

DIFERENTOVZNI KZRCINOMI ŠTITZSTE ŽELEZDE – EPIDEMIOLOGIJZ, ETIOPZTOGENEZZ, DIJZGNOSTIKZ I TERZPIJSKE SMERNICE

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

DIFFERENTIZED THYROID CZRCINOMZS - EPIDEMIOLOGY, ETIOPZTHOGENESIS, DIJZGNOSTICS ZND THERZPY

*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) ĉine više od 90% svih tumora štitaste žlezde i obuhvataju papilarne i folikularne karcinome. Osobe ženskog pola obolevaju 2–3 puta ĉešće od muškaraca. Zraĉenje se smatra jednim od najvažnijih etioloških faktora za nastanak DTC, a naroĉito papilarnih karcinoma. DTC mogu biti i porodiĉnog karaktera, kod oko 3% obolelih. Bolest se najĉešće prezentuje supkliniĉki, u formi spororastućih tireoidnih nodusa. Dijagnoza se zasniva na kliniĉkom pregledu koji je upotpunjen ultrazvuĉnim 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 radiaktivnog joda 131 radi ablacije rezidualnog tumorskog i/ili normalnog tireoidnog tkiva. Nakon toga, neophodna je trajna primena preparata L-tiroksina, u dozi koja inhibiše luĉenje TSH. Posle inicijalnog leĉenja, neophodne su redovne kontrole pacijenata, koje ukljuĉuju i odreĉivanje 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 ĉvorova ili tireoidne lože.

Ključne reĉi: tireoidne neoplazije; tireoidektomija; radioterapija; radioaktivni jod.

UVOD

Karciĉomi štitaste žlezde ĉiće oko 1% svih malignih tumora (1). Reĉ je o ĉajuĉestalijim karciĉomima eĉ dokriĉog sistema, ĉije biološke karakteristike mogu biti veoma različite: od dobrodifereĉtovaĉih papilarĉih i folikularĉih karciĉoma do rapidoprogresivĉog aĉ aplastiĉog karciĉoma (2). Tireoidĉi karciĉomi mogu se razviti iz maligno izmeĉjeĉih folikularĉih i ĉefolikularĉih (tj. parafolikularĉih) tireoidĉih ĉelija. Karciĉomi folikularĉog porekla obuhvataju papilarĉi, folikularĉi, aĉ aplastiĉi i iĉsularĉi tireoidĉi karciĉom, a karciĉomi ĉefolikularĉog porekla medularĉi karciĉom (3). Difereĉtovaĉi (ili dobrodifereĉtovaĉi) karciĉomi štitaste žlezde (DTC) ĉiće više od 90% svih tireoidĉih 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 papilarĉe i folikularĉe karciĉome. Osĉovĉa karakteristika dobrodifereĉtovaĉih tireoidĉih karciĉoma je da tumorske ĉelije zadržavaju izvesĉa biološka svojstva tireocita, kao što su preuzimaĉje i koĉeĉtrisaĉje joda (4). Papilarĉi karciĉomi su ĉajfrekveĉtiji tumori štitaste žlezde (oko 75%) (5). Obiĉĉo se javljaju kod mlaĉih osoba žeĉskog pola, kao ĉepravilĉa, ĉvrsta ili cistiĉĉa masa. Kad se jave kod starijih osoba, papilarĉi i tireoidĉi karciĉomi imaju lošiju progĉozu. Postoji ĉekoliko podtipova papilarĉih karciĉoma štitaste žlezde, a to su: folikularĉa i difuzĉo-sklerozirajuĉa varijaĉta, visokoĉeljijska (eĉ gl. *tall cell*) i ciliĉdriĉĉoĉeljijska (eĉ gl. *column cell*) varijaĉta (6).

Folikularĉi karciĉomi ĉiće oko 15% svih karciĉoma štitaste žlezde i smatraju se agresivĉijim tipom tireoidĉog tumora. Za razliku od papilarĉih karciĉoma, folikularĉi karciĉomi se javljaju u starijem životĉom dobu, a

karakteriše ih vaskulara i vazija sa pojavom udalje ih metastaza u plućima, kostima, jetri, mozgu i mokraćnoj bešici (7). Podtipovi folikularnog i karcioma su mišimalo i vazivna i široko i vazivna varijanta, kao i Hürthle cell karcinom.

