

## Radyoaktif İyot Tedavisi Sonrası Diferansiye Tiroid Kanserlerinin Takibi

### The Follow-up of Differentiated Thyroid Cancers After Radioactive Iodine Treatment

Ebuzer Kalender<sup>1</sup>, Füsün Aydoğan<sup>1</sup>, Cem Oruç<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp AD, Hatay

<sup>2</sup>Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD, Hatay

#### ÖZET:

Diferansiye tiroid kanserleri (DTK) çok iyi prognoza sahip ve en sık görülen endokrin malignitelere dendir. Tiroidektomi sonrası seçilen hastalara uygulanan radyoaktif iyot tedavisi (RİT) oldukça etkin bir tedavi yöntemidir. Bu hastalarda tedavi sonrası takipler, nüks oranlarının yüksek olması ve bazı olgularda uzak metastaz gelişmesi nedeniyle büyük önem arz etmektedir. Bu derlemede RİT sonrası DTK'lı hastaların takibinde kullanılan yöntemler anlatılmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Diferansiye tiroid kanseri, Radyoaktif iyot tedavisi, Takip

#### ABSTRACT:

Differentiated thyroid cancer (DTC) which have very good prognosis are the most common endocrine malignancies. Radioactive iodine treatment (RIT) applied to selected patients after thyroidectomy is a highly effective treatment method. Post-treatment follow-up of these patients exhibits a great importance because of the higher relapse rates and development of distant metastases in some cases. In this review, the methods used in the follow-up DTC patients after RIT are reported.

**Key Words:** Differentiated thyroid cancer, Radioactive iodine treatment. Follow-up

**Gönderme tarihi / Received:** 15.02.2015 **Kabul tarihi / Accepted:** 23.03.2015

**İletişim:** Yrd. Doç. Dr. Ebuzer Kalender, Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp AD, Hatay/Türkiye **E-posta:** [dr.ebuz@hotmail.com](mailto:dr.ebuz@hotmail.com)

### GİRİŞ

Diferansiye tiroid kanserleri (DTK) en sık görülen endokrin malignitelere dendir (1). Tüm kanserler içinde görülme oranı sık olmamakla birlikte son dönemlerde insidansı dikkat çekici bir biçimde artmaktadır (2). Bunun en önemli sebeplerinden birisi tanınmış ve histopatolojik değerlendirmelerdeki gelişmelerdir. Total ya da totale yakın tiroidektomi, radyoaktif iyot tedavisi (RİT) ve takiben yapılan tiroid stimulan hormon (TSH) supresyonu DTK'ların tedavisinde en sık tercih edilen yöntemlerdir. RİT DTK'lı hastalarda postop rezidü tiroid dokularının, mikroskopik tümör odaklarının ve metastazların sistemik I-131 uygulaması ile tedavisidir. RİT'in iki ana uygulama şekli olup bunlardan birincisi artık tiroid dokularının ablasyonu, ikincisi ise metastazların tedavisidir. Ablasyon tedavisi uzun dönem morbiditeyi ve muhtemelen

mortaliteyi azaltmaktadır (3, 4) ve aynı zamanda tiroglobulinin (Tg) de takiplerde tümör markırı olarak kullanılmasına olanak sağlamaktadır. Uygun tedavi sonrası prognoz mükemmel yakın olup 10 yıllık survi % 85 civarlarındadır (5, 6). Bununla birlikte hastaların % 10'undan daha azında gelişen uzak metastazlar prognozu oldukça olumsuz etkilemektedir (5, 7) ve bu hastalarda 10 yıllık survi % 26 civarlarındadır (8). Hastaların büyük kısmı başarı ile tedavi edilmektedir. Başarılı bir tedaviden bahsedebilmek için klinik olarak hastalık kanıtının olmaması, radyoaktif iyot görüntüleme ve/veya boyun USG'de tümör varlığının olmaması ve anti-Tg antikor negatif olmak koşuluyla bazal Tg seviyelerinin 0.2 ng/ml'den, stimüle Tg değerlerinin ise 1 ng/ml'den küçük olması gerekmektedir (9). Tüm bunların yanında

