

## 분화된 갑상선암 환자의 추적

### - Discrepancy between the Postoperative Tumor Marker and Radiologic Evaluation -

서울대학교 의과대학 내과학교실  
박 도 준

#### 서 론

갑상선 분화암(갑상선유두암 및 갑상선여포암을 지칭하며, 앞으로 갑상선암으로 표시)은 다른 암과는 상당히 다른 양상과 경과를 보인다. 즉 비록 악성 종양이기는 하지만 환자가 사망하는 경우는 다른 암에 비해서는 매우 드물며, 전이가 흔히 발견되기는 하지만 전이가 있다고 하더라도 그 예후는 매우 좋다.

이처럼 갑상선암이 좋은 예후를 보이는 데는 몇 가지 이유가 있다. 첫째로 갑상선 암의 생물학적 행태가 다른 암과는 다르기 때문이다. 갑상선암은 그 진행속도가 매우 느리며, 주위 조직 침범이나 전이가 매우 느린 특징을 보인다. 둘째로 갑상선암의 치료에 있어 수술 후  $^{131}\text{I}$  치료가 매우 유용하게 이용된다. 요오드는 sodium iodide transporter라는 특별한 단백질에 의해서만 세포내로 이동하기 때문에, 인체의 거의 대부분의 조직에는 축적이 되지 않는다. 대부분의 갑상선암은 갑상선 세포의 성질을 가지고 있고, 따라서 sodium iodide transporter도 존재하므로, 이에 따라  $^{131}\text{I}$  치료가 가능하다. 즉 선택적으로 갑상선암 세포의 공격이 가능하며, 따라서 적은 부작용으로 효율적인 치료가 가능하다. 세 번째로 갑상선암은 좋은 추적 지표가 있다. 즉 thyroglobulin의 증가여부를 추적함으로써 재발의 가능성을 조기에 알아낼 수 있다.

최근들어 각종 통계자료에 의하면 갑상선암의 발생 빈도가 급격히 증가하고 있다. 2002년도 국립암센터의 통계자료에 의하면 1년 사이에 약 4,800여명의 새로운 갑상선암 환자가 발생한 것으로 되어 있다. 이 자료는 139개 병원의 보고에 근거한 것으로 실제 갑상선암 환자의 발생은 이보다 훨씬 더 많을 것으로 예상된다. 우리 나라에서 약 5,000명의 환자가 매년 발생한다고 가정할 경우, 정기적으로 추적 관찰 대상이 되는 환자의 숫자는 이의 10배인 50,000명에

달하며, 이러한 수치는 1년에 적어도 300명 이상의 환자가 갑상선암으로 사망할 것으로 예상할 수 있다. 또한 사망하지 않더라도 갑상선암이 재발하여 정상적인 사회생활을 영위할 수 없는 환자의 숫자는 훨씬 많을 것으로 추측된다.

일반적으로 갑상선암은 혈청 thyroglobulin과  $^{131}\text{I}$  전신 스캔을 통해 효과적으로 추적하여 조기에 재발을 발견할 수 있다. 그러나 일부 환자의 경우에는 암이 재발되었음에도 불구하고 이러한 검사 결과들이 음성으로 나오는 경우가 있어 추적에 어려움을 겪는 경우가 발생한다. 이처럼 thyroglobulin과  $^{131}\text{I}$  전신 스캔으로 적절히 갑상선암 환자의 추적이 불가능한 경우에 어떻게 재발을 발견하여 치료할 수 있는지는 갑상선암 환자의 치료에 매우 중요한 과제이다.