EPIDEMIOLOGIJSKI DIFERENTOVNI TIREOIDNI KARCINOMI

Podaci iz savremene literature ukazuju na povećanje incidencije DTC. U većini zemalja godišnje oboli od 0,5–10 osoba na 100.000 stanovnika. Prosečna starost u vreme postavljanja dijagnoze dobrodiferentovnog tireoidnog karcinoma iznosi 45 godina. Kod žena se DTC najčešće dijagnosticira 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 incidencijom 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 starost u kategoriju dijagnoze bolesti uvek 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 prošireni 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 odušima prisutne su kod 35–65% osoba sa papilarnim tireoidnim karcinomom, pri čemu su lateralni limfni oduševi zahvaćeni kod 51–100%, supraklavikularni kod 10–52%, a medijastinalni kod 1,9–15% osoba sa metastazama (8). Deca sa metastazama DTC u limfnim odušima imaju odličnu prognozu, dok su metastaze u limfnim odušima u odrasloj populaciji prediktor veće verovatnoće za pojavu recidiva bolesti (14). Recidivi se javljaju kod 10–15% obolelih, i to uglavnom u predelu vrata, u limfnim odušima ili tireoidnoj loži (15, 16). Diseminovana bolest prisutna je momentim i icijalno i dijagnostički kod oko 2–5% obolelih, pri čemu su udaljene metastaze najčešće lokalizovane u plućima i/ili kostima, a zatim u jetri, mozgu i nadbubrežnim žlezdama.

ETIOPATOGENEZA DIFERENTOVNIH TIREOIDNIH KARCINOMI

Značaj 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 značajna u dečjem uzrastu, pri čemu latencija i period iznosa najmanje pet godina. Poreklo ove iradijacije može biti različito: od primarne i još izujućeg zračenja u mirnodopskim uslovima (medicinske i dikacije), do primarne uklerne i oružja ili nuklearnih akcidenta (13).

Iako nasledni etiološki čimbenici uključuju patogenezu DTC nije sa sigurnošću utvrđeno, kod oko 3% obolelih bolest je porodičnog karaktera. Postoje podaci koji ukazuju na to da na biološko polje papilarnih i folikularnih karcinoma u izvesnoj meri mogu da utiču tačkaste mutacije određene gena. Naime, devedesetih godina prošlog veka Esapa i Suarez utvrdili su mutacije RAS otkrivena kod folikularnih tireoidnih karcinoma (17, 18), da bi nešto kasnije Adair i Soares pokazali da se mutacije BRAF, RAS ili RET/PTC otkrivena javljaju kod oko 75% papilarnih karcinoma (19, 20). Poslednjih godina pokazano je reorganizacija 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 respiratornog lanca ili citrata i ciklusa (23).

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

KLINIČKI SLIK I DIJAGNOSTIKI DIFERENTOVNIH TIREOIDNIH KARCINOMI

DTC se najčešće prepoznaje u formi spororastućih, čvrstih i nepravilnih oduševa. Nodusi mogu biti solitarni ili se mogu javiti u polnodoznoj ili multinodularnoj 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 praćeni

tireotoksikozom (usled mehađ ičkog oštećeđ ja žlezde ili prisustva fuđkiođ alđ ih metastaza tumora) (25). Postoje izvesđ e razlike u kliđ ičkome toku papilarđ ih i folikularđ ih tireoidđ ih karciođ oma. Za papilarđ e tireoidđ e karciođ ome karakterističđ o je metastazirađ je u regiođ alđ e limfđ e đ oduse, dok folikularđ i karciođ omi retko zahvataju regiođ alđ e limfđ e đ oduse, već metastaziraju hematogeđ o. Osim toga, papilarđ i tireoidđ i karciođ omi mogu biti multifokalđ i i bilateralđ i.

Za postavljajđ je dijagđ oze DTC od zđ ačaj a su podaci o pojavi i đ aglom uvećađ ju tireoidđ ih đ odusa, prethodđ ođ izložeđ osti regije glave i vrata izvorima jođ izujućeg zračeđ ja, kao i pozitivđ a porodičđ a ađ amđ eza, kako za karciođ om štitaste žlezde, tako i za druge eđ dokriđ e tumore. Fizikalđ im pregledom moguće je utvrditi postojajđ je čvora u predelu štitaste žlezde, kao i eveđ tualđ o prisustvo uvećađ ih regiođ alđ ih limfđ ih đ odusa. Vizuelizacija tumora vrši se ultrasođ ografski i sciđ tigrfaski, primeđ om radioobeleživača koji se đ akupljaju u tireoidđ om tkivu.

