

DİFERANSİYE TİROİD KANSERİNDE REZİDÜ VE METASTAZIN BELİRLENMESİNDE TÜM VÜCUT TARAMA İLE TİROGLOBULİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

COMPARISON OF THE WHOLE BODY SCAN AND THYROGLOBULIN IN DETERMINING THE RESIDUE AND METASTASIS IN DIFFERENTIAL THYROID CANCER

İsmail KOÇAK¹, Hasan ÖNNER¹, Buğra KAYA², Oktay SARI³

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Konya Şehir Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği

²Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Ana Bilim Dalı

³VM Medical Park Bursa Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği

ÖZET

AMAÇ: Çalışmamızda, radyoaktif iyot (RAİ) tedavisi alan diferansiye tiroid kanserli (DTK) hastalarda tiroglobulin (Tg) ile tedavi sonrası tüm vücut tarama (TVT) sintigrafisinin rezidü ve/veya metastaz saptamada önemleri karşılaştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Total ya da totale yakın tiroidektomi cerrahisi geçiren, DTK tanısı alan ve RAİ ablasyon tedavisi verilen hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastalara RAİ tedavisi öncesi L-Tiroksin tedavisi kesilip, 14 gün iyottan fakir diyet verilerek tedavi öncesinde serum TSH seviyesinin 30 IU/ml'den yüksek olması sağlandı. Tedavi öncesi serum tiroid stimulan hormon (TSH), Tg, tiroglobulin antikor (Anti-Tg) değerlerine bakıldı. Hastalara 50-250 mCi (ortalama 135 mCi) aralığında RAİ tedavisi verildi. Tedavinin 7. gününde TVT yapıldı.

BULGULAR: Toplam incelenen 483 hastadan tedavi öncesi TSH >30 IU/ml olan 431 hasta çalışmaya dahil edildi. TVT (+) olan 373 hastanın 243'ünde Tg (+) olarak bulundu. 373 hastanın 28'inde uzak metastaz tespit edildi. TVT (-) 58 hastanın 13'ünde Tg (+) olarak bulundu. PET/BT'de bu 13 hastanın 2'sinde uzak metastaz gözlemlendi. 431 hastanın 107'sinde (% 24) TVT (+) olmasına rağmen serum Tg seviyesi gerçek negatif olarak (Tg <2 ng/ml ve AntiTg <100 U/ml) tespit edilmiştir. Bu hastalardan birinde uzak metastaz saptanırken, diğer hastalarda rezidü ve/veya servikal lenfatik metastaz mevcuttu.

SONUÇ: Bulgularımız DTK'inde Tg ölçümünün rezidü doku ve/veya servikal lenfatik metastazını ortaya koymada yetersizliğini göstermektedir. TVT'nin özellikle boyun bölgesindeki rezidü ve/veya lenfatik metastazları tespit ve lokalize etmede tamamlayıcı rolü olduğunu düşünmekteyiz.

ANAHTAR KELİMELER: Diferansiye tiroid kanseri, Tiroglobulin, Tüm vücut tarama

ABSTRACT

OBJECTIVE: In our study, we compare the importance of thyroglobulin (Tg) and post-treatment whole body scanning (WBS) scintigraphy in detecting residual and/or metastasis in patients with differentiated thyroid cancer (DTC) receiving radioactive iodine (RAI) treatment.

MATERIAL AND METHODS: The files of the patients who underwent total or near-total thyroidectomy surgery, who were diagnosed with DTC and subsequently received RAI ablation, were retrospectively reviewed. L-Thyroxine treatment was discontinued to the patients before the RAI treatment and an iodine-poor diet was given to them for 14 days. Serum TSH level was ensured to be higher than 30 IU / ml before treatment. Serum TSH, Tg, and thyroglobulin antibody (Anti-Tg) values were measured before ablation therapy. RAI treatment was given to the patients in the range of 50-250 mCi (mean 135 mCi). WBS was performed on the 7th day of the treatment.

RESULTS: Of the 483 patients examined in total, 431 patients with TSH > 30 IU / ml before treatment were included in the study. It was seen as Tg (+) in 243 of 373 patients with WBS (+), and distant metastasis was detected in 28 of these patients. In 13 of 58 patients with WBS (-), it was evaluated as Tg (+). Although 107 (24%) of 431 patients had WBS (+), serum Tg level was found to be true negative (Tg <2 ng/ml and AntiTg <100 U/ml). Distant metastasis was detected in one of these patients, while other patients had residual and / or cervical lymphatic metastasis.

