

UDC 616 (082)

YU ISSN 0350-0071

AKADEMIJA NAUKA I UMJETNOSTI BOSNE I HERCEGOVINE

---

# RADOVI

KNJIGA LXXXVI

ODJELJENJE MEDICINSKIH NAUKA

Knjiga 24

---

Redakcioni odbor

Seid Huković, Aleksandar Nikulin i Džemal Rezaković



Urednik

Džemal Rezaković,

redovni član Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

SARAJEVO 1990.

## PRISTUP DIFERENCIRANIM KARCINOMIMA ŠTITASTE ŽLIJEZDE

ALBERT MUSTAFIJA I VESNA KADŽIOMEROVIĆ

*Zavod za nuklearnu medicinu UMC, Sarajevo  
Klinika za bolesti uha, grla i nosa UMC, Sarajevo*

UDC 616.44 : 616—006

**Apstrakt.** Pod kontrolom Zavoda za nuklearnu medicinu nalazilo se 155 bolesnika sa diferenciranim karcinomom štitaste žlijezde porijeklom od tiroidnog epitela. Nakon eliminacije umrlih (4) i izgubljenih iz evidencije (35), redovno se kontroliše 116 pacijenata (57 sa folikularnim i 59 sa papilarnim karcinoma, razvrstanih prema klasifikaciji SZO). Vrijeme proteklo od operacije do posljednje kontrole varira od 40 do 1 godine. Pacijenti su razvrstani prema histološkom nalazu i načinu liječenja. U radu je iznesen stav autora u pogledu dijagnostike, terapije i praćenja bolesnika, koji se konfrontira sa podacima iz najnovije literature.

**Ključne riječi:** folikularni karcinom tireoidee, papilarni karcinom tireoidee, strumektomija, tireoglobulin, scintigrafija tireoidee, terapija radiojodom.

Pristup tretmanu diferenciranih karcinoma štitaste žlijezde mijenjao se tokom vremena. U posljednje dvije decenije nova saznanja su naročito izmijenila mnoge ranije poglede. Za današnju situaciju je karakteristično da istovremeno egzistiraju vrlo radikalni pogledi, uz konzervativni pristup na drugoj strani.

Na osnovu praćenja 155 pacijenata i pregleda najnovije literature, pokušaćemo da prikažemo naš stav. Ovim pregledom obuhvaćeni su samo papilarni i folikularni karcinomi, tj. diferencirani karcinomi štitaste žlijezde koji potiču od funkcionalnog epitela i koji su djelimično zadržali neke osobine tireocita, kao što je akumulacija joda i stvaranje tireoglobulina.

Saglasno klasifikaciji SZO, u grupu papilarnih karcinoma uvršteni su i miješani folikulopapilarni, a u grupu folikularnih i malignomi Huertleovih ćelija.

## MATERIJA I METODE

Obradeni pacijenti se nalaze pod kontrolom Zavoda za nuklearnu medicinu u Sarajevu. Svi pacijenti su operisani i dijagnoza je postavljena na osnovu histološkog nalaza.

Punkciji i citološkoj analizi ne pridajemo veliki značaj jer su ćelije diferenciranih karcinoma veoma slične normalnim tirocitima, a mjerodavne za ocjenu maligniteta su diskretne promjene, kao, npr., proboj kapsule ili invazija krvnog suda, što je teško ustanoviti iz punkcionog materijala jer analize punktata zahtijevaju veliko iskustvo u tom uskom području [2, 6, 22].

Najveći broj pacijenata je operisan na Klinici za uho, grlo i nos u Sarajevu, a manji dio u drugim ustanovama, i to pretežno na Klinici za g'andularnu hirurgiju u Sarajevu. U obzir su uzeti samo pacijenti koji su se u toku 1988. godine javili na kontrolni pregled. Pacijente koji nisu bili na kontrolnom pregledu u 1988. godini proglasili smo izgubljenim iz evidencije. Izvjestan broj pacijenata ne može da dolazi na kontrole jer stanuje u drugim regijama koje imaju svoje SIZ-ove zdravstvenog osiguranja, koji u velikoj većini ne dozvoljavaju kontrolne preglede van svog regiona. Te pacijente vodimo kao izgubljene jer nemamo evidenciju o sadašnjem stanju, iako za mnoge od njih posrednim putem znamo da su dobro.

U matičnoj evidenciji Zavoda ima 155 pacijenata, od kojih je 81 sa papilarnim karcinomom, a 74 sa folikularnim (TABELA 1).

TABELA 1.

155 pacijenata
81 papilarni ca
74 folikularni ca

Na tabelama 2. i 3. prikazane su te dvije grupe bolesnika, pri čemu su uzeti u obzir i izgubljeni iz evidencije.

TABELA 2.

### Papilarni karcinomi (N 81)

Redovno se kontrolišu	59
Umrlo	1
Izgubljeno iz evidencije	21
(Od toga iz drugih reg.	12)

TABELA 3.

### Folikularni karcinomi (N 74)

Redovno se kontrolišu	57
Umrlo	3
Izgubljeno iz evidencije	14
(Od toga iz drugih reg.	11)

Među umrlim pacijentima je jedna pacijentica sa papilarnim karcinomom. Ona je umrla od karcinoma uterusa, koji nije imao histološke veze sa karcinomom štitaste žlijezde.

Od bolesnika sa folikularnim karcinomom umrlo je troje: jedna bolesnica takođe od karcinoma uterusa, koji nije histološki srodan sa karcinomom štitaste žlijezde, a dvije bolesnice u dubokoj starosti (jedna u 89. godini života sa metastazom u humerusu četrdeset sedam godina nakon prve operacije štitaste žlijezde, a druga u 84 godini života sa metastazama u plućima deset godina nakon tireoidektomije).

Moramo napomenuti da je jedna bolesnica, koja nije obuhvaćena ovom statistikom jer je umrla od Ca solidum gl. thyreodiceae sa brojnim metastazama u kostima, prilikom tireoidektomije imala patohistološki nalaz Ca folliculare. Najvjerovatnije se radilo o metaplaziji. To je jedini slučaj smrti među našim bolesnicima kojoj je bio uzrok diferencirani karcinom tiroidee, ako prihvatimo da se radilo o metaplaziji.

Pored dvije bolesnice umrle od drugog karcinoma, želimo da naglasimo da i među živim bolesnicama od folikularnog karcinoma ima jedna, bolesnica sa karcinomom dojke, koji je zahvatio obje dojke, a koja je sada pod citostatskom terapijom. Ni taj karcinom histološki nije srodan karcinomu štitaste žlijezde, a od totalne strumektomije je prošlo dvanaest godina.

