

Uloga scintigrafije s I-131 i tireoglobulina u serumu u praćenju bolesnika liječenih zbog dobro diferenciranog karcinoma štitnjače

Zubanović, Petra

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split / Sveučilište u Splitu**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:176:027175>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-18**



Sveučilišni odjel zdravstvenih studija
SVEUČILIŠTE U SPLITU

Repository / Repozitorij:

[Repository of the University Department for Health Studies, University of Split](#)



UNIVERSITY OF SPLIT



SVEUČILIŠTE U SPLITU

Podružnica

SVEUČILIŠNI ODJEL ZDRAVSTVENIH STUDIJA

DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ

RADIOLOŠKE TEHNOLOGIJE

Petra Zubanović

**ULOGA SCINTIGRAFIJE S I-131 I TIREOGLOBULINA U
SERUMU U PRAĆENJU BOLESNIKA LIJEČENIH ZBOG
DOBRO DIFERENCIRANOG KARCINOMA ŠTITNJAČE**

Diplomski rad

Split, 2020

SVEUČILIŠTE U SPLITU

Podružnica

SVEUČILIŠNI ODJEL ZDRAVSTVENIH STUDIJA

DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ

RADIOLOŠKE TEHNOLOGIJE

Petra Zubanović

**ULOGA SCINTIGRAFIJE S I-131 I TIREOGLOBULINA U
SERUMU U PRAĆENJU BOLESNIKA LIJEČENIH ZBOG
DOBRO DIFERENCIRANOG KARCINOMA ŠTITNJAČE**

**THE ROLE OF SCINTIGRAPHY WITH I-131 AND
THYREOGLOBULIN IN THE SERUM IN MONITORING
PATIENTS TREATED FOR GOOD DIFERENTIATED
THYROID CANCER**

Diplomski rad / Master's Thesis

Mentor:

Prof. dr. sc. Ante Punda

Split, 2020.

Zahvala:

Veliku zahvalnost dugujem svom mentoru prof. dr.sc. Anti Pundi bez čije profesionalne i osobne pomoći ne bi bila moguća izrada ovog diplomskog rada. Od srca Vam hvala na beskrajnom strpljenju i vjeri u mene.

Posebnu zahvalu iskazujem svojoj obitelji koja je uvijek bila uz mene i bez koje sve ovo što sam do sad postigla ne bi bilo moguće.

Također, hvala svim prijateljima koji me podržavaju, vjeruju u mene i čine moje jučer, danas, sutra...

SADRŽAJ

| | |
|---|----|
| 1. UVOD..... | 5 |
| 1.1. Fiziologija štitne žlijezde..... | 6 |
| 1.2. Novotvorine štitnjače..... | 9 |
| 1.2.1. Benigne novotvorine štitnjače..... | 10 |
| 1.2.2. Maligne novotvorine štitnjače..... | 11 |
| 1.3. Diferencirani karcinomi štitnjače..... | 13 |
| 1.3.1. Papilarni karcinomi štitnjače..... | 13 |
| 1.3.1.1. Podjela papilarnog karcinoma štitnjače..... | 17 |
| 1.3.2. Folikularni karcinomi štitnjače..... | 23 |
| 1.4. TNM klasifikacija malignih novotvorina štitnjače i njihov klinički stadij..... | 25 |
| 1.5. ATA klasifikacija karcinoma štitnjače..... | 28 |
| 1.6. Liječenje i praćenje diferenciranih karcinoma štitnjače..... | 30 |
| 1.6.1. Primjena radioaktivnog joda nakon operacijskog zahvata..... | 30 |
| 1.6.1.1. Karakteristike i medicinska primjena joda..... | 30 |
| 1.6.1.2. Određivanje terapijske aktivnosti I-131..... | 31 |
| 1.6.1.3. Radiojodna ablacija i terapija..... | 32 |
| 1.6.1.4. Indikacije za primjenu I-131 nakon operacijskog zahvata..... | 33 |
| 1.6.2. Preablacijska radiojodna scintigrafija..... | 36 |
| 1.6.3. Praćenje bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače..... | 37 |
| 1.6.4. Tireoglobulin (Tg)..... | 38 |
| 1.6.5. Scintigrafija cijelog tijela s I-131 u praćenju bolesnika..... | 38 |
| 1.6.6. Procjena uspješnosti liječenja s I-131..... | 39 |
| 2. CILJ RADA..... | 41 |
| 3. IZVORI PODATAKA I METODE..... | 42 |
| 4. REZULTATI..... | 43 |
| 4.1. Prvo mjerenje (2017. godina)..... | 43 |
| 4.2. Drugo mjerenje (2018. godina)..... | 49 |
| 4.3. Testiranje hipoteze..... | 52 |
| 4.3.1. Prvo testiranje hipoteze (2017. godina)..... | 52 |
| 4.3.2. Drugo testiranje hipoteze (2018.godina)..... | 54 |
| 5. RASPRAVA..... | 56 |

| | |
|--------------------|----|
| 6. ZAKLJUČCI..... | 59 |
| 7. LITERATURA..... | 60 |
| 8. SAŽETCI..... | 65 |
| 9. SUMMARY..... | 67 |
| 10. ŽIVOTOPIS..... | 68 |

1. UVOD

Štitnjača je žlijezda smještena u području vrata endogenog podrijetla kojom upravljaju hipotalamus i hipofiza. Ona u krv izlučuje hormone tiroksin, trijodtironin i kalcitonin. Tim djeluje na gotovo sve organe čovjeka. Razmjerno su česti poremećaji funkcije i građe štitne žlijezde u populaciji. Najčešće do bolesti štitnjače dolazi radi premalog ili prevelikog lučenja nekog od navedenih hormona u krv pa je iz tog razloga osnovna podjela poremećaja štitnjače na poremećaje praćene hipotireozom odnosno poremećaje praćene hipertireozom, tireoiditise te tumore štitne žlijezde. Tumori štitnjače su jedni od najučestalijih novotvorina u ljudi. Od ukupnog broja novotvorina štitnjače, svega 3% do 5% pokazuje malignu alteraciju stanica. Podjela na diferencirane i nediferencirane karcinome iznimno je važna jer iz nje proizlazi i podjela na tumore koji akumuliraju jod odnosno tumore koji ne akumuliraju jod. Jod-131 dobiva se fisijском reakcijom. Primarno je indiciran u terapiji hipertireoze no pronašao je mjesto i u terapiji diferenciranih karcinoma štitnjače. Prema pravilu karcinom štitnjače se liječi kirurški, gotovo uvijek potpunim odstranjivanjem tkiva štitnjače (totalna tireoidektomija), a kod tzv. diferenciranih karcinoma štitnjače daljnje liječenje se nastavlja radioaktivnim jodom. Bitna činjenica za ovaj oblik liječenja je da stanice karcinoma štitnjače zadržavaju mogućnost akumulacije joda (kao i normalne stanice) koji je ključni element u proizvodnji hormona štitnjače. Zbog toga moguće je izrazito precizno isporučiti velike doze zračenja na eventualne metastatske stanice, čime je postignut stupanj kompletnog izliječenja bolesnika od dobro diferenciranog karcinoma štitnjače oko 90%. Vrijednost tireoglobulina (Tg) je iznimno važan pokazatelj u praćenju toka bolesti. Tireoglobulin je normalan produkt stanica štitnjače i vrlo važna bjelančevina za proizvodnju hormona štitnjače a stanice diferenciranih karcinoma štitnjače gotovo uvijek zadržavaju sposobnost njegove sinteze. Tireoglobulin koji je prije dijagnoze karcinoma štitnjače bio normalni proizvod „zdrave“ štitnjače, postaje izrazito precizan i klinički bitan tumorski biljeg koji nam omogućava kvalitetno praćenje napretka bolesti. Indikacije za terapiju radioaktivnim jodom kod karcinoma štitnjače su: ablacija rezidualnog tkiva štitnjače nakon totalne tireoidektomije, adjuvantna terapija subkliničke ostatne bolesti te terapija klinički jasne rezidue kao i proširene bolesti. Maksimalni potencijal radiojodne ablacije (RAI) kao terapijskog

modaliteta ostvaruje se praćenjem smjernica Američkog udruženja za štitnjaču (ATA) po kojoj su bolesnici podjeljeni u skupine različitog rizika na osnovu kojih je moguća pravovaljana procjena indiciranosti postupka.

1.1. FIZIOLOGIJA ŠTITNJAČE

Uredna sinteza hormona štitnjače najbolji je pokazatelj uredne fiziološke funkcije. U prvom redu riječ je o tiroksinu (T4) i trijodtironinu (T3), koji se u normalnim fiziološkim uvjetima izlučuju u omjeru 93:7. Prilikom dolaska u ciljana tkiva tiroksin prelazi u trijodtironin (oko 35 μ g dnevno). Nadzor lučenja hormona štitnjače vrši hipotalamus preko hipofize sve do štitne žljezde. Tireotropin oslobađajući hormon (TRH) iz paraventricularne jezgre hipotalamusa te tireotropin (TSH) iz prednjeg režnja hipofize važni su za posredstvo u regulaciji osnovnih hormona štitnjače (1).

Za uredno lučenje hormona štitnjače nužan je unos joda. Preporuča se unos od približno 50 miligrama godišnje. Jodid u oksisiranom obliku skupa s tirozinskim molekulama rezultira stvaranjem T4 odnosno T3. Tkivo štitnjače je specifično po svojoj mogućnosti „hvatanje jodida” suprijenosnikom natrija i jodida (NIS) uz aktivnost Na⁺/K⁺-ATP-aze čija aktivnost dovodi do koncentriranja jodida u tkivu štitnjače 250 puta većom u odnosu na razinu u krvi. Hipotireoza, odnosno nedovoljno izlučivanje hormona štitnjače može se kasno uočiti zbog sposobnosti folikula štitnjače da pohrane dovoljnu količinu tireoidnih hormona za opskrbu organizma kroz 8 do 12 tjedana (1).

T3 i T4 u krvotoku se vežu za proteine plazme, prvenstveno za globuline koji vežu tiroksin (TBG), a u osjetno manjoj mjeri prealbumine (transtiretin) i albumine. Nakon ulaska u tkivo hormoni se vežu za bjelančevine i na taj način ponovno pohranjuju. Tako mogu danima djelovati (eksperimentalnim injiciranjem T4 aktivnost se bilježi od 6 do 8 tjedana po injiciranju). U molekuli deoksiribonukleinske kiseline (DNA) na području tireoidnih regulatornih elemenata glavni dio aktivnosti hormoni postižu vežući se za

retinoid X (RXR). Ovim vezivanjem potiču transkripciju gena te utječu na organizam povećanjem metaboličkih i funkcionalnih svojstava pojedinih organskih sustava. Postoji i aktivnost neovisna o transkripciji gena koja se događa u samo nekoliko minuta najvjerojatnije posredstvom djelovanja drugih glasnika (cAMP, CK kaskada) (1).

Parafolikularne stanice reguliraju količinu kalcija i fosfata u tijelu te su odgovorne za lučenje kalcitonina. Među glavnim ulogama kalcitonina je inhibicija osteoklastične aktivnosti, ali i inhibicija renalne reapsorpcije kalcija i fosfata kao i apsorpcije iz probavnog trakta, čime dolazi do smanjenja njihove koncentracije u krvi (1).

Tablica 1. Djelovanje hormona štitnjače

| | | |
|---|---|--|
| METABOLIZAM | Povećanje intenziteta bazalnog metabolizma (60-100%) | |
| | UGLJIKOHIDRATI | ↑apsorpcija glukoze iz probavnog sustava, ↑ulazak glukoze u stanicu, ↑glikoliza, ↑glikogenoliza ↑glukoneogeneza, ↑koncentracija inzulina |
| | MAST | ↑lipoliza, ↑oksidacija masnih kiselina,↑konc. LDLR na hepatocitima, ↑konc. slobodnih masnih kiselina u krvi, ↓konc. kolesterola u krvi, ↓konc. fosfolipida u krvi, ↓konc. triglicerida u plazmi, ↑izlučivanje kolesterola u žuč i feces |
| | PROTEINI | ↑sinzeta građivih i funkcionalnih bjelančevina, ↑razgradnja proteina* ↑obrtaj ukupne konc. tjelesnih bjelančevina,↑konc. dušičnih spojeva u krvi |
| Povećanje potrebe za vitaminima, ↑ potrošnja kisika, ↑ broj i površina mitohondrija | | |
| RAST | DJECA | potiče rast kostiju, sazrijevanje kostiju i zatvaranje epifiznih pukotina, potiče rast i razvoj CNS-a intrauterino i u prvim godinama života |
| | ODRASLI | razgranja kostiju prevagom povećanog djelovanja osteoklastanad povećanom aktivnostiosteoblasta, gubitak tjelesne mase* |
| KARDIOVASKULARNI SUSTAV | ↑srčani min. volumen, ↑udarni volumen, ↑frekvencija srca, periferna vazodilatacija,↑tlak pulsa, ↑srednji arterijski tlak*, ↓omjer preejekciskog period i ejekciskog vremena lijevog ventrikula*, supraventrikularne ekstrasistole,hipertrofija kardiomiocita(kardiomegalija)* | |
| ŽIVČANI SUSTAV | ubrzanje mentalnih funkcija, nervoza*, krajnja zabrinutost*,paranoja*, anksioznost*, disocijacija mentalnih funkcija*, nesanica* | |
| MIŠIĆI | fini tremor (frekvencija 10 do 15 puta po sekundi), ↑snaga mišićne kontrakcije, katabolizam mišićnih proteina* | |
| PROBAVNI SUSTAV | ↑apetit,↑lučenje probavnih sokova,↑peristaltika,mučnina*,proljev*, povraćanje*,grčevi u trbuhu* | |
| RESPIRATORNI SUSTAV | ↑dubina disanja, ↑frekvencija disanja, slabost respiratorne muskulature*, ↓vitalni kapacitet pluća* | |
| HEMATOPOETSKI SUSTAV | ↑masa eritrocita, ↑volumen plazme,neutropenija*, limfocitoza*, trombocitopenija*, hiperplazija eritrocitne loze uz megaloblastične promjene u punktu koštane srži,leukopenija*, limfadenopenija* | |
| RENALNI SUSTAV | ↑protok krvi, ↑glomerularn filtracija, ↑tubularna reapsorpcija, ↑sekrecija, polidipsija*, poliurija* | |
| SPOLNE ŽLJEZDE | ↓libido,impotencija,oligomenoreja*, amenoreja*, ginekomastija* | |
| DRUGE ENDOKRINE ŽLJEZDE | ↑izlučivanje: inzulina, PTH, ACTH,hormona rasta, glukokortikoida | |

* - u stanjima povećanog lučenja hormona štitnjače (hipertireoza)

prema: „Solter M. Bolesti štitnjače - klinička tireoidologija, Zagreb: Medicinska naklada; 2007.
i Hall JE, Guyton AC. U: Kukulja Taradi S, Andreis I. Guyton i Hall Medicinska fiziologija -
udžbenik.“ 12. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2012.; str. 907.

1.2. NOVOTVORINE ŠTITNJAČE

Novotvorine štitnjače su sve tvorbe nastale na štitnjači. Po njihovoj biološkoj osnovi podijeli smo ih na benigne i maligne. Najčešće su otkrivene slučajno jer su u velikoj većini slučajeva asimptomatične, ukoliko dođe do pojave simptoma to su najčešće smetnje disanja i gutanja. Možemo ih opisati kao tvrde, nepravilne, bezbolne, prirasle tvorbe. Zbog svoje dobre prokrvljenosti štitnjača je često meta metastaza primarnih tumora drugih lokalizacija kao što su melanom, karcinom pluća, dojke i jednjaka.

Postoji više štetnih čimbenika koji mogu utjecati na stvaranje tumora štitnjače. Izlaganje regija glave i vrata ionizacijskom zračenju naročito kod djece je jedan od najčešćih čimbenika (djeca koja su bila izložena zračenju kod nuklearnih katastrofa imala su povećanu učestalost karcinoma štitnjače). Veća je prisutnost karcinoma kod žena u odnosu na muškarce, također je uočena viša učestalost kod osoba koje boluju od guše ili hipotireoze (zbog dugotrajne stimulacije TSH) (2). Čvorovi na štitnjači česta su pojava u populaciji no svega u 3% do 5% slučajeva riječ je o malignitetu. Iako su svojom učestalošću najčešće zloćudne novotvorine endokrinog sustava (oko 95%) čine tek oko 1% svih malignih tumora.

Prema Registru za rak Republike Hrvatske, 2016. zabilježeno je 665 novo dijagnosticiranih malignih tumora štitnjače (508 u žena i 157 u muškaraca). Iste godine čini 5% od ukupnog broja novih oboljenja od malignih tumora kod žena. Udio morfološki potvrđenih slučajeva (%MV) za muškarce i žene iznosio je 97. Udio registriranih iz podataka o smrti (%DCO) za muškarce je iznosio 2 a za žene 1, omjer mortaliteta i incidencije (M/I) za muškarce iznosio je 0,11 odnosno 0,05 za žene. Ukupna kumulativna stopa incidencije (0-74 godine) iznosila je 0,57% za muškarce i 1,70% za žene (ukupno stanovništvo 1,15 %) (3). Od ukupne globalne smrtnosti zbog malignih oboljenja karcinomi štitnjače su odgovorni za oko 0,4% smrti (4). Klasifikacija novotvorina štitnjače prikazana je u Tablici 2. na kraju podpoglavlja.

1.2.1. Benigne novotvorine štitnjače

Učestalost pojave benignih čvorova štitne žlijezde u odrasloj populaciji je od 5% do 10%, ciste štitnjače čine trećinu ukupnog broja palpiranih čvorova. Godišnje oboli otprilike 9 od 100.000 stanovnika.

Adenom je istaknuta benigna novotvorina štitnjače. Prema SZO klasifikaciji adenome štitnjače dijelimo na folikularne adenome i hijalinizirajuće trabekularne tumore (5).

