

유두상 갑상선암의 수술후 재발예측인자로서 혈청 Thyroid Peroxidase의 의의*

연세대학교 의과대학 외과학교실
장항석 · 나재웅 · 정웅윤 · 박정수

= Abstract =

The Significance of Serum Thyroid Peroxidase as a New Tumor Marker in Papillary Thyroid Carcinoma after Thyroidectomy

Hang Seok Chang, M.D., Jae Wung Na, M.D.,
Woong Youn Chung, M.D., Cheong Soo Park, M.D.

Department of Surgery, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background : Total thyroidectomy and postoperative radiiodine ablation therapy in differentiated thyroid carcinomas enhance the reliability of serum thyroglobulin(Tg) levels and radioiodine scan in detecting recurrence or distant metastasis. There have been, however, some limitations in using these methods under certain conditions. Recently, several reports have indicated that thyroid peroxidase(TPO) could be used as an alternative tumor marker. We aimed to estimate the significance of serum TPO levels in differentiated thyroid carcinoma.

Materials and Methods : Forty-eight patients who had undergone total thyroidectomy due to papillary thyroid carcinomas and who had been followed-up for at least 3 years were classified into two groups : 27 patients without any evidence of recurrence in group 1; and 20 patients with recurrence or distant metastasis in group 2. All patients were examined by radioiodine scans. Serum Tg, TSH, antithyroglobulin antibody, and TPO were measured and the relationships were statistically analyzed. The sensitivity and specificity of ¹³¹I scan, serum Tg, and serum TPO were evaluated.

Results : Serum Tg levels were 3.81 ± 5.16 ng/mL in group 1 and 147.02 ± 193.75 ng/mL in group 2. Only 2 patients in group 1 showed Tg levels exceeding 10ng/mL. In contrast, 4 patients in group 2 were under 10ng/mL. Serum antithyroglobulin antibody and TSH levels showed no statistical difference between the two groups. In group 1, 16 patients showed negative serum TPO results, and 4 patients in group 2 showed negative results. There was no correlation among serum Tg levels, antithyroglobulin antibody titers, and serum TPO levels in each group. In group 2, 4 patients with negative serum Tg levels showed positive TPO results and positive whole body scans. Two cases with false negative ¹³¹I scans showed positive serum TPO and Tg results. In 4 cases showing false negative serum TPO levels, serum Tg levels and ¹³¹I scans were positive.

Conclusion : Serum Tg levels, radioiodine scans, and serum TPO levels can be clinically used as complementary methods in the diagnosis of recurrent or metastatic thyroid carcinomas. Serum TPO levels may be helpful when other methods fail to detect recurrences or distant metastasis in highly suspected patients.

KEY WORDS : Papillary thyroid carcinoma · Thyroid peroxidase · Tumor marker.

* 본 논문은 연세대학교 의과대학 연구위원회의 연구비 보조로 이루어졌음.

교신저자 : 장항석, 120-752 서울 서대문구 신촌동 134 연세대학교 의과대학 외과학교실

전화 : (02) 361-5540 · 전송 : (02) 313-8289

E-mail : YSURG@YUMC.yonsei.ac.kr

서 론

유두상 갑상선암의 수술에서 치료 범위에 대한 일치된 견해가 없는 상태이지만¹²⁾, 갑상선 전절제술 또는 아전절제술과 수술후 방사선 요오드 소작요법을 이용하여 잔존 갑상선 조직을 없앤 경우 재발 또는 전이성 갑상선암에 대한 혈청 타이로글로부린(thyroglobulin : Tg)과 방사성 요오드 전신주사 검사(radioiodine whole body scan)의 민감도를 향상시키는 것으로 알려져 있다³⁾. 현재까지 혈청 Tg의 측정은 갑상선 전절제를 시행 받은 환자의 추적관찰에 매우 신빙성 있는 것으로 알려져 있다^{4,5)}. 그러나 분화도가 나쁜 세포의 재발이나 원격 전이의 경우 Tg가 측정되지 않는 경우도 있고, 항갑상선 항체(antithyroglobulin antibody)가 존재하는 경우, Tg 측정 자체의 오차가 유발되는 등 재발 예측인자로서 한계가 있음이 잘 알려져 있어서^{6,8)}, 좀 더 예민하고 정확한 종양표식인자의 필요성이 요구되는 상태이다.

