



Relapse of differentiated thyroid carcinoma in low-risk patients

Jolanta Krajewska¹, Agnieszka Czarniecka², Michał Jarząb³, Aleksandra Kukulka¹, Daria Handkiewicz-Junak¹, Kornelia Hasse-Lazar¹, Elżbieta Gubała¹, Zbigniew Puch¹, Ewa Paliczka¹, Józef Roskosz¹

¹Department of Nuclear Medicine and Endocrine Oncology,

²Clinic of Oncological Surgery,

³Department of Tumor Pathology,

Comprehensive Cancer Center and M. Skłodowska-Curie Memorial Institute of Oncology, Gliwice Branch

Abstract

Introduction: The low incidence of relapse in differentiated thyroid carcinoma (DTC), primarily treated by total thyroidectomy and ¹³¹I ablation, stimulates the search for optimal follow-up algorithms which do not include too many tests but are not connected with a risk of missing early recurrence. The aim of the study was to analyze the impact of the routine follow up examinations for early detection of DTC recurrence in low risk DTC patients.

Material and methods: The group consisted of 617 DTC patients diagnosed in 1995–1996. In 513 (83%) total thyroidectomy was performed. 449 (73%) received ablative ¹³¹I therapy. After primary approach complete remission (CR) was stated in 453 (73%), persistent disease in 116 (19%), asymptomatic hyperthyroglobulinaemia in 14 (2%). Patients with CR constituted the low risk group analyzed in this study. The median follow up was 4.16 yrs.

Results: Recurrent disease appeared in 28 (6%) patients (23 locoregional, 9 distant metastases, both in 4). Serum Tg (thyroglobulin) level at the moment of relapse diagnosis was detectable in 44% while neck sonography was the first examination to detect recurrence in 56% of cases.

Conclusion: In the selected group of DTC patients treated by radical primary approach and showing a low risk of recurrence only half of all relapse cases are diagnosed by the rise of serum Tg level. Regular sonography contributes to the second half of diagnoses. Thus, a special weight should be put on neck sonography as the important element of regular follow up in low risk DTC patients.

(*Pol J Endocrinol* 2006; 4 (57): 386–391)

Key words: differentiated thyroid cancer, thyroglobulin, neck USG, ¹³¹I scintigraphy

□ Jolanta Krajewska, M.D.
Department of Nuclear Medicine and Endocrine Oncology
Comprehensive Cancer Center and M. Skłodowska-Curie
Memorial Institute of Oncology, Branch Gliwice
Wybrzeże Armii Krajowej 15, 44–100 Gliwice
phone: 032 278 93 01
e-mail: jkrajewska@io.gliwice.pl



Nawrót zróżnicowanego raka tarczycy u chorych z grupy niskiego ryzyka

Jolanta Krajewska¹, Agnieszka Czarniecka², Michał Jarząb³, Aleksandra Kukulska¹,
Daria Hankiewicz-Junak¹, Kornelia Hasse-Lazar¹, Elżbieta Gubała¹, Zbigniew Puch¹,
Ewa Paliczka¹, Józef Roskosz¹

¹Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej,

²Klinika Chirurgii Onkologicznej,

³Zakład Biologii Nowotworów,

Centrum Onkologii — Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

Streszczenie

Wstęp: Niewielkie ryzyko nawrotu zróżnicowanego raka tarczycy (DTC, *differentiated thyroid carcinoma*) po prawidłowym leczeniu operacyjnym i terapii ¹³¹I skłania do takiej optymalizacji algorytmów monitorowania pacjentów, które nie obejmowałyby zbyt dużej liczby badań, ale równocześnie nie wiązałyby się z ryzykiem przeoczenia wczesnej wznowy miejscowej.

Celem niniejszej pracy była analiza badania tyreoglobuliny (Tg) oraz USG szyi w aspekcie porównania, które z nich jako pierwsze zasugerowało wznowę DTC.

Materiał i metody: W badaniu wzięło udział 617 pacjentów z DTC rozpoznanym w latach 1995–1996. U 513 (83%) dokonano całkowitego wycięcia tarczycy, a u 449 (73%) przeprowadzono uzupełniające leczenie ¹³¹I. Po leczeniu pierwotnym całkowitą remisję (CR) rozpoznano u 453 (73%) chorych, przetrwała chorobę nowotworową u 116 (19%), a bezobjawową hipertyreoglobulinemię u 14 (2%). Do badania włączono pacjentów z CR, stanowiących grupę niskiego ryzyka. Mediana obserwacji wynosiła 4,16 roku.

