

## TSH recombinante y determinación de tiroglobulina en el seguimiento del carcinoma diferenciado de tiroides

E. NAVARRO

*Servicio de Endocrinología. Centro de Diagnóstico. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla. España.*

Los pacientes diagnosticados y tratados de carcinoma diferenciado de tiroides requieren de monitorización periódica, durante toda su vida, con el fin de detectar posibles recidivas. En el seguimiento de estos pacientes desempeñan un papel principal la determinación de tiroglobulina y los rastreos periódicos con <sup>131</sup>I, realizados en situación de hipotiroidismo. La introducción de TSH recombinante (TSHr) ofrece una alternativa a esta situación de hipotiroidismo. Varios estudios recientes han demostrado que la sensibilidad de las exploraciones realizadas con TSHr son equivalentes a las de hipotiroidismo, y que la determinación de tiroglobulina tras TSHr es más sensible que la tiroglobulina en el eutiroidismo para detectar una enfermedad residual o una recidiva. Por ello, se plantea que puede utilizarse la determinación de tiroglobulina tras TSHr como test único en el seguimiento de los pacientes con carcinoma diferenciado de bajo riesgo.

### RECOMBINANT TSH AND THYROGLOBULIN DETERMINATION IN THE FOLLOW-UP OF DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMA

**Patients diagnosed and treated for a differentiated thyroid carcinoma require long-life period follow up to detect potential recurrences. In the follow-up of these patients, thyroglobulin measurement and whole body scan with radioiodine under hypothyroidism play an essential role. The recent introduction of recombinant TSH is an alternative to avoid hypothyroidism. Several papers have recently reported that explorations under TSH are equivalent to those performed under hypothyroidism and Tg measurement after rTSH is more sensitive than its measurement while the patient is euthyroid to detect residual disease or recurrence. So, the proposal is to use Tg after rTSH as the single test for the follow-up of patients with low risk differentiated thyroid carcinoma.**

*Key words:* Differentiated thyroid carcinoma. Thyroglobulin. Recombinant TSH. Follow-up.

El carcinoma diferenciado de tiroides (papilar y folicular) tiene una incidencia anual estimada de 28.000 nuevos casos/año en Europa y 15.000 nuevos casos/año en los EE.UU. Son tumores habitualmente de muy buen pronóstico, calculándose una mortalidad de 1.000-1.200 casos anuales, por lo que se estima una prevalencia de 188.000 pacientes/año<sup>1</sup>. Estos datos indican que hay una importante población que precisa un seguimiento crónico, durante un período prolongado y, por tanto, es necesario protocolizar de manera eficiente este seguimiento.

Tras el tratamiento inicial (tiroidectomía total, ablación con <sup>131</sup>I y terapia supresora con levotiroxina), los objetivos del seguimiento son el mantenimiento de un tratamiento supresor de la TSH con levotiroxina sódica y detectar, y por supuesto tratar, la enfermedad persistente o la recidiva. Los datos de supervivencia del carcinoma diferenciado de tiroides, según las distintas series, son muy similares: del 80-90% a los 10 años, del 70% a los 20 años y del 60% a los 30 años<sup>2-4</sup>. Durante el seguimiento, el 5-20% de pacientes desarrolla recidivas locales o regionales, y el 5-10% metástasis a distancia, que generalmente aparecen en su mayoría durante los primeros 5 años, aunque pueden hacerlo varios años después<sup>5,6</sup>. Este riesgo de recidivas y de aparición de metástasis a largo plazo determina que el seguimiento de estos pacientes deba de ser continuado durante toda su vida, teniendo en cuenta, además, que el diagnóstico

Correspondencia: Dra. E. Navarro.  
Servicio de Endocrinología. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío.  
Avda. Manuel Siurot, s/n. 41013 Sevilla. España.  
Correo electrónico: elena.navarro.sspa@junatadeandalucia.es

Manuscrito recibido el 24-1-2003; aceptado para su publicación el 7-4-2003.

*Palabras clave:* Carcinoma diferenciado de tiroides. Tiroglobulina. TSH recombinante. Seguimiento.

temprano es de suma importancia para su supervivencia.

Los métodos de seguimiento utilizados son la exploración física, la ecografía cervical, los rastreos corporales con  $^{131}\text{I}$  y la determinación de tiroglobulina (Tg), siendo estos dos últimos los más específicos para la identificación de recidivas<sup>7,8</sup>. Sin embargo, la sensibilidad de ambas exploraciones depende de la estimulación con TSH, para lo cual tradicionalmente se ha precisado la discontinuación del tratamiento con levotiroxina, lo que se asocia con una situación de hipotiroidismo y un empeoramiento de la calidad de vida.