갑상선 peroxidase(TPO)는 glycosylated hemoprotein으로 갑상선세포의 세포막에 결합되어 있으며 갑상선 호르몬의 생합성에 관여하고 신생갑상선조직에 항상 존재하지만 악성 갑상선세포에도 가끔 낮은 수치로 관찰되는 것으로 알려져 있다^{9,10)}. 최근에 혈청 TPO의 측정이 정교한 방법을 통해 이루어지기 시작하였으나 자가면역성 갑상선 질환이나 갑상선암등 여러 가지 갑상선 질환에서 혈청 TPO의 측정에 대한 논란이 있는 실정이다¹¹⁻¹⁴⁾. 혈중 TPO의 의미에 대해서 1995년 Schimming등¹⁵⁾, 1997년 Franke등¹³⁾에 의해 종양표식인자로서의 효용 가능성이 보고되었으나, 혈중 TPO 농도와 혈청 Tg의 연관성, 항갑상선 항체와 갑상선자극호르몬(thyrotropin : TSH)등과의 연관성에 대한 분석은 보고된 바 없어 혈청 TPO 농도가 갖는 정확한 의미는 아직 잘 알려지지 않은 실정이다. 본 연구는 분화 갑상선암에서 종양표식인자로서 혈청 TPO 농도의 의미 및 TPO 농도와 갑상선암에서 주로 이용되는 혈청 Tg 농도, TSH, 갑상선호르몬 농도, 항갑상선항체 등과의 상관관계를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

1986년부터 1997년까지 유두상 갑상선암으로 갑상선 전절제술을 시행받고 최소한 3년 이상 추적 관찰된 환자들 중 47명을 대상으로 하였으며(최단 3년, 최장 11년 8개월, 평균 추적기간 5년 1개월), 성별분포는 남자가 9례, 여자가 38례였다. 대상환자의 연령분포는 26세에서 76세까지로 평

균 50.49세였다. 대상환자는 두 군으로 구별하여 제 1군은 임상적 소견과 방사선학적 검사를 통해 재발의 증거가 없는 환자, 제 2군은 방사선학적 검사 및 병리학적으로 명백한 재발 및 원격전이가 있는 환자를 대상으로 하였다. 제 1군에는 4명의 남자, 23명의 여자가 있었고 제 2군에는 6명의 남자, 14명의 여자가 있었으며 환자의 임상 및 병리학적 특성은 Table 1에 요약된 바와 같다.

2. 방사성 요오드 전신 주사 검사(¹³¹I whole body scan)

환자는 재발 및 원격전이를 확인하기 위해 5 mCi 용량의 방사성 요오드 전신주사를 시행하였다.

3. 갑상선 호르몬과 항갑상선 항체 측정

혈청 유리 티록신(fT4)는 경쟁적 방사선면역측정법(radioimmunoassay)으로 측정하였다(정상범위 : 0.73~1.95ng/dL). TSH, Tg, 항갑상선 항체는 immunoradiometric assay를 이용하여 측정하였다(TSH 최하측정치 : 0.015 μ U/mL, Tg 측정범위 : 1.5~500ng/mL).

4. TPO 측정

혈청에서 TPO에 대한 자가항체는 Enzyme linked immunosorbent assay(ImmulinTM, IMMCO[®] Dignost-

Table 1. Clinicopathologic characteristics of the patients

	Group 1	Group 2	Total
Number	27	20	47
Age	43.56 \pm 11.14	59.85 \pm 10.77	50.49 \pm 13.58
Sex(M : F)	4 : 23	6 : 14	10 : 37
Initial treatment			
Total with CCND	12	8	20
Total with RND	15	12	27
Adjuvant therapy			
¹³¹ I therapy			
30 - 60mCi	21	4	25
70 - 100mCi	5	5	10
150 - 200mCi	1	8	9
External radiation	0	3	3
Pathologic features			
Intrathyroidal	4	2	6
Capsular invasion	13	3	16
Locally advance	10	15	25
Central node mets.	24	16	40
Lateral node mets.	12	11	23
Distant metastasis	0	3	3