Folikularni adenom opisujemo kao inkapsulirani tumor koji diferencira prema folikularnom epitelu. Adenome od hiperplastičnih čvorova razlikujemo po biološkoj osnovi nahvaljujući svojstvu klonalnosti kojeg adenomi posjeduju (6). Na pojavu solitarnih čvorova utječe prisutnost joda u prehrani pa tako u područjima sa zadovoljavajućom količinom joda u prehrani njihova učestalost je od 4% do 7% dok u područjima s niskom količinom joda u prehrani učestalost iznosi i do 50%. Žene su im podložnije u odnosu na muškarce, no kod muškaraca je češća njihova progresije u malignitet (7,8). Pojava solitarnih čvorova osim o razini joda u prehrani ovisi i o iradijacija. Adenomi se mogu pojaviti u normalnoj ali i u ektopičnoj štitnjači kao dio nodozne strume ili u sklopu Cowdenovog sindroma (8).

Klinički gledano najčešće su asimptomatski i uglavnom se otkrivaju ultrazvučno gdje ih vidimo kao solitarni čvor, dok su scintigrafski prikazani kao hladni čvor. Manji dio "vrućih" čvorova na scintigramu povezan je s hipertireozom (8,9). Uobičajni makroskopski izgled im je solitaran, to su okrugli do ovalni čvorovi okruženi tankom kapsulom. Prosječna veličine im je od 1 cm do 3 cm, ali mogu biti i veći (8). Nedostatak vaskularne i kapsularne invazije patohistološki ih razlikuje od folikularnog karcinoma (10). Folikularna i trabekularna građa su njihove glavne morfološke karakteristike. Mogu biti normofolikularni, makrofolikularni i mikrofolikularni. Imunohistokemijski su pozitivni na citokeratin, tireoglobulin, TTF-1, no ne i na CK 19, kalcitonin i panneuroendokrine markere (8).

1.2.2. Maligne novotvorine štitnjače

Karcinome štitnjače smo podjelili na nediferencirane i diferencirane. Medularni i anaplastični karcinomi su nediferencirani dok su papilarni i folikularni diferencirani karcinomi. U daljnjem tekstu opisać ćemo tipove nediferenciranih karcinoma štitnjače a posebnu pažnju posvetit ćemo diferenciranim karcinomima štitnjače koje ćemo opisati u zasebnom podpoglavlju.

Medularni karcinom štitnjače specifičan je po svom lučenju kalcitonina i kalcitoninu sličnih peptida. Nastaje u parafolikularnim stanicama štitne žlijezde a klasificiramo ga kao neuroendokrini tumor. Jednako je zastupljen kod žena i muškaraca. On čini oko 5% od ukupnog broja malignih tumora štitnjače. Nakon dijagnosticiranja medularnog karcinoma važno je isključiti postojanje drugih karcinoma u tijelu koji se mogu povezati sa medularnim karcinomom u sklopu MEN-2 sindroma (feokromocitom, hiperparatireoidizam, ganglioneuromi, mukozni neuromi) jer se čak u 25% slučajeva javlja nasljeni oblik. Najučestaliji su između dvadesete i četrdesete godine života (11).

Prema podacima literature: „Makroskopski je riječ o dobro ograničenom tumoru fibrotične rezne plohe i rijetke inkapsuliranosti. Mikroskopski nalazimo nakupine uniformnih stanica uz bogatu amiloidnu stromu. U 50% do 70% slučajeva širi se limfogeno (pozitivan limfni čvor se nalazi u oko 70% bolesnika), a hematogeno u svega 10%. Sijela metastaza su jetra, pluća i kosti, a rjeđe mozak i koža. Najčešće se dijagnosticira slučajno, može se očitovati palpabilnošću čvora, a rjeđe simptomima metastaza. Karakteristično se mogu javiti simptomi povišene razine kalcitonina kao proljev (posljedično povećanju razine VIP-a) i crvenilo lica. U određenom broju slučajeva medularni karcinom luči ACTH te stvara simptome ektopičnog Cushingovog sindroma.“ (11)

„C-stanice su karakteristično pozicionirane u gornjim dijelovima režnjeva štitnjače, stoga se i čvor obično nalazi u tom području. Citološka punkcija je visoko osjetljiva i visoko specifična kao i kod papilarnog karcinoma. Korisna metoda je i imunocitokemijska te imunohistokemijska analiza. Razina kalcitonina korelira s masom i diferenciranošću tumora. Karcinoembriogeni antigen (CEA) mogući je marker

medularnog karcinoma. Od genskih mutacija najčešće se bilježi mutacija *RET* germlina. Preživljenje ovisi o stupnju, odnosno stadiju bolesti kao i o sporadičnosti, odnosno familijarnoj nasljednosti. Prosječno petogodišnje preživljenje je u sporadičnim slučajevima karcinoma između 80% i 90%. Familijarni medularni karcinom ima relativno dobru prognozu, MEN-2a srednju, a MEN-2b lošu prognozu za preživljenje.“ (11)

Anaplastični karcinom kategorizirali smo kao nediferencirani karcinom folikularnog tkiva. Najmanje je zastupljen (s učestalošću od približno 1% do 2%) ali je najagresivniji karcinom štitnjače. Najučestaliji je u šestom desetljeću života te je tumor jako loše prognoze (dvogodišnje preživljenje je manje od 10%). Prosječno trajanje života je 6 mjeseci (12). Uglavnom se razvija iz dobro diferenciranog tumora s kojim ne rijetko koegzistira u 20% do 30% slučajeva, najčešće je to papilarni karcinom. Očituje se simptomima kao što su otežano disanje i/ili gutanje, promuklost, kašalj i hemoptiza a može se očitovati i uobičajnim simptomima karcinoma kao što su anoreksija, gubitak tjelesne mase, opća slabost i vrućica nepoznate etiologije.

Prema podacima literature: „Makroskopski nalazimo uznapredovali karcinom s infiltracijom mekih tkiva vrata ili vratnih organa (grkljana, traheje, jednjaka, tonzila, krvnih žila).

Mirkoskopski se vide male do divovske, vretenaste do polimorfne stanice uz široka područja nekroze. Citomorfološki nužno ga je razlikovati od primarnog limfoma zbog primjerenog usmjeravanja dijagnostičkog i terapijskog postupka. Neke od mutacija dijeli s dobro diferenciranim karcinomima (*BRAF* i *RAS*), dok su karakteristične mutacije katenina, 16p, p53 tumor supresorskog proteina, *PTEN*, *PIK3CA*. Širi se lokalnom invazijom, hematogeno (50%) i limfogeno (30% do 50%). U trenutku dijagnoze presadnice u limfnim čvorovima nalaze se u više od 50% slučajeva dok se udaljene metastaze nalaze u 15% do 50% slučajeva. Najčešće metastazira u plućnom tkivu, pleuri, kostima a rjeđe u mozgu, koži, jetri, bubrezima, gušterači, srcu i nadbubrežnim žlijezdama.“ (12, 13)

Palijativna skrb je jako bitna kod ovih bolenika jer je petogodišnje preživljenje svega od 5% do 10% (13).

1.3. DIFERENCIRANI KARCINOMI ŠTITNJAČE

Prema Dunhillovoj podjeli novotvorina štitnjače: „Danas na diferencirane karcinome otpada između 90% i 95% svih malignih promjena. Najveću prevalenciju u toj skupini ima papilarni karcinom. Njegovom učestalošću od oko 70% do 80% čini ga najčešćim zloćudnim tumorom štitne žlijezde. Primjećen je porast incidencije karcinoma štitnjače u zadnja tri desetljeća, a pogotovo od sredine devedesetih, u mnogim zemljama širom svijeta. Porast incidencije gotovo se u potpunosti pripisuje papilarnom karcinomu dok se incidencija folikularnog, medularnog i anaplastičnog karcinoma nije značajno mijenjala, iako točni razlozi porasta incidencije nisu potpuno jasni, prvenstveno se može raditi o porastu prevalencije i incidencije nodularne bolesti štitnjače te sukladno tome i broja ultrazvučnih pregleda. Još jedan od razloga može biti i dostupna i kvalitetna citološka dijagnostika, s naglaskom na citološku punkciju štitnjače koja omogućuje otkrivanje karcinoma veličine 2 mm.“ (14)

1.3.1. Papilarni karcinomi štitnjače

WHO definira papilarni karcinom štitnjače kao: „Maligni epitelni tumor koji pokazuje znakove diferencijacije folikularnih stanica s papilarnim i folikularnim strukturama te karakterističnim promjenama jezgre poput fenomena brušenog stakla (engl. *ground glass*), nuklearnih brazda, pseudonuklearnih inkluzija te preklapanje jezgara.“ (15)

Podaci iz literature: „Papilarni karcinom može se javiti u bilo kojoj dobnoj skupini. Smatra se najčešćim pedijatriskim malignim tumorom štitnjače iako se rijetko javlja prije petnaeste godine života. Najviše pogađa dobnu skupinu između

20 do 50 godina života s odnosom žena i muškaraca 2:1 do 4:1. Nakon pedesete godine života ta prevaga je manje izražena.“ (16)

„Većina bolesnika javlja se s bezbolnim čvorovima štitnjače ili vrata. Kod nekih se prvo javljaju metastaze u limfnim čvorovima, a okultni primarni karcinom najčešće se nalazi u istostranom režnju štitnjače. Cistične metastaze dijagnostički su problem jer ih se može proglasiti branhiogenim cistama ili benignim cistama vrata kako klinički tako i patohistološki. Rijetki slučajevi papilarnog karcinoma javljaju se i u tireoglosalnom duktusu, obično kao slučajni nalaz.“ (14)

„Radi se o malim, asimptomatskim čvorovima koji su česti u općoj populaciji i rijetko napreduju u klinički relevantnu bolest (17). Nadalje, razlog porasta može biti i bolje prepoznavanje folikularne varijante papilarnog karcinoma. U prošlosti, mnogi od tumora koji se sada dijagnosticiraju kao folikularne varijante papilarnog karcinoma, proglašavani su folikularnim karcinomima. S bzirom na postupno smanjenje strogih mikroskopskih kriterija za dijagnozu folikularne varijante papilarnog karcinoma tijekom devedesetih, tumori s djelomično razvijenim nuklearnim značajkama papilarnog karcinoma koji su prije proglašavani benignim lezijama, sada se dijagnosticiraju kao maligni (14). Nekoliko studija navodi da je udio papilarnih karcinoma koji imaju BRAF (engl. *B-rapidly accelerated fibrosarcoma*) mutaciju, kao marker agresivnijeg karcinoma, konstantan ili čak u porastu tijekom prošlih desetljeća.“ (18, 19)

„Papilarni karcinom obuhvaća više od 90 % zloćudnih tumora u djece. U 5% do 10% slučajeva postoji anamnestički podatak o iradijaciji u području glave i vrata, a povećani rizik od nastanka papilarnog karcinoma postoji i kod izlaganja zračenju kao posljedici nuklearnih nesreća (Černobil, Hirošima i Nagasaki). Hashimotov tireoiditis, FAP i Cowdenova bolest povećavaju rizik od nastanka papilarnog karcinoma dok je ta pretpostavka kod Gravesove bolesti dvojbena.“ (20,21,22,23)

„Papilarni karcinom je novotvorina indolentnog biološkog ponašanja s odličnom dugoročnom, tzv. long-term prognozom. Prema dvadesetpetogodišnjoj studiji Mayo klinike mortalitet je samo 6,5 %. Na početku 60% papilarnih karcinoma bilo je ograničeno na štitnjaču, regionalne metastaze u limfne čvorove dijagnosticirane su u 37% bolesnika, a u 1% do 2% bolesnika dijagnosticirane su udaljene metastaze.“ (24)

„Dugotrajno izlječenje postignuto je u 90% do 95 % slučajeva kod bolesnika s ili bez regionalnih metastaza, a rekurentna bolest se javila u 5% do 10% bolesnika. Rekurentna bolest se u 80% do 90% slučajeva manifestirala u obliku rekurencije u vratnim limfnim čvorovima i u ležištu štitnjače, a udaljene metastaze javile su se u 10% do 20% slučajeva. Kod bolesnika s udaljenim metastazama, smrt je u 50% do 90% slučajeva bila vezana uz osnovnu bolest za razliku od 10% do 30% smrtnih ishoda u slučajevima lokalne rekurencije.“ (25,26,27)

„Papilarni karcinom je sklon lokalnoj invaziji u parenhim štitnjače, peritiroidno meko tkivo a rijetko u traheju te metastaziranju u regionalne limfne čvorove s predilekcijskim mjestima poput cervikocentralnih i istostranih cervikolateralnih čvorova. Širenje limfnim putem je karakteristično za ove tumore što za posljedicu ima multicentričnost i visoku incidenciju zahvaćenosti limfnih čvorova vrata.“ (28, 29)

„Udaljene, hematogene metastaze javljaju se u kasnijem tijeku bolesti u 9% do 14% slučajeva i zahvaćaju pluća, kosti, središnji živčani sustav te druge organe. Multicentričnost se javlja u oko 20% slučajeva, karakterizirana je multiplim mikroskopskim žarištima u parenhimu žlijezde i može se smatrati jednom od najupečatljivijih i najvažnijih bioloških karakteristika papilarnog karcinoma štitnjače. Postotak multicentričnosti raste i do 75% u slučajevima serijskog preuzimanja žlijezde. Lokalna rekurencija u rezidualno tkivo vrata ili cervikalne limfne čvorove može se dogoditi nakon kirurškog zahvata, a relaps bolesti može uslijediti i 20 do 30 godina nakon inicijalne dijagnoze.“ (14)

„Ne postoji konsenzus o optimalnom terapijskom pristupu. Zbog visoke učestalosti tumorske multicentričnosti veliki broj kirurga i onkologa u svrhu smanjenja stope rekurencije i smrti od ove vrste karcinoma preporučuje totalnu tireoidektomiju.“ (30-32)

„Sve je više studija koje pokazuju da hemitireoidektomija ili totalna lobektomija polučuju identične rezultate kada se radi o dobro odabranim bolesnicima, bez makroskopski rezidualnog tumorskog tkiva. Nakon kirurškog zahvata, bolesnicima se uobičajeno daje supresijska doza tiroksina. Za visoko rizične bolesnike standardna terapija uključuje totalnu tireoidektomiju, terapiju radioaktivnim jodom i supresivnu terapiju tiroksinom. Limfadenektomija je nužna kod metastaza u limfne čvorove te dolazi u obzir i u slučaju ekstratiroidnog širenja tumora. Terapija diferenciranih karcinoma štitnjače često se odabire na temelju široko primjenjivanih sustava procjene rizika kao što je npr. AMES (engl. *Age, Metastases, Extent of primary cancer, Tumor size*) sustav definicije rizičnih grupa.“ (14)

„Makroskopski, papilarni karcinomi tipično su infiltrativni, solidni, bijeli do žućkastosmeđi tumori, nepravilnih i neoštro ograničenih rubova granulirane teksture zbog prisutnosti papila. Rezne plohe mogu biti pjeskovite zbog prisutnosti psamomskih tjelešaca i kalcifikata. Multicentričnost se javlja u oko 65 % slučajeva te iako se tradicionalno pripisuje intraglandularnom metastaziranju, molekularne analize sugeriraju da su individualni tumori zapravo neovisne neoplazme u sklopu multifokalnog oblika bolesti.“ (14)

„Mikroskopski, tipični papilarni karcinom sadrži brojne papile, razgranate strukture građene od centralne nježne fibrovaskularne srži koju, jednoslojno ili stratificirano, oblažu kubične stanice. Stroma papile može biti edematozna ili hijalino promijenjena te sadržavati limfocite, pjenušave makrofage, hemosiderin, male, neoplastične folikule ili, iznimno, masno tkivo. Papile su gotovo uvijek povezane sa stvaranjem folikula, a omjer sadržaja papila i folikula varira od slučaja do slučaja. Folikuli variraju oblikom i veličinom, a često su izduženi ili

nepravilnog oblika, sadrže tamno obojeni koloid te žarišta intrafolikularne hemoragije.“ (14)

1.3.1.1. Podjela papilarnog karcinoma štitnjače

Većina opisanih podvrsta papilarnog karcinoma morfološke su varijante bez prognostičkog značaja, a pojedini tumori mogu odgovarati opisu nekoliko varijanti. Varijanta visokih stanica, difuzna sklerozirajuća, difuzna folikularna, solidna, trabekularna i dediferencirana varijanta biološki su agresivnije za razliku od inkapsulirane varijante koja se povezuje sa znatno povoljnijom prognozom (14). U literaturi su opisane sljedeće varijante:

1. „*Folikularna varijanta* – građena pretežno ili u potpunosti od folikula većinom s infiltrativnim tipom rasta te rijetkim inkapsuliranim slučajevima (tzv. Lindsay tumor). Folikuli variraju u veličini i obliku, ali su često izduženi i nepravilni s abortivnim papilarnim formacijama i tamno obojenim koloidom s resorpcijskim vakuolama. Psamomska tjelešca i fibrozirajuća stroma mogu biti prisutni. Dijagnoza počiva na nalazu tipičnih nuklearnih osobina papilarnog karcinoma. Kliničko ponašanje ne razlikuje se od klasičnog papilarnog karcinoma.“ (14)
2. „*Solidna varijanta* – odnosi se na tumore kod kojih više od 50% tumorske mase čine solidna područja. Okrugla ili nepravilna gnijezda tumorskih stanica često su pregrađena nježnom fibrovaskularnom stromom s karakterističnim nuklearnim osobinama papilarnog karcinoma. Ova varijanta ne smije se diferencijalno dijagnostički zamijeniti sa slabo diferenciranim karcinomom štitnjače (jezgre su hiperkromatskije, a mitoze brojne) ili s medularnim karcinomom (točkasti kromatin i pozitivan kalcitonin).“ (14)
3. „*Inkapsulirana varijanta* – predstavlja 4% do 14% svih papilarnih karcinoma. Vezivna kapsula može i ne mora biti infiltrirana tumorskim tkivom, a metastaze

u limfne čvorove mogu se naći i u odsutnosti kapsularne ili vaskularne invazije. Tumore građene u potpunosti od folikula teško je razlikovati od folikularnog adenoma/karcinoma. Bolesnici su mlađi uz manju učestalost metastaza u regionalnim limfnim čvorovima u odnosu na klasični papilarni karcinom, a prognoza je odlična.“(14)