Oni pacijenti koji su bili na kontrolnom pregledu u 1988. godini i čija je sudbina poznata, čine dvije gotovo jednake grupe (59 papilarnih i 57 folikularnih karcinoma). Njih smo razvrstali po načinu tretmana (tabela 4 i 5).

TABELA 4.

Papilarni karcinomi (N 59)

Parc. strumektomija	32
Tot. strumektomija	19
Ablacija radiojodom	7
Eksterno zračenje	1

TABELA 5.

Folikularni karcinomi (N 57)

Parc. strumektomija	41
Tot. strumektomija	12
Ablacija radiojodom	2
Eksterno zračenje	2

Pod pojmom parcijalna strumektomija podrazumijevamo tretman kad nakon jedne ili više operacija ostane više tireoidanog tkiva nego što se uobičajeno ostavlja radi funkcije paratiroidnih žlijezda. U to spadaju sve operacije, od tumektomije i lobektomije do jednostrane totalne lobektomije i parcijalne lobektomije, s druge strane. Pod pojmom totalna strumektomija podrazumijevamo takvu strumektomiju kad je ostavljeno sam toliko tiroidalnog tkiva da se sačuva paratiroidna žlijezda ili ni toliko i kad su limfni čvorovi odstranjeni do jednostrane ili obostrane disekcije vrata. Pojam ablacija radiojodom podrazumijeva totalnu strumektomiju u gornjem smislu, na koju se nadovezuje ablacija velikim dozama <sup>131</sup>I. Pojam eksterno zračenje obuhvata tretman po kojem se pacijenti



nakon strumektomije različitog obima podvrgavaju eksternom zračenju. Moramo napomenuti da ni u jednom sučaju nismo indicirali eksterno zračenje.

#### REZULTATI

Preživljavanje pacijenata po pojedinim grupama prikazano je na tabelama 6—13.

TABELA 6.

Preživljavanje ca pap parc. strumektomija (32)	
god. od op.	N
1	5
2	3
3	3
4	2
5	4
6	2
7	1
8	1
11	1
12	3
13	5
14	3
15	1
18	1



TABELA 7.

Preživljavanje ca pap tot. strumektomija (19)	
god. od op.	N
1	6
2	2
3	1
4	1
5	1
6	1
7	1
8	2
9	1
12	1
13	1
14	1

TABELA 8.

Preživljavanje ca pap ablacija radiojodom (7)	
god. od op.	N
1	5
6	2

TABELA 9.

Preživljavanje ca pap eksterno zračenje (1)	
god. od op.	N
3 godine od operacije	

TABELA 10.

Preživljavanje ca fol parc. strumektomija (41)	
god. od op.	N
1	7
2	5
3	2
4	1
5	2
6	3
7	2
8	4
9	3
10	1
11	4
12	2
14	2
16	1
21	1
40	1



TABELA 11.

Preživljavanje ca fol tot. strumektomija (12)	
god. od op.	N
2	3
3	1
4	1
5	1

6	1
7	2
12	1
13	1
19	1

TABELA 12.

Preživljavanje sa fol ablacija radiojodom (2)	
god. od op.	N
5	1
17	1

TABELA 13.

Preživljavanje sa fol eksterno zračenje (2)	
god. od op.	N
6	1
7	1

Već na prvi pogled se vidi da među histološkim tipovima nema bitnih razlika u pogledu preživljavanja. Broj totalnih strumektomija i broj ablacija radiojodom je veći u slučajevima papilarnog nego folikularnog karcinoma. Mislimo da je u tim slučajevima bilo presudno to što papilarni karcinom uglavnom metastazira u regionalne limfne čvorove koji su uočljiviji u toku operacije, te se tako hirurg u toku same operacije opredjeljuje na radikalniji zahvat, na što se u izvjesnom broju slučajeva nadovezuje i ablacija radiojodom. Ablacija radiojodom najčešće nije ordinirana kod nas, nego pacijent upašen operativnim nalazom samoinicijativno traži lijekove van Sarajeva i stiže u ustanove u kojima se doktrinarno sprovodi šema: totalna strumektomija + ablacija u svim slučajevima diferenciranih karcinoma koji potiču od tireoidanog epitela (Zagreb, Ljubljana).

Naš stav nije doktrinaran. U principu, smatramo da za diferencirane karcinome tireoidnog epitela šema treba da bude: parcijalna strumektomija, uz odstranjenje lokalnih metastaza, na što se nadovezuje supstitucija (ne supresija) tireoidalnim hormonima, u principu tiroksinom. Ovaj stav nije krut, svaki slučaj se zasebno analizira i potom donosi odluka.

Praćenje bolesnika podrazumijeva kontrolu tireoglobulina i tireoglobulinskih antitijela, što u našem zavodu već osam godina spada u rutinsku pretragu, anamnezu i fizikalni pregled (dvostruki, odvojeno u Zavodu za nuklearnu medicinu i na Klinici za uho, grlo i nos), određivanje nivoa tireoidalnih hormona i TSH radi korekcije supstitucije. Ako postoji indikacija, pretraga se proširuje na ehografiju, rendgen, radiojodnu scintigrafiju cijelog tijela, scintigrafiju kostiju, kompjuterizovanu tomogra-

fiju, zavisno od dijagnostičkih potreba. U prvoj godini po operaciji kontrolni pregledi su češći radi podešavanja supstitucije, a kasnije su obično jednom godišnje. Raniju praksu redovnih scintigrafija cijelog tijela svake dvije godine smo napustili kada smo se nakon četvorogodišnjeg uporednog praćenja nivoa tireoglobulina i scintigrafije cijelog tijela uvjerali da tu pretragu možemo izostaviti u cilju smanjenja ozračivanja pacijenata.

#### DISKUSIJA

Etiologija giferenciranih epitelnih karcinoma štitaste žlijezde je nepoznata, kao uostalom i drugih oblika neoplazmi. Među faktorima koji utiču na njihovu pojavu u prvom redu se navodi ranije ozračivanje malim dozama jonizujućeg zračenja. U SAD je veoma popularno povezivanje ozračenja sa kasnijim nastankom tumora štitaste žlijezde i do sada su napisane brojne knjige i održani brojni simpoziji o toj temi. Obavljeno je nekoliko veoma obimnih istraživanja koja su obuhvatila veliki broj ispitanika. O toj temi se još uvijek mnogo piše [18, 29, 35, 63]. I pored velikog broja statističkih studija objavljenih u SAD, kod nas za ovu teoriju nedostaje osnovni preduslov, jer u našim krajevima do prije 20 do 40 godina nije bila jako raširena terapija upalnih oboljenja gornjih dišajnih puteva rendgenskim zračenjem.