DTK'lerde hayat boyu rekürrens oranı nispeten yüksek olup % 10-30'lara ulaşmaktadır (10, 11). Bu yüzden bu hastalarda ömür boyu takip büyük önem arz etmektedir. DTK'ların takibinde çeşitli labaratuvar ve görüntüleme yöntemleri yer almaktadır. Bunlardan en önemlileri şöyle sıralanabilir:

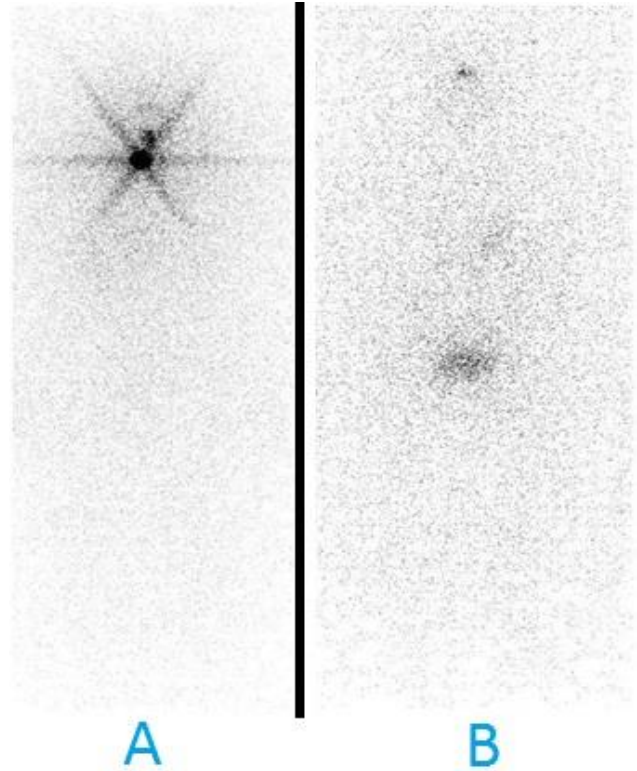
- A. Radyoiyot Tarama
- B. SerumTg ve anti-Tg antikor ölçümleri
- C. Boyun Ultrasonografisi (USG)
- D. Florodeoksiglikoz Pozitron Emisyon Tomoğrafisi (FDG PET)
- E. Bilgisayarlı Tomoğrafi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

#### A. Radyoiyot Tarama

Radyoiyot tarama, RiT'den 5-10 gün sonra yapılan postterapotik radyoiyot tarama (PTRT) ve düşük doz radyoaktif iyot ile yapılan tanısal radyoiyot tarama (TRT) olmak üzere ikiye ayrılır. PTRT postop bakiye tiroid dokusunun tespiti ve olası metastatik odakların saptanması açısından oldukça önemli olup RiT sonrası tüm hastalara uygulanması kuvvetle önerilmektedir (9). PTRT evreleme ve prognoz tahmininde de önemli bir yere sahiptir. Ayrıca PTRT'nin sensitivitesi TRT'ye göre çok daha yüksek olup yaklaşık % 50 hastada TRT'de tespit edilemeyen yeni tümör odakları PTRT ile saptanabilmektedir (12).

TRT, TSH>30 iken düşük doz oral radyoiyot (3-5 mCi) verilmesinden 2-3 gün sonra yapılır. Genel olarak bakıldığında TRT'nin DTK'lı hastaların takibindeki yardımı azdır ve son yıllarda DTK'lı hastaların takibinde kullanım alanı daralmıştır. Bunun en önemli sebeplerinden birisi TRT'nin sensitivitesinin düşük oluşudur. Son zamanda yapılan çalışmalarda Tg değerleri ölçülemeyecek

kadar düşük ve negatif anti-Tg değerlerine sahip hastalarda TRT'nin tanıya pek katkısının olmadığı rapor edilmiştir (13-16). TRT, RiT'ten sonra yapılan PTRT'de tiroid yatağı dışında tutulumu olmayan ve takiplerde ölçülemeyecek düzeyde Tg seviyeleri ile negatif anti-Tg ve USG bulgularına sahip düşük riskli hastaların takibinde önerilmemektedir (16-18). Bununla birlikte TRT, PTRT'de tiroid yatağı dışında I-131 tutulumu olan hastalarda, PTRT'de yüksek I-131 tutulumu gösteren geniş remnant tiroid dokusu olan hastalarda (uygulanan aktivitenin % 2'den fazlasını tutan olgularda) ve pozitif anti-Tg antikor varlığında önerilmektedir (9)