#### Thyroglobulin 측정

현재 thyroglobulin의 측정은 갑상선암, 특히 갑상선전절제술 시행 후, 또 방사성요오드 치료후의 추적 관찰에 매우 유용하게 이용되고 있다. Thyroglobulin은 정상 갑상선 세포나 갑상선 종양 세포에서 생산되므로 만일 수술과 방사성요오드 치료로 정상 갑상선 조직과 갑상선 종양을 완전히 제거한 후라면 측정되지 않아야 한다. 따라서 thyroglobulin은 갑상선 분화암의 추적에 매우 유용한 tumor marker로 인정되어 왔다. 치료 후에도 혈중에서 thyroglobulin이 측정된다는 것은 체내에 thyroglobulin을 만들어낼 수 있는 조직, 즉 갑상선 종양이 계속 존재하고 있음을 시사한다.

갑상선암의 경우 원래의 암 조직이나 전이된 암에서 모두 많은 양의 thyroglobulin을 생산한다. 갑상선 조직 1gm에서는 약 혈청 농도로 환산할 때 약 1ng/ml의 thyroglobulin을 분비하며, TSH가 억제되어 있는 경우에는 약 0.5ng/ml의 thyroglobulin이 분비된다. 따라서 이론적으로는 정상 갑상선 조직과 갑상선 암이 모두 제거되면 thyroglobulin은 1 ng/mL 이하, 즉 측정되지 않아야 한다.

Thyroglobulin의 분비에 영향을 미치는 다른 요소는 혈청 TSH의 농도이다. TSH 자극에 의해 thyroglobulin의 생산 및 분비가 증가하기 때문에 갑상선호르몬제의 복용에 의해 TSH가 억제되어 있는 경우에는 thyroglobulin이 측정되지 않을 수 있다. 따라서 thyroglobulin치를 정확히 측정하기 위해서는 갑상선호르몬제를 4주간 중단한 후 측정하거나 최근 국내에 도입되어 사용하기 시작한 recombinant human TSH(rhTSH)를 사용할 경우에는 주사한 뒤 48~72 시간 후에 측정하여야만 정확한 평가가 가능하다.

이외에도 thyroglobulin 측정에 영향을 주는 여러 가지 변수가 있을 수 있다. 이 중 가장 문제가 되는 것은 thyroglobulin에 대한 항체(anti-thyroglobulin antibody, TgAb)이다. TgAb는 thyroglobulin 농도 측정에 다양한 영향을 미친다. RIA (radioimmunoassay) 경우에는 thyroglobulin이 실제보다 많은 것처럼 재어 지지만 경우에 따라서는 실제보다 적게 측정되기도 한다. 보다 많이 이용되고 있는 IMA (immunometric assay)의 경우에는 실제 양보다 적게 측정되는 경우가 많다. 따라서 환자의 혈청에 TgAb가 존재할 경우 정확한 thyroglobulin의 양을 측정하기 어렵고, 따라서 환자 추적 관찰에 혼란을 초래할 수 있다.

## Thyroglobulin 측정과 Imaging Study 불일치의 원인

### 1) Thyroglobulin(-), <sup>131</sup>I scan(+)<sup>1</sup>의 원인

갑상선전절제술을 시행하고 <sup>131</sup>I로 갑상선 제거술을 시행하면 대부분의 경우 thyroglobulin 결과와 scan의 결과는 일치한다. 즉 thyroglobulin이 높게 측정될 경우에는 scan상 아직도 남아있는 갑상선 조직이나 종양 조직이 관찰되거나 전이된 종양이 발견되고, 아니면 양쪽 검사 다 음성으로 나온다. 그러나 간혹 thyroglobulin은 측정되지 않는데 <sup>131</sup>I 스캔에서는 병변이 발견되는 수가 있다. 이러한 경우는 대개 다음의 몇 가지 원인을 생각할 수 있다.

#### 1) Thyroglobulin이 생산, 분비되거나 측정 방법에 문제가 있는 경우

Tg Ab가 있는 경우에는 대부분의 검사실에서 많이 이용하는 IRMA 법으로 측정하면 thyroglobulin이 낮게 측정된다. 이는 thyroglobulin에 대한 항체를 이용하여 측정을 하기 때문에 환자 혈청 내에 존재하는 thyroglobulin에 대한 항체가 측정 키트에서 사용하는 항체와 서로 경합을 하기 때문이다. 이러한 문제를 줄이기 위한 키트가 개발되고는 있지만 아직 완전히 항체 효과를 없앨 수 있는 키트는 없는 상

태이다.