Drugi etiološki faktori koji se navode u literaturi, kao što su: smanjena aktivnost natural killer ćelija [68], hromosomske anomalije [3], snižen nivo selena u serumu [28], nisu dostupni našem ispitivanju. Saopštenja koja se tiču etiološke uloge manjka [9] ili viška joda u ishrani [82], pri čemu bi manjak bio odgovoran za prevalenciju folikularnog, a višak papilarnog karcinoma, za nas su interesantnija jer naši pacijenti potiču većinom iz područja sa endemskim nedostatkom joda, u kojim se sa više ili manje uspjeha provodi supstitucija jodiranjem kuhinjske soli.

Folikularni karcinomi, općenito smatrani malignijim zbog češćeg stvaranja udaljenih metastaza, nemaju u našoj seriji bitno lošiju prognozu. Općenito, bolja diferencijacija znači i bolju prognozu, iako je u literaturi opisan solidni nediferencirani karcinom koji je praćen 17 godina poslije operacije [37], a i mi pratimo bolesnika sa solidnim karcinomom 9 godina poslije operacije bez znakova recidiva (van ove serije). U literaturi se navodi i mogućnost da je folikularni karcinom predstadij papilarnog [47], a ima podataka i o porodičnoj sklonosti pojedinim histološkim oblicima [81].

Tok oba glavna histološka tipa višekratno je detaljno opisan na velikom materijalu [23, 73, 85], a opisani su i karcinomi sa karakteristikama folikularnog i parafolikularnog (medularnog) karcinoma istovremeno [1].

Činjenica je da oba histološka tipa imaju osnovne karakteristike malignog oboljenja jer prave metastaze, folikularni češće u pluća i kosti, a papilarni u lokalne limfne čvorove, ali to ne mora biti pravilo [38]. U oba tipa i primarni tumor i metastaze imaju relativno benignan tok, sporo rastu i relativno rijetko dovode do smrti. Nije rijedak ni slučajni nalaz inkapsuliranog karcinoma pri autopsiji [70]. Dediferencijacija pojačava malignitet [49, 88], u što smo se i mi uvjerali. Dok neki autori povezuju



veći stepen DNA aneuploidije sa povećanim malignitetom kod diferenciranih karcinoma [25, 30], drugi ne mogu naći tu vezu [44, 45, 81]. Klinički faktori koji pogoršavaju prognozu u slučaju papilarnog karcinoma jesu: starost prilikom postavljanja dijagnoze, ekstratireoidalna invazija i stepen histološke diferencijacije. U slučaju folikularnog karcinoma, međutim, to su: ekstratireoidalna invazija, udaljene metastaze, primarna veličina tumora, zahvaćenost limfnih čvorova, starost prilikom postavljanja dijagnoze i efikasnost operativnog zahvata [78]. Iako su ti prognostički faktori dobiveni na osnovu multifaktorijskih analiza u velikim serijama, naše nas iskustvo navodi da je, bez obzira na histološki tip diferenciranog karcinoma, najbitnije za prognozu postojanje udaljenih metastaza u času postavljanja dijagnoze, histološka diferenciranost, uključivši i registraciju invazije kapsule ili krvnog suda, i obim operacije, pri čemu bolji tok i manje tegoba imaju bolesnici sa manjim zahvatom. Unatoč raširenom mišljenju da je papilarni karcinom prognostički bolji, postoje statistički podaci koji ukazuju na relativno visoku smrtnost od papilarnih karcinoma [46, 57].

Jedna od raširenih pretpostavki izvedenih per analogiam, jeste da diferencirani karcinom tireoidee koji se morfološki bitno ne razlikuje od normalnih tireocita, treba da bude i TSH zavisna. Na tome se bazira teorija o terapiji supresijom [55, 72]. Mi smo imali dva karakteristična slučaja: jedan je bila bolesnica, totalno tireoidektomirana zbog folikularnog karcinoma, koja je, nakon saobraćajne nesreće sa povredom mozga, tri operacije i dugotrajne rehabilitacije, tri godine poslije prekida supstitucione terapije došla u teškoj hipotireozu, bez ikakvih kliničkih, scintigrafskih ili rentgenskih znakova propagacije procesa: druga bolesnica, totalno tireoidektomirana zbog Huerthle ćelijskog karcinoma, na selu je prekinula supstitucionu terapiju i nakon dvije godine u teškoj hipotireozu kao težak slučaj prevezena u bolnicu. Ni kod nje nije došlo do progresije procesa i sada je već tri godine otkako je ponovno pod supstitucionom terapijom, bez ikakvog znaka progresije. Danas postoje eksperimentalni dokazi da ćelije diferenciranog karcinoma štitaste žlijezde ne reaguju na TSH [32, 53]. Otpornost na supresiju se tumači visokim bazalnim nivoom cAMP, što je dokazano u tumorskom tkivu diferenciranog karcinoma tireoidee [79]. Uostalom, postojanje diferenciranog karcinoma štitaste žlijezde istovremeno sa hipertireozom je najbolji dokaz da se rast tumorskog tkiva ne može suprimirati hormonima tireoidee. Mi smo u nekoliko slučajeva operacija hiperfunkcionalnog čvora imali nalaz karcinoma i takvi su slučajevi opisani u literaturi; pretežno se radi o papilarnim karcinomima [24, 41, 58, 69]. Međutim, mnogo su interesantniji karcinomi udruženi sa difuznom hipertireozom. Mi smo imali jedan takav slučaj u kojem je nakon totalne strumektomije perzistirala hipertireoza, što je, naravno, ukazivalo na funkcionalnu metastazu. Takvi slučajevi nisu jako česti, ali su opisani u literaturi [19, 59, 60]. Razmatrajući moguće uzroke hiperfunkcionalnog karcinoma, grupa autora iz Katanije zastupa mišljenje da su za to, kao i za kasičnu hipertireozu, odgovorna tireostimulirajuća antitijela iz IgG grupe (TSAt) i da, perzistirajući nakon tireoidektomije, izazivaju metastatski rast [8, 20]. Nama se čini da izmijenjena ćelija koja ne reaguje na TSH ne bi trebalo da reaguje ni na druge stimulse i da je karcinom, već samim tim što je karcinom, u znatnoj

mjeri autonoman. Znatno raširena hipertireoza TSA<sub>t</sub> porijekla i izrazita rijetkost kombinacije diferencirani karcinom — difuzna hipertireoza, čini ovu hipotezu malo vjerovatnom.

U svakom slučaju, TSH stimulacija normalnih tireocita dovodi do bolje prokrvljenosti i bujanja žlijezde u cjelini i time, posredno, do boljih uslova za rast tumora, tako da smatramo uputnim, već radi uspostavljanja fizioloških odnosa, tireoidektomirane pacijente supstituirati do eutireoidnog stanja.

