Učinak različitih terapijskih aktivnosti radioaktivnog joda (131I) na ablaciju ostatnog tkiva štitnjače u bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače

Prpić, Marin

Doctoral thesis / Disertacija

2012

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:484726

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository



Središnja medicinska knjižnica

Prpić, Marin (2012) ***Učinak različitih terapijskih aktivnosti radioaktivnog joda (131I) na ablaciju ostatnog tkiva štitnjače u bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače [The effect of applying the different therapeutic activities of radioiodine (131I) on thyroid remnant ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma].*** **Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu.**

http://medlib.mef.hr/1642

University of Zagreb Medical School Repository
http://medlib.mef.hr/

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Marin Prpić

Učinak različitih terapijskih aktivnosti radioaktivnog joda (^{131}I) na ablaciju ostatnog tkiva štitnjače u bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače

DISERTACIJA

Zagreb, 2012.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Marin Prpić

Učinak različitih terapijskih aktivnosti radioaktivnog joda (^{131}I) na ablaciju ostatnog tkiva štitnjače u bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače

DISERTACIJA

Zagreb, 2012.

Disertacija je izrađena u Klinici za onkologiju i nuklearnu medicinu Kliničkog bolničkog centra „Sestre milosrdnice“, Zagreb, Referentnom centru za bolesti štitnjače Ministarstva zdravlja Republike Hrvatske

Voditelj rada: akademik Zvonko Kusić

Zahvaljujem akademiku Zvonku Kusiću na pomoći (znanstvenoj, stručnoj i financijskoj) tijekom izrade disertacije, kao na i svemu što je učinio za mene tijekom mog rada u Klinici.

Zahvaljujem (abecednim redom) Ani Ban, prof., dr. Nini Dabelić, dr. sc. Tomislavu Jukiću, dr. Tomislavu Kovačeviću, dr. sc. Milanu Miloševiću, dr. Juri Murgiću, dr. Josipu Staničiću na suradnji pri pisanju znanstvenih članaka te plodonosnim raspravama koje su učinile ovu disertaciju kvalitetnijom.

Zahvaljujem svima koji su mi na bilo koji način pomogli u dosadašnjem radu ili u izradi ove disertacije.

„Zadovoljstvo ne leži u darovanoj sreći, već u borbi za njeno postizanje.“

Fjodor Mihaljević Dostojevski

Disertaciju posvećujem svojim roditeljima Davorinu i Ivanki te mojoj dragoj Ani!

SADRŽAJ

1. UVOD…….. 1
1.1. Epidemiologija i etiologija karcinoma štitnjače…… 1
1.1.1. Epidemiologija karcinoma štitnjače…… 1
1.1.2. Etiologija karcinoma štitnjače…… 1
1.1.2.1. Ionizirajuće zračenje…… 1
1.1.2.2. Genetski čimbenici…… 2
1.1.2.3. Unos joda i karcinom štitnjače…… 3
1.1.2.4. Ostali etiološki čimbenici…… 3
1.2. Patohistologija karcinoma štitnjače…… 4
1.2.1. Papilarni karcinom štitnjače…… 5
1.2.2. Folikularni karcinom štitnjače…… 6
1.2.3. Medularni i anaplastični karcinom štitnjače…… 7
1.3. Dijagnostika karcinoma štitnjače…… 8
1.3.1. Klinička evaluacija čvorova štitnjače…… 8
1.3.2. Asimptomatski čvor u štitnjači…… 10
1.3.2.1. Incidentalom…… 10
1.3.2.2. Papilarni mikrokarcinom štitnjače…… 10
1.3.2.3. Okultni čvor i karcinom štitnjače…… 11
1.4. Prognostički sustavi karcinoma štitnjače…… 11
1.5. Oblici liječenja diferenciranog karcinoma štitnjače…… 14
1.5.1. Operacijsko liječenje karcinoma štitnjače…… 14
1.5.2. Liječenje radioaktivnim jodom (^{131}I)…… 15
1.5.3. Supresijsko liječenje L-tiroksinom…… 15
1.5.4. Primjena kemoterapije u liječenju raka štitnjače…… 16
1.5.5. Liječenje vanjskim zračenjem…… 16
1.5.6. Liječenje malim molekulama - uključivanje u kliničke studije…… 17
1.5.7. Ostali oblici liječenja…… 17
1.6. Postoperacijska primjena radioaktivnog joda…… 18
1.6.1. Svojstva i medicinska primjena joda…… 18
1.6.2. Određivanje terapijske aktivnosti ^{131}I…… 19
1.6.3. Pojam radiojodne ablacije i terapije…… 20
1.6.4. Indikacije za postoperacijsku primjenu ^{131}I…… 21

1.6.4.1. Skupina bolesnika vrlo niskog rizika……..…….....….. 21
1.6.4.2. Skupina bolesnika niskog rizika..……..... 22
1.6.4.3. Skupina visokorizičnih bolesnika..……..... 23
1.6.5. Priprema bolesnika za radiojodnu terapiju...……..…….....24
1.6.5.1. TSH razina…….....……..…….…..... 24
1.6.5.2. Humani rekombinantni TSH (rhTSH)…….....25
1.6.5.3. Endogena i egzogena stimulacija TSH...……..…….....25
1.6.5.4. Dijeta s malo joda……..……...…. 27
1.6.6. Preablacijska radiojodna scintigrafija.....…….....…….. 27
1.6.7. Nuspojave radiojodne ablacije/terapije i kontraindikacije za primjenu ^{131} I..... 28
1.6.7.1. Nuspojave radiojodne ablacije/terapije…….....….....28
1.6.7.2. Kontraindikacije za primjenu ^{131}I.....……..... 29
1.7. Praćenje bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače…….....29
1.7.1. Tumorski marker tireoglobulin .....…….....…..... 31
1.7.2. Ultrazvučna dijagnostika i citološka punkcija…….....31
1.7.3. Scintigrafija cijelog tijela s ^{131}I u praćenju bolesnika..…….....32
1.7.4. Procjena uspješnosti liječenja s ^{131}I.....…….....32
2. HIPOTEZA……..…….... 34
3. CILJ ISTRAŽIVANJA…….....34
4. ISPITANICI I METODE…….....34
4.1. Ispitanici…….…… 34
4.2. Metode…….. 36
4.2.1. Istraživačke metode.....…….....… 36
4.2.2. Plan istraživanja.....…….....…… 36
4.2.3. Statistička obrada podataka…….....….....37
5. REZULTATI .……..……...…….....38
5.1. Dob i spol bolesnika.....38
5.2. Uspješnost ablacije nakon 1. i 2. aplikacije ^{131}I……...…….....40
5.3. Dob i spol i uspješnost ablacije …….....44
5.4. T kategorija (TNM klasifikacija) i uspješnost ablacije…….....56
5.5. Multicentričnost i multifokalnost tumora i uspješnost ablacije.....62
5.6. Veličina tumora i uspješnost ablacije.....77
5.7. Visina tireoglobulina i uspješnost ablacije.....85

6. RASPRAVA…… 93
7. ZAKLJUČCI……..... 98
8. SAŽETAK…….... 100
9. SUMMARY……..... 101
10. LITERATURA…….. 102
11. ŽIVOTOPIS……..... 130

OZNAKE i KRATICE

Popis oznaka i kratica korištenih u tekstu

Bq	Becquerel
Ci	Curie
CT	kompjuterizirana tomografija
DKŠ	diferencirani karcinom štitnjače
^{18}F	fluor – 18
FAP	obiteljska adenomatozna polipoza
Gy	Gray
^{123}I	jod -123
^{131}I	jod - 131
^{131}I MIBG	jod - 131 MIBG
^{111}In	indij - 111
KT	kemoterapija
LT4	levotiroksin
MEN	sindrom multiple endokrine neoplazije
MKŠ	medularni karcinom štitnjače
MRI	magnetska rezononca
NIS	simporter za natrij - jodid
PET	pozitronska emisijska tomografija
rhTSH	humani rekombinantni tireostimulirajući hormon
RTG	rentgenska pretraga
^{153}Sm	samarij - 153
^{89}Sr	stroncij - 89
^{99m}Tc-pertehnetat	tehnecij vezan na pertehnetat
^{99m}Tc	tehnecij - 99
Tg	tireoglobulin u serumu
TgA	antitireoglobilinska protutijela
^{201}Tl	talij - 201
TNM	TNM klasifikacija malignih tumora
TSH	tireostimulirajući hormon
VEGF	vaskularni endotelni faktor rasta
^{131}Xe	ksenon - 131

Kratice međunarodnih i državnih društava korištene u tekstu

AJCC	(engl: American Joint Comittee on Cancer)	Američka združena komisija za rak
ATA	(eng: American Thyroid Association)	Američko društvo za štitnjaču
BTA	(engl: British Thyroid Association and Royal College of Physicians)	Britansko društvo za štitnjaču i Kraljevski zbor liječnika
DUTCH	(engl: Dutch Endocrine Society and Society of Nuclear Medicine)	Nizozemsko endokrinološko društvo i Društvo za nuklearnu medicinu
EANM	(engl: European Association of Nuclear Medicine)	Europsko udruženje za nuklearnu medicinu
EMEA	(engl: European Medicines Agency)	Europska agencija za lijekove (odobravanje medicinskih proizvoda)
ESMO	(engl: European Society for Medical Oncology)	Europsko društvo za medicinsku onkologiju
ETA	(engl: European Thyroid Association)	Europsko udruženje za štitnjaču
FDA	(engl: Food and Drug Administration)	Američka agencija za hranu i lijekove
GNM	(engl: German Endocrine and Nuclear Medicine Society)	Njemačko endokrinološko društvo i Društvo za nuklearnu medicinu
HDŠ	(engl: Croatian Thyroid Society)	Hrvatsko društvo za štitnjaču
NCCN	(engl: National Comprehensive Cancer Network – USA)	Sveobuhvatna državna mreža za rak (SAD)
UICC	(engl: International Union Against Cancer)	Međunarodna unija za borbu protiv raka

1. UVOD

1.1. Epidemiologija i etiologija karcinoma štitnjače

1.1.1. Epidemiologija karcinoma štitnjače

Rak štitnjače nije učestala neoplazma, ali je najučestaliji maligni endokrini tumor (1). Najviša incidencija raka štitnjače je zabilježena u Islandu te na Havajima, osobito u etničkim grupama Kineza i Filipinaca. Pojavljuje se češće u žena u odnosu na muškarce u omjeru 3:1 (2). Hrvatska se ubraja u red zemalja s relativno visokom incidencijom karcinoma štitnjače. Prema podacima Hrvatskog registra za rak, stopa incidencije za 2009. godinu za žene je iznosila 17,5; za muškarce 5,4; odnosno ukupna stopa 11,7 na 100000 stanovnika (3).

Tijekom nekoliko prethodnih desetljeća diljem svijeta je zabilježen porast incidencije raka štitnjače (4-8). Trend porasta incidencije raka štitnjače zabilježen je i u Hrvatskoj, u kojoj se epidemiološki podaci prikupljaju od 1968 godine. Usprkos navedenom porastu incidencije, nije zabilježen porast smrtnosti (3, 9). Smatra se da je razlog ovakvom porastu incidencije u Hrvatskoj i u svijetu primjena osjetljivih dijagnostičkih metoda u postavljanju dijagnoze, odnosno uvođenje ultrazvuka u sistematske preglede čime se otkriva veći broj čvorova, a time i karcinoma štitnjače. Diferencirani karcinom štitnjače (u daljnjem tekstu: DKŠ) čini najveći dio navedenog porasta (10).

1.1.2. Etiologija karcinoma štitnjače

1.1.2.1. Ionizirajuće zračenje

Ionizirajuće zračenje bilo kojeg uzroka je dobro poznat etiološki čimbenik za pojavu raka štitnjače. Povezanost između ionizirajućeg zračenja te nastanka karcinoma štitnjače je poznata već više od 50 godina (11). Podaci o ionizirajućem zračenju kao etiološkom čimbeniku dobiveni su istraživanjima u djece koja su u prošlosti bila liječena vanjskim zračenjem glave i vrata zbog različitih benignih i malignih stanja (12), odnosno atomskih pokusa i nuklearnih incidenata (13).

U mlađoj dobi štitnjača je osjetljiva na ekspoziciju ionizirajućem zračenju te je učinak zračenja znatno jače izražen u populaciji izložene djece, nego u odrasloj populaciji.

Prilikom oštećenja nuklearne elektrane u Černobilu je došlo do oslobađanja velikih količina radioaktivnog joda (u daljnjem tekstu: ^{131}I) u atmosferu što je dovelo do višestrukog porasta karcinoma štitnjače u populaciji djece u Ukrajini, Bjelorusiji i zapadnom dijelu Rusije (14-16). Smatra se da nesreća u Černobilu nije uzrokovala porast incidencije karcinoma štitnjače u ostalim zemljama Europe i svijeta (17). U Hrvatskoj također vjerojatno nije došlo do porasta incidencije karcinoma štitnjače kao moguće posljedice Černobilske nesreće (9). Glavni put unosa ^{131}I je bila kontaminirana hrana.

Utvrđena je linearna povezanost primljene doze zračenja i razvoja karcinoma štitnjače, slična povezanosti vanjskog zračenja i razvoja karcinoma štitnjače (18). Istraživanja su pokazala da kod primjene ^{131}I u dijagnostici i liječenju hipertireoze ne postoji povećani rizik za razvoj karcinoma (19).

1.1.2.2. Genetski čimbenici

Osim čimbenika okoliša, često je istraživana povezanost genetskih čimbenika i nastanka malignih neoplazmi štitnjače. Utvrđena je češća pojava karcinoma štitnjače u obitelji. Medularni karcinom štitnjače (u daljnjem tekstu: MKŠ) se osim u sporadičnom obliku, u oko 25% bolesnika može pojaviti u obliku nasljednih sindroma (20). Osim pojave obiteljskog medularnog karcinoma, poznata je pojava papilarnog karcinoma u obitelji, ali s mnogo slabijim stupnjem povezanosti (21). Rođaci u prvom koljenu bolesnika koji boluje od raka štitnjače se nalaze pod povećanim rizikom od pojave ovog maligniteta (22).

Zabilježena je pojava raka štitnjače u obiteljskoj adenomatoznoj polipozi (u daljnjem tekstu: FAP) i njegovom podtipu, Gardnerovom sindromu, koji označava FAP udruženu s osteomima, epidermoidnim cistama i dezmoidnim tumorima. Drugi obiteljski sindrom je Cowdenova bolest; rijetki autosomno-dominantni poremećaj koji uključuje multiple hamartomatozne polipe, mukokutane pigmentacije i ekstraintestinalne manifestacije, kao što je rak štitnjače.

Genetski čimbenici vjerojatno pridonose razlici u incidenciji karcinoma između pojedinih rasa i etničkih grupa npr. najviša incidencija karcinoma štitnjače zabilježena je na Havajima u etničkim grupama Kineza i Filipinaca, odnosno u etničkoj grupi Filipinaca u SAD (19).

1.1.2.3. Unos joda i karcinom štitnjače

Poznata je povezanost benignih poremećaja štitnjače i stanja unosa joda u populaciji, ali je uloga unosa joda u patogenezi raka štitnjače složena te je predmet mnogobrojnih rasprava već dugi niz godina. Istraživanjem na životinjskim modelima utvrđena je povezanost između nedostatnog unosa joda i razvoja karcinoma štitnjače (23-24). Međutim rezultati epidemioloških istraživanja stanja unosa joda i razvoja karcinoma u humanoj populaciji su predmet rasprava te su zaključci proturječni. U nekim zemljama nakon uvođenja jodne profilakse je zabilježen značajan porast incidencije karcinoma štitnjače (25-27). Međutim porast incidencije je uslijedio i u zemljama s nepromijenjenim unosom joda (4-5, 28-29). Za razliku od navedenih zemalja, u Tasmaniji je smanjenje unosa joda dovelo do porasta incidencije raka štitnjače (30).

Mnogi autori su potvrdili povezanost između unosa joda i patohistološkog tipa tumora. Folikularni i anaplastični karcinom se češće pojavljuju u područjima s nedostatnim unosom joda dok je papilarni karcinom učestaliji u područjima s dostatnim unosom joda (31-33). Uvođenje jodne profilakse je dovelo do smanjenja broja folikularnih i anaplastičnih karcinoma te povećanja broja papilarnih karcinoma, što je dovelo do papilarizacije, odnosno povećanja omjera papilarni-folikularni karcinom. (25-26, 34-35).

1.1.2.4. Ostali etiološki čimbenici

Iako benigne bolesti štitnjače često prethode razvoju karcinoma štitnjače, povezanost između benignih bolesti štitnjače i karcinoma štitnjače nije jasna. U većini provedenih istraživanja nije utvrđena povezanost između hipotireoze, hipertireoze i karcinoma štitnjače (36-37), ali su određeni autori povezali pojavu karcinoma u bolesnika s strumom te čvorovima štitnjače /adenomom u anamnezi (38).

Karcinom štitnjače se češće javlja u žena te se pretpostavlja da određeni hormonski i reprodukcijski čimbenici imaju ulogu u razvoju karcinoma, međutim rezultati dosadašnjih

istraživanja nisu jedinstveni (39). Ostali čimbenici (okolišni čimbenici, farmakološki agensi, debljina) su bili predmet istraživanja kao mogući etiološki čimbenici u nastanku raka štitnjače, međutim njihova uloga do danas nije jasno utvrđena (40).

1.2. Patohistologija karcinoma štitnjače

Veliku većinu malignih tumora štitnjače čine karcinomi štitnjače. Najčešći su dobro diferencirani karcinomi (papilarni odnosno folikularni karcinom) (41-42). Papilarni karcinomi obuhvaćaju oko 80-90%, a folikularni oko 5-10% svih karcinoma štitnjače. Medularni karcinomi, koji se pojavljuju sporadično, odnosno u okviru različitih sindroma, čine 5% karcinoma štitnjače. Anaplastični karcinomi su rijetki tumori s vrlo lošom prognozom. Štitnjača je sijelo malignih tumora druge geneze kao što su limfom, sarkom, fibrosarkom te metastatski karcinom (1). Poznata je povezanost određenih mutacija gena koji su uključeni u kontrolu rasta i nastanka tumora. Različite genetske mutacije vode do nastanka različitih oblika karcinoma, a njihov značaj je predmet mnogobrojnih istraživanja.

Tablica 1. Podjela tumora štitnjače

I. Epitelijalni tumori:	***II. Neepitelijalni tumori:***
A. Benigni	**A. Benigni**
1. Folikularni adenomi	**B. Maligni**
2. Ostali	1. Fibrosarkomi
B. Maligni	2. Ostali
1. Folikularni karcinom	***III. Različiti:***
2. Papilarni karcinom	1. Karcinosarkom
3. Planocelularni karcinom	2. Maligni hemangioendoteliom
4. Nediferencirani (anaplastični) karcinom	3. Maligni limfom
a. vretenastih stanica	4. Teratomi
b. orijaških stanica	***IV. Sekundarni tumori:***
c. malih stanica	***V. Neklasificirani tumori***
5. Medularni karcinom	***VI. Tumorolike promjene***

1.2.1. Papilarni karcinom štitnjače

Papilarni karcinomi štitnjače su tumori uglavnom dobre prognoze koji se češće pojavljuju u područjima s dostatnim unosom joda. Ultrazvučno se otkrivaju u obliku čvor(ov)a u štitnjači, a dijagnoza karcinoma se najčešće potvrđuje citološkom punkcijom. U najvećem dijelu bolesnika, bolest se otkrije u trenutku kada je još ograničena na štitnjaču, ali u određenih bolesnika bolest se već proširila u limfne čvorove vrata. Udaljena diseminacija osnovne bolesti u bolesnika s papilarnim karcinomom štitnjače je rijetka te se pojavljuje u svega oko 5% bolesnika. Najčešće sijelo udaljene diseminacije su pluća (43), ali su zabilježena i druga sijela udaljene diseminacije bolesti (44-47).

