciones normales de Tg tras TSH-rh las inferiores a 2 ng/ml.

En 8 casos, el RCT se realizó con I<sup>123</sup> (185 MBq) y se obtuvieron las imágenes a las 4 y 24 h. El protocolo de imagen con ambos isótopos (gammacámara de doble cabezal, Infina, General Electric, EE.UU.) incluyó un RCT e imágenes estáticas laterales cervicales o de cualquier otra región con hallazgos patológicos. Se consideró positiva cualquier captación fuera del lecho tiroideo.

En aquellos pacientes con sospecha de enfermedad residual tras el estudio con TSH-rh (Tg tras TSH-rh mayor de 2 ng/ml y RCT negativo) se realizaron pruebas de imagen adicionales (tomografía por emisión de positrones [TEP] tras administración de fluorodeoxiglucosa, ecografía cervical de alta resolución, resonancia magnética [RM]).

La Tg se determinó en suero utilizando un ensayo inmunoradiométrico con una mezcla de 5 anticuerpos monoclonales (CIS Bio International, Francia). El límite de detección es de 0,2 ng/ml. Los anticuerpos anti-Tg se midieron utilizando un *kit* comercial (Henningtest, Brahms, Alemania) en la misma muestra que se utilizó para determinar Tg, y fueron negativos en todos los casos.

Para la determinación sérica de TSH se empleó una técnica inmunoradiométrica con anticuerpos monoclonales murinos dirigidos contra 2 epítomos diferentes de la TSH (Immunotech, Beckman, República Checa). La sensibilidad analítica del ensayo es de 0,025 mU/l.

## RESULTADOS

### Resultados de la determinación de tiroglobulina basal (bajo tratamiento supresor con LT4)

De los 60 pacientes, 55 (91,7%) tenían unos valores plasmáticos de Tg bajo tratamiento con LT4 < 1 ng/ml; 8 de ellos (13,3%) con concentraciones indetectables (0,001 ng/ml). El resto (8,3%), 5 pacientes (3 mujeres y 2 varones) tenía concentraciones de Tg basal > 1 ng/ml (1,66; 2,4; 9,12; 9,5 y 30,7 ng/ml), con histología de CDT papilar en 4 casos y 1 caso CDT folicular. La clasificación TNM era: un paciente en estadio I, una paciente en estadio II y 3 pacientes en estadio III. Las características clínicas de los pacientes se muestran en la tabla 1.

### Resultados de la prueba de tiroglobulina y del rastreo corporal total tras administración de la TSH recombinante humana

Tras el estímulo con TSH-rh, 53 pacientes (88,3%) tuvieron concentraciones plasmáticas de Tg < 2 ng/ml (6 pacientes con valores indetectables, 45 con < 1 y 2 con valores < 2 ng/ml), mientras que 7 pacientes (11,7%) presentaron concentraciones > 2 ng/ml (2,11;

2,11; 3,94; 10,27; 49,85; 45,9 y 370,9 ng/ml). De estos 7 pacientes, 5 ya habían presentado concentraciones patológicas de Tg basal (> 1 ng/ml), y 2 pasaron de basales de 0,76 y 0,51 ng/ml a Tg tras TSH-rh de 2,11 y 2,11 ng/ml. Ambas eran mujeres, con CDT papilar y en estadios I y II, respectivamente.

Todos los pacientes fueron sometidos a RCT tras el estímulo con TSH-rh y en ninguno de ellos se encontraron captaciones patológicas.

No aparecieron efectos secundarios derivados de la administración de TSH-rh.

### Resultados de la prueba de tiroglobulina y del rastreo corporal total tras la administración de la TSH recombinante humana en el grupo de bajo riesgo. Comparación con los resultados de la tiroglobulina basal

Todos los pacientes que componían el grupo de bajo riesgo (n = 37) presentaron concentraciones plasmáticas de Tg basal < 1 ng/ml. Tras el estímulo con TSH-rh, sólo una paciente mostró concentraciones de Tg > 2 ng/ml (2,11 ng/ml). El resto (36 pacientes) tuvo concentraciones de Tg tras TSH-rh < 2 ng/ml, 30 pacientes presentaron concentraciones < 1 ng/ml y 5 presentaron concentraciones indetectables. Todos los pacientes tuvieron un RCT tras TSH-rh negativo.