Tireoglobulin, koji proizvode kancerozne ćelije, razlikuje se od normalnog tireoglobulina [33], što se uklapa u naša gore navedena razmišljanja.

U postoperativnom praćenju klasično mjesto zauzima scintigrafija cijelog tijela sa <sup>131</sup>I. Dugo je sama činjenica da patološki izmijenjeno tkivo emituje detektibilno zračenje činila tu metodu superiornom. Tek su se u posljednje vrijeme rezultati scintigrafije cijelog tijela počeli kritički preispitivati. Problemi vezani uz scintigrafiju cijelog tijela mogu se podijeliti u četiri grupe: neophodnost totalne strumektomije, lažno negativni nalazi, lažno pozitivni nalazi i štetni efekti visokih doza zračenja. Totalna strumektomija je neophodna da bi slabo jodavidne metastaze vezale bar toliko radiojoda, kako bi se mogle vizualizirati. Naravno da to podrazumijeva veliki operativni zahvat, koji se je ranije svakako podrazumijevao i nije, prema tome, predstavljao dodatnu traumu. Što se tiče lažno negativnih nalaza, oni mogu biti uzrokovani čisto fizičkim problemima detekcije i biološkim razlozima. Problemi detekcije se sastoje u tome da se veoma male metastaze koje se, pored toga što vežu radiojod, veoma slabo nalaze u području veoma visokog fonda od cirkulirajućeg aktiviteta u uslovima hipotireoze, koja je, opet, neophodna da bi se metastaze uopšte vezale. Taj problem se pokušao egzaktno ispitati stavljanjem malih posudica sa aktivitetom u tank radioaktivne vode, koja predstavlja osnovnu aktivnost. Uz upotrebu najmodernijih i najosjetljivijih monitora za detekciju, dobiveni su rezultati koji su evidentno pokazali da se čak i doza 1,1 GBq <sup>131</sup>I (uobičajene doze za scintigrafiju cijelog tijela su od 0,04 do 0,4 GBq) ne može detektovati u dubini koja odgovara unutrašnjosti tijela ako je izvor zračenja dovoljno mali, pod pretpostavkom vezivanja 0,05% doze na gram, a mnoge metastaze vezuju i manje [5]. Biološki razlozi su nedovoljno ili nikakvo vezivanje joda u mnogim metastazama, pri čemu je efekat vezivanja joda proporcionalan diferencijaciji, što znači obrnuto proporcionalan malignitetu. Zatim, u slučaju više metastaza veće i avidnije u postojećem načinu detektovanja zasljenije manje i slabije avidne. Te razlike su uočene scintigrafijom nakon terapijskih doza koje se kreću od 4 do 8 GBq, kada se može vizualizirati mnogo više metastaza nego primjenom uobičajenih doza za scintigrafiju cijelog tijela, koje isto tako znatno ozračuju organizam i okolinu [62, 67]. Lažno pozitivni rezultati se odnose na nakupljanje radiojoda u nekanceroznim, prvenstveno inflamiranim tkivima [12, 13, 90]. Mi smo imali takode jedan takav slučaj u kojem smo, na osnovu uporne i ponovljene izrazite miksacije u abdomenu, operativno odstranili hronično inflamirani apendiks, nakon čega je fiksacija prestala. Izrazito drastičan slučaj objavljen je u J. Nucl. Med. [40]. Pacijentica sa hroničnim oboljenjem respiratornih puteva operisana je od karcinoma tireoidee i nakon operacije

dobivena je fiksacija aktiviteta u plućima. U svrhu liječenja navodnih plućnih metastaza bolesnica je u toku četiri seanse dobila ukupno 25 GBq  $^{131}\text{I}$  (!). Nakon smrti bolesnice, na obdukciji nije nađeno kancerozno tkivo. Da bi dokazali nespecifično izlučivanje radiojoda preko pluća (ekspektorancija!), autori su, kako u članku piše uz pristanak bolesnika, tireoidalno zdravom čovjeku sa hroničnim oboljenjem respiratornih puteva dali 2 GBq  $^{131}\text{I}$  (!) i dobili sličnu fiksaciju radiojoda na plućima kao u slučaju umrle bolesnice. O štetnim efektima visokih doza zračenja sadržanih u »dijagnostičkim« dozama za scintigrafiju cijelog tijela, pri čemu osnovno oboljenje ima relativno dobru prognozu, mislimo da ne treba ni govoriti. Ima pokušaja da se  $^{131}\text{I}$  zamijeni drugim radionuklidima, koji u nekim situacijama imaju neke prednosti, ali ipak za osnovnu detekciju jodavidnih metastaza ne mogu zamijeniti radiojod. Pokušaji sa  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  [11, 48, 50, 86] nisu dali bolje rezultate, u prvom redu zbog mekšeg zračenja tehnecija, tako da je detekcija dubinskih lezija još teža. I naši pokušaji sa tehnicijem nisu dali bolje rezultate.  $^{201}\text{Tl}$  ima ograničenu primjenu, u prvom redu zbog jako visoke cijene, ali dosadašnji pokušaji s njim pokazuju da će njegova primjena biti dopunska uz radiojod ili tehnecij, jer se veže na manje diferencirane lezije, dok se u diferenciranije ne veže zadovoljavajuće [10, 14, 36, 56]. Pokušaji sa  $^{18}\text{F}$  [42, 43] i radioimuna scintigrafija monoklonalnim antitijelima [21] u eksperimentalnoj su fazi. Klasična scintigrafija kostiju daje slabije rezultate nego radiojodni sken [16]. Za lokalne metastaze u predjelu vrata ehografija je veoma podesna, a ne ozračuje pacijenta [26, 74]. Mi smo postigli veoma dobre rezultate praćenjem nivoa tireoglobulina u serumu, što se u našem zavodu provodi već 8 godine i posljednje 4 godine istiskuje scintigrafiju iz rutinske pretrage. Scintigrafiju indiciramo samo u slučaju povišenog nivoa tireoglobulina u serumu ili kliničkih indicija za tu pretragu. Podaci iz literature su podudarni sa našim [17, 27, 65].