Total with CCND : Total thyroidectomy and central neck node dissection

Total with RND : Total thyroidectomy and radical neck dissection

Intrathyroidal : Cancer confined to thyroid capsule

Capsular invasion : Cancer invaded to thyroid capsule

Locally advance : Cancer invaded to adjacent structures

Mets. : Metastasis

Distant metastasis : Distant metastasis showed initially

ics, Inc. Buffalo, NY)를 이용하여 정성측정을 하였다. 20 IU/mL을 초과하는 항TPO 농도를 혈청 TPO에 대한 양성으로 판정하였다.

5. 자료분석

두 군 사이에서 Tg, 항갑상선 항체, TSH와 TPO의 상관관계는 t-test와 chi-square test를 사용하여 통계 분석하였고, 전체 환자에서 혈청 TPO와 Tg, TSH, 항갑상선 항체 사이의 연관관계를 선형 회귀분석(linear regression test)을 이용하여 분석하였다. 유두상 갑상선암의 재발 및 원격전이의 발견에 있어 방사성 요오드 전신주사 검사, 혈청 Tg 및 혈청 TPO의 민감도 및 특이도가 평가되었다.

결 과

제 1군의 모든 환자는 재발 및 원격전이에 대해 임상적 소견 및 방사선학적 검사에서 재발 및 전이의 증거는 찾을 수 없었다. 제 2군의 모든 환자는 재발 및 원격전이를 보였으며 국소 재발은 12명의 환자에서 있었고 7명에서 갑상선

Table 2. Results of serum Tg, antithyroglobulin antibody, TSH, TPO levels, and ¹³¹I scans

	Group 1	Group 2	p-value
Serum Tg	3.81 ± 5.16	147.02 ± 193.75	0.006
Antithyroglobulin Ab	214.33 ± 789.75	7.32 ± 10.38	0.249
Serum TSH	0.48 ± 1.46	5.40 ± 16.70	0.133
Serum TPO			
Positive	2	16	
Negative	25	4	0.000
¹³¹ I scans			
Positive	0	18	
Negative	27	2	0.000

Tg : Thyroglobulin

Ab : Antibody

수술부위에 국소 재발을 보였으며(Fig. 1), 5명에서 외측 경부에 임파절 전이를 보였다(Fig. 2). 8명의 환자에서 원격 전이를 보였는데 모든 환자에서 폐전이기가 있었고(Fig. 3), 이중 2명에서 폐 및 골전이가 동반되었다.

제 2군중 2명의 환자에서 방사성 요오드 전신주사 검사에 음성 결과를 보였는데, 한 명은 갑상선 수술부위에 국소

Table 3. Sensitivity and specificity of serum Tg, TPO levels, and ¹³¹I scans in detection of recurrence or distant metastasis

	Sensitivity(%)	Specificity(%)
Serum Tg	88.89	86.21
Serum TPO	59.26	80.00
¹³¹ I scan	100.00	93.10

Tg : Thyroglobulin

TPO : Thyroid peroxidase

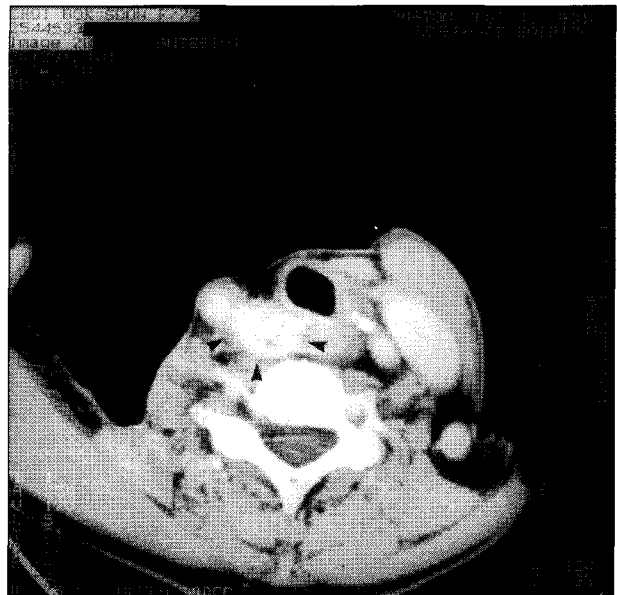


Fig. 1. Recurrence on thyroid bed : Neck CT scan showing a mass lesion compressing and displacing the trachea and esophagus.