**Resim 1.** Papiller tiroid karsinom (onkositik varyant 1.5 cm çaplı) nedeniyle RiT verilen hastanın tedaviden 7 gün sonra yapılan PTRT'si (A) ve 6 ay sonra yapılan kontrol TRT'si (B). PTRT'de boyun bölgesinde postop bakiye tiroid dokuları ile uyumlu fokal aktivite tutulumları izlenirken TRT'de belirgin patolojik aktivite tutulumu gözlenmemiştir.

## B. Serum Tg ve anti-Tg antikor ölçümleri

Tg, tek kaynağı tiroisitler olan 660 kilodalton boyutunda glikolize bir proteindir. Tg, tiroid hormonunun sentez ve depolanmasındaki ana substrattır. Üretimi TSH tarafından stimüle edilir. TSH normalken bir gram tiroid dokusundan seruma salınan Tg miktarı ~1 ng/ml iken, TSH suprese olduğunda (<0,1 mU/l) bu miktar yaklaşık 0,5 ng/ml'dir (19). Tg karaciğerde metabolize edilmekte olup yarı ömrü 3 ila 30 saattir. Serum Tg seviyeleri takiplerde tiroid hormon supresyonu sırasında (bazal Tg) ve TSH stimülasyonu sonrası (stimüle Tg) ölçülebilir. Tg DTK hastalarının takibinde kullanılan ana tümör markırı olup özellikle stimüle Tg değerleri görüntüleme yöntemlerinden çoğu zaman daha sensitiftir (17, 20). Stimüle Tg ölçümleri takiplerde çok daha değerlidir. Stimüle Tg değeri 0.5 ng/ml'den düşük olan bir hastada yaklaşık % 98-99.5 oranında başarılı bir tedaviden bahsedilebilir (21-23). Ayrıca persistan tümör varlığının gösterilmesinde stimüle Tg değerleri için 2 ng/ml eşik değerinin kullanılması oldukça faydalı olmaktadır (24-26). Bununla birlikte stimüle Tg ölçümleri her zaman mümkün olmayıp bazal Tg ölçümleri de takiplerin önemli bir parçasıdır. Özellikle yüksek sensitiviteli ölçüm yöntemlerinin kullanımı ile bazal Tg seviyeleri de oldukça faydalı olmaktadır (27). Son zamanlardaki bazı çalışmalar 0.1 ng/ml fonksiyonel sensitiviteye sahip Tg ölçüm testlerinin stimüle Tg ölçümlerine olan ihtiyacı azalttığını belirtmişlerdir (28-30). Ayrıca ölçülemeyecek düzeyde bazal Tg seviyelerine (Tg<0.1 ng/ml) sahip hastalarda stimüle Tg değerlerini ölçmenin klinik olarak önemli bir fayda sağlamadığı ve böylece gereksiz endojen ya da eksojen TSH stimülasyonunun ve TRT gibi

