

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta
Dissertação será disponibilizado
somente a partir de 29/07/23.



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE
MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Beatriz de Castro Ribeiro

**Efeito do anticorpo antitireoglobulina no prognóstico dos
pacientes com carcinoma diferenciado de tireoide**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de
Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para
obtenção do título de Mestra em Medicina.

Orientadora: Prof^ª. Associada Dr^ª. Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto

**Botucatu
2021**

Beatriz de Castro Ribeiro

**Efeito do anticorpo antitireoglobulina no
prognóstico dos pacientes com carcinoma
diferenciado de tireoide**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de
Botucatu, para obtenção do título de
Mestra em Medicina.

Orientadora: Prof^a. Associada Dr^a. Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto

Botucatu
2021

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Ribeiro, Beatriz de Castro.

Efeito do anticorpo antitireoglobulina no prognóstico dos pacientes com carcinoma diferenciado de tireoide / Beatriz de Castro Ribeiro. - Botucatu, 2021

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto
Capes: 40101061

1. Glândula tireoide - Câncer. 2. Tireoglobulina.
3. Neoplasias da glândula tireoide. 4. Prognóstico.

Palavras-chave: Anticorpo antitireoglobulina; Carcinoma diferenciado de tireoide; Neoplasias da glândula tireoide; Tireoglobulina.

ΕΠÍΓΡΑΦΕ

“ O correr da vida embrulha tudo. A vida é assim: esquenta e esfria,
aperta e daí afrouxa, sossega e depois desinquieta.

O que ela quer da gente é coragem. ”

João Guimarães Rosa

AGRADECIMENTOS

À minha família, especialmente aos meus pais, Silvia e Célio, e irmãos, Patrícia e Guilherme, pelo amor e incentivo em todos os momentos da minha vida. Ao meu namorado, Vitor, pelo apoio incondicional, carinho e companheirismo durante todos esses anos. Vocês são parte fundamental dessa conquista.

À minha orientadora, Profa. Glauca Mazeto, pela oportunidade e confiança, além da presença constante, apoio e paciência durante todas as etapas da realização desse trabalho. Obrigada pelo exemplo de dedicação e ética profissional que a senhora representa.

Ao Prof. José Eduardo, pelo auxílio na realização da análise estatística.

Ao Prof. Marcos Minicucci, por quem tenho grande admiração, pela disponibilidade, ensinamentos e contribuição na interpretação dos dados estatísticos.

Aos amigos que a residência me proporcionou, principalmente, Marcela, Ingrid, Priscila e Ana Flávia, por tornarem os meus dias mais leves e pelo companheirismo nessa jornada. E também, à amiga de infância, Cláudia, que mesmo distante sempre se fez presente.

À acadêmica em medicina Marina, pela colaboração na execução desse estudo.

À Faculdade de Medicina de Botucatu, em especial aos mestres do Departamento de Clínica Médica e da Endocrinologia, por serem responsáveis pelo enorme aprimoramento na minha formação médica e crescimento pessoal nesses últimos anos.

SUMÁRIO

RESUMO.....	17
ABSTRACT.....	20
INTRODUÇÃO.....	23
JUSTIFICATIVA.....	28
OBJETIVOS.....	30
CASUÍSTICAS E MÉTODOS.....	32
RESULTADOS.....	38
DISCUSSÃO.....	48
CONCLUSÃO.....	53
REFERÊNCIAS.....	55
ANEXOS.....	60