Wyniki: W grupie pacjentów niskiego ryzyka nawrót choroby wystąpił u 28 (6%) chorych (u 23 wznowa lokalna, u 9 przerzuty odległe, a u 4 łącznie). Stężenie Tg w chwili rozpoznania wznowy było wykrywalne u 44% chorych

w czasie leczenia L-tyroksyną, a po jej odstawieniu u 25% wynosiło powyżej 10 ng/ml. Badanie USG szyi było pierwszym sygnałem wskazującym na wznowę miejscową u 56% chorych, a tylko u 44% chorych było badanie Tg.

Wnioski: W grupie chorych z DTC leczonych pierwotnie radykalnie i wykazujących niskie ryzyko nawrotu, zaledwie połowa wznów była podejrzana na podstawie wzrostu stężenia Tg w surowicy, a pozostała połowa w badaniu USG przy prawidłowym stężeniu Tg. Wyniki te wskazują na bardzo istotną rolę badania USG w monitorowaniu chorych po leczeniu raka tarczycy.

(*Endokrynol Pol* 2006; 4 (57): 386–391)

Słowa kluczowe: zróżnicowany rak tarczycy, tyreoglobulina, USG, scyntygrafia ¹³¹I



lek. med. Jolanta Krajewska

Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej,
Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie,
Oddział Gliwice

ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15, 44-100 Gliwice

tel.: 032 278 93 01

e-mail: jkrajewska@io.gliwice.pl

Wstęp

Podstawą terapii zróżnicowanego raka tarczycy (DTC, *differentiated thyroid carcinoma*) jest radykalny zabieg operacyjny — całkowite wycięcie tarczycy i następowe uzupełniające leczenie jodem promieniotwórczym w celu zniszczenia pozostałych po operacji resztek tarczycy i wyjałowienia ewentualnych ognisk mikrorozsiwu [1–3]. Po zakończonym leczeniu pierwotnym do nawrotu raka dochodzi u około 8–20% chorych [2–4]. Najczęściej jest to wznowa miejscowa — w łóżu tarczycy lub węzłach chłonnych szyi, rzadziej przerzuty odległe. Najwyższe ryzyko nawrotu występuje w ciągu 5 lat po zakończonym leczeniu pierwotnym [2], niemniej należy się z nim liczyć przez całe życie chorego

i dlatego chorzy wymagają stałej kontroli. Proponowany do niedawna schemat monitorowania chorych polegał na oznaczeniu stężenia tyreoglobuliny (Tg, *thyroglobulin*) w czasie supresyjnego leczenia L-tyroksyną z jednoczesną oceną stężenia tyreotropiny (TSH, *thyroid stimulating hormone*), USG szyi, RTG klatki piersiowej (wykonywanym raz w roku) i badaniem izotopowym. Scyntyografię szyi i całego ciała, pomiar jodochwytności i oznaczenie Tg, poprzedzone przerwą w przyjmowaniu L-tyroksyny trwającą 4–6 tygodni lub stymulacją egzogennym TSH, wykonywano 6–12 miesięcy po leczeniu izotopowym. Badania izotopowe powtarzano co rok u chorych z grupy wysokiego ryzyka, natomiast u chorych w pełnej remisji po 2 i co 5 lat oraz w razie wzrostu stężenia tyreoglobuliny [1].