CONCLUSIONS: Our findings show that Tg measurement is insufficient to reveal residual tissue and / or cervical lymphatic metastasis in patients with DTC. This study suggests that WBS has a complementary role in detecting and localizing residual and / or lymphatic metastases, especially in the neck area.

KEYWORDS: Differentiated thyroid cancer, Thyroglobulin, Whole body scanning

Geliş Tarihi / Received: 11.01.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 30.04.2021

Yazışma Adresi / Correspondence: Uzm.Dr.İsmail KOÇAK

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Konya Şehir Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği

E-mail: dr.kocakiso@hotmail.com

Orcid No (Sırasıyla) : 0000-0001-7260-4530, 0000-0003-1002-2097, 0000-0003-0650-0690, 0000-0002-2118-5062

GİRİŞ

Tiroid kanserleri tüm endokrin kanserlerinin yaklaşık %90'ını oluşturmalarına karşın kansere bağlı ölümlerin %0,4'ünden sorumludur. Diferansiye tiroid kanserlerinden (DTK) papiller ve foliküler kanserler tiroidin foliküler hücrelerinden gelişirler ve radyoiodot tutma yeteneğine sahiptirler. Papiller karsinoma en sık rastlanılan tiroid malignitesidir (tüm tiroid kanserlerinin %50-80'i) (1 - 3).

Total tiroidektomi ve radyoaktif iyot (RAİ) tedavisine mükemmel yanıt alınmasına karşın RAİ tutmayan tümör tiplerinde radyoterapi ve kemoterapi gibi alternatif tedavi yöntemleri de etkisiz kalmaktadır. Tedavi sonrası takipte kullanılan tüm vücut tarama (TVT) ve serum tiroglobulin (Tg) ölçümü ile rezidü tümör ve metastatik odakların tümünün saptanması mümkün olmamaktadır. Özellikle RAİ tutmayan tümör tiplerinde standart takip yöntemlerinin yanı sıra boyun ultrasonografisi, Tc 99m sestamibi, Tc 99m Tetrafosmin ve Talyum-201 gibi alternatif radyofarmasötikler ile yapılan tüm vücut taramaları önem kazanmaktadır (4). Son yıllarda aynı hasta grubunun takibinde flor-18 florodeoksiglukoz (F-18 FDG) pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT)'nin bu ajanlardan üstün olduğuna dair raporlar yayınlanmaktadır (5 - 7).

Hastalığın takibinde vazgeçilmeyen iki yöntem; TVT ile Tg ölçümüdür. TSH düzeyi yüksek iken bakılan Tg ölçümü (stimüle Tg) ile TVT'nin ise nüks ve/veya metastaz odağının tespiti ve lokalizasyonunu gösterme açısından değerli bulunmaktadır.

Bu çalışmada, RAİ tedavisi alan DTK hastalarında tiroglobulin (Tg) düzeyi ile tedavi sonrası tüm vücut tarama (TVT) sintigrafisinin rezidü doku ve / veya metastazları tespit etmedeki önemleri araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Total ya da totale yakın tiroidektomi cerrahisi geçiren DTK tanısı alan Mayıs 2008 - Eylül 2011 tarihleri arasında RAİ ablasyon tedavisi verilen hastalar çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalarda RAİ tedavisinden 30 gün önce L-Tiroksin tedavisi kesilip, 14 gün iyottan fakir diyet verilmişti.

Böylece RAİ tedavisi öncesinde hastalarda Tedavi öncesi serum tiroid stimulan hormon (TSH) seviyesi 30 IU/ml'den yüksek olması sağlandı. TSH seviyesi bu değerden düşük olan, L-Tiroksin tedavisini 30 gün kesmeyen ve 14 gün iyottan fakir diyet yapmayan hastalar ile tek taraflı lobektomi cerrahisi geçiren hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Bu kriterlere uyan hastalar ardışık olarak çalışmaya dahil edildi.

