

Tg在分化型甲状腺癌中的临床价值探讨

陈博文^{1,2}, 马温惠², 杨治平², 汪静^{2*}

¹西安医学院研究生院, 陕西 西安

²空军军医大学第一附属医院核医学科, 陕西 西安

收稿日期: 2023年5月28日; 录用日期: 2023年6月23日; 发布日期: 2023年6月30日

摘要

甲状腺球蛋白(Thyroglobulin, Tg)在甲状腺癌的诊断、治疗和预后中有重要作用。研究Tg在分化型甲状腺癌(differentiated thyroid carcinoma, DTC)诊疗一体化中的关键作用, 对是否需要放射性碘治疗、评估治疗效果和患者生存预后进行临床汇总。结合文献, 同时与临床现状相结合整理总结出现有研究的进展与不足, 进一步提出思考与展望。

关键词

甲状腺球蛋白, 甲状腺癌, 综述文献

The Clinical Value of Tg in Differentiated Thyroid Carcinoma

Bowen Chen^{1,2}, Wenhui Ma², Zhiping Yang², Jing Wang^{2*}

¹Graduate School of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Department of Nuclear Medicine, The First Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an Shaanxi

Received: May 28th, 2023; accepted: Jun. 23rd, 2023; published: Jun. 30th, 2023

Abstract

Thyroglobulin (Tg) plays an important role in the diagnosis, treatment and prognosis of thyroid cancer. To investigate the key role of Tg in the integration of diagnosis and treatment of differentiated thyroid carcinoma (DTC), and to summarize the need for radioiodine treatment, evaluation of treatment effect and survival prognosis of patients, combined with the literature, and combined

*通讯作者。

with the clinical status, the research progress and shortcomings were summarized, and further thought and prospect were put forward.

Keywords

Thyroglobulin, Thyroid Cancer, Literature Review

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

甲状腺球蛋白相关的研究国内外已经非常多，主要集中在碘治疗前刺激性 Tg (serum-stimulated, sTg) 及随访过程中抑制性 Tg (unstimulated Tg, uTg) 上，各大研究中心分别给出自己的复发与高风险阈值(见表 1~3)，但是对于其他阶段的 Tg 研究较少，本文主要通过归纳各个阶段的 Tg 值，提出研究的不足与缺陷，进一步提高临床对于 Tg 的认知。

2. 影响 Tg 功能的因素

人体 Tg 正常水平一般较低，当甲状腺受到损伤时 Tg 会升高，结合超声、甲功等检查可确诊疾病，但是 Tg 检测受到诸多因素的影响(见图 1)。

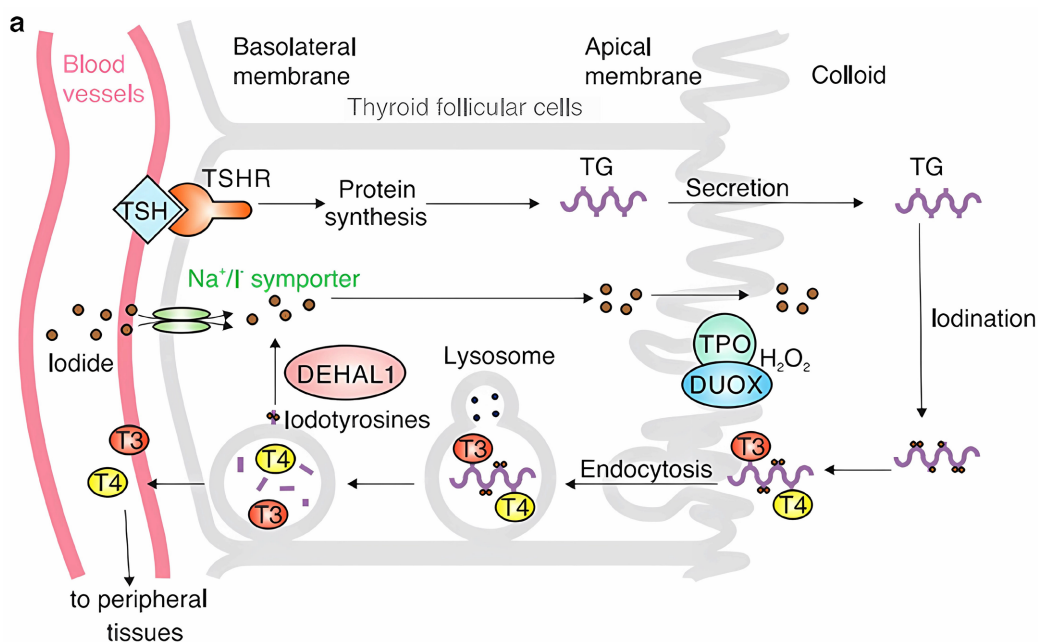


Figure 1. Tg generation process [1]

