

Originales

CONCORDANCE BETWEEN THYROGLOBULIN DETERMINATIONS AFTER DIAGNOSTIC RECOMBINANT HUMAN TSH STIMULATION AND AFTER HORMONE WITHDRAWAL PRIOR TO ¹³¹I THERAPY IN PATIENTS WITH DIFFERENTIATED THYROID CANCER

Objectives: To compare the results of thyroglobulin (Tg) determination after diagnostic recombinant human thyroid-stimulating hormone (rhTSH) stimulation and after hormone withdrawal prior to ¹³¹I therapy.

Patients and method: Thirty-one patients followed-up for differentiated thyroid cancer were evaluated. In all patients ¹³¹I therapy was indicated. All patients underwent both stimulation methods, with an interval of 1-2 months between diagnostic rhTSH administration and radioiodine therapy. Laboratory determinations of TSH, Tg and Tg antibodies were carried out by immunometric methods.

Results: Median Tg values obtained after rhTSH stimulation and hormone withdrawal were 1.10 and 1.80 ng/ml, respectively. Considered as positive or negative, these values showed a kappa value of 0.633. Discordant cases showed greater elevation after rhTSH stimulation (3 patients). Only one patient showed a negative result after rhTSH stimulation, which was then positive after the ablative dose.

Conclusions: Stimulus with rhTSH achieved diagnostic elevations of TSH in all patients. Tg levels after both stimulation methods showed a high degree of agreement.

Key words: Thyroglobulin. Recombinant human TSH. Differentiated thyroid cancer.

Concordancia analítica de la tiroglobulina estimulada con tirotropina recombinante humana y tras privación hormonal previa a la terapia con ¹³¹I en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides

JOSÉ M. GARCÍA ALMEIDA^a, ISABEL AGUILAR FERNÁNDEZ^a, ALBERTO DELGADO GARCÍA^b, JOSÉ M. JIMÉNEZ-HOYUELA GARCÍA^b, MARÍA DOLORES MARTÍNEZ DEL VALLE TORRES^b, SIMEÓN ORTEGA LOZANO^b, ISABEL MANCHA DOBLAS^a, JOSÉ L. PINZÓN MARTÍN^a, MARÍA JOSÉ PICÓN CÉSAR^a Y DAMIÁN ZAMORANO VÁZQUEZ^a

^aServicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga. España.

^bServicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga. España.

Objetivos: Comparar los resultados de tiroglobulina obtenidos ante estimulación con tirotropina recombinante humana (rhTSH) con fines diagnósticos y tras privación hormonal previa a la terapia con ¹³¹I.

Pacientes y método: Se evaluó a 31 pacientes en seguimiento por cáncer diferenciado de tiroides (CDT) a los que se indicó dosis terapéutica de ¹³¹I. Fueron sometidos de forma consecutiva a ambos protocolos de estimulación, y el tratamiento con radioyodo distó 1-2 meses del procedimiento diagnóstico con rhTSH. Se realizaron determinaciones analíticas de TSH, tiroglobulina (Tg) y anticuerpos anti-Tg por métodos inmunométricos.

Resultados: Las medianas de Tg obtenidas tras rhTSH y privación fueron de 1,10 y 1,80 ng/ml, respectivamente. Analizados como positivos o negativos, dichos valores mostraron un índice kappa de concordancia de 0,633. Los casos discordantes mostraron una mayor elevación de Tg en estímulo con rhTSH (3 casos) y sólo en 1 caso se obtuvo un resultado negativo con estimulación con rhTSH que luego se positivizó en la dosis ablativa.

Conclusiones: El estímulo con rhTSH consigue elevaciones diagnósticas de TSH en todos los casos aplicados. Los valores de Tg obtenidos con ambos estímulos muestran un grado de concordancia elevado.

Palabras clave: Tiroglobulina. Tirotropina recombinante humana. Cáncer de tiroides diferenciado.

Correspondencia: Dr. J.M. Jiménez-Hoyuela García.
Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario Virgen de la Victoria.
Campus de Teatinos, s/n. 29010 Málaga. España.
Correo electrónico: josem.jimenezhoyuela.sspa@juntadeandalucia.es

Manuscrito recibido el 17-1-2006 y aceptado para su publicación el 29-8-2006.