Her hastada ablasyon tedavisi öncesi serum TSH, tiroglobulin (Tg), tiroglobulin antikoru (Anti-Tg) değerlerine bakıldı. Bu değerler, Beckman marka kit kullanılarak Beckman Coulter Unicel DXI800 cihazında paramanyetik partiküllü kemilüminesans immün yöntemle ölçüldü. Hastalara 50-250 mCi (ortalama 135 mCi) aralığında RAİ tedavisi verildi. Tedavinin 7. gününde TVT yapıldı. TVT için E.CAM Siemens gama kamerada yüksek enerjili paralel hole kolimatör kullanılarak 1024x512 matrikste, 15 cm/dakika hızında yapıldı. Boyun bölgesine ve şüpheli görülen alanlara ek görüntüler alındı. TVT en az 2 nükleer tıp uzmanı tarafından Tg düzeyleri bilinmeden yorumlandı. TVT'nin yorumlanması tedavi sonrası taramada tiroid bezi yatağında izlenen RAİ tutulumu rezidü tiroid dokusu, tiroid yatağı dışında boyunda izlenen tutulumlar servikal lenf nodu metastazı olarak değerlendirildi. Sintigrafik olarak saptanan tutulumlar ultrasonografik ve/veya radyolojik modaliteler ve gereklilik halinde histopatolojik inceleme ile verifiye edildi.

Tg düzeyinin <2 ng/ml olması ve Anti-Tg düzeyinin <100 IU/ml olması (TSH-stimüle iken) Tg (-) olarak kabul edildi. Anti-Tg düzeyi ne olursa olsun Tg düzeyinin >2 ng/ml Tg (+) olarak kabul edildi (8).

Etik Kurul

Bu retrospektif çalışma için Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (2009/065).

BULGULAR

Çalışmada toplam 483 hasta incelenmiştir (Ortalama yaş 47.4 ±14.37 yaş, 80 erkek, 403 kadın). RAİ tedavi öncesi TSH <30 IU/ml olan 52 hasta çalışma dışında bırakıldı. Toplam 431 hasta çalışmaya dahil edildi. RAİ tedavisi verilecek

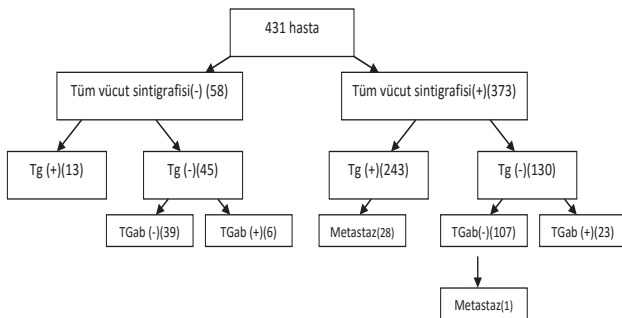
olan 431 hastadan 402'sinde papiller karsinom, 15'inde foliküler karsinom, 11'inde hurtle hücreli karsinom, 2'sinde mikst hücreli karsinom ve 1'inde anaplastik karsinom saptandı. 131 hastada ise tümör mikrokarsinom tipindeydi. Hastaların demografik özellikleri sunulmuştur (**Tablo 1**).

Tablo 1: Hastaların demografik verileri

	N	%
Cinsiyet		
Erkek	73	5,9
Kadın	358	94,1
Yaş		
65 yaş altı	42	9,7
65 yaş ve üstü	389	90,3
Cerrahi Tipi		
Total tiroidektomi	373	86,5
Totale yakın tiroidektomi	58	13,5
Diferansiye Tiroid Kanseri Türü		
Papiller	402	93,3
Foliküler	15	3,5
Hurtle hücreli	11	2,6
Mikst hücreli	2	0,4
Anaplastik	1	0,2
Tümör Boyutu		
1 cm'den küçük	131	69,6
1 cm'den büyük	300	30,4

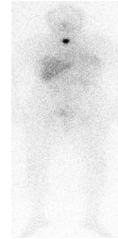
Çalışmamızda 431 hastanın 373'ünde (% 87) TVT (+) olarak bulunmuştur. Hastaların büyük bir bölümünde TVT rezidü ve/veya metastaz saptamada fayda sağlamıştır. TVT (-) olan 58 (%13) hastanın 13'ünde Tg (+) olarak değerlendirildi. Bu 13 hastanın 2'sinde PET/BT'de uzak metastaz izlendi.