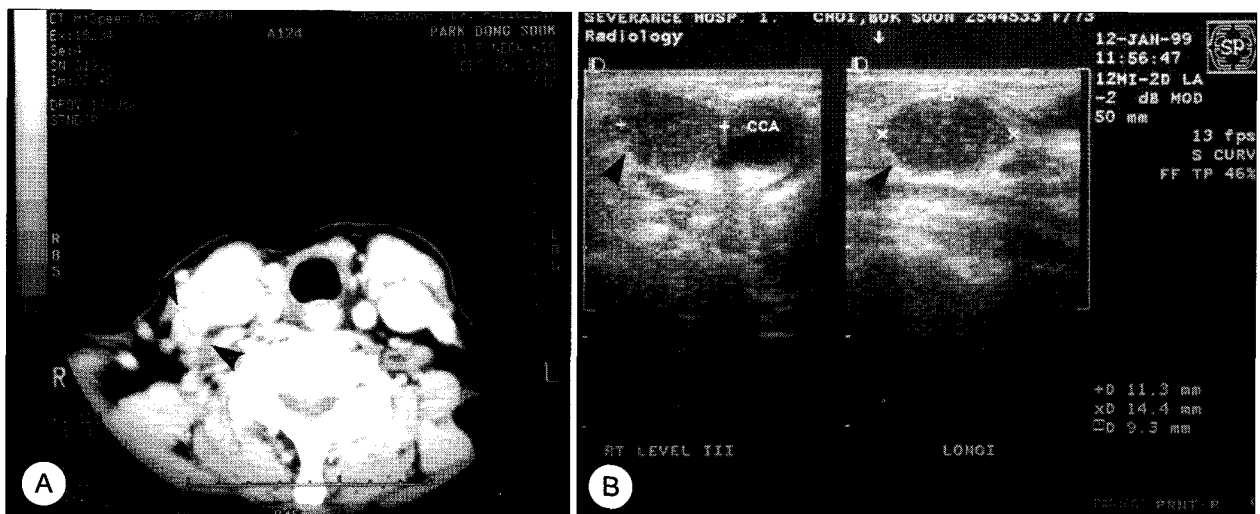


Fig. 2. Nodal metastasis on lateral neck : a) CT scan : There were metastatic nodes on Rt. level IV area, b) Ultrasonographic findings : A metastatic node lateral to right common carotid artery.