En los últimos años se ha podido disponer de TSH humana recombinante (TSHr), lo que puede modificar el seguimiento de estos pacientes. El primer estudio<sup>9</sup> en fases I-II se publicó en 1994 y se diseñó sólo para conocer la seguridad, los efectos secundarios y la dosificación del fármaco. En 1997 se publicó el primer estudio multicéntrico en fase III<sup>10</sup>, en el que se comprobó que los rastreos realizados tras dos dosis de 0,9 mg de TSHr fueron equivalentes en sensibilidad a los efectuados en situación de hipotiroidismo en el 66% de pacientes, superiores en el 5% e inferiores en el 29%; es decir, se demostró que la administración de TSHr conseguía estimular la captación de  $^{131}\text{I}$ , pero su sensibilidad era menor que cuando se realizaba en situación de hipotiroidismo. Este ensayo adolecía de dos problemas: en primer lugar, se utilizó una metodología distinta para realizar los rastreos y, en segundo lugar, no se evaluó la determinación de Tg.

El segundo estudio en fase III<sup>11</sup> comparaba dos regímenes de dosificación de TSHr (0,9 mg durante 2 días y 0,9 mg durante 3 días), y los resultados de rastreos y de concentraciones de Tg (en hipotiroidismo y con TSHr) fueron cuidadosamente estandarizados, uniformando la metodología y normalizando los criterios de valoración. No se encontraron diferencias entre las dos dosis investigadas. Los rastreos concordaron en el 92%. Comparando las concentraciones de Tg, éstas fueron detectables en el 52% tras TSHr y en el 56% en situación de hipotiroidismo. Si se combinan los resultados del rastreo y de Tg tras TSHr, la tasa de detección de enfermedad fue del 94%. Se confirmó la sensibilidad de la Tg tras TSHr, que fue superior a 2 ng/ml en el 52% de los pacientes con captación en el lecho tiroideo frente al 56% en situación de hipotiroidismo, y superior a 2 ng/ml en el 100% de los pacientes con enfermedad metastásica frente al 100% en situación de hipotiroidismo. Este segundo estudio confirmó, en primer lugar, que el rastreo con  $^{131}\text{I}$  y la Tg plasmática tras TSHr, conjuntamente, mejoraban la sensibilidad para detectar enfermedad y, en segundo lugar, que la determinación de Tg es mucho más sensible para detectar la enfermedad tras TSHr que en situación de eutiroidismo.

Tras estos resultados se concluyó que puede recomendarse de forma racional el uso de TSHr en el seguimiento de los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides, ya que es efectiva para estimular la

captación de  $^{131}\text{I}$  y la producción de Tg, es bien tolerada, sus efectos secundarios son mínimos y mejora significativamente la calidad de vida, ya que evita el hipotiroidismo. Varios grupos<sup>12-14</sup> han confirmado posteriormente estos datos.

En los últimos años, algunos autores europeos, concretamente el grupo francés liderado por Schlumberger y el grupo italiano liderado por Pacini, proponen obviar la realización de rastreos corporales con  $^{131}\text{I}$  al año del tratamiento inicial, basándose en que más del 90% de estos rastreos son negativos y en que rara vez se detectan focos de captación. Este planteamiento se basa en datos publicados por estos autores<sup>15</sup>, que comprobaron, en un grupo de 256 pacientes a los que se realizó un rastreo corporal a los 6-12 meses de la terapia inicial, que no existía ninguna captación en el 92% de los casos (n = 236), en 20 pacientes se observó una mínima captación en lecho tiroideo no valorable y sólo en un caso la captación en el lecho tiroideo fue superior al 1%. En el mismo grupo de pacientes, las concentraciones de Tg fueron indetectables en el 82% (n = 210), entre 1-10 ng/ml en 31 pacientes y > 10 ng/ml en 15 pacientes. No existió relación entre las concentraciones de Tg y la captación en el lecho tiroideo. Con estos datos, los autores postulan que el rastreo rutinario al año del tratamiento sólo es de utilidad para demostrar la existencia de la ablación completa, y que esta exploración tiene un alto valor predictivo negativo, siendo la determinación de Tg mucho más sensible para detectar una enfermedad persistente o recurrente y, por tanto, con un mayor significado pronóstico. Por otra parte, estos mismos autores consideran que las concentraciones de Tg indetectables en situación de hipotiroidismo son un fuerte indicador de curación, ya que sólo dos de 210 pacientes (0,9%) en esta situación presentaron recidivas a largo plazo (más de 3 años). Los datos de Pacini et al<sup>16</sup> sobre un grupo de 315 pacientes son similares. Aparecieron recidivas en el 0,6% a los 12 años de seguimiento en aquellos casos con Tg en el primer rastreo < 3 ng/ml. Este grupo también concluyó que el rastreo corporal apenas aporta información adicional a la determinación de Tg, y propuso obviar dicha exploración en los pacientes con concentraciones indetectables de Tg.

