Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo Vol 43 • No. 2
Copyright © 2006 por la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo

CASO CLÍNICO

Niveles séricos de TSH luego de la administración de TSH recombinante en un paciente con carcinoma diferenciado de tiroides e insuficiencia renal terminal.

Serum TSH levels after recombinant human TSH in a patient with differentiated thyroid carcinoma (DTC) and end-stage renal disease.

Pitoia, F.; El Tamer, E.; Zanchetta, M.B.; Danilowicz, K.; Lucas, S.; Niepomniszcze, H.

División Endocrinología Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires, Argentina.

Resumen

Un paciente de sexo femenino de 46 años de edad con antecedentes de insuficiencia renal en tratamiento con hemodiálisis trisemanal, recibió una paratiroidectomía parcial siete años atrás. Durante la cirugía se descubrió un bocio multinodular. Se realizó entonces una tiroidectomía total y el análisis patológico reveló la presencia de un microcarcinoma papilar con metástasis ganglionares. Recibió posteriormente 100 mCi de ^{131}I. En el seguimiento, niveles detectables de Tg, medidos bajo terapia hormonal supresiva (1,3 y 2 ng/ml, a los 5 y 7 años después del tratamiento inicial, respectivamente) determinaron la administración de una nueva dosis de 100 mCi de radioyodo luego del empleo de rhTSH.

Las dos inyecciones de rhTSH se administraron el día 1 y 3 del protocolo mientras la paciente continuaba con su diálisis trisemanal. La TSH sérica alcanzó niveles de 644 mUI/L al quinto día del protocolo. Los niveles estimulados de Tg fueron de 0.9 ng/ml y 1.2 ng/ml, medidos en el día 5 y 7 del protocolo, respectivamente. Los Tg-Ab fueron negativos. Los niveles TSH permanecieron elevados durante 15 días. Solamente, se observó una diarrea autolimitada de 48 horas de duración, 24 horas después de la segunda ampolla de rhTSH.

En conclusión, los altos niveles de TSH séricos alcanzados luego de la administración de una dosis convencional de rhTSH son indicativos de que debiera realizarse un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal, considerando que la rhTSH es eliminada principalmente por el riñón.
(Rev Argent Endocrinol Metab 43:83-89, 2006)

Abstract

Introduction: There are only two reports on the use of recombinant human TSH (rhTSH) in end-stage renal disease. We present this case to describe the evolution of serum TSH levels after two IM 0,9 mg doses of rhTSH

Dirección Postal: Dr. Fabián Pitoia, Esmeralda 961 PB "J", (1007) Buenos Aires, Argentina.
Teléfono/Fax: (54-11) 4312-9891. E-mail: fpitoia@intramed.net
Palabras clave: TSH recombinante, cáncer, tiroides, insuficiencia renal.
Key words: rhTSH, thyroid cancer, renal failure.
Recibido: 23-01-06 **Aprobado:** 31-05-06

used in association with 100 mCi 131-I dose in a patient with DTC and end-stage renal disease.

Case report: A 46-year-old woman underwent a partial parathyroidectomy due to a terciary hyperparathyroidism 7 years ago. During surgery, a multinodular goiter was discovered, total thyroidectomy was performed and pathological examination revealed a 0.7 cm papillary thyroid carcinoma with lymph node metastasis in 12 of 40 operated nodes. She underwent thyroid remnant ablation with 100 mCi 131-I after total thyroidectomy but a persistent detectable thyroglobulin level between 1.3 and 2 ng/ml under hormone replacement (five and seven years after initial treatment, respectively) led us to administer a new radioiodine dose. Due to poor physical conditions the patient was offered to receive the 131-I dose after administration of rhTSH.

The used protocol was as follows: basal TSH = 0.8 mUI/L. Day 1: Hemodialysis followed by IM injection of 0.9 mg rhTSH. Day 2: TSH = 456 mUI/L. Day 3: Hemodialysis followed by IM injection of 0.9 mg rhTSH. Day 4: 100 mCi 131-I. Day 5: TSH = 644 mUI/L, Tg = 0.9 ng/ml and undetectable Tg-Ab, Hemodialysis. Day 7: Tg = 1.2 ng/ml and negative Tg-Ab. Day 8: TSH = 175 mUI/L, Hemodialysis. Day 10: TSH = 49 mUI/L, Hemodialysis. Day 11: Whole Body Scan showing thyroid bed uptake. Day 12: Hemodialysis. Day 14: TSH = 12 mUI/L. Day 15: Hemodialysis. Day 17: TSH = 2.4 mUI/L, Hemodialysis (Figure 1). In spite of the elevated persistent TSH levels only a self-limited diarrhea ocurring two days after the second rhTSH injection was observed.