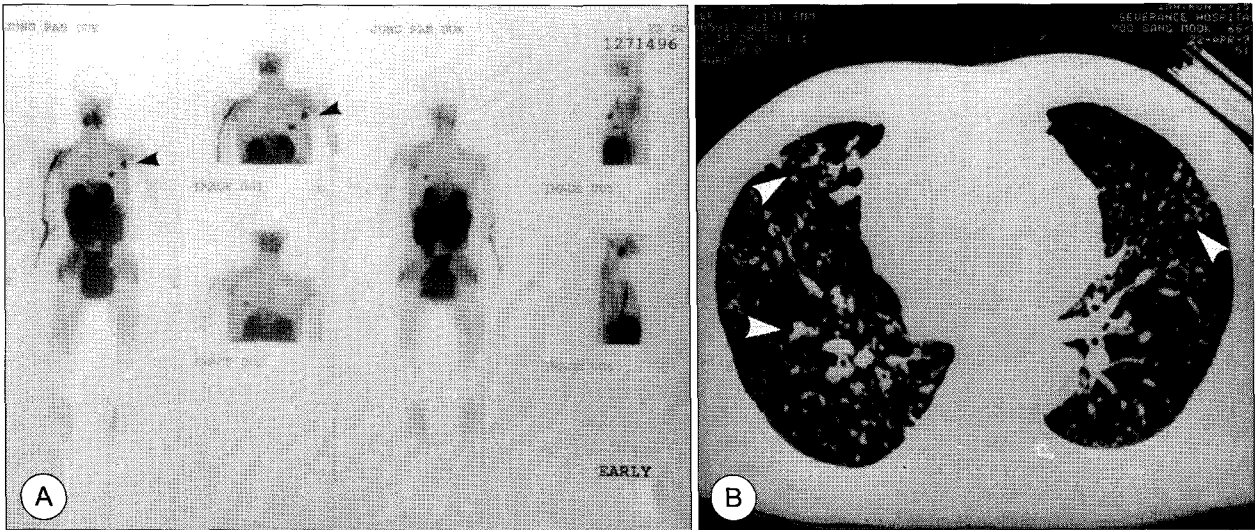


Fig. 3. Distant metastasis : a) Radioiodine scan showing hot uptake on both lung fields, b) Chest PA and CT scan showing multiple hema-togenous metastatic lesions on both lung fields.

재발이 있었고 다른 한 명은 외측 경부 임파절에 전이가 있었다. 제 1군에서 혈청 Tg 농도는 $3.81 \pm 5.16 \text{ ng/mL}$ 이었고 단지 2명의 환자에서 Tg 농도가 10 ng/mL 를 초과하였다. 제 2군에서 혈청 Tg는 $147.02 \pm 193.75 \text{ ng/mL}$ 이었고 4명의 환자에서 Tg 농도가 10 ng/mL 미만이었다. 혈청 항갑상선 항체의 농도는 두 군 사이에 통계학적 차이가 없었다(제 1군 : $214.33 \pm 789.75 \text{ IU/mL}$, 제 2군 : $7.32 \pm 10.38 \text{ IU/mL}$). 제 2군중에서 낮은 수준의 Tg 농도를 갖는 4명에서 항갑상선 항체는 $13.74 \pm 15.33 \text{ IU/mL}$ 이었으며 제 2군의 다른 환자와 통계학적인 차이는 없었다. 혈중 TSH 농도는 두 군 사이에 유의한 차이를 보이지 않았다(제 1군 : $0.48 \pm 1/46 \mu\text{IU/mL}$, 제 2군 : $5.40 \pm 16.70 \mu\text{IU/mL}$). 제 1군 27명의 환자 중 16명은 혈청 TPO에 대해 음성 결과를 보였으나 제 2군 20명의 환자 중 4명에서 음성결과를 보였다. 혈청 Tg, 혈청 TPO, 방사선 요오드 전신주사 검사에서 두 군 사이에 통계학적으로 유의한 차이를 보였다(Table 2). 방사선 요오드 전신 주사 검사가 재발이나 전이암의 발견에 있어 민감도 및 특이도가 가장 높은 것으로 나타났고 혈청 Tg 농도는 민감도, 특이도가 각각 88.89%, 86.21%로 다른 보고들과 유사한 결과를 보였으며, 혈청 TPO의 경우 민감도는 낮으나 특이도는 80.0%로 비교적 높게 나타났다(Table 3). 모든 환자에서 혈청 TPO 농도와 혈청 Tg($p=0.818$), TSH($p=0.232$), 항갑상선 항체($p=0.564$) 사이에는 서로 상관관계를 보이지 않았다.

제 2군에서 음성 Tg 값($<10 \text{ ng/mL}$)을 보였던 4명의 환자에서 양성 TPO 및 방사성 요오드 전신주사에서 양성결과를 보였으며 또한 음성 방사성 요오드 전신주사 검사를 보였던 2명에서 혈청 Tg와 TPO가 양성으로 나타났다. 음성 TPO 수치를 보였던 제 2군 4명에서 양성 혈청 Tg 및

양성 방사성 요오드 전신주사 결과를 보였다.