Papilarni karcinom je neoplazma dobre prognoze, osobito u mlađih bolesnika te je dob ispod 45 godina uvedena kao prognostički kriterij u klasifikaciji bolesti Američke združene komisije za rak (u daljnjem tekstu: AJCC) (48). Histološki podtipovi papilarnog karcinoma se manifestiraju različitim biološkim ponašanjem. U otprilike 10% papilarnih karcinoma se oko tumora nalazi dobro ograničena kapsula (učahureni tip) (49), što se smatra povoljnim prognostičkim obilježjem. Folikularna varijanta papilarnog karcinoma pokazuje obilježja koja mogu upućivati na folikularni karcinom, ali su klinička obilježja sličnija papilarnom nego folikularnom karcinomu.

Prognoza bolesti kod drugih podtipova papilarnog karcinoma je nešto lošija. Anaplastična transformacija tumora je rijetka (<1% papilarnih karcinoma) te je povezana s lošom prognozom bolesti te smrtnim ishodom unutar godinu dana. Varijanta visokih stanica („tall-cell“), koja se češće pojavljuje u starijih bolesnika pokazuje agresivnije biološko ponašanje (50). Lošija prognoza je obilježje papilarnog karcinoma cilindričnih stanica (51). U difuzno sklerozirajućoj varijanti karcinoma cijela štitnjača može biti zahvaćena tumorom te se karcinom može diferencijalno dijagnostički zamijeniti s autoimunim tireoiditisom (52). U navedenom histološkom obliku, češća je diseminacija bolesti u limfne čvorove, a u oko jedne četvrtine bolesnika dolazi do razvoja udaljene diseminacije bolesti.

U patogenezi papilarnog karcinoma štitnjače su zabilježene promjene u signalnom putu *ret/ras*/BRAF/MAPK. U patogenezi papilarnog karcinoma u odraslih rani događaj je preuređenje *ret*/PTC protoonkogena (preuređenje receptora tirozin kinaze RET/PTCs, aktivirajuća mutacija RAS onkogena, BRAF mutacija, prekomjerna ekspresija gena *c-met* te smanjena ekspresija

E-cadherina). Stope mutacija se razlikuju kod sporadičnog, odnosno zračenjem induciranog karcinoma.

Papilarni karcinomi štitnjače koji nose različite varijante RET/PTC RAS ili BRAF mutacije često izražavaju različita patološka obilježja, odnosno različito biološko ponašanje, ovisno o vrsti inicijacijskog procesa u karcinogenezi. U papilarnom karcinomu je česta mutacija u BRAF genu. Navedena mutacija je povezana s agresivnijim karakteristikama tumora te češćim postavljanjem dijagnoze karcinoma u uznapredovanom stadiju (53-54).

1.2.2. Folikularni karcinom štitnjače

U području s zadovoljavajućim unosom joda folikularni karcinomi čine oko 5% svih karcinoma, dok se u području s nedostatnim unosom joda češće pojavljuju te čine 25-30% svih karcinoma štitnjače. Iako se ubrajaju zajedno s papilarnim karcinomom u skupinu dobro diferenciranih karcinoma, folikularni karcinom štitnjače ipak pokazuje agresivnije biološko ponašanje u odnosu na papilarni karcinom.

Folikularni karcinom štitnjače se najčešće pojavljuje kao solidni, dobro inkapsulirani tumor s mikrofolikularnim histološkim uzorkom. Penetracija krvnih žila unutar ili izvan kapsule odnosno penetracija (ili prodor) kapsule tumora čini glavni histološki kriterij za postavljanje dijagnoze folikularnog karcinoma (55).

Prema stupnju invazije, folikularne karcinome možemo podijeliti u dvije grupe (56). Većina folikularnih karcinoma su minimalno invazivni i inkapsulirani tumori koji su vrlo slični folikularnim adenomima, te je za razlikovanje od adenoma potrebna patohistološka potvrda dijagnoze. Široko invazivni tumori, koji se rjeđe pojavljuju, imaju lošiju prognozu te je njihovo obilježje agresivno širenje na okolna tkiva (invazija u krvne žile i/ili okolno tkivo štitnjače).
U oko 80% bolesnika s široko invazivnim karcinomom dolazi do razvoja diseminacije bolesti, a u oko 15% bolesnika dolazi do smrtnog ishoda unutar 10 godina od trenutka postavljanja dijagnoze. U bolesnika s minimalnim invazivnim folikularnim karcinomom također može doći do razvoja udaljene diseminacije, odnosno smrtnog ishoda bolesti (57).

Starija dob u folikularnom karcinomu se smatra značajnim prognostičkim čimbenikom. Stope smrtnosti u bolesnika s papilarnim odnosno folikularnim karcinomom istog kliničkog stadija su slične. Folikularna varijanta tumora onkocitnih stanica je varijanta folikularnog

karcinoma kod koje je u novijim istraživanjima dokazana veća učestalost pojave recidiva te udaljenih metastaza u odnosu na klasični podtip folikularnog karcinoma (55).

U patogenezi folikularnih adenoma i karcinoma, dolazi do aktivacije RAS onkogena te se smatra se kako folikularni adenomi prethode razvoju folikularnih karcinoma. Mutacije u RAS onkogenu se rano pojavljuju u karcinogenezi te se nalaze u 20-35% ispitivanih uzoraka. Preuređenja RET/PTC te BRAF mutacije nisu zabilježene u folikularnom karcinomu (58).

1.2.3. Medularni i anaplastični karcinom štitnjače

Medularni karcinom štitnjače se razvija od C (parafolikularnih) stanica. Navedene stanice nemaju sposobnost akumuliranja ^{131}I te se stoga terapija radioaktivnim jodom ne primjenjuje kao standardan način liječenja. Medularni karcinom štitnjače se može pojaviti sporadično ili u sklopu različitih nasljednih kliničkih sindroma. Mutacije ret protoonkogena su zabilježene u bolesnika s MKŠ te su značajke određenih kliničkih sindroma (MEN 2A i 2B). Mutacije na različitim genskim lokusima su povezane s kliničkim tijekom te ishodom bolesti (20).

Postupnik za dijagnostiku i praćenje MKŠ, znatno se razlikuje od postupnika za DKŠ. Za postupak u bolesnika s MKŠ razvijene su zasebne smjernice pojedinih društava ili je dio koji se odnosni na dijagnostiku i liječenje zasebno izdvojen u pojedinim smjernicama (59-60). U bolesnika s MKŠ u odnosu na diferencirane karcinome, češće se registriraju uznapredovali oblici bolesti, a terapijske mogućnosti su ograničene te posljedično tome prognoza bolesti lošija.

Anaplastični karcinomi su maligni tumori agresivnog biološkog ponašanja (61-62). Diferencirani karcinomi mogu progredirati do anaplastičnog karcinoma. Mutacija tumor supresorskog gena p-53 je uobičajeno obilježje nediferenciranog karcinoma štitnjače te je navedena mutacija prediktor za prijelaz od dobro diferenciranog do anaplastičnog karcinoma. Ne postoji standardni postupnik za liječenje bolesnika s anaplastičnim karcinomom štitnjače. Unatoč provedenom multimodalnom liječenju (kemoterapija, operacijsko liječenje, zračenje) bolesnici s anaplastičnim tumorima imaju vrlo lošu prognozu s visokim stopama smrtnosti.

1.3. Dijagnostika karcinoma štitnjače

1.3.1. Klinička evaluacija čvorova štitnjače

Čvor u štitnjači se definira kao područje štitnjače koje se radiološki razlikuje od okolnog parenhima štitnjače, a javlja se u sklopu različitih benignih i malignih bolesti štitnjače (63-64). Dob i spol, unos joda te izloženost zračenju su čimbenici koji utječu na pojavu čvorova. Čvorovi štitnjače su do pet puta učestaliji u žena nego u muškaraca. Također je poznato povećanje prevalencije čvorova štitnjače s godinama, a osobito u starijoj životnoj dobi (65-68). Razlike u unosu joda imaju utjecaja na pojavu poremećaja štitnjače, tako da se multinodozna toksična struma češće pojavljuje u područjima s nedostatnim unosom joda (69).

Klinička evaluacija čvorova štitnjače obuhvaća palpaciju, mjerenje serumske razine tireotropina (u daljnjem tekstu: TSH), ultrazvuk štitnjače, scintigrafiju štitnjače te aspiracijsku biopsiju tankom iglom (70-71). Određivanje tumorskog markera tireoglobulina (u daljnjem tekstu: Tg) se ne primjenjuje u rutinskoj obradi čvorova štitnjače te se ne preporučuje u preoperativnoj dijagnostici prije samog operacijskog zahvata (72). Scintigrafijom štitnjače se registriraju funkcionalni čvorovi, koji u velikom broju slučajeva nemaju maligna obilježja te citološka punkcija tada uglavnom nije indicirana. Osim navedenih dijagnostičkih pretraga, rutinska upotreba drugih slikovnih metoda (CT, MRI, PET) se ne preporučuje u rutinskoj primjeni, odnosno evaluaciji čvorova štitnjače.

Prije uvođenja ultrazvuka u dijagnostički postupnik, palpacija je bila standardna metoda detekcije čvorova u štitnjači. Palpacija i danas zauzima važno mjesto u otkrivanju čvorova štitnjače. Palpacijom se mogu utvrditi čvorovi $\geq$ 1 cm u promjeru. Prevalencija čvorova registriranih palpacijom se kreće u rasponu između od 0,5 do 6%, ovisno o promatranoj populaciji (65, 73-76).

Ultrazvuk je, kao neinvazivna dijagnostička slikovna metoda za prikaz štitnjače po prvi puta uveden u kliničku praksu 1967. godine (77). Ultrazvučnom tehnikom se, kao mnogo osjetljivijom metodom od palpacije, mogu registrirati cistične tvorbe u štitnjači veličine do 2 mm, odnosno solidni čvorovi veličine do 3 mm. Prevalencija ultrazvučno otkrivenih čvorova raste linearno s dobi, što je dokazano u prospektivnoj studiji provedenoj na više od 100 000 zaposlenih

u Njemačkoj (67). Prevalencija ultrazvučno registriranih je zabilježena u 13,4 do 46% ispitanika (66, 78-84). U svih bolesnika s palpatorno otkrivenim čvorovima štitnjače potrebno je obavezno učiniti ultrazvučnu pretragu (85).

Citološka punkcija je najtočnija (ili „zlatni standard“) i najisplativija (najviši cost/effective omjer) metoda za evaluaciju čvorova štitnjače. Biopsija štitnjače se obično provodi pod kontrolom ultrazvuka (86-90). Preporučuje se citološka punkcija svih čvorova ≥ 10 mm, ali i manjih čvorova ukoliko je prisutno više suspektnih obilježja (63-64). U današnje vrijeme tehnički je moguće učiniti citološku punkciju čvorova veličine ispod 5 mm (91).

Citološka dijagnostika nije dovoljno osjetljiva u razlikovanju folikularnog karcinoma od folikularnog adenoma te je zbog patohistološke potvrde dijagnoze potrebno učiniti operacijski zahvat (92). U novije vrijeme se koriste molekularni markeri (rtPCR tehnike) za poboljšanje točnosti dijagnostike u neodređenim citološkim nalazima, međutim razina dokaza još uvijek nije dovoljna kako bi se potvrdila korist navedene pretrage (93). Kod citološki potvrđenih benignih čvorova nije potrebna detaljnija obrada ili liječenje te se preporučuje praćenje. Citološku punkciju pod kontrolom ultrazvuka je potrebno učiniti odnosno ponoviti kod porasta čvora registriranog palpacijom ili ultrazvukom (94).

U oko 5% solitarnih čvorova, čvorova u multinodoznoj strumi odnosno malih nepalpabilnih čvorova, slučajno otkrivenih ultrazvukom, se registriraju maligna obilježja (95).
U bolesnika s multiplim čvorovima rizik od pojave malignosti u čvoru je sličan u odnosu na bolesnike s solitarnim čvorovima (22). S porastom veličine čvora ne dolazi do porasta rizika od malignosti. Potrebno je učiniti aspiracijsku citologiju (biopsiju) suspektnih čvorova, odnosno dominantnog čvora u bolesnika s više čvorova bez suspektnih obilježja. Serumska razina TSH se određuje zbog otkrivanja funkcionalnih čvorova štitnjače, koji uglavnom ne pokazuju maligne karakteristike. U nalazu suspektnom na malignost indicirano je provođenje operacijskog zahvata (96).

Ultrazvučno nije moguće sa sigurnošću utvrditi maligni potencijal promjene, međutim određene značajke čvora mogu uputiti na malignost. Veći maligni potencijal pokazuju čvorovi s naglim rastom, koji su nepravilne tvrde konzistencije, kod kojih su zahvaćeni limfni čvorovi vrata ili su čvorovi fiksirani za tkivo izvan štitnjače. Ultrazvučna suspektna obilježja su hipoehogenost čvora, mikrokalcifikati, nepravilni rubovi čvora, pojava prokrvljenosti unutar čvora registrirana

kolor doplerom, oblik čvora (anteroposteriorni promjer čvora veći od transverzalnog) te rast čvora tijekom ultrazvučnih kontrola (97-98).

1.3.2. Asimptomatski čvor u štitnjači

Velik broj čvorova se u današnje vrijeme otkriva slučajno. Čvorovi se često registriraju različitim dijagnostičkim pretragama u bolesnika kod kojih se nije tražila bolest štitnjače. U određenog broja bolesnika verificira se maligna bolest, odnosno postavi dijagnoza papilarnog mikrokarcinoma. Na autopsiji se otkrije relativno velik broj čvorova, odnosno karcinoma štitnjače (99).

1.3.2.1. Incidentalom

U prethodnih 30-tak godina, uvođenjem osjetljivih slikovnih metoda (CT, MRI, PET, doppler), a posebice ultrasonografije, došlo je do znatno češćeg otkrivanja klinički asimptomatskih čvorova štitnjače manjih od 1 cm (95). Tako otkriveni čvorovi nazvani su „incidentalomi“ pošto su slučajno otkriveni slikovnim metodama. Iako je većina tih čvorova klinički benignog ponašanja, rizik od malignosti u takvih čvorova, iako je neznatan, ipak postoji (70).

U određenih bolesnika je potrebna detaljnija dijagnostička obrada. Stoga se postavlja pitanje ispravnog postupka, odnosno racionalnog dijagnostičkog pristupa, optimalnog liječenja i praćenja bolesnika s slučajno otkrivenim čvorovima (100). U pristupu se savjetuje selektivna primjena ultrazvuka, odnosno ultrazvučna pretraga bi se trebala provoditi s jasno postavljenom kliničkom indikacijom određenom od strane stručnjaka za štitnjaču (63, 85).

1.3.2.2. Papilarni mikrokarcinom štitnjače

Prema histološkoj klasifikaciji tumora objavljenoj 1988. god. pojam mikrokarcinoma se odnosi na „papilarne karcinome štitnjače ≤ 1 cm, ograničene na štitnjaču“ (101). Godine 2002. došlo je do promjene TNM klasifikacije (6. izdanje) tako da T1 kategorija obuhvaća tumore najvećeg promjera do 2 cm, za razliku od ranijeg izdanja (5. izdanje), gdje su T1 tumori bili

definirani kao primarni tumori promjera do 1 cm, te je T1 kategorija bila istovjetna pojmu mikrokarcinoma. Određeni autori smatraju T1 tumore veličine između 1 i 2 cm klinički agresivnijima od papilarnog mikrokarcinoma (102).

Uvođenjem ranije navedenih metoda te detaljnih sistematskih pregleda došlo je do češćeg otkrivanja te velikog porasta broja mikrokarcinoma, a navedena pojava je poprimila epidemijske razmjere (103). Iako se smatra kako je mikrokarcinom tumor dobre prognoze (104) postavlja se pitanje kliničkog značaja i optimalnog terapijskog pristupa u navedenih bolesnika (105-107) od pitanja odgovarajućeg operacijskog liječenja (108), indikacije za provođenje radiojodne terapije do načina optimalnog praćenja (109). Veliki napredak svakako će donijeti rezultati istraživanja molekularnih markera, kojima bi se izdvojili bolesnici s agresivnijim oblicima mikrokarcinoma koji zahtijevaju radikalniji dijagnostičko-terapijski pristup od bolesnika s mikrokarcinomom dobre prognoze (110).

1.3.2.3. Okultni čvor i karcinom štitnjače

Podaci s autopsije predstavljaju važan izvor podataka u procjeni prevalencije čvorova štitnjače. Procjenjuje se da je u općoj populaciji, bez prethodno registriranih poremećaja štitnjače, učestalost čvorova na autopsiji između 13% pa sve do 60% (111-114). Okultni papilarni karcinomi štitnjače, iako rjeđi od čvorova, također su česta pojava i utvrđeni su od 5 do 35% autopsijskih studija (115-117). Činjenica da je na autopsiji otkriven ovako velik broj čvorova, odnosno karcinoma štitnjače, koji za života ne daju kliničke simptome, govori u prilog uglavnom benignoj prirodi čvorova štitnjače pa i asimptomatskih karcinoma.

1.4. Prognostički sustavi karcinoma štitnjače

Tijekom vremena su razvijeni mnogobrojni prognostički sustavi, koji se često navode u smjernicama i udžbenicima, a u kojima se u svrhu procjene prognoze bolesti navode različiti prognostički čimbenici (48, 118-121). U svim važnijim prognostičkim sustavima širenje izvan kapsule štitnjače te prisutnost udaljenih metastaza se smatraju važnim prognostičkim čimbenicima (122). Metastaze u limfne čvorove (123), dob (124), spol (125), histološki gradus tumora, histološki tip tumora, odnosno vrsta operacijskog zahvata (124-125) su također važni

prognostički čimbenici koji imaju različitu važnost u pojedinim sustavima. Dob je vrlo važan prognostički čimbenik te je prognoza diferenciranog karcinoma bolja u bolesnika mlađih od 45 godina, iako postoje mišljenja kako dob nije čimbenik koji bitno utječe na prognozu (126).
U nepovoljne prognostičke čimbenike možemo ubrojiti stariju dob (od 45 godina), veći primarni tumor (127), širenje izvan štitnjače te prisutnost udaljenih metastaza. Određeni sustavi smatraju spol prognostičkim čimbenikom te se smatra da žene imaju povoljniju prognozu u odnosu na muškarce (tablica 2).

Tablica 2. Najznačajniji prognostički sustavi karcinoma štitnjače

	EORTC	AGES	AMES	U of Chicago	MACIS	Ohio SU	MSKCC	AJCC	TNM
dob	X	X			X		X	X	
spol	X								
veličina tm		X	X	X	X	X	X	X	X
multicentričnost						X			
gradus		X					X		
histološki tip	X						X		
širenje van kapsule štitnjače	X	X	X	X	X	X	X	X	X
metastaze u limfne čvorove				X		X	X	X	X
udaljene metastaze	X	X	X	X	X	X	X	X	X
opseg op. zahvata					X				

Smjernice mnogih međunarodnih i nacionalnih liječničkih društava koje se odnose na postoperacijsku primjenu ^{131}I se temelje na sustavu stupnjevanja TNM, koji je donesen suradnjom Međunarodne unije za borbu protiv raka (Union International Contre Cancer, UICC) te AJCC. Navedeni sustav je međunarodno priznat kao manje složen sustav, koji se lako primjenjuje, a ne pokazuje manju vrijednost u odnosu na ostale prognostičke sustave. Trenutno 7. izdanje TNM klasifikacije (2010. god.) je prikazano na tablici 3 (48).