INTRODUCCIÓN

La tiotropina recombinante humana (rhTSH) se está incorporando progresivamente a los protocolos diagnósticos del cáncer diferenciado de tiroides (CDT). Nuestro grupo¹ ya presentó en 2005 los resultados preliminares de su aplicación habitual en este contexto clínico en nuestro centro, con los primeros 100 casos sometidos consecutivamente a este protocolo. La reciente aprobación, además de la nueva indicación, en la preparación previa a la ablación de restos con ¹³¹I va a seguir modificando el manejo clínico de estos pacientes. El uso compasivo de rhTSH en la preparación para tratamiento con ¹³¹I en la enfermedad metastásica está también en expansión², con lo que la mayoría de los pacientes intervenidos de CDT puede completar los procesos diagnósticos y terapéuticos pertinentes sin necesidad de provocarles hipotiroidismo.

Ya hay suficiente evidencia publicada acerca de la capacidad de la rhTSH para conseguir una adecuada estimulación de las células tiroideas o tumorales, y se recomienda su uso racional en el seguimiento de los pacientes con CDT³⁻⁵. Aun así, las principales dudas de la aplicación de la hormona recombinante se han referido a si la elevación de TSH producida tras la inyección es equiparable a una estimulación endógena en situación de hipotiroidismo provocado y, por lo tanto, si son equivalentes ambos métodos tanto en promover la liberación de tiroglobulina (Tg) como en la captación de ¹³¹I. De hecho, están establecidas en la literatura ciertas diferencias en ambas situaciones en relación tanto a la cinética del marcador como al metabolismo del yodo^{6,7}. De ser así, este hecho podría afectar a la sensibilidad y especificidad de las técnicas de diagnóstico que son la base del seguimiento clínico de la enfermedad. En concreto, y para el caso que nos ocupa, podría verse perjudicada la validez de la determinación de Tg tras rhTSH, sobre todo en el contexto al que pertenecen los pacientes de la serie presentada, después de que se ha propuesto como única técnica de referencia para el seguimiento de pacientes considerados de bajo riesgo por su evolución^{8,9}.

La especial situación de los pacientes de nuestro centro, que requieren tratamiento con ¹³¹I, nos ha permitido obtener datos interesantes a este respecto, al disponer de los valores del marcador tras una estimulación exógena y por privación hormonal, respectivamente, en cada uno de los individuos y en un corto lapso. Esto se debe a las características de nuestro hospital, que carece de habitaciones para tratamiento metabólico, y por tanto se ha exigido hasta ahora realizar en primer lugar un rastreo corporal total (RCT) con fines diagnósticos (con estimulación con rhTSH), y en caso de positividad por resto tiroideo o enfermedad metastásica, someter al paciente a un proceso de supresión de levotiroxina (LT4) previo a la dosis de radioyodo para ablación de restos o tratamiento de las metástasis, que recibe en el centro de referencia. El objeto de este trabajo ha sido comparar los valores de

Tg obtenidos, así como el resultado de las decisiones clínicas tomadas conforme a dichos valores.

PACIENTES Y MÉTODO

Se trata de un estudio con 31 pacientes en seguimiento por CDT en la consulta externa de endocrinología de nuestro hospital, a los que se indicó una dosis terapéutica de ¹³¹I durante 2004. El intervalo de demora entre ambos procesos de estimulación de TSH fue de 1-2 meses.

La media \pm desviación estándar de la edad de los pacientes incluidos fue $46,5 \pm 11,4$ años. En cuanto a la distribución por sexo, un 84% corresponde a mujeres y un 16%, a varones. Respecto a la anatomía patológica del tumor y el estadio clínico, los valores se distribuyen según muestran las figuras 1 y 2.

La situación clínica de los pacientes previamente al RCT inicial corresponde en un 87% a individuos sometidos a primer rastreo (27), un 10% a un rastreo previo positivo en lecho tiroideo (3) y un 3% a rastreo negativo previo (1).