또 thyroglobulin이 비정상적으로 많이 생산, 분비되는 일부 갑상선암의 경우에는 'hook effect'에 의해 낮게 측정될 수 있다. 이 경우 혈청을 단계적으로 희석해서 다시 측정할 경우에는 thyroglobulin이 높게 측정된다.

#### 2) 갑상선암 세포가 thyroglobulin의 생산, 분비가 적으나 요오드는 흡수하는 경우

갑상선암 세포의 thyroglobulin 생산 능력과 요오드 섭취 능력은 전혀 별개이며, thyroglobulin 생산 능력과 갑상선암의 분화 정도도 비례하지 않는다. 따라서 thyroglobulin의 증가 없이도 갑상선암 세포는 요오드 섭취를 할 수 있다.

#### 3) rhTSH 사용시 thyroglobulin 측정 시기가 적절치 않을 때

갑상선호르몬 복용으로 TSH가 억제되어 있는 환자의 경우, 적은 병소가 남아있을 때에는 thyroglobulin은 측정되지 않는다. 따라서 이러한 환자에서는 갑상선호르몬 복용을 4주 정도 중지하여 TSH가 증가된 후에 thyroglobulin을 측정해야 한다. 그러나 이러한 방법은 심한 갑상선기능저하증을 유발하기 때문에 환자 입장에서는 매우 불편하고 힘이 든다. 따라서 최근에 고가이기는 하지만 rhTSH를 주사한 후 thyroglobulin을 측정하는 방법이 도입되었다. 그러나 이 경우 rhTSH에 의해 thyroglobulin의 생산이 자극되는 데에는 시간이 걸리기 때문에 rhTSH를 주사한 후 48~72 시간이지난 후 측정할 thyroglobulin 치가 신뢰할 수 있는 측정치이며, 이보다 먼저 측정할 경우 실제보다 낮게 측정될 가능성이 많다. 따라서 rhTSH를 사용하는 경우 주사를 맞은 시점과 thyroglobulin 측정을 위해 채혈한 시점을 정확히 알 필요가 있다.

#### 4) 흉선에 요오드가 섭취되는 경우

정상적으로 thymus에 요오드 섭취가 되지 않으며, 갑상선암의 경우 소아에는 드물기 때문에 thymus의 요오드 섭취는 거의 문제가 되지 않는다. 그러나 드물게 성인에서 thymus에 요오드 섭취가 일어나 중격동 전이와 혼동하게 되는 경우가 있을 수 있다. 이 경우 대부분 CT 등에 의해 <sup>131</sup>I 스캔에서 전이로 의심되었던 부위에서 thymus가 발견되므로 큰 혼란이 없으나 가끔 CT 소견이 애매할 경우에는 전이가 있는 것으로 판정될 수 있다.

### 2. Thyroglobulin(+), <sup>131</sup>I scan(-)<sup>1</sup>의 원인

#### 1) 작은 전이 병소가 미만성으로 있어 <sup>131</sup>I 스캔에 나타나지 않는 경우

상당수의 환자 경우에 해당될 것으로 보이며, 이러한 이

유 때문에 thyroglobulin이  $^{131}\text{I}$  스캔에 비해 더 민감한 추적 방법으로 인정받고 있다. 실제로  $^{131}\text{I}$  스캔을 시행한 때의 용량도 상당히 영향을 받아 통상적으로 시행하는 2~5 mCi의  $^{131}\text{I}$ 을 이용한 스캔에서는 발견되지 않지만 보다 고용량의  $^{131}\text{I}$ (30 mCi 이상)을 사용할 경우에는 병변이 발견되기도 한다.

### 2) 암조직이 thyroglobulin은 생산하지만 요오드 섭취능은 없는 경우

Thyroglobulin은 생산하지 않지만 요오드 섭취능이 있는 갑상선암의 경우와 반대 상황이라고 할 수 있다.

