

## Nồng độ Thyroglobulin (Tg) và anti Thyroglobulin (TgAb) huyết thanh ở bệnh nhân có bướu giáp nhân

Nguyễn Trung Hưng<sup>1</sup>, Nguyễn Hải Thủy<sup>2</sup>, Nguyễn Phước Bảo Quân<sup>3</sup>

(1) Nghiên cứu sinh Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế

Khoa Y Dược, Đại học Đà Nẵng

(2) Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế

(3) Đại học Y Dược Cần Thơ

### Tóm tắt

**Mục tiêu:** (1) So sánh nồng độ và giá trị bệnh lý của nồng độ Thyroglobulin (Tg) và kháng thể Thyroglobulin (TgAb) huyết thanh giữa nhóm bệnh nhân có bướu giáp nhân lành tính và ác tính; (2) Xác định mối liên quan giữa nồng độ Tg và TgAb huyết thanh với đặc điểm bờ và độ đàn hồi của nhân giáp qua siêu âm. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** 30 bệnh nhân có bướu giáp nhân được xét nghiệm Tg, TgAb, siêu âm đàn hồi trước khi phẫu thuật và mô bệnh học sau phẫu thuật. **Kết quả:** Tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ Tg (+) có nhân giáp ác tính cao hơn nhóm nhân lành tính (16,7% so với 8,3%) nhưng nồng độ Tg huyết thanh khác biệt không đáng kể ( $33,48 \pm 38,67$  ng/ml so với  $27,32 \pm 28,44$  ng/ml,  $p > 0,05$ ) và Tỷ lệ nồng độ TgAb (+) của nhóm nhân giáp ác tính cao hơn so với nhân lành tính (22,2% so với 0%) nhưng nồng độ TgAb huyết thanh cũng không khác biệt ( $64,15 \pm 14,91$  UI/ml so với  $16,9 \pm 14,48$  UI/ml,  $p > 0,05$ ). Kết hợp nồng độ Tg (+) và TgAb (+) không thấy sự khác biệt về tỷ lệ mắc bệnh giữa giá trị bệnh lý của nhân giáp lành và ác tính (5,6% so với 0%). Tuy nhiên, nồng độ Tg huyết thanh nhóm bờ nhân không đều cao hơn nhóm bờ đều nhưng nồng độ Tg không khác biệt theo phân độ của siêu âm đàn hồi mô. **Kết luận:** Nồng độ trung bình và tỷ lệ giá trị bệnh lý của Tg và TgAb huyết thanh không khác biệt giữa bướu giáp nhân ác tính và lành tính. Có mối liên quan giữa nồng độ Tg và đặc điểm bờ nhân của bướu giáp ( $p < 0,05$ ).

**Từ khóa:** nồng độ thyroglobulin huyết thanh, nồng độ anti thyroglobulin huyết thanh, bướu giáp nhân.

### Abstract

## Serum thyroglobulin and anti thyroglobulin levels in patients with thyroid nodules

Nguyen Trung Hung<sup>1</sup>, Nguyen Hai Thuy<sup>2</sup>, Nguyen Phuoc Bao Quan<sup>3</sup>

