

## DIFERENTOVANI KARCINOMI ŠTITASTE ŽELEZDE – EPIDEMIOLOGIJA, ETIOPATOGENEZA, DIJAGNOSTIKA I TERAPIJSKE SMERNICE

*Nebojša Ćurčin, Olgica Mihaljević, Ilija Jeftić, Irena Kostić, Aleksandar Đukić, Snežana Živančević Simonović  
Institut za patološku fiziologiju, Fakultet medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu, Kragujevac*

### DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMAS - EPIDEMIOLOGY, ETIOPATHOGENESIS, DIAGNOSTICS AND THERAPY

*Nebojsa Curcin, Olgica Mihaljevic, Ilija Jeftic, Irena Kostic, Aleksandar Djukic, Snezana Zivancevic Simonovic  
Department of Pathophysiology, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia*

#### SAŽETAK

Diferentovani tireoidni karcinomi (DTC) čine više od 90% svih tumora štitaste žlezde i obuhvataju papilarne i folikularne karcinome. Osobe ženskog pola obolevaju 2–3 puta češće od muškaraca. Zračenje se smatra jednim od najvažnijih etioloških faktora za nastanak DTC, a naročito papilarnih karcinoma. DTC mogu biti i porodičnog karaktera, kod oko 3% obolelih. Bolest se najčešće prezentuje supklinički, u formi spororastućih tireoidnih nodusa. Dijagnoza se zasniva na kliničkom pregledu koji je upotpunjen ultrazvučnim pregledom vrata i aspiracionom biopsijom tankom iglom, uz citološku analizu punktata. Pacijenti sa DTC zahtevaju multidisciplinarni terapijski pristup. To podrazumeva: totalnu ili skoro totalnu tireoidektomiju s postoperativnom primenom radioaktivnog joda 131 radi ablacije rezidualnog tumorskog i/ili normalnog tireoidnog tkiva. Nakon toga, neophodna je trajna primena preparata L-tiroksina, u dozi koja inhibiše lučenje TSH. Posle inicijalnog lečenja, neophodne su redovne kontrole pacijenata, koje uključuju i određivanje serumskih koncentracija tireoglobulina (Tg). Prognoza bolesti je dobra, a desetogodišnje preživljavanje iznosi više od 90%. Recidivi se javljaju kod 10–15% obolelih, uglavnom u predelu vrata, limfnih čvorova ili tireoidne lože.

**Ključne reči:** tireoidne neoplazije; tireoidektomija; radioterapija; radioaktivni jod.

#### UVOD

Karcinomi štitaste žlezde čine oko 1% svih malignih tumora (1). Reč je o najučestalijim karcinomima endokrinog sistema, čije biološke karakteristike mogu biti veoma različite: od dobrodiferentovanih papilarnih i folikularnih karcinoma do rapidoprogresivnog anaplastičnog karcinoma (2). Tireoidni karcinomi mogu se razviti iz maligno izmenjenih folikularnih i nefolikularnih (tj. parafolikularnih) tireoidnih ćelija. Karcinomi folikularnog porekla obuhvataju papilarni, folikularni, anaplastični i insularni tireoidni karcinom, a karcinomi nefolikularnog porekla medularni karcinom (3). Diferentovani (ili dobrodiferentovani) karcinomi štitaste žlezde (DTC) čine više od 90% svih tireoidnih tumora i

#### ABSTRACT

Differentiated thyroid carcinomas (DTCs) present more than 90% of all thyroid tumours and include papillary and follicular carcinomas. Females suffer 2-3 times more often than men. Radiation is considered to be one of the most important etiological factors for the appearance of differentiated thyroid carcinomas, especially papillary carcinomas. DTCs may have a hereditary character in about 3% of cases. Disease usually presents in the form of slow growing thyroid nodules. The diagnostics is based on clinical examination, completed with ultrasonography and fine needle aspiration biopsy with cytological findings. DTCs patients require multidisciplinary therapeutic approach including total or near-total thyroidectomy with postoperative application of radioactive iodine 131 for ablation of residual tumor as well as normal thyroid tissue. After that, the administration of L-thyroxine is required, at dose which inhibits the secretion of TSH. All patients require continuous monitoring, which also includes the determination of serum concentration of thyroglobulin. The prognosis is generally good, and the ten-year survival rate is over 90%. Recurrence is present in 10-15% of all patients, mainly in the neck, lymph nodes or thyroid region.