图 1. Tg 生成过程[1]

1) 促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)是一种生长因子，具有增强碘泵和过氧化物酶活性、促进甲状腺上皮细胞代谢和蛋白质合成的作用，其受体广泛存在于多种类型的甲状腺癌细胞表面[2]。

TSH 可刺激甲状腺组织释放 Tg 入血, 同时 Tg 的合成与分泌受 TSH 调控[3]。

2) 甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, TGAb)是甲状腺球蛋白 Tg 入血后刺激机体产生的一种抗体, 能与 Tg 结合形成抗原抗体复合物, 干扰 Tg 检测准确性[4]。TGAb 正常参考范围为<40 IU/ml, 超过正常参考范围即为阳性。国际上尚无统一的 TGAb 阳性标准, 仍有待于进一步研究。按照 2021 年美国内分泌杂志, TGAb 影响了大约 25% DTC 患者 Tg 的检测[5]。研究结果表明, TGAb 和 Tg 一样与分化型甲状腺癌患病风险密切相关[6], 可以通过 TGAb 的变化趋势来代替 Tg 评价疾病进展。

3) 残余甲状腺: 生理状态下甲状腺大小是决定 Tg 水平的主要因素[7]。

4) 检测方法: 通过放免法(radioimmunoassay, RIA)可以测得正常人血清的 Tg 浓度, 但是高剂量钩状效应(High dose hook effect, HDH) [8]使得免疫放射法(immunoradiometric assay, IRMA)检测的 Tg 结果比电化学发光法(electrochemiluminescence, ECLIA)低。如果患者治疗有效, 循环中 Tg 水平一般较低, 使用 IRMA 法进行测定, 可能导致不能检出[9]。近年许多研究寻找到新的靶点以解决抗体检测干扰, 例如血清 miRNA 已成为甲状腺癌新的标志物[7]。

5) 碘摄入: 虽然碘摄入的直接指标是尿碘浓度, 但几个月的长期碘摄入指标是 Tg。在未患甲状腺疾病的人群中, Tg 与碘摄入量的增加呈负相关, 而碘摄入量过量会导致 Tg 增加。Tg 对碘的依赖关系可用 U 型曲线来描述[10], Tg 能作为碘营养的指标, 碘摄入过量和缺碘是导致 Tg 升高的因素之一[11]。Tg 用于评估长期碘营养状况, 是除了其在甲状腺疾病诊断方面的另一个作用。

3. Tg 功能与重要性

甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg)由甲状腺滤泡上皮细胞分泌, 通常仅在甲状腺滤泡细胞和甲状腺滤泡腔内循环, 血液中 Tg 含量极低[12]。活性碘离子与甲状腺球蛋白(Tg)的特定酪氨酸残基共价连接, 生成一碘酪氨酸(monoiodotyrosine, MIT)和二碘酪氨酸(diiodothyrosine, DIT)。在这些氧化条件下, MIT/DIT 结合形成甲状腺激素 T3 和 T4。新合成的 Tg、甲状腺过氧化物酶(thyroid peroxidase, TPO)和双功能氧化酶(dualoxidase2)在内质网中合成。新分泌的碘化 Tg 在溶酶体中被内吞和降解, 而促甲状腺激素被转运到血液中[13]。尽管 Tg 的生成过程受到诸多生理因素调节, 通过评估 Tg 的产生、循环作用及消失的过程能得到大量临床信息。

正常人体内仅有少量 Tg 释放入血, 基本在滤泡细胞中循环, 很少进入外周血。但是如果出现病变或甲状腺受到损害(如活检、外伤、出血、放射线损伤及炎症等), 例如: Grave's 病、结节性甲状腺肿、亚急性甲状腺炎、慢性淋巴细胞性甲状腺炎等甲状腺良性病变以及甲状腺癌或转移等, 均可造成甲状腺滤泡细胞的破坏, 使 Tg 释放入血造成血清 Tg 水平升高[14]。血清甲状腺球蛋白浓度反映出甲状腺质量、甲状腺损伤和 TSH 受体激活的情况。