4. „*Difuzna sklerozirajuća varijanta* – javlja se uglavnom kod djece i mladih odraslih s jednostranim ili obostranim simetričnim povećanjem štitnjače. Većina studija pokazuju da se radi o agresivnoj varijanti papilarnog karcinoma uz gotovo uvijek prisutno zahvaćanje limfnih čvorova i često udaljene metastaze. Ipak, uz adekvatno liječenje, mortalitet je usporediv s onim kod klasičnog papilarnog karcinoma, vjerojatno zbog povoljnog utjecaja mlađe dobi bolesnika. Tipične histološke karakteristike uključuju difuzno zahvaćanje jednog ili oba režnja, sklerozu, gusti infiltrat limfocita i plazma stanica, brojna psamomska tjelešca te brojna mala gnijezda papilarnog karcinoma s izraženom pločastom diferencijacijom.“ (14)
5. „*Difuzna folikularna varijanta* – rijetki, agresivni oblik papilarnog karcinoma, javlja se u mlađih bolesnika, a karakteriziran je difuznim zahvaćanjem cijele štitnjače s prevladavajućim folikularnim tipom rasta i odsustvom fibroze. S obzirom na to da folikuli nisu neuobičajeno veliki ili čak cistični, diferencijalna dijagnoza prema adenomatoznoj strumi može biti teška. Posebnu pažnju treba posvetiti nuklearnim detaljima u manjim folikulima i kliničkoj slici (postojanje metastaza). Ova varijanta pokazuje visoku učestalost metastaza u limfne čvorove (87,5%), pluća (75%) i kosti (25%). Unatoč agresivnosti tumora, prognoza je i dalje dobra zbog odličnog odgovora na terapiju radioaktivnim jodom te povoljnog učinka mlađe dobi.“ (14)
6. „*Varijanta visokih stanica* (engl. *tall cell*) – sastoji se pretežno od stanica čija visina za najmanje tri puta premašuje njihovu širinu. Ovaj oblik papilarnog karcinoma slabo je definiran jer visina stanica varira i ovisi o reznoj plohi, a značajan udio visokih stanica može se naći u različitim tipovima papilarnog

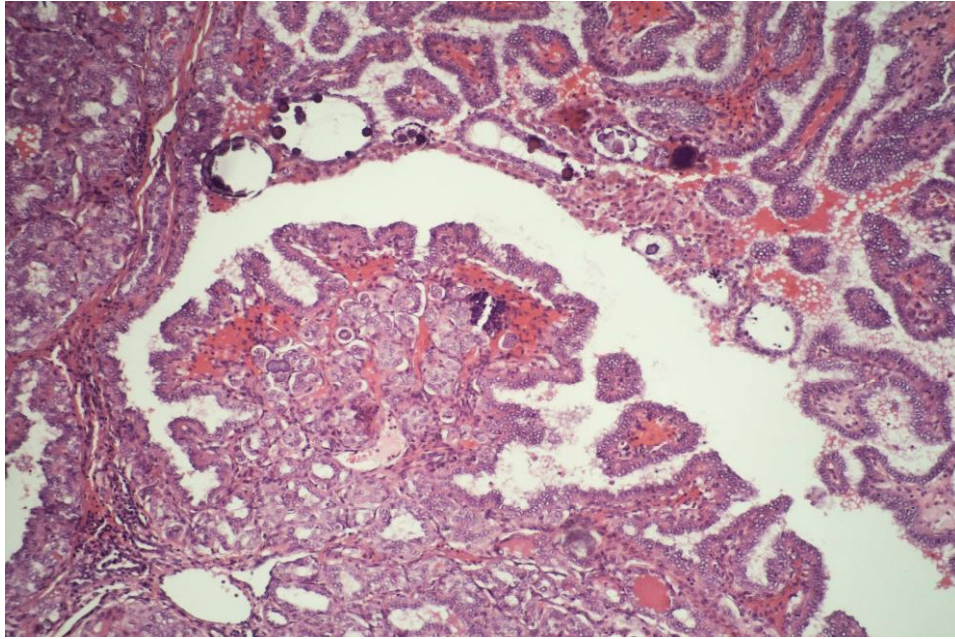
karcinoma. U tumoru prevladavaju papilarne, trabekularne i vrpčaste strukture dok su folikularne rijetke. Stanice imaju obilnu, eozinofilnu citoplazmu i jezgre slične onima u klasičnom papilarnom karcinomu sa zastupljenijim pseudonikluzijama i izbrazdanošću jezgara. Tumor se javlja u starijoj dobi, često u muškaraca uz nekrozu, mitoze i ekstraglandularno širenje te agresivniji tijek bolesti.“ (14)

7. „*Columnar cell varijanta* – rijetka varijanta sastavljena od pseudostratificiranih cilindričnih stanica sa supranuklearnim i subnuklearnim citoplazmatskim vakuolama koje podsjećaju na rani sekrecijski endometrijski hiperkromatskim jezgrama. Kada u metastazama prevladavaju izduženi i prazni folikuli koji podsjećaju na tubularne žlijezde, tumor se može zamijeniti s metastatskim adenokarcinomom iz gastrointestinalnog trakta ili pluća. Ovi tumori imaju tendenciju ekstraglandularnog širenja i agresivniji klinički tijek, ali ako su djelomično ili potpuno inkapsulirani, imaju niži metastatski potencijal od neinkapsuliranih.“ (14)
8. „*Oksifilna (onkocitna, Hürthle-cell) varijanta* – pretežno građena od stanica s obilnom eozinofilnom, granularnom citoplazmom. Jezgre su tipične za papilarni karcinom iako mogu biti i hiperkromatske s istaknutim nukleolima. Ponašanje se ne razlikuje od klasičnog papilarnog karcinoma.“ (14)
9. „*Varijanta nalik Warthinovu tumoru* – histološki nalikuje Warthinovu tumoru žlijezda slinovnica s papilarnim strukturama i obilnim infiltratom limfocita i plazma stanica u jezgrama papila. Stanice koje oblažu papile često izgledaju oksifilno i mogu biti visoke. Imunološki profil limfoidne strome sličan je kroničnom limfocitnom tireoiditisu.“ (14)
10. „*Clear cell varijanta* – prevladava papilarna arhitektura, ali neki tumori imaju folikularnu strukturu. Nuklearne karakteristike su kao i u klasičnom papilarnom karcinomu, dok citoplazma može biti dijelom svijetla, a dijelom onkocitna. Prepoznavanje ovog tipa u metastazama može biti problematično, pogotovo bez imunohistokemijskog bojenja na tireoglobulin i TTF-1.“ (14)

11. „*Makrofolikularna varijanta* – odgovara tumorima građenim pretežno ili samo od makrofolikula (>50% površine) koji se mogu zamijeniti s hiperplastičnim čvorom ili makrofolikularnim tumorom jer ih je većina inkapsulirana. Stanice koje oblažu makrofolikule nemaju nuklearne karakteristike papilarnog karcinoma te nuklearnu izbrazdanost. Pseudoinkluzije treba tražiti u manjim folikulima. Rijetko može doći do dediferencijacije u nediferencirani karcinom.“ (14)
12. „*Kribriiformno-morularna varijanta* (uključujući FAP-povezani karcinom štitnjače) - rijetka varijanta karakterizirana izraženim kribriiformnim tipom s razbacanim pločastim otocima (morulama) koji često sadrže jezgre s eozinofilnim, homogenim inkluzijama. Opisana područja izmiješana su s gusto pakiranim folikulima, papilama i trabekulama, a stanice su cilindrične, kubične ili spljoštene, bogate kromatinom uz žarišni nalaz tipičnih nuklearnih promjena. Tumor je obično cirkumskriptan ili čak inkapsuliran. Ova varijanta papilarnog karcinoma javlja se sporadično (često solitarno) ili u sklopu FAP sindroma (često multicentrično). Žene obolijevaju češće u odnosu na muškarce (1:17). Značaj postavljanja dijagnoze kribriiformno-morularne varijante leži u činjenici da kliničara treba upozoriti na mogućnost povezanosti s FAP sindromom.“ (14)
13. „*Trabekularna varijanta* – preko 50% površine tumora ima trabekularni tip rasta. Tumorske su stanice kubične ili cilindrične, vertikalno orijentirane u dugim, ravnim trabekulama. Tumori su često relativno veliki i invazivni, povezani s lošijom prognozom. Neki autori ovu varijantu smatraju slabo diferenciranom varijantom papilarnog karcinoma.“ (14)
14. „*Varijanta s obilnom stromom nalik nodularnom fascitisu* – u rijetkim slučajevima papilarni karcinom povezan je s obilnom stromom nalik nodularnom fascitisu ili s reaktivnom stromom poput fibromatoze tako da neoplastična priroda lezije može biti nejasna. Stroma je građena od miofibroblastičnih vretenastih stanica u prokrvljenom fibromiksoidnom matriksu uz nalaz ekstrasvazacije eritrocita. Interakcija između strome i tumora

može dati neuobičajene histološke slike koje podsjećaju na fibrocistične promjene, fibroadenom ili filodes tumor dojke.“ (14)

15. „*Varijanta s metaplazijom vretenastih stanica* – rijetki slučajevi papilarnog karcinoma mogu sadržavati komponentu tumorskih stanica vretenastog oblika koje čine manji ili veći dio cijelog tumora. Vretenaste stanice formiraju kratke fascikule i stapaju se s komponentom papilarnog karcinoma.“ (14)
16. „*Dediferencirani papilarni karcinom* – odnosi se na nalaz slabo diferenciranih ili nediferenciranih žarišta tumorskih stanica unutar papilarnog karcinoma. Takva područja mogu se naći pri inicijalnom javljanju tumora ili pri recidivu bolesti. Dediferencijacija se može dogoditi u primarnom tumoru ili u metastatskom žarištu. Prognoza je loša jer je definirana upravo takvim, slabije diferenciranim područjima, osim ako se ne radi o zanemarivo sitnim žarištima u odnosu na cijeli tumor.“ (14)
17. „*Pojmovi mikrokarcinoma, okultnog i latentnog karcinoma* štitnjače javljaju se neovisno o histološkoj slici. WHO 1988. godine predlaže uvođenje pojma papilarnog mikrokarcinoma za tumore manje od jednog centimetra. Okultni papilarni karcinom je karcinom pronađen u štitnjači nakon što se prvo prezentirao kao metastaza, a latentni karcinom predstavlja karcinom slučajno otkriven nakon lobektomije ili tireidektomije zbog drugog uzroka ili na obdukciji.“ (14)



Slika 1. Papilarni karcinom štitnjačeIzvor : Sandra Moslovac,Ekspresija PIWIL 2 i HMGA 2 u papilarnom karcinomu štitnjače

Izvor : Sandra Moslovac,Ekspresija PIWIL 2 i HMGA 2 u papilarnom karcinomu štitnjače

„Stanice papilarnog karcinoma štitnjače uobičajeno pokazuju rektivnost na citokeratin, tireoglobulin i TTF-1 (engl. thyroid transcription factor-1), ali ne i na neuroendokrine markere. U područjima pločaste metaplazije, reaktivnost na tireoglobulin i TTF-1 se gubi. Bojenje na tireoglobulin pomaže pri potvrđivanju porijekla štitnjače kod metastatskih karcinoma ili kod dijagnosticiranja cističnih metastaza papilarnog karcinoma u limfnim čvorovima.“ (14)

1.3.2. Folikularni karcinomi štitnjače

Citirano iz literature: „Folikularni karcinom čini 10% do 20% primarnih karcinoma štitnjače, ali mu je učestalost zadnjih godina pala na 5% do 10% što se može pripisati porastu otkrivanja papilarnih karcinoma u ranoj fazi i prihvaćanju liberalnijeg pristupa u dijagnosticiranju folikularne varijante papilarnog karcinoma. Incidencija folikularnog karcinoma veća je u područjima endemske gušavosti, a glavni faktor koji tome pridonosi je manjak joda u prehrani. Rijetko folikularni karcinom može nastati iz postojećeg folikularnog adenoma. Neki autori u skupinu folikularnih karcinoma ne ubrajaju folikularnu varijantu papilarnog karcinoma, Hürthle cell (onkocitni) karcinom, slabo diferencirani inzularni karcinom i miješani medularno-folikularni karcinom te na taj način definirani folikularni karcinom postaje relativno rijetka novotvorina čija identifikacija uvelike ovisi o prisutnosti invazije kapsule, krvnih žila ili štitnjače.“ (14)

„Folikularni karcinom češće se javlja u žena i to u petom desetljeću života. Većina bolesnika javlja se zbog promjena u štitnjači, ali ih se 11% javlja zbog udaljenih metastaza koje uzrokuju bol u kostima, frakture ili pulsirajuću tvorbu u mekom tkivu. Za razliku od papilarnog karcinoma, osnovni način širenja je hematogen, ponajprije u kosti i pluća te mozak i jetru dok je limfogeno širenje mnogo rjeđe.“ (14)

Nakon postavljanja dijagnoze folikularnog karcinoma, važno ga je dalje kategorizirati, a razlikuju se dva glavna tipa.

1. „*Minimalno invazivni folikularni karcinom*- očahureni je tumor sa znakovima invazije čahure i/ili krvnih žila. Makroskopski nalikuje folikularnom adenomu, često solidne, mesnate rezne plohe koja se može izdizati od okolnog tkiva.“(14)

„Mikroskopski nalikuje histološkoj slici adenoma embrionalnog, fetalnog ili atipičnog tipa. Histološka slika varira, ali bez obzira na arhitekturu, jezgre nemaju karakteristike tipične za papilarni karcinom, niti su prisutna psamomska tjelešca. Folikuli su relativno uniformni, pravilni,

poredani tijesno, obloženi kubičnim stanicama i ponekad ispunjeni koloidom. Mogu se naći sekundarne promjene poput krvarenja ili cistične degeneracije. Razlikovanje benignih od malignih očahurenih folikularnih tumora značajan je problem u dijagnostici tumora štitnjače. Postavljanje dijagnoze minimalno invazivnog folikularnog karcinoma u potpunosti ovisi o prisutnosti invazije čahure i/ili krvnih žila što zahtijeva temeljiti pregled granice tumora i štitnjače.“ (14)

„Mikroskopski se u krvnim žilama, najčešće venama, koje se nalaze neposredno uz ili u čahuri vidi jedna ili više nakupina tumorskih stanica koje se drže stijenke žile i izbočuju u lumen. Često su to intravaskularne tumorske mase pokrivenne endotelom slično kao kod običnog tromba formirajući tzv. tumorski tromb. Imunohistokemijska bojenja koja bi pomogla u prikazivanju stijenki takvih krvnih žila imaju ograničenu vrijednost. Često ove kapsularne krvne žile nemaju elastični mišićni sloj, unatoč veličini, a potraga za endotelnim markerima pokazala se uspješnijom u primjeni CD31, faktora VIII i *Ulex europaeus*. Harach i sur. došli su do zaključka da bojenje faktorom VIII ima ograničenu vrijednost pri prepoznavanju vaskularne invazije te da je moguće da tumor inhibira proizvodnju faktora VIII i na takav način omogućuje vaskularnu invaziju i metastaziranje.“ (33,34)

„Invazija čahure definirana je prekidom kontinuiteta u čitavoj debljini poprečnog presjeka čahure. Prodor do unutarnje polovine poprečnog presjeka čahure ili uklopljeni tumorski otoci ne prihvaćaju se kao invazija čahure.“ (14)

2. „Opsežno invazivni folikularni karcinom- karakteriziran je jako rasprostranjenom infiltracijom krvnih žila i/ili okolnog tkiva štitnjače, a čahura često u potpunosti nedostaje. Čimbenici koji utječu na smrtnost kod folikularnog karcinoma jesu dob (>40 godina), veličina tumora (>1,5 cm), lokalno širenje ili udaljene metastaze, invazija krvnih žila te nediferencirana anaplastična područja u tumoru. Udaljene metastaze kod opsežno invazivnog folikularnog karcinoma nalaze se u 29% do 66%

slučajeva, kod minimalno invazivnog karcinoma s invazijom krvnih žila u 5% slučajeva.“ (14)

„D'Avanzo i sur. su u retrospektivnoj studiji pokazali da bolesnici s minimalno invazivnim folikularnim karcinomom (samo s invazijom čahure) imaju nešto bolje petogodišnje preživljenje (98%) u odnosu na tumore s invazijom krvnih žila s ili bez invazije čahure (80%) i bolje preživljenje u odnosu na pacijente s opsežno invazivnim karcinomom (38%) te zaključili da bi se folikularni karcinom trebalo klasificirati kao minimalno invazivni, umjereno invazivni i opsežno invazivni folikularni karcinom s obzirom na razlike u prognozi.“ (35)

1.4. TNM KLASIFIKACIJA MALIGNIH NOVOTVORINA ŠTITNJAČE I NJIHOV KLINIČKI STADIJ

Gotovo svi karcinomi pa tako i karcinom štitnjače stupnjuje se TNM klasifikacijom (tzv. „staging“). TNM klasifikacija se sastoji od mjerenja veličine primarnog tumora (T-tumor), zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova (N-lymph node) i postojanja metastaza (M-metastasis). Sve tri navedene kategorije podjeljene su po stadijima (I-IV). Najučestaliji oblici novotvorina štitne žljezde imaju zasebne stadijske podjele ovisno o malignom potencijalu same tvorevine. Stupnjevanje novotvorine važno je radi terapijskog pristupa (36).