(1) PhD student of Hue University of Medicine and Pharmacy, Hue University

The University of Da Nang-School of Medicine and Pharmacy

(2) Hue University of Medicine and Pharmacy, Hue University

(3) Can Tho University of Medicine and Pharmacy

**Objectives:** To compare the levels and pathological values of serum Tg and TgAb between the patients with benign and malignant thyroid nodules and evaluate the relationship between serum Tg and TgAb levels with the rim characteristic and elasticity score of the nodule by thyroid elasto-echography. **Subjects:** 30 patients with thyroid nodules, Serum Tg and TgAb levels and thyroid elasto-echography are examen before operation. **Results:** The ratio of the positive Tg level of malignant thyroid nodules was higher than the benign thyroid nodules (16.7% vs 8.3%) but the serum Tg level was not significantly different ( $33.48 \pm 38.67$  ng/ml vs  $27.32 \pm 28.44$  ng/ml,  $p > 0.05$ ) and The ratio of positive TgAb level of malignant thyroid nodules was higher than that of benign thyroid nodules (22.2% vs 0%) but serum TgAb level was not different ( $64.15 \pm 14.91$  UI/ml vs  $16.9 \pm 14.48$  UI/ml,  $p > 0.05$ ). The combination of the ratio of positive Tg and positive TgAb level did not show any difference in the ratio of pathological value between benign and malignant thyroid nodules (5.6% vs 0%). Serum Tg levels in patients with irregular rim thyroid nodules were higher than those in patients with regular rim thyroid nodules but the serum Tg level was not different when evaluated with the elastic score. **Conclusions:** The mean level and ratio of the pathological value of serum Tg and TgAb did not differ between malignant and benign thyroid nodules. There is a relationship between serum Tg level and irregular rim characteristic of thyroid nodule ( $p < 0.05$ ).

**Key words:** serum thyroglobulin level, serum anti thyroglobulin level, thyroid nodule.

Địa chỉ liên hệ: Nguyễn Trung Hưng, email: trunghung1971@gmail.com

Ngày nhận bài: 19/10/2020; Ngày đồng ý đăng: 5/12/2020

DOI: 10.34071/jmp.2020.6.10

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bướu giáp nhân là bệnh phổ biến, có đến 65% dân số nói chung có ít nhất một nhân giáp nhưng hầu hết trong số họ không có triệu chứng và tuổi thọ không bị ảnh hưởng. Các nghiên cứu gần đây đã tập trung chủ yếu vào mối liên quan giữa bướu giáp nhân và ung thư tuyến giáp [12]. Khoảng 90% ung thư tuyến giáp là ung thư biệt hóa với tiềm năng ác tính thấp và tiên lượng rất tốt [10]. Ung thư tuyến giáp biệt hóa đã được phát hiện trong 7-15% các bướu giáp nhân [8].

Trong vài thập kỷ qua, tỷ lệ ung thư tuyến giáp đã tăng lên đáng kể, điều đáng quan tâm là nồng độ thyroglobulin (Tg) ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp thường cao hơn đáng kể so với bệnh nhân có bướu giáp nhân lành tính [10]. Trong các nang tuyến giáp, Tg được tìm thấy với nồng độ cao nhưng cũng có thể xuất hiện trong huyết thanh của hầu hết người bình thường. Nồng độ Tg trong máu tăng cao có thể được tìm thấy cả trong viêm tuyến giáp hoặc cường giáp và trong ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú hoặc thể nang [7].

Kháng thể thyroglobulin (TgAb) là chất chỉ điểm thông thường cho khả năng tự miễn của tuyến giáp. Tuy nhiên, TgAb được tìm thấy thường xuyên hơn trong ung thư tuyến giáp biệt hóa [8]. TgAb có thể được phát hiện trong các trường hợp mắc bệnh Hashimoto, bệnh Graves, 20% bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến giáp và 10% dân số bình thường không mắc bệnh tuyến giáp [2]. Nồng độ TgAb tăng cao có thể gợi ý một khối u tuyến giáp có nguy cơ ác tính cao hơn [6].

Siêu âm tuyến giáp 2D là bước thăm dò thiết yếu căn bản trong chẩn đoán bệnh tuyến giáp và rất hiệu quả để đánh giá cấu trúc tuyến giáp. Đặc điểm bờ của bướu giáp nhân không đều là yếu tố độc lập dự báo ác tính với độ đặc hiệu 83% [9]. Siêu âm đàn hồi đã phát triển trong thập kỷ qua bằng kỹ thuật đo độ cứng của mô. Các tổn thương ác tính có xu hướng cứng hơn các mô lành tính xung quanh. Siêu âm đàn hồi đo độ cứng của sang thương và mã hóa thành hình ảnh hoặc trực tiếp đo độ cứng mô bằng giá trị vận tốc sóng biến dạng.