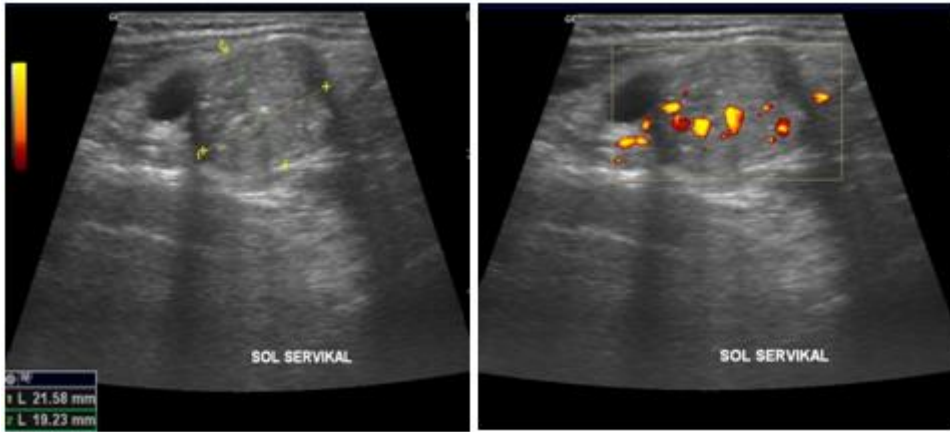
gereksiz tanısal prosedürlerin de önüne geçilebileceği söylenmiştir (30). Tekrarlayan stimüle Tg ölçümleri saptanamayan bazal Tg seviyelerine ve negatif USG bulgularına sahip olan hastalarda gerekli değildir (31). Tek kaynağının tiroid hücreleri olması nedeniyle tedavi sonrası Tg miktarındaki yükselmeler rekürrens ya da metastazların habercisidir. Tg'nin sensitivitesi bazı durumlarda sınırlanmaktadır. Serumdaki anti-Tg antikor pozitifliği ve serum heterofil antikor varlığı bunlardan en önemlilerindedir. Tg ölçümlerinde aynı serum örneğinden anti-Tg ölçümleri de yapılmalıdır. Anti-Tg antikor normal popülasyonda % 10 civarlarında bulunurken DTK'lı hastaların % 20'sinde izlenmektedir (32). Anti-Tg antikorları genellikle IG1, IG3 ve IG4 subtiplerinden oluşur. AntiTg antikorlar, DTK'lı hastalarda başarılı bir tedavi sonrası Tg'nin antijenik uyarısının ortadan kalkmasıyla genellikle ortalama 3 yıl içerisinde ölçülemeyecek düzeylere iner (33). Bazı çalışmacılar saptanamayan Tg varlığında anti-Tg antikor pozitifliğinin alternatif bir tümör markırı olabileceğini ve negatif radyoiyot tarama varlığında anti-Tg pozitifliğinin (tıpkı pozitif Tg-negatif radyoiyot tarama hastalarında olduğu gibi) FDG PET çekim endikasyonu olabileceğini savunmuşlardır (32, 34, 35). Ayrıca tedavi sonrası anti-Tg antikor seviyelerindeki azalma tedavi başarısının bir göstergesi olabilir (34). Heterofil antikorlar DTK'lı hastaların yaklaşık % 3'ünde görülmekte olup klinik bulguların Tg yüksekliği ile uyuşmadığı durumlarda varlığından şüphe edilmelidir (36).

## C. Boyun USG

Boyun USG DTK'lı hastaların takibinde önemli bir yere sahiptir. Özellikle yüksek frekanslı ( $\geq 10$  MHz) problarla yapılan tetkikler servikal

metastazların tespit edilmesinde oldukça duyarlıdır (37). DTK'lı hastalarda tedaviyi takiben tiroid yatağını ve lateral boyun kompartmanlarını değerlendirmek amacıyla boyun USG'nin 6-12 ay sonra yapılması ve hastalığın risk derecesine göre periyodik olarak uygulanması kuvvetle önerilmektedir (9). Takipler sırasında yüksek ya da yükselen Tg seviyelerine sahip DTK'lı hastalarda tercih edilecek ilk görüntüleme yöntemi boyun USG olmalıdır (38). USG ile santral ve lateral boyun kompartmanlarında 1 cm'den bile daha küçük malign lenf nodları Tg değerleri ölçülemeyecek

düzeyde olsa dahi tespit edilebilmektedir (39, 40). USG'de 8-10 mm'den daha büyük lenf nodu tespit edilirse bu lenf nodlarından biyopsi alınarak sitolojik inceleme ve iğne yıkama mayinden Tg bakılması önerilmektedir (9, 41). Stimüle Tg değerleri ile kombine edilen boyun USG bulguları persistan tümörün tespitinde en yüksek doğruluğa sahiptir (38) ve % 96 sensitiviteye sahiptir (37). Stimüle Tg değerlerinin >5 ng/ml olduğu vakalarda boyun USG ile metastatik lenf nodlarının % 67'si tespit edilmiştir (42).