Vladajuća doktrina: operacija + ablacija radiojodom, zahtijeva totalnu tireoidektomiju da bi mogo doći do fiksacije radiojoda u metastaze. Moguće komplikacije totalne strumektomije: tetanija [39, 75], povrede rekurensa, kao i sam obim operacije, dovele su do toga da se sve više zagovaraju operacije manjeg obima, koje su manje mutilirajuće [7, 83]. Sama terapija radiojodom kao rutinsko-preventivna metoda sve se više napušta [31, 54, 77] zbog male razorne moći zračenja u metastazi, pošto je i vezivanje radiojoda u metastazu proporcionalno malo [15], o čemu je već govoreno kod radiojodne scintigrafije, zatim zbog neophodne totalne strumektomije i, konačno, zbog sporednih efekata visokih doza zračenja, koje ne smijemo zanemariti [84]. Efekti zračenja se naročito manifestuju na pljuvačnim žlijezdama [80], jetri, sa promjenama biohemizma krvi [66, 87], muškim [61] i ženskim gonadama [76], hromosomima [4], te pojavom preleukemičnih znakova [89].

Eksterna radijacija i hemoterapija su predviđeni pretežno u slučajevima metaplazije u manje diferencirane oblike [51]. Naš stav u terapiji je da metodu izbora predstavlja ograničena operacija i supstitucija hormonima (ne supresija). Međutim, o načinu liječenja treba odlučiti u svakom konkretnom slučaju posebno, upotrebljavajući i kombinujući sve dostupne metode.

## ZAKLJUČAK

Prikazana su naša iskustva u dijagnostici i terapiji diferenciranih karcinoma porijeklom iz tireoidalnog epitela i upoređena sa najnovijim podacima iz literature. Iznesen je naš sadašnji stav u dijagnostici, praćenju i liječenju diferenciranih karcinoma porijeklom iz tireoidalnog epitela.

## ZAHVALA

Većina histoloških analiza relevantnih za dijagnozu urađena je u Institutu za patološku anatomiju Medicinskog fakulteta u Sarajevu. Zahvaljujemo šefu Instituta, prof. dru A. Nikulinu i cjelokupnom osoblju Instituta na pomoći i saradnji.

Obrada literature ne bi bila moguća bez svesrdne pomoći i tijesne saradnje sa Bibliotekom internih klinika. Na ukazanoj pomoći najljepše zahvaljujemo šefu Biblioteke mr Ani Gerc i njenom saradniku Milenku Krsmanoviću.

## THE APPROACH TO WELL DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMA

### S u m m a r y

A series of 155 patients with differentiated thyroid carcinoma was followed up at the Institute for Nuclear Medicine in Sarajevo. After excluding the dead (4 patients) and dropouts (35 patients), 116 patients (57 with follicular and 59 with papillary carcinoma according to the WHO classification) remained under control. The period from surgery to the last control examination at the Institute varied from 40 to 1 year. The patients were classified and analysed according to histological findings and therapy. Our diagnostic, therapeutic and follow up standpoints were presented and confronted with the newest literature data.

### L I T E R A T U R A

- [ 1 ] Adkins, G.F., Hartley, L.: *Differentiated Thyroid Carcinoma, Intermediate Type*. Aust NZ Surg, 1987, 57 : 275—7.
- [ 2 ] Anderson, J.B., Webb, A.J.: *Fine-needle Aspiration Biopsy and the Diagnosis of Thyroid Cancer*. Br J Surg, 1987, 74 : 292—6.
- [ 3 ] Antonini, P., Berger, R., Vennat, A.M., Cattlon, B., Parmentier, C.: *Non Random Cytogenetic Abnormalities in Thyroid Neoplasms*. Ann endocrin, 1988, 49 : 193.
- [ 4 ] Ardito, G., Lamberti, L., Bigatti, P., Cottino, F.: *Comparison of Chromosome Aberration Frequency Before and after Administration of <sup>131</sup>I in Two Groups of Thyroid Cancer Patients*. Tumori, 1987, 73 : 257—62.
- [ 5 ] Arnstein, N.B., Carey, J.E., Spaulding, S.A., Sisson, J.E.: *Deterdination of Iodine-131-diagnostic Dose for Imaging Metastatic Thyroid Cancer*. J Nuch Med, 1986, 27 : 1764—9.
- [ 6 ] Asp, A.A., Georgitis, W., Waldron, E.J., Sirus, J.E., Kield, II G.E.: *Fine Needle Aspiration of the Thyroid. Use in an Average Health Care Facility*. Am J Med, 1987, 83 : 489—93.
- [ 7 ] Beahr, O.H.: *Cancer of the Thyroid: Its Management*. Aust NZ J Surg, 1978, 48 : 604—6.
- [ 8 ] Belfiore, A., Garofalo, L.M., Giuffrida, D., La Rosa, G.L., Milazzo, G., Runello, F., Ippolito, O.: *Aggressiveness of Thyroid Cancer Associated with Graves' disease*. Ann endocr, 1988, 49 : 171.