Hiện nay, chẩn đoán ung thư tuyến giáp chủ yếu dựa vào sinh thiết bằng kim nhỏ sau khi siêu âm có bướu giáp nhân với dấu hiệu nghi ngờ hay chính xác nhất là kết quả mô bệnh học sau phẫu thuật. Tại Việt Nam, các nghiên cứu về Tg và TgAb ở bệnh nhân có bướu giáp nhân chưa đề cập nhiều. Nhằm đánh giá lợi ích của xét nghiệm về Tg và Tg Ab trong phân biệt

bướu giáp nhân lành tính và ác tính, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài **“Nồng độ thyroglobulin (Tg) và anti thyroglobulin (TgAb) huyết thanh ở bệnh nhân có bướu giáp nhân”** với mục tiêu:

- So sánh nồng độ và giá trị bệnh lý nồng độ của thyroglobulin, anti thyroglobulin huyết thanh giữa nhóm bệnh nhân có bướu giáp nhân lành tính và ác tính.

- Khảo sát mối liên quan giữa nồng độ thyroglobulin, anti thyroglobulin huyết thanh với đặc điểm bờ và thang điểm đàn hồi của bướu giáp nhân.

## 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu:

Bệnh nhân nhập viện vào khoa Phẫu thuật ung bướu, Bệnh viện Trung ương Huế với chẩn đoán là bướu giáp nhân và có chỉ định phẫu thuật.

#### Tiêu chuẩn nhận vào nghiên cứu:

+ Khám lâm sàng: phát hiện bệnh nhân có bướu giáp nhân .

+ Siêu âm tuyến giáp: chọn bệnh nhân có TI-RADS 3, 4, 5 theo ACR TI-RADS 2017.

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

#### Thiết kế nghiên cứu

- Nghiên cứu mô tả cắt ngang

- Cỡ mẫu thuận tiện trong nghiên cứu

- Xử lý số liệu bằng phần mềm thống kê SPSS 20

### 2.3. Các bước tiến hành

#### Định lượng Tg, TgAb: huyết thanh

+ Xét nghiệm được thực hiện trên máy Gamma Probe, Mỹ

#### \* Định lượng Tg

- Bệnh phẩm: huyết thanh, huyết tương chống đông bằng Li-, Na-, NH4- Heparin, K3- EDTA, Natri citrat, Natri florua, Kali oxalat.

- Kết quả: Trị số bình thường 2-50 ng/ml. Tg (+)> 50 ng/ml

#### \* Định lượng TgAb

- Bệnh phẩm: Huyết thanh, huyết tương chống đông bằng Natri heparin, K2 và K3- EDTA. Không sử dụng chống đông bằng Li- heparin hoặc Natri citrat.

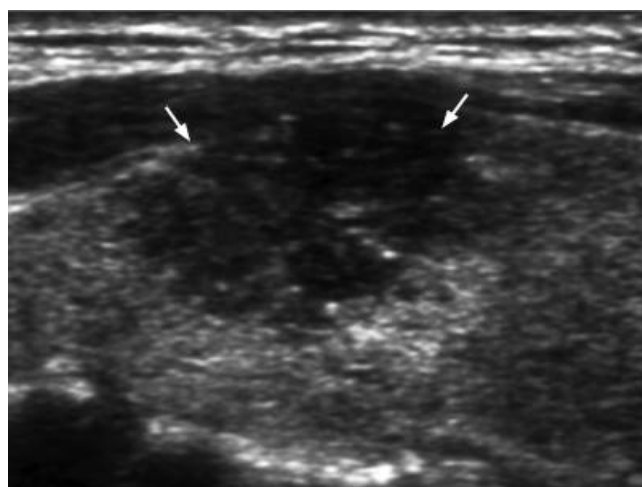
- Kết quả: Trị số bình thường < 70 IU/ml. TgAb (+)≥ 70 IU/ml.