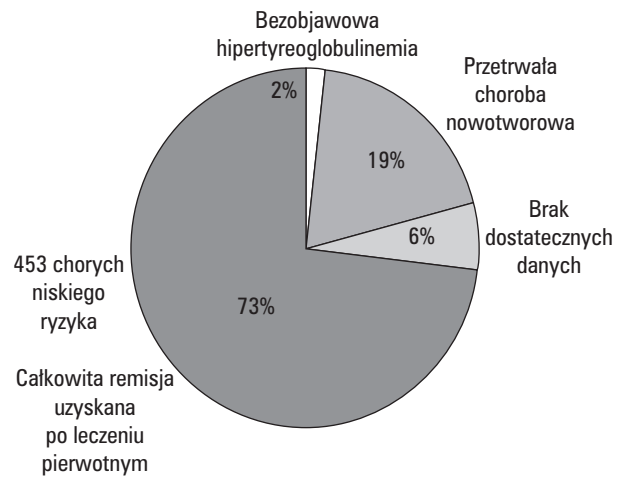
Biorąc pod uwagę fakt, że wyniki badań z ostatnich kilku lat kwestionują przydatność powtarzanej zbyt często diagnostyki izotopowej [4–8], a ryzyko nawrotu zróżnicowanego raka tarczycy po leczeniu pierwotnym jest stosunkowo niewielkie, potrzebna jest optymalizacja algorytmów monitorowania tych pacjentów. Optymalny algorytm powinien racjonalizować liczbę badań, ale równocześnie nie może wiązać się z ryzykiem przecenienia wczesnej wznowy miejscowej. Dlatego celem pracy jest ocena, jakie elementy monitorowania chorych mają najważniejsze znaczenie dla wczesnego wykrycia wznowy zróżnicowanego raka tarczycy w aktualnej sytuacji klinicznej.

Materiał i metody

W badaniu wzięło udział 617 pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy rozpoznany w latach 1995–1996, w tym u 511 kobiet i u 106 mężczyzn. Średni wiek wyniósł 52,3 lata (\pm SD 15,01; minimum — 6, maksimum — 89 lat). U 428 (69,4%) chorych rozpoznano raka brodawkowatego, a u 189 (30,6%) raka pęcherzykowego. W ocenie pooperacyjnej, na podstawie klasyfikacji TNM (*tumor nodes metastases*) z 1997 roku (chorych oceniano wstecznie), stwierdzono cechę pT1 u 126 (20,4%) chorych, pT2 u 153 (24,8%), pT3 u 55 (8,9%), a pT4 u 92 (14,9%) badanych. W 191 (31%) przypadkach wielkość guza nie była określona. W momencie postawienia diagnozy 161 (26,1%) chorych miało obecne przerzuty w węzłach chłonnych, a 17 (2,8%) — przerzuty odległe. U 513 (83%) wykonano całkowite wycięcie tarczycy (pierwotne lub wtórne), a u 104 (17%) — operację o mniejszym zasięgu. U 449 (73%) przeprowadzono uzupełniające leczenie ^{131}I . Do leczenia uzupełniającego nie kwalifikowano tych chorych w remisji (27%), u których w USG szyi nie wykazano obecności resztkowej tkanki tarczycowej, stężenie Tg w warunkach stymulacji TSH wynosiło mniej niż 30 ng/ml, a jodochwytność wyniosła poniżej 1%. Po leczeniu pierwotnym całkowitą remisję rozpoznano u 453 (73,4%) chorych, przetrwała chorobę nowotworową u 116 (18,8%), natomiast bezobjawową hipertyreoglobulinemię u 14 (2,3%). W przypadku pozostałych 34 (5,5%) osób brakowało dokładnych danych (ryc. 1). Pacjenci z całkowitą remisją, stanowiący grupę niskiego ryzyka, zostali włączeni do niniejszego badania. Podczas monitorowania oceniano stężenie Tg w surowicy co 6 miesięcy w trakcie terapii L-tyroksyną, USG szyi wykonywano raz w roku, a scyntyografię całego ciała ^{131}I 2 i 5 lat po zakończeniu leczenia. Mediana obserwacji wynosiła 4,16 roku (zakres 0,5–26,5).

Ocena stężenia Tg

W latach 1995–2003 stężenie tyreoglobuliny oceniano za pomocą metody immunofluorometrycznej (Wallac-



Rycina 1. Wyniki leczenia pierwotnego zróżnicowanego raka tarczycy

Figure 1. Results of primary DTC (differentiated thyroid carcinoma) treatment

-Delfia) o czułości funkcjonalnej 1 ng/ml i czułości analitycznej 0,2 ng/ml, a od 2003 roku metodą Trace (Kryptor) o czułości funkcjonalnej 1 ng/ml i czułości analitycznej 0,17 ng/ml. Stosowano następujące progi odcięcia dające 95% swoistości: w czasie terapii L-tyroksyną 4 ng/ml, a podczas odstawienia — 30 ng/ml [9]. W celu oceny interferencji z autoprzeciwciałami wykonano badania odzysku dodanej Tg (zakres referencyjny: 70–130%).