### 3) 혈청 TSH의 충분한 상승없이 $^{131}\text{I}$ 스캔을 시행한 경우

$^{131}\text{I}$  스캔을 시행하려면 TSH가 30uIU/ml 이상으로 상승한 상태에서 시행하여야 한다. 그러나 환자가 적절히 갑상선호르몬 복용을 중단하지 않거나  $^{131}\text{I}$  스캔을 적절한 시기에 시행하지 못할 경우 TSH치가 충분히 상승하지 않은 상태에서 촬영을 하게 되고, 이 경우에는 실제 병변이 있어도 발견되지 않을 수 있다.

### 4) $^{131}\text{I}$ 스캔 촬영 전에 요오드를 포함한 조영제나 요오드를 투여한 경우

다른 이유로 인해  $^{131}\text{I}$  스캔 촬영 전에 요오드를 포함한 조영제를 사용하여 CT 촬영이나 위장관 촬영등을 시행하거나 amiodarone과 같은 부정맥 치료제를 사용하는 환자의 경우에는  $^{131}\text{I}$  스캔에서는 병변이 없는 것으로 나오게 된다. 따라서 미리 이에 대한 정보를 가지고 대비하지 않으면 결과 해석에 혼동을 초래할 수 있다. 또한 우리나라 사람들의 특성상 각종 건강보조식품을 많이 먹게 되는데, 이러한 건강보조식품 중에 해조류를 포함한 것들이 많아,  $^{131}\text{I}$  스캔 촬영에 영향을 줄 수 있다.

## Thyroglobulin 측정과 Imaging Study가 일치하지 않는 환자의 추적 및 치료

### 1. Thyroglobulin(-), $^{131}\text{I}$ scan(+) 환자의 경우

이러한 환자의 경우에는 우선 앞서 기술한 측정시 오류를 초래할 수 있는 원인이 있는지를 확인하여야 한다. Thyroglobulin 생산 여부에 관계없이 갑상선암 조직에  $^{131}\text{I}$ 의 섭취가 있다는 사실은 남아있는 갑상선암 조직이  $^{131}\text{I}$ 에 의해 파괴될 수 있음을 시사하기 때문에 이러한 환자의 경우는  $^{131}\text{I}$ 을 이용한 치료가 가능하다. 만일 남아있거나 전이된 병소의 크기가 큰 경우에는  $^{131}\text{I}$  치료로 완전 제거가 불가능하기 때문에 수술적 치료가 필요하다. 따라서  $^{131}\text{I}$  스캔에서 병변

이 나타난 부위에 대해 CT 촬영 등을 통하여 크기가 큰 병소가 있는지를 확인하고, 크기가 크며 수술적으로 제거가 가능한 경우에는 수술을 시행하는 것을 고려한다.  $^{131}\text{I}$  스캔에서 병소가 있는 부위에 방사선학적 검사상 나타나는 병변이 없다면 통상적인  $^{131}\text{I}$  치료를 지속하여 치료후 스캔에서 병변이 완전히 없어질 때까지 치료한다.

결론적으로 이러한 환자의 경우에는 암 조직의 위치가 확인될 수 있기 때문에 병소가 큰 경우에는 수술로 제거하면 되고 작은 경우에도 암세포가  $^{131}\text{I}$ 을 흡수하기 때문에  $^{131}\text{I}$  치료가 가능하므로 추적, 치료에 큰 문제가 되지 않는다.

### 2. Thyroglobulin(+), $^{131}\text{I}$ scan(-)의 경우

Thyroglobulin(+),  $^{131}\text{I}$  scan(-)의 경우는 갑상선암의 추적관찰시 문제가 되는 환자의 대부분을 차지한다. 이러한 환자에서 우선적으로는  $^{131}\text{I}$  스캔이 정말로 음성인지를 확인해야 한다. 따라서 위에 기술했던 위음성을 초래할 수 있는 여러 가지 원인들이 충분히 배제되었는지를 먼저 확인해야 한다.