#### Siêu âm tuyến giáp

Máy Samsung RS85

Đầu dò 7.5 MHz

**(1) Đặc điểm bờ của bướu giáp nhân trên kết quả siêu âm 2D**

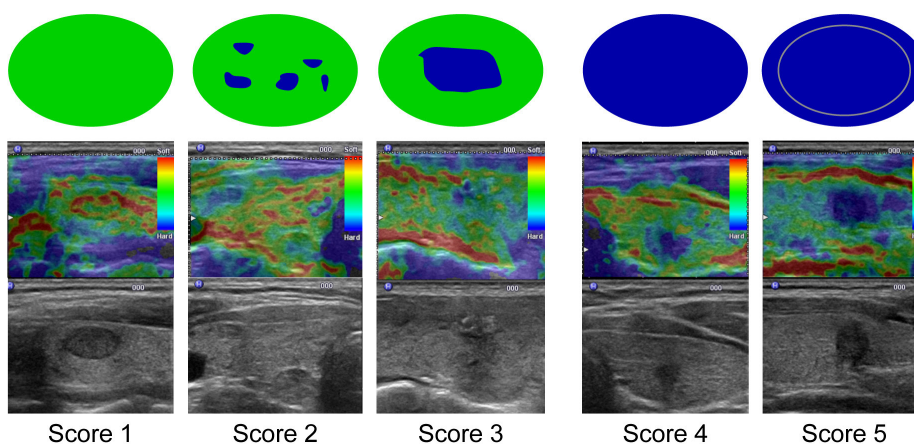


Hình nhân giáp bờ không đều trên siêu âm 2D

**(2) Đánh giá độ đàn hồi nhân giáp**

Đánh giá theo thang điểm 5 mức của Rago:

- (a) Thang điểm 1: độ đàn hồi trong toàn bộ nhân.
- (b) Thang điểm 2: độ đàn hồi trong phần lớn của nhân.
- (c) Thang điểm 3: độ đàn hồi chỉ ở phần ngoại vi của nhân.
- (d) Thang điểm 4: không có độ đàn hồi trong nhân.
- (e) Thang điểm 5: không có độ đàn hồi trong nhân và quanh nhân [5].



**Thu thập kết quả mô bệnh học sau phẫu thuật:**

- Tổn thương lành tính:
  - + U tuyến ( nang, vi nang, tân sinh tế bào Hurthle), nang, nhân keo.
  - + Viêm giáp lympho mạn.
  - + Hiếm gặp: nhiễm trùng, viêm tuyến giáp de Quervain.
- Tổn thương ác tính
  - Ung thư (thể nhú, thể nang, thể không biệt hóa, thể tửy).
  - Ung thư lympho [3].

**3. KẾT QUẢ**

**Bảng 1.** Đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	Nhân lành tính	Nhân ác tính
Tuổi	52,5 ± 8,06	45,5 ± 14,92

<b>Giới</b>	<b>Nam</b>	2	16,7%	1	5,6%
	<b>Nữ</b>	10	83,3%	17	94,4%

Tuổi trung bình nhóm nhân giáp lành tính cao hơn nhân ác tính ( $52,5 \pm 8,06$  tuổi so với  $45,5 \pm 14,92$  tuổi.). Tỷ lệ 83,3% nữ có bướu giáp lành và 94,4% ở nhóm nhân ác tính.

**Bảng 2.** So sánh nồng độ và giá trị bệnh lý (+) nồng độ Tg huyết thanh theo nhóm bệnh

<b>Đặc điểm Tg</b>	<b>Nhân lành tính (n=12)</b>		<b>Nhân ác tính (n=18)</b>	
Nồng độ Tg huyết thanh (ng/ml)	27,32 ± 28,44		33,48 ± 38,67	
Nồng độ Tg (+)	1	8,3%	3	16,7%
Nồng độ Tg (-)	11	91,7%	15	83,3%
Tổng	12	100,0%	18	100,0%

- Nồng độ thyroglobulin huyết thanh trung bình của bệnh nhân có bướu giáp nhân lành tính và ác tính lần lượt là  $27,32 \pm 28,44$  ng/ml và  $33,48 \pm 38,67$  ng/ml.

- Tỷ lệ nồng độ thyroglobulin huyết thanh (+) trên bệnh nhân có bướu giáp nhân lành tính và ác tính lần lượt là 8,3% và 16,7%.