In conclusion, the high levels of serum TSH achieved after conventional dose administration of rhTSH suggests that dose adjustments might be mandatory in patients with end-stage renal disease considering that rhTSH is cleared primarily by the kidney.
(Rev Argent Endocrinol Metab 43:83-89, 2006)

Introducción

El carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) que incluye a las variedades papilar y folicular, presenta un pronóstico excelente luego del tratamiento inicial que, habitualmente incluye la tiroidectomía total y la ablación con radioyodo de los remanentes tiroideos posquirúrgicos [1]. Para la administración del radioyodo es necesario obtener un nivel adecuado de captación por el tejido tiroideo remanente, luego de la cirugía, o por los focos metastáticos. Para lograr este objetivo es necesario suspender el tratamiento supresivo de los niveles de TSH que, generalmente se obtiene tras la administración de dosis suprafisiológicas de levotiroxina. La suspensión del tratamiento con hormona tiroidea determina una elevación progresiva de los niveles endógenos de TSH. La mayoría de los investigadores consideran que el valor necesario para lograr este estímulo del tejido tiroideo puede lograrse luego de 2 a 3 semanas de suspensión de la hormona tiroidea (niveles de TSH superiores a 25 mUI/L) [2-4]. La suspensión de la terapia hormonal de reemplazo, puede estar asociada con signos y síntomas de hipotiroidismo severo, los cuales son pobremente tolerados [5]. La calidad de vida tras sucesivos episodios de hipotiroidismo en estos pacientes podría ser comparada a la que se observa en los sujetos con insuficiencia cardíaca congestiva, depresión o migraña crónica [6]. Un trabajo publicado recientemente evalúa el impacto del hipotiroidismo sobre la calidad de vida del paciente que debe suspender la terapia hormonal para su seguimiento y concluye que esta situación genera una elevada morbilidad y una importante disminución en la productividad [7]. Por otro lado, se ha demostrado que los pacientes que deben sufrir varios estados hipotiroideos presentan una menor adhesión al seguimiento [8].

La subunidad beta de la TSH fue aislada por primera vez en el año 1988 [9]. La forma dimérica de la TSH recombinante humana se logró sintetizar de manera exitosa *in vitro*, transfectando la subunidad beta y la subunidad alfa en varios tipos de células tres años después [10]. Los estudios posteriores demostraron que la rhTSH actuaba de manera similar a la TSH endógena en una variedad de ensayos *in vitro* e *in vivo* [11-13].

Debido a la disponibilidad de esta droga, en el período comprendido desde 1997 hasta 2004 cerca de 30 centros alrededor del mundo presentaron más de 400 pacientes con CDT a los que se les administró rhTSH para la realización de una dosis terapéutica de radioyodo para ablación de remanentes normales, enfermedad local o metastática [14]. Nosotros

hemos publicado nuestra experiencia con respecto a este uso en una serie de 28 pacientes con resultados alentadores [15].

Existen sólo 2 presentaciones con respecto al uso de TSH recombinante humana (rhTSH) en pacientes con insuficiencia renal. [16,17] Presentamos este caso para describir la evolución de los niveles de TSH luego de la administración de 2 ampollas intramusculares de 0,9 mg de rhTSH en asociación con 100 mCi de I^{131} en un paciente con insuficiencia renal en tratamiento con hemodiálisis trisemanal.

Paciente y Métodos

Una paciente de 46 años de edad con antecedentes de IRC tratada con diálisis trisemanal fue sometida a una paratiroidectomía parcial 7 años atrás debido a un hiperparatiroidismo terciario. Durante la cirugía se encontró un bocio multinodular, por lo que se realizó una tiroidectomía total. La congelación intraoperatoria reveló la presencia de un carcinoma papilar con metástasis ganglionar por lo que se realizó un vaciamiento cervical derecho. La anatomía patológica postoperatoria confirmó la presencia de un microcarcinoma papilar variedad clásica de 0,7 cm de diámetro localizado en el lóbulo derecho con metástasis ganglionares en 12 de 40 ganglios.