### Estudios complementarios

En los 7 pacientes con Tg tras TSH-rh > 2 ng/ml y RCT negativo (una paciente perteneciente al grupo de bajo riesgo) se realizaron pruebas adicionales para detectar presencia de enfermedad residual, que se detectó en 6 de los pacientes (tabla 2). Las características de estos pacientes se describen a continuación.

#### Paciente 1

CDT papilar, estadio II, con todos los RCT negativos (tras ablación con I<sup>131</sup>, en hipotiroidismo y tras TSH-rh), con Tg de 408 ng/ml a los 6 meses de la radioablación de los restos. Se realizó TEP, que resultó positiva para metástasis ganglionares. Se realizó cirugía ganglionar, que fue positiva en 10 ganglios de los 15 extirpados (metástasis de carcinoma papilar). Tras la cirugía se realizó RCT y TEP en situación de hipotiroidismo, que resultaron negativos. Su Tg basal actual es de 0,51 ng/ml, y la Tg tras TSH-rh es de 2,11 ng/ml.

#### Paciente 2

Paciente del grupo de bajo riesgo. Tras ablación con I<sup>131</sup> (100 mCi), y en ausencia de captaciones extratiroideas en el RCT, presentó un cuadro clínico interpretado como tiroiditis tras I<sup>131</sup>. Ante una Tg de 14,1 ng/ml en situación de hipotiroidismo se administró una segunda dosis de I<sup>131</sup> (100 mCi) mostrando en el RCT postratamiento captación en lecho tiroideo. Posteriormente, RM de cuello mediastino negativa y RCT (hipotiroidismo y tras TSH-rh) negativos. Las concentra-

**TABLA 2. Estudios realizados en los pacientes con tiroglobulina tras TSH-rh superior a 2 ng/ml y rastreo corporal total negativo**

Paciente	Sexo	Edad	Tg basal (ng/ml)	Tg post TSH-rh	AP	TNM p	RAR (mCi)	N.º dosis de I <sup>131</sup>	Dosis total I <sup>131</sup>	Pruebas de imagen realizadas
1	M	19	0,51	2,11	Papilar	T2N0M0	80	1	80	RCT (hipotiroidismo y tras TSH-rh), negativo RCT postratamiento, negativo TEP positiva para mtx ganglionares
2	M	39	0,76	2,11	Papilar	T2N0M0	100	2	200	RCT (hipotiroidismo y tras TSH-rh), negativo RCT postratamiento, restos tiroideos ECO cervical, normal RM cuello-mediastino, normal
3	M	48	1,66	3,94	Papilar	T2N0M0	100	3	400	RCT (hipotiroidismo y tras TSH-rh), negativo RCT postratamiento, positiva para metástasis pulmonares TEP negativa
4	V	35	9,12	45,9	Papilar	T2N0M0	100	7	865	RCT (hipotiroidismo, tras TSH-rh), restos tiroideos RCT postratamiento, restos tiroideos RM cuello-mediastino, normal
5	V	55	9,5	49,8	Papilar	T4N0M0	100	1*	100	RCT (tras TSH-rh), negativo ECO cervical, normal TEP positiva para foco submandibular izquierdo PAAF negativa
6	M	55	2,4	10,2	Folicular	T2N0M0	100	3	400	RCT (hipotiroidismo y tras TSH-rh), negativo RCT postratamiento, negativo TEP positiva para foco cervical paramedial izquierdo y L3
7	M	65	30,7	370	Papilar	T4N0M0	100	3	400	RCT (hipotiroidismo), negativo TEP positiva para metástasis pulmonares bilaterales TC confirma metástasis pulmonares bilaterales. RCT tras TSH-rh, negativo

AP: anatomía patológica; ECO: ecografía; M: mujer; PAAF: citología tras punción aspiración con aguja fina; RAR: radioablación de restos (dosis I<sup>131</sup>); RCT: rastreo corporal total; RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada; TEP: tomografía por emisión de positrones; TNM p: clasificación TNM postoperatoria; V: varón.

\* Pendiente de nueva dosis de I<sup>131</sup> tras la cirugía de las metástasis ganglionares.

ciones de Tg basal fueron 0,76 ng/ml y la Tg tras TSH-rh descendió progresivamente (al año de segunda dosis de I<sup>131</sup>: 8,5 ng/ml; a los 2 años de dicha dosis: 2,11 ng/ml, valor actual). Es la única paciente en la que no se ha demostrado enfermedad residual hasta el momento del presente estudio.