일단  $^{131}\text{I}$  스캔이 위음성이 아닌 것이 확인되면 해결해야 할 첫 번째 문제는 병소의 위치 확인이다. 이러한 병소의 위치를 확인하기 위한 방법으로 최근 많이 사용되는 방법은 초음파 검사, MRI 및 PET 스캔이다.

대부분의 갑상선암의 재발은 목 부위에서 일어나기 때문에 목 부위의 초음파 검사와 목 부위 및 중격동 부위의 CT나 MRI 검사는 갑상선암의 병소를 찾는 데 유용하게 이용된다. 초음파 검사는 숙련된 방사선과 의사의 경우 재발의 발견율이 매우 높으며, 또한 의심되는 임파절의 세침흡입검사를 같이 시행할 수 있으므로 간편하면서도 진단의 정확도가 높은 검사이다. 그러나 비특이적인 임파절 종대 등이 관찰될 경우에는 정확한 재발 여부 판정이 쉽지 않을 수 있다. 목 부위와 중격동 부위의 CT는 흔히 이용되는 방법이기도 하나 조영제를 사용하지 않는 경우에는 MRI보다 재발의 발견율이 낮아 영국 갑상선학회에서는 MRI를 먼저 시행하도록 권장하고 있다. 이상의 검사에서 이상이 발견되지 않으면 폐 전이를 확인하여야 하고, 이에는 CT 촬영이 가장 효과적인 것으로 보고되고 있다. 만일 폐 전이가 발견되지 않으면 뼈 전이를 확인하기 위해 뼈스캔을 시행한다.

이상의 검사에서도 이상이 발견되지 않았으나 thyroglobulin이 계속 높은 경우에 이용될 수 있는 검사로 유용한 것이 FDG(18F-fluorodeoxyglucose)-PET 스캔이다. FDG는 대사율이 빠른 세포에 흡수가 잘되기 때문에 갑상선암 중에서도 비교적 진행이 빠르고, 분화도가 낮은 암의 경우에 더 잘 흡수되고, 이러한 암의 경우 FDG-PET 스캔에 의해 더 잘 발견된다. 분화가 좋은 갑상선암의 경우는 대부분 요오

드 섭취능을 가지고 있어 <sup>131</sup>I 스캔에서 발견이 되므로 FDG-PET 스캔은 <sup>131</sup>I 스캔에서 발견되지 않은 병소를 찾아내는데 유리하다. 실제로 갑상선암의 병변을 발견하는데 있어 <sup>131</sup>I 스캔과 FDG-PET 스캔은 서로 역의 상관관계를 보이므로 상호보완적으로 이용할 수 있다.

이상의 모든 검사에서도 음성으로 나와 병변의 위치가 확인되지 않는 환자의 치료 방침에 대해서는 논란이 많다. 우선 치료 용량의 <sup>131</sup>I, 즉 100mCi 이상의 용량을 사용하는 방법이 있다. 이러한 방법을 선호하는 근거로는 다음과 같은 두가지 주장이 유력하다. 1) Thyroglobulin은 갑상선 세포나 갑상선 종양세포에서 생산되므로 thyroglobulin이 측정된다는 것은 종양 세포가 제거되지 않고 남아있다는 것을 의미한다. 종양 세포에 따라 iodine의 uptake가 많이 되지 않는 경우가 있으므로 고용량의 <sup>131</sup>I을 사용할 경우에는 저용량에서 보이지 않던 종양이 충분히 보일 수도 있어 진단적 가치와 더불어 치료의 효과가 충분히 있다. 2) 종양 세포가 iodine을 제대로 uptake하지 않아 치료 효과는 충분치 않더라도 종양이 남아있는 부위를 확인할 수만 있으면 수술 등의 방법으로 종양을 제거할 수 있기 때문에 진단 목적만으로도 고용량의 <sup>131</sup>I 투여는 필요하다.