LISTA DE ABREVIACÕES

CDT	_____	Carcinoma diferenciado da tireoide
TT	_____	Tireoidectomia total
¹³¹I	_____	Radioisótopo de iodo
Tg	_____	Tireoglobulina
TgAb	_____	Antitireoglobulina
RIE	_____	Radioimunoensaios
IMA	_____	Ensaio imunométrico
HPLC-MS / MS	_____	Cromatografia líquida de espectrometria de massa
IRMA	_____	Imunorradiométrico
ICMA	_____	Quimioluminescência
HAC	_____	Anticorpos heterófilos
ATA	_____	<i>American Thyroid Association</i>
MCO	_____	Valor de referência fornecido pelo Fabricante
LoQ	_____	Limite de quantificação
TSH	_____	Hormônio estimulador da tireoide
FMB	_____	Faculdade de Medicina de Botucatu
STROBE	_____	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
mCi	_____	MiliCurie
AJCC	_____	<i>American Joint Committee on Cancer</i>

TNM	_____	Sistema de estadiamento Tumor-Nódulo- Metástase
LoD	_____	Limite de detecção
CP	_____	Carcinoma papilífero
DP	_____	Desvio padrão
ROC	_____	<i>Receiver Operating Characteristic Curve</i>
VPP	_____	Valor preditivo positivo
VPN	_____	Valor preditivo negativo
PAAF	_____	Punção aspirativa por agulha fina

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma representativo do processo de seleção dos pacientes com carcinoma diferenciado de tireoide estudados **39**

Figura 2. Curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) para a concentração do anticorpo antitireoglobulina (TgAb) para obtenção de resposta excelente na última avaliação (*cutoff*= 50,9 UI/mL, área sob a curva = 0,778, $p < 0,001$)
..... **44**

Figura 3. Curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) para tempo para negatificação do anticorpo antitireoglobulina (TgAb) para obtenção de resposta excelente na última avaliação (*cutoff*= 13 meses, área sob a curva = 0,875, $p < 0,001$)
..... **46**

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Classificação quanto à resposta à terapia inicial, em pacientes com carcinoma diferenciado da tireoide, tratados com tireoidectomia total e iodo radioativo	35
Tabela 2. Limite de detecção, limite de quantificação e valor de corte fornecido pelo fabricante do ensaio utilizado para dosagem do anticorpo antitireoglobulina	35
Tabela 3. Dados clínicos, cito-histológicos, laboratoriais e evolutivos dos pacientes	41
Tabela 4. Comparação entre os grupos de pacientes, de acordo com a presença de resposta terapêutica excelente na última avaliação, quanto às variáveis numéricas e categóricas avaliadas	42
Tabela 5. Análise multivariada para o desfecho “resposta terapêutica excelente na última avaliação” (maior diâmetro e TgAb inicial)	43
Tabela 6. Tabela de contingência para cálculo dos valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo para a relação entre anticorpo antitireoglobulina (TgAb) inicial e o desfecho “resposta terapêutica excelente na última avaliação”	44
Tabela 7. Análise multivariada para o desfecho “resposta terapêutica excelente na última avaliação” (Maior diâmetro e tempo para negativar TgAb)	45
Tabela 8. Tabela de contingência para cálculo dos valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo da relação entre tempo para negativar o anticorpo antitireoglobulina (TgAb) e o desfecho “resposta terapêutica excelente na última avaliação”	46
Tabela 9. Protocolo proposto para a solicitação da dosagem de anticorpos antitireoglobulina em pacientes com carcinoma diferenciado de tireoide no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu	47