- [ 9 ] Belfiore, A., La Rosa, G.L., Padova, G., Seva, L., Ippolito, O., Vigneri, R.: *The Frequency of Cold Thyroid Nodules and Thyroid Kalligina Malignancies in Patients from an Iodine-deficient Area*. *Cancer*, 1987, 60 : 3096—102.
- [10] Bleichrodt, R.P., Vermey, A., Piers, D.A., De Langen, Z.J.: *Early and Delayed Thallium<sup>201</sup> Imaging. Diagnosis of Patients with Cold Thyroid Nodules*. *Cancer*, 1977, 60. : 2621—3.
- [11] Bouvier, J.F., You, E., Peau, J.Y., Chassaud, J.L. Lalusche, B.E.: *Diffuse Uptake of Technetium<sup>99m</sup> Pertechnetate in a Patient with Metastases from Thyroid Carcinoma*. *Clin Nucl Med*, 1986, 11 : 728—9.
- [12] Caplan, R.H., Gunderson, G.A., Abellera, R.M., Kiskan, W. A.: *Uptake of Iodine<sup>131</sup> by a Meckel's Diverticulum Mimicking Metastatic Thyroid Cancer*. *Clin Nucl Med*, 1987, 12 : 760—2.
- [13] Ceccarelli, C., Pacini, F., Lippi, F., Pinchera, A.: *An Unusual Case of a False-positive Iodine<sup>131</sup> Whole Body Scan in a Patient with Papillary Thyroid Cancer*. *Clin Nucl Med*, 1988, 13 : 192—3.
- [14] Charkes, N.D. Vitti, R.A.: *Tl<sup>201</sup> SPECT in Thyroid Cancer*. *J Nucl Med*, 1988, 29 : A 598.
- [15] Creutzig, H.: *High or Low Dose Radioiodine Ablation of Thyroid Remnants?* *Eur J Nucl Med*, 1987, 12 : 500—2.
- [16] Creutzig, H., Schober, O., Reinwein, D., Hundeshagen, H.: *Knochenszintigraphie in Primärdiagnostik und Nachsorge bei Schilddrüsenkarzinompatienten?* *Nuklearmedizin*, 1986, 9 : 117—23.
- [17] De Vathaire, F., Blanchon, S., Schlumberger, M.: *Thyroglobulin Level Helps to Predict Recurrence After Lobo-isthmusectomy in Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma*. *Lancet*, 1988. I : 52—3.
- [18] De Vathaire, F., Francois, P., Schweinguth, O., Oberlon, O., Le Monique, G.: *Irradiated Neuroblastoma in Childhood as Potential Risk Factor for Subsequent Thyroid Tumour*. *Lancet*, 1988. II, 455.
- [19] Ehrenheim, Ch., Heintz, P., Schober, O., Selicha, H., Hundeshagen, H.: *Jodinduzierte T<sub>3</sub>-Hyperthyreose beim metastasierendem follikularem Schilddrüsenkarzinom*. *Nucl Med*, 1986, 25 : 201—4.
- [20] Filette, S., Belfiore, A., Amir, S.M., Daniels, G.H., Ippolito, O., Vigneri, R., Ingbar, S.H., *The Role of Thyroid-Stimulating Antibodies of Graves' Disease in Differentiated Thyroid Cancer*. *N Engl J Med*, 1988, 318 : 753—9.
- [21] Fischer, M., Hoffmann, V.J., Köhnlein, W., Skutta, D.: *Radioimmuncintigraphy with Anti-thyroglobulin Monoclonal Antibodies*. *Nucl Med*, 1986, 25 : 232—4.
- [22] Franklyn, J.A., Sheppard, M.C.: *Aspiration Cytology of the Thyroid*. *Br Med J*, 1987, 295 : 510—1.
- [23] Fransuila, K.O., Ackerman, L.V., Brown, C.L. Hedinger, C. E.: *Follicular Carcinoma*. *Semin Diagn Pathol*, 1985, 2 : 101—22.
- [24] Fukata, S., Tamai, H., Matsubayashi, S., Nagai, K., Hirota, Y., Matsuzuka, F., Katayama, S., Kuma, K., Nagasaki, S.: *Thyroid Carcinoma and Hot Nodule*. *Eur J Nucl Med*, 1987, 13 : 313—4.
- [25] Galera-Davidson, H., Bibbo, M., Dythch, H.E., Gonzalez-Campora, R., Fernandez, A., Wiad, G. L.: *Nuclear DMA in Anaplastic Thyroid Carcinoma with a Differentiated Component*. *Histopathology*, 1987, 11 : 715—22.
- [26] Gemsenjäger, E., Grosjean, M.: *Die Bedeutung der Ultraschalluntersuchung zur adäquaten Resektion bei benignen und bei malignen Struma*. *Schweiz med Wschr*, 1987, 117 : 270—7.
- [27] Georgi, P., Kimmig, B.: *Rezidiv- und Metastasensuche beim differenzierten Schilddrüsenkarzinoms*. *Nuklearmedizin*, 1986, 9 : 97—102.
- [28] Glattre, E., Thomassen, Y., Thoresen, S. Ø., Lund-Larsen, P.G., Theodorsen, L., Aaseth, J.: *Prediagnostic Serum Selenium and Thyroid Cancer*. *Ann endocr*, 1988, 49, 196.

- [29] Hamburger, J.L.: *Does Prior Upper Body Radiation Therapy Increase Malignant Probability for Thyroid Nodules*. *Endocrinology*, 1988, 121 :T-33.
- [30] Hay, I.D., Bergstrahl, E.J., Grant, C.S., Ryan, J.J., Goellner, J.R.: *Nuclear DNA Content in Papillary Thyroid Carcinoma: Relationship to Patient Age and Other Conventional Prognostic Factors*. *Endocrinology*, 1988, 121 :T-15.
- [31] Hay I.D.: *Nodal Metastasis From Papillary Thyroid Carcinoma*. *Lancet*, 1986, II :1283.
- [32] Hearn, P., Aglibut, S., Moorji, A., Rowson, J., Stringer, B., Ingemansson, S., Woodhouse, N.: *Thyroglobulin Production by Thyroid Cancer Cells in Culture. Effects of TSH and Insulin*. *Ann endocrin*, 1988, 49 :195.
- [33] Helig, B., Hufner, M., Dörkem, B., Schmidt-Gayk, H.: *Increased Heterogeneity of Serum Thyroglobulin in Thyroid Cancer Patients as Determined by Monoclonal Antibodies*. *Klin Wochenschr*, 1986, 64 :776-80.
- [34] Hermans, J., Beaudoin, M., Gigot, J. F., Schmitz, A.: *Le dépitage du cancer thyroïdien: utopie au réalité? ou l'intérêt du Thallium<sup>201</sup> en pathologie thyroïdienne*. *Ann endocrin* 1986, 47 :409-14.
- [35] Hirayu, H., Izumi, M., Nagataki, S., Toyama, K., Shimaoka, K.: *High Prevalence of Thyroid Nodule as Late Effect of Radiation Fallout and High Prevalence of Chronic Thyroiditis as Late Effect of Direct Radiation in Atomic Bomb Survivors*. *Endocrinology*, 1988, 121 :T-34.
- [36] Hoefnagel, C.A., Delprat, C.C., Marcuse, H.R., De Vijlder, J.J.M.: *Rôle of Thallium<sup>201</sup> Total Body Scintigraphy in Follow-up of Thyroid Carcinoma*. *J Nucl Med*, 1986, 27 :1854-7.
- [37] Hoffman, E.: *Carcinoma of the Thyroid: Review of 304 Cases*. *South Med J*, 1987, 80 :741-52.
- [38] Høre, J., Stenwog, A.E., Kullmann, G., Lindegard, M.: *Distant Metastases in Papillary Thyroid Cancer. A Review of 91 Patients*. *Cancer*, 1988, 61 :1-6.
- [39] Horster, F. A., Kech, E.: *Überwachung des Calciumstoffwechsels nach totaler Thyroidektomie wegen Schilddrüsenmalignoms*. *Nuklearmediziner*, 1986, 9 :153-7.
- [40] Höschl, R., Choy, D.H.L., Cauderia, B.: *Iodine<sup>131</sup> Uptake in Inflammating Lung Disease: A Potential Pitfall in Treatment of Thyroid Carcinoma*. *J Nucl Med*, 1988, 29 :701-6.
- [41] Ichiya, Y., Nakashima, T., Gunasekera, R., Kuwabara, Y., Ayate, J., Sakurai, T., Masuda, K.: *Coexistence of a Nonfunctioning Thyroid Nodule in Plummer's Disease Demonstrated by Thallium<sup>201</sup> Imaging*. *Clin Nucl Med*, 1988, 13 :117-9.
- [42] Joensun, H., Ahonen, A.: *Imaging of Metastases of Thyroid Carcinoma with Fluorine<sup>18</sup> Fluorodeoxyglucose*. *J Nucl Med*, 1987, 28 :910-4.
- [43] Joensun, H., Ahonen, A., Klemi, P.J.: *<sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose Imaging in Preoperative Diagnosis of Thyroid Malignancy*. *Eur J Nucl Med*, 1988, 13 :502-6.
- [44] Joensun, H., Klemi, P., Eerola, E.: *DNA Aneuploidy in Follicular Adenomas of the Thyroid Gland*. *Am J Pathol*, 1986, 124 :373-6.
- [45] Joensun, H., Klemi, P., Eerola, E., Tuominen, J.: *Influence of Cellular DNA Content on Survival in Differentiated Thyroid Cancer*. *Cancer*, 1986, 58 :2462-7.
- [46] Joensun, H., Klemi, P.J., Paul, R., Tuominen, J.: *Survival and Prognostic Factors in Thyroid Carcinoma*. *Acta Radiol (Oncol)* 1986, 25 :243-8.
- [47] Kasai, N., Sakamoto, A.: *New Subgrouping of Small Thyroid Carcinomas*. *Cancer*, 1987, 60 :1767-70.
- [48] Katagiri, M., Suzuki, S., Sadahiro, S., Kubouchi, K., Ohmura, T., Tsumura, O., Akatsuka, S.: *Accumulation of Iodine<sup>131</sup> and Technetium<sup>99m</sup> Pertechnetate in Thyroid Carcinoma*. *Clin Nucl Med*, 1988, 13 :276-9.