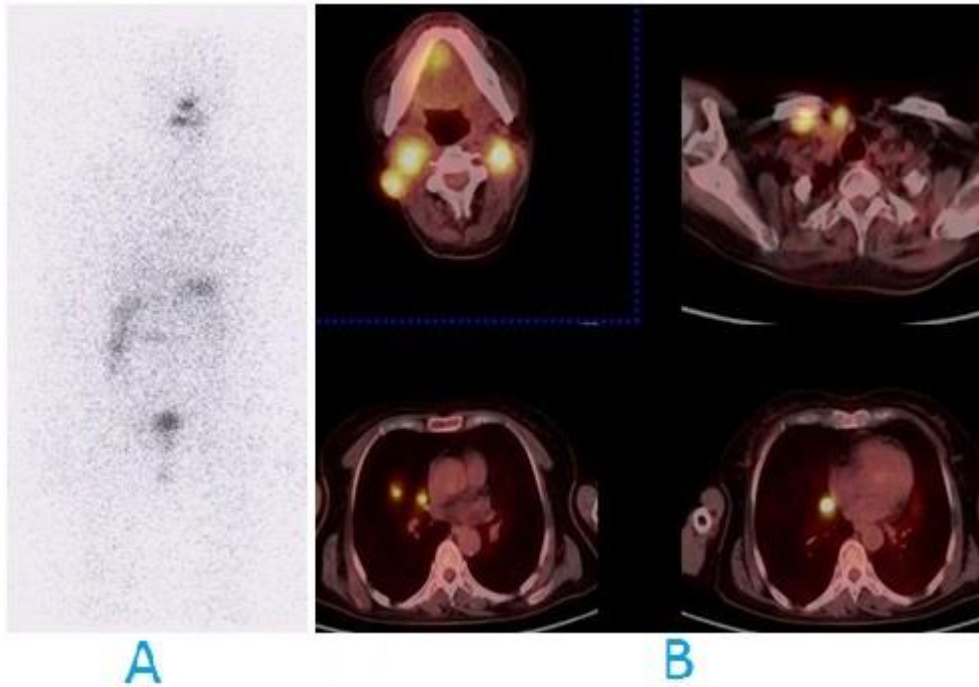


**Resim 2.** Opere papiller tiroid kanseri tanısıyla takip edilen hastada sol servikal bölgede içerisinde mikrokalsifikasyon izlenen ve intranodal kanlanması olan normal şeklini kaybetmiş 21x19 mm ebatındaki metastatik lenf nodu

#### D. FDG PET

FDG PET-BT'nin DTK'lı hastaların takibinde kullanımı sınırlıdır. Yüksek Tg seviyeleri (özellikle >10 ng/ml) ve negatif radyoiyot tarama bulgularına sahip hastalar FDG PET için ana endikasyonu oluşturmaktadır ve FDG PET bu alanda oldukça faydalı olmaktadır (43, 44). Ayrıca negatif radyoiyot tarama varlığında anti-Tg pozitifliğinin de FDG PET çekim endikasyonu olabileceği savunulmuştur (35). Sensitivite, Tg seviyelerini artması ile yükselmekte olup Tg değerleri <10 ng/ml olan hastalarda % 11, 10-20 ng/ml olan hastalarda % 50 ve >100 ng/ml olan

hastalarda ise % 93 civarlarındadır (45). Ayrıca FDG PET sensitivitesinin endojen ya da eksojen TSH stimülasyonu ile artabileceği öne sürülmüştür (46). FDG PET aynı zamanda prognoz tayininde ve seçilecek tedavi yaklaşımının belirlenmesinde de önemli bilgiler sağlamaktadır. Yüksek FDG afinitesi gösteren metastatik lezyonlar radyoiyot tedavisine genellikle dirençlidir ve kötü prognozun da habercisidir (47). Bu hastalarda cerrahi başta olmak üzere alternatif tedavi yöntemleri düşünülmelidir.