TNM klasifikacija karcinoma štitnjače prikazana je u Tablici 2. a stadij diferenciranih karcinoma štitnjače prikazan je u Tablici 3.

Tablica 2. TNM klasifikacija malignih novotvorina štitnjače

| Primarni tumor (T) | |
|--|---|
| Tx | primarni tumor ne može se odrediti |
| T0 | ne može se pronaći primarni tumor |
| T1 | Tumor < 2cm u najširem promjeru; lokaliziran u štitnjači |
| T1a | tumor ≤1cm u najširem promjeru; lokaliziran u štitnjači |
| T1b | tumor >1cm, ali ≤2cm u najširem promjeru; lokaliziran u štitnjači |
| T2 | tumor >2cm, ali ≤4cm u najširem promjeru; lokaliziran u štitnjači |
| T3 | tumor >4cm u najširem promjeru lokaliziran u štitnjači ili tumor s minimalnim ekstratireoidalnim širenjem u okolna tkiva |
| T4a | umjerena proširenost bolesti tumor s ekstrakapsularnom ekspanzijom u potkožna meka tkiva, grkljan, dušnik, jednjak i n.laryngeus reccurens neovisno o njegovoj veličini |
| T4b | izrazita proširenost bolesti tumor zahvaća prevertebralnu fasciju, karotidne arterije ili medijastinalne krvne žile |
| Svi anaplastični karcinomi se svrstavaju u T4. | |
| T4a | anaplastični karcinom lokaliziran u štitnjači |
| T4b | anaplastični karcinom sa ekspanzijom izvan štitnjače |
| Zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova (N) | |
| Nx | nije moguće odrediti zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova |
| N0 | ne metastazira u regionalne limfne čvorove |
| N1 | metastazira u regionalne limfne čvorove |
| N1a | metastaze u neki od VI limfnih čvorova (prelaringealni, pretrahealni, paratrahealni limfni čvorovi) |
| N1b | unilateralne, bilateralne ili kontralateralne metastaze u limfne čvorove vrata (razina I, II, III, IV ili V) ili retrofaringealne ili gornje medijastinalne limfne čvorove (razina VII) |
| Udaljene metastaze (M) | |
| M0 | nema udaljenih metastaza |
| M1 | ima udaljenih metastaza |

prema:

„<http://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=ENDO%2F73748&topicKey>“

Tablica 3. Stadij diferenciranih karcinoma štitnjače

| diferencirani karcinomi (papilarni i folikularni) | | | |
|--|-------------|-------------|----|
| <i>≤45 godina</i> | | | |
| stadij I | bilo koji T | bilo koji N | M0 |
| stadij II | bilo koji T | bilo koji N | M1 |
| <i>>45 godina</i> | | | |
| stadij I | T1 | N0 | M0 |
| stadij II | T2 | N0 | M0 |
| stadij III | T3 | N0 | M0 |
| | T1 | N1a | M0 |
| | T2 | N1a | M0 |
| | T3 | N1a | M0 |
| stadij IVA | T4a | N0 | M0 |
| | T4a | N1a | M0 |
| | T1 | N1b | M0 |
| | T2 | N1b | M0 |
| | T3 | N1b | M0 |
| | T4a | N1b | M0 |
| stadij IVB | T4b | bilo koji N | M0 |
| stadij IVC | bilo koji T | bilo koji N | M1 |

prema:

„<http://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=ENDO%2F73748&topicKey>“

1.5. ATA KLASIFIKACIJA KARCINOMA ŠTITNJAČE

Američko društvo za štitnjaču (ATA) objavom iz 2009. godine djeli karcinome štitnjače u tri skupine. Karcinomi su podjeljeni prema faktoru rizika a upotreba radiojodne terapije (RAI) se zasniva na ovoj podjeli.

Prema smjernicama: „U pacijenata svrstanih u kategoriju niskoga rizika, radiojodna ablacija u pravilu nije indicirana, uz potencijalnu iznimku tumora većih od 4 cm kod kojih je moguća primjena niskih doza joda-131 (30 mCi). Rezultati metaanaliza kao i sustavnih pregleda opovrgavaju efikasnost radiojodne ablacije u niskorizičnih bolesnika u pogledu poboljšanja ishoda bolesti i petogodišnjeg preživljenja. Primjer toga je sistematski pregled literature od 1966. godine do 2008. godine koje su proveli Sacks, Fung i Chang navodeći čak sedam retrospektivnih kohortnih studija koje nisu dokazala statistički značajnu povezanost RAI-a s povratkom bolesti u bolesnika niskorizične skupine“ (40). Također Nixon, Ganly i Patel navode kako: „Posljedično preživljenje bolesnika iz niskorizične skupine (>97%) je neovisno o radiojodnoj ablaciji, te ne postoji benefit korištenja te metode kao metode liječenja u tih bolesnika“ (37).

Srednje rizična odnosno intermedijalna skupina bolesnika može imati koristi od terapije radioaktivnim jodom. Podaci koji potvrđuju ovo izjavu su ograničeni ali treba izdvojiti studiju koju su provele Ruel, Thomas i Dinan. Prema kojoj: „Na temelju nalaza 21 870 pacijenata preuzetih iz nacionalnog registra za rak (National Cancer Database). Većina, njih 15 418 bila je podvrgnuta radiojodnoj ablaciji. Rezultati su pokazali bolje preživljenje tih pacijenata u svim dobnim skupinama ($p < 0,001$). Nakon multivarijatne analize pokazano je smanjenje rizika od smrti za 29% (HR = 0,71 (95% CI 0,62-0,82))“ (38). Možemo zaključiti da visokorizični bolesnici nakon učinjene totalne tireoidektomije te liječeni jodom-131 imaju koristi od same terapije što je vidljivo iz stope preživljenja iako postoje iznimke uz statističku značajnost (u stadiju III - RR 0,66 95% CI 0,46-0,98; u stadiju IV - RR 0,70 95% CI 0,46-1,10) (39).

Tablica 4. ATA klasifikacija rizičnosti karcinoma štitnjače

| | | |
|---------------------------|--|---|
| ATA niski rizik | 1. papilarni karcinom (uz sve navedeno): | a. bez lokalnih i udaljenih metastaza |
| | | b. uz kompletnu resekciju makroskopskog tumora |
| | | c. bez tumorske invazije lokalnog i regionalnog mekog tkiva i drugih struktura |
| | | d. niskoagresivni podtip tumora |
| | | e. negativan nalaz rezidua nakon radiojodne ablacije na prvoj kontrolnoj snimci cijelog tijela (<i>whole body RAI scan</i>) |
| | | f. bez vaskularne invazije |
| | | g. po TNM klasifikaciji N0 ili patohistološki N1 uz 5 ili manje pozitivnih limfnih čvorova (<0,2 cm u najvećem promjeru) |
| ATA umjereni rizik | 2. intratireoidalni, inkapsulirani folikularni oblik papilarnog karcinoma | |
| | 3. intratireoidalni, dobrodiferencirani folikularni karcinom uz kapsularnu invaziju te bez ili uz minimalnu vaskularnu invaziju | |
| | 4. intratireoidalni, papilarni mikrokarcinom, unifokalni ili multifokalni, uključujući <i>BRAF^{V600E}</i> pozitivne karcinome | |
| | 1. mikroskopska invazija karcinoma u perižljezdano meko tkivo | |
| ATA visoki rizik | 2. pozitivne metastaze nakon prve kontrolne snimke cijelog tijela u području vrata | |
| | 3. agresivni podtip tumora | |
| | 4. papilarni karcinom uz vaskularnu invaziju | |
| | 5. po TNM klasifikaciji klinički N1 ili patohistološki N1 uz više od 5 pozitivnih limfnih čvorova (svaki <3 cm u najvećem promjeru) | |
| | 6. multifokalni papilarni karcinom s ekstraglandularnom propagacijom (<i>BRAF^{V600E}</i> pozitivna mutacija) | |
| | 1. makroskopska invazija karcinoma u peritireoidalno meko tkivo | |
| ATA visoki rizik | 2. nepotpuna resekcija karcinoma | |
| | 3. udaljene metastaze | |
| | 4. postoperativno povišene razine tireoglobulina suspektne na udaljenu proširenost bolesti | |
| | 5. po TNM klasifikaciji patohistološki N1 (uz najmanje 1 čvor 3 cm ili veći u najvećem promjeru) | |
| | 6. folikularni karcinom s izrazitom vaskularnom invazijom | |

prema: „Haugen BR, Alexander EK, Bible KC. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer“. *Thyroid*, 2016; 26(1):1-133.

1.6. LIJEČENJE I PRAĆENJE DIFERENCIRANIH KARCINOMA ŠTITNJAČE

Nakon obavljene citološke punkcije i postavljene dijagnoze tumora štitnjače nužan je operacijski zahvat kako bi se dijagnoza mogla patohistološki potvrditi. Na osnovu dobivenog patohistološkog nalaza i same proširenosti tumora odlučuje se o daljnjoj terapiji. Većina bolesnika s ovom dijagnozom indicirana je za postoperacijsko provođenje radiojodne ablacije/terapije različitim aktivnostima I-131. Visokorizičnoj skupini bolesnika supresijski oblik terapije vrlo je važan. Ovisno o kliničkoj indikaciji primjenjuju se ostali oblici liječenja: kemoterapija, vanjsko zračenje, kombinacija vanjskog zračenja i kemoterapije. Ako se kod bolesnika javlja rezistencija na provedenu terapiju ne rijetko se uključuju u kliničke studije (41).

1.6.1. Primjena radioaktivnog joda nakon operacijskog zahvata

1.6.1.1. Karakteristike i medicinska primjena joda

Poznati podatci iz literature navode: „Jod (I) je kemijski element, u periodnom sustavu elemenata označen atomskim brojem 53. Do danas je poznato 37 izotopa joda. U štitnjači se nalazi oko 30% ukupne količine joda u tijelu, dok je preostalih 70% joda sastavni dio ostalih tkiva: mliječnih žlijezda, očiju, mukoze želuca, cerviksa te žlijezda slinovnica. Jod je sastavni dio hormona štitnjače tiroksina i trijodtironina koji imaju važnu ulogu u regulaciji bazalnog metabolizma. Štitnjača apsorbira jod iz krvi i sintetizira i izlučuje navedene hormone u krv, što se odvija pod kontrolom TSH u okviru negativne povratne sprege.“ (41)

„Preporučeni dnevni unos joda iznosi od 150 µg /dan za odrasle osobe (290 µg /dan za dojilje). Smatra se kako je doza joda od 70 µg /dan neophodna za sintezu dnevnih količina tiroksina i trijodtironina.“ (41)

„Izotopi joda se koriste u medicini za dijagnostičke i terapijske svrhe. Sastavni su dio kontrasta na bazi joda, koji se koriste u radiološkim pretragama te različitih sredstava za dezinfekciju. Najviše korišteni izotop u kliničkoj praksi je I-131, kojem fizikalno poluvrijeme raspada iznosi 8,04 dana, a biološko poluvrijeme raspada (u obliku nevezanog joda) između 120 i 138 dana. Prilikom raspada I-131 se emitiraju beta čestice od 606 keV i gama zrake od 364 keV. Ovaj nuklid atoma joda sadrži 78 neutrona u jezgri, a pri raspadu se transformira u Xe-131.“ (41)

„Budući da se glavina I-131 nakuplja u tkivu štitnjače, selektivno se može oštetiti tumorsko tkivo štitnjače s vrlo malo učinaka na ostala tkiva. Zbog navedenog obilježja, I-131 se u terapijske svrhe primjenjuje u liječenju hipertireoze, toksičnog adenoma, multinodozne toksične strume odnosno raka štitnjače. Radioaktivni jod se koristi i u dijagnostici te terapiji neuroendokrinih tumora (feokromocitoma i neuroblastoma) u obliku I-131 MIBG.“ (41)

1.6.1.2. Određivanje terapijske aktivnosti I-131

Kako bi se odredila ispravna aktivnost I-131 primjenjuju se tri pristupa. Iz literature: „Pristup empirijskim fiksnim aktivnostima, određivanje aktivnosti na temelju dozimetrije cijelog tijela i krvi, te kvantitativna tumorska dozimetrija. Do danas nije pokazana prednost bilo kojeg od tri navedena pristupa. U kliničkoj praksi najčešće se koristi pristup empirijskim fiksnim aktivnostima u rasponu od (1110 MBq (30 mCi)) do (3700 MBq (100 mCi)) za ablaciju ostatnog tkiva štitnjače, odnosno od (3700 MBq (100 mCi)) do (11100 MBq (300 mCi)) u liječenju metastatske bolesti.“ (41)

Pojedine ustanove koje imaju adekvatnu opremu prate dozu cijelog tijela i krvi prilikom samog postupka. Cilj ovakvog pristupa je primjeniti najveću moguću aktivnost I-131 ali da je ona sigurna za zračen organizam. Treba paziti da su dane doze za koštanu moždinu (200 cGy, zadržavanje I-131 u organizmu 48 sati nakon primjene treba biti manja od 120 mCi odnosno manja od 80 mCi za pacijente sa dijagnosticiranim plućnim metastazama kako ne bi došlo do plućne fibroze). Prema

smjernicama potrebne doze za uspješnu ablaciju ostatnog tkiva su doze ≥ 300 Gy, odnosno doza ≥ 80 Gy kod metastatske bolesti (41).

1.6.1.3. Radiojodna ablacija i terapija

Zadnjih godina smjernice za posoperacijsku primjenu I-131 su obnovljene i objavljene od strane mnogih nacionalnih i međunarodnih liječničkih udruženja. Za obnovu smjernica korišteni su mnogi stupnjevi evaluacije i analize kliničkih dokaza i preporuka koje iz njih proizlaze. Primjena I-131 nakon operacijskog zahvata razlikuje pojmove radiojodne ablacije i radiojodne terapije (41).

Prema Američkom udruženju za štitnjaču (ATA) pojmom radiojodne ablacije definira se kao: „Postoperacijska primjena I-131 u bolesnika svih rizičnih skupina kod kojih je postavljena indikacija za njegovu primjenu.“ (41)

Prema Europskom udruženju za štitnjaču (ETA) postoje dvije skupine koje su rizične i koje imaju valjanu indikaciju za I-131. Europsko društvo za medicinsku onkologiju (ESMO) smatra da samo skupine niskog i visokog rizika imaju indikaciju za ablaciju ostatnog tkiva štitnjače. Hrvatsko društvo za štitnjaču (HDS) smatra ablacijom sve pojmove vezane za primjenu I-131 nakon operacijskog zahvata kod niskorizične odnosno visokorizične skupine. Smjernice njemačkog endokrinološkog društva te društva za nuklearnu medicinu (GNM) razlikuju radiojodnu terapiju koja se primjenjuje adjuvantno za ablaciju ostatnog tkiva štitnjače te radiojodnu terapiju za bolesnike s lokalnim recidivom, pozitivnim limfnim čvorovima te udaljenim metastazama. Europsko društvo za nuklearnu medicinu (EANM) ablaciju s I-131 temelji na adjuvantnom obliku liječenja kod inoperabilnog ili nepotpuno odstranjenog karcinoma (41).

1.6.1.4. Indikacije za primjenu I-131 nakon operacijskog zahvata

Smjernice za indiciranje postoperacijske radiojodne terapije/ablacije često se razmatraju. Prema indiciranosti bolesnici se dijele u tri skupine: skupina koja ima jasnu indikaciju za radiojodnu terapiju, skupina u kojoj se razmatra radiojodna terapija i skupina u kojoj ne postoji indikacija za tu vrstu terapije (41).

1. *Skupina bolesnika vrlo niskog rizika*

Možemo naići na razlike između točne definicije skupine bolesnika vrlo niskog rizika. Sva društva se generalno slažu da bolesnici koju su svrstani u tu skupinu pacijenata nebi trebali odnosno nema potrebe da prime I-131 („no indication“) nakon učinjenog operacijskog zahvata jer je rizik za pojavu recidiva kao i smrtnost vrlo niska.

Prema ETA smjernicama ovu skupinu čine bolesnici kojima je učinjena totalna tireoidektomija nakon koje je patohistološki nalaz negativan te je tumor ≤ 1 cm, N0, M0, ne postoji ekspanzija izvan štitnjače (41).

Autori ATA smjernica ne preporučavaju provođenje ablacije s I-131 ako se ne radi o visokom riziku, u bolesnika s više žarišta tumora gdje su svi fokusi tumora < 1 cm odnosno u bolesnika s solitarnim žarištem tumora < 1 cm bez drugih rizičnih obilježja (41).

Prema EANM smjernicama radiojodna terapija nije indicirana u bolesnika koji u anamnestičkim podacima imaju navedenu raniju izloženost zračenju te nepovoljan histološki nalaz, kod bolesnika s unifokalnim papilarnim karcinomom štitnjače ≤ 1 cm u promjeru, bez utvrđenih metastaza, invazije kapsule štitnjače (41).

HDŠ u ovu skupinu svrstava sve bolesnike kojima je učinjena totalna tireoidektomija, unifokalnim tumorom ≤ 1 cm, N0, M0, bez proboja kapsule štitnjače te povoljnim histološkim nalazom (41).

2. Skupina bolesnika niskog rizika

Korist radiojodne ablacije u ovoj skupini bolesnika nije jasno dokazana. Različita su mišljenja također i o oprimalnoj aktivnosti radioaktivnog joda kojom bi se postigla efektivna ablacija ostatnog tkiva štitnjače.

ETA smatra da se radiojodna ablacija može izbjeći kod bolesnika mlađih od 18 godina s tumorom $T > 1\text{cm}$, kojima nije učinjena totalna tireoidektomija i bez učinjene disekcije limfnih čvorova te T2, N0, M0 ili nepovoljnog histološkog nalaza. Kod provođenja ablacije savjetuje se primjena 30 mCi ili 100 mCi I-131. Autori konsenzusa za postoperacijsku upotrebu radioaktivnog joda i pitanje ablacije ostatnog tkiva štitnjače imaju iste ove kriterije ali oni u ovu skupinu ubrajaju bolesnike mlađe od 16 godina.