Protocolo de administración de rhTSH

A cada paciente se le administró 0,9 mg de rhTSH (Thyrogen® 0,9 mg, polvo para solución inyectable. Tirotropina alfa. Genzyme Europe, ND) los primeros 2 días del procedimiento (lunes y martes) mediante inyección intramuscular en zona glútea. Todos los pacientes continuaron tomando sus dosis de tiotropina habituales durante la realización de la prueba, cambiando a una dieta baja en yodo 2 semanas antes y durante su realización. Asimismo, se les informó de forma pertinente de los posibles efectos secundarios de la administración de la hormona recombinante.

Protocolo de preparación mediante supresión hormonal

Se indujo hipotiroidismo iatrogénico con el objetivo de conseguir elevaciones de TSH suficientes para recibir tratamiento con ¹³¹I (TSH > 35 μ U/ml). Para ello los pacientes suspendían su tratamiento sustitutivo-supresor con LT4 sódica unos 35 días antes de la exploración. Se realizó recomendación dietética para disminuir aporte de yodo, sobre todo de forma más intensa las 2 semanas previas a la terapia, haciendo especial hincapié en contaminantes como tintura de yodo, suplementos orales, etc.

Protocolo analítico

Se obtuvieron muestras sanguíneas para determinación sérica de TSH, Tg y anticuerpos anti-Tg. Durante el protocolo con hormona recombinante, se realizaron el tercer día del procedimiento (miércoles), para comprobación de la elevación de TSH, y 48 h después de la administración de la dosis oral de ¹³¹I (viernes), junto con la realización del rastreo corporal. Para el procedimiento de hipotiroidismo provocado por supresión de LT4, se tomaron muestras 2 días antes de la administración de la cápsula de ¹³¹I.

La Tg se determinó mediante una técnica inmunométrica en el analizador Immulite 2000®, con una sensibilidad analítica de 0,2 ng/ml. Los anticuerpos anti-Tg se midieron al mismo tiempo con una técnica de ELISA en el analizador Plato autoinmunidad®, que presenta una sensibilidad de 58,46 UI/ml y una densidad óptica mínima de 0,008. Se consideró resultados válidos de Tg los que presentaron valores negativos de anticuerpos anti-Tg. Se consideró resultados negativos de Tg los < 2 ng/ml y positivos, el resto.

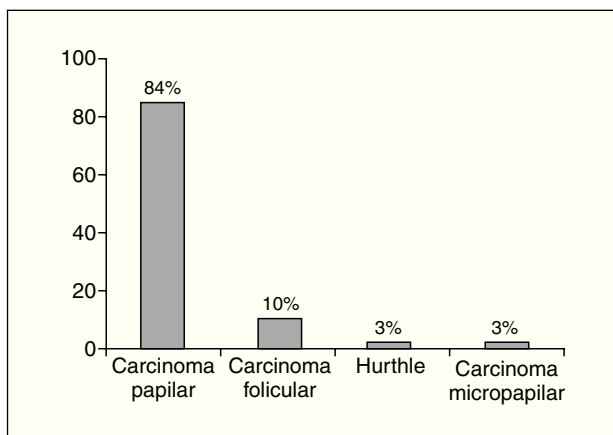


Fig. 1. Anatomía patológica del tumor en los 31 pacientes del estudio.

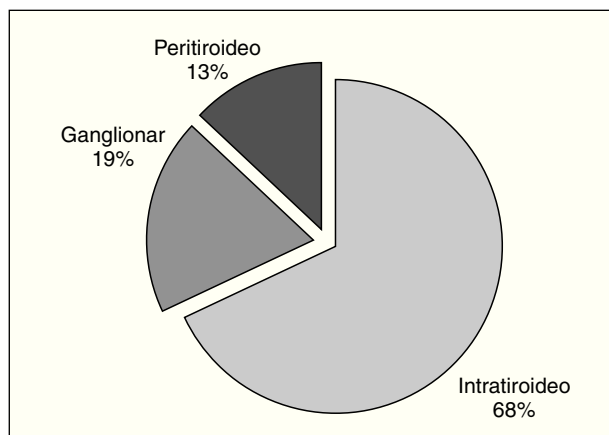


Fig. 2. Estadío clínico de los 31 pacientes del estudio.

El análisis de TSH se realizó en el analizador Immulite 2000 de tercera generación con un análisis inmunométrico, quimioluminiscente en fase sólida, con una sensibilidad de 0,002 $\mu\text{U/ml}$ y límite de detección de 0,001 $\mu\text{U/ml}$.