**Key words:** thyroid neoplasms; thyroidectomy; radiotherapy; iodine radioisotopes.

obuhvataju papilarne i folikularne karcinome. Osnovna karakteristika dobrodiferentovanih tireoidnih karcinoma je da tumorske ćelije zadržavaju izvesna biološka svojstva tireocita, kao što su preuzimanje i koncentrisanje joda (4). Papilarni karcinomi su najfrekventniji tumori štitaste žlezde (oko 75%) (5). Obično se javljaju kod mlađih osoba ženskog pola, kao nepravilna, čvrsta ili cistična masa. Kad se jave kod starijih osoba, papilarni tireoidni karcinomi imaju lošiju prognozu. Postoji nekoliko podtipova papilarnih karcinoma štitaste žlezde, a to su: folikularna i difuzno-sklerozirajuća varijanta, visokoćelijska (engl. *tall cell*) i cilindričnoćelijska (engl. *column cell*) varijanta (6).

Folikularni karcinomi čine oko 15% svih karcinoma štitaste žlezde i smatraju se agresivnijim tipom tireoidnog tumora. Za razliku od papilarnih karcinoma, folikularni karcinomi se javljaju u starijem životnom dobu, a

karacteriše ih vaskularna invazija sa pojavom udaljenih metastaza u plućima, kostima, jetri, mozgu i mokraćnoj bešici (7). Podtipovi folikularnog karcinoma su minimalno invazivna i široko invazivna varijanta, kao i Hürthle cell karcinom.

## EPIDEMIOLOGIJA DIFERENTOVANIH TIREOIDNIH KARCINOMA

Podaci iz savremene literature ukazuju na postepeno povećanje incidence DTC. U većini zemalja godišnje oboli od 0,5–10 osoba na 100.000 stanovnika. Prosečna starost u vreme postavljanja dijagnoze dobrodiferentovanog tireoidnog karcinoma iznosi 45 godina. Kod žena se DTC najčešće dijagnostifikuje između 35. i 49. godine života, a kod muškaraca između 40. i 55. godine života (8). Žene obolevaju 2–3 puta češće nego muškarci. DTC čini 1,5–3% svih malignih tumora dečjeg doba, sa godišnjom incidencom od 0,5–1 obolelog na milion dece. Kod većine se dijagnoza postavlja u toku puberteta, mada se bolest može javiti i pre puberteta (9). Bez obzira na starosnu kategoriju, dijagnoza bolesti neretko se postavlja tek *post mortem*, te se DTC otkriva u 4–35,6% autopsija (10).

Prognoza bolesti uglavnom je dobra, tako da desetogodišnje preživljavanje iznosi više od 90%. Kod lokalizovanih diferentovanih karcinoma petogodišnje preživljavanje je 99,7%, kod regionalno proširenih karcinoma 96,9%, a kod diseminovane bolesti sa postojanjem sekundarnih depozita petogodišnje preživljavanje je samo 56% (11, 12). U odnosu na sve maligne tumore, smrtnost od diferentovanih tireoidnih karcinoma iznosi 0,16% za muškarce, odnosno 0,24% za žene. Uprkos dobroj prognozi, 5–10% DTC završi letalno (13).

Metastaze u limfnim nodusima prisutne su kod 35–65% osoba sa papilarnim tireoidnim karcinomom, pri čemu su lateralni limfni nodusi zahvaćeni kod 51–100%, supraklavikularni kod 10–52%, a medijastinalni kod 1,9–15% osoba sa metastazama (8). Deca sa metastazama DTC u limfnim nodusima imaju odličnu prognozu, dok su metastaze u limfnim nodusima u adultnoj populaciji prediktor veće verovatnoće za pojavu recidiva bolesti (14). Recidivi se javljaju kod 10–15% obolelih, i to uglavnom u predelu vrata, u limfnim nodusima ili tireoidnoj loži (15, 16). Diseminovana bolest prisutna je momentu inicijalne dijagnostike kod oko 2–5% obolelih, pri čemu su udaljene metastaze najčešće lokalizovane u plućima i/ili kostima, a znatno ređe u jetri, mozgu i nadbubrežnim žlezdama.