RESUMO

Introdução: Embora a tireoglobulina (Tg) seja o principal marcador tumoral para detectar persistência/recorrência dos carcinomas diferenciados da tireoide (CDT), a presença de anticorpos antitireoglobulina (TgAb) pode interferir na sua dosagem. Nestes casos, sugere-se que o TgAb possa ser utilizado como marcador substituto da presença do tumor. Porém, ainda persistem dúvidas quanto ao papel prognóstico desse anticorpo. **Objetivos:** Este estudo objetiva determinar, em pacientes com CDT e TgAb positivo, se os níveis iniciais do anticorpo, sua variação nos 12 meses após o tratamento inicial, e o tempo para sua negativação predizem a obtenção de uma resposta terapêutica excelente na última avaliação do paciente. Também, elaborar protocolo orientando quanto à solicitação do anticorpo nesses casos. **Casuística e Métodos:** Tratou-se de uma coorte retrospectiva, baseada na análise dos prontuários de 45 pacientes com CDT e TgAb positivos, com seguimento mínimo de 36 e médio de 89,9 meses. Foram avaliados o nível inicial de TgAb, logo após a tireoidectomia total (TT), o seu percentual de variação nos 12 meses consecutivos e o tempo para negativação do anticorpo. Os pacientes foram divididos em 3 grupos de acordo com a variação percentual do TgAb: grupo 1 (redução $\geq 50\%$), grupo 2 (estabilidade ou redução $< 50\%$) ou grupo 3 (aumento $\geq 10\%$). Os casos com e sem resposta excelente na última avaliação também foram comparados quanto a dados clínico-epidemiológicos, histopatológicos e de estadiamento. O principal desfecho avaliado foi a presença de resposta excelente na última avaliação. **Resultados:** Os pacientes com e sem resposta excelente diferiram quanto ao diâmetro tumoral ($1,19 \pm 0,52\text{cm}$ vs $1,90 \pm 1,24\text{cm}$; $p=0,015$), às concentrações iniciais de TgAb [$54,88 \pm 46,50\text{UI/mL}$ versus (*vs*) $385,11 \pm 567,48\text{UI/mL}$; $p=0,0002$] e ao tempo para negativar o TgAb ($9,75 \pm 5,57$ vs $37,00 \pm 30,42$ meses; $p=0,001$). Na análise multivariada, as concentrações iniciais de TgAb [OR:0,983 (IC95%: 0,970–0,997); $p=0,0467$] e tempo para negativar o anticorpo [OR:0,812 (IC95%: 0,701–0,941); $p=0,0467$] mantiveram significância para o desfecho resposta excelente na última avaliação. O *cutoff* de 13 meses para negativação do TgAb apresentou sensibilidade e especificidade de 80% ($p=0,001$) e o valor inicial de TgAb de 50,9UI/mL apresentou sensibilidade e especificidade de 68% e 55%, respectivamente ($p=0,001$), para obtenção desse desfecho. Não se observou associação significativa entre a variação percentual dos níveis do anticorpo durante os 12 meses após o tratamento inicial e o desfecho. **Conclusão:** Em pacientes com CDT e com TgAb

positivo, as concentrações iniciais do anticorpo, após a tireoidectomia total, bem como o tempo para sua negatificação, foram considerados fatores independentes para a obtenção de resposta excelente na última avaliação. Níveis iniciais do TgAb menores que 50,9 UI/mL e tempo para negativar o anticorpo inferior a 13 meses apresentaram consideráveis sensibilidade e especificidade para prever esse desfecho. A variação do anticorpo nos primeiros 12 meses de seguimento não se associou a essa resposta.

Descritores: Anticorpo Antitireoglobulina; Carcinoma Diferenciado de Tireoide; Neoplasias da Glândula Tireoide; Tireoglobulina.