**Bảng 3.** So sánh nồng độ và giá trị bệnh lý (+) nồng độ TgAb huyết thanh theo nhóm bệnh

<b>Đặc điểm TgAb</b>	<b>Nhân lành tính (n=12)</b>		<b>Nhân ác tính (n=18)</b>	
Nồng độ TgAb (UI/ml)	16,9 ± 14,48		64,15 ± 149,1	
Nồng độ TgAb (+)	0	0%	4	22,2%
Nồng độ TgAb (-)	12	100%	14	77,8%
Tổng	12	100,0%	18	100,0%

- Nồng độ TgAb huyết thanh trung bình của bệnh nhân có bướu giáp nhân lành tính và ác tính lần lượt là  $16,9 \pm 14,48$  UI/ml và  $64,15 \pm 149,1$  UI/ml.

- Tỷ lệ nồng độ anti thyroglobulin huyết thanh (+) trên bệnh nhân có bướu giáp nhân lành tính và ác tính lần lượt là 0% và 22,2%.

**Bảng 4.** So sánh nồng độ Tg và TgAb huyết thanh (+) đồng thời theo nhóm bệnh

<b>Nồng độ TgAb (+) và Tg (+)</b>	<b>Nhân lành tính</b>		<b>Nhân ác tính</b>		<b>p</b>
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	
Cùng (+)	0	0	1	5,6	0,6
Không cùng (+)	12	100	17	94,4	
Tổng	12	100,0	18	100,0	

- Tỷ lệ nồng độ Tg (+) và TgAb (+) trên nhóm bệnh nhân có bướu giáp nhân ác tính và lành tính lần lượt là 5,6% và 0% .

**Bảng 5.** So sánh nồng độ Tg và TgAb với đặc điểm bờ bướu giáp nhân

<b>Đặc điểm bờ nhân giáp</b>	<b>Bờ đều</b>	<b>Bờ không đều</b>	<b>p</b>
Nồng độ Tg (ng/ml)	13,42 ± 7,59	61 ± 42,3	0,04
Nồng độ TgAb (UI/ml)	58,73 ± 145,89	21,73 ± 18,86	0,4

Nồng độ Thyroglobulin ở nhóm bờ nhân giáp không đều tăng cao hơn đáng kể so với nhóm bờ nhân giáp đều ( $61 \pm 42,3$  so với  $13,42 \pm 7,59$  với  $p = 0,04$ ).

Nồng độ TgAb ở nhóm bờ không đều lại thấp hơn đáng kể so với nhóm bờ nhân giáp đều ( $21,73 \pm 18,86$  so với  $58,73 \pm 145,89$  với  $p = 0,4$ ).

**Bảng 6.** So sánh nồng độ Tg, TgAb bệnh lý với thang điểm siêu âm đàn hồi giáp

Nồng độ		Thang điểm đàn hồi				p
		Điểm < 4		Điểm ≥ 4		
		n	%	n	%	
Tg	(+)	2	14,3	2	12,5	0,9
	(-)	12	85,7	14	87,5	
TgAb	(+)	0	0	4	25	0,47
	(-)	14	100	12	75	
Tổng		14	100	16	100	

Tỷ lệ Tg (+) nhóm có chỉ số ≥ 4 không khác biệt so với nhóm có chỉ số dưới 4 (12,5% so với 14,3%)

Tỷ lệ TgAb (+) nhóm có chỉ số ≥ 4 không khác biệt so nhóm có chỉ số dưới 4 (25% so với 0%)