## ETIOPATOGENEZA DIFERENTOVANIH TIREOIDNIH KARCINOMA

Zračenje se smatra jednim od najvažnijih etioloških faktora za nastanak DTC, naročito papilarnih karcinoma.

Korelacija između spoljašnje iradijacije u predelu vrata i pojave DTC naročito je naglašena u dečjem uzrastu, pri čemu latentni period iznosi najmanje pet godina. Poreklo ove iradijacije može biti različito: od primene jonizujućeg zračenja u mirnodopskim uslovima (medicinske indikacije), do primene nuklearnog oružja ili nuklearnih akcidenata (13).

Iako nasledni etiološki činilac uključen u patogenezu DTC nije sa sigurnošću utvrđen, kod oko 3% obolelih bolest je porodičnog karaktera. Postoje podaci koji ukazuju na to da na biološko ponašanje papilarnih i folikularnih karcinoma u izvesnoj meri mogu da utiču tačkaste mutacije određenih gena. Naime, devedesetih godina prošlog veka Esapa i Suarez utvrdili su mutacije RAS onkogeno kod folikularnih tireoidnih karcinoma (17, 18), da bi nešto kasnije Adeniran i Soares pokazali da se mutacije BRAF, RAS ili RET/PTC onkogeno javljaju kod oko 75% papilarnih karcinoma (19, 20). Poslednjih godina pokazan je rearanžman gena sa formiranjem PAX8/PPAR fuzionog gena kod 30–40% folikularnih tireoidnih karcinoma i kod 2–10% folikularnih adenoma (21, 22). Sem toga, kod osoba sa diferentovanim tireoidnim karcinomima pokazane su i mutacije mitohondrijalne DNK, kao i mutacije gena koji kodiraju enzime respiratrnog lanca ili citratnog ciklusa (23).

Najzad, nastanak DTC može se povezati sa smanjenjem serumske koncentracije estrogena kod žena u postmenopauzi, što objašnjava češću pojavu tireoidnih karcinoma u ženskoj populaciji. S obzirom na to da seksualni hormoni regulišu ekspresiju E-kaderina, faktora očuvanja tkivne arhitektonike, smanjenje serumske koncentracije estrogena može biti praćeno smanjenjem ekspresije E-kaderina i narušavanjem E-kaderin-katenin kompleksa, što se povezuje sa invazivnošću i pojavom lokoregionalnih ili udaljenih metastaza tireoidnih karcinoma (24).

## KLINIČKA SLIKA I DIJAGNOSTIKA DIFERENTOVANIH TIREOIDNIH KARCINOMA

DTC se najčešće prezentuju u formi spororastućih, čvrstih i nepravilnih nodusa. Nodusi mogu biti solitarni ili se mogu javiti u polinodozno izmenjenoj štitastoj žlezdi. U većini slučajeva bolest protiče supklinički, mada kod nekih pacijenata može biti prisutna i regionalna limfadenopatija. Neretko se dešava da bolest bude slučajno otkrivena u kasnijim stadijumima, što objašnjava prisustvo udaljenih metastaza kod 2–5% bolesnika u vreme postavljanja dijagnoze.

Pojava lokalnih i regionalnih znakova kompresije (promuklost, stridor, dispneja, disfagija) karakteristična je za agresivnije forme tumora. Većina pacijenata je eutireoidna, retki su slučajevi DTC praćenih

tireotoksikozom (usled mehaničkog oštećenja žlezde ili prisustva funkcionalnih metastaza tumora) (25). Postoje izvesne razlike u kliničkom toku papilarnih i folikularnih tireoidnih karcinoma. Za papilarne tireoidne karcinome karakteristično je metastaziranje u regionalne limfne noduse, dok folikularni karcinomi retko zahvataju regionalne limfne noduse, već metastaziraju hematogeno. Osim toga, papilarni tireoidni karcinomi mogu biti multifokalni i bilateralni.