고 찰

Van Herle등¹⁶⁾이 Tg을 방사선면역측정법으로 측정할 수 있음을 발견한 후 혈청 Tg 측정은 갑상선 전절제술을 받은 환자에서 재발암이나 전이암의 발견에 높은 정확도를 갖는 것으로 알려져 있다⁴⁾⁵⁾. 혈청 Tg 농도는 분화 갑상선암에서 재발 및 원격전이를 예측하는 데 있어 다른 종양표식인자보다 더 가치 있는 것으로 알려져 왔지만 많은 위양성 결과도 보고돼 왔으며¹¹⁾¹⁷⁾, 항체가 존재하는 경우에는 Tg의 측정에 어려움이 있는 것으로 알려져 있다¹⁸⁾. 다양한 갑상선 질환에서 혈청 TPO에 대해 여러 보고가 있으며 분화 갑상선암에서 혈청 TPO 농도는 흔히 상승돼 있는 것으로 보고되어 있다¹⁴⁾¹⁵⁾. 분화 갑상선암에서 혈청 TPO는 갑상선 수술 또는 방사성 요오드 치료 후에 증가되었다가 차후 감소하는 것으로 보고돼 왔으며 이는 수술이나 방사성 동위원소에 의해 갑상선 세포가 파괴되면서 TPO가 혈청으로 유리된 결과로 알려져 있다¹¹⁾¹⁴⁾¹⁹⁾. 따라서 혈청 TPO 검사에서는 이러한 문제를 배제하여야만 정확한 결과를 얻을 수 있을 것이다. 본 연구에서 사용된 모든 혈청은 수술 및 방사성 요오드 치료 후 적어도 3년 후에 획득되었으며 따라서 갑상선세포막 손상에 의한 영향을 최소화하였다. 유두상 갑상선암과 여포상 갑상선암에서 혈청 TPO는 차이가 없으며 TPO 농도와 연령, 잔여 갑상선량, 임상적 분류간에 상관관계가 없는 것으로 여러 문헌에서 보고되었다¹¹⁾¹⁹⁾. 이런 사실에서 혈청 TPO가 분화 갑상선암에서 이상적인 종양 표식인자로서는 사용되기 어려울 것이라는 예상을 하게 된다. 그렇지만 현재 분화 갑상선 암에서 주로 사용되고 있는

Tg와 다르게 혈청 TPO는 혈청 TSH 농도에 영향을 받지 않는 것으로 알려져 있는데¹⁹⁾, 본 연구의 결과에서도 혈청 TPO는 TSH 농도뿐만 아니라 항체의 유무, 또는 혈청 Tg 농도에 영향을 받지 않는 것으로 나타났다. 이러한 결과는 혈청 TPO 측정이 갑상선호르몬 억제요법 또는 높은 항갑상선 항체를 가진 환자에서 혈청 Tg 농도와 더불어 보조적인 역할을 할 수 있음을 시사한다.

음성의 방사성 요오드 전신주사 검사를 보인 제 1군의 대부분의 환자에서 혈청 Tg 농도는 낮게 나타났지만, 위음성 주사 소견을 보인 제 2군의 환자 2명은 혈청 Tg 농도의 상승과 양성 TPO 결과를 보였다. 본 저자들은 Ozata등²⁰⁾이 보고한 것처럼 방사선 동위원소 주사의 위음성 결과들은 낮은 양의 방사성 요오드를 이용한 전신주사 검사로는 감지할 수 없는 소량의 잔여 갑상선 조직 또는 작은 재발 및 원격전이 병소에서 Tg 및 TPO를 생산하고 있기 때문인 것으로 생각하고 있다. 본 연구에서 방사성 요오드 전신주사는 재발과 전이성 갑상선암을 발견하는데 가장 높은 정확도를 보였지만 성공적인 검사를 위해서는 일정기간 동안의 갑상선 호르몬의 제한이 필요한데 비교적 높은 정확도에도 불구하고 이러한 준비과정의 어려움은 개선되어야 할 점으로 지적되고 있다.