Luego de la tiroidectomía total se realizó la ablación con 100 mCi ^{131}I después de la suspensión de la terapia hormonal de reemplazo tiroidea, situación que generó una intolerancia severa en el paciente. Ésto determinó una postergación de los controles posteriores. En los siete años siguientes solamente concurrió a la consulta en 5 oportunidades, en dos de ellas se detectaron niveles de tiroglobulina de 1,3 y 2 ng/ml bajo terapia hormonal, a los 5 y 7 años después del tratamiento inicial, respectivamente. Estas mediciones fueron realizadas con metodología ultrasensible, aunque fuera de nuestro hospital. Las ecografías cervicales realizadas anualmente no evidenciaron alteraciones.

Los niveles detectables de Tg bajo terapia hormonal nos indujeron a la administración de una nueva dosis de radioyodo. Debido al mal estado general de la paciente y a la escasa tolerancia previa al hipotiroidismo, se administró esta dosis luego de la aplicación de un kit de TSH recombinante.

Métodos

Los niveles de TSH se determinaron usando un método inmunométrico en fase sólida con una sensibilidad de 0.03 uUI/ml. Los niveles de Tg se midieron por inmunoquimioluminiscencia (ICMA) con un rango normal de 3-56 ng/ml y un límite de detección inferior de 0.5 ng/ml. Los anticuerpos antitiroglobulina (ATG) se midieron por medio de radioinmunoanálisis (RIA) con un límite de detección menor a 0.5 UI/l.

El protocolo que empleamos fue: medición de TSH basal. Día 1: Hemodiálisis seguida de la administración IM de 0.9 mg rhTSH. Día 2: determinación de TSH. Día 3: Hemodiálisis seguida de la administración IM de 0.9 mg rhTSH. Día 4: administración de 100 mCi I^{131}. Día 5: determinación de TSH, Tg y Tg-Ab seguida de hemodiálisis. Día 7: medición de Tg y Tg-Ab. Día 8: medición de TSH seguida de hemodiálisis. Día 10: medición de TSH, hemodiálisis. Día 11: rastreo corporal total. Día 12: hemodiálisis. Día 14: determinación de TSH. Día 15: hemodiálisis. Día 17: medición de TSH, hemodiálisis (Figura 1).

Resultados

Los valores de TSH y Tg fueron los siguientes: TSH basal = 0.8 mUI/L. Día 2: TSH = 456 mUI/L. Día 5: TSH = 644 mUI/L, Tg = 0.9 ng/ml y Tg-Ab indetectables. Día 7: Tg = 1.2 ng/ml y Tg-Ab negativos. Día 8: TSH = 175 mUI/L. Día 10: TSH = 49 mUI/L. Día 11: Rastreo corporal total demostrando una débil captación en el lecho tiroideo. Día 14: TSH = 12 mUI/L. Día 17: TSH = 2.4 mUI/L (Figura 1).

A pesar de los elevados niveles de TSH obtenidos luego de rhTSH en esta paciente, solamente se observó una diarrea autolimitada de 48 horas de duración, 2 días después de la administración de la primer ampolla de rhTSH.

Discusión

La IRC origina varios cambios en la glándula tiroides y en su función. Estas alteraciones habitualmente incluyen: i) niveles más bajos de hormonas periféricas circulantes, ii) disminución de la unión