**Resim 3.** Radyoiyot tarama negatif (A), Tg>300 olan hastada FDG PET'de izlenen lenf nodu ve akciğer metastazları (B).

## E. BT VE MRG

Yüksek-yükselen Tg veya anti-Tg antikör seviyelerine sahip boyun USG ya da radyoyot görüntülemeleri negatif olan hastalarda boyun radyoyot tarama bulgularına sahip hastalarda genellikle ilk planda FDG PET tercih edilmektedir. Bununla birlikte yüksek anti-Tg antikör seviyeleri ve negatif radyoyot tarama yasal olarak FDG PET endikasyonu olmayıp bu hastalarda BT ya da MRG yapılabilir. Pozitif anatomik görüntüleme oranları Tg seviyeleri ile doğru orantılı olup özellikle 10 ng/ml üzerindeki değerlerde artmaktadır (9). BT pulmoner mikrometastazların tespitinde en duyarlı görüntüleme yöntemidir ve IV kontrastlı tetkikler mediastinal lenf nodu metastazlarının tanısında da önemli bir yere sahiptir. BT boyun

bölgesindeki makrometastazların tespitinde USG'nin tamamlayıcısı olarak da kullanılabilir (48, 49). DTK'lı hastalarda MRG de boyun-mediasten görüntülemesinde faydalı olabilmektedir ve özellikle aerodigestif yol tutulumlarında BT'den daha üstün olduğu rapor edilmiştir (50, 51). Sonuç olarak DTK'lı hastaların takibi Tg ölçümleri ve boyun USG başta olmak üzere çeşitli laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerini kapsayan multidisipliner bir yaklaşımı gerektirmektedir. Prognozun iyi olması takipleri kolaylaştırmakla birlikte nüks oranlarının nispeten yüksek olması ve tüm hastaların az bir kısmında görülse de metastatik hastalığın varlığı takipleri daha da önemli kılmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Golden SH, Robinson KA, Saldanha I, Anton B, Ladenson PW. Clinical review: prevalence and incidence of endocrine and metabolic disorders in the United States: a comprehensive review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:1853–78.
2. Hodgson NC, Button J, Solorzano CC. Thyroid cancer: is the incidence still increasing? *Ann Surg Oncol.* 2004;11:1093–7.
3. Sawka AM, Thephamongkhol K, Brouwers M, Thabane L, Browman G, Gerstein HC. Clinical review 170: a systematic review and metaanalysis of the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for well-differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3668–76.
4. Pacini F, Schlumberger M, Harmer C, Berg GG, Cohen O, Duntas L, et al. Post-surgical use of radioiodine (<sup>131</sup>I) in patients with papillary and follicular thyroid cancer and the issue of remnant ablation: a consensus report. *Eur J Endocrinol.* 2005;153:651–9.
5. Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1447–63.
6. Eustatia-Rutten CF, Corssmit EP, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA, Smit JW. Survival and death causes in differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:313–9.
7. Schlumberger MJ, Filetti S, Hay ID. Non toxic goiter and thyroid neoplasia. In: Larsen RP, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, eds. *Williams' textbook of endocrinology.* 10th ed. Philadelphia: WB Saunders Company. 2003;457–90.
8. Shoup M, Stojadinovic A, Nissan A, Ghossein RA, Freedman S, Brennan MF, et al. Prognostic indicators of outcomes in patients with distant metastases from differentiated thyroid carcinoma. *J Am Coll Surg.* 2003;197:191–7.
9. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Hauger BR, Kloos RT, Lee SL, et al. 2009 Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19:1167–214.
10. Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med.* 1998;338:297–306.
11. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med.* 1994;97:418–28.