Za postavljanje dijagnoze DTC od značaja su podaci o pojavi i naglom uvećanju tireoidnih nodusa, prethodnoj izloženosti regije glave i vrata izvorima jonizujućeg zračenja, kao i pozitivna porodična anamneza, kako za karcinom štitaste žlezde, tako i za druge endokrine tumore. Fizikalnim pregledom moguće je utvrditi postojanje čvora u predelu štitaste žlezde, kao i eventualno prisustvo uvećanih regionalnih limfnih nodusa. Vizuelizacija tumora vrši se ultrasonografski i scintigrafski, primenom radioobeleživača koji se nakupljaju u tireoidnom tkivu.

Na osnovu scintigrafskog nalaza i vrednosti tireostimulišućeg hormona (TSH) moguće je proceniti funkcionalnost nodusa (obično je reč o afunkcionalnim nodusima, a samo 1% malignih nodusa je hiperfunkcionalno). U dijagnostici tireoidnih karcinoma izuzetno važno mesto ima aspiraciona biopsija tankom iglom vođena ultrazvukom (engl. fine needle aspiration) i citološki pregled dobijenog punktata. Aspiraciona punkcija indikovana je kod svih osoba sa solitarnim tireoidnim nodusima, kao i kod pacijenata sa nodularnom strumom i znacima koji ukazuju na malignitet (26). Kompjuterizovana tomografija i magnetna rezonancija koriste se za procenu lokalne proširenosti tumora i postojanja metastaza (u limfnim nodusima, kao i udaljenih metastaza).

## TERAPIJSKE SMERNICE

Pacijenti sa DTC zahtevaju multidisciplinarni terapijski pristup, koji najčešće podrazumeva operativno lečenje i ablaciju preostalog tireoidnog tkiva administracijom radioaktivnog joda 131. Kod najvećeg broja pacijenata sa DTC indikovana je totalna ili skoro totalna (engl. near total) tireoidektomija (27). Iako je totalna tireoidektomija terapija izbora u lečenju DTC, terapijski pristup može biti i agresivniji ako se preoperativnom evaluacijom ustanovi regionalno širenje tumora sa infiltracijom larinksa i/ili traheje. Parcijalna resekcija štitaste žlezde primenjuje se isključivo kod postojanja DTC malih dimenzija, tzv. okultnih tireoidnih karcinoma. Operativno lečenje DTC može biti praćeno jatrogenim oštećenjem povratnih nerava (lat. nn. *laryngealis recurrens*) kod oko 2% operisanih, a mogu se razviti i druge komplikacije (hipoparatiroidizam,

hematomi, seromi i infekcije operativne rane kod 3–6% operisanih). Međutim, i pored mogućih komplikacija, pacijenti sa tumorima većih dimenzija kod kojih je urađena totalna tireoidektomija, u odnosu na manje radikalne operacije, imaju manji broj recidiva i niži mortalitet (28). Treba napomenuti da postoje i zagovornici manje radikalnog pristupa operativnog lečenja DTC, osim u populaciji starijih od 70 godina (29).

Postoperativno se kod većine pacijenata, a naročito onih sa značajnim rizikom od pojave recidiva bolesti, primenjuje terapija radioaktivnim jodom (30). Ona podrazumeva sistemsku administraciju radioaktivnog joda 131. Zasniva se na sposobnosti ćelija dobrodiferentovanog tireoidnog karcinoma da iz krvotoka preuzimaju radioaktivni jod i da ga koncentrišu, što omogućava ablaciju rezidualnog (kako tumorskog, tako i normalnog) tireoidnog tkiva viskoenergetskim beta zračenjem. Akumulacija radioaktivnog joda u tireoidnom tkivu pojačava se povećanjem serumske koncentracije TSH (iznad > 30  $\mu$ IU/dL). Radioaktivni jod 131 se, ukoliko je moguće, aplikuje šest nedelja posle operacije a pre započinjanja supstitucione terapije, i ukoliko postoji potreba može se ponavljati na svakih šest meseci (31).