ABSTRACT

Introduction: Although thyroglobulin (Tg) is the main tumor marker to detect persistence/recurrence of differentiated thyroid carcinoma (DTC), the presence of antithyroglobulin (TgAb) may interfere with its dosage. In these cases, it is suggested that TgAb can be used as a tumor surrogate marker. However, there are still doubts about the prognostic role of this antibody. **Objectives:** This study aims to determine, in patients with DTC and positive TgAb, whether initial antibody levels, its variation in the first 12 months after initial treatment, and the time for achieve negativization of TgAb, predict an excellent therapeutic response at the last patient assessment. Also, develop a protocol guiding the request for the antibody in these cases. **Casuistry and Methods:** It was a retrospective cohort including 45 patients with DTC and positive TgAb, with a minimum follow-up of 36 and mean of 89 months. We evaluated the initial level of TgAb, right after the total thyroidectomy (TT), its percentage of variation in the 12 consecutive months and the time for antibody negativization. Patients were divided into 3 groups according to the percentage change in TgAb: groups 1 (reduction \geq 50%), 2 (stability or reduction $<$ 50%) or 3 (increase \geq 10%). The cases with and without excellent response in the last evaluation were also compared in terms of clinical-epidemiological, histopathological and staging data. The main outcome assessed was the presence of an excellent response in the last assessment. Results: Patients with and without excellent response differed in tumor diameter (1.19 ± 0.52 cm vs 1.90 ± 1.24 cm; $p=0.015$), initial TgAb concentrations (54.88 ± 46.50 IU/mL vs. 385.11 ± 567.48 IU/mL; $p=0.0002$) and time for TgAb negativization (9.75 ± 5.57 vs 37.00 ± 30.42 months; $p=0.001$). In the multivariate analysis, initial TgAb concentrations [OR:0.983 (95%CI: 0.970-0.997); $p=0.0467$] and time for TgAb negativization [OR:0.812 (95%CI: 0.701–0.941); $p=0.0467$], showed a significant association with excellent response in the last assessment, regardless of other factors such as age and sex. The 13-month cutoff for achieve negativization of TgAb had a sensitivity and specificity of 80% ($p=0.001$) and an initial TgAb of 50.9 IU/mL had a sensitivity and specificity of 68% and 55%, respectively ($p=0.001$) to obtain of this outcome. There was no significant association between the percent change in antibody levels during the 12 months after initial treatment and outcome. Conclusion: In patients with DTC and positive TgAb, initial serum antibody concentrations, after total thyroidectomy, as well as the time for achieve negativization, were considered independent factors to obtain an excellent response in the last evaluation. Initial TgAb serum below 50.9 IU/ml and time for achieve negativization in up to 13 months showed considerable sensitivity and specificity to predict this outcome. Antibody variation in the first 12 months of

follow-up was not associated with this response.

Keywords: Antithyroglobulin Antibody; Differentiated Thyroid Cancer; Thyroglobulin; Thyroid Neoplasms.

REFERÊNCIAS

1. Schmidbauer B, Menhart K, Hellwig D, Grosse J. Differentiated Thyroid Cancer-Treatment: State of the Art. *Int J Mol Sci.* 2017;18(6):1292.
2. Rusinek D, Chmielik E, Krajewska J, Jarzab M, Oczko-Wojciechowska M, Czarniecka A, Jarzab B. Current Advances in Thyroid Cancer Management. Are We Ready for the Epidemic Rise of Diagnoses?. *Int J Mol Sci.* 2017;18(8):1817.
3. Latrofa F, Ricci D, Montanelli L, Rocchi R, Piaggi P, Sisti E, et al. Lymphocytic thyroiditis on histology correlates with serum thyroglobulin autoantibodies in patients with papillary thyroid carcinoma: impact on detection of serum thyroglobulin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(7):2380-87.
4. Guimaraes, GN. Fatores associados à persistência do carcinoma diferenciado de tireoide um ano após radioiodoterapia [Dissertação]. Recife: Universidade Federal de Pernambuco; 2015.
5. Kim WG, Yoon JH, Kim WB, Kim TY, Kim EY, Kim JM, et al. Change of serum antithyroglobulin antibody levels is useful for prediction of clinical recurrence in thyroglobulin-negative patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(12):4683-9.
6. De Meer SGA, Vorselaars WMCM, Kist JW, Stokkel MPM, de Keizer B, Valk GD, et al. Follow-up of patients with thyroglobulin-antibodies: Rising Tg-Ab trend is a risk factor for recurrence of differentiated thyroid cancer. *Endocr Res.* 2017;42(4):302-10.
7. McLeod DS, Cooper DS, Ladenson PW, Ain KB, Brierley JD, Fein HG, et al. Prognosis of differentiated thyroid cancer in relation to serum thyrotropin and thyroglobulin antibody status at time of diagnosis. *Thyroid.* 2014;24(1):35-42.
8. Amui IO, Tagliarini JV, Castilho EC, Marques MA, Kiy Y, Corrente JE et al. The first postoperative-stimulated serum thyroglobulin is a prognostic factor for thyroid microcarcinomas. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2019;85(1):37-42.
9. Trevizam PG, Tagliarini JV, Castilho EC, de Alencar Marques M, Kiy Y, Mazeto GMFS. Thyroglobulin levels and thyroglobulin/thyrotropin ratio could predict the success of the ablative/therapeutic ^{131}I in the differentiated thyroid cancers. *Endocr Res.* 2017;42(1):42-48.
10. Matrone A, Latrofa F, Torregrossa L, Piaggi P, Gambale C, Faranda A, et al. Changing Trend of Thyroglobulin Antibodies in Patients With Differentiated Thyroid Cancer Treated With Total Thyroidectomy Without ^{131}I Ablation. *Thyroid.*