Autori ATA smjernica smatraju ablaciju indiciranu u određenih bolesnika („selective use“) koji imaju veličinu se postavlja indikacija u određenih bolesnika („selective use“) s veličinom tumora između 1cm do 4 cm ograničenim na štitnjaču, s metastazama u limfne čvorove ili drugim rizičnim obilježjima koji označavaju visoki rizik od pojave recidiva ili smrti od raka štitnjače. Preporučuju se aktivnosti u rasponu od 30 mCi do 100 mCi I-131. ESMO smjernice citiraju ATA i ETA smjernice u postablacijskom stupnjevanju te procjeni rizika.

EANM smatra postupak radiojodne ablacije nakon totalne ili skoro totalne tireoidektomije standardnim postupkom u svih bolesnika sa dijagnozom DKŠ (osim prethodno navedenih). Zabilježeno je korištenje aktivnosti od 27 mCi do 35 mCi (1-5 GBq), ali nema jasnih preporuka o optimalnoj aktivnosti I-131.

Autori HDŠ svrstavaju ovdje sve bolesnike koji ne spadaju u skupinu vrlo niskog rizika odnosno skupinu visokog rizika. Kod ovih bolesnika (T1 $> 1\text{cm}$, T2, N0, M0 te T1 multifokalni) opravdana je primjena niskih ili visokih aktivnosti (30, 50, 75 ili 100 mCi) I-131.

3. *Skupina bolesnika visokog rizika*

Stručnjaci smatraju da je indiciranost radiojodne terapije kod bolesnika s visokim rizikom neupitna („definite indication“). Opravdana je primjena visokih terapijskih aktivnosti I-131 u ovoj skupini.

ETA smatra bolesnike kod kojih postoji stalna prisutnost bolesti ili visoki rizik od stalne prisutnosti ili rekurencije bolesti skupinom bolesnika visokog rizika. Ti bolesnici imaju udaljene metastaze, nepotpuno odstranjen tumor ili kompletnu resekciju, ali i visoki rizik od pojave recidiva, tumor se širi izvan kapsule štitnjače (kategorija T3 ili T4) ili zahvaća limfne čvorove. Preporučena je ablacija dozama od 100 mCi I-131 (41).

Autori ATA smjernica preporučuju terapijsku primjenu I-131 u svih bolesnika s udaljenim metastazama, opsežnim širenjem izvan štitnjače, bez obzira na veličinu tumora te tumorima >4 cm. Autori NCCN smjernica preporučuju primjenu visokih aktivnosti (100mCi do 200 mCi) I-131 u slučaju sumnje (temeljena na patološkom nalazu, postoperacijski određenim vrijednostima Tg-a i intraoperacijskim nalazima) ili dokazanog ostatnog tumora koji nakuplja I-131. Autori EANM smjernica preporučuju višestruke aplikacije od 100 mCi do 200 mCi I-131 u bolesnika s inoperabilnim ili nepotpuno odstranjenim tumorom (41).

Smjernice HDŠ preporučuju ablaciju aktivnostima od 100 mCi do 200 mCi I-131. Ovoj skupini pripadaju bolesnici s nepotpuno odstranjenim tumorom, udaljenim ili regionalnim metastazama (N1, M1), probojem kapsule štitnjače (kategorija T3 ili T4) te nepovoljnim histološkim nalazom (41).

1.6.2. Preablacijska radiojodna scintigrafija

Iz literature: „Mišljenja o provođenju preablacijske scintigrafije s I-131 su podijeljena zbog njezine relativno male kliničke važnosti. Određeni autori indiciraju njeno provođenje u gotovo svih bolesnika, drugi autori savjetuju primjenu preablacijske scintigrafije samo u određenih bolesnika, pa čak i izbjegavanje navedene pretrage. Glavni razlog za izbjegavanje primjene preablacijske scintigrafije autori nalaze u pojavi „stuninga“, odnosno negativnog učinka dijagnostičke primjene I-131 na kasniju terapiju s I-131. Određeni autori smatraju da učinak „stuninga“ nema veliku kliničku važnost. Preporuka za provođenje postoperacijske scintigrafije prema NCCN je označena 2B stupnjem preporuke tj. ne postoji jedinstven stav oko njezina provođenja. U donošenju odluke treba razmotriti mogućnost „stuninga“, a u slučaju provođenja preporučuje se smanjenje vremenskog intervala između dijagnostičke i terapijske primjene I-131.“ (41)

Autori ATA smjernica navode: „Korist preablacijske scintigrafije u procjeni veličine ostatnog tkiva, kada to nije moguće odrediti iz ultrazvučnog nalaza odnosno iz nalaza operatera. U slučaju indikacije za pretragu također se preporučuje korištenje niskih aktivnosti (od 1mCi do 3mCi) I-131.“ (41)

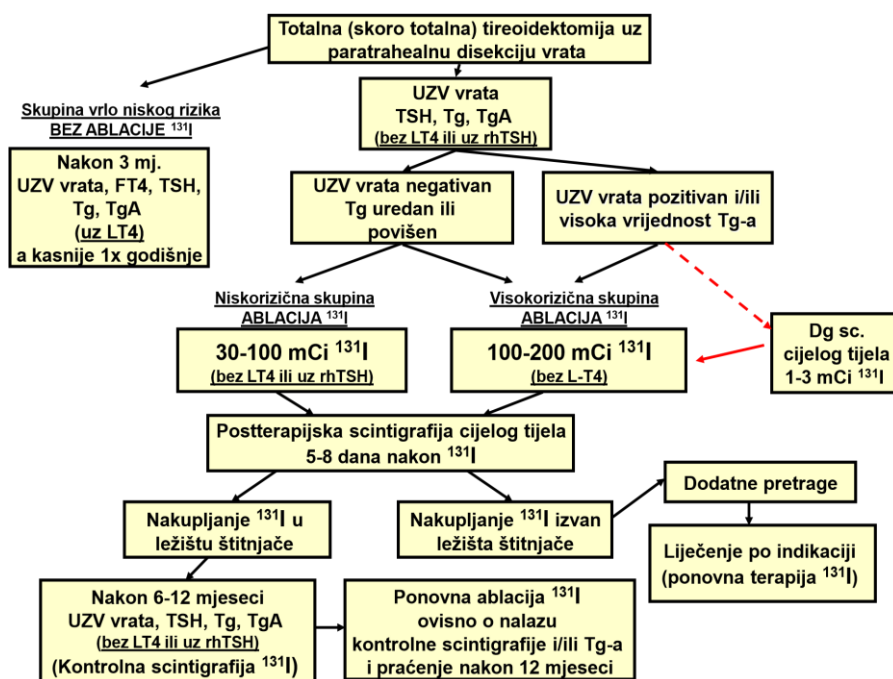
Prema EANM smjernicama: „Ne preporučuje se primjena preterapijske scintigrafije kada je indicirana terapijska primjena I-131. U slučaju provođenja scintigrafije, preporučuje se primjena I-123 ili niske aktivnosti I-131.“ (41)

U HDŠ smjernicama često se izbjegava provođenje preablacijske scintigrafije, a primjenjuje se kada je nalaz potreban za odluku o terapiji ili procjenu potrebne terapijske aktivnosti I-131 (41).

1.6.3. Praćenje bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače

Iz literature: „Bolesnike s DKŠ je potrebno doživotno pratiti zbog moguće pojave recidiva i razvoja udaljene diseminacije bolesti, ali i mogućnosti smrtnog ishoda. Temelj za praćenje bolesnika čine dijagnostički algoritmi odnosno postupci prethodno navedenih društava. Dijagnostičke metode u praćenju bolesnika obuhvaćaju: određivanje serumske vrijednosti tumorskog biljega tireoglobulina (Tg) te antitireoglobulinskih protutijela (TgA), ultrazvuk prednje vratne regije uz provođenje citološke punkcije prema postavljenoj indikaciji te scintigrafiju cijelog tijela s I-131. Po potrebi se u dijagnostički algoritam uključuju i dodatne pretrage (npr. PET-CT). Navedene pretrage se mogu provesti bez prekida supresijske terapije s LT4 ili uz endogenu, ali i egzogenu stimulaciju TSH.“ (41).

Na Slici 2. prikazan je algoritam za liječenje i praćenje bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače Hrvatskog društva za štitnjaču.



Slika 2. Algoritam za liječenje i praćenje diferenciranog karcinoma štitnjače Hrvatskog društva za štitnjaču

1.6.4. Tireoglobulin (Tg)

Izvodi literature: „Tumorski marker tireoglobulin (Tg) ima važnu ulogu u praćenju bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače. U bolesnika kod kojih je učinjen operativni zahvat (totalna tireoidektomija) te ablacija ostatnog tkiva štitnjače s I-131, određivanje Tg-a pokazuje visoku osjetljivost i specifičnost. Specifičnost i osjetljivost se mogu poboljšati prekidom hormonske supresijske terapije s LT4 ili uz rhTSH. Pri određivanju serumske vrijednosti Tg-a, usporedno se održuju serumske vrijednosti antitireoglobulinskih protutijela (TgA) te TSH. U bolesnika vrlo niskog rizika, kod kojih nije provedena radiojodna ablacija, praćenje obuhvaća određivanje Tg-a tijekom liječenja s LT4 te ultrazvuk vrata.“ (41)

„Vrijednost Tg > 2 ng/mL, koja s vremenom raste može upućivati na recidiv. Vrijednost Tg-a je nepouzdana u bolesnika s pozitivnim TgA, pa su dijagnostička scintigrafija cijelog tijela te primjena ultrazvuka vrata temelj praćenja navedene skupine bolesnika. Nestanak TgA tijekom praćenja može biti znak remisije. Dijagnostički izazov predstavljaju bolesnici s povišenom razinom Tg-a u tijeku praćenja, a s negativnim nalazom kontrolne scintigrafije cijelog tijela. U navedenih bolesnika se može primijeniti radiojodna terapija ili druge mogućnosti liječenja.“ (41)

1.6.5. Scintigrafija cijelog tijela s I-131 u praćenju bolesnika

Prema podacima iz literature: „Postterapijska (orijentacijska) scintigrafija cijelog tijela obično se provodi od 5 do 8 dana nakon liječenja s I-131. Kontrolna scintigrafija cijelog tijela s I-131 se provodi u praćenju bolesnika, a može se po postavljenoj indikaciji, primijeniti i u dijagnostičke svrhe prije same ablacije/terapije, kao što je ranije navedeno. Veći stupanj osjetljivosti navedene pretrage je utvrđen pri endogenoj stimulaciji u odnosu na pripremu bolesnika s rhTSH.“ (41)

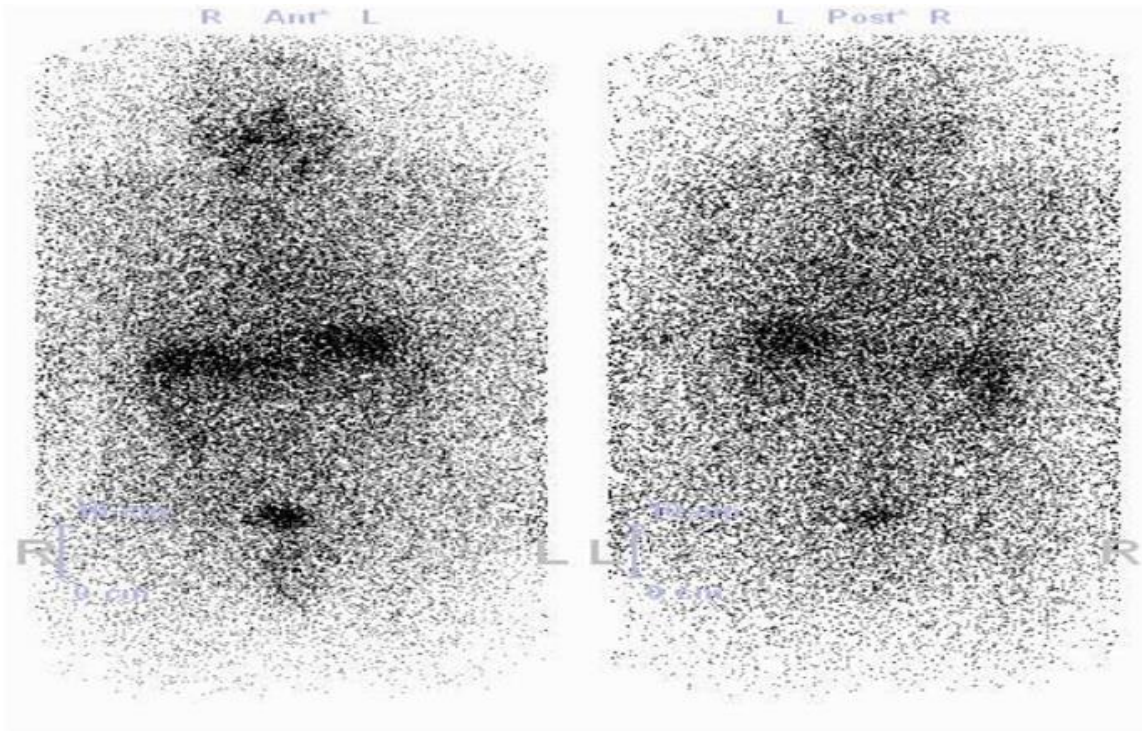
„U bolesnika s visokim/intermedijarnim rizikom ili stalno prisutnom bolesti se može učiniti kontrolna scintigrafija cijelog tijela od 6 do 12 mjeseci nakon ablacije ostatnog tkiva štitnjače, ali s niskom aktivnostima I-131 ili I-123. Dijagnostička

scintigrafija cijelog tijela se može također učiniti selektivno u bolesnika s povišenim Tg-om prije terapijske primjene I-131. Prema ATA smjernicama, nisko rizični bolesnici s negativnim nalazom Tg-a pod stimulacijom TSH i učinjenim ultrazvučnim nalazom, nakon postterapijske scintigrafije ne zahtijevaju daljnje scintigrafije s I-131 tijekom praćenja.“ (41).

„Pretraga se izvodi nakon peroralnog unosa radionuklida I-131 (od 2mCi do 5 mCi (od 74 MBq do 185 MBq)) ili superiornijeg, ali i ekonomski manje isplativog I-123 (1,3mCi do 5 mCi (48 MBq do 185 MBq)). Superiornost I-123 očituje se činjenicom da je pretežito gama emiter pa samim time neznatno utječe na staničnu funkciju što smanjuje efekt „stunninga“. Jedan do sedam dana po primjeni radionuklida (preporučljivo od 6 do 24 sata nakon I-123 i 48 do 72 sata nakon I-131) provodi se snimanje gama kamerom. Metoda superiornija prikazanoj jest primjena I-131 SPECT/CT-a.“ (36)

1.6.6. Procjena uspješnosti liječenja s I-131

Prema istraživanjima: „Uspješnost liječenja s I-131 se može procijeniti putem više dijagnostičkih metoda, a definira se kao ne mogućnost detektiranja ostatnog ili tumorskog tkiva štitnjače najboljom (najosjetljivijom) dostupnom dijagnostičkom pretragom. Najčešće se uspješno provedena radiojodna ablacija/terapija definira kao odsustvo nakupljanja I-131 na kontrolnim scintigrafijama cijelog tijela ili izostankom nakupljanja/minimalnim nakupljanjem (<1%) u području vrata nakon provedene radiojodne ablacije/terapije. Uspješnost radiojodne ablacije/terapije se može evaluirati i drugim metodama. Tireoglobulin se može uključiti kao dodatni kriterij. Niske vrijednosti (Tg < 1-10 ng/mL) govore u prilog uspješno provedene ablacije. Ultrazvučno se može potvrditi ili isključiti ostatak u ležištu štitnjače ili na vratu. Negativna scintigrafija provedena drugim radionuklidima (Tl-201, Tc-99m, In-111 i F-18 PET-CT) se također može koristiti u procjeni uspješnosti provedene ablacije/terapije.“ (41)



Slika 3. Scintigrafija cijelog tijela s I-131 nakon uspješno provedene ablacije ostatnog tkiva štitnjače

Izvor : Marin Prpić, Učinak različitih terapijskih aktivnosti radioaktivnog joda (^{131}I) na ablaciju ostatnog tkiva štitnjače u bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače.

Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet;2012 Str.33

2. CILJ RADA

Cilj ovog rada je statističkom obradom podataka utvrditi što je osjetljivije za procjenu ostatnog tkiva štitnjače kod pacijenata liječenih od dobro diferenciranog karcinoma štitnjače, razina tireoglobulina u serumu ili I-131 scintigram.

3. IZVORI PODATAKA I METODE

U empiriskom dijelu ovog rada upotrebom kvantitativnih metoda ispituju se postavljeni ciljevi rada. Istraživanje je provedeno retrospektivnom analizom podataka prikupljenih na Kliničkom zavodu za Nuklearnu medicinu KBC-a Split u razdoblju od 2017. do 2018. godine.

Istraživanje je obuhvatilo ukupno 50 pacijenata obaju spolova dobi od 20 godina do 82 godine. Za dvoje pacijenata nismo imali podatak datuma rođenja pa u analizi pacijenata prema dobi ukupni broj ispitanika nije 50 nego 48. Svi pacijenti podvrgnuti su totalnoj tireoidektomiji nakon čega su imali radiojodnu ablaciju s 30 mCi I-131. Svima je učinjena scintigrafija skeleta s I-131 i izmjerena razina serumskog tireoglobulina.

Kriteriji uključenja su bili: pacijenti kojima je dijagnosticiran diferencirani karcinom štitnjače ne ovisno od njegovoj podvarijanti (folikularni ili papilarni) te koji su podvrgnuti totalnoj tireoidektomiji bez ili sa disekcijom vrata.