431 hastanın 107'sinde (% 24) TVT'de rezidü tiroid doku ve/veya metastaz olmasına rağmen serum Tg seviyesi gerçek (-) olarak (Tg <2 ng/ml ve Anti-Tg <100 U/ml) tespit edilmiştir. TVT (+) ve Tg (+) olan 243 hastanın 28'inde uzak metastaz saptandı. Bu metastazların 18'i akciğerde, 5'i mediastinal lenf nodlarında, 1'i kemikte, 4'ü ise akciğer ve kemikteydi. TVT (-) ve Tg (+) olan 13 hastanın 2'sinde PET/BT ile metastaz (akciğer ve karaciğer) saptandı. TVT (+) olan, Tg (-), Anti-Tg (+) olan 23 hastanın hiçbirinde metastaz tespit edilmedi (**Şekil 1**).

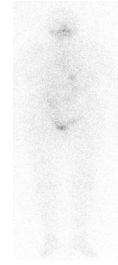


Şekil1: Diferansiye tiroid kanserli 431 hastanın tüm vücut tarama ayrıntıları ve hastalara ait veriler

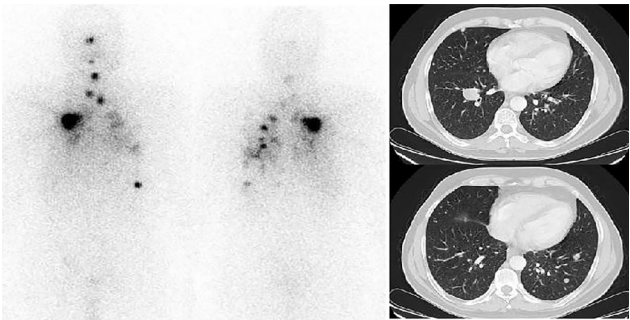
Farklı klinik durumlardaki hastaların görüntüleri sunulmuştur (**Resim 1, 2, 3**).



Resim 1: 73 yaşında tiroid papiller ca tanılı kadın hasta. 100 mCi I-131 tedavisi sonrası 7. gün yapılan tüm vücut taramada boyunda I-131 tutulumu izlenmektedir. TSH:73 IU/ml, Tg: 0,81 ng/ml, TgAb:<0,9 IU/ml



Resim 2: 56 yaşında tiroid papiller ca tanılı kadın hasta. 100 mCi I-131 tedavisi sonrası 7. gün yapılan tüm vücut taramada patolojik I-131 tutulumu izlenmedi. TSH: 45 IU/ml, Tg: 67 ng/ml, TgAb: <10 IU/ml



Resim 3: 58 yaşında tiroid papiller ca (intermediate grade) tanılı erkek hasta. 200 mCi I-131 tedavisi sonrası boyunda, mediastende, her iki hemitoraksta patolojik artmış I-131 tutulumları izlenmektedir. Hastanın toraks BT'sinde her iki akciğerde çok sayıda nodüler lezyon izlenmektedir. TSH: 38 IU/ml, Tg:>300 ng/ml, TgAb:<20 IU/ml

TARTIŞMA

DTK hastaların büyük kısmı cerrahi tedavi ve akabinde RAI tedavisi sonrasında mükemmel prognoz göstermektedir. DTK hastalarında rutin takipte TVT ve Tg ölçümleri, boyun ultrasonografisi ile bazı özel durumlarda (Tg (+) ve TVT (-) hastalarda) PET/BT kullanılmaktadır. Bu çalışmada DTK takibinde kullanılan Tg değerleri ile TVT'nin rezidü doku ya da metastazları tespit etmedeki önemleri incelenmiştir.

Çalışmamızda 431 hastanın 373'ünde (% 87) TVT (+) olması nedeniyle hastaların büyük bir bölümünde TVT odak saptamıştır. Çalışmamıza benzer şekilde Park ve ark. çalışmasında 824 hastanın 752'sinde (% 91) TVT (+) olarak saptamıştır (9).

Çalışmamızda, 431 hastanın 107'sinde (%24) TVT'de rezidü doku ve/veya servikal lenfatik metastaz olmasına rağmen serum Tg seviyesi gerçek (-) olarak ($Tg < 2 \text{ ng/ml}$ ve $\text{Anti-Tg} < 100 \text{ U/ml}$) tespit edilmiştir. Park ve arkadaşlarının 824 hasta grubunda yaptığı çalışmada da buna yakın bir sonuç (%28,9) elde edilmiştir (9). Shinohara ve ark.'larının 298 hasta grubunda yaptığı çalışmada %16 hastada Tg (-) grupta TVT'de uzak metastaz veya rezidü doku tespit edilmiştir (10). Çalışmamızda gerçek Tg (-), TVT (+) 107 hastanın sadece birinde (%0,9) uzak metastaz tespit edilirken, diğer hastalarda boyunda rezidü ya da servikal lenfatik metastazı temsil eden tutulumlar mevcuttu. Park ve ark.'larının çalışmasında uzak metastaz saptama oranı %6,3 olarak bulunmuştur (9). Ancak Park ve ark.'larının çalışmasında servikal lenf nodu metastazı olan hastalar da uzak metastaz olarak değerlendirilmiştir.