12. Pacini F, Agate L, Elisei R, Capezzone M, Ceccarelli C, Lippi F, et al. Outcome of differentiated thyroid cancer with detectable serum Tg and negative diagnostic (131)I whole body scan: comparison of patients treated with high (131)I activities versus untreated patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86:4092-7.
13. Kalender E, Elboga U, Celen YZ, Demi HD, Sahin E, Yilmaz M. Is it necessary to perform control diagnostic 131I whole body scan after remnant ablation in differentiated thyroid carcinoma patients who have stimulated Tg levels under 2 ng/ml? *Intern Med Inside.* 2013; 1:10. <http://dx.doi.org/10.7243/2052-6954-1-10>.
14. Cailleux AF, Baudin E, Travagli JP, Ricard M and Schlumberger M: Is diagnostic iodine-131 scanning useful after total thyroid ablation for differentiated thyroid cancer? *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:175-8.
15. Taylor H, Hyer S, Vini L, Pratt B, Cook G and Harmer C: Diagnostic 131-I whole body scanning after thyroidectomy and ablation for differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol* 2004; 150:649-53.
16. Pacini F, Capezzone M, Elisei R, Ceccarelli C, Taddei D, Pinchera A. Diagnostic 131-iodine whole-body scan may be avoided in thyroid cancer patients who have undetectable stimulated serum Tg levels after initial treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1499-501
17. Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, Braverman LE, Pacini F, Wartofsky L et al. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1433-41
18. Schlumberger M, Berg G, Cohen O, Duntas L, Jamar F, Jarzab B, et al. Follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European perspective. *Eur J Endocrinol* 2004;150:105-12
19. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 2003;13:3-126.
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. Kloos RT, Mazzaferri EL. A single recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin measurement predicts differentiated thyroid carcinoma metastases three to five years later. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5047-57.
22. Han JM, Kim WB, Yim JH, Kim WG, Kim TY, Ryu JS, ET AL. Long-term clinical outcome of differentiated thyroid cancer patients with undetectable stimulated thyroglobulin level one year after initial treatment. *Thyroid* 2012;22:784-90.
23. Klubo-Gwiedzinska J, Burman KD, Van ND, Wartofsky L. Does an undetectable rhTSH-stimulated Tg level 12 months after initial treatment of thyroid cancer indicate remission? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;74:111-7.
24. Haugen BR, Ridgway EC, McLaughlin BA, McDermott MT. Clinical comparison of whole-body radioiodine scan and serum thyroglobulin after stimulation with recombinant human thyrotropin. *Thyroid* 2002;12:37-43.
25. Lima N, Cavaliere H, Tomimori E, Knobel M, Medeiros-Neto G. Prognostic value of serial serum thyroglobulin determinations after total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer. *J Endocrinol Invest* 2002;25:110-5.
26. Wartofsky L. Management of low-risk well-differentiated thyroid cancer based only on thyroglobulin measurement after recombinant human thyrotropin. *Thyroid* 2002;12:583-90.
27. Rosario PW, Borges MA, Fagundes TA, Franco AC, Purisch S. Is stimulation of thyroglobulin (Tg) useful in low-risk patients with thyroid carcinoma and undetectable Tg on thyroxin and negative neck ultrasound? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62:121-5.
28. Smallridge RC, Meek SE, Morgan MA, Gates GS, Fox TP, Grebe S, Fatourech V: Monitoring thyroglobulin in a sensitive immunoassay has comparable sensitivity to recombinant human tsh-stimulated thyroglobulin in follow-up of thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:82-7.
29. Iervasi A, Iervasi G, Ferdeghini M, Solimeo C, Bottoni A, Rossi L, et al. Clinical relevance of highly sensitive Tg assay in monitoring patients treated for differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;67:434-41.
30. Kalender E, Elboga U, Celen YZ, Demir HD, Sahin E, Karacavus S, et al. Stimulated tg level measurements may be avoided in differentiated thyroid carcinoma patients who have undetectable basal tg levels. *Intern Med Inside* 2013, 1:5. <http://dx.doi.org/10.7243/2052-6954-1-5>.
31. Castagna MG, Tala Jury HP, Cipri C, Belardini V, Fioravanti C, Pasqui L, et al. The use of ultrasensitive thyroglobulin assays reduces but does not abolish the need for TSH stimulation in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Endocrinol Invest* 2011;34:219-23.
32. Kim ES, Lim DJ, Baek KH, Lee JM, Kim MK, Kwon HS, et al. Thyroglobulin antibody is associated with increased cancer risk in thyroid nodules. *Thyroid* 2010;20:885-9.