제 2군에서 음성 Tg 결과를 보인 4명은 양성 TPO 결과와 양성 방사성 요오드 전신주사 검사를 보였다. 분화 갑상선암의 재발 및 원격전이에서 위음성 혈청 Tg 결과의 원인은 흔히 항갑상선 항체 때문인 것으로 설명돼 왔지만 본 연구에서는 항갑상선 항체의 값은 양성 Tg 농도를 가진 군과 위음성 Tg 결과를 보인 군에서 차이를 보이지 않았다. 혈청 Tg 농도 측정은 갑상선자극 호르몬 억제정도에 영향을 받는 것으로 알려져 있지만 이 뿐만 아니라 재발부위(예: 경부 임파절 재발) 및 재발 갑상선세포의 저분화도 또한 위음성 Tg 결과의 원인으로 생각되고 있다²¹⁾²²⁾. 잘 알려진 바와 같이 혈청 Tg의 근원은 갑상선 여포내 콜로이드(colloid)에서 혈행으로 유리된 것이므로 저분화된 전이성 갑상선암에서 여포를 생성하지 않고 콜로이드가 존재하지 않을 때는 혈청 Tg의 발현은 기대할 수 없을 것으로 생각된다. 그러나 TPO의 경우 갑상선 세포막에 존재하고 Tg와 근원을 달리하고 있으므로 분화도가 나빠진 재발이나 전이암의 경우에서 혈청 Tg가 음성 결과를 보이는 경우에도 혈중에서 측정될 가능성이 있을 것으로 생각된다. 따라서 본 실험에서 나타난 바와 같이 Tg 농도 위음성 결과를 보일 경우에 혈청 TPO 농도가 의의를 가질 수 있을 것으로 생각된다. 위음성 혈청 TPO 결과를 보인 2례에서 Tg 농도 및 방사성 요오드 전신 주사 검사에서 양성을 보였다. 본 연구에서는 혈청 Tg, TPO 농도와 방사성 요오드 전신주사 검사가 상호 보완적인 결과를 나타내었다. 이런 결과들을 종합할 때 재발

또는 원격전이 갑상선암 진단에 있어 혈청 Tg 농도와 더불어, 방사성 요오드 전신주사 검사, 혈청 TPO 검사가 임상적으로 서로 보완적인 방법으로 사용될 수 있음을 시사하고 있다.

결 론

갑상선암의 재발이나 전이의 경우 가장 간편하고 정확도가 높은 검사는 혈청 Tg 농도로 나타났다. 혈청 TPO 수치는 재발 및 전이성 갑상선암 진단에 있어 종양표식인자로서 중요한 역할을 할 수 있을 것으로 생각되며, 혈청 Tg 농도 등 다른 종양표식인자 및 방사성 요오드 전신주사 검사 등과 서로 보완적인 방법으로 사용될 수 있으리라 생각된다. 특히 재발 및 원격 전이 갑상선암이 강력히 의심되는 환자에서 다른 진단 방법이 이를 규명하지 못하는 경우에 많은 도움을 줄 수 것으로 사료된다.

References

- 1) Fujimoto Y, Obara T, Ymashita T : *Papillary thyroid carcinoma : Rationale for hemithyroidectomy and regional node dissection*. In : Clark OH, Duh Q. *Textbook of Endocrine Surgery*. Philadelphia, Pennsylvania : WB Saunders, 1997 : 82-89
- 2) Park CS, Park BW, Min JS : *How to treat papillary carcinoma of thyroid*. *Asian J Surg*. 1994 ; 17(2) : 96-101
- 3) Clark OH : *Papillary thyroid carcinoma : Rationale for total thyroidectomy*. In : Clark OH, Duh Q. *Textbook of Endocrine Surgery*. Philadelphia, Pennsylvania : WB Saunders, 1997 : 90-93
- 4) Bayer MF, McDougall IR : *Differences in radioimmunoassay results for thyroglobulin that effect management of patients with thyroid cancer*. *Clin Chem*. 1984 ; 30 : 81-86
- 5) Baskin HJ : *Effect of postoperative ¹³¹I treatment on thyroglobulin measurement in follow-up of patients with thyroid cancer*. *Thyroid*. 1994 ; 4 : 239-242
- 6) Black EG, Gimlette TMD, Maisey MN, et al : *Serum thyroglobulin in thyroid cancer*. *Lancet*. 1981 ; 2 : 443-445
- 7) Sisson JC : *Thyroid*. In *Early PJ, Sodde DB, eds. Principles and practice of nuclear medicine*. 2nd ed. St Louis : Mosby-Year Book, 1995 : 617-635
- 8) Clark OH, Loelting T : *Management of patients with differentiated thyroid cancer who have positive serum thyroglobulin levels and negative radioiodine scans*. *Thyroid*. 1994 ; 4 : 501
- 9) Fragu P, Nataf BM : *Human thyroid peroxidase activity in benign and malignant thyroid disorders*. *J Clin Endocrinol Metab*. 1977 ; 45 : 1089-1096
- 10) Neary JT, Nakamura C, Davidson B, Soodak M, Vickery AL, Maloof F : *Studies on membrane associated nature of human thyroid peroxidase : A difference in the solubility of the enzyme from benign and malignant thyroid tissues*. *J Clin Endo-*