Terapija radioaktivnim jodom 131 veoma je značajna kod pacijenta sa uznapredovalom, desminovanom bolešću, agresivnim formama bolesti, kao i kod pacijenata starijeg životnog doba, pri čemu je rizik od pojave neželjenih reakcija minimalan (30). S obzirom na to da DTC imaju dobru prognozu, izvesni autori dovode u pitanje neophodnost primene radioaktivnog joda. Međutim mnoge retrospektivne studije su pokazale da radiojodna terapija smanjuje stopu recidiva i specifičnog mortaliteta (32).

U cilju ablacije tireoidnog tkiva obično se koriste doze od 30–100 mCi radioaktivnog joda 131. Veće doze se koriste kod suspektnih mikroskopskih rezidua bolesti ili kod agresivnijih formi DTC (33).

## PRAĆENJE PACIJENATA SA DIFERENTOVANIM TIREOIDNIM KARCINOMIMA

Da bi se blagovremeno detektovao mogući recidiv maligne bolesti, neophodne su redovne kontrole pacijenata sa DTC. Pri tom se određuje koncentracija Tg (pri nemerljivim ili povećanim koncentracijama TSH) i izvodi ultrazvučni pregled vrata, sa posebnim osvrtom na tireoidnu ložu i regionalne limfne noduse. Ukoliko je potrebno, pacijentima se aplikuje radioaktivni izotop joda radi detekcije lokalnih recidiva ili metastaza tireoidnog karcinoma (na scintigramu celog tela). S obzirom na to da je Tg specifičan tumorski marker kod pacijenata bez tireoidnog tkiva, detekcija povećanih koncentracija Tg u serumu pacijenata sa DTC jednostavan je indikator progresije ili recidiva bolesti (34).



## ZAKLJUČAK

DTC su najučestaliji tumori endokrinog sistema, a njihova etiopatogeneza nije u potpunosti rasvetljena. Zračenje se smatra važnim etiološkim faktorom u nastanku DTC, posebno kod dece i mlađih osoba. Anamnestički podatak o pojavi čvora u predelu tireoidne žlezde nameće sprovođenje dijagnostičkih postupaka kojima će se ispitati njegova priroda. U dijagnostici tireoidnih karcinoma izuzetno važnu ulogu ima ultrazvučni pregled regije vrata sa aspiracionom biopsijom tankom iglom, uz citološki pregled dobijenog sadržaja. Terapija diferentovanih tireoidnih karcinoma podrazumeva multidisciplinarni pristup, a najčešće uključuje totalnu tireoidektomiju i sistemsku primenu ablacione doze radioaktivnog joda <sup>131</sup>I. Iako je prognoza DTC uglavnom dobra, kod nekih osoba bolest ima progresivan tok i završava se letalno.

