

## آنتی‌بادی‌های تیروئید در بیماران با سرطان دیفرانسیه تیروئید در تهران

دکتر ناهید شیرازیان، دکتر مهدی هدایتی، دکتر علی‌علی‌عسگری، دکتر فریدون عزیزی\*

\* مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

### چکیده

**سابقه و هدف:** با توجه به اهمیت آنتی‌بادی‌های تیروئید در پیگیری بیماران مبتلا به سرطان دیفرانسیه تیروئید، این مطالعه به منظور بررسی آنتی‌بادی‌های تیروئید در تهران طراحی شد.

**روش بررسی:** در مطالعه‌ای مقطعی از ۱۵۷ بیمار مبتلا به سرطان دیفرانسیه تیروئید که به یک مطب خصوصی و مرکز رادیوایزوتوپ بیمارستان شریعتی طی سال‌های ۱۳۷۹-۱۳۷۸ مراجعه نمودند و نیز به طور تصادفی اطلاعات مربوط به ۴۳۴ داوطلب سالم از مطالعه تیروئید تهران استخراج شد. در هر دو گروه آنتی‌تیروگلوبولین و آنتی‌پراکسیداز با کیت RADIM ایتالیا اندازه‌گیری شده و مقادیر سرمی بیشتر از ۱۵۰ واحد در میلی‌لیتر در مورد آنتی‌تیروگلوبولین و بیشتر از ۱۰۰ واحد در میلی‌لیتر در مورد آنتی‌پراکسیداز، به عنوان تیترا مثبت تلقی شد. در مرحله بعد گروه بیمار بسته به فاصله زمانی نمونه‌گیری از آخرین مداخله (جراحی یا دریافت ید رادیواکتیو) به ۲ زیرگروه قبل از شش ماه و بعد از ۶ ماه تقسیم شدند. سطح سرمی و فراوانی آنتی‌بادی‌ها در گروه بیمار و زیرگروه‌های آن با گروه کنترل مقایسه شد.

**یافته‌ها:** میانگین سطح سرمی آنتی‌تیروگلوبولین در گروه مورد  $290 \pm 111$  واحد در میلی‌لیتر و در گروه شاهد  $40.5 \pm 111$  واحد در میلی‌لیتر بود. میانگین سطح سرمی آنتی‌پراکسیداز در گروه مورد  $257 \pm 46$  واحد در میلی‌لیتر و در گروه شاهد  $30.2 \pm 73$  واحد در میلی‌لیتر بود. آنتی‌تیروگلوبولین مثبت در ۲۱ بیمار (۱۳/۴٪) و در ۶۵ نفر از گروه شاهد (۱۵٪) یافت شد (NS). فراوانی آنتی‌پراکسیداز مثبت در گروه بیمار و گروه کنترل به ترتیب ۶ (۳/۸٪) و ۴۲ (۹/۷٪) نفر بود ( $P=0/02$ ). فراوانی موارد مثبت آنتی‌تیروگلوبولین بین گروه‌های زیر ۶ ماه و بالای ۶ ماه در گروه مورد از نظر آماری معنی‌دار بود ( $P=0/005$ ). فراوانی موارد مثبت آنتی‌پراکسیداز در گروه بعد از ۶ ماه تفاوت معنی‌داری با گروه کمتر از ۶ ماه ( $P=0/028$ ) و گروه کنترل ( $P=0/005$ ) داشت.

**نتیجه‌گیری:** شیوع آنتی‌بادی‌های تیروئید در این مطالعه بیشتر از جمعیت عمومی نبود ولی شیوع این آنتی‌بادی‌ها تا ۶ ماه پس از مداخله درمانی به‌طور معنی‌داری بیشتر از زمانی بود که بعد از ۶ ماه از آخرین مداخله نمونه‌گیری صورت گرفته بود.