4. Tg 在分化型甲状腺癌诊疗中的价值

1) 甲状腺癌术前 Tg 的意义

甲状腺癌手术前, 由于良恶性肿瘤均会导致 Tg 升高, 并且良恶性肿瘤 Tg 值存在大量重叠, 所以甲状腺手术前 Tg 水平的临床价值有限。有研究认为术前 Tg 与甲状腺大小、肿瘤分期有显著相关性, 通过术前血清甲状腺球蛋白水平、肿瘤负荷和 DTC 程度之间的关系, 发现随着肿瘤负荷(即原发肿瘤的大小和淋巴结转移的数量)和肿瘤转移范围(即外侧淋巴结转移和远处转移)增加, 术前血清甲状腺球蛋白随之增加。例如术前 Tg > 13.15 ng/mL 可预测同侧侧颈区淋巴结转移, Tg > 30.5 ng/mL 可预测对侧侧颈区淋巴结转移, Tg > 62.9 ng/mL 可预测远处转移[15], Tg > 5000 ng/mL 可作为提示远处转移的有效标志物[16], 同时术前 Tg 有一定的预后作用。研究表明术前 Tg 水平可能对滤泡型 DTC 有更大预测性[17] (见表 1)。

根据指南, 术前 Tg 并不纳入诊疗标准[17], 且术前 Tg 对于远处转移的阈值过高。特别是在细胞学不确定的背景下, 在排除良性病变后, 术前 Tg 可对于手术方式及淋巴结清扫范围作出估判, 尚待多中心以及大数据的研究进一步证实。

Table 1. Preoperative Tg multifactor analysis

表 1. 甲状腺癌术前 Tg 多因素分析

纳入病例数	原发肿瘤大小	肿瘤良恶性	远处转移	淋巴结转移	参考文献
4029	相关	相关	相关	相关	[15]
598	相关	无关	相关	未知	[17]
611	无关	无关	相关	无关	[18]
388	未知	相关(滤泡型)	未知	未知	[20]

2) 甲状腺癌术后 uTg 的意义

术后早期 uTg 可以作为一种决策工具, 指导分化型甲状腺癌患者使用放射性碘治疗(Radioiodine therapy, RAI)。术后早期 uTg < 0.2 ng/mL 的患者已经获得了良好手术反应, RAI 作用有限。术后早期 uTg 介于 0.2~2.0 ng/mL 的患者受益于 RAI 治疗, 因为有效清除残留甲状腺组织有助于随访更容易检测到复发。uTg 还可为外科医生提供手术切除完整性的持续关键反馈, 为后续改进提供充足机会[18]。uTg 在长期病人的动态监测中具有重要作用, 一方面可以反应手术效果, 另一方面可以在升高时提示病人进行碘治疗。

3) ¹³¹I 治疗前 sTg 的意义

在术后 3~4 周, 随着因手术升高的 Tg 逐渐被人体清除, 血清 Tg 降至最低水平。术后早期 sTg 是结构复发的独立预测因子, 与患者性别、年龄、组织类型、组织学变异、肿瘤大小、甲状腺腺体外侵犯、风险分层均无关[18]。研究表明, 术后早期 sTg < 1 ng/mL 患者的结构复发率为 3%, 另一项研究表明术后早期 sTg < 0.3 ng/mL 患者的结构复发率为 2% [19]。如果肿瘤切除完成, sTg 的值通常应该小于 1 ng/mL。然而, 因为手术局限性不可能完全切除所有组织, 因此 sTg 水平升高可能只反映了残余组织产生的 Tg, 其预测价值由于手术残余组织的干扰而降低[20]。如果时间足够, sTg 水平应降至无转移性疾病时的水平。因此, 在所有甲状腺组织被切除的患者中, 即使 sTg < 20 pmol/L 也可能表明转移性疾病未得到治疗。例如, 甲状腺全切除 3 个月后 sTg > 20 pmol/L 是高分化甲状腺癌患者复发的独立预测因素, 即使可能存在残甲也需要规范随访或额外治疗[21]。另一方面, 有研究证实 sTg 为 1 μg/L 的患者不应接受 RAI, sTg > 5 μg/L 的患者应常规行 RAI, 刺激甲状腺球蛋白 1~5 μg/L 的患者应根据重复测量刺激甲状腺球蛋白水平、病理特征、超声诊断及患者对 RAI 的态度进一步综合评估[22]。绝大多数未行 RAI 治疗的低中危患者术后 sTg 仍然保持稳定且不会出现复发。sTg 检测结果 1 μg/L 的患者随访时 uTg 值很少为 1 μg/L 以上, 表明术后 1~1.5 年后长期随访仅进行 uTg 检测也可能达到 sTg 的效果。然而, 当术后 sTg 测量值持续为 1~5 μg/L 时, 应当谨慎替换 uTg, 因为 TSH 作为重要的刺激因素可能会显示 Tg 真实水平。