Por tanto, se plantea que puede utilizarse la determinación de Tg como único test en el seguimiento del carcinoma diferenciado de tiroides. Aunque la determinación de Tg tiene una menor tasa de falsos negativos que los rastreos corporales con  $^{131}\text{I}$ , es importante determinar qué pacientes deben ser evaluados, mediante rastreos corporales y determinación de Tg en situación de hipotiroidismo, y cuáles pueden ser seguidos solamente mediante determinación de Tg tras administrar TSHr.

En los últimos 2 años se han publicado varios estudios que evalúan la utilidad de la determinación de Tg tras TSHr como test único que permite diferenciar a los pacientes con enfermedad persistente que requerirán exploraciones y terapias posteriores de aquellos libres de enfermedad que no precisarán más exploracio-

nes.

Pacini et al publicaron en el año 2001<sup>17</sup> los resultados de un grupo de 72 pacientes, todos ellos con concentraciones de Tg indetectables en tratamiento supresor y con títulos de anticuerpos antitiroglobulina negativos, y compararon los resultados de la determinación de Tg tras TSHr y en situación de hipotiroidismo. Después de administrar TSHr, las concentraciones de Tg permanecieron indetectables en el 57% de los pacientes, y en el 43% fueron superiores a 1 ng/ml, concordando en todos los casos con la Tg determinada en situación de hipotiroidismo, es decir, sin que se demostrasen falsos negativos. Las concentraciones de Tg fueron mucho más elevadas en situación de hipotiroidismo, lo cual podría explicarse porque la estimulación con TSH endógena es más continua y prolongada que la que provoca la TSH exógena.

En un estudio multicéntrico, Wartofsky<sup>18</sup> evaluó la prevalencia y el significado de las elevaciones de Tg tras TSHr en un grupo de pacientes con carcinoma diferenciado con bajo riesgo de recidivas, excluyendo a los pacientes con anticuerpos antitiroglobulina, metástasis a distancia o sospecha de enfermedad residual. De 300 pacientes evaluados, todos ellos tratados mediante tiroidectomía total y ablación con <sup>131</sup>I 1-10 años antes del estudio, y con concentraciones de Tg < 5 ng/ml en situación de eutiroidismo tras la administración de TSHr, el 18% (53/300) presentó elevaciones de Tg de, al menos, 2 ng/ml. El autor concluyó, al igual que Pacini et al<sup>17</sup>, que la determinación de Tg tras la administración de TSHr puede ser utilizada como único método de seguimiento en los pacientes con tumores de bajo riesgo, y que es útil para identificar a aquellos pacientes libres de enfermedad que no requerirán exploraciones posteriores.

Mazzaferri y Kloss<sup>19</sup> han publicado recientemente un estudio retrospectivo que evalúa la sensibilidad de la determinación de Tg tras la administración de TSHr en un grupo de 107 pacientes, todos ellos con Tg < 1 ng/ml en situación de eutiroidismo y el 50% de éstos con tumores de alto riesgo, a los 10 meses-35 años tras el tratamiento inicial. En este estudio, para un valor de corte de Tg de 2 ng/ml se demuestra que la sensibilidad de la Tg tras la administración de TSHr para detectar una enfermedad residual es del 100%, con una especificidad del 91%, un valor predictivo negativo del 100%, un 9% de falsos positivos y un 0% de falsos negativos. La sensibilidad de los rastreos corporales con <sup>131</sup>I, en el mismo grupo de pacientes, fue del 27%, con una especificidad del 91% y un valor predictivo negativo del 92%. Con estos resultados, los autores concluyen que el rastreo con <sup>131</sup>I añade poca precisión diagnóstica, y su omisión puede reducir los costes, evitar la exposición a la radiación y facilitar el manejo de estos pacientes, además de confirmar la utilidad de la determinación de Tg tras la administración de TSHr (en ausencia de anticuerpos antitiroglobulina) como único test para identificar una enfermedad residual o una recidiva.