Kriteriji isključenja su bili: pacijenti sa dijagnozom nekog drugog patološkog tipa štitnjače (anaplastični ili medularni) te sa metastazama drugih primarnih tumora i pacijenti kojima nije učinjena totalna tireoidektomija.

Za prikaz dobivenih podataka i prezentaciju strukture promatranih pacijentima prema ispitivanim obilježjima korištene su metode tabelarnog i grafičkog prikaza.

Upotrebom metoda deskriptivne statistike prezentiraju se numeričke vrijednosti medijan i interkvartilni raspon.

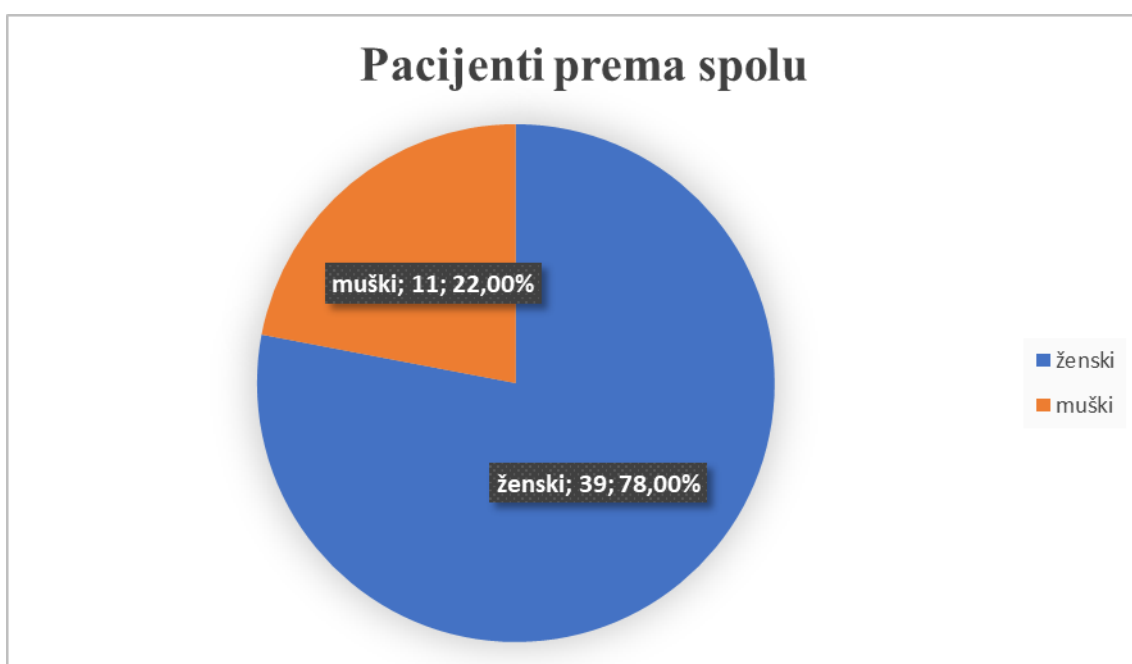
Postavljeni ciljevi se ispituju χ^2 testom s Yatesovom korekcijom, Fisherovim egzaktnim testom, te se računa osjetljivost. Razina $p \leq 0,05$ smatrana je statistički značajnom.

Analiza je rađena u statističkom softveru STATISTICA.

4. REZULTATI

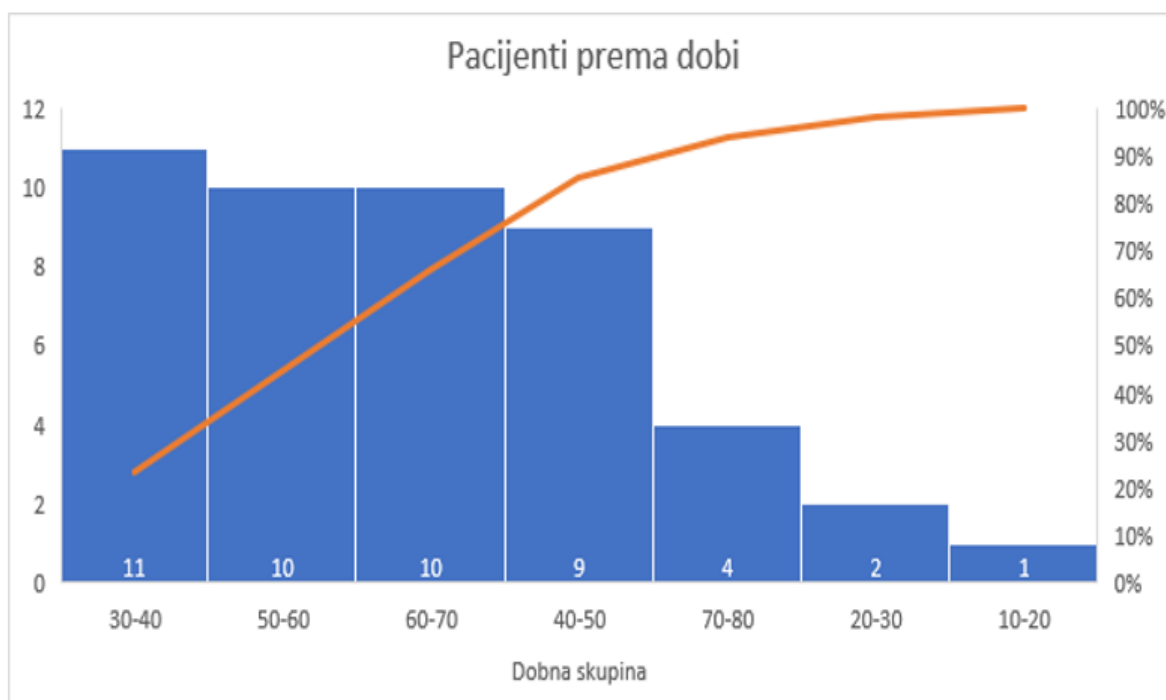
U razdoblju od 2017. do 2018. godine na Klinici za nuklearnu medicinu KBC-a Split zabilježeni su podatci 50 pacijenata obaju spolova sa dijagnozom dobro diferenciranog karcinoma štitnjače.

4.1. PRVO MJERENJE (2017. godina)



Grafički prikaz 1. Zastupljenost pacijenata prema spolu

Za 3,55 puta je veći broj pacijentica u odnosu na pacijente, te je utvrđeno postojanje razlike u zastupljenosti pacijentica u odnosu na pacijente ($\chi^2=15,68$, $p<0,001$). Žena je 39 odnosno 78% a muškaraca 11 odnosno 22%. Vrijednost $p<0,001$ ukazuje nam da je razlika između spolova značajna.



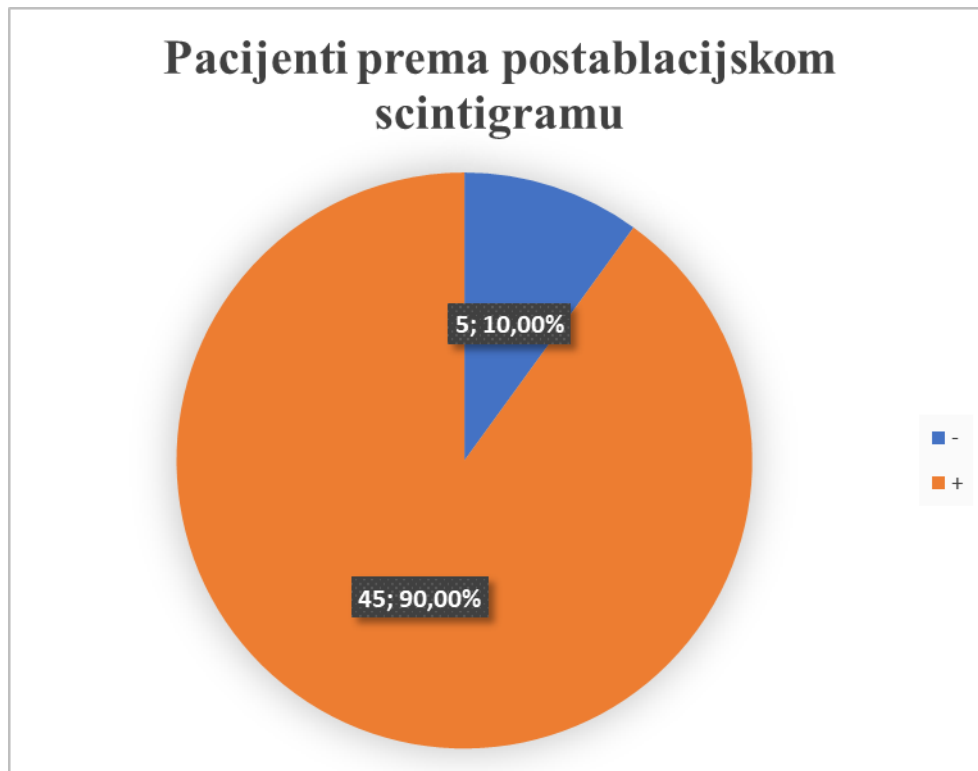
Grafički prikaz 2. Prikaz dobnih skupina prema zastupljenosti

Tablica 5. Medijan i interkvartilni raspon dobnih skupina

| | Me | IQR |
|--------------|-------|-------------|
| Starosna dob | 49,50 | 38,50-61,50 |

Za dvoje pacijenata nismo imali datum rođenja pa je ukupan broj ispitanika u ovom mjerenju 48.

Srednja vrijednost starosne dobi promatranih pacijenata je 49,50 godina sa interkvartilnim rasponom od 23 godine (IQ=38,50-61,50).



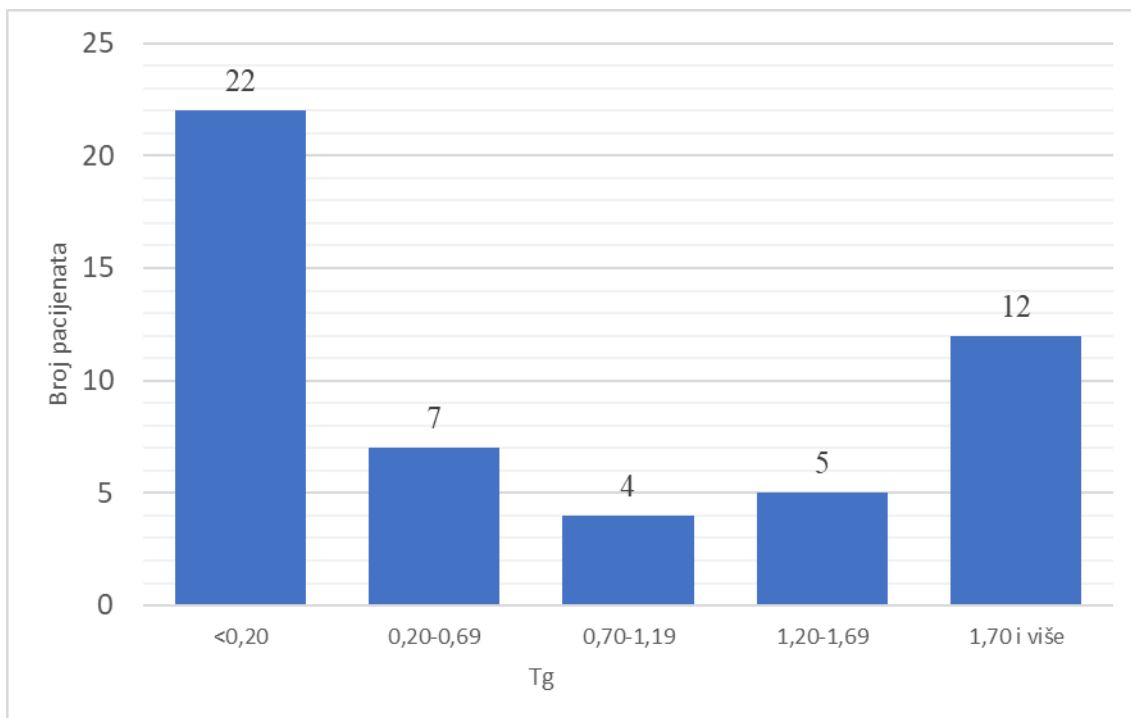
Grafički prikaz 3. Prikaz omjera pozitivnih i negativnih scintigrama

Tablica 6. Izračun učestalosti pozitivnih i negativnih scintigrama

| Postablacijsk i scintigram | n | % | χ^2 | p* |
|-------------------------------|----|-------|----------|--------|
| - | 5 | 10,00 | 32,00 | <0,001 |
| + | 45 | 90,00 | | |

* χ^2 test

Scintigrafija s I-131 rađena je svim promatranim pacijentima. Pozitivan nalaz scintigrafije utvrđen je 9 puta učestalije u odnosu na negativan nalaz scintigrafije, te je utvrđeno postojanje razlike ($\chi^2=32,00$; $p<0,001$).



Grafički prikaz 4. Prikaz zastupljenosti razine izmjenog Tg-a u serumu

Tablica 7. Izračun postotka zastupljenosti izmjerenih razina Tg-a u serumu

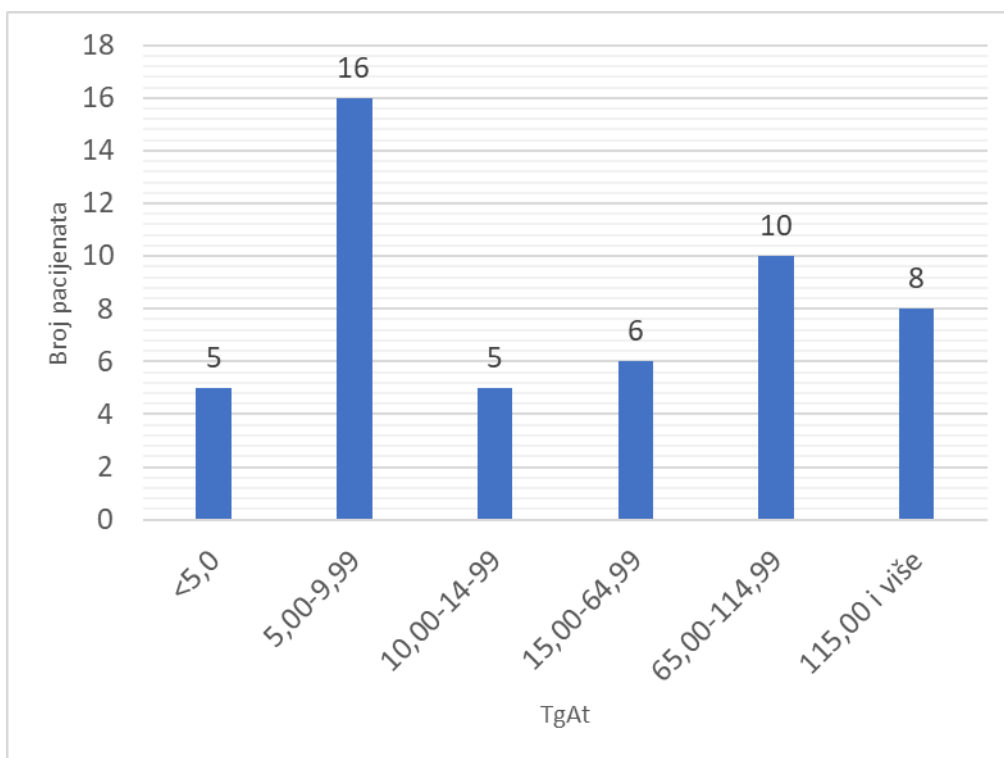
| Tg (IU/ml) | n | % | χ^2 | p* |
|-------------|----|-------|----------|--------|
| <0.20 | 22 | 44,00 | | |
| 0.20-0.69 | 7 | 14,00 | | |
| 0.70-1.19 | 4 | 8,00 | | |
| 1.20-1.69 | 5 | 10,00 | | |
| 1.70 i više | 12 | 24,00 | 21,8 | <0,001 |

* χ^2 test

Budući da Tg i TgAt bilježe vrijednosti manje od 0,2 IU/ml navedeno nije broj ali se može kvantificirati uvođenjem rang vrijednosti 0 ili koristiti sredinu razreda od 0 do 0,2 odnosno 0,1. Iz ovih razloga korišten je χ^2 test.

Tg negativan nalaz (<0,20 IU/ml) je najučestaliji, te je zastupljeniji za 5,50 puta u odnosu na Tg nalaz sa vrijednostima u rasponu od 0,70 IU/ml do 1,19 IU/ml te je utvrđeno postojanje razlike ($\chi^2=21,8$; <0,001).

Tg pozitivan nalaz (0,20 IU/ml do $\geq 1,70$ IU/ml) je učestaliji 1,27 puta u odnosu na Tg negativan nalaz, dok postojanje razlike nije utvrđeno ($\chi^2=0,72$; p=0,396).