#### Paciente 3

RCT (hipotiroidismo y tras TSH-rh) negativos. Ante Tg en situación de hipotiroidismo (TSH superior a 50 µU/ml) de 24,8 ng/ml, se realizó TEP, que fue negativo. Se administró una dosis de 125 mCi de I<sup>131</sup>, y el RCT tras el tratamiento demostró captaciones pulmonares bilaterales. Recibió una tercera dosis de I<sup>131</sup> (175 mCi) con RCT postratamiento con captación pulmonar bilateral. Posteriormente, RCT tras TSH-rh negativo en 3 ocasiones. Tg tras TSH-rh en descenso, con concentración plasmática actual de 3,94 ng/ml.

#### Paciente 4

Cirugía tiroidea incompleta, con negativa del paciente a completarla. Ante Tg persistentemente elevadas

(hasta 397,1 ng/ml) se administraron 7 dosis de I<sup>131</sup> (dosis total de 865 mCi), con RCT (hipotiroidismo, tras TSH-rh y tras el tratamiento) y mostró únicamente restos tiroideos. Finalmente, se realizó cirugía tras la cuarta dosis, y se observó carcinoma papilar en la anatomía patológica de los restos tiroideos. El paciente abandonó el seguimiento hace 2 años, y la última Tg tras TSH-rh fue de 45,9 ng/ml y el RCT negativo.

#### Paciente 5

Ante la elevación progresiva de Tg tras TSH-rh (12,4 y 49,8 ng/ml) y RCT (tras TSH-rh) negativos, se hizo ecografía cervical informada como normal. Se realizó TEP, que resultó positivo con un foco submandibular izquierdo. Se practicó citología tras punción aspiración con aguja fina, que fue negativa. Se envió a cirugía y allí se le practicó limpieza ganglionar bilateral, que resultó positiva para metástasis de carcinoma papilar.

#### Paciente 6

RCT tras ablación con I<sup>131</sup> fue negativo y ante Tg en situación de hipotiroidismo (TSH superior a 50



$\mu\text{U/ml}$ ) de 24 ng/ml, se administraron 100 mCi de  $\text{I}^{131}$ , con RCT tras el tratamiento negativo. Persistió Tg elevada (Tg 32,4 ng/ml con TSH superior a 50  $\mu\text{U/ml}$ ) con RCT negativo. Se realizó TEP, que fue positiva para foco cervical bajo paramedial izquierdo. Se envió a cirugía, con 1 de 3 fragmentos positivos para carcinoma folicular. A los 3 años de la cirugía, Tg en situación de hipotiroidismo de 227,8 ng/ml, con RCT negativo. La nueva TEP mostró metástasis vertebrales en L3. Ha sido tratada recientemente con 200 mCi de  $\text{I}^{131}$  (RCT postratamiento negativo) y radioterapia sobre L3.

### Paciente 7

RCT en situación de hipotiroidismo, negativos, pero con elevación de Tg hasta 21 ng/ml; aparecieron 2 nódulos palpables en zona cervical. Se envió a cirugía, con resultado de metástasis de carcinoma papilar. Posteriormente, los RCT siguieron siendo negativos, pero con Tg de 6,65 ng/ml bajo tratamiento con LT4. Se realizó TEP, que fue positivo con un foco en zona supraclavicular. Se envió a cirugía con extirpación de metástasis ganglionar de carcinoma papilar y fue tratada con 150 mCi de  $\text{I}^{131}$ , con RCT tras el tratamiento negativo. Ante Tg tras TSH-rh de 276,7 ng/ml y RCT negativo, se realizó TEP que fue positivo para metástasis pulmonares bilaterales, confirmadas en tomografía computarizada (TC) torácica. La paciente quedó pendiente de la administración de una nueva dosis terapéutica de  $\text{I}^{131}$ .

### Sensibilidad diagnóstica y valor predictivo negativo de la Tg

Si se tiene en cuenta la existencia de 6 pacientes con enfermedad clínica demostrada, la sensibilidad de la Tg bajo tratamiento supresor es de un 83% para el diagnóstico de recidiva, siendo su valor predictivo negativo del 98%. En el caso de la Tg tras TSH-rh esta sensibilidad sería del 100%, con una especificidad del 98% y un valor predictivo negativo del 100% (tabla 3).