**واژگان کلیدی:** سرطان دیفرانسیه تیروئید، آنتی‌بادی‌های ضد تیروئید.

### مقدمه

پروتئین پراکسیداز تیروئید (TPO) را ترشح می‌کنند. آنتی‌ژن مترشح‌ه از سرطان تیروئید از نظر ایمونولوژیک طبیعی می‌باشد (۱). تیروگلوبولین آنتی‌ژن دیگری است که در پیگیری بیماران مبتلا به سرطان دیفرانسیه تیروئید بعد از تیروئیدکتومی و انهدام تیروئید با ید رادیواکتیو، به‌عنوان بهترین مارکر شناخته می‌شود. اندازه‌گیری تیروگلوبولین و سونوگرافی گردن هر ۶-۱۲ ماه و سپس در صورت فقدان حضور بیماری به‌صورت سالانه توصیه می‌شود (۲). حضور

سرطان پاپیلر و فولیکولر تیروئید که حاوی سلول‌های دیفرانسیه تیروئید هستند تا حدی خصوصیات سلول‌های فولیکولر تیروئید مانند بروز آنتی‌ژن‌های تیروئید را حفظ می‌نمایند. حدود دوسوم کارسینوم‌های دیفرانسیه تیروئید

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، دکتر فریدون عزیزی (email: azizi@erc.ac.ir)

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۴/۱۰/۱۱

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۵/۷/۱

دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی منتقل شد. اندازه‌گیری آنتی تیروگلوبولین و آنتی پراکسیداز به روش ELISA و با استفاده از کیت RADIM ایتالیا انجام شد و مقادیر سرمی بیشتر از ۱۵۰ واحد در میلی لیتر در مورد آنتی تیروگلوبولین و بیشتر از ۱۰۰ واحد در میلی لیتر در مورد آنتی پراکسیداز، به عنوان تیر مثبت تلقی شد.

متغیرهای کیفی بصورت تعداد و درصد و متغیرهای کمی بصورت میانگین و انحراف معیار (SD) بیان شدند. برای مقایسه متغیرهای کیفی از آزمون کای دو و برای مقایسه میانگین متغیرهای کمی در دو گروه از آزمون t استفاده شد. در آنالیز نهایی فراوانی موارد مثبت آنتی بادی‌ها و سطح آنتی بادی‌ها (کمی) در سه گروه نمونه‌گیری قبل از ۶ ماه، نمونه‌گیری بعد از ۶ ماه و گروه شاهد بررسی شد. آزمون آنالیز واریانس (ANOVA) برای مقایسه مورد آخر به کار رفت.  $p < 0.05$  برای کلیه آزمون‌های آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

بیماران مبتلا به سرطان تیروئید شامل ۱۵۷ نفر (۵۲ مرد و ۱۰۵ زن) با متوسط سنی  $4/14 \pm 38/9$  و گروه کنترل شامل ۴۳۴ نفر (۱۵۰ مرد و ۲۸۴ زن) با متوسط سنی  $3/13 \pm 39/6$  بررسی شدند. گروه‌ها از نظر سنی و جنسی با یکدیگر مشابه بودند. پاتولوژی سرطان تیروئید شامل سرطان پاپیلر در ۱۳۸ نفر (۸۷/۹٪) و سرطان فولیکولر در ۱۹ نفر (۱۲/۱٪) بود. میانگین فاصله زمانی آخرین اقدام درمانی تا نمونه‌گیری  $7/34 \pm 39/5$  ماه بود. این زمان در ۴۸ بیمار (۳۰/۶٪) قبل از ۶ ماه بود.

میانگین سطح سرمی آنتی تیروگلوبولین در گروه مورد  $111 \pm 290$  واحد در میلی لیتر و در گروه شاهد  $118 \pm 405$  واحد در میلی لیتر بود. میانگین سطح سرمی آنتی پراکسیداز در گروه مورد  $46 \pm 257$  واحد در میلی لیتر و در گروه شاهد  $73 \pm 302$  واحد در میلی لیتر بود. آنتی تیروگلوبولین مثبت در ۲۱ بیمار (۱۳/۴٪) و در ۶۵ نفر از گروه شاهد (۱۵٪) یافت شد (NS). فراوانی آنتی پراکسیداز مثبت در گروه بیمار و گروه کنترل به ترتیب ۶ (۳/۸٪) و ۴۲ (۹/۷٪) نفر بود ( $P = 0.02$ ). درصد ضریب تغییرات درون آزمونی برای سنجش آنتی تیروگلوبولین و آنتی پراکسیداز به ترتیب کمتر از ۸/۵٪ و ۹/۴٪ بود. درصد ضریب تغییرات برون آزمونی برای سنجش آنتی تیروگلوبولین و آنتی پراکسیداز به ترتیب کمتر از ۱۲/۳٪ و ۱۳/۷٪ بود.