多因素分析提示 sTg ≥ 1 ng/mL 是转移性淋巴结的比例 ≥ 25% 的唯一独立预测因素, 而 uTg ≥ 0.2 ng/mL 则无预测作用[23]。根据 Ruiz-Garci 等报道, TSH 刺激下 ¹³¹I 治疗前 Tg 低于 23 ng/IU 的患者无病生存的概率为 100%, 而碘治疗前 Tg 高于限值的患者无病生存的概率仅为 68.3% [24]。还有研究报道, 碘治疗前 sTg > 2 ng/ml 的患者 23.1% 出现了临床复发, 而在碘治疗前 Tg ≤ 2 ng/ml 的患者中, 只有 2% 出现了复发。阈值为 10 ng/ml 时患者只有 6% 的可能性出现持续性疾病。碘治疗前 Tg 的无病预测率相对较高, 碘治疗前 Tg < 1 ng/ml 的患者治疗成功率为 88.7%, 碘治疗前 Tg < 10 ng/ml 的患者治疗成功率为 78.4% [25] (见表 2)。

Table 2. Tg recurrence threshold under iodine-131 stimulation before treatment**表 2.** 碘 131 治疗前 sTg 复发阈值

纳入病例数	复发阈值	参考文献
213	20 pmol/L	[24]
3947	10 ng/mL	[28]
437	5.0 ng/ml	[29]
126	4.2 ng/ml	[30]
96	18 ng/ml	[31]

sTg 越低, 可能残留的甲状腺越少, 复发概率越低[26]。更为重要的是, 患者如果检测值超过阈值提示淋巴结和远处转移, 可能要进行碘治疗, 数值高低对碘治疗的成功率具有参考作用[27], 值过高可能提示一次碘治疗并不能保证后续不出现复发, 需要多次及更高剂量碘来进行清灶治疗[28], 同时也需要根据患者的残余甲状腺和 TGA b 抗体的影响合理做出决策。

4) ¹³¹I 治疗后 sTg 值的意义

Kendler 等人[31]报道称 ¹³¹I 治疗后的 sTg 是碘治疗成功的唯一独立预测因子, 最佳截断值为 18 ng/ml, 术后刺激 Tg 值的诊断准确率显著高于任何非 sTg 值。但是要注意的是, 有研究证实完全切除的 DTC 患者 RAI 治疗后 Tg 会出现早期短暂升高, 6 个月时才能降至基线以下[32]。这可能是因为 RAI 导致甲状腺组织破坏或炎症, 以及随后甲状腺残余物中 Tg 的释放。sTg 测定的阴性预测值接近 100%, 但其阳性预测值很低(26%) [33]。尽管术后血清 Tg 的测量可以提供有价值的信息, 便于了解首次治疗后病情缓解、持续或复发疾病的可能性, 但其预测价值受到多种因素的显著影响, 包括全甲状腺切除术后的时间、甲状腺残余量、个体发生局部和远处转移的风险。