Protocolo de imagen tras rhTSH

Se administraron 185 MBq de ^{131}I vía oral el tercer día del procedimiento (miércoles) y se realizó un rastreo gammagráfico a las 48 h de la administración (viernes). Se les practicó RCT en gammacámara equipada con dos detectores con colimadores para altas energías, a una velocidad de 12 cm/min. Se captaron imágenes estáticas de cráneo, cuello y tórax en proyecciones anterior y posterior, así como de cualquier otra región donde se apreciaran hallazgos patológicos. La captura se realizó en matriz de 256×256 durante 600 s. Todos los pacientes recibieron información acerca de las medidas de radioprotección habituales.

Análisis de datos

Los datos fueron procesados en el programa de análisis SPSS. Se realizó una estadística descriptiva, con medidas centrales y de dispersión. Para evaluar el grado de concordancia entre las dos medidas de Tg, se calculó el índice kappa.

RESULTADOS

La tabla 1 muestra los valores medios de TSH y Tg obtenidos de los pacientes tras ambos protocolos de estimulación (todos los pacientes presentaron valores negativos de anticuerpos anti-Tg). En el caso de la administración de rhTSH, se han considerado los valores de TSH séricos a las 24 h de la última inyección de la hormona y para la Tg, los medidos a las 72 h. Como puede observarse, hubo una adecuada elevación de los valores de TSH tras la administración de la hormona recombinante. No se evidenciaron efectos secundarios significativos en ninguno de los pacientes.

Tomando como punto de corte de significación clínica valores de Tg > 2 ng/ml ante estimulación, se observa un grado de acuerdo (positiva/negativa) acepta-

TABLA 1. Valores medios de tirotrópina (TSH) y tiroglobulina (Tg) obtenidos en cada protocolo de estimulación

	TSH ($\mu\text{U/ml}$), media \pm DE	Tg (ng/ml), media (intervalo)
Estimulación con rhTSH	147,7 \pm 40	1,10 (0,1-84,5)
Supresión hormonal	106,3 \pm 52	1,80 (0,4-87,5)

DE: desviación estándar; rhTSH: tirotrópina recombinante humana.

TABLA 2. Grado de acuerdo entre determinaciones de tiroglobulina (Tg) tras ambos protocolos de estimulación (Tg positiva > 2 ng/ml)

		Tg estimulada con rhTSH	
		Negativa	Positiva
Tg en supresión previa a dosis ^{131}I	Negativa	22	3
	Positiva	1	5

rhTSH: tirotrópina recombinante humana.

TABLA 3. Valores de tiroglobulina (Tg) en ambas estrategias de estimulación y resultado del rastreo corporal total (RCT) con ^{131}I en los 4 casos discordantes

Tg (ng/ml) estimulada con rhTSH	Tg (ng/ml) en supresión hormonal	Resultado del RCT
< 2	5,5	Captación lecho tiroideo
3,5	< 2	Captación lecho tiroideo
6,0	< 2	Captación ganglionar
5,0	< 2	Captación ganglionar

rhTSH: tirotrópina recombinante humana.

ble entre las dos determinaciones (tabla 2). Hay concordancia en 27 de los 31 pacientes del estudio. Cuantificado dicho acuerdo mediante la aplicación del índice kappa, se obtuvo $\kappa = 0,633$ (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,309-0,957).

Los valores de Tg y el resultado del rastreo en los 4 pacientes en los que no hubo acuerdo se muestran en

la tabla 3. En todos ellos hubo captación positiva de ^{131}I (bien en lecho tiroideo, bien ganglionar) y en todos los casos fueron individuos en primer RCT para ablación de restos posquirúrgicos.

DISCUSIÓN

Hay una característica importante que define a nuestro grupo de estudio: la práctica totalidad de los pacientes corresponde a individuos que se someten a su primer RCT previo a la ablación de restos y, por lo tanto, a priori sin evidencia de alto riesgo. Hubiéramos deseado un mayor número de casos en otras circunstancias diagnósticas, con metástasis locales y/o regionales, y observar y comparar las elevaciones de Tg en condiciones distintas; esperamos recuperar estos datos para valorarlos en el futuro. Por lo demás, las características de los pacientes respecto a su edad, sexo y anatomía patológica se corresponden con la distribución general de la población atendida en nuestro centro por CDT¹.