## DISCUSIÓN

El seguimiento de los pacientes con CDT se basa en la determinación de la Tg sérica. El objetivo principal de este estudio fue valorar si la determinación de Tg tras estímulo con TSH-rh puede ser una prueba fácil y rápida que permita distinguir a los pacientes con CDT libres de enfermedad de aquellos con enfermedad persistente o recurrente. El segundo objetivo fue determinar si el RCT aporta algún dato adicional a la determinación de Tg.

Los resultados del presente estudio indican que en todos los pacientes con enfermedad local o metástasis a distancia se produce una respuesta patológica de la Tg al estímulo con TSH-rh (superior a 2 ng/ml). Sólo una paciente, perteneciente al grupo de bajo riesgo,

**TABLA 3. Sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo de la tiroglobulina basal (bajo tratamiento supresor con LT4) y de la tiroglobulina tras TSH-rh**

	Enfermedad	No enfermedad	
Tg basal > 1	5	0	VPP 100%
Tg basal < 1	1	54	VPN 98%
	S 83%	E 100%	
	Enfermedad	No enfermedad	
Tg tras TSH-rh > 2	6	1	VPP 86%
Tg tras TSH-rh < 2	0	53	VPN 100%
	S 100%	E 98%	

Enfermedad demostrada por pruebas de imagen o en el estudio anatomopatológico tras cirugía.

E: especificidad; S: sensibilidad; Tg: tiroglobulina; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

presentó una Tg basal inferior a 1 ng/ml con Tg tras TSH-rh de 2,11 ng/ml, probablemente como consecuencia de la cirugía inicial incompleta, puesto que desarrolló una tiroiditis tras la ablación con  $\text{I}^{131}$  y mostró un descenso paulatino en sus concentraciones de Tg tras la administración de una segunda dosis terapéutica de  $\text{I}^{131}$ , con pruebas de imagen negativas. Este dato apoya una vez más la necesidad de realizar una tiroidectomía completa para poder llevar a cabo un seguimiento adecuado en estos pacientes. Aunque en el grupo de estudio sólo un paciente con Tg basal inferior a 1 ng/ml mostró una respuesta patológica a la prueba de TSH-rh, se ha estimado en un 20% el porcentaje de pacientes clínicamente libres de enfermedad y con concentraciones basales de Tg inferiores a 1 ng/ml que alcanzarán un valor patológico tras la administración TSH-rh. En un tercio de ellos los estudios de imagen identificarán la lesión tumoral<sup>18</sup>. Existe suficiente evidencia<sup>8,12,14,19</sup> de que la determinación de Tg tras la administración de TSH-rh, con un nivel de corte superior a 2 ng/ml, es la prueba actualmente más sensible para detectar la enfermedad, pero no para localizarla; de ahí la necesidad de exploraciones complementarias. Los pacientes que en este estudio mostraron una respuesta patológica tras la prueba de TSH-rh ya tenían una Tg basal elevada (superior a 1 ng/ml, salvo en un caso) que hubiera podido permitir obviar la realización de la prueba y pasar directamente a su localización mediante técnicas de imagen. Sin embargo, no es infrecuente (y así ha ocurrido en este estudio) la incapacidad para localizar las lesiones metastásicas y el planteamiento de un tratamiento "a ciegas". Aunque es difícil establecer un dintel por encima del cual un paciente debe ser tratado empíricamente con radioyodo, en la última guía de la American Thyroid Association<sup>18</sup> recogen la sugerencia, basada en estudios recientes, de superar un umbral de 5 ng/ml tras la administración de TSH-rh.

Por otra parte, la ausencia de respuesta de la Tg al estímulo con TSH-rh (inferior a 2 ng/ml) parece corresponderse con pacientes libres de enfermedad, puesto que hasta la fecha no se ha detectado ningún

dato en el sentido contrario en ninguno de estos pacientes. Es destacable que en el presente estudio, 6 pacientes (5 de ellos pertenecientes al grupo de bajo riesgo) presentaron concentraciones plasmáticas de Tg tras TSH-rh indetectables.