33. Grebe SK. Thyroglobulin autoantibodies, thyroid nodules, and new insights into some old questions. *Thyroid* 2010;20:841–2.
34. 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;93:4683-9.
35. Kalender E, Elboğa U, Demir H.D, Başbüyük M, Çelen YZ, Yılmaz M. Diferansiye tiroid kansinomlu hastalarda Anti-Tg antikor düzeylerinin önemi: Olgu sunumu. *Bozok Tıp Derg* 2014;4:67-70.
36. Preissner CM, O’Kane DJ, Singh RJ, Morris JC, Grebe SK. Phantoms in the assay tube: heterophile antibody interferences in serum thyroglobulin assays. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3069-74.
37. Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, Agate L, Elisei R, Ceccarelli C, et al. Recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin combined with neck ultrasonography has the highest sensitivity in monitoring differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3668-73.
38. Mazzaferri EL. Empirically treating high serum tg levels. *J Nucl Med* 2005;46(7):1079-88.
39. Torlontano M, Attard M, Crocetti U, Tumino S, Bruno R, Costante G, et al. Follow-up of low risk patients with papillary thyroid cancer: role of neck ultrasonography in detecting lymph node metastases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:3402–7.
40. Antonelli A, Miccoli P, Fallahi P, Grosso M, Nesti C, Spinelli C, Ferrannini E. Role of neck ultrasonography in the follow-up of children operated on for thyroid papillary cancer. *Thyroid*. 2003;13:479–84.
41. Torres MR, Nobrega Neto SH, Rosas RJ, Martins AL, Ramos AL, da Cruz TR. Thyroglobulin in the washout fluid of lymph-node biopsy: what is its role in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma? *Thyroid* 2014;24:7-18
42. Torlontano M, Crocetti U, D’Aloiso L, Bonfitto N, Di Giorgio A, Modoni S, et al. Serum thyroglobulin and 131I whole body scan after recombinant human TSH stimulation in the follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol* 2003;148:19 –24.
43. Lind P, Kresnik E, Kumnig G, Gallowitsch HJ, Igerc I, Matschnig S, Gomez I. 18F-FDG-PET in the follow-up of thyroid cancer. *Acta Med Austriaca* 2003;30:17–21.
44. Helal BO, Merlet P, Toubert ME, Franc B, Scvarthz C, et al. Clinical impact of 18F-FDG PET in thyroid carcinoma patients with elevated thyroglobulin levels and negative 131I scanning results after therapy. *J Nucl Med* 2001;42:1464 –9.
45. Schluter B, Bohuslavizki KH, Beyer W, Plotkin M, Buchert R, Clausen M. Impact of FDG PET on patients with differentiated thyroid cancer who present with elevated thyroglobulin and negative 131I scan. *J Nucl Med* 2001;42:71–6.
46. Leboulleux S, Schroeder PR, Busaidy NL, Auperin A, Corone C, Jacene HA, et al. Assessment of the incremental value of recombinant thyrotropin stimulation before 2-[18F]-Fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography imaging to localize residual differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1310-6
47. Deandreis D, Al GA, Leboulleux S, Lacroix L, Garsi JP, Talbot M, et al. Do histological, immunohistochemical, and metabolic (radioiodine and fluorodeoxyglucose uptakes) patterns of metastatic thyroid cancer correlate with patient outcome? *Endocr Relat Cancer* 2011;18:159-69.
48. Ahn JE, Lee JH, Yi JS, Shong YK, Hong SJ, Lee DH, et al. Diagnostic accuracy of CT and ultrasonography for evaluating metastatic cervical lymph nodes in patients with thyroid cancer. *World J Surg* 2008;32:1552-8.
49. Choi JS, Kim J, Kwak JY, Kim MJ, Chang HS, Kim EK. Preoperative staging of papillary thyroid carcinoma: comparison of ultrasound imaging and CT. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193:871-8.
50. Wang JC, Takashima S, Takayama F, Kawakami S, Saito A, Matsushita T, et al. Tracheal invasion by thyroid carcinoma: prediction using MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2001;177:929-36.
51. Wang J, Takashima S, Matsushita T, Takayama F, Kobayashi T, Kadoya M. Esophageal invasion by thyroid carcinomas: prediction using magnetic resonance imaging. *J Comput Assist Tomogr* 2003;27:18-25.