- crinol Metab.* 1978 ; 46 : 791-798
- 11) Franke WG, Schimming C, Wunerlich G : *Can thyroid peroxidase be used as a complementary tumor marker besides thyroglobulin? Preliminary experience with determination of TPO in differentiated thyroid carcinoma.* *Anticancer Research.* 1997 ; 17 : 2999-3002
 - 12) Premawardhana LDKE, Kiso Y, Phillips DI, Morteo C, Furmaniak J, Rees Smith B : *Is TPO detectable in circulation? Thyroid.* 1993 ; 3 : 225-228
 - 13) Feldt-Rasmussen U, Hoier-Madsen M, Date J, Blichert-Toft M : *Evidence for acute release of thyroid peroxidase during subtotal thyroidectomy.* *Acta Endocrinol(Copenh).* 1991 ; 124 : 661-665
 - 14) Becker W, Weckermann R, Bergmann A, Wolf F : *Measurement of serum TPO in patients with radioiodine therapy of Graves' disease preliminary results.* *Exp Clin Endocrinol.* 1994 ; 102 : 139-144
 - 15) Schimming C, Franke WG, Wunderlich G : *Determination of serum thyroxinperoxidase(TPO) in patients suffering from thyroid carcinoma-preliminary experiences and judgement of the results.* *Eur J Nucl Med.* 1995 ; 22 : 918, abstr.
 - 16) Van Herle, Uller RP, Mathews NL, Brown J : *Radioimmunoassay for measurement of thyroglobulin in human serum.* *J Clin Invest.* 1973 ; 52 : 1320-1327
 - 17) Van Wyngaarden K, McDougall IR : *Is serum thyroglobulin a useful marker for thyroid cancer in patients who have not had ablation of residual thyroid tissue? Thyroid.* 1997 ; 7(3) : 343-346
 - 18) Wilkin TJ, Diaz JL : *Approach to the measurement of TPO in serum.* In : Carayon P, Ruff J, eds *Thyropoxidase and Thyroid Autoimmunity.* London, Colloque INSERM/John Libbey Eurotext, 1990 ; 207 : 169-172
 - 19) Ozata M, Bayhan H, Bingol N, Dunder S, Beyhan Z, Corakci A, Gundogan MA : *Sequential changes in serum thyroid peroxidase following radioiodine therapy of patients with differentiated thyroid carcinoma.* *J Clin Endocrinol Metab.* 1995 ; 80(12) : 3634-3638
 - 20) Ozata M, Suzuki S, Miyamoto T, Liu RT, Fierro-Renoy F, DeGroot LJ : *Serum thyroglobulin in the follow-up of patients with treated differentiated thyroid cancer.* *J Clin Endocrinol Metab.* 1994 ; 79 : 98-105
 - 21) Iida Y, Hidaka A, Hatabu H, Kasagi K, Konishi J : *Follow-up study of postoperative patients with thyroid cancer by thallium-201 scintigraphy and serum thyroglobulin measurement.* *J Nucl Med.* 1990 ; 32 : 2089-2100
 - 22) Muller-Gartner HW, Schneider C : *Clinical evaluation of tumor characteristics predisposing serum thyroglobulin to be undetectable in patients with differentiated thyroid cancer.* *Cancer.* 1988 ; 61 : 976-981