USG

W badaniach stosowano aparat firmy Siemens z głowicą linearną o częstotliwości 7,5–10 MHz. Stwierdzenie ogniskowych zmian w resztkowej tarczycy lub podejrzania przerzutów do węzłów chłonnych stanowiło wskazanie do wykonania biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej celowanej (BACC).

Badania izotopowe

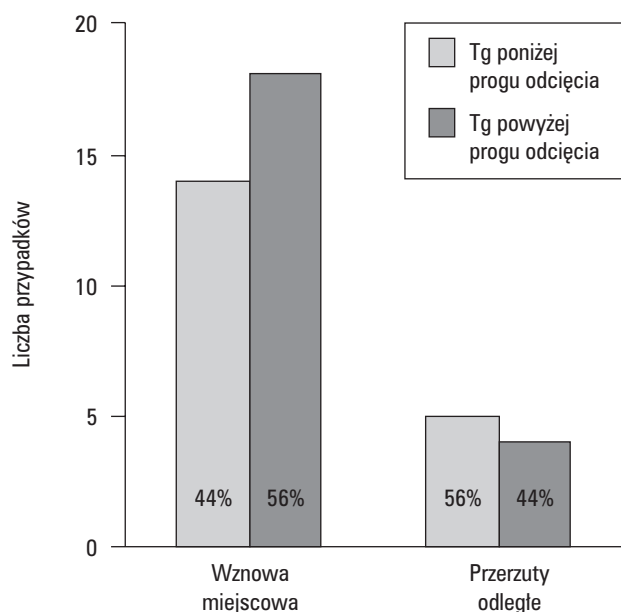
Scyntyografię wykonywano 24–48 godzin po podaniu 2–3 mCi ^{131}I , po przerwie wynoszącej 4–6 tygodni w stosowaniu L-tyroksyny (TSH > 25 $\mu\text{m}/\text{ml}$). Scyntyografię szyi wykonywano za pomocą jednogłowicowej gammakamery (Mediso), czas akwizycji wynosił 10 minut. Scyntyografię całego ciała, poszerzoną w razie wskazań o wybrane obszary zainteresowania, wykonywano używając dwugłowicowej gammakamery (Siemens) z zastosowaniem wysokoenergetycznych kolimatorów do ilości zliczeń 80 000 lub przez 20 minut. Wynik scyntyografii uznawano za dodatni, świadczący o obecności ognisk raka, jeżeli obserwowano swoiste patologiczne gromadzenie jodu promieniotwórczego poza łożą tarczycy.

Inne badania

Inne badania wykonywane u chorych z podejrzeniem nawrotu raka obejmowały badania radiologiczne, w tym tomografię komputerową i badanie rezonansem magnetycznym oraz scyntyografię kośćca.