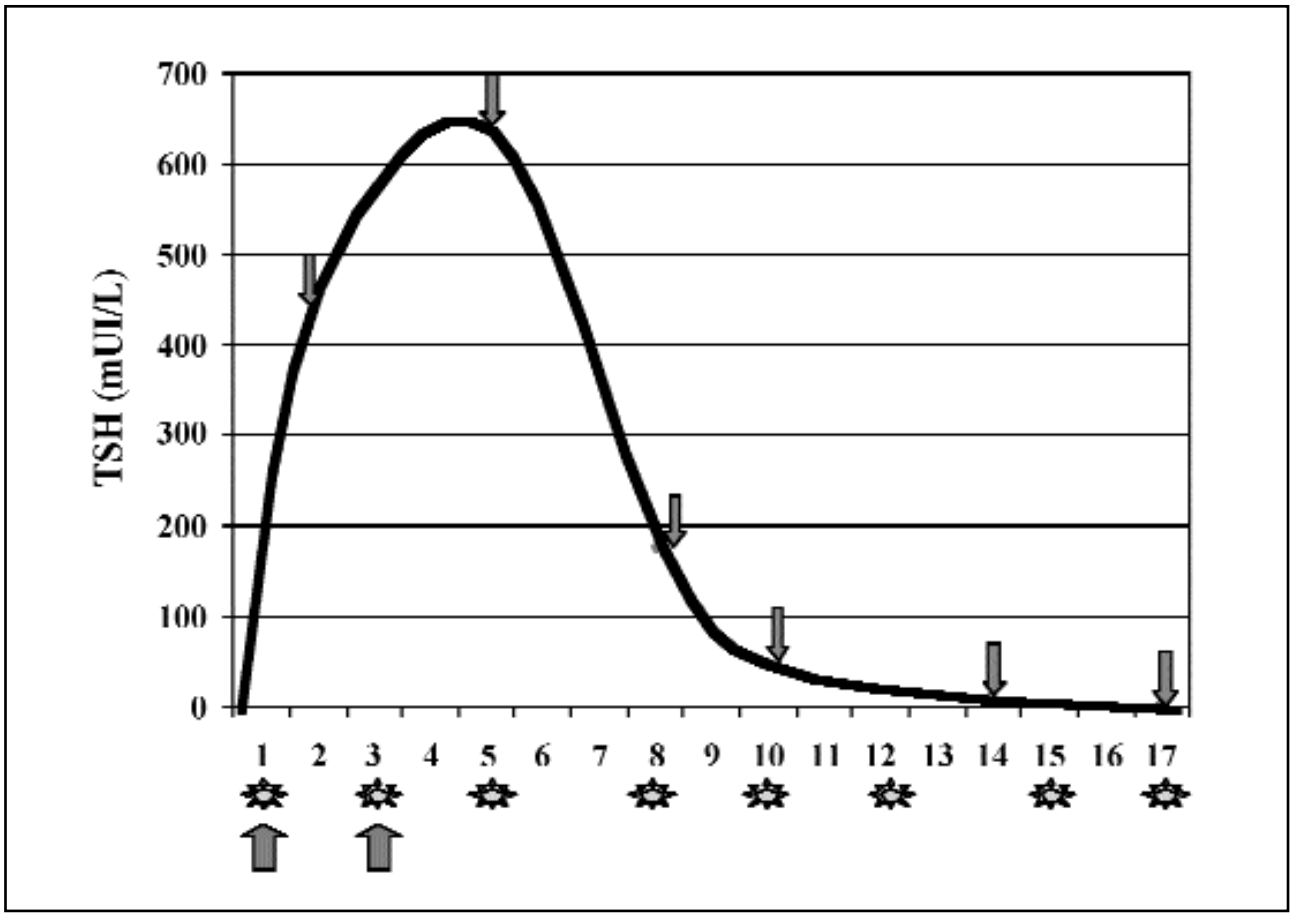

Figura 1. Niveles séricos de TSH luego de la administración de dos ampollas de 0,9 mg de TSH recombinante (rhTSH) en un paciente con carcinoma papilar de tiroides e insuficiencia renal crónica (: administración de 0,9 mg rhTSH; : extracciones de sangre para determinación de TSH sérica; : Hemodiálisis).

de las hormonas a las proteínas transportadoras, iii) incremento del almacenamiento de yodo en la misma glándula tiroides, iv) niveles basales elevados de TSH, v) disminución de la respuesta de TSH a TRH y, vi) alteración de la glicosilación de TSH, entre otras [18-20].

La incidencia de cáncer de tiroides sería muy baja en pacientes con IRC [21,22]. Por otro lado, la presencia de hiperparatiroidismo en pacientes con IRC no parece estar directamente relacionada con el aumento en la incidencia de cáncer de tiroides [23]. Sin embargo, recientemente se ha demostrado que dicha incidencia en la población de pacientes con IRC transplantados sería superior a la de la población general con una mayor prevalencia de metástasis ganglionares al momento del diagnóstico [24].