El primer dato destacable es la elevación adecuada tanto de la TSH como de la Tg en ambas situaciones. Ya está establecido¹⁰, y así lo constatamos en nuestra experiencia hasta el momento, que la mayor elevación de Tg se produce a las 72 h de la última administración de hormona recombinante, y éstos son los valores que se muestran en las tablas.

El análisis de los valores de Tg (positiva o negativa) muestra un grado de acuerdo entre las dos determinaciones muy considerable. Aunque no hay un modo objetivo de cuantificar la bondad de un índice kappa, ha sido ampliamente utilizada la clasificación ofrecida por Landis et al¹¹, donde $\kappa = 0,633$ quedaría calificado como “sustancial”. Aun así, la mejor forma de evaluar la concordancia es considerar las posibles diferencias en el manejo del paciente derivadas de aceptar unos u otros valores de Tg, ya que el principal problema que se plantea al comparar las dos técnicas es que alteren las decisiones terapéuticas posteriores. En nuestra pequeña serie, el único caso en el que se podría haber cuestionado la necesidad de ^{131}I con los valores de Tg tras la rhTSH es el de un paciente recién intervenido que se enfrenta a la ablación de restos, que de todas formas es un procedimiento sistemático en la totalidad de los pacientes con CDT, y hubiese recibido su dosis correspondiente.

Existen varios trabajos¹²⁻¹⁶ en los que se compara las elevaciones de Tg tras las dos estrategias de estimulación metabólica del tiroides. La mayoría se corresponde con estudios prospectivos con un diseño similar al seguido en nuestra serie, con 2 protocolos consecutivos de estimulación y determinación de Tg y/o RCT. Una característica común que destaca en todos ellos es la constatación de una mayor elevación de Tg tras la situación de supresión hormonal. Los datos que presentamos en nuestros resultados (tabla 1) concuerdan con esos trabajos. Meier et al¹², en un primer ensayo

clínico con 19 pacientes, todos ellos previa ablación de restos (por tanto muy similares a nuestra serie en cuanto a su situación clínica), concluyen que de aquellos con Tg detectable, el 93% mostró elevaciones menores tras la rhTSH. Pacini et al¹⁶, por su parte, con un grupo de 72 pacientes ya en seguimiento tras completar el tratamiento, llegaron a la misma conclusión y postulan las posibles causas: una síntesis y secreción de Tg más prolongadas y un menor aclaramiento por el hipotiroidismo. La consecuencia directa, según los propios autores, sería considerar cualquier aumento de Tg detectable tras la estimulación con rhTSH como potencial expresión de recurrencia o extensión de la enfermedad.

A pesar de este dato, constatamos que no hay diferencias significativas cuando se compara las decisiones clínicas tomadas no en función del valor absoluto de Tg, sino de su positividad o no, según el valor de corte establecido. Esta ausencia de significación estadística y clínica es el segundo argumento presente en los trabajos citados. Haugen et al¹⁴ obtuvieron tasas de detección de enfermedad mediante Tg comparables con ambos protocolos de estimulación, e identificaron tras rhTSH al 100% de los pacientes que resultaron con captación extraganglionar positiva. Cuando los valores de Tg con rhTSH son negativos, el trabajo de Pacini et al¹⁶ muestra una correspondencia entre estos valores y los obtenidos en hipotiroidismo del 87,8%. En nuestra serie esta correspondencia es del 95,6% (22/23). Cuando el marcador era positivo después de la estimulación exógena, sus resultados son del 100% de equivalencia, mientras que nosotros obtuvimos un resultado llamativo: coinciden ambas Tg como positivas sólo en el 62% de los casos, pero a costa de 3 pacientes en los que la elevación de Tg tras rhTSH es mayor, hasta el punto de que en la situación de supresión hormonal quedan por debajo del valor umbral de 2 ng/ml; 2 de ellos se corresponden además con individuos en los que se confirmó la captación ganglionar en el rastreo posterior.