El RCT tras estímulo con TSH-rh fue negativo en todos nuestros pacientes. Por lo tanto, no aportó ninguna información adicional cuando la Tg tras TSH-rh fue inferior a 2 ng/ml (paciente libre de enfermedad). En aquellos pacientes con Tg tras TSH-rh superior a 2 ng/ml, la negatividad del RCT tampoco es sorprendente y representa la pequeña fracción de pacientes con Tg sérica detectable y RCT diagnóstico negativo comunicada en diversos estudios<sup>20-22</sup>. En estos pacientes, los consensos recomiendan utilizar otras técnicas diagnósticas (ecografía cervical, TEP, RM) o suspender el tratamiento con LT4 y administrar una dosis terapéutica de I<sup>131</sup>, con realización de RCT tras el tratamiento<sup>14,15</sup>.

Los datos del presente estudio concuerdan con los de otros autores<sup>10,12,19,23</sup>. Robbins et al<sup>10</sup> estudiaron una cohorte de 366 pacientes, de los que 109 pertenecían al grupo de bajo riesgo (Tg inferior a 2 ng/ml en situación de eutiroidismo) seguidos durante 2 años, y concluyeron que la determinación aislada de Tg tras TSH-rh podría ser de utilidad en los pacientes con CDT de bajo riesgo, ya que tiene un alto valor predictivo negativo (91,7%); en su experiencia ninguno de los pacientes de este grupo con falsos negativos (7 pacientes) tenían metástasis a distancia. Mazzaferri y Kloos<sup>12</sup>, en un estudio retrospectivo, evaluaron, en un grupo de 107 pacientes con CDT y concentraciones de Tg inferiores a 1 ng/ml en situación de eutiroidismo, sin evidencia de enfermedad residual (50% tumores de alto riesgo), la sensibilidad de la determinación de Tg tras TSH-rh. En este estudio se demostró que la sensibilidad de la Tg tras TSH-rh (que se considera positiva si es superior a 2 ng/ml) para detectar enfermedad residual es del 100%, con una especificidad del 91%, un valor predictivo negativo del 100%, mientras que la sensibilidad del RCT fue del 27%. Concluyeron que el RCT añade poca información y confirma la utilidad de la determinación de Tg tras TSH-rh como única prueba para identificar enfermedad residual o recidiva. Pacini et al<sup>23</sup> estudiaron a 72 pacientes consecutivos a los que se les iba a realizar un RCT diagnóstico, sin tener en cuenta la presencia previa de metástasis, aunque con la premisa de tener concentraciones plasmáticas de Tg inferiores a 1 ng/ml bajo tratamiento supresor. Encontraron que todos los pacientes con enfermedad local o metástasis a distancia presentaban una respuesta patológica de Tg tras TSH-rh, sin falsos negativos, consiguiendo un valor predictivo positivo del 100%, mientras que aquellos pacientes con Tg tras TSH-rh no patológica estaban libres de enfermedad o una minoría presentaba captación débil en lecho tiroideo tras el RCT. Sin embargo, en este estudio la respuesta de Tg tras TSH-rh se consideró normal cuando era inferior a 1 ng/ml. Los autores concluyeron recomendando la realización de la prueba de Tg tras TSH-rh para

distinguir a los pacientes libres de enfermedad (que no requieren RCT) de los pacientes con evidencia de enfermedad, en los que los autores abogan por el tratamiento con I<sup>131</sup> tras retirada de LT4 y RCT postratamiento. Wartofsky et al<sup>19</sup>, en un estudio multicéntrico, evaluaron la prevalencia y el significado de la elevación de Tg tras TSH-rh en un grupo de 300 pacientes con CDT de bajo riesgo de recidiva, aunque un 28% de los pacientes pertenecía al estadio TNM III, con concentraciones de Tg inferiores a 5 ng/ml en situación de eutiroidismo, aunque en su mayoría (267 pacientes) con Tg inferior a 1 ng/ml. En este estudio se concluyó también que la determinación de Tg tras TSH-rh puede utilizarse como único método de seguimiento en los pacientes con CDT de bajo riesgo, y que es útil para identificar a los pacientes libres de enfermedad (Tg tras TSH-rh inferior a 2 ng/ml).

Respecto al significado de concentraciones indetectables de Tg tras TSH-rh, Navarro<sup>13</sup> propone que en pacientes de bajo riesgo con Tg tras TSH-rh indetectable y ecografía cervical normal se realice el seguimiento de forma anual con determinación de TSH, Tg bajo tratamiento supresor y ecografía, puesto que, en este tipo de pacientes, el riesgo de recidivas es inferior al 0,5%<sup>24,25</sup>.