그러나 McDougall은 이러한 환자에서 고용량의 <sup>131</sup>I 치료의 효용에 대하여 의문을 제기하였다. 그 이유로 다음과 같은 근거를 제시하였다. 1) Thyroglobulin이 증가되어 환자가 사망하는 것이 아니라 종양이 재발되어 환자가 사망하는 것이고, 결국 환자가 사망할 정도의 커다란 종양 조직은 <sup>131</sup>I을 사용하지 않더라도 발견하는데 큰 어려움이 없다. 2) 만일 고용량의 <sup>131</sup>I을 사용한다면 과연 얼마만큼의 용량을 사용할 지에 대해 확정된 견해가 없다. 3) 고용량의 <sup>131</sup>I으로 치료한 후 치료 효과의 판정을 위하여 다시 고용량의 <sup>131</sup>I을 사용하여야만 할 것인가? 4) <sup>131</sup>I 치료가 안전하다고는 하지만 대부분의 연구 결과는 나이가 많은 환자에서 시행된 것이고, 만일 임상적으로 암의 재발이나 전이의 증거가 없는 젊은 환자에서 고용량의 <sup>131</sup>I을 계속해서 사용할 경우 과연 안전한 지에 대해서는 의문이다. 5) Thyroglobulin 수치를 조금 낮추는 것이 환자의 예후와 관계가 있는가? 6) 반복되는 치료에 의해서도 thyroglobulin 수치가 완전히 떨어지지 않을 때에는 치료의 종료를 어떤 기준에 맞추어야 할 것인가? 7) 고용량의 <sup>131</sup>I을 사용하였다 하더라도 치료에 충분한 방사선이 종양 조직에 조사되었다고 할 수 없다.

이와 같은 상반된 의견이 존재하는 상황이므로, 비록 전체 환자에서 차지하는 비율이 많지 않더라도 이러한 환자에서의 고용량의 <sup>131</sup>I 치료 여부를 결정하는 것은 간단한 일이 아니며, 향후 이에 대한 연구 결과가 나오기까지는 환자를

진료하는 의사 개인의 판단과 결정에 의존할 수밖에 없을 것이다. 따라서 고위험군 환자의 경우에는 고용량의 <sup>131</sup>I 치료를 시행할 수 있겠고, 중 내지는 저위험군 환자의 경우에는 thyroglobulin 치의 변화를 보면서 치료 여부를 결정하는 것도 방법이라고 할 수 있다.

## 새로운 진단 기법의 도입 가능성

### 1. 갑상선암 특이 단백질의 mRNA 측정법

Thyroglobulin 측정은 매우 민감한 검사이기는 하지만 아직도 민감도를 향상할 여지가 많이 있다. Thyroglobulin이 측정되지 않는 환자의 상당수에서 혈액을 채취하여 mRNA를 뽑아 RT-PCR을 시행할 경우 thyroglobulin mRNA가 측정된다. 또한 sodium iodide symporter와 thyroid peroxidase 등의 mRNA도 혈액에서 측정이 가능하다. 따라서 이러한 방법들을 조합할 경우 현재의 혈청 thyroglobulin 측정정보보다 훨씬 정확하고 민감도가 높은 갑상선암 특이 단백질의 측정이 가능하며, 이의 임상적 적용을 위하여 많은 연구가 진행되고 있다.

### 2. 갑상선세침흡인검사의 분자생물학적 분석

재발이 의심되는 임파절에서의 갑상선세침흡인검사는 재발의 확인을 위하여 꼭 필요하나 암세포의 임파절 전이가 임파절의 부분적으로만 있는 경우나 세포의 흡입인 충분치 못한 경우 확인을 하기 어려운 경우가 많다. 최근 이러한 갑상선세침흡인 샘플에서 직접 thyroglobulin을 측정하거나 mRNA를 뽑아 갑상선암에서 흔히 발견되는 B-raf나 RAS의 돌연변이, RET/PTC 존재 여부를 분석하여 진단에 이용하려는 시도가 있고, 일부는 실제 임상에서 이용이 되고 있다.