Más recientemente, Robbins et al<sup>20</sup> han intentado comprobar esta hipótesis, para lo cual han evaluado una cohorte de 366 pacientes durante 2 años realizando determinaciones de Tg tras la administración de TSHr. Se excluyeron aquellos pacientes que tenían una alta probabilidad de persistencia de enfermedad, metástasis previamente documentadas y presencia de anticuerpos antitiroglobulina. Todos ellos presentaban cifras de Tg < 2 ng/ml en situación de hipotiroidismo. Tomando como "corte patológico" de Tg la respuesta > 2 ng/ml, encontraron que un 13% de los pacientes con Tg < 2 ng/ml tras el estímulo tenía enfermedad metastásica. Empleando un "corte de respuesta" de Tg de 1 ng/ml, un 11% de los pacientes con enfermedad metastásica presentaron cifras de Tg tras la estimulación inferiores a 1 ng/ml. Dentro de este grupo global se consideró un total de 109 pacientes que tenían datos de tumor de bajo riesgo, de los cuales en un 7,8% se demostró enfermedad residual, con cifras de Tg estimulada inferiores a 2 ng/ml. Cuando se consideró el corte de Tg en 1 ng/ml en este grupo de bajo riesgo, se incrementó la sensibilidad para detectar enfermedad de un 56 a un 69%, pero descendió la especificidad (del 88 al 75%), aunque el valor predictivo negativo apenas se modificó (de un 93 a un 92%). Los autores concluyen que la determinación de Tg tras la administración de TSHr de forma aislada no es suficiente como único test en el seguimiento de los pacientes con cáncer de tiroides no seleccionados, pero que en los tumores de bajo riesgo sí podría ser de utilidad, ya que tiene un alto valor predictivo negativo y, en su experiencia, ninguno de los pacientes de este grupo con falsos negativos (n = 7) tenía metástasis a distancia.

Tras todas estas experiencias, actualmente se considera<sup>21,22</sup> que, en aquellos pacientes con tumores de bajo riesgo, la Tg estimulada tras la administración de TSHr puede ser de utilidad para detectar una enfermedad residual en el 10-20% de los casos. Los candidatos a realizar esta exploración serían:

- Pacientes con terapia previa: tiroidectomía total y ablación con <sup>131</sup>I.
- Pacientes con tumores de bajo riesgo.
- Pacientes con anticuerpos antitiroglobulina negativos.
- Pacientes con concentraciones de Tg < 2 ng/ml bajo tratamiento supresor con levotiroxina.

El algoritmo diagnóstico a seguir sería el de la figura 1.

No se ha definido aún cuál ha de ser la frecuencia en la realización de este test. Algunos autores consideran razonable su realización anual durante 2 años consecutivos y, posteriormente, cada 3-5 años. Otros recomiendan también este tipo de seguimiento en pacientes con un riesgo moderado-alto, en los que se ha comprobado la existencia de 1-2 rastreos corporales y Tg negativos en situación de hipotiroidismo. En estos casos se aconseja realizar una determinación de