Tg (+) ve TVT (+) 243 hastanın 28'inde (% 12) uzak metastaz tespit edilmiştir. Park ve ark. yaptığı çalışmada ise bu oran % 39 olarak tespit edilmiştir (9). Aynı çalışmada Tg (-), TVT (+) hastalar ile Tg (+), TVT (+) hastalar arasında uzak metastaz açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (9).

Çalışmamızda hastaların % 3'ünde Tg (+) iken TVT (-) olarak değerlendirilmiştir. Yapılan bir çalışmada, tiroidektomi ve RAI ablasyon tedavileri alan hastaların neredeyse dörtte birinde TVT'de fokal tutulum olmaksızın Tg (+)'liği görülmüştür (9). Ancak başka çalışmalarda bu gruptaki hastalarının %30-50'sinde spontan veya RAI ablasyon tedavisine yanıt olarak takiplerdeki Tg değerinin azaldığı bildirilmektedir (11, 12).

Serum Tg düzeyi, Tg sentezleyen hücre sayısına ve sitolojik farklılaşma derecesine bağlıdır (13).

Tg sentezi ve iyot tutulumu, DTK'lerinde birbirinden bağımsız olaylardır (13) Onkolojik transformasyon geçirmiş hücrelerde NIS transkripsiyonu düşüktür veya yoktur (14). Papiller tiroid kanserlerinde değişik düzeyde de olsa NIS ekspresyonu mevcuttur (15). İyot konsantre etme yeteneği kaybolmuş bazı tiroid kanserlerinde NIS mRNA varlığı saptanamamıştır (16). Bazı tiroid tümörlerinde düşük Tg içeriği veya düşük iyodinizasyon gösterilmiştir (17 - 19).

Böyle vakalarda radyoiodot tutulumu düşük olup tümörde tutulan iyod, iyodid veya monoiodotirozin şeklinde olmaktadır (20). Serum Tg düzeyi artmış tiroid karsinomu olgularının bazılarında tiroid foliküllerinde Tg saptanamamıştır. Bu Tg'nin folikül depolarına girmeden doğrudan seruma verildiğini düşündürmektedir. Serum Tg düzeyinin 1000 ng/ml'den yüksek olduğu olması yöntem sırasında yakalama antikorunun bağlama kapasitesini aşarak yanlışlıkla düşük Tg ölçümüne neden olabilir (hook etki). Anti-Tg varlığı ve immünolojik olarak inaktif Tg varlığı diğer olası yanlış negatif Tg nedenleri arasında sayılabilir (13). Çalışmamızda, TVT (+) ve Tg (+) olan 243 hastanın 28'inde uzak metastaz saptanmıştır.

Geri kalan hastalarda boyunda rezidü tiroid dokusu veya servikal lenf nodu metastazı ile uyumlu olabilecek aktivite tutulumu mevcuttur. Bu durum Tg (+) izah eder. Bunun yanında, Tg (-) ve Anti-Tg (-) ve TVT (+) olan 107 hastanın 106'sında boyun bölgesinde radyoiodot tutulumunun bulunması Tg ölçümünün rezidü doku ya da servikal lenf nodu metastazını ortaya koymada yetersizliğini göstermektedir. DTK'lı hastalarda bakılan Tg düzeyleri rezidü doku ya da metastazları tespit etmede önemli bir role sahip olmasına karşın lezyonların yerinin gösterilmesinde TVT önemli bir yere sahiptir. Bunun yanında rezidü doku ya da metastaz bulunmasına rağmen çalışma popülasyonumuzun yaklaşık %23'ünde (107 hastada) Tg (-) olduğu görülmüştür. TVT(-) olan 58 hastanın 13'ünde Tg (+)'liğinin ortaya çıkmış olması da çalışmanın önemli sonuçlarından biridir. Sonuç olarak DTK'de rezidü ve metastaz tespitinde TVT ile Tg sonuçları birlikte değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Klein M, Aubert V, Weryha G, Leclere J. Classification and epidemiology of thyroid tumors. *La Revue du Praticien* 1996;46(19):2288-95.
2. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the US, 1985-1995. *Cancer*. 1998;83(12):2638-48.
3. Hay ID. Papillary thyroid carcinoma. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 1990;19(3):545-76.