### 3. 다른 영상학적 검사법

현재 FDG-PET 스캔 이외에 <sup>99m</sup>Tc-MIBI, <sup>99m</sup>Tc-terafosmin, <sup>99m</sup>Tc-HMDP, <sup>201</sup>Thalium 스캔 등이 진단에 이용되고 있으나 아직까지의 보고에 의하면 FDG-PET 스캔에 비해서 민감도나 특이도가 낮은 것으로 보고되고 있다. 그러나 새로운 방사성동위원소의 개발등에 의해 현재의 방법보다 더 향상된 검사법의 도입이 가능하다.

## References

- 1) 조보연: 임상갑상선학. Pp.298-329, 고려의학, 2001(개정판)을 [www.thyroid.org](http://www.thyroid.org)에서 볼 수 있습니다.)
- 2) Braverman L, Utiger R: *The Thyroid*. 9th ed. pp889-966, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005
- 3) Falk S: *Thyroid disease: endocrinology, surgery, nuclear medi-*

- cine, and radiotherapy. 2nd ed. pp 495-564, Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1997*
- 4) Aiello D, Manni A: *Thyroglobulin measurement vs iodine 131 total body scan for follow-up of well differentiated thyroid cancer. Arch Intern Med. 1990;150:437-439*
  - 5) Rongo G, Fiorentino A, Pasiero E, Signore A, Todino V, Tummarello MA, Filesi M, Baschieri I: *Can iodine-131 whole body scan be replaced by thyroglobulin measurement in the post-operative surgical follow-up of differentiated thyroid carcinoma? J Nucl Med. 1990;31:1766-1771*
  - 6) Lindegaard MW, Paus E, Hoie J, Kullman G, Stenwig AE: *Thyroglobulin radioimmunoassay and <sup>131</sup>I scintigraphy in patients with differentiated thyroid carcinoma. Acta Chir Scand. 1988; 154:141-145*
  - 7) Ruter A, Smeds S, Lennquist S: *Value of serum thyroglobulin measurement in patients operating on for well differentiated thyroid carcinoma. Eur J Surg. 1998;164:665-671*
  - 8) Schlumberger M, Mancusi F, Baudin E, Pacini F: *<sup>131</sup>I therapy for elevated thyroglobulin levels. Thyroid. 1997;7:273-276*
  - 9) McDougall IR: *<sup>131</sup>I treatment of <sup>131</sup>I negative whole body scan, and positive thyroglobulin in differentiated thyroid carcinoma: what is being treated? Thyroid. 1997;7:669-72*
  - 10) Ringel M, Ladenson P: *Controversies in the follow-up and management of well-differentiated thyroid cancer. Endocrine-Related Cancer. 2004;11:97-116*
  - 11) Pacini F: *Follow-up of differentiated thyroid cancer. Eur J Nucl Med. 2002;29 (S2):S492-S496*
  - 12) Mansi L, Moncayo R, Cuccurullo V, Dottorini M, Rambaldi P: *Nuclear medicine in diagnosis, staging, and follow-up of thyroid cancer. Q J Nucl Med Mol Imaging. 2004;48:92-95*
  - 13) Chung JK, Park YJ, Kim TY, So Y, Kim SK, Park DJ, Lee DS, Lee MC, Cho BY: *Clinical significance of elevated level of serum anti-thyroglobulin antibody in patients with differentiated thyroid cancer after thyroid ablation. Clin Endocrinol. 2002;57:215-221*
  - 14) Karam M, Feustel P, Postal E, Cheema A, Goldfarb C: *Successful thyroid tissue ablation as defined by a negative whole-body scan or an undetectable thyroglobulin: a comparative study. Nucl Med. 2005;26:331-336*
  - 15) British Thyroid Association and Royal College of Physicians: *Guidelines for the management of thyroid cancer in adults. London, 2002*