#### 4. BÀN LUẬN

##### 4.1. Đặc điểm chung về dân số

Bệnh nhân có tuổi trung bình là 48 (48,3±12,94), nhỏ nhất là 18, lớn nhất là 68 và nói chung, không có điểm khác biệt nổi bật so với các y văn. Nữ 27 người chiếm tỉ lệ 90%, nam 3 người chiếm tỉ lệ 10%. Hầu hết các nghiên cứu đều cho rằng tỉ lệ bướu giáp nhân ở nữ giới có bao giờ cũng cao hơn ở nam giới. Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi có nữ/nam = 9/1, trong khi trong nghiên cứu của Geanina tỉ lệ nữ/nam = 4/1 [4], điều này có lẽ là do tiêu chuẩn chọn mẫu. Theo nghiên cứu của Norra Kwong và cộng sự với đã kết luận rằng, tuổi càng tăng tỷ lệ mắc bướu giáp nhân liên quan đến lâm sàng tăng lên, trái lại nguy cơ ác tính của các nhân này giảm xuống [11]. Tuổi trung bình trong nhóm lành tính của nghiên cứu chúng tôi là 52,5 cao hơn nhóm ác tính là 45,5 cũng thấy được tuổi thọ càng cao thì nguy cơ ác tính càng thấp, là phù hợp với nghiên cứu trên.

##### 4.2. Nồng độ Tg và Tg (+) nhóm bệnh

- Nồng độ Tg trung bình của nhóm ác tính 33,48 ± 38,67 ng/ml cao hơn nhóm lành tính 27,32 ± 28,44 ng/ml là phù hợp với các y văn.

Nhóm nhân ác tính có 3 bệnh nhân có nồng độ Tg (+) chiếm tỉ lệ 16,7% cho thấy tỉ lệ này tương đối thấp. Nhóm lành tính có 1 bệnh nhân có nồng độ Tg (+) chiếm tỉ lệ 8,3%, Tg (+) tuy thấp nhưng vẫn xuất hiện ở nhóm lành tính. Qua đó, cho thấy nồng độ Tg (+) có giá trị chẩn đoán kém trong phân biệt bướu giáp nhân lành và ác tính.

Nhiều nghiên cứu đã đánh giá giá trị Tg huyết thanh trước phẫu thuật như là một yếu tố dự báo khả năng ác tính của bướu giáp nhân. Hiện tại, Hiệp hội tuyến giáp Hoa Kỳ không khuyến cáo định lượng thường qui Tg trước phẫu thuật. Trong khi đó các nghiên cứu gần đây nhất đã chứng minh mối liên

quan mạnh mẽ giữa nguy cơ ung thư tuyến giáp và nồng độ Tg trong máu, nhưng không ủng hộ việc định lượng nồng độ Tg huyết thanh để sàng lọc và phát hiện sớm ung thư giáp biệt hóa [10].

##### 4.3. Nồng độ TgAb và TgAb (+) nhóm bệnh

- Nồng độ TgAb trung bình của nhóm ác tính và lành tính lần lượt là 64,15 ± 49,1 UI/ml và 16,9 ± 14,48 UI/ml. Nồng độ TgAb ở nhóm ác tính cao hơn nhiều so với nhóm lành tính nhưng sự khác biệt này không đáng kể (p > 0,05).

Trong nghiên cứu của chúng tôi, TgAb (+) chiếm tỉ lệ 22,2% ở nhóm ác tính so với 0% ở nhóm lành tính cũng tương tự nhưng sự khác biệt này không đáng kể (p > 0,05).

Theo nghiên cứu của Hosseini và cộng sự, những bệnh nhân có TgAb trước phẫu thuật ≥ 30 IU/ml có tỷ lệ ác tính cao hơn so với bệnh nhân có TgAb < 30 IU/ml [6]. Theo Begzada Hasukić, TgAb trung bình trong nhóm bướu giáp nhân ác tính và lành tính lần lượt là 42,9 UI/ml và 14,3 UI/ml (p = 0,02) [1]. Mẫu của chúng tôi còn ít nên chưa thấy được điều như trên.

Trong một nghiên cứu trên 2.562 bệnh nhân được làm FNAC, tế bào học nghi ngờ được phát hiện nhiều hơn ở những bệnh nhân dương tính với TgAb so với những người không dương tính với TgAb (9,4% so với 5,7%) [8].

##### 4.4. Nồng độ Tg và TgAb đều dương tính với nhóm bệnh

Trong cả 2 nhóm lành và ác tính chỉ có 1 bệnh nhân trong nhóm ác tính có cả Tg và TgAb dương tính, chiếm tỉ lệ quá thấp 5,6% và sự khác biệt này không đáng kể so với nhóm lành tính (p > 0,05). Chúng tôi cần tăng thêm mẫu nghiên cứu để đánh giá tỉ lệ này.