آنتی تیروگلوبولین ممکن است در اندازه‌گیری تیروگلوبولین تداخل ایجاد نماید و بر تصمیم‌گیری بالینی تاثیر بگذارد. اندازه‌گیری آنتی تیروگلوبولین برای تفسیر درست سطح سرمی تیروگلوبولین قویا توصیه می‌شود. پزشکان باید از محدودیت‌های روش‌های ایمنواسی برای اندازه‌گیری این تومورمارکر آگاه باشند (۳). غیر از تداخل آنتی تیروگلوبولین در اندازه‌گیری تیروگلوبولین، اندازه‌گیری آنتی تیروگلوبولین در فواصل معین در بیمارانی که از نظر آنتی تیروگلوبولین مثبت بوده‌اند، به تنهایی به‌عنوان یک مارکر در پیگیری بیماران ارزش کلینیکی دارد (۴،۵،۶). تیترا مداوم و یا بالارونده آنتی تیروگلوبولین در پیگیری بیماران ارزش تشخیصی دارد و می‌تواند با عود و یا ادامه حضور سرطان دیفرانسیه تیروئید ارتباط داشته باشد (۲،۵،۶). شیوع آنتی تیروگلوبولین مثبت در سرطان تیروئید در مطالعات مختلف بسته به روش انجام شده از ۲/۳٪ تا ۲۴/۹٪ متفاوت بوده است (۴).

بعضی از محققین، تیروپراکسیداز (TPO) را به‌عنوان اندیکاتوری در پیگیری بیماران با تیروگلوبولین منفی پیشنهاد نموده‌اند (۷). اندازه‌گیری mRNA تیروگلوبولین در خون برای پیگیری بیماران مبتلا به سرطان تیروئید با نتایج متناقضی همراه بوده است (۸) و از آنجایی که مطالعه مشابهی در کشور وجود ندارد، این مطالعه برای بررسی آنتی بادی‌های تیروئید در سرطان دیفرانسیه تیروئید در تهران طراحی شد.

### مواد و روشها

مشخصات دموگرافیک ۱۵۷ بیمار مبتلا به سرطان دیفرانسیه تیروئید که به یک مطب خصوصی و مرکز رادیو ایزوتوپ بیمارستان شریعتی طی سال‌های ۷۹-۱۳۷۸ مراجعه نمودند، استخراج شد. به‌عنوان شاهد از مطالعه تیروئید تهران، بصورت تصادفی اطلاعات مربوط ۴۳۴ داوطلب سالم کسب شد. این افراد در معاینه فیزیکی طبق تعریف WHO گواتر نداشته، مقدار TSH بین ۳-۰/۳ میلی واحد در لیتر بوده، سابقه‌ای از بیماری قبلی یا جراحی تیروئید نداشته و مصرف داروهای تیروئید و آنتی تیروئید را ذکر نمی‌کردند. این دو گروه از نظر سن و جنس مشابه یکدیگر بودند. بیماران بر حسب فاصله زمانی بین آخرین اقدام درمانی برای سرطان (جراحی یا ید رادیواکتیو) تا نمونه‌گیری برای آنتی بادی‌ها به دو گروه قبل و بعد از ۶ ماه تقسیم شدند. از هر فرد بیمار یا شاهد بعد از گرفتن رضایت‌نامه، یک نمونه خون اخذ شد. سرم آنها به صورت فریز شده جهت اندازه‌گیری آنتی تیروگلوبولین و آنتی پراکسیداز به مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم

نمونه‌گیری صورت گرفته است، بصورت معنی‌داری بیشتر می‌باشد. در مورد آنتی‌پراکسیداز، تمام موارد مثبت آنتی‌پراکسیداز مربوط به گروهی از بیماران است که کمتر از شش ماه از آخرین مداخله گذشته بود. فراوانی تیتراژ مثبت آنتی‌پراکسیداز در گروه قبل از ۶ ماه در مقایسه با گروه کنترل معنی‌دار نبود اما مقایسه گروه بعد از ۶ ماه با توجه به اینکه هیچ مورد مثبتی در این فاصله زمانی وجود نداشت هم در مقایسه با گروه کنترل و هم در مقایسه با گروهی که کمتر از ۶ ماه از آخرین مداخله نمونه‌گیری صورت گرفته است معنی‌دار بود.