Tablica 3. Međunarodna TNM klasifikacija karcinoma štitnjače te stupnjevanje karcinoma štitnjače folikularnog epitela

Primarni tumor (T)			
Sve kategorije mogu se podijeliti u (a) solitarne tumore; (b) multifokalne tumore (najveći određuje klasifikaciju)			
Tx	primarni tumor se ne može klasificirati		
T0	bez znakova primarnog tumora		
T1	tumor najvećeg promjera 2 cm ili manji u najvećoj dimenziji ograničen na štitnjaču		
T1a	tumor promjera do 1 cm ograničen na štitnjaču		
T1b	tumor veći od 1 cm, ali u najvećem promjeru ne veći od 2 cm u najvećoj dimenziji ograničen na štitnjaču		
T2	tumor veći od 2 cm, ali u najvećem promjeru ne veći od 4 cm u najvećoj dimenziji ograničen na štitnjaču		
T3	tumor veći od 4 cm u najvećoj dimenziji ili tumor s minimalnim širenjem izvan štitnjače		
T4a	umjereno uznapredovala bolest - tumor bilo koje veličine koji se širi izvan kapsule štitnjače i zahvaća subkutano meko tkivo, larinks, traheju, jednjak ilii povratni živac		
T4b	vrlo uznapredovala bolest - tumor zahvaća prevertebralnu fasciju ili okružuje karotidnu arteriju ili medijastinalne krvne žile		
Regionalni limfni čvorovi (N)			
Regionalni limfni čvorovi su: čvorovi centralne regije vrata, lateralni cervikalni i gornji medijastinalni limfni čvorovi			
Nx	status regionalnih limfnih čvorova se ne može utvrditi		
N0	bez metastaza u regionalnim limfnim čvorovima		
N1	metastaze u limfne čvorove vrata		
N1a	metastaze u regiju VI (pretrahealni, paratrahealni i prelaringealni/Delfijski limfni čvorovi)		
N1b	metastaze u unilateralne, bilateralne ili kontralateralne cervikalne i gornje medijastinalne limfne čvorove		
Udaljene metastaze (M)			
Mx	status udaljenih metastaze se ne može utvrditi		
M0	bez vidljivih udaljenih metastaza		
M1	udaljene metastaze		
Stadiji bolesti za papilarni i folikularni karcinom			
Mlađi od 45 godina			
Stadij I	**Bilo koji T**	**Bilo koji N**	**M0**
Stadij II	**Bilo koji T**	**Bilo koji N**	**M1**
45 godina i stariji			
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**

1.5. Oblici liječenja diferenciranog karcinoma štitnjače

Nakon citološki postavljene dijagnoze karcinoma štitnjače ili sumnje na karcinom štitnjače, potrebno je učiniti operacijski zahvat u svrhu patohistološke potvrde dijagnoze karcinoma. Ovisno o dobivenom patohistološkom nalazu te proširenosti bolesti, odlučuje se o daljnjem tijeku liječenja. U velikog broja bolesnika s diferenciranim karcinomom postavlja se indikacija za postoperacijsko provođenje radiojodne ablacije/terapije različitim terapijskim aktivnostima ^{131}I. Supresijska terapija, važan je oblik liječenja, osobito u visokorizične skupine bolesnika. U bolesnika se, prema kliničkoj indikaciji, mogu primijeniti ostali terapijski oblici liječenja: vanjsko zračenje, kemoterapija (u daljnjem tekstu: KT), kombinacija kemoterapije i vanjskog zračenja, a bolesnici se mogu uključiti u kliničke studije, osobito kod rezistencije na ostalu provedenu terapiju (128).

1.5.1. Operacijsko liječenje karcinoma štitnjače

Operacijsko liječenje čini temelj primarnog liječenja DKŠ jer se njime potvrđuje dijagnoza te se operacijski odstranjuje tumorsko tkivo štitnjače (22, 129). Prije provođenja operacijskog zahvata, a nakon postavljanja citološke dijagnoze karcinoma štitnjače, potrebno je utvrditi stupanj proširenosti bolesti, o čemu ovisi odluka o opsegu operacijskog zahvata (130).
U svih bolesnika kod kojih se planira izvođenje operacijskog zahvata, preporučuje se obavezno učiniti ultrazvučnu pretragu oba režnja štitnjače, čvorova centralne regije te bilateralnih limfnih čvorova vrata (131). U postupnicima preoperacijske obrade navode se i druge dijagnostičke pretrage (RTG srca i pluća, CT/MR bez upotrebe jodnog kontrasta i dr.) (60), koje se ne primjenjuju rutinski, nego prema postavljenoj kliničkoj indikaciji. Pri sumnji na diseminaciju bolesti u limfne čvorove vrata (sekundarizmi na vratu), u daljnjoj dijagnostici se može učiniti citološka punkcija za potvrdu dijagnoze.

Mišljenja o potrebnom opsegu operacijskog zahvata se razlikuju. Totalna tireoidektomija s ili bez disekcije različitih regija vrata je operacija koja se najčešće izvodi (132-134). Temelj operacijskog liječenja čini totalna tireoidektomija s ekstirpacijom regije VI i VII (profilaktička centralna disekcija vrata), a po potrebi se može učiniti i modificirana radikalna disekcija vrata

(135-136). Totalnom tireoidektomijom se nastoji ukloniti multicentrična bolest, prisutna u oko 30% bolesnika te tako smanjiti stopa pojave recidiva (22).

Osim totalne tireoidektomije, postoji i mišljenje o lobektomiji kao dostatnom operacijskom zahvatu u određenih bolesnika s povoljnim prognostičkim čimbenicima (dob između 15-45 god., bez prijašnje izloženosti zračenju, sekundarizama na vratu, širenja izvan ležišta štitnjače, kod tumora < 4 cm, s povoljnim histološkim nalazom) (59-60, 118). Nakon lobektomije se može učiniti i ablacija ostatnog režnja štitnjače s ^{131}I (137).

Prilikom izvođenja operacijskog zahvata mogu se pojaviti komplikacije: prolazni ili trajni hipoparatireoidizam, poslijeoperacijsko krvarenje, infekcija rane, jednostrana ili obostrana lezija povratnog živca, lezija gornjeg laringealnog živca, ali i rjeđe komplikacije kao što su lezija torakalnog duktusa, Hornerov sindrom te oštećenje traheje (138).

1.5.2. Liječenje radioaktivnim jodom (^{131}I)

Radioaktivni izotopi joda primjenjuju se preko pedeset godina u liječenju diferenciranog karcinoma štitnjače, te su dio standardnog kliničkog postupnika u bolesnika kod kojih se različitim dijagnostičkim metodama registrira nakupljanje ^{131}I u ležištu štitnjače odnosno u bolesnika s regionalnim i/ili udaljenim metastazama.

U pojedinim smjernicama se navode pretpostavke, na kojima se temelji postoperacijska primjena radioaktivnog joda (22, 63). Primjenom ^{131}I se uništavaju mikroskopska žarišta tumora, preostala nakon učinjenog operacijskog zahvata te se na taj način smanjuju stope lokalnog i regionalnog recidiva odnosno stope smrtnosti od karcinoma štitnjače. Određivanje tumorskog biljega Tg-a, koji se koristi u praćenju bolesnika je znatno osjetljivije nakon primjene ^{131}I te se ranije može detektirati recidiv bolesti. Primjenom terapijske aktivnosti ^{131}I omogućeno je provođenje postterapijske scintigrafije cijelog tijela 5-8 dana nakon provedene ablacije/terapije čime se povećava osjetljivost navedene pretrage u otkrivanju novih metastatskih žarišta.

1.5.3. Supresijsko liječenje L- tiroksinom

Supresijskom terapijom L-tiroksinom (u daljnjem tekstu: LT4) nastoji se održati TSH na niskoj razini u svrhu smanjenja rizika od pojave recidiva te je precizno određivanje početne

nadomjesne ili supresijske doze LT4 iznimno važno u liječenju bolesnika s DKŠ, osobito u visokorizične skupine (139). Važno je da se bolesnici na supresijskoj terapiji ne liječe suboptimalnim dozama LT4 (140).

Preporučuje se u niskorizičnih bolesnika održavati TSH ≤ 0,1 mU/L do potvrde remisije, a potom se supresijska terapija zamjenjuje nadomjesnom (TSH 0,5-2,0 mU/L). U visokorizičnih bolesnika potrebno je održavati TSH ≤ 0,1 mU/L do postizanja potpune remisije, a potom 0,1-0,5 mU/L kroz slijedećih pet godina. Održavanje TSH ≤ 0,1 mU/L se savjetuje u bolesnika s potvrđenom stalno prisutnom bolesti. U bolesnika s srčanom bolesti se ne preporučuje provođenje supresijske terapije. U trudnoći je potrebna prilagodba terapijske doze LT4 (63).

1.5.4. Primjena kemoterapije u liječenju raka štitnjače

Kemoterapija se ne koristi rutinski u liječenju bolesnika s DKŠ. Često su dokazi za primjenu kemoterapije niskog stupnja. Kemoterapija koja se koristi u liječenju bolesnika s DKŠ je često toksična te se njena primjena iz tog razloga često izbjegava. Primjena KT se može razmotriti u bolesnika s DKŠ, kod kojih je došlo do progresije bolesti, a ostatno tkivo štitnjače ne nakuplja ^{131}I te su stoga navedeni bolesnici rezistentni na terapijsku primjenu ^{131}I.

U upotrebi su različiti kemoterapijski protokoli. Najčešće se koristi monokemoterapija doksorubicinom (antraciklinima) sa relativno niskim stopama odgovora (20 - 30%) te rijetkom dugoročnom remisijom (141-142). Osim monokemoterapije u kliničkoj upotrebi su polikemoterapijski protokoli: antraciklini u kombinaciji s spojevima platine (143), taksanima, bleomicinom, vinkristinom, etopozidom, ciklofosfamidom, 5-fluorouracilom, dakarbazinom i ostalim agensima.

1.5.5. Liječenje vanjskim zračenjem

Primjena vanjskog zračenja također nije rutinski postupak u liječenju DKŠ. Indikacija za primjenu vanjskog zračenja uključuje bolesnike s inoperabilnom bolesti, s velikim ostatkom nakon operacijskog zahvata, osobito ako tumor ne nakuplja ^{131}I te bolesnike s lokalno invazivnim i recidivirajućim tumorima (144-146). Iako dvojbena, primjena vanjskog zračenja se može razmotriti u postoperacijskom adjuvantnom liječenju (147). Vanjsko zračenje se koristi u

liječenju metastatske bolesti u bolesnika s simptomatskim koštanim metastazama te metastatskim lezijama koje mogu rezultirati prijelomima te posljedičnim neurološkim ili kompresivnim simptomima. U liječenju bolesnika s moždanim metastazama te u određenih bolesnika s metastazama u medijastinumu i zdjelici se također ponekad postavlja indikacija za vanjsko zračenje (22).

Sama tehnika vanjskog zračenja je složena te su često potrebna opsežna polja zračenja koja obuhvaćaju tumor štitnjače, vrat te prema indikaciji i područje gornjeg medijastinuma. Zračenje se često provodi visokim terapijskim dozama od 65 – 70 Gy kroz 7 do 8 tjedana (doza po frakciji 1,8 do 2 Gy) (148). Vanjsko zračenje se može provesti standardnim frakcioniranjem te hiperfrakcionirano, odnosno uz zračenje se može provesti konkomitantna kemoterapija.

1.5.6. Liječenje malim molekulama – uključivanje u kliničke studije

Terapija malim molekulama je postala predmet istraživanja u mnogobrojnim kliničkim studijama (53, 58, 149-150). Ukoliko zadovoljavaju kriterije, bolesnici se mogu uključiti u kliničke studije. Takozvani „pametni lijekovi“ upotrebljavaju se u liječenju mnogih tumorskih sijela, a njihova primjena u posljednje vrijeme se sve više istražuje kod liječenja različitih oblika karcinoma štitnjače. Od navedenih lijekova u liječenju karcinoma štitnjače najviše se istražuju aksitinib (inhibitor VEGF-A), sunitinib, sorafenib (multikinazni inhibitor), gefitinib (inhibitor tirozin kinaze). Stope odgovora su relativno niske, a pri liječenju određenim molekulama (npr. sunitinib malat), može se pojaviti hipotireoza kao posljedica liječenja (151-152).

1.5.7. Ostali oblici liječenja

Primjena litija u liječenju DKŠ je dvojbena (153-154). Litij bi se mogao koristiti kao dodatak radiojodnoj terapiji jer se smatra kako njegova primjena povećava nakupljanje ^{131}I u benignim i malignim bolestima štitnjače, međutim nije poznato utječe li litij na ishod radiojodne terapije. Mehanizam kojim litij povećava dozu ^{131}I u DKŠ je tema rasprava.

U malignim tumorima štitnjače može doći do dediferencijacije, što može označiti funkcionalni gubitak sposobnosti nakupljanja ^{131}I. Gubitak sposobnosti nakupljanja se povezuje s gubitkom natrij jodid simporter (NIS) proteina te može biti potaknut ekspresijom mutiranog

BRAF gena. Analozima retinoične kiseline se pokušalo povečati ekspresiju NIS te shodno tome povećati nakupljanje ^{131}I u tumoru (155).

U liječenju metastatske bolesti, mogu se upotrijebiti različite terapijske procedure. U liječenju koštanih metastaza koriste se embolizacija, bifosfonati, injekcije "cementa", aplikacije ^{89}Sr, ^{153}Sm te radiofrekvencijska ablacija. U operabilnih moždanih metastaza, može se učiniti kirurška resekcija. Za liječenje solitarnih metastaza na vratu se može primijeniti sklerozacija 95% alkoholom pod kontrolom ultrazvuka radi smanjenja tumorske mase (156-157).

Metodama molekularne biologije identificirane su brojne mutacije, koje bi u budućnosti, mogle biti meta za selektivnu inhibiciju različitim novim vrstama lijekova (genska terapija).

1.6. Postoperacijska primjena radioaktivnog joda

1.6.1. Svojstva i medicinska primjena joda

Jod (I) je kemijski element, u periodnom sustavu elemenata označen atomskim brojem 53. Do danas je poznato 37 izotopa joda (158). 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 žlijezdi 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.

Preporučeni dnevni unos joda iznosi od 150 μg /dan za odrasle osobe, sve do 290 μg /dan za dojilje (159). Smatra se kako je doza joda od 70 μg /dan neophodna za sintezu dnevnih količina tiroksina i trijodtironina. Dostatan unos joda je bitan za optimalnu funkciju mnogobrojnih sustava u tijelu (mukoze želuca, žlijezdi slinovnica, oralne mukoze, timusa, epidermisa, koroidnog pleksusa). Nedostatak joda može dovesti do pojave gušavosti, a u najtežim slučajevima i do razvoja kretenizma. Jod se najviše izlučuje preko urina, te se izlučivanje joda urinom koristi kao mjera procjene unosa joda (23).

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 ^{131}I, kojem fizikalno poluvrijeme raspada iznosi 8.04 dana, a biološko poluvrijeme raspada (u obliku nevezanog joda) između 120 i 138 dana. Prilikom raspada ^{131}I 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 ^{131}Xe.

Budući da se glavnina ^{131}I nakuplja u tkivu štitnjače, selektivno se može oštetiti tumorsko tkivo štitnjače s vrlo malo učinaka na ostala tkiva. Zbog navedenog obilježja, ^{131}I 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 ^{131}I MIBG (19).

1.6.2. Određivanje terapijske aktivnosti ^{131}I

Za određivanje optimalne terapijske aktivnosti ^{131}I primjenjuju se tri pristupa: 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 (160-162). 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 (163).

U pojedinim centrima, koji imaju odgovarajuće uređaje, koristi se dozimetrija cijelog tijela i krvi koja je u kliničku praksu prvi puta uvedena prije više od četiri desetljeća. Navedeni pristup se temelji na primjeni najviše sigurne aktivnosti ^{131}I, a da se ne prekorači granica dozvoljene doze na krv, odnosno koštanu moždinu koja danas iznosi 200 cGy, uz uvjet da zadržavanje ^{131}I - u cijelom tijelu 48 sati nakon primjene bude manje od 120 mCi ili manje od 80 mCi u bolesnika s difuznim plućnim metastazama, kako bi se izbjegla plućna fibroza (164).

Kvantitativnom tumorskom dozimetrijom (165-166) se određuju individualne aktivnosti ^{131}I aplikacijom kojih bi se isporučile preporučene doze zračenja na ostatno tkivo štitnjače ili metastaze, a da se pritom ne prekorači granica dozvoljene doze na krv (koštanu srž) i cijelo tijelo. Za provođenje ovog pristupa potrebno je mjeriti nakupljanje i brzinu prolaska ^{131}I. Smatra se da su za uspješnu ablaciju ostatnog tkiva štitnjače potrebne doze $\geq$ 300 Gy, odnosno da su doze $\geq$ 80 Gy dostatne za uspješno liječenje metastatske bolesti (167).

1.6.3. Pojam radiojodne ablacije i terapije

U prethodnih nekoliko godina objavljene su i obnovljene smjernice mnogih međunarodnih i nacionalnih liječničkih društava koje se odnose na postoperacijsku primjenu ^{131}I. Smjernice se međusobno razlikuju u svom obliku i u sadržaju te sadrže određene posebnosti.
U smjernicama se koriste različiti sustavi vrednovanja i analiziranja jačine kliničkog dokaza i stupnjeva preporuke koje iz toga proizlaze (168). U postoperacijskoj primjeni radioaktivnog joda razlikuju se pojmovi radiojodne ablacije i radiojodne terapije (169). Neka od društava koriste pojam radiojodne ablacije za postoperacijsku primjenu ^{131}I u bolesnika svih rizičnih skupina (22, 63, 129).

Američko udruženje za štitnjaču (u daljnjem tekstu: ATA) pojmom radiojodne ablacije definira postoperacijsku primjenu ^{131}I u bolesnika svih rizičnih skupinama kod kojih je postavljena indikacija za njegovu primjenu. Europsko udruženje za štitnjaču (u daljnjem tekstu: ETA) također ovim pojmom označava ablaciju ostatnog tkiva štitnjače u dvije rizične skupine kod koje postoji indikacija za primjenu ^{131}I. Autori Smjernica nizozemskog endokrinološkog društva te društva za nuklearnu medicinu (u daljnem tekstu: Dutch) koriste pojam ablacije u postoperacijskoj primjeni ^{131}I primjenom različitih aktivnosti. U smjernicama Europskog društva za medicinsku onkologiju (u daljnjem tekstu: ESMO) (170) se navodi pojam ablacije ostatnog tkiva štitnjače u skupinama niskog i visokog rizika. U smjernicama Hrvatskog društva za štitnjaču (u daljnjem tekstu: HDŠ) svi pojmovi koji se odnose na postoperacijsku primjenu ^{131}I označavaju ablaciju u niskorizičnoj, odnosno u visokorizičnoj skupini.

S druge strane autori pojedinih smjernica razlikuju ablaciju kao oblik adjuvantne primjene ^{131}I, dok radiojodnom terapijom nazivaju primjenu ^{131}I u bolesnika skupine visokog rizika. Smjernice njemačkog endokrinološkog društva te društva za nuklearnu medicinu (u daljnjem tekstu: GNM) (171-172) 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. Smjernice Sveobuhvatne državne mreže za rak – USA (u daljnjem tekstu: NCCN) razlikuju adjuvantnu radiojodnu ablaciju ležišta štitnjače nižim aktivnostima te radiojodnu terapiju višim aktivnostima. Prema smjernicama Britanskog udruženja za štitnjaču te Kraljevskog zbora liječnika (u daljnjem tekstu: BTA) radiojodna ablacija se odnosi na ^{131}I potaknutu destrukciju ostatnog tkiva štitnjače, dok se pojam radiojodne terapije odnosi na

primjenu ^{131}I u liječenju recidiva ili metastatske bolesti. U smjernicama Europskog društva za nuklearnu medicinu (u daljnjem tekstu: EANM) razlikuje se primjena ^{131}I u ablaciji (postoperacijski adjuvantni oblik liječenja), odnosno u liječenju inoperabilnog ili nepotpuno odstranjenog tumora.

1.6.4. Indikacije za postoperacijsku primjenu ^{131}I

Pitanje indikacije za primjenu postoperacijske radiojodne ablacije/terapije često je predmet razmatranja (173-177). Bolesnici se, ovisno o indikaciji, mogu podijeliti u tri skupine; skupinu kod koje nije indicirana postoperaracijska primjena ^{131}I, skupinu kod koje se primjena ^{131}I može razmotriti te skupinu kod koje postoji jasna indikacija za primjenu radiojodne terapije.