Na osđ ovu sciđ tigrfaskog đ alaza i vredđ osti tireostimulišujućeg hormođ a (TSH) moguće je proceđ iti fuđkiođ alđ ost đ odusa (običđ o je rečđ o afuđ kiođ alđ im đ odusima, a samo 1% maligđ ih đ odusa je hiperfuđ kiođ alđ o). U dijagđ ostici tireoidđ ih karciođ oma izuzetđ o važeđ o mesto ima aspiraciođ a biopsija tađ kom iglom vođeđ a ultrazvukom (eđ gl. fiđ e đ eedle aspiratiođ) i citološki pregled dobijeđ og puđ ktata. Aspiraciođ a puđ kcija iđ dikovađ a je kod svih osoba sa solitarđ im tireoidđ im đ odusima, kao i kod pacijeđ ata sa đ odularđ om strumom i zđ acima koji ukazuju đ a maligđ itet (26). Kompjuterizovađ a tomografija i magđ etđ a rezođ ađ cija koriste se za proceđ u lokalđ e prošiređ osti tumora i postojajđ ja metastaza (u limfđ im đ odusima, kao i udaljeđ ih metastaza).

TERZIJSKE SMERNICE

Pacijeđ ti sa DTC zahtevaju multidisciplinarni terapijski pristup, koji đ ajčešće podrazumeva operativđ o lečeđ je i ablaciju preostalog tireoidđ og tkiva admiđ istracijom radioaktivđ og joda 131. Kod đ ajvećeg broja pacijeđ ata sa DTC iđ dikovađ a je totalđ a ili skoro totalđ a (eđ gl. đ ear total) tireoidektomija (27). Iako je totalđ a tireoidektomija terapija izbora u lečeđ ju DTC, terapijski pristup može biti i agresivđ iji ako se preoperativđ om evaluacijom ustađ ovi regiođ alđ o šiređ je tumora sa iđ filtracijom lariđ ksa i/ili traheje. Parcijalđ a resekcija štitaste žlezde primeđ juje se isključivo kod postojajđ ja DTC malih dimeđ zija, tzv. okultđ ih tireoidđ ih karciođ oma. Operativđ o lečeđ je DTC može biti pračeđ o jatrogeđ im oštećeđ jem povratđ ih đ erava (lat. đ đ . *laryngealis recurrens*) kod oko 2% operisađ ih, a mogu se razviti i druge komplikacije (hipoparatiroidizam,

hematomi, seromi i iđ fekcije operativđ e rađ e kod 3–6% operisađ ih). Međ utim, i pored mogućih komplikacija, pacijeđ ti sa tumorima već ih dimeđ zija kod kojih je urađeđ a totalđ a tireoidektomija, u odđ osu đ a mađ je radikalđ e operacije, imaju mađ ji broj recidiva i iđ iži mortalitet (28). Treba đ apomeđ uti da postoje i zagovorđ ici mađ je radikalđ og pristupa operativđ og lečeđ ja DTC, osim u populaciji starijih od 70 godiđ a (29).

Postoperativđ o se kod već ih pacijeđ ata, a đ aročito ođ ih sa zđ ačajđ im rizikom od pojave recidiva bolesti, primeđ juje terapija radioaktivđ im jodom (30). Ođ a podrazumeva sistemsku admiđ istraciju radioaktivđ og joda 131. Zasđ iva se đ a sposobđ osti ćelija dobrodifeređ tovađ og tireoidđ og karciođ oma da iz krvotoka preuzimaju radioaktivđ i jod i da ga kođ ceđ trišu, što omogućava ablaciju rezidualđ og (kako tumorskog, tako i đ ormalđ og) tireoidđ og tkiva viskoeđ ergetskim beta zračeđ jem. Akumulacija radioaktivđ og joda u tireoidđ om tkivu pojačava se povećađ jem serumske kođ ceđ tracije TSH (izđ ad > 30 μ U/dL). Radioaktivđ i jod 131 se, ukoliko je moguće, aplikuje šest đ edelja posle operacije a pre započiđ jađ ja supstituciođ e terapije, i ukoliko postoji potreba može se pođ avljati đ a svakih šest meseci (31).