اهمیت بالینی حضور آنتی‌تیروگلوبولین در بیماران مبتلا به سرطان تیروئید از دو جهت می‌باشد: تداخل در اندازه‌گیری تیروگلوبولین و اهمیت تیتراژ افزایش‌یابنده آنتی‌تیروگلوبولین به‌خودی‌خود در تشخیص عود بیماری. حضور آنتی‌تیروگلوبولین در هنگام اندازه‌گیری تیروگلوبولین می‌تواند منجر به نشان دادن سطح پایین‌تر از واقعی و یا بالاتر از واقعی شود. نحوه تداخل آنتی‌تیروگلوبولین در اندازه‌گیری تیروگلوبولین بسته به روش اندازه‌گیری تیروگلوبولین متفاوت است. در روش اندازه‌گیری تیروگلوبولین با روش رادیوایمنواسی بسته به قدرت اتصال آنتی‌بادی‌ها، ممکن است اعداد کمتر یا بیشتر از مقدار واقعی گزارش شود (۹،۵،۴). در روش اندازه‌گیری ایمنومتریکی معمولاً مقادیر کمتر از واقعی به دست می‌آید. استفاده از روش‌هایی مثل Recovery test نه تنها قابل اعتماد نیست، بلکه مارکری کمی در پیگیری بیماران نیز نمی‌باشد (۵).

در روش‌های جدید اندازه‌گیری تیروگلوبولین، که از Monoclonal antibody (IRMA) به‌جای آنتی‌بادی Polyclonal conventional استفاده می‌شود، تداخل کمتری از حضور آنتی‌تیروگلوبولین در اندازه‌گیری تیروگلوبولین وجود دارد، ولی همچنان این اثر باقی است (۱۰). اندازه‌گیری mRNA تیروگلوبولین و mRNA رسپتور TSH در خون محیطی نیز به عنوان روشی حساس در پیگیری بیماران مبتلا به سرطان تیروئید توصیه شده است (۱۱،۹،۵).

در کنار بحث تداخل آنتی‌تیروگلوبولین در اندازه‌گیری تیروگلوبولین بحث جدیدتری نیز مطرح است، و آن اینکه حضور آنتی‌بادی در واقع نشانه‌ای از حضور آنتی‌ژن در بدن می‌باشد. بنابراین، پس از انهدام کامل غده تیروئید، اندازه‌گیری آنتی‌تیروگلوبولین در فواصل مشخص می‌تواند در پیش‌بینی عود ارزشمند باشد (۲،۴). گاهی تنها علامت عود بیماری اولیه، تیتراژ بالا رونده آنتی‌تیروگلوبولین می‌باشد. در یک موردی که

فراوانی موارد مثبت آنتی‌تیروگلوبولین بین گروه‌های زیر ۶ ماه و بالای ۶ ماه در گروه مورد از نظر آماری معنی‌دار بود ( $P=0/005$ ). فراوانی موارد مثبت آنتی‌پراکسیداز در گروه بعد از ۶ ماه تفاوت معنی‌داری با گروه کمتر از ۶ ماه ( $P=0/028$ ) و گروه کنترل ( $P=0/005$ ) داشت. جدول ۱ نتایج مقایسه سطح آنتی‌بادی‌ها و جدول ۲ موارد مثبت آنتی‌بادی‌ها را در بیماران مبتلا به سرطان تیروئید قبل از ۶ ماه و پس از ۶ ماه از شروع درمان و افراد شاهد نشان می‌دهد.

جدول ۱- سطح آنتی‌تیروگلوبولین و آنتی‌پراکسیداز در بیماران مبتلا به سرطان تمایز یافته تیروئید، بر حسب فاصله زمانی آخرین اقدام درمانی تا نمونه‌گیری

گروه	آنتی‌تیروگلوبولین* (IU/mL)	آنتی‌پراکسیداز† (IU/mL)
مبتلایان به سرطان تیروئید قبل از ۶ ماه (n=۴۸)	۳۸۳±۱۸۳	۴۵۹±۱۲۳
بعد از ۶ ماه (n=۱۰۹)	۲۳۴±۷۹	۱۳±۱۲
شاهد (n=۴۳۴)	۴۰۵±۱۱۸	۳۰۲±۷۳

\* p=0.281, † p=0.054 by ANOVA test

جدول ۲- فراوانی موارد مثبت آنتی‌تیروگلوبولین و آنتی‌پراکسیداز در مبتلایان به سرطان تمایز یافته تیروئید، بر حسب فاصله زمانی آخرین اقدام درمانی تا نمونه‌گیری

گروه	آنتی‌تیروگلوبولین* تعداد(درصد)	آنتی‌پراکسیداز† تعداد(درصد)
مبتلایان به سرطان تیروئید قبل از ۶ ماه (n=۴۸)	۱۲ (۲۵)	۶ (۱۲/۵)
بعد از ۶ ماه (n=۱۰۹)	۹ (۸/۳)	۰
شاهد (n=۴۳۴)	۶۵ (۱۵)	۴۲ (۹/۷)