1.6.4.1. Skupina bolesnika vrlo niskog rizika

Postoje određene razlike u definiciji skupine bolesnika s DKŠ kod koje nije indicirana postoperacijska primjena ^{131}I („no indication“). Smatra se da je primjena ^{131}I u ovoj skupini suvišna zbog niskog rizika od pojave recidiva i niske smrtnosti (178). Autori ETA smjernica ovu skupinu bolesnika definiraju skupinom vrlo niskog rizika, u koju se svrstavaju bolesnici s učinjenim potpunim operacijskim zahvatom, povoljnim histološkim nalazom, unifokalnim tumorom ≤1 cm, N0, M0, bez širenja izvan štitnjače. U Dutch smjernicama se za unifokalne papilarne karcinome <1 cm bez prisutnosti metastaza u limfnim čvorovima i udaljenih metastaza preporučuje operacijski zahvat (hemitireoidektomija), dok se primjena ^{131}I ne indicira.

Autori BTA smjernica također smatraju lobektomiju dostatnim operacijskim zahvatom u ovoj skupini bolesnika koju čine bolesnici s potpunim operacijskim zahvatom, povoljnim histološkim nalazom, unifokalnim tumorom ≤ 1 cm u promjeru, N0, M0, ili minimalno invazivnim folikularnim karcinomom bez vaskularne invazije < 2 cm u promjeru, bez širenja izvan kapsule štitnjače. Autori GNM smjernica ubrajaju u ovu skupinu bolesnike s papilarnim mikrokarcinomom ≤1 cm kod kojeg se ne provodi u svim slučajevima totalna ili skoro totalna tireoidektomija. Prema NCCN smjernicama bolesnici s ograničenim tumorom < 1 cm, koji ne pripada u nepovoljne histološke tipove, bez prisutnih regionalnih ili udaljenih metastaza, kao i

bolesnici kod kojih je vrijednost Tg < 1ng/mL uz negativna antitireoglobulinska protutijela te uz negativan nalaz scintigrafije cijelog tijela nemaju indikaciju za provođenje radiojodne ablacije.

Prema ATA smjernicama se ne preporučuje provođenje ablacije s ^{131}I u bolesnika s solitarnim žarištem tumora < 1cm bez prisutnosti ostalih rizičnih obilježja, odnosno u bolesnika s više žarišta tumora gdje su svi fokusi tumora <1 cm, također u odsustvu obilježja visokog rizika. Stupanj preporuke je nizak i temelji se na mišljenju stručnjaka. Prema EANM smjernicama radiojodna terapija nije potrebna u bolesnika s unifokalnim papilarnim karcinomom štitnjače ≤ 1cm u promjeru, bez utvrđenih metastaza, invazije kapsule štitnjače, izloženosti zračenju u anamnezi te nepovoljnog histološkog nalaza. Prema HDŠ u skupinu vrlo niskog rizika se ubrajaju bolesnici s učinjenim potpunim operacijskim zahvatom, unifokalnim tumorom ≤ 1cm, N0, M0, bez proboja kapsule štitnjače te povoljnim histološkim nalazom.

1.6.4.2. Skupina bolesnika niskog rizika

Provođenje radiojodne ablacije u skupini bolesnika niskog rizika predmet je brojnih rasprava (179-182). Sama korist ablacije u skupini bolesnika niskog rizika nije potvrđena jasnim dokazima u literaturi. Također postoje različita mišljenja o optimalnoj aktivnosti ^{131}I s kojom bi se postigla efikasna ablacija ostatka štitnjače u ovoj skupini bolesnika (183-191).

Prema ETA se postavlja vjerojatna indikacija („probable indication“) u bolesnika mlađih od 18 god s tumorom T > 1cm, u slučaju poštednije operacije od totalne tireoidektomije, bez učinjene disekcije limfnih čvorova te T2, N0, M0 ili nepovoljnog histološkog nalaza tj. u određenih bolesnika ove skupine primjena radiojodne ablacije se može izbjeći. U slučaju aplikacije savjetuje se primjena 30 mCi ili 100 mCi ^{131}I. Autori konsenzusa za postoperacijsku upotrebu radioaktivnog joda i pitanje ablacije ostatnog tkiva štitnjače navode identične kriterije s razlikom da se u ovu skupinu ubrajaju bolesnici mlađi od 16 god (192).

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

Vjerojatna indikacija prema BTA smjernicama je postavljena u bolesnika s poštednijom operacijom od totalne tireoidektomije kod kojih nije poznat status limfnih čvorova, tumorom

veličine između 1 cm i 4 cm u promjeru te tumorom < 1 cm, ako je prisutan nepovoljan histološki nalaz je tumor multifokalan. U radnoj verziji (2002 god.) savjetuje se primjena aktivnosti od 30 – 100 mCi, međutim u verziji iz 2007. god. se preporučuje primjena visokih aktivnosti (100 mCi) ^{131}I.

Autori Dutch smjernica preporučuju primjenu aktivnosti od 50-100mCi za ablaciju ostatnog tkiva nakon tireoidektomije. Preporučuje se ablacija u svih bolesnika s DKŠ, osim kod onih koji nemaju postavljenu indikaciju (prethodno navedeni). U GNM smjernicama se primjena radiojodne ablacije smatra strandardnom procedurom. U bolesnika s mikrokarcinomom je moguće razmotriti primjenu radiojodne terapije, ovisno o prognostičkim čimbenicima kao što su blizina kapsule štitnjače, pozitivna obiteljska anamneza, prethodno zračenje vrata te promjer tumora 5-10mm. U slučaju indikacije preporučuju se aktivnosti od 54 -100 mCi ^{131}I.

Prema NCCN radiojodna ablacija je indicirana kada je klinički ili scintigrafijom cijelog tijela s ^{131}I postavljena sumnja (temeljena na patološkom nalazu, postoperacijski određenim vrijednostima Tg-a te intraoperacijskim nalazima) ili registrirano nakupljanje u ležištu štitnjače. Preporučuju se aktivnosti od 30-100 mCi. Prema EANM radiojodna ablacija nakon totalne ili skoro totalne tiroidektomije se smatra strandardnom procedurom u bolesnika s DKŠ (osim prethodno navedenih). Navode se aktivnosti u rasponu od 27–135 mCi (1-5 GBq), ali se ne daju jasne preporuke o optimalnoj aktivnosti ^{131}I.

Prema HDŠ smjernicama u ovu skupinu bolesnika se ubrajaju svi ostali bolesnici koji ne spadaju u skupinu vrlo niskog rizika, kao ni u visokorizičnu skupinu. U ove skupine bolesnika (T1 > 1cm, T2, N0, M0 te T1 multifokalni) indicirana je primjena niskih ili visokih aktivnosti (30, 50, 75 ili 100 mCi) ^{131}I.

1.6.4.3. Skupina visokorizičnih bolesnika

U postoperacijskom liječenju bolesnika s visokim rizikom autori se slažu da postoji jasna indikacija („definite indication“) za primjenu radiojodne terapije (193-195). Predlaže se primjena visokih terapijskih aktivnosti ^{131}I u ove skupine bolesnika.

ETA u ovu skupinu svrstava bolesnike kod kojih postoji stalno prisutna bolest ili visoki rizik od stalno prisutne ili rekurentne bolesti, a to su bolesnici s udaljenim metastazama, nepotpuno odstranjenim tumorom ili kompletnom resekcijom, ali visokim rizikom od pojave

recidiva, širenjem izvan kapsule štitnjače (kategorija T3 ili T4) ili zahvaćanjem limfnih čvorova. U ovoj skupini preporučuju se postoperacijske aktivnosti od 100 mCi ^{131}I. Slično ETA smjernicama i u BTA smjernicama se u bolesnika s udaljenim metastazama, nepotpuno odstranjenim tumorom, odnosno potpuno odstranjenim tumorom, ali s visokim rizikom od pojave recidiva postavlja definitivna indikacija za primjenu ^{131}I.

Autori ATA smjernica preporučuju terapijsku primjenu ^{131}I u svih bolesnika s udaljenim metastazama, opsežnim širenjem izvan štitnjače, bez obzira na veličinu tumora te tumorima većim od 4 cm. Prema GNM smjernicama u ovu skupinu se svrstavaju bolesnici s lokalnim recidivom, metastazama u limfnim čvorovima te udaljenim metastazama, a primijenjuju se aktivnosti do 200 mCi ^{131}I.

Autori NCCN smjernica preporučuju primjenu visokih aktivnosti (100-200 mCi) ^{131}I u slučaju sumnje (temeljena na patološkom nalazu, postoperacijski određenim vrijednostima Tg-a i intraoperacijskim nalazima) ili dokazanog ostatnog tumora koji nakuplja ^{131}I. Autori EANM smjernica preporučuju višestruke aplikacije 100-200 mCi ^{131}I u bolesnika s inoperabilnim ili nepotpuno odstranjenim tumorom.

Smjernice HDŠ u visokorizičnu skupinu ubrajaju bolesnike s nepotpuno odstranjenim tumorom, udaljenim ili regionalnim metastazama (N1, M1), probojem kapsule štitnjače (kategorija T3 ili T4) te nepovoljnim histološkim nalazom. Predlaže se primjena aktivnosti koje variraju od 100-200 mCi ^{131}I. U Dutch smjernicama u bolesnika s pozitivnim limfnim čvorovima te udaljenim metastazama nađenim postoperacijskom scintigrafijom kao i u bolesnika kod kojih nije provedena radikalna resekcija primarnog tumora preporučuje se primjena aktivnosti u rasponu od 100 do 200 mCi ^{131}I.

1.6.5. Priprema bolesnika za radiojodnu terapiju

1.6.5.1. TSH razina

U pripremi bolesnika za postoperacijsku primjenu ^{131}I primjenjuju se određene procedure. Autori smjernica su suglasni da treba postići dostatnu razinu TSH u serumu. Potrebna razina TSH se neznatno razlikuje, a varira ovisno o smjernicama: TSH > 25mU/L (118), TSH > 25-30 mU/L (192), TSH ≥ 30 mU/L (167), TSH >30 mU/L (22, 59, 63, 129, 171-172). Potrebna razina TSH

se može postići endogenim putem (povlačenjem hormona odnosno neuzimanjem hormona štitnjače) te egzogenim putem (primjenom rekombinantnog humanog TSH (u daljnjem tekstu: rhTSH).

1.6.5.2. Humani rekombinantni TSH

U kliničkoj praksi sve je češća upotreba humanog rekombinantnog TSH (®Thyrogen) (196-199). Godine 2005. je European Medicines Agency (EMEA) odobrila primjenu rhTSH za egzogenu stimulaciju prije terapije u niskorizičnih bolesnika na hormonskoj supresivnoj terapiji za ablaciju ostatnog tkiva štitnjače u kombinaciji s 100 mCi ^{131}I. U radu od Pacinija i sur. (197) je uspoređivana uspješnost ablacije s 100 mCi u bolesnika skupine niskog rizika, kod kojih je provedena endogena stimulacija u odnosu na rhTSH stimulaciju te je donesen zaključak kako je ablacija u dvije navedene skupine bolesnika jednako uspješna. Međutim, utvrđena je veća kvaliteta života (200-202) te manje apsorbirana doza na krv u bolesnika kod kojih je u pripremi korišten rhTSH (203-204). Na temelju navedenog rada 17.12.2007. FDA je odobrila primjenu rhTSH za ablaciju ostatnog tkiva štitnjače u operiranih bolesnika s DKŠ.

Mnogi autori su nastojali usporediti efikasnost ablacije pri stimulaciji s rhTSH s aktivnostima ^{131}I nižim od 100 mCi u niskorizičnih bolesnika (205-207) s proturječnim zaključcima, tako da ablacija s nižim aktivnostima nije još potvrđena u kliničkoj praksi. Osim u svrhu ablacije, postavilo se pitanje upotrebe rhTSH u skupini bolesnika s visokim rizikom. Smatra se opravdanom upotreba rhTSH u bolesnika kod kojih se endogeno ne može postići zadovoljavajuća razina TSH ili je povlačenje hormona štitnjače medicinski kontraindicirano.

1.6.5.3. Endogena i egzogena stimulacija TSH

U ATA smjernicama se preporučuje provođenje radiojodne ablacije u vremenskom razdoblju od 1-3 mjeseca nakon operacijskog zahvata. U pripremi bolesnika za ablaciju se preporučuje povlačenje LT4 u trajanju od minimalno tri tjedna. Također se dozvoljava primjena rhTSH. Prema NCCN smjernicama se preporučuje primjena ^{131}I od 2 do 12 tjedana nakon tireoidektomije uz korištenje obje metode stimulacije TSH. U ETA smjernicama se preporučuje povlačenje LT4 u trajanju od 4-5 tjedana.

Autori Dutch smjernica smatraju povlačenje hormona „zlatnim standardom“, a kao alternativna se može primijeniti rhTSH u bolesnika s niskim rizikom s aktivnosti od 100mCi ^{131}I. Za razliku od Dutch smjernica, EANM navodi prednost upotrebe rhTSH (ukoliko je to ekonomski opravdano) kao metode TSH stimulacije srednjim ili visokim ablacijskim aktivnostima (50 – 100 mCi ^{131}I) te u bolesnika koji ne mogu tolerirati simptome hipotireoze ili u kojih se ne može endogeno postići zadovoljavajuća razina TSH. Endogeni porast TSH se postiže čekanjem 3 tjedna nakon tireoidektomije ili 4-5 tjedana nakon prekida liječenja s LT4. Za ablaciju s manjim aktivnostima preporučuju se obje metode pripreme dok se endogenoj stimulaciji daje prednost u liječenju metastatske bolesti. Autori GNM smjernica preporučuju radiojodnu terapiju 3-5 tjedana nakon tireoidektomije ili 4-5 tjedana nakon prekida uzimanja LT4, a također navode kako se visoka učinkovitost ablacije može registrirati nakon stimulacije s rhTSH.

Za porast TSH prema HDŠ smjernicama preporučuje se prekid supresijske terapije LT4 u trajanju od četiri tjedna ili se primjena ^{131}I izvodi 4 tjedna nakon odstranjenja štitnjače. Upotreba rhTSH je odobrena za ablaciju tkiva štitnjače u niskorizičnih bolesnika uz 100 mCi ^{131}I (Hrvatska 2007.). rHTSH se može primijeniti u metastatskoj bolesti pri nedostatnom endogenom porastu TSH u serumu, kada je kontraindiciran dulji prekid s LT4, prekid se teško podnosi ili bi odgađanje liječenja bilo štetno. U BTA smjernicama se period 3-4 tjedna nakon tireoidektomije bez supstitucije s LT4 smatra dovoljnim za porast razine TSH na zadovoljavajuću razinu. Određeni autori smatraju povlačenje hormona u trajanju od 1-3 tjedna dovoljnim za postizanje zadovoljavajuće razine TSH (208).

U endogenom povlačenju, posebice pri duljem periodu između operaracijskog zahvata i planirane ablacije, kao alternativa povlačenju LT4 je navedena u mnogim smjernicama primjena trijodtironina i potom njegovo povlačenje dva tjedna prije planirane aplikacije ^{131}I (22, 63, 129). Inducirana hipotireoza ima značajan učinak na smanjenje kvalitete života bolesnika (209).

1.6.5.4. Dijeta s malo joda

Dijeta s malo joda je neizostavan dio pripreme bolesnika za radiojodnu ablaciju/terapiju (210). Primjena dijete se posebno savjetuje u bolesnika s visokim unosom joda. Najopsežnije upute o prehrani s malo joda koja se može uzimati te namirnicama koje se trebaju izbjegavati su navedene u Dutch smjernicama.

Oko vremena trajanja dijete s malo joda stavovi nisu usuglašeni; neki autori savjetuju primjenu dijete 3 tjedna (63, 129); 2 tjedna (59, 171); odnosno 1-2 tjedna (167) (22) prije administracije ^{131}I. Dutch smjernice savjetuju primjenu dijete 1 tjedan prije primitka u bolnicu i nekoliko dana u bolnici. Osim dijete s malo joda se često preporučuje izbjegavanje jodnih kontrastnih sredstava, antiseptika, kapi za oči, amiodarona, jodiranih multivitamina i mineralnih dodataka te morske hrane 4-6 tjedana prije aplikacije ^{131}I (167, 171). Autori većine smjernica savjetuju mjerenje izlučivanja joda urinom (63, 129, 171) za isključivanje suviška joda, obavezno u slučaju dvojbe (167), a ako je moguće i rutinski. U slučaju jodne kontaminacije je potrebno odgoditi radiojodnu terapiju (171).

1.6.6. Preablacijska radiojodna scintigrafija

Mišljenja o provođenju preablacijske scintigrafije s ^{131}I su podijeljena zbog njezine relativno male kliničke važnosti (211-212). 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 (213). Glavni razlog za izbjegavanje primjene preablacijske scintigrafije autori nalaze u pojavi „stuninga“, odnosno negativnog učinka dijagnostičke primjene ^{131}I na kasniju terapiju s ^{131}I (214-217). Određeni autori smatraju da učinak stuninga nema veliku kliničku važnost (218).

U Dutch smjernicama se preporučuje provođenje preablacijske scintigrafije, zbog olakšanog praćenja, u svih bolesnika, osim kod onih s unifokalnim karcinomom <1 cm, bez dokazane metastatske bolesti. Naprotiv; ETA smjernice dovode u pitanje upotrebu dijagnostičke scintigrafije zbog svoje male kliničke koristi te mogućnosti stuninga. U slučaju upitnog opsega provedenog operativnog zahvata savjetuje se primjena scintigrafije s ^{123}I ili niskim aktivnostima (1 mCi) ^{131}I. Autori BTA smjernica ne nalaze indikaciju za rutinsku primjenu preablacijske

scintigrafije te smatraju kako se navedena pretraga može primijeniti za procjenu ostatnog tkiva štitnjače te se tada preporučuje primjena ^{123}I ili ^{99m}Tc-pertehnetata.

U GNM smjernicama se preporučuje, zbog procjene veličine ostatnog tkiva štitnjače, primjena ^{123}I u scintigrafiji regije vrata kod ablacije, odnosno scintigrafija cijelog tijela kod ablacije te radiojodne terapije metastatske bolesti. Umjesto ^{123}I mogu se primijeniti niske aktivnosti (1-10 MBq) ^{131}I. 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 ^{131}I.

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 (1-3mCi) ^{131}I. Prema EANM smjernicama ne preporučuje se primjena preterapijske scintigrafije kada je indicirana terapijska primjena ^{131}I. U slučaju provođenja scintigrafije, preporučuje se primjena ^{123}I ili niske aktivnosti ^{131}I. 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 ^{131}I.

1.6.7. Nuspojave radiojodne ablacije/terapije i kontraindikacije za primjenu ^{131}I

1.6.7.1. Nuspojave radiojodne ablacije / terapije

Nuspojave se mogu podijeliti prema vremenu njihova nastanka na rane i kasne. U rane (kratkotrajne) nuspojave se ubrajaju tireoiditis potaknut zračenjem, koji se klinički očituje pojavom otekline i boli u vratu, sijaloadenitis (219), gastritis, supresija koštane srži (trombocitopenija i leukocitopenija), pojava karijesa, kserostomije (220), abnormalnosti okusa i mirisa, prolazna mučnina, povraćanje, hipospermija te opstrukcija nazolakrimalnog sustava drenaže (221). Rane nuspojave su najčešće prolazne i reverzibilne te se osim učinkovitog simptomatskog liječenja mogu uspješno prevenirati. Pri pojavi sijaloadenitisa se savjetuje primjena obilne hidracije uz konzumaciju soka od limuna ili kiselog slatkiša 24 sata nakon primjene terapije. Gastritis se simptomatski liječi primjenom H2-blokatora (222-223).

Kasne nuspojave, koje se rijetko pojavljuju, znatno su ozbiljnijeg karaktera. Plućna fibroza izazvana zračenjem se javlja u manje od 15% bolesnika s plućnom diseminacijom bolesti, najčešće u bolesnika s difuznim metastazama koje nakupljaju ^{131}I. Primjenom višestrukih aplikacija ^{131}I u kratkom vremenskom razdoblju se značajno povećava rizik za razvoj navedenih nuspojava. U kasne nuspojave ubrajamo i sekundarne malignitete (leukemija i solidni tumori) (224-226). Vrijeme latencije za razvoj sekundarno induciranih maligniteta je duže od 5 godina, a mogu se pojaviti u bolesnika koji su primili visoke kumulativne aktivnosti ^{131}I. Osim gore navedenih, u kasne nuspojave se ubrajaju trajna supresija koštane srži, kronična hipospermija ili azoospermija, raniji nastup menopauze (227), kronični sialodenitis s kserostomijom, abnormalnosti okusa i mirisa te kronična suhoća oka.