Uno de los principales desafíos en estos pacientes es el uso de dosis elevadas de radioyodo debido a un mayor riesgo de exposición corporal total debido a la disminución de la excreción renal del radiofármaco. De todas maneras, el ^{131}I es un compuesto hemodializable y se han publicados casos aislados que demuestran que el manejo cuidadoso del material de hemodiálisis luego de la administración del radioyodo puede resultar inocuo para el paciente y los profesionales de la salud involucrados en el tratamiento [21, 25].

Recientemente, Holst y col. [25] realizaron una re-

visión de la literatura con respecto a este tópico. En esta revisión se encontraron 20 reportes de tratamientos con radioyodo en pacientes con IRC. Aunque muchos de estos autores no recomiendan la reducción de dosis de ^{131}I en estos pacientes [26,27], otros autores claramente sugieren una disminución de la misma [28,29]. En estas publicaciones se recomienda que debiera usarse un 40% [28] o un 25% de la dosis empírica [29], siempre y cuando el paciente se encuentre en tratamiento con hemodiálisis trisemanal, aunque la dosimetría podría ser un método más recomendado para el cálculo de dosis en estos casos [25].

Usualmente los pacientes con IRC presentan un deterioro del estado general que hace más difícil plantear la suspensión de la hormonoterapia sustitutiva tiroidea para realizar el seguimiento del CDT. La TSH recombinante se encuentra aprobada por la FDA (*Food and Drug Administration*) para el uso diagnóstico [30] y recientemente fue aprobada en Europa para ablación posoperatoria por el organismo de regulación Europeo, la EMEA. El trabajo multicéntrico que determinó dicha aprobación fue recientemente publicado [31]. El uso de TSH recombinante como adyuvante en el tratamiento del CDT ha sido presentado en numerosos casos aislados, recientemente revisados [14]. Nosotros hemos demostrado la utilidad de este procedimiento para ablacionar remanentes posoperatorios y para tratar a pacientes con CDT metastático [15]. En nuestra publicación, los niveles promedio de TSH séricos alcanzados luego de la administración de 2 ampollas de 0,9 mg de rhTSH en dos días sucesivos y medidos 24 horas después de la última inyección de rhTSH fueron de 117 ± 34 mUI/L, con un rango de 90 a 178 mUI/l [15].

En las publicaciones previas, en las que se usó rhTSH para administrar una dosis de radioyodo en pacientes con IRC, los niveles séricos de TSH observados fueron superiores a 400 mUI/L, uno de los pacientes presentó un estado nauseoso persistente de 10 días de duración, tras la administración de rhTSH [16,17].

En nuestro caso decidimos administrar dos dosis completas de 0,9 mg de rhTSH, mientras el paciente continuaba con la hemodiálisis habitual. Por razones inherentes al traslado del paciente, se decidió realizar las dos administraciones de rhTSH separadas por 48 horas. Evidentemente, aunque los resultados del laboratorio demostraron una más que correcta elevación de los niveles séricos de TSH luego de la primera ampolla, estos resultados se obtuvieron 3 días después, haciendo imprescindible cumplir con el esquema pautado previamente.

Los niveles séricos de TSH permanecieron elevados durante al menos 15 días y se observó como efecto adverso una diarrea autolimitada que comenzó 48 horas después de la administración de la primera ampolla de rhTSH.

Por otro lado, en el estudio en fase III de rhTSH [30], niveles de Tg por debajo de 2 ng/ml medidos bajo terapia hormonal supresiva no pudieron identificar al 23% de los pacientes con enfermedad metastática demostrada, mientras que un nivel estimulado de Tg por arriba de 2 ng/ml (tras rhTSH o luego de la suspensión hormonal) identificó a todos los pacientes con enfermedad mestastática.

Los niveles previamente detectables de Tg bajo hormonoterapia supresiva en este caso, determinaron la administración de una nueva dosis de radioyodo, protocolo que habitualmente empleamos en nuestro hospital. Si bien luego de la hiperestimulación con niveles extremadamente elevados de TSH se observaron valores de Tg inferiores a 2 ng/ml, no podemos asegurar completamente el estado libre de enfermedad en esta paciente, dada la débil captación de radioyodo observada en el lecho tiroideo en el rastreo posdosis. Kloos y col. [32] han demostrado recientemente que valores estimulados por rhTSH aún inferiores a 2 ng/ml pueden ser indicativos de enfermedad persistente que pueda evidenciarse en el seguimiento posterior. De todas maneras, al considerar los bajos niveles hallados de Tg en respuesta a una hiperestimulación con niveles extremadamente elevados de TSH, surge como alternativa más probable que dichos restos sean resabios de tejido tiroideo normal que no alcanzaron a ser totalmente ablacionados con la primera dosis terapéutica de yodo radioactivo. La discordancia entre los valores de Tg bajo inhibición y postestímulo con rhTSH no puede explicarse, si bien variaciones metodológicas no pueden ser descartadas dado que el ensayo bajo inhibición fue realizado fuera de nuestro hospital.