\* p=0.021, † p=0.002 by Chi-square

## بحث

این مطالعه نشان داد که در تهران بر خلاف عمده مطالعات دیگر، شیوع آنتی‌بادی‌های ضدپراکسیداز و ضدتیروگلوبولین در افراد مبتلا به سرطان دیفرانسیه تیروئید نسبت به افراد شاهد بیشتر نمی‌باشد. اما در آنالیز زیرگروه‌ها که گروه بیمار را بسته به زمان نمونه‌گیری از آخرین مداخله (جراحی یا یدرادیواکتیو) در فواصل قبل از شش ماه و بعد از ۶ ماه تقسیم نموده وبا گروه کنترل مقایسه شد، نشان داد که فراوانی تیتراژ مثبت آنتی‌تیروگلوبولین در گروه بیمار که کمتر از شش ماه نمونه‌گیری شده در مقایسه با گروهی که بعد از ۶ ماه

سرطان تیروئید نسبت به جمعیت عمومی نشان داد (۱۵،۱۴). در مطالعه‌ای طی ۱۸ سال در ۱۸۲ بیمار قبل از هرگونه مداخله، آنتی تیروگلوبولین، آنتی پراکسیداز، آنتی بادی ضد رسپتور TSH اندازه‌گیری شده و بیماران پیگیری شدند. این مطالعه شیوع قابل توجه آنتی بادی‌های تیروئید در سرطان تیروئید در مقایسه با گروه شاهد و کاهش سطح آنتی بادی‌ها با گذشت زمان بعد از درمان را نشان داد. نمونه‌گیری از بیماران در مطالعه فعلی بعد از انهدام کامل تیروئید بوده است و با وجود این که در گروه مبتلا به سرطان دیفرانسیه تیروئید (بعد از جراحی و یا تجویز ید رادیواکتیو) در مقایسه با گروه شاهد افزایشی دیده نشد، اما زمانی که گروه بیمار را به ۲ گروه بسته به زمان خونگیری بیمار از آخرین زمان مداخله تقسیم کردیم در فاصله تا ۶ ماه از آخرین مداخله در مقایسه با گروه بعد از ۶ ماه به صورت معنی داری فراوانی آنتی تیروگلوبولین بیشتر بود. در مطالعه Chiovato و همکارانش زمان متوسط حذف آنتی تیروگلوبولین سه سال بود (۱۵). شیوع آنتی تیروگلوبولین در مطالعه فعلی زمانی که خونگیری کمتر از شش ماه از آخرین مداخله صورت گرفته بود نسبت به گروه کنترل بیشتر بود، ولی بعد از شش ماه اختلاف معنی دار نبود. در مورد شیوع آنتی پراکسیداز، چون تمام موارد مثبت در کمتر از شش ماه بود، نیازی به بررسی در زمان های بعدی وجود نداشت.

آقای Tumino از ایتالیا گزارش کرد، بیمار مبتلا به سرطان تیروئید چند سال بعد از درمان مناسب، علیرغم غیرقابل تعیین (undetectable) بودن تیروگلوبولین، تیترا افزایش یافته آنتی تیروگلوبولین تنها مارکر تومر متاستاتیک بیمار بود (۱۲). در واقع چون حضور آنتی تیروگلوبولین نشانه‌ای از پاسخ به حضور آنتی ژن تیروگلوبولین می‌باشد و طبق شواهد موجود در مورد افت تیترا آنتی بادی بعد از درمان، بهتر است قبل از هرگونه اقدام درمانی، نمونه خون بیماران جهت اندازه‌گیری آنتی بادی‌ها گرفته شود. این کار از این جنبه مشکل است که برای ثبت بیمار به عنوان فرد مبتلا به سرطان تیروئید برگه پاتولوژی لازم است که آن هم مستلزم تیروئیدکتومی است. در مطالعه آقای Pacini در ایتالیا که به مدت ۱۰ سال ۶۰۰ بیمار مبتلا به سرطان تیروئید پیگیری شدند، فقط از ۱۸٪ بیماران قبل از هرگونه اقدام درمانی، نمونه سرمی جهت اندازه‌گیری آنتی بادی موجود بوده و در بقیه موارد (۸۲٪) بعد از مداخله (تیروئیدکتومی و یا دریافت ید رادیواکتیو و از بین بردن آنتی ژن) نمونه گرفته شده است. در این مطالعه شیوع آنتی تیروگلوبولین به ترتیب ۲۳٪ و ۸/۲۵٪ در بیماران مبتلا به سرطان و جمعیت عمومی بود (۱۳). به جز مطالعه آقای Kornstad در نروژ که در مدت نه سال در ۱۲۳۱ بیمار مبتلا به سرطان تیروئید و افراد سالم تفاوتی پیدا نکردند (۱۶)، سایر مطالعات شیوع بیشتر آنتی بادی‌ها را در بیماران مبتلا به