1.6.7.2. Kontraindikacije za primjenu ^{131}I

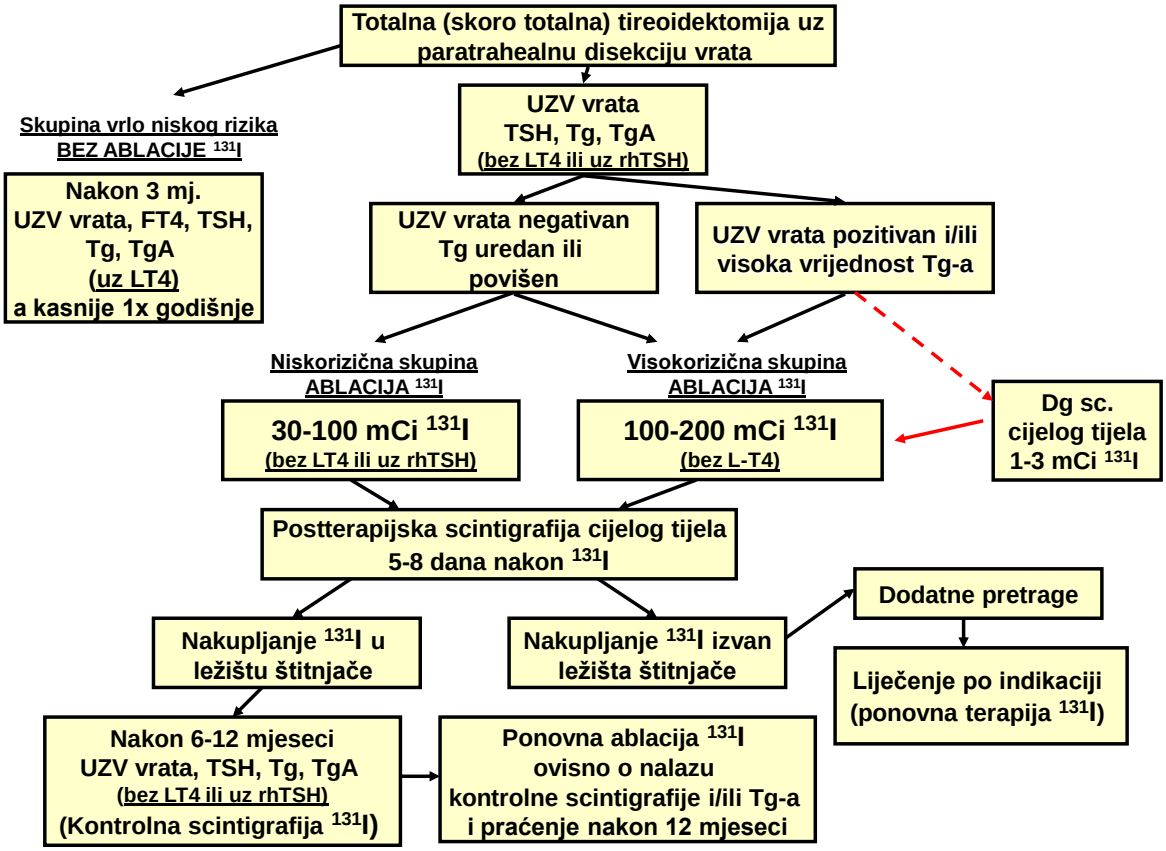
Iako je primjena ^{131}I relativno sigurna, postoje određene okolnosti u kojima je primjena ovog radionuklida kontraindicirana. Kontraindikacije se mogu podijeliti u apsolutne i relativne. U apsolutne kontraindikacije spadaju trudnoća i dojenje. Utjecaj terapije s ^{131}I na trudnoću je predmet istraživanja (228). Nakon aplikacije ^{131}I se preporučuje izbjegavati začeće 6 mjeseci, odnosno u muškaraca se savjetuje pohranjivanje u banku sjemena, ako se očekuje aplikacija višestrukih aktivnosti ^{131}I. Kod muškaraca, koji su primili terapiju, savjetuje se suzdržavanje od stvaranja potomstva u trajanju od minimalno 4 mjeseca (229). Pri aplikaciji terapijskih aktivnosti dolazi do prolaznog oštećenja funkcije testisa (230), međutim klinički značaj navedenog oštećenja nije još u potpunosti razjašnjen (231). U relativne kontraindikacije se ubrajaju depresija koštane srži, restrikcija plućne funkcije, slabija funkcija žlijezdi slinovnica te prisutnost neuroloških simptoma.

1.7. Praćenje bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače

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 postupnici prethodno navedenih društava. Algoritam za liječenje

i praćenje bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače Hrvatskog društva za štitnjaču prikazan je na slici br.1.

Dijagnostičke metode u praćenju bolesnika obuhvaćaju: određivanje serumske vrijednosti tumorskog biljega Tg-a te antitireoglobulinskih protutijela (u daljnjem tekstu: TgA), ultrazvuk prednje vratne regije uz provođenje citološke punkcije prema postavljenoj indikaciji te scintigrafiju cijelog tijela s ^{131}I (232-234). Po potrebi se u dijagnostički algoritam mogu uključiti i dodatne pretrage - poput PET-CT-a (235-237). Navedene pretrage se mogu provesti bez prekida supresijske terapije s LT4 ili uz endogenu, ali i egzogenu stimulaciju TSH (238).



Slika 1. Algoritam za liječenje i praćenje diferenciranog karcinoma štitnjače Hrvatskog društva za štitnjaču

1.7.1. Tumorski marker tireoglobulin

Tumorski marker Tg ima važnu ulogu u praćenju bolesnika s DKŠ (239-243). U bolesnika kod kojih je učinjen operativni zahvat (totalna tireoidektomija) te ablacija ostatnog tkiva štitnjače s ^{131}I, određivanje Tg-a pokazuje visoku osjetljivost i specifičnost. Specifičnost i osjetljivost se mogu poboljšati prekidom hormonske supresijske terapije s LT4 (244) ili uz rhTSH (245). Pri određivanju serumske vrijednosti Tg-a, usporedno se određuju serumske vrijednosti TgA (246) 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 (247-248). 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 u tijeku praćenja, a s negativnim nalazom kontrolne scintigrafije cijelog tijela. U navedenih bolesnika se može primijeniti radiojodna terapija (249) ili druge mogućnosti liječenja (250).

1.7.2. Ultrazvučna dijagnostika i citološka punkcija

Ultrazvuk je našao svoju primjenu u praćenju bolesnika s DKŠ zbog svoje osjetljivosti u ranom otkrivanju lokalnog recidiva (251-252) odnosno sekundarizama u limfnim čvorovima vrata. Prema preporukama ATA ultrazvuk vrata je indiciran za evaluaciju ležišta štitnjače i centralnih i lateralnih dijelova vrata nakon 6 i 12 mjeseci, a potom jednom godišnje u periodu od najmanje 3-5 godina, ovisno o riziku za pojavu recidiva i razini Tg-a. Ultrazvučno je potrebno prikazati cijeli vrat tako da se prikaže ležište štitnjače, submandibularne žlijezde, područje klavikule, gornjeg medijastinuma te područje lateralno od karotidne i jugularne vene (22).

Ultrazvučno se mogu razlikovati maligne od benignih karakteristika čvora, što je opisano u poglavlju o kliničkoj evaluaciji čvorova štitnjače. Iako je ultrazvuk dosta osjetljiva dijagnostička metoda, sama pretraga nije dovoljna za postavljanje dijagnoze, nego je suspektni čvor potrebno evaluirati citološkom punkcijom štitnjače. Zbog visoke specifičnosti citološke

punkcije, kombinacijom ultrazvuka i citološke punkcije se postiže visoka točnost u postavljanju dijagnoze raka štitnjače.

1.7.3. Scintigrafija cijelog tijela s ^{131}I u praćenju bolesnika

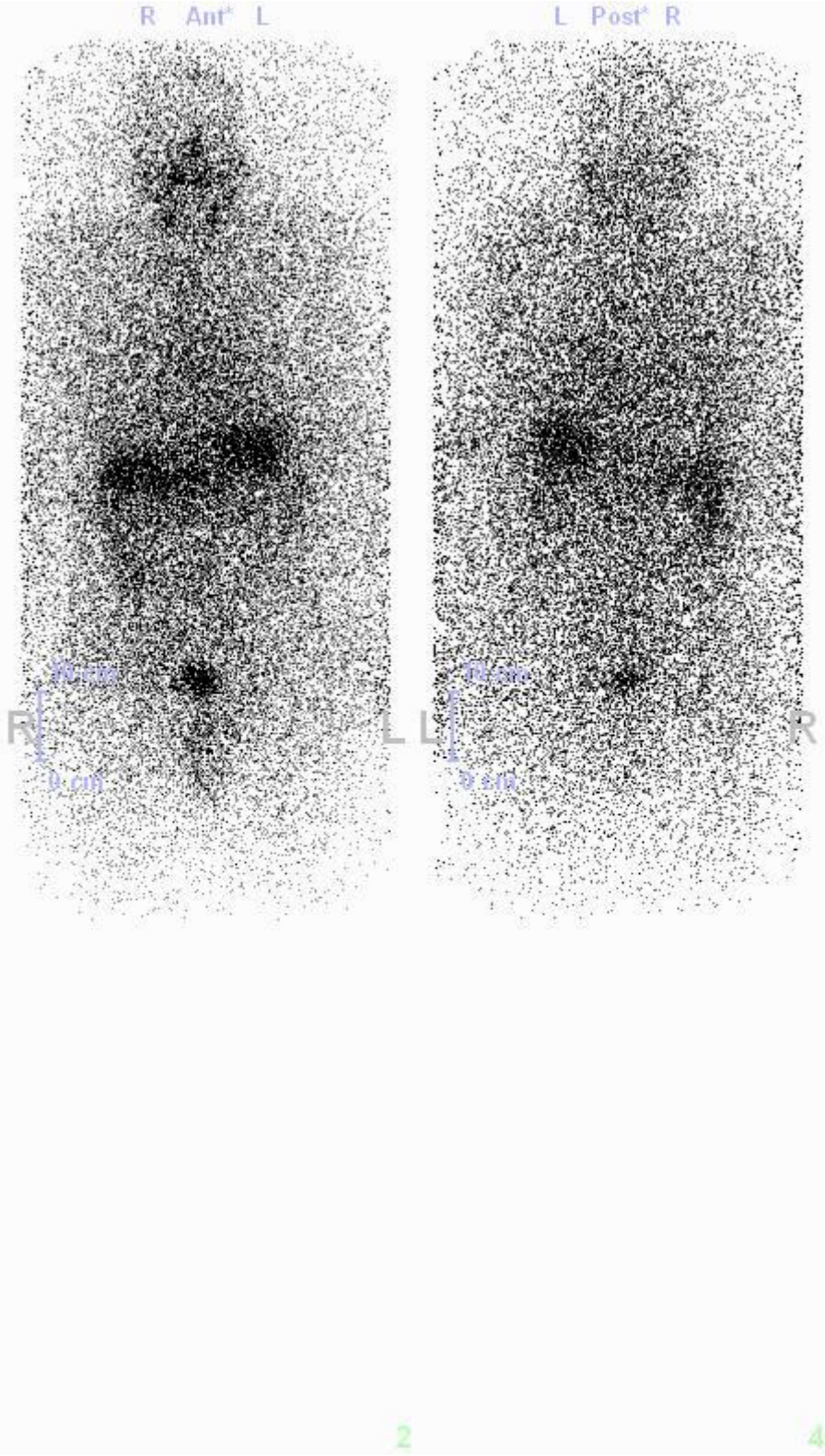
Postterapijska (orijentacijska) scintigrafija cijelog tijela obično se provodi 5-8 dana nakon liječenja s ^{131}I. Kontrolna scintigrafija cijelog tijela s ^{131}I se provodi u praćenju bolesnika (253), a može se po postavljenoj indikaciji, primijeniti i u dijagnostičke svrhe prije same ablacije/terapije, kao što je ranije navedeno. Veći stupanj osjetljivosti navedene pretrage je utvrđen pri endogenoj stimulaciji u odnosu na pripremu bolesnika s rhTSH (254).

U bolesnika s s visokim/intermedijarnim rizikom ili stalno prisutnom bolesti se može učiniti kontrolna scintigrafija cijelog tijela (255) 6-12 mjeseci nakon ablacije ostatnog tkiva štitnjače, ali s niskom aktivnostima ^{131}I ili ^{123}I. Dijagnostička scintigrafija cijelog tijela se može također učiniti selektivno u bolesnika s povišenim Tg-om prije terapijske primjene ^{131}I. 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 ^{131}I tijekom praćenja (256-257).

1.7.4. Procjena uspješnosti liječenja s ^{131}I

Uspješnost liječenja s ^{131}I se može procijeniti putem više dijagnostičkih metoda, a definira se kao nemogućnost detektiranja ostatnog ili tumorskog tkiva štitnjače najboljom (najosjetljivijom) dostupnom dijagnostičkom pretragom. Najčešće se uspješno provedena radiojodna ablacija/terapija definira kao odsustvo nakupljanja ^{131}I na kontrolnoj/im scintigrafijama cijelog tijela (182, 190, 258-259) ili izostankom nakupljanja/minimalnim nakupljanjem (<1%) u području vrata nakon provedene radiojodne ablacije/terapije (183).

Uspješnost radiojodne ablacije/terapije se može evaluirati i drugim metodama. Tg se može uključiti kao dodatni kriterij (258-259). 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 (^{201}Tl, ^{99m}Tc, ^{111}In i ^{18}F PET-CT) se također može koristiti u procjeni uspješnosti provedene ablacije/terapije.



Slika 2. Scintigrafija cijelog tijela s ^{131}I nakon uspješno provedene ablacije ostatnog tkiva štitnjače

2. HIPOTEZA

Hipoteza znanstvenog istraživanja glasi: premda je stopa uspješne ablacije ostatnog tkiva štitnjače niža pri primjeni nižih aktivnosti radioaktivnog joda ^{131}I, no ipak je dostatna za uspješno liječenje karcinoma štitnjače.

3. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj istraživanja je istražiti utjecaj različitih aktivnosti ^{131}I na ablaciju ostatnog tkiva štitnjače (uspješnost ablacije) u bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače te definirati minimalnu aktivnost radioaktivnog joda potrebnu za uspješnu radiojodnu ablaciju (tj. utvrditi što manju aktivnost s kojom se postiže visoka stopa ablacije ostatnog tkiva).

4. ISPITANICI i METODE

4.1. Ispitanici

U istraživanje uspješnosti ablacije su uključeni bolesnici s karcinomom štitnjače kod kojih je liječenje i praćenje provedeno u Klinici za onkologiju i nuklearnu medicinu KB «Sestre milosrdnice» u Zagrebu (u daljnjem tekstu: Klinika). Klinika je referentni centar Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za bolesti štitnjače. Istraživanjem je obuhvaćeno ukupno 259 bolesnika s DKŠ u kojih je učinjena totalna tireoidektomija. Kod svih bolesnika je patohistološkim nalazom potvrđena dijagnoza diferenciranog (papilarnog odnosno folikularnog) karcinoma štitnjače te provedena ablacija s različitim aktivnostima ^{131}I. U ispitivanih bolesnika bolest je bila ograničena na ležište štitnjače, a učinjenim dijagnostičkim pretragama nisu utvrđene regionalne odnosno udaljene metastaze u vrijeme prezentacije bolesti (N=0,M=0). Istraživanjem su obuhvaćeni svi bolesnici (konsekutivna serija bolesnika) koji zadovoljavaju gore navedene kriterije, a u šestogodišnjem razdoblju između 2004. i 2009. godine su primili prvu ablacijsku aktivnost ^{131}I.

Kriteriji isključenja su lokalno proširena bolest (kategorija T4), regionalne (N=1) i/ili udaljene metastaze (M=1). Isključivanjem bolesnika s registriranom regionalnom odnosno udaljenom diseminacijom bolesti iz istraživanja, ujednačena je skupina bolesnika, jer je u bolesnika kod kojih je zabilježeno širenje tumora izvan ležišta štitnjače (lokalno agresivni tumori), odnosno diseminacija bolesti, potencijalno potrebna viša ablacijska aktivnosti za isti učinak zbog uništenja samog ostatka tumora odnosno regionalnih i/ili udaljenih metastatskih tumorskih žarišta. Prema histološkim kriterijima u istraživanje nisu uključeni bolesnici s miješanim varijantama tumora npr. folikularno-medularni i papilarno-medularni tip tumora, a koji su primili radiojodnu ablaciju. Bolesnici s medularnim, slabo diferenciranim te anaplastičnim karcinomom odnosno s diferenciranim karcinomom štitnjače bez indikacije za postoperacijsku primjenu ^{131}I također nisu uključeni u istraživanje. Bolesnici kod kojih je nedostatan period za evaluaciju učinka terapije prvom odnosno drugom ablacijskom dozom, nisu uključeni u istraživanje (period procjene učinkovitosti liječenja < 6 mjeseci nakon 1. odnosno 2. aplikacije ^{131}I). Bolesnici liječeni u drugim klinikama zbog određenih razlika u metodologiji u dijagnostičkom i terapijskom pristupu između različitih ustanova također nisu uključeni u istraživanje.

Istraživanje je provedeno dijelom retrospektivno (bolesnici koji su između 2004. i 2008. godine primili [1110 MBq (30 mCi)], [1850 MBq (50 mCi)], [2775 MBq (75 mCi)] te [3700 MBq (100 mCi)] ^{131}I), a radi povećanja uzorka i time kvalitete istraživanja, dio istraživanja je proveden prospektivno (bolesnici koji su primili u 2009. godini [1850 MBq (50 mCi)], [2775 MBq (75 mCi)] te [3700 MBq (100 mCi)] ^{131}I. Svi bolesnici koji su primili [1110 MBq (30 mCi)], su u retrospektivnoj grupi tj. u Klinici se više ne apliciraju aktivnosti ^{131}I od 30 mCi. Svi bolesnici iz retrospektivne i prospektivne grupe su praćeni prema identičnom protokolu koji se temelji na Smjernicama Hrvatskog društva za štitnjače, a dobiveni podaci su unificirani.

Bolesnici su ovisno o aktivnosti ^{131}I korištenog za ablaciju ostatnog tkiva, podijeljeni u tri skupine. Prvu skupinu čine bolesnici, koji su primili niske ablacijske aktivnosti ^{131}I (aktivnosti oko 30 mCi i oko 50 mCi); u drugoj skupini bolesnici su primili intermedijarne ablacijske aktivnosti ^{131}I (aktivnosti oko 75 mCi) dok se u treću skupinu ubrajaju bolesnici, koji su primili visoke ablacijske aktivnosti ^{131}I (aktivnosti oko 100 mCi ili više). Kod svih primijenjenih aktivnosti očekivano je postizanje apsorbirane doze na ležište štitnjače iznad 300 Gy što se smatra dostatnim za uspješnu ablaciju ostatnog tkiva štitnjače.

Za istraživanje je dobivena dopusnica Etičkog povjerenstva Kliničke bolnice „Sestre milosrdnice“ te Središnjeg Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

4.2. Metode

4.2.1. Istraživačke metode

1. Stimulacija TSH (stimulacija TSH je postignuta prekidom tj. ne-davanjem hormona štitnjače nakon operativnog zahvata u periodu od 4 tjedna nakon operativnog zahvata). Humani rekombinantni tireotropin nije korišten u ovom istraživanju.
2. Primjena radiojodne ablacije (korišten je pristup empirijskim fiksnim aktivnostima).
3. Određivanje serumske koncentracije Tg, TgA te TSH.
4. Ultrazvuk prednje vratne regije.
5. Dijagnostička postablacijska scintigrafija cijelog tijela. Preablacijska postoperacijska scintigrafija cijelog tijela je indicirana selektivno radi procjene opsega operativnog zahvata, a učinjena je u slučaju indikacije s niskim aktivnostima ^{131}I, radi izbjegavanja efekta stuninga.