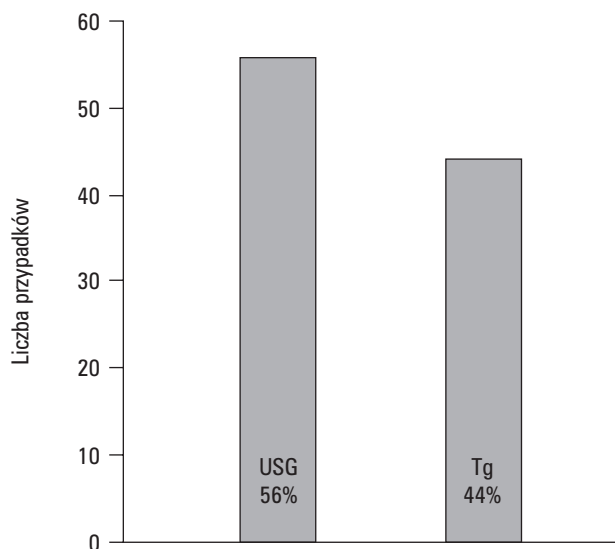
Wyniki

W badanej grupie 453 pacjentów, u których ryzyko wznowy oceniano jako niskie na podstawie badań po zakończeniu leczenia pierwotnego, nawrót choroby wystąpił u 28 (6,2%) chorych — u 6 z rozpoznaniem raka pęcherzykowego i 22 raka brodawkowego. U 23 chorych rozpoznano wznowę lokalną, a u 9 przerzuty odległe (w tym w 4 przypadkach stwierdzono zarówno zmianę miejscową, jak i przerzuty odległe). U 4 chorych nawrót raka (łoża tarczycy lub węzły chłonne szyi) rozpoznawano więcej niż 1 raz (w tym u 1 — 4 ×, u 2 — 3 × i u 2 — 2 ×). U 4 chorych stwierdzono przerzuty odległe do płuc, u 2 do płuc i kości, u 2 do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) i u 1 do wątroby. Wzrost stężenia Tg był pierwszym sygnałem nawrotu raka tarczycy w 14 (43,8%) z 32 przypadków wznów miejscowych (ryc. 2). W 7 z tych przypadków USG szyi nie wykazywało jeszcze żadnych zmian. W trakcie supresyjnej terapii L-tyroksyną mediana stężenia Tg u tych chorych wynosiła 13,8 ng/ml (zakres 4,9–66,2), a w warunkach stymulacji endogennym TSH — 39,9 ng/ml (zakres 33,1–113,4). W pozostałych 18 przypadkach (56,2%), w których do rozpoznania doprowadziło nieprawidłowe USG szyi (ryc. 3),



Rycina 2. Stężenie tyreoglobuliny (Tg) jako pierwszy sygnał wznowy raka

Figure 2. Serum Tg (thyroglobulin) level as the first signal of local recurrence



Rycina 3. Badanie, które jako pierwsze wskazuje na miejscowy nawrót raka u chorych kontrolowanych z powodu raka tarczycy po skutecznym leczeniu pierwotnym

Figure 3. First examination to indicate local recurrent disease

stężenie Tg mieściło się w zakresie przyjętych norm — mediana w czasie przyjmowania L-tyroksyny wynosiła 0,24 ng/ml (zakres 0–1,6 ng/ml). Podczas stymulacji endogennym TSH mediana stężenia Tg wynosiła u nich 0,17 ng/ml (zakres 0,17–5,1 ng/ml). Scyntyografię ¹³¹I wykonano w 16 przypadkach wznów lokoregionalnych (w 8 przypadkach z podwyższonym stężeniem Tg i 8 ze stężeniem Tg w granicach przyjętego zakresu) — w żadnym z badań nie stwierdzono swoistego patologicznego gromadzenia jodu promieniotwórczego.

U 5 (55,6%) z 9 chorych, u których stwierdzono przerzuty odległe, pierwszym sygnałem było podwyższone stężenie Tg, a w scyntygrafii wykazano gromadzenie ¹³¹I u 3 (33,4%) z nich. U pozostałych chorych rozpoznanie postawiono na podstawie badań obrazowych (RTG płuc, scyntygrafii kośćca, tomografii komputerowej).

Zatem, łącznie, pierwszym badaniem nasuwającym podejrzenie wznowy w 14 (44%) przypadkach był wzrost stężenia Tg — albo w czasie leczenia L-tyroksyną, albo po jej odstawieniu, a w 18 (56%) przypadkach cechy wznowy w USG. U 20 (87%) spośród 23 chorych ze stwierdzoną wznową raka w łożu tarczycy lub węzłach chłonnych szyi przeprowadzono leczenie operacyjne. Po operacji u 12 (52%) chorych uzyskano remisję, u 6 (26%) chorych wystąpiła dalsza progresja, w tym u 3 (13%) z grupy z nawrotem, 0,6% całej grupy badanej, zmarło z powodu raka tarczycy w okresie do 5 lat.

Dyskusja

U chorych na zróżnicowanego raka tarczycy, u których uzyskano pełną remisję po leczeniu pierwotnym,