En conclusión, los elevados niveles de TSH séricos alcanzados luego de la administración de una dosis convencional de rhTSH son indicativos de que

debiera realizarse un ajuste de dosis en pacientes con IRC considerando que la rhTSH es eliminada principalmente por el riñón. Por otro lado, podríamos afirmar que la rhTSH parece ser un compuesto no hemodializable. Un esquema alternativo en este grupo de pacientes podría ser la administración de 1 ampolla dividida en 2 dosis (0,45 mg/día), sin embargo, estos datos deben confirmarse y es poco probable que puedan realizarse estudios prospectivos para definición de dosis de rhTSH en IRC, debido al escaso número de pacientes que asocian estas enfermedades.

Bibliografía

1. **Schlumberger, M.J.** Papillary and follicular thyroid carcinoma. N Engl J Med. 338:297–306, 1998.
2. **Liel, Y.** Preparation for radioactive iodine administration in differentiated thyroid cancer patients. Clin Endocrinol (Oxf) 57:523-527, 2002.
3. **Golger, A.; Fridman, T.R.; Eski, S. y col.** Three-week thyroxine withdrawal thyroglobulin stimulation screening test to detect low-risk residual/recurrent well-differentiated thyroid carcinoma. J Endocrinol Invest. 26:1023-1031, 2003.
4. **Grigsby, P.W.; Siegel, B.A.; Bekker, S. y col.** Preparation of patients with thyroid cancer for 131I scintigraphy or therapy by 1–3 weeks of thyroxine discontinuation. J Nucl Med 45:567–570, 2004.
5. **Dow, K.H.; Ferrel, B.R.; Anello, C.** Quality of life changes in patients with thyroid cancer after withdrawal of thyroid hormone therapy. Thyroid 7: 613–619, 1997.
6. **Schroeder, P.R.; Haugen, B.R.; Pacini, F. y col.** A comparison of short-term changes in health-related quality of life in thyroid carcinoma patients undergoing diagnostic evaluation with recombinant human thyrotropin compared with thyroid hormone withdrawal. J Clin Endocrinol Metab 91: 878-884, 2006.
7. **Luster, M.; Felbinger, R.; Dietlein, M. y col.** Thyroid hormone withdrawal in patients with differentiated thyroid carcinoma: a one hundred thirty-patient pilot survey on consequences of hypothyroidism and a pharmacoeconomic comparison to recombinant thyrotropin administration. Thyroid 15:1147-1155, 2005.
8. **Cohen, O.; Dabhi, S.; Karasik, A. y col.** Compliance with follow-up and the informative value of diagnostic whole-body scan in patients with differentiated thyroid carcinoma given recombinant human TSH. Eur J Endocrinol 150:285-290, 2004.
9. **Wondisford, F.E.; Radovick, S.; Moates, J.M. y col.** Isolation and characterization of the human thyrotropin beta-subunit gene. Differences in gene structure and promoter function from murine species. J Biol Chem. 263:12538-12542, 1988.
10. **Thotakura, N.R.; Desai, R.K.; Bates, L.G. y col.** Biological activity and metabolic clearance of a recombinant human thyrotropin produced in Chinese hamster ovary cells. Endocrinology 128:341-348, 1991.
11. **Huber, G.K.; Fong, P.; Concepcion, E.S. y col.** Recombinant human thyroid-stimulating hormone: initial bioactivity assessment using human fetal thyroid cells. J Clin Endocrinol Metab 72:1328-1331, 1991.
12. **Ramirez, L.; Braverman, L.E.; White, B. y col.** Recombinant human thyrotropin is a potent stimulator of thyroid function in normal subjects. J Clin Endocrinol Metab. 82:2836-2839, 1997.
13. **Torres, M.S.; Ramirez, L.; Simkin, P.H. y col.** Effect of various doses of recombinant human thyrotropin on the thyroid radioactive iodine uptake and serum levels of thyroid hormones and thyroglobulin in normal subjects. J Clin Endocrinol Metab. 86:1660-1664, 2001.
14. **Luster, M.; Lippi, F.; Jarzab, B. y col.** rhTSH-aided radioiodine ablation and treatment of differentiated thyroid carcinoma: a comprehensive review. Endocr Rel Cancer 12 49-64, 2005.
15. **Pitoia, F.; El Tamer, E.; Schere, D. y col.** Usefulness of recombinant human TSH (rhTSH) aided radioiodine doses administered in patients with differentiated thyroid carcinoma (DTC) Medicina (Bs As) 66:125-130, 2006.
16. **Jawa, A.; Pendergrass, M.** A case of recombinant TSH for the treatment of papillary thyroid cancer in a patient with end stage renal disease.