Otro estudio de 2001, de Robbins et al¹⁵, tampoco encuentra diferencias significativas en sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo entre la Tg estimulada mediante ambas estrategias, pero sí en el valor predictivo negativo, que es ligeramente superior tras la rhTSH. Hay que decir que en este caso no se compararon los valores de Tg en cada paciente, sino en 2 grupos diferentes, donde los tratados exclusivamente con rhTSH lo fueron por contraindicación de los síntomas de hipotiroidismo.

Por tanto, aunque se confirma la tendencia de una elevación mayor tras la supresión hormonal, la estimulación con rhTSH es capaz de aumentar la liberación de Tg y la sensibilidad de ésta como marcador tumoral. En 2004, Eustatia-Rutten et al¹⁷ publicaron una metaanálisis acerca del valor diagnóstico de la determinación de Tg en el seguimiento de estos pacientes, que también nos parece interesante comentar. Para determinar la sensibilidad y la especificidad de la Tg tras

la estimulación con rhTSH, recogieron la información de 7 series de casos con un total de 1.148 pacientes. La conclusión final es que efectivamente la sensibilidad del marcador tumoral en esta situación es comparable a la de la supresión hormonal, aunque la especificidad es algo menor. Sin embargo, esto último es achacable según los autores a la baja sensibilidad del RCT que se utilizó como estándar, lo que origina que se considere falsos positivos a pacientes que realmente presentan enfermedad tumoral.

Como se indicó en la introducción, recientemente se ha aprobado la indicación de la rhTSH para uso clínico en la preparación a la ablación de restos con ¹³¹I. Ésta va a modificar el protocolo clínico de nuestro centro en el manejo de estos pacientes: principalmente, vamos a sustituir un valor de Tg tras supresión por una Tg estimulada por rhTSH: dada la importancia de este valor por su utilidad pronóstica en el seguimiento futuro del enfermo, los resultados de la serie que presentamos aportan datos suficientes para considerar un acuerdo aceptable de ambas determinaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jiménez-Hoyuela García JM, García Almeida JM, Delgado García A, Aguilar Fernández I, Martínez del Valle Torres MD, Ortega Lozano S, et al. Aplicación de la TSH humana recombinante en el protocolo clínico del cáncer diferenciado de tiroides. *Rev Esp Med Nucl*. 2005;24:152-60.
2. Luster M, Lippi F, Jarzab B, Perros P, Lassmann M, Reiners C, et al. RhTSH-aided radioiodine ablation and treatment of differentiated thyroid carcinoma: a comprehensive review. *Endocr Relat Cancer*. 2005;12:49-64.
3. Schlumberger M, Pacini F, Wiersinga WM, Toft A, Smit JWA, Sanchez Franco F, et al. Follow-up and management of differentiated thyroid carcinoma: a European perspective in clinical practice. *Eur J Endocrinol*. 2004;151:539-48.
4. Robbins R, Robbins K. Recombinant human thyrotropin and thyroid cancer management. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:1933-8.
5. Ladenson PW, Ewertz ME, Dickey RA. Practical application of recombinant human thyrotropin testing in clinical practice. *Endocr Pract*. 2001;7:195-9.
6. Luster M, Sherman SI, Skarulis MC, Reynolds JR, Lassmann M, Hänscheid H, et al. Comparison of radioiodine biokinetics following the administration of recombinant human thyroid stimulating hormone and after thyroid hormone withdrawal in thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30:1371-7.
7. Menzel C, Kranert WT, Döbert N, Diehl M, Fietz T, Hamscho N, et al. rhTSH stimulation before radioiodine therapy in thyroid cancer reduces effective half life of ¹³¹I. *J Nucl Med*. 2003;44:1035-8.
8. 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.
9. Woodmansee WW, Haugen BR. Uses of recombinant human TSH in patients with thyroid cancer and nodular goiter. *Clin Endocrinol*. 2004;61:163-73.
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;87:3242-7.
11. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977;33:159-74.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Eustatia-Rutten C, Smit JN, Romijn JA, Van der Kleij-Corssmit EP, Pereira AH, Stokkel MP, et al. Diagnostic value of serum thyroglobulin measurements in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma, a structured meta-analysis. *Clin Endocrinol*. 2004;61:61-74.