5) ¹³¹I 治疗后 uTg 值的意义

低、中风险 DTC 患者在碘治疗后 2 个月 Tg 水平 < 0.28 ng/mL 且影像学呈阴性, 可视为治愈[34]。由于高达 90% 的 DTC 患者不会发展为生化/结构性疾病, uTg 测量可能有助于确定无进展性疾病。因此, 只要简单地评估基础 Tg 随时间变化的百分比, 就可以避免多次 TSH 刺激下重测[35], 减少患者负担。但是这一方法同时也有局限性, uTg 测量可能无法识别肿瘤残余量相对较少或肿瘤细胞产生和分泌 Tg 有缺陷或缺失的患者。有研究结果表明, 在接受碘治疗的低中风险患者中, 根据 uTg 无法判断效果时, sTg 能更好反应对治疗的反应。然而, 当 uTg 定义对治疗反应良好时, sTg 是不必要的[36]。由于 sTg 受 Tsh 影响是不稳定和波动的, 而治疗标准中又没有 TSH 标准来定义 sTg, 因此根据统计学 uTg 低于 0.2 ng/ml 和 sTg 低于 1 ng 时具有同等的预测效果[37]。但是大多数不在这个区间的患者后续如果出现 uTg 升高仍可能提示肿瘤的复发(见表 3)。

Table 3. Tg recurrence threshold under inhibition after iodine-131 treatment**表 3.** ¹³¹I 治疗后 uTg 复发阈值

机构	作者	纳入病例数	复发阈值
瑞上肿瘤研究所核医学系	Trimboli P 等[34]	201	0.28 ng/ml*
巴西内分泌学会	Pedro W 等[36]	85	1.8 ng/ml
北京协和医院核医学科	Hou-Yang Hu 等[37]	290	0.2 ng/ml
中国医学科学院	Siyuan Xu 等[38]	1453	5.3 ng/ml

*且影像学阴性(低中危)。

5. 小结

Tg 在甲状腺癌诊疗的过程中充当着重要的作用,但是也存在着局限性,例如患者的 TSH 水平并不一致,我们可以通过设置一个 TSH 区间来进一步细化 Tg 的管理。同时现有研究对于未分化的甲状腺癌患者的 Tg 研究也是较少, Tg 是否在未分化甲状腺癌的诊疗中失去作用,在肿瘤组织失去摄碘能力后 Tg 依然降低是否要继续碘治疗同样值得思考。并且在球蛋白抗体阳性的情况下,我们可以专门针对球蛋白抗体阳性患者进行研究,看能否得出与 Tg 一样的临床价值。并且现有研究存在随访时间、手术方式以及设备等差异,我们不能一味依赖 Tg 值来判断疾病的状况,在随访过程中,我们可以依据上升或下降比例来客观判断疾病的进展,做出合理的临床决策。

参考文献

- [1] Coscia, F., *et al.* (2020) The Structure of Human Thyroglobulin. *Nature*, **578**, 627-630. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-1995-4>
- [2] 龙佩, 张雷, 何流, 等. 检测分化型甲状腺癌患者术前 Tg、TgAb 及 TSH 水平的临床分析[J]. 中国医学装备, 2017, 10(14): 97-100.
- [3] Citterio, C.E., Targovnik, H.M. and Arvan, P. (2019) The Role of Thyroglobulin in Thyroid Hormonogenesis. *Nature Reviews Endocrinology*, **15**, 323-338. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0184-8>
- [4] 张娜. 有关甲状腺球蛋白抗体与甲状腺乳头状癌 ¹³¹I 治疗疗效关系的系列研究[D]: [硕士学位论文]. 青岛: 青岛大学, 2018.
- [5] Szujó, S., Bajnok, L., Bodis, B., *et al.* (2021) The Prognostic Role of Postablative Non-Stimulated Thyroglobulin in Differentiated Thyroid Cancer. *Cancers*, **13**, Article No. 310. <https://doi.org/10.3390/cancers13020310>
- [6] 徐淑英, 严春霞, 沈冬明. 抗甲状腺球蛋白抗体对妇女甲状腺乳头状癌发病的影响[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2021, 28(1): 59-62.
- [7] Zou, X., Gao, F., Wang, Z.Y., *et al.* (2020) A Three-microRNA Panel in Serum as Novel Biomarker for Papillary Thyroid Carcinoma Diagnosis. *Chinese Medical Journal (England)*, **133**, 2543-2551. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001107>