ryzyko nawrotu raka jest niewielkie i w badanej grupie wyniosło około 6%. Podobne ryzyko nawrotu raka tarczycy notują inni autorzy [2–4]. Celem pracy była jednak nie tyle ocena tego ryzyka, co sprawdzenie, które z metod monitorowania raka tarczycy mają podstawowe znaczenie dla wykrycia nawrotu. Wyniki badań autorów niniejszej pracy wykazały, że spośród wszystkich stosowanych rutynowo metod monitorowania, podstawowe znaczenie miało czułe badanie ultrasonograficzne, które pomogło wykryć ponad połowę wznów (56%) w chwili, gdy stężenie Tg mieściło się jeszcze w obrębie przyjętych zakresów referencyjnych. Jeżeli dodać do tego chorych, u których pierwszym sygnałem wznowy był wzrost stężenia Tg, ale u których zanotowano równoległe nieprawidłowy wynik USG, to czułość badania USG można ocenić na 78%. Wysoką czułość badania USG szyi w diagnostyce lokoregionalnych nawrotów zróżnicowanego raka tarczycy potwierdzają też inne doniesienia [10, 11]. W badaniu opisanym przez Frasoldatego i wsp. [11] do wznowy raka doszło u około 10% spośród analizowanych 494 chorych, którzy uzyskali remisję po leczeniu pierwotnym. Badanie USG pozwoliło na wykrycie przerzutów do węzłów chłonnych u 94% chorych, podczas gdy stężenie Tg w trakcie stymulacji endogennym TSH było oznaczane u 67% i wynosiło więcej lub równe 2 ng/ml u 57% chorych i więcej lub równe 10 ng/ml u 41%, a scyntygrafia ¹³¹I była dodatnia u 45% pacjentów.

W niniejszym badaniu w celu interpretacji stężenia Tg posłużono się kryteriami odcinającymi, wypracowanymi w ośrodku autorów 10 lat temu na podstawie analizy ROC i zapewniającymi 95% swoistości [9]. Kryteria te zakładały, że stężenie Tg powinno być niższe od 4 ng/ml w czasie leczenia tyroksyną i od 30 ng/ml po jej odstawieniu. W ciągu tych lat dobrze potwierdziły one swoją skuteczność, tym bardziej, że nigdy nie zakładano, że oznaczenie Tg będzie jedynym kryterium wykrycia wznowy. W badanej grupie wzrost stężenia Tg jako pierwszy sygnał nawrotu raka dotyczył 44% chorych ze wznową miejscową i 56% z obecnością przerzutów odległych. Inni autorzy na ogół przyjmują niższe kryteria odcięcia w swojej analizie, zakładając, że wzrost czułości badania ma dla nich większe znaczenie niż spadek swoistości. Należy jednak podkreślić, że nawet przyjęcie kryterium 1 ng/ml zarówno w czasie leczenia tyroksyną, jak i po jej odstawieniu nie rozwiązałoby kwestii niepełnej czułości badań Tg. I tak, w chwili rozpoznania wznowy stężenie Tg było nieoznaczalne w trakcie terapii L-tyroksyną w 25% przypadków, a w czasie stymulacji endogennym TSH wyniosło mniej niż 1 ng/ml w 16% przypadków.

Większość opublikowanych w ciągu ostatnich kilku lat prac podkreśla, że największą wartość diagnostyczną dla wykrycia przetrwałej choroby nowotworowej

i nawrotu zróżnicowanego raka tarczycy mają oznaczenia stężenia Tg zmierzonego po stymulacji TSH. Ostatnio najczęściej stosuje się w tym celu rekombinowaną tyreotropinę α [4–8, 12–14]. Uważa się, że podwyższone stężenie Tg w czasie stymulacji egzogennym TSH, stwierdzone w 6–12 miesięcy po uzupełniającym leczeniu ¹³¹I u chorych po całkowitym wycięciu tarczycy, z dużym prawdopodobieństwem wskazuje na przetrwałą chorobę nowotworową i pociąga za sobą konieczność dalszej diagnostyki oraz ewentualnego leczenia. Odwrotnie, nieoznaczalne stężenie Tg jest istotnym korzystnym czynnikiem prognostycznym wskazującym na całkowitą remisję [6]. Najczęściej przyjmowany punkt odcięcia to stężenie Tg niższe niż 1 ng/ml podczas stymulacji TSH przy nieobecności przeciwciał antytyreoglobulinowych [15]. Większość autorów uważa, że przy nieoznaczalnym stężeniu stymulowanej Tg brak jest wskazań do wykonania diagnostycznej scyntygrafii, ponieważ u większości pacjentów nie obserwowano wówczas żadnych ognisk swoistego gromadzenia radioznacznika w ciele, a wychwyty ¹³¹I w łożu tarczycy najczęściej nie był sygnałem przetrwałej choroby [4–7, 9, 12–14]. Jednocześnie coraz silniej podkreśla się rolę USG łącznie z oznaczeniem stężenia Tg. Połączenie tych dwóch badań uważa się za optymalny schemat monitorowania chorych na zróżnicowanego raka tarczycy [4, 6], mimo że zdaniem niektórych autorów wskazania do kontrolnego USG pojawiają się dopiero, gdy wzrasta stężenie Tg [5, 7, 14].