Comunicación del 75th Annual Meeting of the Thyroid Association, Palm Beach, Florida September 2003; abstract publicado en Thyroid 13: 684, 2003.
17. **Pellegriti, G.; Scollo, C.; Giuffrida, D. y col.** Usefulness of recombinant human thyrotropin in the radiometabolic treatment of selected patients with thyroid cancer. Thyroid 11: 1025-1030, 2001.
18. **Lim, V.S.** Thyroid function in patients with chronic renal failure. Am J Kidney Dis 38:S80-84, 2001.
19. **Kaptein, E.M.; Quion-Verde, H.; Chooljian, C.J. y col.** The thyroid in end-stage renal disease. Medicine (Baltimore) 67:187-197, 1988.
20. **Kaptein, E.M.** Thyroid hormone metabolism and thyroid diseases in chronic renal failure. Endocr Rev 17:45-63, 1996.
21. **Sinsakul, M.; Ali, A.** Radioactive 131I use in end-stage renal disease: nightmare or nuisance? Semin Dial 17:53-56, 2004.
22. **Wang, T.H.; Lee, C.H.; Tseng, L.M. y col.** The management of well-differentiated thyroid cancer with end-stage renal disease. Endocrine 21:227-231, 2003.
23. **Seehofer, D.; Rayes, N.; Klupp, J. y col.** Prevalence of thyroid nodules and carcinomas in patients operated on for renal hyperparathyroidism: experience with 339 consecutive patients and review of the literature. World J Surg. 29:1180-1184, 2005.
24. **Pond, F.; Serpell, J.W.; Webster, A.** Thyroid cancer in the renal transplant population: epidemiological study. ANZ J Surg 75:106-109, 2005.
25. **Holst, J.P.; Burman, K.D.; Atkins, F. y col.** Radioiodine therapy for thyroid cancer and hyperthyroidism in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. Thyroid 15:1321-1331, 2005.
26. **Morrish, D.W.; Filipow, L.J.; McEwan, A.J. y col.** 131I treatment of thyroid papillary carcinoma in a patient with renal failure. Cancer. 66:2509-2513, 1990.
27. **Magne, N.; Magne, J.; Bracco, J. y col.** Disposition of radioiodine (131)I therapy for thyroid carcinoma in a patient with severely impaired renal function on chronic dialysis: a case report. Jpn J Clin Oncol 32:202-205, 2002.
28. **Howard, N.; Glasser, M.** Iodine 131 ablation therapy for a patient on maintenance haemodialysis. Br J Radiol. 54:259, 1981.
29. **Daumerie, C.; Vynckier, S.; Caussin, J. y col.** Radioiodine treatment of thyroid carcinoma in patients on maintenance hemodialysis. Thyroid 6:301-304, 1996.
30. **Haugen, B.R.; Pacini, F.; Reiners, C. y col.** A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. J Clin Endocrinol Metab 84:3877-3885, 1999.
31. **Pacini, F.; Ladenson, P.W.; Schlumberger, M. y col.** Radioiodine Ablation of Thyroid Remnants after Preparation with Recombinant Human Thyrotropin in Differentiated Thyroid Carcinoma: Results of an International, Randomized, Controlled Study. J Clin Endocrinol Metab 91:926-932, 2006.
32. **Kloos, R.T.; Mazzaferri, E.L.** A single recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin measurement predicts differentiated thyroid carcinoma metastases three to five years later. J Clin Endocrinol Metab 90:5047-5057, 2005.