Grafički prikaz 5. Prikaz zastupljenosti razine izmjenog TgAt-a

Tablica 8. Izračun postotka zastupljenosti izmjerenih razina TgAt-a u serumu

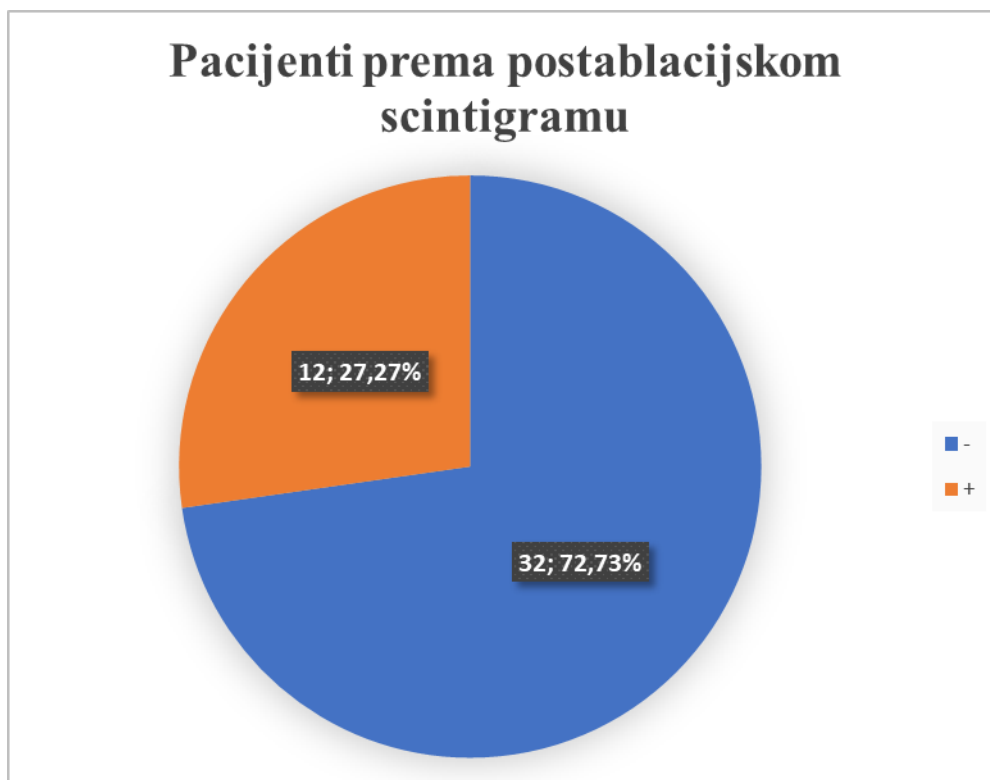
| TgAt (IU/ml) | n | % | χ^2 | p* |
|---------------|---|-------|----------|--------|
| <5,0 | 5 | 10,00 | | |
| | 1 | | | |
| 5.00-9.99 | 6 | 32,00 | | |
| 10,00-14-99 | 5 | 10,00 | | |
| 15.00-64.99 | 6 | 12,00 | | |
| | 1 | | | |
| 65.00-114.99 | 0 | 20,00 | | |
| 115.00 i više | 8 | 16,00 | 10,72 | <0,001 |

* χ^2 test

Najčešći TgAt je u rasponu od 5,00 IU/ml do 9,99 IU/ml te ih je 3,20 puta više u odnosu na zastupljenost pacijenata sa TgAt nalazom <5,00 IU/ml te 3,20 više u odnosu na zastupljenost pacijanta sa TgAt nalazom sa rasponom vrijednosti od 10,00 IU/ml do 14,99 IU/ml.

Testiranjem je utvrđeno postojanje razlike u zastupljenosti pacijenata prema TgAt nalazu ($\chi^2=10,72$; $p<0,001$).

4.2. DRUGO MJERENJE (2018. godina)



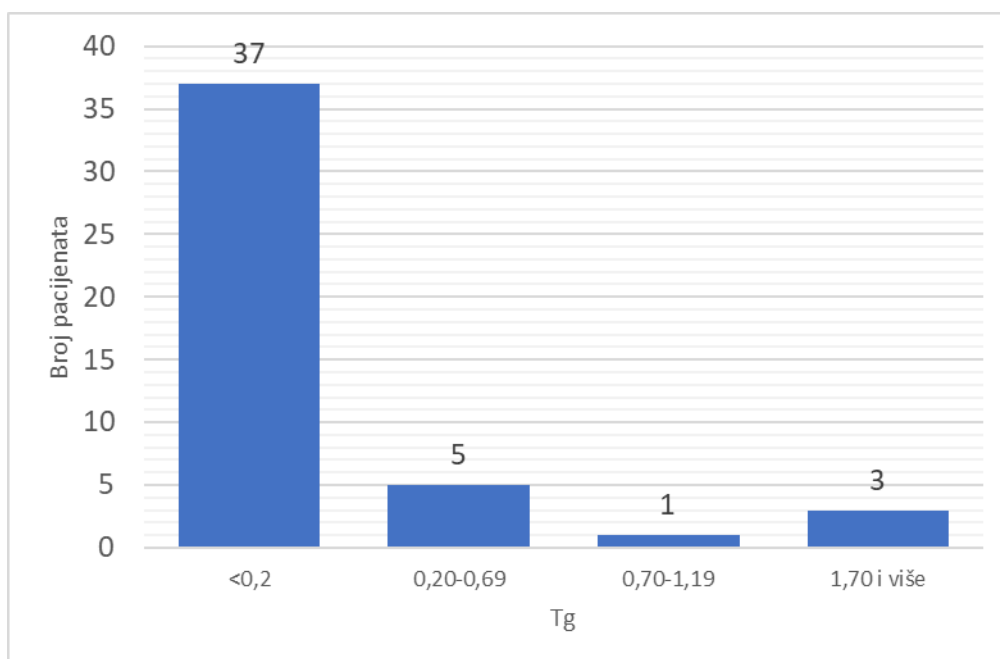
Grafički prikaz 6. Prikaz omjera pozitivnih i negativnih scintigrama

Tablica 9. Izračun učestalosti pozitivnih i negativnih scintigrama

| Postablacijski scintigram | n | % | χ^2 | p* |
|---------------------------|----|-------|----------|--------|
| - | 32 | 72,73 | 9,09 | <0,001 |
| + | 12 | 27,27 | | |

* χ^2 test

U ponovljenom mjerenju 2018. godine najčešći nalaz scintigrafije je negativan, te je za 2,66 puta učestaliji u odnosu na pozitivan nalaz. Testiranjem je utvrđeno postojanje razlike ($\chi^2=9,09$; $p<0,001$).



Grafički prikaz 7. Prikaz zastupljenosti izmjerene razine Tg-a

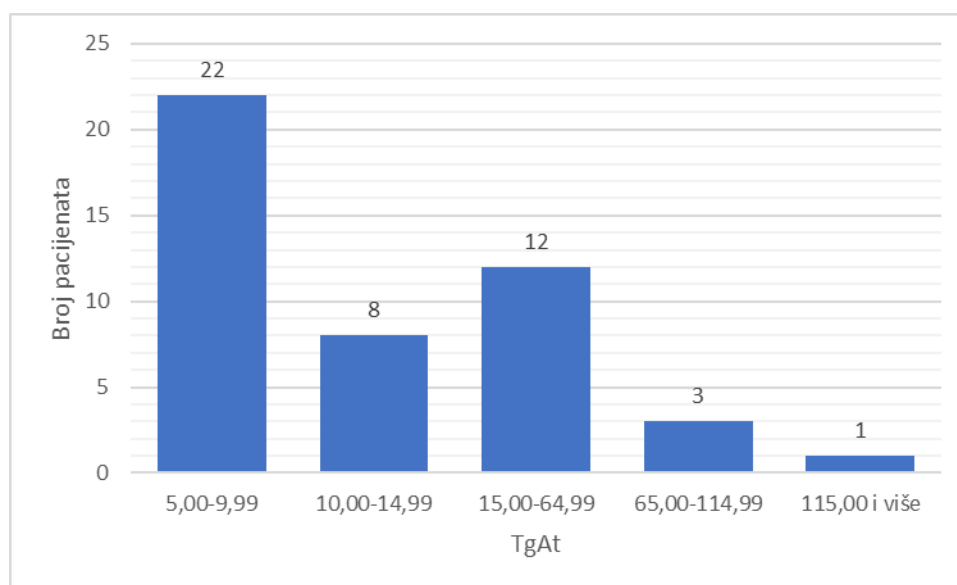
Tablica 10. Izračun postotka zastupljenosti izmjerenih razina Tg-a u serumu

| Tg(IU/ml) | n | % | χ^2 | p* |
|-------------|----|-------|----------|--------|
| <0,2 | 37 | 80,43 | | |
| 0.20-0.69 | 5 | 10,87 | | |
| 0.70-1.19 | 1 | 2,17 | | |
| 1.70 i više | 3 | 6,52 | 76,09 | <0,001 |

* χ^2 test

Najčešći Tg nalaz je negativan (<0,20 IU/ml), te je 37 puta učestaliji u odnosu na Tg nalaz sa rasponom vrijednosti od 0,70 IU/ml do 1,19 IU/ml ($\chi^2=76,09$; $p<0,001$).

Tg negativan nalaz je 4,11 puta učestaliji u odnosu na pozitivne vrijednosti nalaza (0,20 IU/ml do $\geq 1,70$ IU/ml), te je testiranjem utvrđeno postojanje razlike ($\chi^2=17,04$; $p<0,001$).



Grafički prikaz 8. Prikaz zastupljenosti razine izmjenog TgAt-a

Tablica 11. Izračun postotka zastupljenosti izmjerenih razina TgAt-a u serumu

| TgAt (IU/ml) | n | % | χ^2 | p* |
|---------------|----|-------|----------|--------|
| 5,00-9,99 | 22 | 47,83 | | |
| 10,00-14,99 | 8 | 17,39 | | |
| 15,00-64,99 | 12 | 26,09 | | |
| 65,00-114,99 | 3 | 6,52 | | |
| 115,00 i više | 1 | 2,17 | 30,30 | <0,001 |

* χ^2 test

Najčešći TgAt nalaz je od 5,00 IU/ml do 9,99 IU/ml, te je 22 puta učestaliji u odnosu na zastupljenost nalaza 115,00 IU/ml i više. Testiranjem je utvrđeno postojanje razlike u TgAt nalazu s obzirom na razinu TgAt-a ($\chi^2=30,30$; $p<0,001$).

4.3. TESTIRANJE HIPOTEZE

4.3.1. Prvo mjerenje (2017. godina)

Tablica 12. Izračun postotka zastupljenosti pozitivno i negativno izmjerene razine Tg-a u pozitivnom i negativnom scintigramu

| | Tg (IU/ml) | | | | χ^2 | p* |
|---------------------------|------------|--------|-------------|--------|----------|-------|
| | <0,20 | | 0,20 \geq | | | |
| Postablacijski scintigram | n | % | n | % | | |
| - | 5 | 100% | 0 | 0 | | |
| + | 17 | 37.78% | 28 | 62.22% | 4.77 | 0.029 |

* χ^2 test s Yatesovom korekcijom

Svih pet pacijenata sa negativnim nalazom scintigrama ima Tg negativan nalaz (<0,20 IU/ml), dok je među pacijentima sa pozitivnim nalazom scintigrama zastupljenost pacijenata sa Tg negativnim nalazom 37,78%.

Pacijenti sa negativnim postablacijskim scintigramom imaju češće Tg negativan nalaz u odnosu na pacijente sa pozitivnim postablacijskim scintigramom ($\chi^2=4,77$; $p=0,029$).

Osjetljivost testa je $28/28 = 1$, odnosno svi pacijenti sa pozitivnim Tg vrijednostima ($\geq 0,20$ IU/ml) imaju pozitivan postablacijski scintigram.

Specifičnost testa (udio zdravih u test negativnima) je $5/22 = 0,2273$.

Tablica 13. Izračun postotka zastupljenosti pozitivno i negativno izmjerene razine TgAt-a u pozitivnom i negativnom scintigramu

| | TgAt (IU/ml) | | | | χ^2 | p* |
|---------------------------|--------------|-------|------|-------|----------|-------|
| | <100 | | 100> | | | |
| Postablacijski scintigram | n | % | n | % | | |
| - | 2 | 40,00 | 3 | 60,00 | | |
| + | 38 | 84,44 | 7 | 15,56 | 0,47 | 0,048 |

*Fisher egzaktni test

Pacijenti sa negativnim postablacijskim scintigramom češće imaju TgAt vrijednost veću od 100 (IU/ml) u odnosu na pacijente s pozitivnim postablacijskim scintigramom kojima je izmjerena vrijednosti manja od 100 IU/ml.

Testiranjem je utvrđeno postojanje povezanosti između postablacijskog scintigrama i razine izmjerenog TgAt-a ($p=0,048$).

Osjetljivost testa je $7/10 = 0,70$, odnosno 70,00% pacijenata sa vrijednosti Tgat 100 IU/ml i više imaju pozitivan nalaz postablacijskog scintigrama.

Dakle, kod prvog mjerenja je utvrđena veća osjetljivost pokazatelja Tg.

Specifičnost testa (udio zdravih u test negativnima) je $2/38 = 0,050$.

4.3.2. Drugo mjerenje (2018. godina)

Tablica 14. Izračun postotka zastupljenosti pozitivno i negativno izmjerene razine Tg-a u pozitivnom i negativnom scintigramu

| | Tg (IU/ml) | | | | χ^2 | p* |
|---------------------------|------------|-------|-------------|-------|----------|--------|
| | <0,20 | | 0,20 \geq | | | |
| Postablacijski scintigram | n | % | n | % | | |
| - | 2 | | | | | |
| - | 7 | 87,10 | 4 | 12,90 | | |
| + | 7 | 58,33 | 5 | 41,67 | 2,76 | 0,0966 |

* χ^2 test s Yatesovom korekcijom

Veći broj pacijenata (87,10%) sa negativnim nalazom postablacijskog scintigrama ima Tg negativan nalaz (<0,20 IU/ml), te ih je 1,49 puta više u odnosu na zastupljenost pacijenata sa Tg negativnim nalazom među pacijentima sa pozitivnim nalazom postablacijske scintigrafije.

Testiranjem nije utvrđeno postojanje razlike, odnosno jednako je učestao Tg negativan nalaz kod obje skupine pacijenata ($\chi^2=2,76$; $p=0,097$).

Osjetljivost testa je $5/9 = 55,56\%$, odnosno 55,56% pacijenata sa pozitivnim vrijednostima Tg-a ($\geq 0,20$ IU/ml) će imati pozitivan nalaz postablacijske scintigrafije.

Specifičnost testa (udio zdravih u test negativnima) je $27/34 = 0,7941$.

Tablica 15. Izračun postotka zastupljenosti pozitivno i negativno izmjerene razine TgAt-a u pozitivnom i negativnom scintigramu

| | | TgAt (IU/ml) | |
|---------------------------|---|--------------|--|
| | | <100 | |
| Postablacijski scintigram | n | % | |
| | 3 | | |
| - | 2 | 100,00 | |
| | 1 | | |
| + | 1 | 100,00 | |

* χ^2 test s Yatesovom korekcijom

Svi promatrani pacijenti kojima je učinjena scintigrafija imaju vrijednosti TgAt manju od 100.

5. RASPRAVA

Zadnjih nekoliko godina intenzivno se razmatra primjena I-131 nakon učinjenog operacijskog zahvata. Postoje različite indikacije za primjenu I-131, kako bi se dala valjana indikacija pacijenti su svrstani u skupine na temelju njihove progresije bolesti, patohistološkog nalaza te zahvata kojem su bili podvrgnuti. Bolesnike smo podjelili u tri skupine: skupina vrlo niskog rizika, skupina niskog rizika i skupina visokog rizika. Također prateći mišljenja međunarodnih i nacionalnih društava (ETA, ATA, HDŠ, EANM) dobivamo preporučene aktivnosti I-131 za ablaciju ostatnog tiva štitnjače. U kliničkoj praksi koriste se aktivnosti raspona od 30 mCi do 100 mCi. Postavlja se pitanje na koji način se došlo do tih „optimalnih“ aktivnosti. Odgovor na to pitanje su razni medicinski i ne-medicinski čimbenici. Medicinskim čimbenicima su smatrani osobne bolesnika, vrste operacijskih zahvata, patološke osobine bolesti,... Vjerovatno najvažniji ne-medicinski čimbenik je propis zemlje u kojoj se bolesnik nalazi. Naime, nemaju sve zemlje iste propise vezano za rad u ionizacijskim zonama te iste propise o dozvoljenim maksimalnim apsorbiranim dozama prilikom otpusta pacijenata. Drugi važni ne-medicinski čimbenik je svakako trošak liječenja. Izračunato je da je trošak ablacije s 30mCi tri puta manji od troška liječenja s aktivnosti I-131 od 100mCi (ne računajući trošak bolničkog liječenja). Bitna stavka pacijentima je također raniji otpust pa tako pacijenti liječeni niskim vrijednostima I-131 mogu se liječiti na „outpatient“ bazi pa im je kraći boravak u bolnici. Dakle, prednosti primjene niskih aktivnosti su niži troškovi liječenja, kraći boravak u bolnici, smanjena izloženost osoblja te manja izloženost tkiva izvan štitnjače (41). U ovom radu svi pacijenti su bili izloženi ablaciji sa 30mCi.

Određeni autori procjenjuju uspješnost ablacije putem kontrolne scintigrafije cijelog tijela te je kontrolna scintigrafija cijelog tijela s I-131 u radu navedena kao glavni kriterij procjene uspješnosti radiojodne ablacije.

Povišene vrijednosti Tg-a se mogu registrirati do godinu dana nakon operativnog zahvata, međutim nemjerljive serumske vrijednosti Tg-a u postoperacijskom praćenju označavaju uspješno provedenu ablaciju. Tumorski biljeg Tg te ultrazvuk prednje vratne

regije su, uz radiojodnu scintigrafiju cijelog tijela s I-131, korišteni su kao pomoćni kriteriji procjene uspješnosti radiojodne ablacije. Za povišene vrijednosti tumorskog biljega Tg-a pri endogenoj stimulaciji TSH su određene vrijednosti > 2 ng/mL, dok su vrijednosti ≤ 2 ng/mL, označene kao negativne (41).

Prema definiranim kriterijima uključena te isključena, pacijenti u promatranim skupinama predstavljaju odabranu skupinu ispitanika s ograničenom bolesti, bez ekspanzije na okolne strukture (T1-T3), odnosno bez udaljene diseminacije bolesti (M=0). Bez metastaza u regionalne limfne čvorove (N=0) je 49 promatranih pacijenata a jedan pacijent ima metastaze u razini VI limfnih čvorova (N1a). Ovim odabirom pacijenata htjeli smo postići gotovo potpunu homogenost uzorka. Skupine pacijenata su standardizirane prema spolu i dobi. U svih bolesnika je učinjena totalna tireoidektomija nakon koje je provedena postoperacijska radiojodna ablacija sa 30 mCi čime je omogućeno olakšano praćenje nakon operacijskog zahvata.