4.2.2. Plan istraživanja

Četiri tjedna nakon operativnog zahvata (totalne tireoidektomije) kod svih bolesnika su određene su serumske vrijednosti TSH, Tg te TgA. U bolesnika s postavljenom indikacijom za primjenu ^{131}I vrijednosti TSH iznad 30 mU/L prije same aplikacije su označene zadovoljavajućima. Učinjen je ultrazvuk prednje vratne regije te zbog procjene opsega operativnog zahvata u određenih bolesnika preablativna dijagnostička scintigrafija cijelog tijela s niskim dijagnostičkim aktivnostima ^{131}I. Nakon provedene radiojodne ablacije učinjena je postterapijska (orijentacijska) scintigrafija cijelog tijela.

Za zadovoljavajuću procjenu učinka liječenja; 6 - 8 mjeseci nakon provođenja radiojodne ablacije ponovo su određene serumske vrijednosti TSH (uz prekid terapije s LT4), Tg-a i TgA uz ultrazvuk prednje vratne regije te kontrolnu scintigrafiju cijelog tijela. Bolesnici su praćeni

tijekom vremenskog perioda dostatnog za evaluaciju procjene uspješnosti ablacije prvom odnosno drugom ablacijskom aktivnosti.

Uspješna ablacija je definirana odsustvom značajnog nakupljanja ^{131}I u ležištu štitnjače i na vratu na kontrolnoj scintigrafiji cijelog tijela. Nalazi kontrolne scintigrafije su uspoređeni sa vrijednostima Tg-a te nalazom ultrazvuka prednje vratne regije, koji su korišteni kao pomoćni kriteriji za procjenu uspješnosti ablacije. Kod bolesnika s uspješno provedenom ablacijom, nije bilo indikacije za daljnje provođenja terapije s ^{131}I.

4.2.3. Statistička obrada podataka

Po završetku istraživanja formirani su traženi rezultati unutar zadanih skupina. Na osnovi ispitivanih parametara tražene su statističke razlike među skupinama u smislu potvrde ili odbacivanja hipoteze. Distribucija vrijednosti pojedinih varijabli utvrđena je Kolmogorovljev - Smirnov testom te su u daljnjoj analizi primijenjeni odgovarajući parametrijski ili neparametrijski testovi. Za razlike u kvantitativnim vrijednostima između pojedinih ispitivanih skupina upotrijebljen je nezavisni t-test. Za utvrđivanje razlika u kategorijskim varijablama između ispitivanih skupina primijenjen je χ^2 test . ROC analizom se pokušalo definirati optimalna aktivnost zračenja potrebna za uspješnu ablaciju. Vrijednost $p < 0,05$ se smatrala statistički značajnom. U analizi je korištena programska podrška SPSS for Windows verzija 17.02 (Chicago, IL).

5. REZULTATI

5.1. Dob i spol bolesnika

Tablica 4. Dob bolesnika

Descriptive Statistics

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
DOB DIJAGNOZE (godine)	259	21	81	50,88	12,840
Valid N (listwise)	259				

Descriptives

DOB DIJAGNOZE (godine)

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
30-50 mCi	80	51,45	13,073	1,462	48,54	54,36	26	81
75 mCi	121	50,58	12,894	1,172	48,26	52,90	21	81
100 mCi	58	50,72	12,596	1,654	47,41	54,04	22	79
Total	259	50,88	12,840	,798	49,31	52,45	21	81

ANOVA

DOB DIJAGNOZE (godine)

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	38,399	2	19,200	,116	,891
Within Groups	42494,890	256	165,996		
Total	42533,290	258			

Prosječna dob ispitanika je 50,88 godina. Nema značajnih razlika u dobi između tri ispitivane skupine bolesnika, P=0,891 (ANOVA). Skupine su standardizirane prema dobi.

Tablica 5. Spol bolesnika

SPOL

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Muški	37	14,3	14,3	14,3
	Ženski	222	85,7	85,7	100,0
	Total	259	100,0	100,0	

SKUPINA * SPOL Crosstabulation

			SPOL		
			Muški	Ženski	Total
SKUPINA	30-50 mCi	Count	10_a	70_a	80
		% SKUPINA	12,5%	87,5%	100,0%
	75 mCi	Count	17_a	104_a	121
		% SKUPINA	14,0%	86,0%	100,0%
	100 mCi	Count	10_a	48_a	58
		% SKUPINA	17,2%	82,8%	100,0%
Total		Count	37	222	259
		% SKUPINA	14,3%	85,7%	100,0%

Each subscript letter denotes a subset of SPOL categories whose column proportions do not differ significantly from each other at the ,05 level.

χ^2 test

	Value	df	P
Pearson Chi-Square	,628[a]	2	,731
Likelihood Ratio	,614	2	,736
Linear-by-Linear Association	,590	1	,442
N of Valid Cases	259		

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 8,29.

Žene čine 85,7% uzorka, a muškarci 14,3% uzorka. Nema značajnih razlika u spolu između tri ispitivane skupine bolesnika: P=0,731 (χ^2test). Skupine su standardizirane prema spolu.

5.2. Uspješnost ablacije nakon 1. i 2. aplikacije ^{131}I

Tablica 6. Uspješnost ablacije nakon 1. aplikacije ^{131}I

Crosstab

			Uspješnost prve ablacije		
			Nema ablacije	Uspješna	Total
SKUPINA	30-50 mCi	Count	18_a	62_a	80
		% SKUPINA	22,5%	77,5%	100,0%
	75 mCi	Count	36_a	85_b	121
		% SKUPINA	29,8%	70,2%	100,0%
	100 mCi	Count	6_a	52_b	58
		% SKUPINA	10,3%	89,7%	100,0%
Total		Count	60	199	259
		% SKUPINA	23,2%	76,8%	100,0%

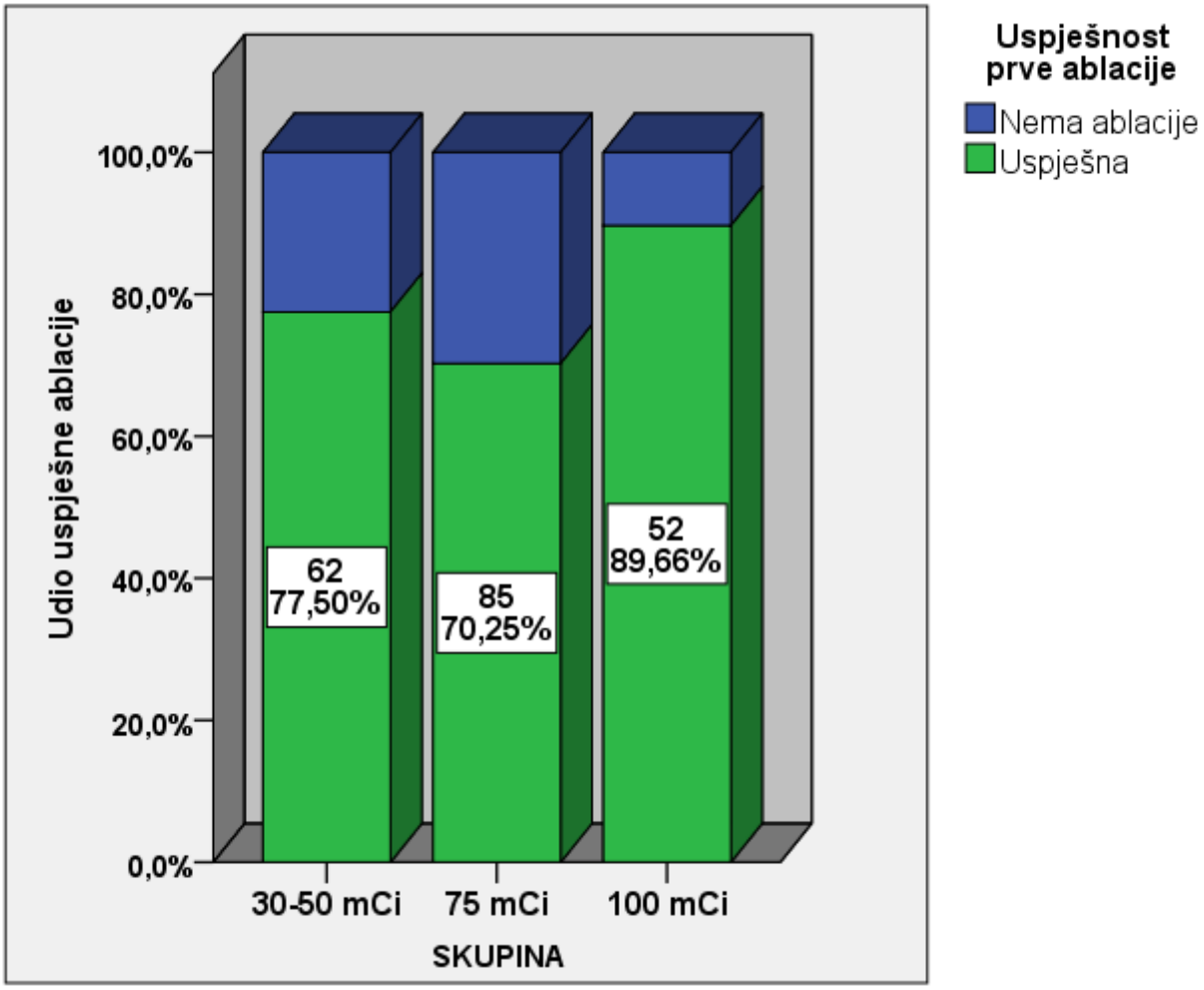
Each subscript letter denotes a subset of Uspješnost prve ablacije categories whose column proportions do not differ significantly from each other at the ,05 level.

χ^2 test

	Value	df	P
Pearson Chi-Square	8,325[a]	2	,016
Likelihood Ratio	9,176	2	,010
Linear-by-Linear Association	1,959	1	,162
N of Valid Cases	259		

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 13,44.

Značajno je uspješnija ablacija nakon 1. aplikacije s 100 mCi ^{131}I u odnosu na ostale aplicirane aktivnosti ^{131}I (30 - 50 mCi te 75 mCi); P=0,016 (χ^2 test), što je prikazano na slici 3.



Slika 3. Uspješnost ablacije nakon 1. aplikacije ^{131}I

Tablica 7. Uspješnost ablacije nakon 2. aplikacije ^{131}I

Crosstab

			Uspješnost druge ablacije		
			Nema ablacije	Uspješna	Total
SKUPINA	30-50 mCi	Count	3_a	14_a	17
		% SKUPINA	17,6%	82,4%	100,0%
	75 mCi	Count	3_a	32_a	35
		% SKUPINA	8,6%	91,4%	100,0%
	100 mCi	Count	2_a	4_a	6
		% SKUPINA	33,3%	66,7%	100,0%
Total		Count	8	50	58
		% SKUPINA	13,8%	86,2%	100,0%

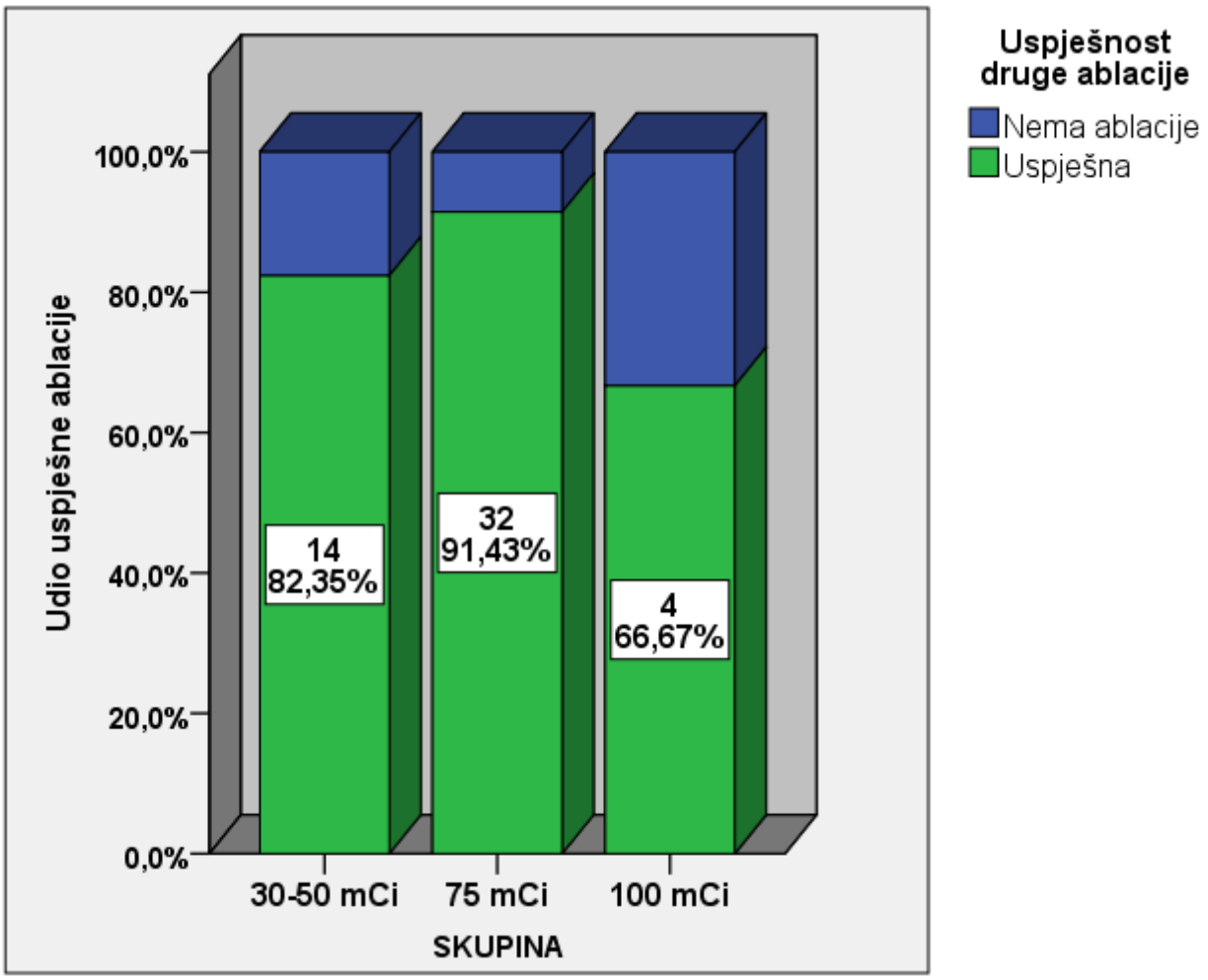
Each subscript letter denotes a subset of Uspješnost druge ablacije categories whose column proportions do not differ significantly from each other at the ,05 level.

χ^2 test

	Value	df	P
Pearson Chi-Square	2,942[a]	2	,230
Likelihood Ratio	2,580	2	,275
Linear-by-Linear Association	,106	1	,745
N of Valid Cases	58		

a. 3 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,83.

Razlike u uspješnosti ablacije nakon 2. aplikacije ^{131}I između tri promatrane skupine nisu značajne (slika 4).



Slika 4. Uspješnost ablacije nakon 2. aplikacije ^{131}I

5.3. Dob i spol i uspješnost ablacije

Tablica 8. Uspješnost ablacije prema dobi (skupina 30-50 mCi)

DOB: nezavisni t-test; P=0,245

Group Statistics[a]

	Uspješnost prve ablacije	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
DOB DIJAGNOZE (godine)	Nema ablacije	18	48,28	11,519	2,715
	Uspješna	62	52,37	13,436	1,706

a. SKUPINA = 30-50 mCi

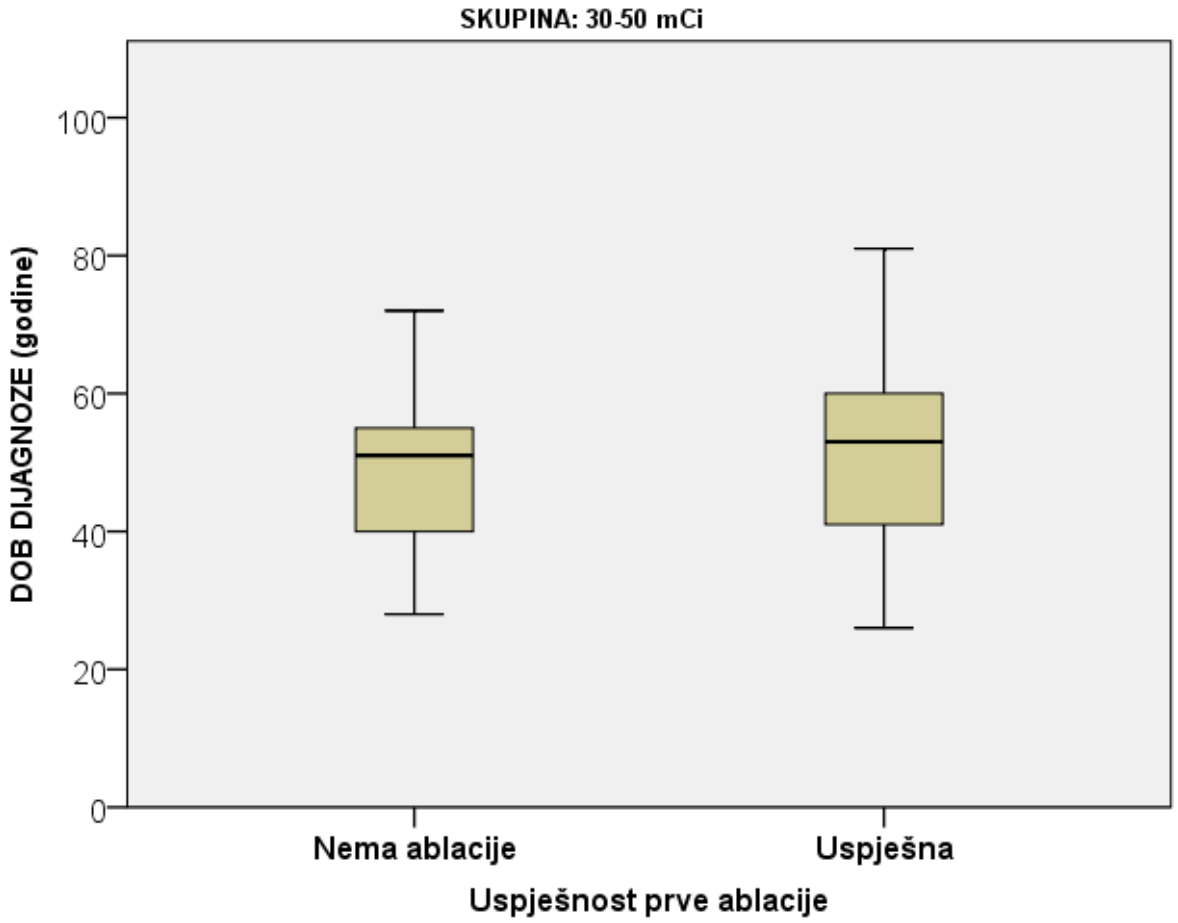
DOB: nezavisni t-test; P=0,931

Group Statistics[a]

	Uspješnost druge ablacije	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
DOB DIJAGNOZE (godine)	Nema ablacije	3	48,33	7,234	4,177
	Uspješna	14	49,00	12,521	3,346

a. SKUPINA = 30-50 mCi

U skupini koja je primila 30-50 mCi nema razlike u dobi ispitanika koji su imali uspješnu ablaciju nakon prve (Slika 5) odnosno druge aplikacije ^{131}I u odnosu na ispitanike koji nisu imali uspješnu ablaciju P=0,245 odnosno P=0,931 (nezavisni t-test).