##### 4.5. Mối liên quan giữa nồng độ Tg, TgAb huyết thanh với đặc điểm siêu âm giáp (bờ và thang điểm đàn hồi của bướu giáp nhân).

- Nồng độ Tg ở nhóm bờ không đều tăng cao hơn đáng kể so với nhóm bờ đều (61 ± 42,3 so với 13,42±7,59 với p= 0,04). Điều này có thể giải thích như sau: Tg là một phân tử glycoprotein chỉ được

tổng hợp bởi các tế bào của nang tuyến giáp và được lưu trữ dưới dạng chất keo trong các nang tuyến giáp, được iốt hóa và thoái hóa thành thyroxine và triiodothyronine [2]. Khi nhân giáp có bờ không đều có thể đã có tổn thương đến các nang giáp làm cho Tg thoát ra khỏi nang giáp và đi vào máu làm cho nồng độ Tg tăng cao.

- Không có mối liên quan giữa nồng độ Tg, TgAb với thang điểm đàn hồi bướu giáp nhân.

## 5. KẾT LUẬN

- Nồng độ trung bình và tỷ lệ giá trị bệnh lý nồng độ của thyroglobulin, anti thyroglobulin huyết thanh không khác biệt giữa bướu giáp nhân ác tính và lành tính.

- Có mối liên quan giữa nồng độ thyroglobulin huyết thanh với đặc điểm bờ không đều của bướu giáp nhân ( $p < 0,05$ ) nhưng không thấy khác biệt trên siêu âm đàn hồi mô.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Begzada Hasukić et al. Clinical significance of preoperative thyroglobulin antibody in patients with thyroid malignancy. *International journal of medical science and clinical invention*. 2018. 5(4): 3743-3746.

2. Buddhike Sri Harsha Indrasena. Use of thyroglobulin as a tumour marker. *World J Biol Chem*. 2017. 26; 8(1): 81-85.

3. Christoph A. Meier. Thyroid nodules: pathogenesis, diagnosis and Treatment. *Baillière's Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2000. 14(4): 559-575.

4. Geanina Popoveniuc. Thyroid Nodules. *Med Clin North Am*. 2012. 96(2): 329-349.

5. Hee Jung Moon et al. Diagnostic Performance of grayscale Us and elastography in solid Thyroid nodules. *Radiology*. 2012. 262(3): 1002-13.

6. Hosseini S. et al. Can preoperative thyroglobulin antibody levels be used as a marker for well differentiated thyroid cancer?. *Journal of Otolaryngology - Head & Neck Surgery*. 2016. Volume 45, Article number: 31.

7. Hrafnkelsson J, Tulinius H, Kjeld M, Sigvaldason H, Jónasson JG. Serum Thyroglobulin as a Risk Factor for

Thyroid Carcinoma. *Acta Oncologica*. 2000. 39 (8): 973-977.

8. Kwanhoon Jo, Dong-Jun Lim. Clinical implications of anti-thyroglobulin antibody measurement before surgery in thyroid cancer. *Korean J Intern Med*. 2018. 33(6):1050-1057.

9. Luciana Reck. Thyroid Ultrasound Features and Risk of Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Thyroid*. 2015. 25(5): 538-50

10. Marin Prpić, Maja Franceschi, Matija Romić, Tomislav Jukić, Zvonko Kusić. Thyroglobulin as a tumor marker in differentiated thyroid cancer- clinical considerations. *Acta Clin Croat*. 2018. 57(3): 518-527

11. Norra Kwong et al. The Influence of Patient Age on Thyroid Nodule Formation, Multinodularity, and Thyroid Cancer Risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015. 100(12): 4434-4440.

12. Yun Hu, Na Li, Peng Jiang, Liang Chen. Elevated thyroglobulin level is associated with dysfunction of regulatory T cells in patients with thyroid nodules. *Endocr Connect*. 2019. 8(4): 309-317.