- [49] Kawahara, E., Ooi, A., Oda, Y., Katsuda, S., Terakata, S., Michigishi, T.: *Papillary Carcinoma of the Thyroid Gland with Anaplastic Transformation in the Metastatic Foci. An Immunohistochemical Study.* Acta Pathol Jpn, 1986, 36 : 921—7.
- [50] Khamarash, N.F., Halkar, R.K., Abdel-Dauem, H.M.: *The Use of Technetium<sup>99m</sup> Pertechnetate in Postoperative Thyroid Carcinoma. A comparative Study with Iodine<sup>131</sup>.* Clin Nucl Med, 1988, 13 : 17—22.
- [51] Kein, J.H., Leeper, R.D.: *Treatment of Locally Advanced Thyroid Carcinoma with Combination of Doxorubicin and Radiation Therapy.* Cancer, 1987, 60 : 2372—5.
- [52] Lamberg, B.A., Helenius, T., Liuvendahl, K.: *Assesment of Thyroxine Suppression in thyroid Carcinoma Patients with a Sensitive Immunoradiometric T. S. Hassay:* Clin endocrin. 1986, 25 : 259—63.
- [53] Leite, Z., Carneiro, P., Halpern, A., Mederos-Neto, G.: *Reduced Serum Thyroglobulin Response to Bovine TSH in Malignant Hypofunctioning Solid Thyroid Nodules: Comparison to Benign Modular Disease.* J Endocrinol Invest, 1987, 10, 255—9.
- [54] Lury, M., Greenspan, F., Clark, O., Galade, M.: *Toward Development of Criteria of Ablation of Normal Thyroid Tissue After Surgery for Thyroid Carcinoma.* J Nucl Med, 1988, 29 : A—599.
- [55] Mann, K., Saller, B., Mehl, U., Hörmann, R., Moser, E.: *Highly Sensitive Determination of TSH in the Follow-up of TSH-Suppressive Therapy of Patients with Differentiated Thyroid Cancer.* Nucl Med, 1988, 27 : 24—8.
- [56] Maul, F.D., Wenisch, H.J.C., Schumm-Dräger, P.M., Bittner, G., Wanner, U., Standke, R., Senekowitsch, R., Gersach, A., Baum, R.P., Hör, G.: *Nachsorge des Schilddrüsenkarzinoms: Stellung der Thallium<sup>201</sup> Szintigraphie.* Nuklearmediziner, 1986, 9 : 125—34.
- [57] McConahey, W. M., Hay, I.D., Woolner, L.B., van Heerden, J.A., Taylor, W.E.: *Papillary Thyroid Cancer Treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970: Initial Manifestations, Pathologic Findings, Therapy, and Outcome.* Mayo Clin Proc, 1986, 61 : 978—96.
- [58] Nagai, G.R., Pitts, W. C., Basso, L., Cisco, A., McDougall, I. R.: *Scintigraphic Not Noduls and Thyroid Carinoma.* Clin Nucl Med, 1987, 12 : 123—7.
- [59] Nakayama, C., Nakata, H., Zeze, F., Eto, S., Ichiya, Y.: *Thyroid Cancer with a High <sup>125</sup>I-NaI Uptake In Primary and Metastatic Foci with Euthyroidism.* Eur J Nucl Med, 1987, 13 : 480—1.
- [60] Ober, K.P., Covran, R.J., Senier, R.E., Poole, G.J.: *Thyrotoxicosis Caused by Functioning Metastatic Thyroid Carcinoma. A Rare and Elusive Cause of Hyperthyroidism with Low Radioactive Iodine Uptake.* Clin Nucl Med., 1987, 12 : 345—8.
- [61] Pacini, F., Elisei, R., Gasperi, M., Masini, I., Ceccarelli, C., Fugazzola, L.: *Testicular Function After Radioiodine Therapy for Differentiated Thyroid Carcinoma.* Ann endocrinol, 1988, 49 : 197.
- [62] Pacini, F., Lippi, F., Fornica, U., Elisei, R., Anelli, S., Ceccarelli, C., Pinchera, A.: *Therapeutic Doses of Iodine<sup>131</sup> Reveal Undiagnosed Metastases in Thyroid Cancer Patients with Detectable Serum Thyroglobin Levels.* J Nucl Med, 1987, 28 : 1888—91.
- [63] Perkel, V.S., Gail, M.H., Lubin, J., Pee, D.Y., Weinstein, R. Shove-Freedman, E., Schenider, A.B.: *Radiation-induced Thyroid Neoplasmas: Evidence for Familial Susceptibility Factors.* J Clin Endocrinol Metab, 1988, 66 : 1316—22.
- [64] Pons, F., Carrió, I., Estorch, M., Gjujaume, M., Pons, J. Milian, R.: *Lithium as an Adjuvant of Iodine<sup>131</sup> Upatake when Treating Patients with Well-differentiated Thyroid Carcinoma.* Clin Nucl Med., 1987, 12 : 644—7.
- [65] Reiners, C., Becker, W., Berger, P., Eiles, C., Gerhards, W., Rendl, J., Schaede, B., Scheler, S., Schneider, P., Spiegel, W., Börner, W.: *Thyreoglobulin und andere Tumormarker bei der Rezidiv-*