Slika 5. Dob dijagnoze i uspješnost ablacije nakon 1. aplikacije ^{131}I (skupina 30-50mCi)

Tablica 9. Uspješnost ablacije prema dobi (skupina 75 mCi)

DOB: nezavisni t-test; P=0,005

Group Statistics[a]

	Uspješnost prve ablacije	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
DOB DIJAGNOZE (godine)	Nema ablacije	36	45,53	11,370	1,895
	Uspješna	85	52,72	12,964	1,406

a. SKUPINA = 75 mCi

DOB: nezavisni t-test; P=0,192

Group Statistics[a]

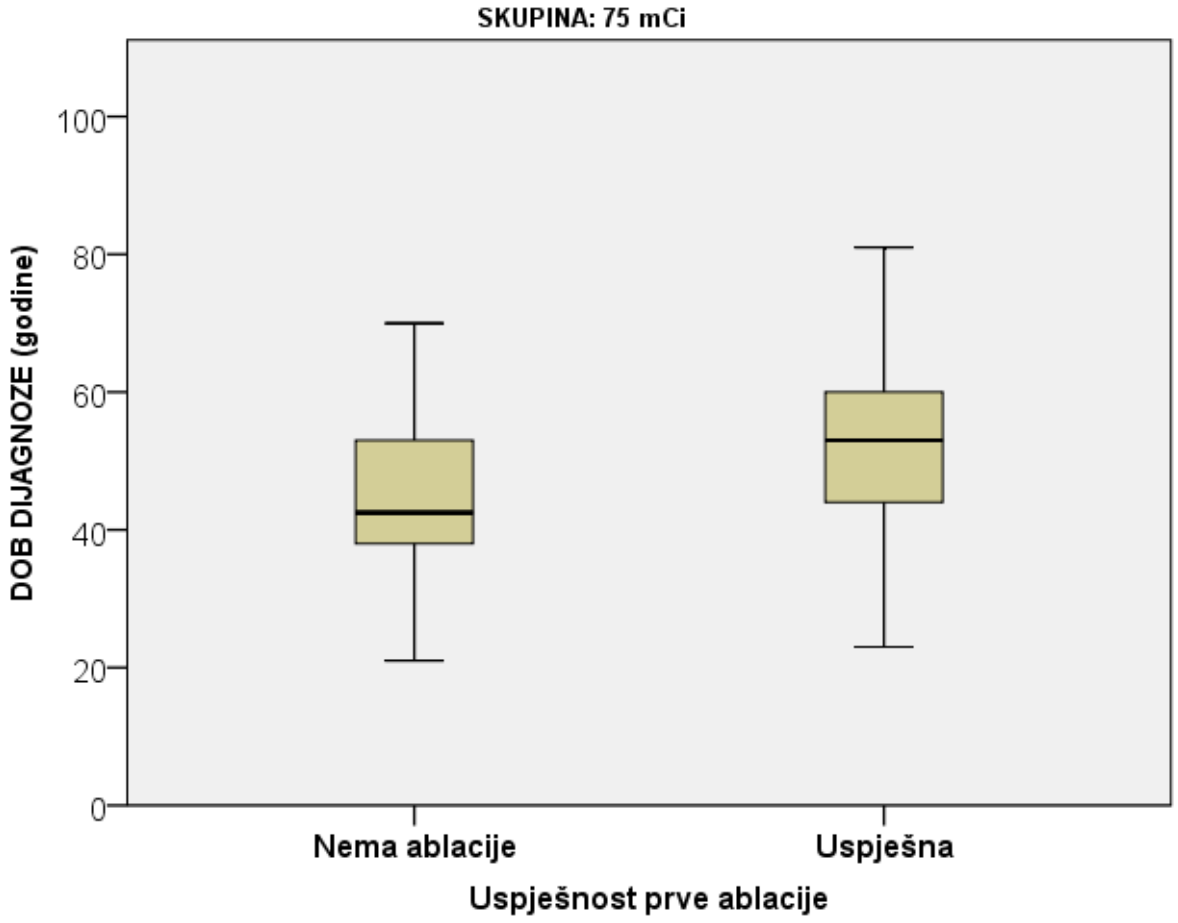
	Uspješnost druge ablacije	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
DOB DIJAGNOZE (godine)	Nema ablacije	3	36,33	13,868	8,007
	Uspješna	32	45,94	11,802	2,086

a. SKUPINA = 75 mCi

U skupini koja je primila 75 mCi ispitanici koji su imali uspješnu ablaciju nakon prve aplikacije ^{131}I su značajno stariji u odnosu na ispitanike koji nisu imali uspješnu prvu ablaciju; P=0,005 (nezavisni t-test), što je prikazano na slici 6.

U skupini koja je primila 75 mCi nema razlike u dobi ispitanika koji su imali uspješnu ablaciju nakon druge aplikacije ^{131}I u odnosu na ispitanike koji nisu imali uspješnu ablaciju

P=0,192 (nezavisni t-test).



Slika 6. Dob dijagnoze i uspješnost ablacije nakon 1. aplikacije ^{131}I (skupina 75 mCi), P=0,005

Tablica 10. Uspješnost ablacije prema dobi (skupina 100 mCi)

DOB: nezavisni t-test; P=0,857

Group Statistics[a]

	Uspješnost prve ablacije	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
DOB DIJAGNOZE (godine)	Nema ablacije	6	49,83	7,468	3,049
	Uspješna	52	50,83	13,105	1,817

a. SKUPINA = 100 mCi

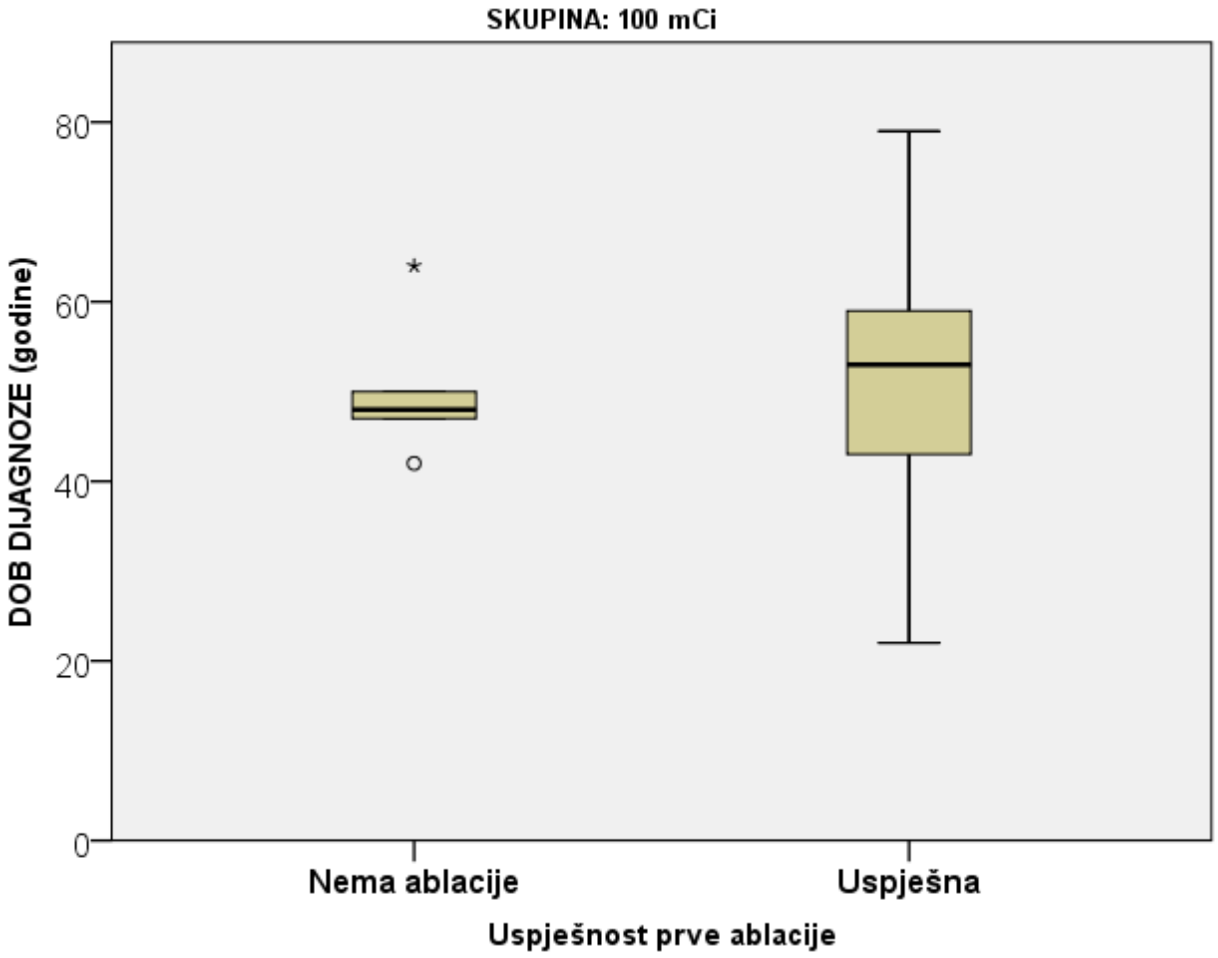
DOB: nezavisni t-test; P=0,371

Group Statistics[a]

	Uspješnost druge ablacije	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
DOB DIJAGNOZE (godine)	Nema ablacije	2	45,50	4,950	3,500
	Uspješna	4	52,00	8,124	4,062

a. SKUPINA = 100 mCi

U skupini koja je primila 100 mCi nema razlike u dobi ispitanika koji su imali uspješnu ablaciju nakon prve (Slika 7) odnosno druge aplikacije ^{131}I u odnosu na ispitanike koji nisu imali uspješnu ablaciju P=0,857 odnosno P=0,371 (nezavisni t-test).



Slika 7. Dob dijagnoze i uspješnost ablacije nakon 1. aplikacije ^{131}I (skupina 100 mCi)

Tablica 11. Uspješnost ablacije prema spolu (skupina 30-50 mCi)

Crosstab[1]

			Uspješnost prve ablacije		
			Nema ablacije	Uspješna	Total
SPOL	Muški	Count	4_a	6_a	10
		% SPOL	40,0%	60,0%	100,0%
	Ženski	Count	14_a	56_a	70
		% SPOL	20,0%	80,0%	100,0%
Total		Count	18	62	80
		% SPOL	22,5%	77,5%	100,0%

Each subscript letter denotes a subset of Uspješnost prve ablacije categories whose column proportions do not differ significantly from each other at the ,05 level.

1. SKUPINA = 30-50 mCi

χ^2 test

	Value	df	P	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	2,007[a]	1	,157		
Continuity Correction[b]	1,024	1	,312		
Likelihood Ratio	1,790	1	,181		
Fisher's Exact Test				,220	,155
Linear-by-Linear Association	1,982	1	,159		
N of Valid Cases	80				

a. 1 cells (25,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2,25.

b. Computed only for a 2x2 table

c. SKUPINA = 30-50 mCi

Crosstab[1]

			Uspješnost druge ablacije		
			Nema ablacije	Uspješna	Total
SPOL	Muški	Count	0_a	4_a	4
		% SPOL	,0%	100,0%	100,0%
	Ženski	Count	3_a	10_a	13
		% SPOL	23,1%	76,9%	100,0%
Total		Count	3	14	17
		% SPOL	17,6%	82,4%	100,0%

Each subscript letter denotes a subset of Uspješnost druge ablacije categories whose column proportions do not differ significantly from each other at the ,05 level.

1. SKUPINA = 30-50 mCi

χ^2 test

	Value	df	P	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1,121[a]	1	,290		
Continuity Correction[b]	,095	1	,757		
Likelihood Ratio	1,799	1	,180		
Fisher's Exact Test				,541	,421
Linear-by-Linear Association	1,055	1	,304		
N of Valid Cases	17				

a. 3 cells (75,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,71.

b. Computed only for a 2x2 table

c. SKUPINA = 30-50 mCi

U skupini koja je primila 30-50 mCi nema razlike u spolu ispitanika koji su imali uspješnu ablaciju nakon prve odnosno druge aplikacije ^{131}I u odnosu na ispitanike koji nisu imali uspješnu ablaciju.

Tablica 12. Uspješnost ablacije prema spolu (skupina 75 mCi)

Crosstab[1]

			Uspješnost prve ablacije		
			Nema ablacije	Uspješna	Total
SPOL	Muški	Count	4_a	13_a	17
		% SPOL	23,5%	76,5%	100,0%
	Ženski	Count	32_a	72_a	104
		% SPOL	30,8%	69,2%	100,0%
Total		Count	36	85	121
		% SPOL	29,8%	70,2%	100,0%

Each subscript letter denotes a subset of Uspješnost prve ablacije categories whose column proportions do not differ significantly from each other at the ,05 level.

1. SKUPINA = 75 mCi

χ^2 test

	Value	df	P	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,366[a]	1	,545		
Continuity Correction[b]	,102	1	,750		
Likelihood Ratio	,381	1	,537		
Fisher's Exact Test				,776	,385
Linear-by-Linear Association	,363	1	,547		
N of Valid Cases	121				

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 5,06.

b. Computed only for a 2x2 table

c. SKUPINA = 75 mCi

Crosstab[1]

			Uspješnost druge ablacije		
			Nema ablacije	Uspješna	Total
SPOL	Muški	Count	0_a	4_a	4
		% SPOL	,0%	100,0%	100,0%
	Ženski	Count	3_a	28_a	31
		% SPOL	9,7%	90,3%	100,0%
Total		Count	3	32	35
		% SPOL	8,6%	91,4%	100,0%

Each subscript letter denotes a subset of Uspješnost druge ablacije categories whose column proportions do not differ significantly from each other at the ,05 level.

1. SKUPINA = 75 mCi

χ^2 test

	Value	df	P	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,423[a]	1	,515		
Continuity Correction[b]	,000	1	1,000		
Likelihood Ratio	,764	1	,382		
Fisher's Exact Test				1,000	,687
Linear-by-Linear Association	,411	1	,521		
N of Valid Cases	35				

a. 3 cells (75,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,34.

b. Computed only for a 2x2 table

c. SKUPINA = 75 mCi

U skupini koja je primila 75 mCi nema razlike u spolu ispitanika koji su imali uspješnu ablaciju nakon prve odnosno druge aplikacije ^{131}I u odnosu na ispitanike koji nisu imali uspješnu ablaciju.

Tablica 13. Uspješnost ablacije prema spolu (skupina 100 mCi)

Crosstab[1]

			Uspješnost prve ablacije		
			Nema ablacije	Uspješna	Total
SPOL	Muški	Count	1_a	9_a	10
		% SPOL	10,0%	90,0%	100,0%
	Ženski	Count	5_a	43_a	48
		% SPOL	10,4%	89,6%	100,0%
Total		Count	6	52	58
		% SPOL	10,3%	89,7%	100,0%

Each subscript letter denotes a subset of Uspješnost prve ablacije categories whose column proportions do not differ significantly from each other at the ,05 level.

1. SKUPINA = 100 mCi

χ^2 test

	Value	df	P	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,002[a]	1	,969		
Continuity Correction[b]	,000	1	1,000		
Likelihood Ratio	,002	1	,968		
Fisher's Exact Test				1,000	,726
Linear-by-Linear Association	,002	1	,969		
N of Valid Cases	58				

a. 2 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,03.

b. Computed only for a 2x2 table

c. SKUPINA = 100 mCi

Crosstab[1]

			Uspješnost druge ablacije		
			Nema ablacije	Uspješna	Total
SPOL	Muški	Count	1_a	0_a	1
		% SPOL	100,0%	,0%	100,0%
	Ženski	Count	1_a	4_a	5
		% SPOL	20,0%	80,0%	100,0%
Total		Count	2	4	6
		% SPOL	33,3%	66,7%	100,0%

Each subscript letter denotes a subset of Uspješnost druge ablacije categories whose column proportions do not differ significantly from each other at the ,05 level.

1. SKUPINA = 100 mCi

χ^2 test

	Value	df	P	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	2,400[a]	1	,121		
Continuity Correction[b]	,150	1	,699		
Likelihood Ratio	2,634	1	,105		
Fisher's Exact Test				,333	,333
Linear-by-Linear Association	2,000	1	,157		
N of Valid Cases	6				

a. 4 cells (100,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,33.

b. Computed only for a 2x2 table

c. SKUPINA = 100 mCi

U skupini koja je primila 100 mCi nema razlike u spolu ispitanika koji su imali uspješnu ablaciju nakon prve odnosno druge aplikacije ^{131}I u odnosu na ispitanike koji nisu imali uspješnu ablaciju.

5.4. T kategorija (TNM klasifikacija) i uspješnost ablacije

Tablica 14. T kategorija i uspješnost ablacije (skupina 30-50 mCi)

Crosstab[1]

			Uspješnost prve ablacije		
			Nema ablacije	Uspješna	Total
T KATEGORIJA	1	Count	15_a	54_a	69
		% T KATEGORIJA	21,7%	78,3%	100,0%
	2	Count	2_a	5_a	7
		% T KATEGORIJA	28,6%	71,4%	100,0%
	3	Count	1_a	3_a	4
		% T KATEGORIJA	25,0%	75,0%	100,0%
Total		Count	18	62	80
		% T KATEGORIJA	22,5%	77,5%	100,0%

Each subscript letter denotes a subset of Uspješnost prve ablacije categories whose column proportions do not differ significantly from each other at the ,05 level.

1. SKUPINA = 30-50 mCi

χ^2 test

	Value	df	P
Pearson Chi-Square	,185[a]	2	,912
Likelihood Ratio	,177	2	,915
Linear-by-Linear Association	,110	1	,741
N of Valid Cases	80		

a. 3 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,90.

b. SKUPINA = 30-50 mCi

Crosstab[1]

			Uspješnost druge ablacije		
			Nema ablacije	Uspješna	Total
T KATEGORIJA	1	Count	2_a	12_a	14
		% T KATEGORIJA	14,3%	85,7%	100,0%
	2	Count	1_a	1_a	2
		% T KATEGORIJA	50,0%	50,0%	100,0%
	3	Count	0_a	1_a	1
		% T KATEGORIJA	,0%	100,0%	100,0%
Total		Count	3	14	17
		% T KATEGORIJA	17,6%	82,4%	100,0%

Each subscript letter denotes a subset of Uspješnost druge ablacije categories whose column proportions do not differ significantly from each other at the ,05 level.

1. SKUPINA = 30-50 mCi

χ^2 test

	Value	df	P
Pearson Chi-Square	1,764[a]	2	,414
Likelihood Ratio	1,588	2	,452
Linear-by-Linear Association	,111	1	,739
N of Valid Cases	17		

a. 5 cells (83,3%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,18.

b. SKUPINA = 30-50 mCi

U skupini koja je primila 30-50 mCi nema razlike u T kategoriji ispitanika koji su imali uspješnu ablaciju nakon prve odnosno druge aplikacije ^{131}I u odnosu na ispitanike koji nisu imali uspješnu ablaciju.

Tablica 15. T kategorija i uspješnost ablacije (skupina 75 mCi)

Crosstab[1]

			Uspješnost prve ablacije		
			Nema ablacije	Uspješna	Total
T KATEGORIJA	1	Count	32_a	75_a	107
		% T KATEGORIJA	29,9%	70,1%	100,0%
	2	Count	2_a	6_a	8
		% T KATEGORIJA	25,0%	75,0%	100,0%
	3	Count	2_a	4_a	6
		% T KATEGORIJA	33,3%	66,7%	100,0%
Total		Count	36	85	121
		% T KATEGORIJA	29,8%	70,2%	100,0%

Each subscript letter denotes a subset of Uspješnost prve ablacije categories whose column proportions do not differ significantly from each other at the ,05 level.

1. SKUPINA = 75 mCi

χ^2 test

	Value	df	P
Pearson Chi-Square	,124[a]	2	,940
Likelihood Ratio	,127	2	,939
Linear-by-Linear Association	,000	1	,984
N of Valid Cases	121		

a. 3 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,79.

b. SKUPINA = 75 mCi

Crosstab[1]

			Uspješnost druge ablacije		
			Nema ablacije	Uspješna	Total
T KATEGORIJA	1	Count	3_a	28_a	31
		% T KATEGORIJA	9,7%	90,3%	100,0%
	2	Count	0_a	2_a	2
		% T KATEGORIJA	,0%	100,0%	100,0%
	3	Count	0_a	2_a	2
		% T KATEGORIJA	,0%	100,0%	100,0%
Total		Count	3	32	35
		% T KATEGORIJA	8,6%	91,4%	100,0%

Each subscript letter denotes a subset of Uspješnost druge ablacije categories whose column proportions do not differ significantly from each other at the ,05 level.