## REFERENCES

1. Czarnocka B, Pastuzko D, Janota-Bzowski M, Weetman AP, Watson PF, Kemp EH, et al. Is there loss or qualitative change in the expression of thyroid peroxidase protein in thyroid epithelial cancer? *Br J Cancer* 2001; 85(6): 875-80.
2. Fernandes JK, Day TA, Richardson MS, Sharma AK. Overview of the management of differential thyroid cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2005; 6(1): 47-57.
3. Clark PM, Beckett G. Can we measure serum thyroglobulin? *Ann clin Biochem* 2002; 39(Pt3): 196-202.
4. Spencer CA, Takeuchi M, Wang CC, Guttler RB, Singer PA, Fatemi S, et al. Serum thyroglobulin autoantibodies : prevalence, influence on serum thyroglobulin measurement, and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(4): 1121-7.
5. Spencer CA. Challenges of Serum thyroglobulin (Tg) measurement in the presence of Tg autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(8): 3702-4.
6. Chung JK, Park YJ, kim TY, So Y, Kim SK, park DJ, et al. Clinical significance of elevated level of serum antithyroglobulin antibody in patients with differentiated thyroid cancer after thyroid ablation. *Clin Endocrinol* 2002; 57(2): 215-21.
7. Franke WG, Zopel K, Wunderlich GR, Mat R, Kuhne A, Schimming C, et al. Thyroperoxidase: a tumor marker for post- therapeutic follow-up of differentiated thyroid carcinomas? Results of a time course study. *Cancer Detect Prev* 2000; 24(6): 524-30.
8. Denizot A, Delfino C, Dutou-Meyer A, Fina F, Ouafik L. Evaluation of quantitative measurement of throglobulin mRNA in the follow-up of differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2003; 13(9): 867-72.
9. Grammatopoulos D, Elliott Y, smith SC, Brown I, Grieve RJ, Hillhouse EW, et al. Measurement of thyroglobulin mRNA in peripheral blood as an adjunctive test for monitoring thyroid cancer. *Mol Pathol* 2003; 56(3):162-6.

10. Mariotti S, Barbesino G, Caturegli P, Marino M, Manetti L, Pacini F, et al. Assay of thyroglobulin in serum with thyroglobulin autoantibodies: an unobtainable goal? *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80(2): 468-72.
11. Chinnappa P, Taguba L, Acriaga R, Faiman C, Siperstein A, Mehta AE, et al. Detection of thyroglobulin- receptor messenger ribonucleic acid (mRNA) and thyroglobulin mRNA transcripts in peripheral blood of patients with thyroid disease: sensitive and specific markers for thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(8): 3705-9.
12. Tumino S, Belfore A. Appearance of antithyroglobulin antibodies as the sole sign of metastatic lymph nodes in a patient operated on for papillary thyroid cancer: a case report *Thyroid* 2000; 10(5): 431-3.
13. Pacini F, Mariotti S, Formica N, Elisei R, Anelli S, Captorti E, et al. Thyroid autoantibodies in thyroid cancer: incidence and relationship with tumour outcome. *Acta Endocrinol* 1998; 119(3): 373-80.
14. Ericsson UB, Christensen SB, Thorell JI. A high prevalence of thyroglobulin autoantibodies in adults with and without thyroid disease as measured with a sensitive solid-phase immunosorbent radioassay. *Clin Immunol Immunopathol* 1985; 37(2): 154-62.
15. Chiovato L, Latrofa F, Braverman LE, Pacini F, Capezzone M, Masserini L, et al. Thyroid antigens. *Ann Intern Med* 2003; 139(5): 175.
16. Kornstad L. Organ-specific autoantibodies in thyroid cancer. *Acta Pathol Microbiol Scand [A]* 1974;Suppl 248: 123-6.