Una de las limitaciones de la Tg tras TSH-rh es su ausencia de valor a la hora de detectar la fuente de Tg. Es decir, sus concentraciones plasmáticas patológicas no sirven para discriminar un origen local, metástasis ganglionares o pulmonares, etc. Por ello, debe tenerse en cuenta cualquier valor positivo de la Tg tras TSH-rh y realizar la pertinente evaluación diagnóstica y/o terapéutica, como se ha comentado previamente.

En conclusión, en el presente estudio, la Tg basal bajo tratamiento supresor con LT4 ha mostrado una sensibilidad diagnóstica de un 83% para el diagnóstico de recidiva, siendo su valor predictivo negativo de un 98%. En el caso de la Tg tras la administración de TSH-rh, esta sensibilidad es del 100%, con un valor predictivo negativo del 100%. En esta serie de pacientes, el RCT tras TSH-rh no añade ninguna información a la suministrada por la Tg tras TSH-rh, lo que apoya el planteamiento de evitar este rastreo en el seguimiento de pacientes de bajo riesgo (Tg basal inferior a 1 ng/ml, anticuerpos anti-Tg negativos y RCT previo tras retirada de LT4 negativo); se consigue así una mayor seguridad, al disminuir la exposición a radiación, y simplicidad en el seguimiento. Además, el estímulo con TSH-rh no produjo ningún efecto adverso en la serie de este estudio, lo que supone una mejora en la calidad de vida de los pacientes respecto al estímulo por retirada de LT4.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A national cancer data base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the US, 1985-1995. *Cancer*. 1998;83:2638-48.

2. Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1447-63.
3. De Groot LJ, Kaplan EL, McMormick M, Strauss FH. Natural history, treatment and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;71:414-24.
4. Schlumberger M. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med.* 1998;338:297-306.
5. 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.
6. Hay I, Bergstralh E, Goellner J, Ebersold J, Grant C. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1,779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery.* 1993;114:1050-8.
7. Schlumberger M, Tubiana M, De Vathaire F, Hill C, Gardet P, Travagli JP. Long-term results of treatment of 283 patients with lung and bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986;63:960-7.
8. 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.
9. 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.
10. 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;87:3242-8.
11. Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, Agate L, Elisei R, Ceccarelli C, et al. Recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin combined with neck ultrasonography has the highest sensitivity in monitoring differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:3668-73.
12. 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.
13. Navarro E. Utilización de la TSH humana recombinante en el seguimiento del cáncer diferenciado de tiroides. *Endocrinol Nutr.* 2005;52:32-5.
14. 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.
15. Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, Braverman LE, Pacini F, Wartofsky L, et al. A 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.
16. Hermanek P, Sobin L. Thyroid gland (ICD-OC73). En: Hermanek P, Sobin LH, editores. *TNM classification of malignant tumors.* 4th ed, 2nd revision. Berlin: Springer-Verlag; 1992. p. 35-7.
17. Robbins RJ, Robbins AK. Clinical Review 156: Recombinant human thyrotropin and thyroid cancer management. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:1933-8.
18. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2006;16:1-33.
19. Wartofsky L, and the rTSH stimulated thyroglobulin study group. Management of low risk well differentiated thyroid cancer based only on the thyroglobulin measurement after recombinant human thyrotropin. *Thyroid.* 2002;12:583-90.
20. Schlumberger M, Mancusi F, Baudin E, Pacini F. 131-I therapy for elevated thyroglobulin levels. *Thyroid.* 1997;7:273-6.
21. Schlumberger M, Arcangioli O, Piekarski JD, Tubiana M, Parmentier C. Detection and treatment of lung metastases of differentiated thyroid carcinoma in patients with normal chest X-ray. *J Nucl Med.* 1988;29:1790-4.
22. Pineda JD, Lee T, Ain K, Reynolds JC, Robbins J. Iodine-131 therapy for thyroid cancer patients with elevated thyroglobulin and negative diagnostic scan. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:1488-92.
23. 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. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:5686-90.
24. Cailleux AF, Baudin E, Travagli JP. Is diagnostic iodide 131 scanning useful after total thyroid ablation for differentiated thyroid cancer? *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:175-8.
25. Baudin E, Do Cao C, Cailleux AF, Leboulleux S, Travagli JP, Schlumberger 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.