- und Metastasensuche des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms. Nuklearmediziner, 1986, 9 : 103—16.
- [66] Ramos-Gabatin, A., Phillips, W.T., Ware, R. W., Blumhardt, R.: *Significance of Diffuse Hepatic Uptake on Radioiodine ( $I^{131}$ ) Diagnostic and Post Therapy Total Body Scans (TBS) in Patients with Well Differentiated Thyroid Cancer.* Endocrinology, 1988, 121 : T—85.
- [67] Ramos-Gabatin, A., Phillips, W.T., Ware, R.W., Blumhardt, R.: *Value of Total Body Scans (TBS) After Radionuclide ( $I^{131}$ ) Therapy Dose in Evaluation of Patients with Thyroid Carinoma.* J Nucl Med, 1988, 29 : A—600.
- [68] Sack, J., Baker, J. R. jr., Weetman, A. P., Wartofsky, L., Burmman, K.: *Thyocyte Specific Killer Cell Activity Is Decreased in Patients with Thyroid Carcinoma.* Cancer, 1987, 59 : 1914—7.
- [69] Sandler, P.M., Fellmeth, B., Salhany, K.E., Patton, J.A.: *Thyroid Carcinoma Masquerading as a Solitary Benign Hyperfunctioning Nodule.* Clin Nucl Med, 1988, 13 : 410—415.
- [70] Schäffer, R.: *Aktuelle Gesichtspunkte zur histologischen Klassifikation, Verlauf und Prognose der Struma maligna.* Nuklearmediziner, 1986, 9 : 73—96.
- [71] Schelfhout, L., Goslings, B., Cornelisse, C., Fleuren, G.: *Flow Cytometric DNA Analysis in Benign and Palignant Thyroid Tumors.* Ann endocr, 1988, 49 : 194.
- [72] Schlumberger, M., De Vathaire, F., Wu-Ahouju, G., Comoy, E., Frranu, P., Paremntier, C.: *Surveillance postoperative des epitheliomas thyroïdiens différenciés. Apport du dosage ultra-sensible de la TSH.* Presse Med., 1987, 16 : 1791—3.
- [73] Schmidt, R.J., Wang, C.A.: *Encapsulated Follicular Carcinoma of the Thyroid: Diagnosis, Treatment, and Results.* Surgery, 1986, 100 : 1068—77.
- [74] Schober, O., Heintz, P., Schwarzrock, R., Dralle, H., Gratz, K.F., Döhring, W., Hundeshagen, H.: *Schilddrüsen-Carcinom: Rezidiv und Metastasensuche, Sonographie, Röntgen und CT.* Nuklearmediziner, 1986, 9 : 139—48.
- [75] Schroder, D.M., Chambors, A., France, C.J.: *Operative Strategy for Thyroid Cancer. Is Total Thyroidectomy worth the Price.* Cancer, 1986, 58 : 2320—8.
- [76] Schümichen, C.: *Schwangerschaft und hochdosierte Radiojodtherapie.* Nuklearmediziner, 1986, 9 : 183—92.
- [77] Schwartz, T.B.: *Benign Metastases from Thyroid Malignancies.* Lancet, 1986, II, 733—5.
- [78] Simpson, W.J., Mc Kinney, S.E., Carrnthers, J. S., Gospodarowitz, M.K., Sutcliffe, S.B., Panzarella, T.: *Papillary and Follicular Thyroid Cancer. Prognostic Factors in 1578 Patients.* Am J Med, 1987, 83 : 479—88.
- [79] Siperstein, A.E., Zeng, Q.H., Miller, R.A., Levin, K.E., Clark, O.H.: *Adenylate Cyclase Activity in Normal and Neoplastic Human Thyroid Tissue.* Endocrinology, 1988, 121 : T—20.
- [80] Spiegel, W., Reiners, C., Börner, W.: *Einschränkung der Speicheldrüsenfunktion nach hochdosierter Radiojodtherapie.* Nuklearmediziner, 1986, 9 : 159—66.
- [81] Stoffer, S.S., Van Dyke, D.L., Berk, J.V., Szpunar, Weiss, L.: *Familial Papillary Carcinoma of the Thyroid.* Am J Med Genet, 1986, 25 : 775—82.
- [82] Taker, M.A.: *Thyroid Cancers in Atomic Bomb Survivors Exposed in Youth: 30-year Follow-up Study.* J Nucl Med, 1988, 29 : 268—9.
- [83] Talboth, E., Bäckdahl, M., Einhorn, J., Lundell, G., Löwhagen, T., Silferswärd, C.: *Thyroid Carcinoma in Children and Adolescents.* Cancer, 1986, 58 : 2329—32.
- [84] Van Nostrand, D., Narze, J., Atkins, F.: *Side Effects of »Rational Dose« Iodine $^{131}$  Therapy for Metastatic Well-differentitted Thyroid Carcinoma.* J Nucl Med, 1986, 27 : 1519—27.



- [85] Vickery, A.L.jr, Carcangiu, M.L., Johannessen, J.V., Sobrinho-Simoes, M.: *Papillary Carcinoma*. *Semin Diagn Pathol*, 1985, 2: 90—100.
- [86] Vorne, M., Järvi, K.: *<sup>99m</sup>Tc-pertechnetate in the Detection of Thyroid Carcinoma in a Ten Year Period*. *Eur J Nucl Med*, 1987, 13 : 362—5.
- [87] Weissel, M., Kainz, H., Höfer, R.: *Changes in Biochemical Parameters During Complete Thyroid Hormone Deficiency of Short Duration in Athyreotic Patients*. *J Nucl Med*, 1986, 27 : 1582—32.
- [88] Yamashita, H., Noguchi, S., Murakami, N., Yokoyama, S., Nakayama, I.: *Loss of Intracellular Peroxidase and Anaplastic Change of Differentiated Carcinoma of Human Thyroid Gland*. *Acta Pathol Jpn.*, 1987, 37 : 425—30.
- [89] Yoosufani, Z., Salvin, J.D. jr., Hellman, R.M., Sethi, S.S., Spencer, R.P.: *Preleukaemia Following Large Dose Radioiodide Therapy for Metastatic Thyroid Carcinoma*. *J Nucl Med*, 1987, 28 : 1348—50.
- [90] Ziesmann, H.A., Bahar, H., Fahey, F.H., Dubiansky, V.: *Hepatic Visualization on Iodine<sup>131</sup> Whole-body Thyroid Cancer Scans* *J Nucl Med*, 1987, 28 : 1408—11.