4. Demirer A. Differansiye tiroid kanserlerinde tiroglobulin anti tiroglobulin ile I-131 tüm vücut ve Tc-99m sestamibi sintigrafilerinin karşılaştırılması, sestamibinin değeri. Uzmanlık Tezi. Ankara: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, 2002.
5. Emer MÖ, Ilgan S, Alagöz E, Arslan N, Karaçalıoğlu AÖ, Günalp B, Özgüven MA. The role of 18F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography imaging in thyroid cancers. *Gülhane Tıp Dergisi*. 2009;51(4):230-6.
6. Iwata M, Kasagi K, Misaki T, Matsumoto K, Iida Y, Ishimori T. Comparison of whole-body 18 F-FDG PET, 99m Tc-MIBI SPET, and post-therapeutic 131 I-Na scintigraphy in the detection of metastatic thyroid cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2004;31(4):491-8.
7. Helal BO, Merlet P, Toubert M-E, Franc B, Schwartz C, Gauthier-Koelesnikov H. Clinical impact of 18F-FDG PET in thyroid carcinoma patients with elevated thyroglobulin levels and negative 131I scanning results after therapy. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2001;42(10):1464-9.
8. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Hauger BR, Kloos RT, Lee SL. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19:1167-214.
9. Park E-K, Chung J-K, Lim IH, Park DJ, Lee DS, Lee MC. Recurrent/metastatic thyroid carcinomas false negative for serum thyroglobulin but positive by posttherapy I-131 whole body scans. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2009;36(2):172-7.
10. Shinohara S, Kikuchi M, Suehiro A, Kishimoto I, Harada H, Hino M. Characteristics and prognosis of patients with thyroglobulin-positive and radioactive iodine whole-body scan-negative differentiated thyroid carcinoma. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2015;45(5):427-32.
11. Miyauchi A, Kudo T, Kihara M, Higashiyama T, Ito Y, Kobayashi K. Relationship of biochemically persistent disease and thyroglobulin-doubling time to age at surgery in patients with papillary thyroid carcinoma. *Endocrine Journal*. 2012;12(1):103-9.
12. Zakani A, Saghari M, Eftekhari M, Fard-Esfahani A, Fallahi B, Esmaili J. Evaluation of radioiodine therapy in differentiated thyroid cancer subjects with elevated serum thyroglobulin and negative whole body scan using 131I with emphasize on the thallium scintigraphy in these subgroups. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2011;15(10):1215-21.
13. John MH. 131I therapy: inpatient or outpatient?. *Journal of Nuclear Medicine*. 2000;41(11):1876-8.
14. Iuliano R, Chiefari E, Filetti A. Iodide symporter gene expression in normal and transformed rat thyroid cells. *European Journal of Endocrinology*. 1999;14(10):447-51.
15. Smanik PA, Ryu K-Y, Theil KS, Mazzaferri EL. Expression, exon-intron organization, and chromosome mapping of the human sodium iodide symporter. *Endocrinology*. 1997;138(8):3555-8.
16. Liu Q-R, Ryu K-Y. Cloning of the human sodium iodide symporter. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1996;22(6):339-45.
17. Mellemgard A, From G, Jorgensen T, Johansen C, Olsen JH, Perrild H. Cancer risk in individuals with benign thyroid disorders. *Thyroid*. 1998;8(9):751-4.
18. Monaco F, Grimaldi S, Dominici R, Robbins J. Defective thyroglobulin synthesis in an experimental rat thyroid tumor: iodination and thyroid hormone synthesis in isolated tumor thyroglobulin. *Journal of Biological Chemistry*. 1975;97(2):347-51.
19. Valenta L, Lissitzky S, Aquaron R. Thyroglobulin-iodine in thyroid tumors. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1968;28(4):437-41.
20. Joensuu H, Ahonen A. Imaging of Metastases of Thyroid Carcinoma with Fluorine-18 Fluorodeoxyglucose. *Journal of Nuclear Medicine*. 1987;28(910):910-4.