- [8] Hillebrand, J.J., Siegelaar, S.E. and Heijboer, A.C. (2020) Falsely Decreased Thyroglobulin Levels in a Patient with Differentiated Thyroid Carcinoma. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*, **509**, 217-219. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.06.027>
- [9] 史育红, 唐芳, 张波. 对比分析甲状腺球蛋白抗体对电化学发光法和免疫放射法测定甲状腺球蛋白的干扰[J]. 标记免疫分析与临床, 2020, 27(11): 1998-2002.
- [10] Bílek, R., Dvořáková, M., Grimmichová, T., *et al.* (2020) Thyroglobulin and Thyroid Gland. *Physiological Research*, **69**, S225-S236. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934514>
- [11] Bílek, R., Čerovská, J. and Zamrazil, V. (2015) The Relationship between Iodine Intake and Serum Thyroglobulin in the General Population. *Physiological Research*, **64**, 345-353. <https://doi.org/10.33549/physiolres.932840>
- [12] 费扬帆, 马徐颖, 王亚平, 等. 血清 Tg、TSH 对分化型甲状腺癌的诊断价值[J]. 癌症进展, 2019, 17(15): 1786-1788+1816.
- [13] 单凤玲, 陆汉魁. 甲状腺球蛋白实验研究进展与临床应用[J]. 中国普通外科杂志, 2017, 26(5): 648-654.
- [14] 陈艳林. Tg 对甲状腺自身免疫异常的 DTC 患者预后监测的价值[D]: [硕士学位论文]. 郑州: 郑州大学, 2013.
- [15] Kim, H., Park, S.Y., Choe, J.H., *et al.* (2020) Preoperative Serum Thyroglobulin and Its Correlation with the Burden and Extent of Differentiated Thyroid Cancer. *Cancers*, **12**, Article No. 625. <https://doi.org/10.3390/cancers12030625>
- [16] Machens, A. and Dralle, H. (2010) Biomarker-Based Risk Stratification for Previously Untreated Medullary Thyroid Cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **95**, 2655-2663. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2368>
- [17] Patell, R., Mikhael, A., Tabet, M., *et al.* (2018) Assessing the Utility of Preoperative Serum Thyroglobulin in Differentiated Thyroid Cancer: A Retrospective Cohort Study. *Endocrine*, **61**, 506-510. <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1643-z>
- [18] Oltmann, S.C., Leverson, G., Lin, S.H., *et al.* (2014) Markedly Elevated Thyroglobulin Levels in the Preoperative Thyroidectomy Patient Correlates with Metastatic Burden. *The Journal of Surgical Research*, **187**, 1-5.