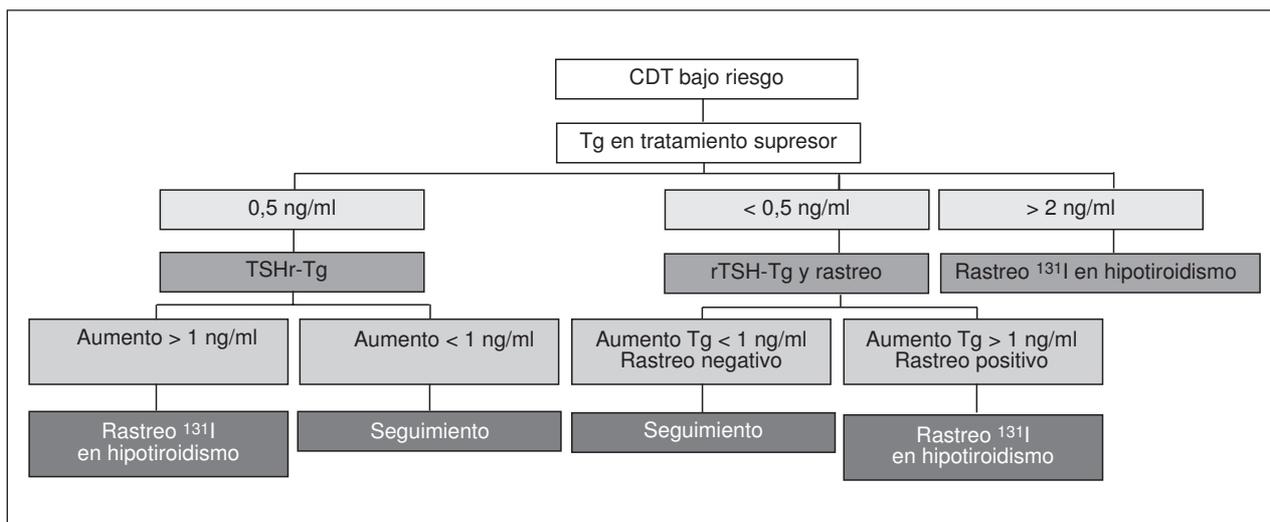


Fig. 1. Algoritmo de seguimiento del carcinoma diferenciado de tiroides. Tg: tiroglobulinas; CDT: carcinoma diferenciado de tiroides.

Tg tras la administración de TSHr cada 5-12 meses en 2 ocasiones, y luego cada 1-3 años hasta la primera década de seguimiento.

Este tipo de seguimiento es indiscutiblemente más cómodo para el paciente, se evitan los inconvenientes logísticos y los costes de la realización del rastreo y la exposición a radiaciones. Pero tiene algunos problemas: en primer lugar, la determinación de Tg debe hacerse por un método muy sensible, estandarizado y en un laboratorio que tenga muy bien calibradas dichas determinaciones. En segundo lugar, los costes de la TSHr no son despreciables, pero si se comparan con los costes sociosanitarios que ocasiona la situación de hipotiroidismo (de momento no calculados), probablemente el beneficio sea sustancial.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics. *Cancer J Clin* 1997;47:5-11.
2. Hundhal SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menk HR. A national cancer data base report on 53.856 cases of thyroid carcinoma treated in US 1985-1995. *Cancer* 1998;83:2638-48.
3. Tubiana M, Schumberger M, Rougier P, Laplanche A, Benhamou E, Gardet P, et al. Long term results and prognosis factors in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 1985;55:795-9.
4. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular cancer. *Am J Med* 1994;97:418-28.
5. Schumberger M. Papillary and follicular thyroid carcinomas. *N Engl J Med* 1998;338:297-306.
6. Schlumberger M, Pacini F. *Thyroid tumors*. Paris: Ediciones Nucleon, 1999; p. 167-80.

7. Maxon H. Detection of residual and recurrent thyroid cancer by radionuclide imaging. *Thyroid* 1999;9:443-6.
8. Schlumberger M, Baudin E. Serum thyroglobulin determination in the follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 1998;138:249-52.
9. 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.
10. Ladenson PW, Braverman LE, Mazzaferri EL, Brucker-Davis F, Cooper D, Garber J, 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.
11. Haugen BR, Pacini F, Reiners C, Schlumberger M, Ladenson PW, Sherman S, 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.
12. Durski JM, Weigel RJ, McDougall. Recombinant human thyrotropin (rTSH) in the management of differentiated thyroid cancer. *Nucl Med Commun* 2000;21:521-8.
13. Mariani G, Ferdeghini M, Augeri C, Villa G, Taddei G, Scopinaro G, et al. Clinical experience with recombinant human thyrotropin in the management of patients with differentiated thyroid cancer. *Cancer Bioth Radiophar* 2000;15:211-7.
14. Robbins RJ, Tuttle M, Sharaf R, Larson S, Robbins H, Ghossein R, 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;86:619-24.
15. Cailleux AF, Baudin E, Travagli JP, Ricard M, Schlumberger M. Is diagnostic iodide 131 scanning useful after total thyroid ablation for differentiated thyroid cancer? *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:175-8.
16. Pacini F, Capezzone R, Elisei C, Cecarrelli C, Taddei D, Pinchera A. 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.
17. Pacini F, Molinaro E, Lippi F, Castagna MG, Agate L, Ceccarrelli C, et al. Prediction of disease status by recombinant hu-

- man TSH-stimulated serum Tg in the postsurgical follow-up of differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:56876-90.
18. Wartofsky L, and the rTSH stimulated thyroglobulin study group. Management of low risk well differentiated thyroid cancer based only on thyroglobulin measurement after recombinant human thyrotropin. *Thyroid* 2002;12:583-90.
  19. Mazzaferri E, Kloos R. 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.
  20. Robbins R, Chon JT, Fleisher M, Larson S, 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.
  21. Ladenson PW, Ewertz M, Dickey R. Practical application of recombinant thyrotropin testing in clinical practice. *Endocrine Prac* 2001;7:195-9.
  22. Wartofsky L. Using baseline and recombinant human TSH stimulated Tg measurements to manage thyroid cancer without diagnostic 131 I scanning. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1486-9.