2018;28(7):871-9.

11. Bueno F, Falcone MGG, Peñaloza MA, Abelleira E, Pitoia F. Dynamics of serum antithyroglobulin antibodies in patients with differentiated thyroid cancer. *Endocrine*. 2020;67(2):387-96.

12. Spencer C, Fatemi S. Thyroglobulin antibody (TgAb) methods - Strengths, pitfalls and clinical utility for monitoring TgAb-positive patients with differentiated thyroid cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013;27(5):701-12.

13. Varandas VMM. Comportamento dos anticorpos anti-tireoglobulina (Ac anti-Tg) nos carcinomas diferenciados de tireóide após ablação com radioiodo. Rio de Janeiro. Tese [Mestrado em Medicina (Endocrinologia)] - Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ; 2006.

14. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M, Guttler RB, Singer PA, Fatemi S, et al. Serum thyroglobulin autoantibodies: prevalence, influence on serum thyroglobulin measurement, and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(4):1121-7.

15. Spencer CA, Bergoglio LM, Kazarosyan M, et al. Clinical impact of thyroglobulin (Tg) and Tg autoantibody method differences on the management of patients with differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:5566.

16. Wheeler SE et al. Clinical laboratory verification of thyroglobulin concentrations in the presence of autoantibodies to thyroglobulin: comparison of EIA, radioimmunoassay and LC MS/MS measurements in an Urban hospital. *BMC Res Notes*. 2017 Dec 8;10(1):725.

17. Spencer CA. Clinical review: Clinical utility of thyroglobulin antibody (TgAb) measurements for patients with differentiated thyroid cancers (DTC). *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(12):3615-27.

18. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines TaskForce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133

19. Verburg FA, Luster M, Cupini C, Chiovato L, Duntas L, Elisei R, et al. Implications of thyroglobulin antibody positivity in patients with differentiated thyroid cancer: a clinical position statement. *Thyroid*. 2013;23(10):1211-25.