U radu je uspoređena osjetljivost serumskog Tg-a i scintigrama cijelog tijela s I-131 nakon ablacije te zastupljenost čimbenika kao što su dob i spol. Nastojalo se utvrditi koji je parameter osjetljiviji za ukazivanje uspješnosti radiojodne ablacije (serumski Tg ili scintigram s I-131), odnosno utvrditi jačinu takve povezanosti, ako ona postoji. Iz jačine povezanosti serumskog Tg-a i scintigrama s I-131 pokušali smo utvrditi dali je moguće na osnovu pozitivne Tg-a vrijednosti zaključiti da će i scintigram s I-131 biti pozitivan.

Dobiveni rezultati kod prvog mjerenja hipoteze pokazali su da pacijenti sa negativnim postablacijskim scintigramom imaju češće Tg negativan nalaz u odnosu na pacijente sa pozitivnim postablacijskim scintigramom ($\chi^2=4,77$; $p=0,029$). Osjetljivost testa je $28/28 = 1$, odnosno svi pacijenti sa pozitivnim Tg vrijednostima ($\geq 0,20$ IU/ml) imaju pozitivan postablacijski scintigram. Pacijenti sa negativnim postablacijskim scintigramom češće imaju TgAt vrijednost veću od 100 (IU/ml) u odnosu na pacijente s pozitivnim postablacijskim scintigramom kojima je izmjerena vrijednosti manja od 100 IU/ml. Testiranjem je utvrđeno postojanje povezanosti između postablacijskog scintigrama i razine izmjerenog TgAt-a ($p=0,048$). Dakle, kod prvog mjerenja je utvrđena veća osjetljivost pokazatelja Tg.

Drugo mjerenje hipoteze je pokazalo da veći broj pacijenata (87,10%) sa negativnim nalazom postablacijskog scintigrama ima Tg negativan nalaz ($<0,20$ IU/ml), te ih je 1,49 puta više u odnosu na zastupljenost pacijenata sa Tg negativnim nalazom među pacijentima sa pozitivnim nalazom postablacijske scintigrafije. Testiranjem nije utvrđeno postojanje razlike, odnosno jednako je učestao Tg negativan nalaz kod obje skupine pacijenata ($\chi^2=2,76$; $p=0,097$). Osjetljivost testa je $5/9 = 55,56\%$, odnosno 55,56% pacijenata sa pozitivnim vrijednostima Tg-a ($\geq 0,20$ IU/ml) će imati pozitivan nalaz postablacijske scintigrafije. Svi promatrani pacijenti kojima je rađena postablacijska scintigrafija imaju vrijednosti TgAt manje od 100.

Uzorak na kojem je provedeno ispitivanje za ovaj rad je nažalost premali da bi se dobivena saznanja mogla generalizirati te postaviti kao činjenice odnosno zadati kao smjernice terapijskog pristupa za sve pacijente koji se i će se liječiti od istoimenog problema.

6. ZAKLJUČCI

1. Veća je zastupljenost pacijentica u odnosu na pacijente u promatranom uzorku.
2. Srednja vrijednost starosne dobi promatranih pacijenata je 49,50.
3. Nije analizirana povezanost spola kao ni dobi sa pozitivnim odnosno negativnim nalazom scintigrafije s I-131.
4. Nije analizirana povezanost spola kao ni dobi sa razinom Tg-a u serumu.
5. Utvrđeno je postojanje razlike u učestalosti između pozitivno i negativno dobivenih scintigrama. Pozitivni scintigram je učestaliji u prvom mjerenju a negativan scintigram je učestaliji u drugom mjerenju.
6. Utvrđeno je postojanje razlike između Tg pozitivnog nalaza i Tg negativnog nalaza u prvom i drugom mjerenju dok je utvrđeno učestalije postojanje Tg negativnog nalaza u ponovljenom mjerenju.
7. Utvrđeno je postojanje razlike u zastupljenosti pacijenata prema TgAt nalazu kod prvog i kod drugog mjerenja.
8. Prvo testiranje hipoteze pokazalo je da pacijenti sa negativnim postablaciskim scintigramom imaju češće Tg negativan nalaz u odnosu na pacijente sa pozitivnim postablaciskim scintigramom.
9. Testiranjem je utvrđena povezanost između postablaciskog scintigrama i TgAt vrijednosti u prvom testiranju hipoteze.
10. Utvrđena je veća osjetljivost Tg-a u odnosu na TgAt u prvom testiranju hipoteze.
11. Drugo testiranje hipoteze pokazalo je da nije utvrđena povezanost između razine Tg-a i dobivenog nalaza scintigrama.
12. Ponovljeno testiranje hipoteze pokazalo je da svi pacijenti sa napravljenim scintigramom imaju TgAt vrijednost manju od 100.

7. LITERATURA

1. Hall JE, Guyton AC. U: Kukulja Taradi S, Andreis I. Guyton i Hall Medicinska fiziologija - udžbenik. 12. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2012.
2. Branka Mošnja, Učestalost bolesti štitnjače kod medicinskih sestara/ tehničara. Glas pul.bol. 2017; godište 13. Str. 30
3. HZJZ, Registar za rak Republike Hrvatske 2016 godine , Incidencijaraka u Hrvatskoj 2016., Bilten 39, Zagreb, 2019
Dostupno na :https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2017/01/Bilten-2016_zavrсна.pdf
4. Ross DS. Overview of thyroid nodule formation. U: UpToDate, Cooper DS [Internet] Waltham MA: UpToDate; 2017
Dostupno na: <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-thyroid-nodule-formation>
5. DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C, ur. World Health Organization classifications of tumours: pathology and genetics of tumours of endocrine organs. Lyon : IARC Press; 2004. str. 50-66.
6. Apel RL, Ezzat S, Bapat BV, Pan N, LiVolsi VA, Asa SL. Clonality of thyroid nodules in sporadic goiter. Diagnostic Mol Pathol. 1995; 4(2): 113-21.
7. Edwards CRW, Bouchier IAD, Haslett C, ur. Davidson's principles and practice of Medicine. 17.izd. Edinburgh, etc.: Churchill Livingstone; 1995. str. 685-99.
8. DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C, ur. World Health Organization classifications of tumours: pathology and genetics of tumours of endocrine organs. Lyon : IARC Press; 2004. str. 50-66.
9. Solter M. Bolesti štitnjače: klinička tireoidologija. Zagreb: Medicinska naklada Zagreb; 2007.

10. Halbauer M, Šarčević B, Tomić Brzac H. Citološko-patohistološki atlas bolesti štitne žlijezde i doštitnih žlijezda s ultrazvučnim slikama. Zagreb: Nakladni zavod Globus; 2000. str. 22-4.
11. Tuttle RM. Medullary thyroid cancer: Clinical manifestations, diagnosis, and staging U: Up-ToDate, Ross DS. [Internet] Waltham MA: UpToDate; 2016
Dostupno na: https://www.uptodate.com/contents/medullary-thyroid-cancer-clinicalmanifestations-diagnosis-andstaging?source=search_result&search=medullary+thyroid+cancer&selectedTitle=1%7E54
12. Guerra A et al. Genetic Mutations in the Treatment of Anaplastic Thyroid Cancer: A Systematic Review. BMC Surg. 2013; 13(Suppl 2):S44.
13. Tuttle RM. Anaplastic thyroid cancer. U: UptoDate, Cooper DS, Ross DS. [Internet] Waltham
Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/anaplastic-thyroid-cancer>
14. Sandra Moslavac, Ekspresija Pw12 i HMGA2 u papilarnom karcinomu štitnjače. Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2017.
Str. 14-15
15. Hedinger C, Williams ED, Sobin LH. The WHO histological classification of thyroid tumors: a commentary on the second edition. Cancer. 1989;63:908-11
16. De Lellis RA, LLOYD RV, Heitz PU, Eng C, ur. World Health Organization Classification of Tumours . Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. Lyon, France: IARC Press; 2004
17. Harach HR, Franssila KO, Wasenius VM. Occult papillary carcinoma of the thyroid. A "normal" finding in Finland. A systematic autopsy study. Cancer. 1985;56:531-8
18. Mathur A, Moses W, Rahbari R, Khanafshar E, Duh QY, Clark O, i sur. Higher rate of BRAF mutation in papillary thyroid cancer over time: a single-institution study. Cancer. 2011;117:4390-5

19. Sykorova V, Dvorakova S, Ryska A, Vcelak J, Vaclavikova E, Laco J, i sur. BRAFV600E mutation in the pathogenesis of a large series of papillary thyroid carcinoma in Czech Republic. *J Endocrinol Invest.* 2010;33:318-24
20. Furmanchuk AW, Averkin JI, Egloff B, Ruchti C, Abelin T, Schäppi W, i sur. Pathomorphological findings in thyroid cancers of children from the Republic of Belarus: a study of 86 cases occurring between 1986 ('post-Chernobyl') and 1991. *Histopathology.* 1992;21:401-8
21. Williams ED. The aetiology of thyroid tumours. *Clin Endocrinol Metab.* 1979;8:193-207
22. Plail RO, Bussey HJ, Glazer G, Thomson JP. Adenomatous polyposis: an association with carcinoma of the thyroid. *Br J Surg.* 1987;74:377-80
23. Eng C, Parsons R. Cowden syndrome. U Vogelstein B, Kinzler KW ur. *The genetic basis of human cancer.* New York, McGraw-Hill, 1998:519-25
24. McConahey WM, Hay ID, Woolner LB, van Heerden JA, Taylor WF. 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
25. Fletcher CDM. *Diagnostic histopathology of tumors* . 3. izd. London: Churchill Livingstone Elsevier, 2007:997-1080
26. Gimm O, Rath FW, Dralle H. Pattern of lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma. *Br J Surg.* 1998;85:252-4
27. Shaha AR, Shah JP, Loree TR. Differentiated thyroid cancer presenting initially with distant metastasis. *Am J Surg.* 1997;174:474-6
28. Gimm O, Rath FW, Dralle H. Pattern of lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma. *Br J Surg.* 1998;85:252-4

29. Shaha AR, Shah JP, Loree TR. Differentiated thyroid cancer presenting initially with distant metastasis. *Am J Surg.* 1997;174:474-6
30. Chen H, Udelsman R. Papillary thyroid carcinoma: justification for total thyroidectomy and management of lymph node metastases. *Surg Oncol Clin N Am.* 1998;7:645-63
31. Wax MK, Briant TD. Completion thyroidectomy in the management of well-differentiated thyroid carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1992;107:63-8
32. Lerch H, Schober O, Kuwert T, Saur HB. Survival of differentiated thyroid carcinoma studied in 500 patients. *J Clin Oncol.* 1997;15:2067-75
33. González-Cámpora R, Montero C, Martín-Lacave I, Galera H. Demonstration of vascular endothelium in thyroid carcinomas using *Ulex europaeus* I agglutinin. *Histopathology.* 1986;10:261-6
34. Harach HR, Jasani B, Williams ED. Factor VIII as a marker of endothelial cells in follicular carcinoma of the thyroid. *J Clin Pathol.* 1983;36:1050-4
35. D'Avanzo A, Treseler P, Ituarte PH, Wong M, Streja L, Greenspan FS, et al. Follicular thyroid carcinoma: histology and prognosis. *Cancer.* 2004;100:1123-9
36. Jan Aksentijević, Terapija karcinoma štitnjače radioaktivnim jodom. Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2017. Str. 17-50
37. Nixon IJ, Ganly I, Patel SG. The Results of Selective Use of Radioactive Iodine on Survival and on Recurrence in the Management of Papillary Thyroid Cancer, Based on Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Risk Group Stratification. *Thyroid.* 2013; 23(6):683-94.
38. Ruel E, Thomas S, Dinan M, et al. Adjuvant Radioactive Iodine Therapy Is Associated With Improved Survival for Patients With Intermediate-Risk Papillary Thyroid Cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100(4):1529-36.

39. Carhill AA, Litofsky DR, et al. Long-Term Outcomes Following Therapy in Differentiated Thyroid Carcinoma: NTCTCS Registry Analysis 1987–2012. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100(9):3270-9.
40. Sacks W, Fung CH, Chang JT. The effectiveness of radioactive iodine for treatment of low-risk thyroid cancer: a systematic analysis of the peer-reviewed literature from 1966 to April 2008. *Thyroid.* 2010; 20(11):1235-45.
41. Marin Prpić, Učinak različitih terapijskih aktivnosti radioaktivnog joda (¹³¹I) na ablaciju ostatnog tkiva štitnjače u bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače. Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet;2012 Str. 14-15, 31-34.

8. SAŽETCI

Diferencirani karcinomi štitnjače danas čine od 90% do 95% svih malignih promjena štitnjače, a u velikom broju se postavlja indikacija za provođenje ablacije različitim terapiskim aktivnostima I-131. Istraživanjem je obuhvaćena konsektivna serija od 50 pacijenata s dobro diferenciranim karcinomom štitnjače u kojih je učinjena totalna tireoidektomija te provedena ablacija sa aktivnosti I-131 od 30 mCi. U ispitanih pacijenata bolest je bila ograničena na ležište štitnjače bez širenja na okolne strukture (T1-T3), odnosno bez udaljene diseminacije bolesti (M=0) te bez metastaza u regionalne limfne čvorove (N=0) je 49 promatranih pacijenata a jedan pacijent ima metastaze u razini VI limfnih čvorova (N1a). Nakon ablacije svim pacijentima rađena je scintigrafija s I-131 te izmjerena razina tireoglobulina (Tg) u serumu.

Cilj ovog rada bio je utvrditi što je osjetljivije za utvrđivanje uspješnosti radiojodne ablacije- scintigrafija sa I-131 ili razina tireoglobulina (Tg) u serumu. Za potrebe ovog rada pristupljeno je bazama podataka Kliničkog zavoda za nuklearnu medicinu KBC-a Split u razdoblju od 2017. do 2018. godine. Korištene su metode grafičkog i tabelarnog prikazivanja kojim se prezentiraju strukture promatranih pacijenata prema promatranim obilježjima. Prezentirane su numeričke vrijednosti (medijan i interkvartilni raspon) upotrebom metoda deskriptivne statistike. Postavljeni ciljevi ispitivani su χ^2 testom s Yatesovom korekcijom te sa računom osjetljivosti. Analiza je rađena u statističkom softveru STATISTICA 12.

U promatranj skupini veća je zastupljenost žena u odnosu na muškarce, a srednja vrijednost dobi je 49,50. Nije analizirana povezanost spola i dobi sa dobivenim nalazom scintigrafije s I-131 kao ni s izmjerenom razinom tireoglobulina (Tg) u serumu. Prvim testiranjem hipoteze utvrđeno je češće dobivanje negativne razine Tg-a kod negativnih nalaza scintigrafije u odnosu na pozitivne nalaze scintigrafije također utvrđena je povezanost između postablacijskog scintigrama i razine TgAt-a kao i veća osjetljivost Tg-a u odnosu na TgAt. Drugo testiranje hipoteze pokazuje da nema razlika između razine Tg-a u

serumu i nalaza scintigrafije te da svi pacijenti kojima je rađena scintigrafija s I-131 imaju vrijednost TgAt manju od 100.

9. SUMMARY

Differentiated thyroid carcinomas today account for 90% to 95% of all malignant thyroid changes, and in a large number there is an indication for performing ablation with various therapeutic activities of I-131. The study included a consecutive series of 50 patients with well-differentiated thyroid cancer who underwent total thyroidectomy and performed ablation with I-131 activity of 30 mCi. In the examined patients the disease was limited to the thyroid gland without spreading to the surrounding structures (T1-T3), without distant dissemination of the disease ($M = 0$) and without metastases to regional lymph nodes ($N = 0$) were 49 observed patients and one patient has metastases at the level of VI lymph nodes (N1a). After ablation, all patients underwent I-131 scintigraphy and serum thyroglobulin (Tg) levels were measured.

The aim of this study was to determine which is more sensitive to determine the success of radioiodine ablation - scintigraphy with I-131 or serum thyroglobulin (Tg) levels. For the purposes of this paper, the databases of the Clinical Institute of Nuclear Medicine of the Clinical Hospital Center Split in the period from 2017 to 2018 were accessed. Methods of graphical and tabular representation were used, which present the structures of the observed patients according to the observed characteristics. Numerical values (median and interquartile range) were presented using descriptive statistics methods. The set goals were examined by χ^2 test with Yates correction and with sensitivity calculation. The analysis was performed in the statistical software STATISTICA 12.

In the observed group, the representation of women is higher than that of men, and the mean age is 49.50. No association was found between sex and age with the obtained I-131 scintigraphy findings or with the measured serum thyroglobulin (Tg) level. The first hypothesis test revealed more frequent negative Tg levels in negative scintigraphy findings compared to positive scintigraphy findings and also found an association between postablastic scintigram and TgAt levels as well as higher Tg sensitivity relative to TgAt. Repeated hypothesis testing shows that there is no difference between serum Tg levels and scintigraphy findings and that all patients scintigraphed with I-131 have a TgAt value of less than 100.

10. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 15.studenog 1993. godine u Splitu, gdje sam završila osnovnu i srednju školu.

Sveučilišni odjel zdravstvenih studija, smjer radiološka tehnologija upisala sam 2013, a zvanje univ.bacc.rad.teh. stekla 2016.godine uz pohvalnicu za izniman završni rad. Odlično se služim engleskim a dobro njemačkim jezikom. Pripravnički staž odradila sam 2016. godine u KBC-u Split.

Zaposlena sam od 2017. godine na Zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju KBC-a Split, lokalitet Kružine. Članica sam Hrvatske komore zdravstvenih radnika.

Kontakt broj: 095 198 63 06

Email: zubanovicpetramail.com