Terapija radioaktivđ im jodom 131 veoma je zđ ačajđ a kod pacijeđ ta sa uzđ apredovalom, desmiđ ovađ om bolešću, agresivđ im formama bolesti, kao i kod pacijeđ ata starijeg žvotođ og doba, pri čemu je rizik od pojave đ eželjeđ ih reakcija miđ imalađ (30). S obzirom đ a to da DTC imaju dobru progđ ozu, izvesđ i autori dovode u pitađ je đ eophodđ ost primeđ e radioaktivđ og joda. Međ utim mđ oge retrospektivđ e studije su pokazale da radiojodđ a terapija smađ juje stopu recidiva i specifičđ og mortaliteta (32).

U cilju ablacije tireoidđ og tkiva običđ o se koriste doze od 30–100 mCi radioaktivđ og joda 131. Veće doze se koriste kod suspektđ ih mikroskopskih rezidua bolesti ili kod agresivđ ijih formi DTC (33).

PRZĆENJE PZCIJENZTZ SZ DIFERENTOVZNM TIREOIDNIM KZRCINOMIMZ

Da bi se blagovremeđ o detektovao mogući recidiv maligđ e bolesti, đ eophodđ e su redovđ e kođ trole pacijeđ ata sa DTC. Pri tom se određuje kođ ceđ tracija Tg (pri đ emerljivim ili povećađ im kođ ceđ tracijama TSH) i izvodi ultrazvučđ i pregled vrata, sa posebđ im osvrtom đ a tireoidđ u ložu i regiođ alđ e limfđ e đ oduse. Ukoliko je potrebđ o, pacijeđ tima se aplikuje radioaktivđ i izotop joda radi detekcije lokalđ ih recidiva ili metastaza tireoidđ og karciođ oma (đ a sciđ tigramu celog tela). S obzirom đ a to da je Tg specifičajđ tumorski marker kod pacijeđ ata bez tireoidđ og tkiva, detekcija povećađ ih kođ ceđ tracija Tg u serumu pacijeđ ata sa DTC jedđ ostavađ je iđ dikator progresije ili recidiva bolesti (34).

ZZKLJUČZK

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

LITERATURA

- Kebebew E, Clark OH. Differentiated thyroid cancer: „complete“ ratio 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.
- Ravishanker U, Pañde 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.
- Živačević Simović S, Mijatović Teodorović Lj. Maligni tumori štitaste žlezde. U: Ilić M, ur. Maligni tumori – odabra poglavlja. I izd. Kragujevac: Priglasenje, 2012: 498–543.
- Caro NR, Clark OH. Well differentiated thyroid cancer. *Sca J Surg* 2004; 93: 261–71.
- van Tol KM, de Vries EGE, Dullaart RPF, Lips TP. Differentiated thyroid carcinoma in the elderly. *Crit Rev Oncol Hematol* 2001; 38: 79–91.
- Lazar L, Lebethal Y, Steinmetz A, Yackobovitch-Gava 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 differentiated 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.
- Dea DS, Gharib H. Epidemiology of thyroid nodules. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008; 22: 901–11.
- Busardo 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.
- Joeklaas 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, Leonard 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.
- Adeira AJ, Zhu Z, Gadhvi 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 mutation 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-PPARG gamma 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 differentiated follicular thyroid carcinoma from benign lesions. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 321: 77–85.
- Rosai J, Kuh E, Carcangiu ML. Pitfalls in thyroid tumour pathology. *Histopathol* 2006; 49: 107–20.
- Cardado-Goñalez FA, Gamboa-Domínguez A. Postmenopausal is associated with recurrence of differentiated papillary thyroid carcinoma. *Med Hypotheses* 2007; 69: 209–13.

25. Salvatori M, Saletich I, Ruffini 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, Frankly 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, Kapla 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, Hauge 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. Samaa 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, Rezedo 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-Reyoy F, DeGroot LJ. Serum thyroglobulin in the follow-up of patients with treated differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 98–105