## LITERATURA

- Kebebew E, Clark OH. Differentiated thyroid cancer: „complete“ rational approach. *World J Surg* 2000; 24: 942–51.
- LiVolsi VA. Well differentiated thyroid carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1996; 8: 281–8.
- Brown RL, Souza JA, Cohen EE. Thyroid cancer: burden of illness and management of disease. *J Cancer* 2011; 2: 193–9.
- Ravishankar U, Pande S, and Savita N. I-131 in the management of differentiated thyroid cancer – an update on current recommendations and practices. *Apollo Medicine* 2009; 6: 347–54.
- Sherman SI. Thyroid carcinoma. *Lancet* 2003; 361: 501–11.
- Živančević Simonović S, Mijatović Teodorović Lj. Maligni tumori štitaste žlezde. U: Ilić M, ur. Maligni tumori – odabrana poglavlja. I izd. Kragujevac: Interprint, 2012: 498–543.
- Caron NR, Clark OH. Well differentiated thyroid cancer. *Scand J Surg* 2004; 93: 261–71.
- van Tol KM, de Vries EGE, Dullaart RPF, Links TP. Differentiated thyroid carcinoma in the elderly. *Crit Rev Oncol Hematol* 2001; 38: 79–91.
- Lazar L, Lebenthal Y, Steinmetz A, Yackobovitch-Gavan M, Phillip M. Differentiated thyroid carcinoma in pediatric patients: comparison of presentation and course between pre-pubertal children and adolescents. *J Pediatr* 2009; 154: 708–14.
- Kovács GL, Gonda G, Vadász G, et al. Epidemiology of thyroid microcarcinoma found in autopsy series conducted in areas of different iodine intake. *Thyroid* 2005; 15: 152–7.
- Amdur RJ. Incidence, prevalence, recurrence, and mortality of differentiated thyroid cancer. In: Mazzaferri EL, Amdur RJ, eds. *Essentials of thyroid cancer management*. New York: Springer, 2005: 123–30.
- Dean DS, Gharib H. Epidemiology of thyroid nodules. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008; 22: 901–11.
- Busnardo B, De Vido D. The epidemiology and etiology of differentiated thyroid carcinoma. *Biomed Pharmacother* 2000; 54: 322–6.
- Rubello D, Pelizzo MR, Al-Nahhas A, et al. The role of sentinel lymph node biopsy in patients with differentiated thyroid carcinoma. *EJSO* 2006; 32: 917–21.
- Schlumberger M, Sherman SI. Clinical trials for progressive differentiated thyroid cancer: patient selection, study design, and recent advances. *Thyroid* 2009; 19: 1393–400.
- Jonklaas J, Sarlis NJ, Litofsky D, et al. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy. *Thyroid* 2006; 16: 1229–42.
- Esapa CT, Johnson SJ, Kendall-Taylor P, Lennard TW, Harris PE. Prevalence of Ras mutations in thyroid neoplasia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50: 529–35.
- Suarez HG, du Villard JA, Severino M, et al. Presence of mutations in all three ras genes in human thyroid tumors. *Oncogene* 1990; 5: 565–70.
- Adeniran AJ, Zhu Z, Gandhi M, et al. Correlation between genetic alterations and microscopic features, clinical manifestations, and prognostic characteristics of thyroid papillary carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 216–22.
- Soares P, Trovisco V, Rocha AS, et al. BRAF mutations and RET/PTC rearrangements are alternative events in the etiopathogenesis of PTC. *Oncogene* 2003; 22: 4578–80.
- Castro P, Rebocho AP, Soares RJ, et al. PAX8-PPARGgamma rearrangement is frequently detected in the follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 213–20.
- Freitas BCG, Cerutti JM. Genetic markers differentiating follicular thyroid carcinoma from benign lesions. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 321: 77–85.
- Rosai J, Kuhn E, Carcangiu ML. Pitfalls in thyroid tumour pathology. *Histopathol* 2006; 49: 107–20.
- Candanedo-Gonzalez FA, Gamboa-Dominguez A. Postmenopause is associated with recurrence of differentiated papillary thyroid carcinoma. *Med Hypotheses* 2007; 69: 209–13.

25. Salvatori M, Saletnich I, Rufini V, et al. Severe thyrotoxicosis due to functioning pulmonary metastases of well-differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med* 1998; 39: 1202–7.
26. Sheppard MC, Franklyn JA. Management of the single thyroid nodule. *Clin Endocrinol* 1992; 37: 398–401.
27. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006; 16: 1–33.
28. DeGroot LJ, Kaplan EL, Straus FH, Shukla MS. Does the method of management of papillary thyroid carcinoma make a difference in outcome. *World J Surg* 1994; 18: 123–30.
29. Friedman M, Pacella BL. Total versus subtotal thyroidectomy. Arguments, approaches, and recommendations. *Otolaryngol Clin North Am* 1990; 23: 413–27.
30. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19: 1167–214.
31. Mazzaferri EL. Thyroid remnant 131I ablation for papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid* 1997; 7: 265–71.
32. Samaan NA, Schultz PN, Hickey RC, et al. The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinomas: a retrospective review of 1599 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 714–20.
33. Rosário PWS, Reis JS, Barroso AL, Rezende LL, Padrão EL, Fagundes TA. Efficacy of low and high 131I doses for thyroid remnant ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma based on post-operative cervical uptake. *Nucl Med Commun* 2004; 25: 1077–81.
34. 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