- <https://doi.org/10.1016/j.jss.2013.12.017>
- [19] Li, S., Ren, C., Gong, Y., *et al.* (2022) The Role of Thyroglobulin in Preoperative and Postoperative Evaluation of Patients with Differentiated Thyroid Cancer. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, **13**, Article ID: 872527. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.872527>
- [20] Petric, R., Perhavec, A., Gazic, B., *et al.* (2012) Preoperative Serum Thyroglobulin Concentration Is an Independent Predictive Factor of Malignancy in Follicular Neoplasms of the Thyroid Gland. *Journal of Surgical Oncology*, **105**, 351-356. <https://doi.org/10.1002/jso.22030>
- [21] McDow, A.D., Shumway, C.M., Pitt, S.C., *et al.* (2019) Utility of Early Postoperative Unstimulated Thyroglobulin in Influencing Decision Making in Patients with Papillary Thyroid Carcinoma. *Annals of Surgical Oncology*, **26**, 4002-4007. <https://doi.org/10.1245/s10434-019-07581-8>
- [22] Jayasekara, J., Jonker, P., Lin, J.F., *et al.* (2020) Early Postoperative Stimulated Serum Thyroglobulin Quantifies Risk of Recurrence in Papillary Thyroid Cancer. *Surgery*, **167**, 40-45. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2019.06.048>
- [23] Mazzaferri, E.L., Robbins, R.J., Spencer, C.A., *et al.* (2003) A Consensus Report of the Role of Serum Thyroglobulin as a Monitoring Method for Low-Risk Patients with Papillary Thyroid Carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **88**, 1433-1441. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021702>
- [24] Hall, F.T., Beasley, N.J., Eski, S.J., *et al.* (2003) Predictive Value of Serum Thyroglobulin after Surgery for Thyroid-carcinoma. *Laryngoscope*, **113**, 77-81. <https://doi.org/10.1097/00005537-200301000-00014>
- [25] Orlov, S., Salari, F., Kashat, L., *et al.* (2015) Post-Operative Stimulated Thyroglobulin and Neck Ultrasound as Personalized Criteria for Risk Stratification and Radioactive Iodine Selection in Low- and Intermediate-Risk Papillary Thyroid Cancer. *Endocrine*, **50**, 130-137. <https://doi.org/10.1007/s12020-015-0575-0>
- [26] Xing, Z., Qiu, Y., Li, Z., *et al.* (2021) Predictors of Thyroglobulin in the Lymph Nodes Recurrence of Papillary Thyroid Carcinoma Undergoing Total Thyroidectomy. *BMC Surgery*, **21**, Article No. 53. <https://doi.org/10.1186/s12893-021-01063-z>
- [27] Cho, J.S. and Kim, H.K. (1993) Thyroglobulin Level as a Predictive Factor of Tumoral Recurrence in Differentiated Thyroid Cancer. *Journal of Nuclear Medicine*, **32**, 395-398.
- [28] Webb, R.C., Howard, R.S., Stojadinovic, A., *et al.* (2012) The Utility of Serum Thyroglobulin Measurement at the Time of Remnant Ablation for Predicting Disease-Free Status in Patients with Differentiated Thyroid Cancer: A Meta-Analysis Involving 3947 Patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **97**, 2754-2763. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1533>
- [29] Lee, S.H., Roh, J.L., Gong, G., *et al.* (2019) Risk Factors for Recurrence after Treatment of N1b Papillary Thyroid Carcinoma. *Annals of Surgery*, **269**, 966-971. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002710>
- [30] Kim, S.J., Park, S.Y., Lee, Y.J., *et al.* (2014) Risk Factors for Recurrence after Therapeutic Lateral Neck Dissection for Primary Papillary Thyroid Cancer. *Annals of Surgical Oncology*, **21**, 1884-1890. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-3507-y>
- [31] Kendler, D.B., Vaisman, F., Corbo, R., *et al.* (2012) Preablation Stimulated Thyroglobulin Is a Good Predictor of Successful Ablation in Patients with Differentiated Thyroid Cancer. *Clinical Nuclear Medicine*, **37**, 545-549. <https://doi.org/10.1097/RLU.0b013e31824852f8>
- [32] Stevic, I., Dembinski, T.C., Pathak, K.A., *et al.* (2015) Transient Early Increase in Thyroglobulin Levels Post-Radioiodine Ablation in Patients with Differentiated Thyroid Cancer. *Clinical Biochemistry*, **48**, 658-661. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2015.04.009>
- [33] Brassard, M., Borget, I., Edet-Sanson, A., *et al.* (2011) Long-Term Follow-Up of Patients with Papillary and Follicular Thyroid Cancer: A Prospective Study on 715 Patients. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **96**, 1352-1359. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-2708>
- [34] Trimboli, P., Zilioli, V., Imperiali, M., *et al.* (2017) High-Sensitive Basal Serum Thyroglobulin 6 - 12 Months after Thyroid Ablation Is Strongly Associated with Early Response to Therapy and Event-Free Survival in Patients with Low-to-Intermediate Risk Differentiated Thyroid Carcinomas. *European Journal of Endocrinology*, **5**, 497-504. <https://doi.org/10.1530/EJE-16-1011>
- [35] Malandrino, P., Tumino, D. and Russo, M. (2019) Surveillance of Patients with Differentiated Thyroid Cancer and Indeterminate Response: A Longitudinal Study on Basal Thyroglobulin Trend. *Journal of Endocrinological Investigation*, **42**, 1223-1230. <https://doi.org/10.1007/s40618-019-01044-3>
- [36] Rosario, P.W., Mourão, G.F. and Calsolari, M.R. (2019) Definition of the Response to Initial Therapy with Radioiodine in Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma: Basal or Stimulated Thyroglobulin? *Hormone and Metabolic Research*, **51**, 634-638. <https://doi.org/10.1055/a-0991-0231>
- [37] Hu, H.Y., Liang, J., Zhang, T., *et al.* (2018) Suppressed Thyroglobulin Performs Better than Stimulated Thyroglobulin

in Defining an Excellent Response in Patients with Differentiated Thyroid Cancer. *Nuclear Medicine Communications*, **39**, 247-251. <https://doi.org/10.1097/MNM.0000000000000796>

- [38] Xu, S., Huang, H., Zhang, X., *et al.* (2021) Predictive Value of Serum Thyroglobulin for Structural Recurrence Following Lobectomy for Papillary Thyroid Carcinoma. *Thyroid*, **31**, 1391-1399. <https://doi.org/10.1089/thy.2021.0209>