Oceniając znaczenie poszczególnych badań dla wykrycia nawrotu raka tarczycy, autorzy pominęli kwestię autoprzeciwciał antytyreoglobulinowych, skoro uniemożliwiają one zastosowanie oznaczenia Tg do tego celu. Nie ulega wątpliwości, że niepełna czułość badania Tg w części przypadków zależała od ich obecności. Odróżnicowanie nowotworu obserwowano w 7 przypadkach nawrotów lokoregionalnych (u 2 chorych), co również wpływało na ocenę skuteczności testu tyreoglobulinowego.

Należy zwrócić uwagę, że scyntygrafia całego ciała jest nie tyle badaniem przesiewowym wykrywającym nawrót raka tarczycy, co badaniem lokalizującym ogniska nawrotu raka.

Podsumowując, należy podkreślić, że chociaż oznaczenie stężenia Tg odgrywa znaczącą rolę w monitorowaniu chorych na zróżnicowanego raka tarczycy leczonych pierwotnie radykalnie, nie może być jednak jedyną metodą monitorowania. Obrazowanie sonograficzne pozwala na wykrycie ponad połowy wznów jeszcze przy prawidłowym stężeniu tyreoglobuliny lub przy jego nieznacznym wzroście. Dlatego badanie sonograficzne musi być niezbędnym elementem stosowanego algorytmu diagnostycznego.

Piśmiennictwo

1. Diagnostyka i leczenie nowotworów złośliwych tarczycy. Rekomendacje Komitetu Naukowego II Konferencji Naukowej „Rak Tarczycy 2000”. *Wiad Lek* 2001; 54 (supl. 1): 443–461.
2. Schlumberger M. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1998; 338: 297–306.
3. Mazzaferri EL, Jhiiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994; 97: 418–428.
4. Torlontano M, Attard M, Crocetti U i wsp. Follow-up of low risk patients with papillary thyroid cancer: role of neck ultrasonography in detecting lymph node metastases. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3402–3407.
5. Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA i wsp. A consensus report of the serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1433–1441.
6. Pacini F, Capezzone M, Elisei R i wsp. Diagnostic 131-iodine whole-body scan may be avoided in thyroid cancer patients who have undetectable stimulated serum Tg levels after initial treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1499–1501.
7. Cailleux AF, Baudin E, Travagli JP i wsp. Is diagnostic iodine-131 scanning useful after total thyroid ablation for differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 175–178.
8. Pacini F. Follow-up of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med* 2002; 29: S492–S496.
9. Kukulska A. Ocena przydatności testu tyreoglobulinowego w pooperacyjnym monitorowaniu chorych na zróżnicowanego raka tarczycy. Rozprawa doktorska; Centrum Onkologii — Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie 1996.
10. Haber R. Role of ultrasonography in the diagnosis and management of thyroid cancer. *Endocr Pract* 2000; 6: 390–400.
11. Frasoldati A, Pesenti M, Gallo M i wsp. Diagnosis of neck recurrences in patient with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 2003; 97: 90–96.
12. Torlontano M, Crocetti U, D'Aloiso L i wsp. Serum thyroglobulin and 131 I whole-body scan after recombinant human TSH stimulation in the follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol* 2003; 148: 19–24.
13. Pacini F, Molinaro E, Castagna G i wsp. Recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin combined with the neck ultrasonography has the highest sensitivity in monitoring differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 33: 3668–3673.
14. Mazzareri EL, Kloos RT. Is diagnostic iodine-131 scanning with recombinant human TSH useful in the follow-up of differentiated thyroid cancer after thyroid ablation? *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1490–1498.
15. Cooper DS, Doherty GM, Haugen B i wsp. Thyroid cancer guidelines. *Thyroid* 2006; 16: 109–142.