20. Feldt-Rasmussen U, Verburg FA, Luster M, Cupini C, Chiovato L, Duntas L, et al. Thyroglobulin autoantibodies as surrogate biomarkers in the management of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Curr Med Chem.* 2014;21(32):3687-92.
21. Rosario PW, Carvalho M, Mourão GF, Calsolari MR. Comparison of Antithyroglobulin Antibody Concentrations Before and After Ablation with ¹³¹I as a Predictor of Structural Disease in Differentiated Thyroid Carcinoma Patients with Undetectable Basal Thyroglobulin and Negative Neck Ultrasonography. *Thyroid.* 2016;26(4):525-31.
22. Neshandar Asli I, Siahkali AS, Shafie B, Javadi H, Assadi M. Prognostic Value of Basal Serum Thyroglobulin Levels, but Not Basal Antithyroglobulin Antibody (TgAb) Levels, in Patients with Differentiated Thyroid Cancer. *Mol Imaging Radionucl Ther.* 2014;23(2):54-9.
23. Durante C, Tognini S, Montesano T, Orlandi F, Torlantano M, Puxeddu E, et al. Clinical aggressiveness and long-term outcome in patients with papillary thyroid cancer and circulating anti-thyroglobulin autoantibodies. *Thyroid.* 2014;24(7):1139-45.
24. Lee ZJO, Eslick GD, Edirimanne S. Investigating Antithyroglobulin Antibody As a Prognostic Marker for Differentiated Thyroid Cancer: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Thyroid.* 2020 Nov;30(11):1601- 12.
25. Ernaga-Lorea A, Hernández-Morhain MC, Anda-Apiñániz E, Pineda- Arribas JJ, Migueliz-Bermejo I, Eguílaz-Esperza N, et al. Prognostic value of change in anti-thyroglobulin antibodies after thyroidectomy in patients with papillary thyroid carcinoma. *Clin Transl Oncol.* 2018; 20(6):740-4.
26. Von Elm E., Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke, JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *The Lancet.* 2007; 370(9596): 1453-7.
27. Sobin LH.; Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumors. 7th ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2010.
28. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M, Guttler RB, Singer PA, Fatemi S, et al. Serum thyroglobulin autoantibodies: prevalence, influence on serum thyroglobulin measurement, and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(4):1121-7.

29. Spencer CA, Petrovic I, Fatemi S. Current thyroglobulin autoantibody(TgAb) assays often fail to detect interfering TgAb that can result in the reporting of falsely low/undetectable serum Tg IMA values for patients with differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(5):1283-91.
30. Tozzoli R, Bizzaro N, Tonutti E, Pradella M, Mononi F, SIMeL Study Group et al. Immunoassay of anti-thyroid autoantibodies: high analytical variability in second generation methods. *Clin Chem Lab Med.*2002;40(6):568-73.
31. Madureira D, Prazeres S, Pedro MS, Pereira T, Font AP, Bugalho MJ. In vitro assays to test the interference of anti-thyroglobulin antibodies on thyroglobulin measurement. *Endocrine.* 2008;33(1):40-4.
32. Spencer CA. Clinical review: Clinical utility of thyroglobulin antibody (TgAb) measurements for patients with differentiated thyroid cancers (DTC). *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(12):3615-27.
33. Reverter JL, Rosas- Allende I, Puig-Jove C, Zafon C, Megia A, Castells I, et al. Prognostic significance of thyroglobulin antibodies in differentiated thyroid cancer. *J Thyroid Res* 2020; 14:8312628.
34. Dekker BL, Van der Horst-Schrivers ANA, Sluiter WJ, Brouwers AH, Lentjes EGWM, Heijboer AC et al. Clinical Applicability of Low Levels of Thyroglobulin Autoantibodies as Cutoff Point for Thyroglobulin Autoantibody Positivity. *Thyroid.* 2019 Jan; 29(1):71-8.
35. Trimboli P, Zilioli V, Imperiali M, Giovanella L. Thyroglobulin autoantibodies before radioiodine ablation predict differentiated thyroid cancer outcome. *Clin Chem Lab Med.* 2017; 55(12):1995-2001
36. Sun D, Zheng X, He X, Huang C, Jia Q, Tan J, Zheng W, Li N, Wang P, Wang R, Liu M, Zhao L, Yuan S, Meng Z, Fan Y. Prognostic value and dynamics of antithyroglobulin antibodies for differentiated thyroid carcinoma. *Biomark Med.* 2020 Dec;14(18):1683-1692
37. Smooke-Praw S, Ro K, Levin O, Ituarte PH, Harari A, Yeh MW. Thyroglobulin antibody levels do not predict disease status in papillary thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014; 81:271-5.
38. Turanli S, Mersin HH. Serum antithyroglobulin antibody levels are not a good predictive factor on detection of disease activity in patients with papillary thyroid carcinoma. *J Cancer Res Ther.* 2020 Apr-Jun;16(3):624-629.