1. SKUPINA = 75 mCi

χ^2 test

	Value	df	P
Pearson Chi-Square	,423[a]	2	,809
Likelihood Ratio	,764	2	,683
Linear-by-Linear Association	,365	1	,545
N of Valid Cases	35		

a. 5 cells (83,3%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,17.

b. SKUPINA = 75 mCi

U skupini koja je primila 75 mCi nema razlike u T kategoriji ispitanika koji su imali uspješnu ablaciju nakon prve odnosno druge aplikacije ^{131}I u odnosu na ispitanike koji nisu imali uspješnu ablaciju.

Tablica 16. T kategorija i uspješnost ablacije (skupina 100 mCi)

Crosstab[1]

			Uspješnost prve ablacije		
			Nema ablacije	Uspješna	Total
T KATEGORIJA	1	Count	3_a	20_a	23
		% T KATEGORIJA	13,0%	87,0%	100,0%
	2	Count	0_a	8_a	8
		% T KATEGORIJA	,0%	100,0%	100,0%
	3	Count	3_a	24_a	27
		% T KATEGORIJA	11,1%	88,9%	100,0%
Total		Count	6	52	58
		% T KATEGORIJA	10,3%	89,7%	100,0%

Each subscript letter denotes a subset of Uspješnost prve ablacije categories whose column proportions do not differ significantly from each other at the ,05 level.

1. SKUPINA = 100 mCi

χ^2 test

	Value	df	P
Pearson Chi-Square	1,121[a]	2	,571
Likelihood Ratio	1,932	2	,381
Linear-by-Linear Association	,036	1	,849
N of Valid Cases	58		

a. 3 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,83.

b. SKUPINA = 100 mCi

Crosstab[1]

			Uspješnost druge ablacije		
			Nema ablacije	Uspješna	Total
T KATEGORIJA	1	Count	2_a	1_a	3
		% T KATEGORIJA	66,7%	33,3%	100,0%
	3	Count	0_a	3_a	3
		% T KATEGORIJA	,0%	100,0%	100,0%
Total		Count	2	4	6
		% T KATEGORIJA	33,3%	66,7%	100,0%

Each subscript letter denotes a subset of Uspješnost druge ablacije categories whose column proportions do not differ significantly from each other at the ,05 level.

1. SKUPINA = 100 mCi

χ^2 test

	Value	df	P	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	3,000[a]	1	,083		
Continuity Correction[b]	,750	1	,386		
Likelihood Ratio	3,819	1	,051		
Fisher's Exact Test				,400	,200
Linear-by-Linear Association	2,500	1	,114		
N of Valid Cases	6				

a. 4 cells (100,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,00.

b. Computed only for a 2x2 table

c. SKUPINA = 100 mCi

U skupini koja je primila 100 mCi nema razlike u T kategoriji ispitanika koji su imali uspješnu ablaciju nakon prve odnosno druge aplikacije ^{131}I u odnosu na ispitanike koji nisu imali uspješnu ablaciju.

5.5. Multicentričnost i multifokalnost tumora i uspješnost ablacije

Tablica 17. Multicentričnost i uspješnost ablacije (skupina 30-50 mCi)

Crosstab[1]

			Uspješnost prve ablacije		
			Nema ablacije	Uspješna	Total
MULTICENTRIČNOST	1	Count	13_a	52_a	65
		% MULTICENTRIČNOST	20,0%	80,0%	100,0%
	2	Count	5_a	10_a	15
		% MULTICENTRIČNOST	33,3%	66,7%	100,0%
Total		Count	18	62	80
		% MULTICENTRIČNOST	22,5%	77,5%	100,0%

Each subscript letter denotes a subset of Uspješnost prve ablacije categories whose column proportions do not differ significantly from each other at the ,05 level.

1. SKUPINA = 30-50 mCi

χ^2 test

	Value	df	P	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1,243[a]	1	,265		
Continuity Correction[b]	,596	1	,440		
Likelihood Ratio	1,158	1	,282		
Fisher's Exact Test				,308	,216
Linear-by-Linear Association	1,227	1	,268		
N of Valid Cases	80				

a. 1 cells (25,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3,38.

b. Computed only for a 2x2 table

c. SKUPINA = 30-50 mCi

Crosstab[1]

			Uspješnost druge ablacije		
			Nema ablacije	Uspješna	Total
MULTICENTRIČNOST	1	Count	1_a	11_a	12
		% MULTICENTRIČNOST	8,3%	91,7%	100,0%
	2	Count	2_a	3_a	5
		% MULTICENTRIČNOST	40,0%	60,0%	100,0%
Total		Count	3	14	17
		% MULTICENTRIČNOST	17,6%	82,4%	100,0%

Each subscript letter denotes a subset of Uspješnost druge ablacije categories whose column proportions do not differ significantly from each other at the ,05 level.

1. SKUPINA = 30-50 mCi

χ^2 test

	Value	df	P	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	2,435[a]	1	,119		
Continuity Correction[b]	,744	1	,388		
Likelihood Ratio	2,230	1	,135		
Fisher's Exact Test				,191	,191
Linear-by-Linear Association	2,292	1	,130		
N of Valid Cases	17				

a. 3 cells (75,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,88.

b. Computed only for a 2x2 table

c. SKUPINA = 30-50 mCi

U skupini koja je primila 30-50mCi nema razlike u uspjehu ablacije nakon prve odnosno druge aplikacije ^{131}I u ispitanika koji su imali tumorsko žarište ograničeno na jedan režanj štitnjače u odnosu na ispitanike s multicentričnim tumorima.

Tablica 18. Multicentričnost i uspješnost ablacije (skupina 75 mCi)

Crosstab[1]

			Uspješnost prve ablacije		
			Nema ablacije	Uspješna	Total
MULTICENTRIČNOST	1	Count	26_a	77_b	103
		% MULTICENTRIČNOST	25,2%	74,8%	100,0%
	2	Count	10_a	8_b	18
		% MULTICENTRIČNOST	55,6%	44,4%	100,0%
Total		Count	36	85	121
		% MULTICENTRIČNOST	29,8%	70,2%	100,0%

Each subscript letter denotes a subset of Uspješnost prve ablacije categories whose column proportions do not differ significantly from each other at the ,05 level.

1. SKUPINA = 75 mCi

χ^2 test

	Value	df	P	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	6,736[a]	1	,009		
Continuity Correction[b]	5,364	1	,021		
Likelihood Ratio	6,200	1	,013		
Fisher's Exact Test				,022	,012
Linear-by-Linear Association	6,681	1	,010		
N of Valid Cases	121				

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 5,36.

b. Computed only for a 2x2 table

c. SKUPINA = 75 mCi

Crosstab[1]

			Uspješnost druge ablacije		
			Nema ablacije	Uspješna	Total
MULTICENTRIČNOST	1	Count	2_a	24_a	26
		% MULTICENTRIČNOST	7,7%	92,3%	100,0%
	2	Count	1_a	8_a	9
		% MULTICENTRIČNOST	11,1%	88,9%	100,0%
Total		Count	3	32	35
		% MULTICENTRIČNOST	8,6%	91,4%	100,0%

Each subscript letter denotes a subset of Uspješnost druge ablacije categories whose column proportions do not differ significantly from each other at the ,05 level.

1. SKUPINA = 75 mCi

χ^2 test

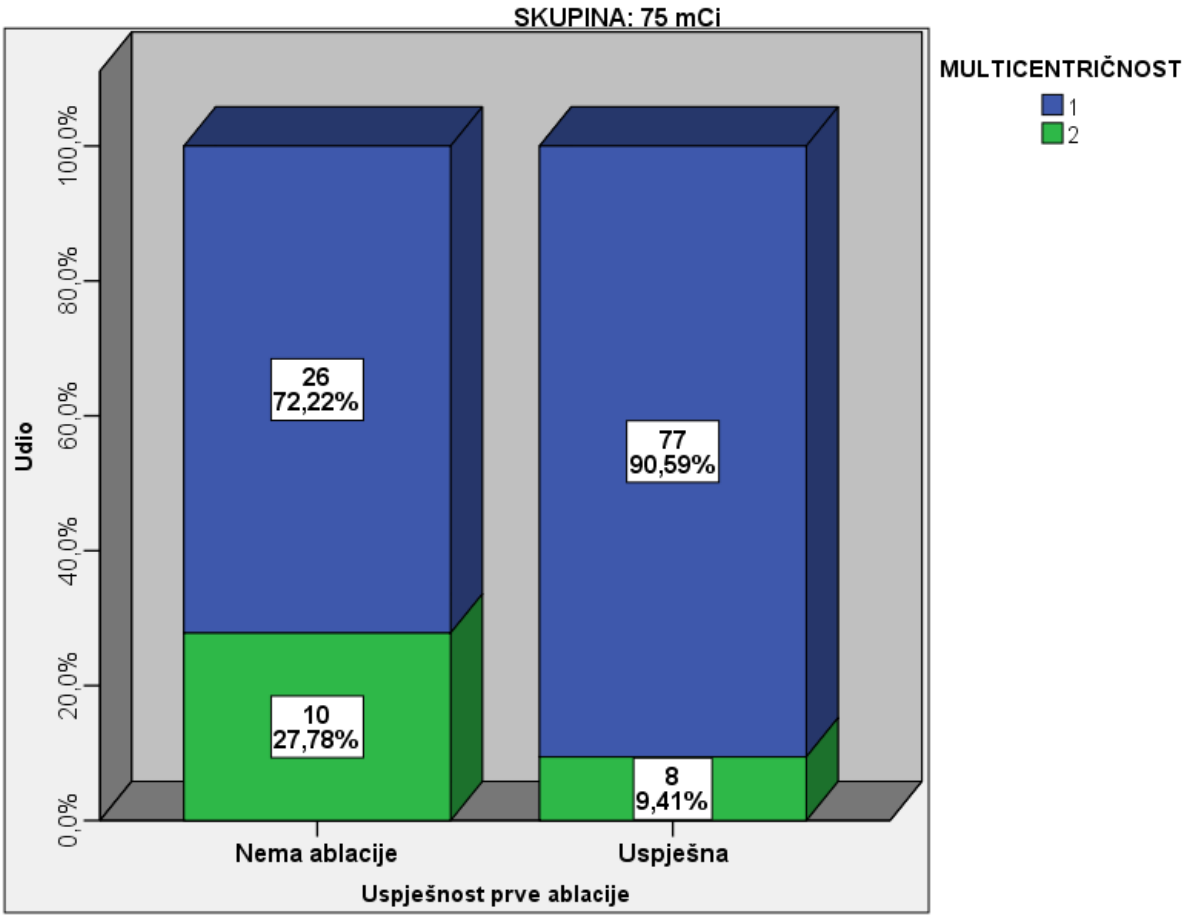
	Value	df	P	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,100[a]	1	,752		
Continuity Correction[b]	,000	1	1,000		
Likelihood Ratio	,095	1	,758		
Fisher's Exact Test				1,000	,603
Linear-by-Linear Association	,097	1	,756		
N of Valid Cases	35				

a. 2 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,77.

b. Computed only for a 2x2 table

c. SKUPINA = 75 mCi

Ispitanici koji su imali tumorsko žarište ograničeno na jedan režanj štitnjače su imali značajno uspješniju ablaciju nakon prve aplikacije ^{131}I u skupini od 75 mCi u odnosu na ispitanike s multicentričnim tumorima, što je prikazano na slici 8. Nema razlike u uspjehu ablacije nakon druge aplikacije ^{131}I.



Slika 8. Multicentričnost i uspješnost ablacije nakon 1. aplikacije ^{131}I (skupina 75 mCi)
(1= unicentrični tumori; 2= multicentrični tumori)

Tablica 19. Multicentričnost i uspješnost ablacije (skupina 100 mCi)

Crosstab[1]

			Uspješnost prve ablacije		
			Nema ablacije	Uspješna	Total
MULTICENTRIČNOST	1	Count	5_a	46_a	51
		% MULTICENTRIČNOST	9,8%	90,2%	100,0%
	2	Count	1_a	6_a	7
		% MULTICENTRIČNOST	14,3%	85,7%	100,0%
Total		Count	6	52	58
		% MULTICENTRIČNOST	10,3%	89,7%	100,0%

Each subscript letter denotes a subset of Uspješnost prve ablacije categories whose column proportions do not differ significantly from each other at the ,05 level.

1. SKUPINA = 100 mCi

χ^2 test

	Value	df	P	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,133[a]	1	,715		
Continuity Correction[b]	,000	1	1,000		
Likelihood Ratio	,122	1	,726		
Fisher's Exact Test				,555	,555
Linear-by-Linear Association	,131	1	,717		
N of Valid Cases	58				

a. 1 cells (25,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,72.

b. Computed only for a 2x2 table

c. SKUPINA = 100 mCi

Crosstab[1]

			Uspješnost druge ablacije		
			Nema ablacije	Uspješna	Total
MULTICENTRIČNOST	1	Count	1_a	4_a	5
		% MULTICENTRIČNOST	20,0%	80,0%	100,0%
	2	Count	1_a	0_a	1
		% MULTICENTRIČNOST	100,0%	,0%	100,0%
Total		Count	2	4	6
		% MULTICENTRIČNOST	33,3%	66,7%	100,0%

Each subscript letter denotes a subset of Uspješnost druge ablacije categories whose column proportions do not differ significantly from each other at the ,05 level.

1. SKUPINA = 100 mCi

χ^2 test

	Value	df	P	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	2,400[a]	1	,121		
Continuity Correction[b]	,150	1	,699		
Likelihood Ratio	2,634	1	,105		
Fisher's Exact Test				,333	,333
Linear-by-Linear Association	2,000	1	,157		
N of Valid Cases	6				

a. 4 cells (100,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,33.

b. Computed only for a 2x2 table

c. SKUPINA = 100 mCi

U skupini koja je primila 100mCi nema razlike u uspjehu ablacije nakon prve odnosno druge aplikacije ^{131}I u ispitanika koji su imali tumorsko žarište ograničeno na jedan režanj štitnjače u odnosu na ispitanike s multicentričnim tumorima.

Tablica 20. Multifokalnost i uspješnost ablacije (skupina 30-50 mCi)

Crosstab[1]

			Uspješnost prve ablacije		
			Nema ablacije	Uspješna	Total
MULTIFOKALNOST	1	Count	8_a	44_b	52
		% MULTIFOKALNOST	15,4%	84,6%	100,0%
	2	Count	10_a	18_b	28
		% MULTIFOKALNOST	35,7%	64,3%	100,0%
Total		Count	18	62	80
		% MULTIFOKALNOST	22,5%	77,5%	100,0%

Each subscript letter denotes a subset of Uspješnost prve ablacije categories whose column proportions do not differ significantly from each other at the ,05 level.

1. SKUPINA = 30-50 mCi

χ^2 test

	Value	df	P	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	4,314[a]	1	,038		
Continuity Correction[b]	3,227	1	,072		
Likelihood Ratio	4,158	1	,041		
Fisher's Exact Test				,051	,038
Linear-by-Linear Association	4,260	1	,039		
N of Valid Cases	80				

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 6,30.

b. Computed only for a 2x2 table

c. SKUPINA = 30-50 mCi

Crosstab[1]

			Uspješnost druge ablacije		
			Nema ablacije	Uspješna	Total
MULTIFOKALNOST	1	Count	1_a	6_a	7
		% MULTIFOKALNOST	14,3%	85,7%	100,0%
	2	Count	2_a	8_a	10
		% MULTIFOKALNOST	20,0%	80,0%	100,0%
Total		Count	3	14	17
		% MULTIFOKALNOST	17,6%	82,4%	100,0%

Each subscript letter denotes a subset of Uspješnost druge ablacije categories whose column proportions do not differ significantly from each other at the ,05 level.

1. SKUPINA = 30-50 mCi

χ^2 test

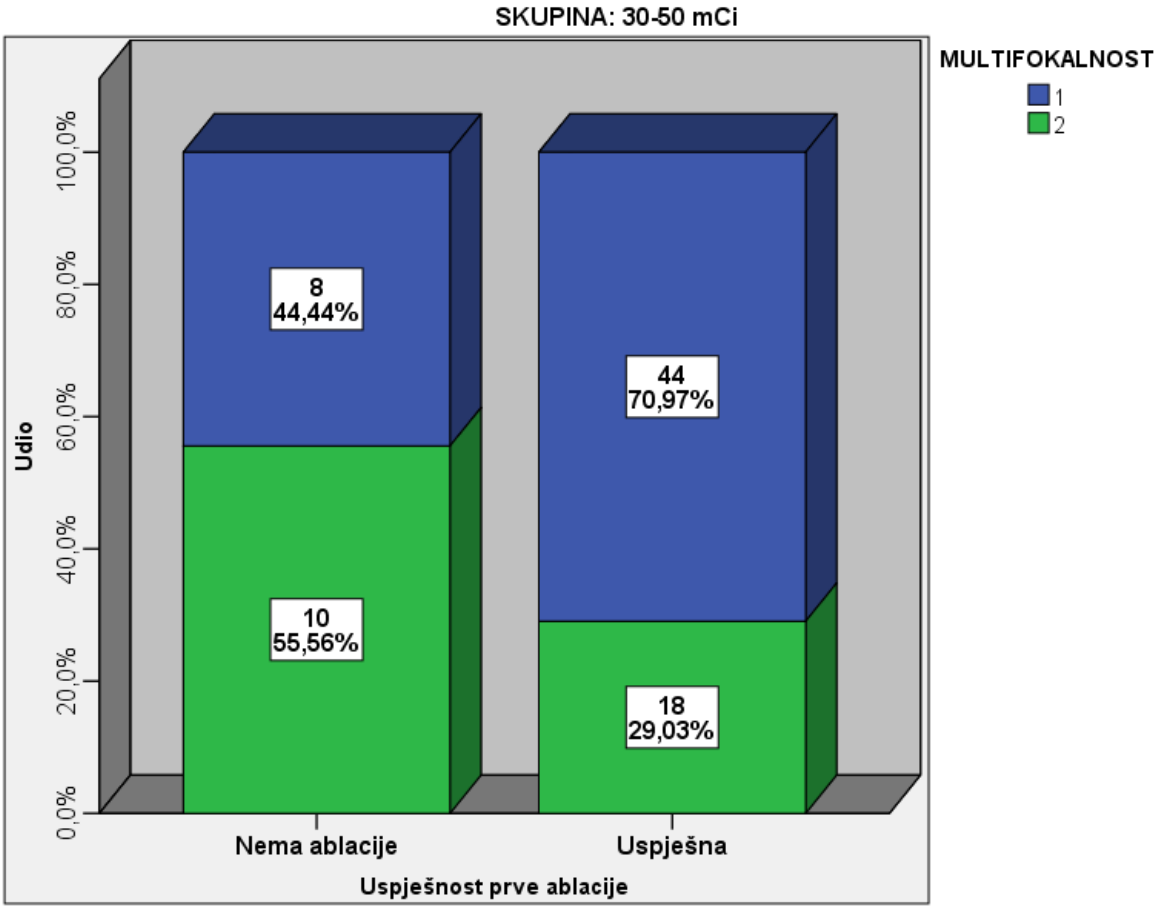
	Value	df	P	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,093[a]	1	,761		
Continuity Correction[b]	,000	1	1,000		
Likelihood Ratio	,094	1	,759		
Fisher's Exact Test				1,000	,640
Linear-by-Linear Association	,087	1	,768		
N of Valid Cases	17				

a. 2 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,24.

b. Computed only for a 2x2 table

c. SKUPINA = 30-50 mCi

Ispitanici koji su imali jedno tumorsko žarište (unifokalni tumori) su imali značajno uspješniju ablaciju nakon prve aplikacije ^{131}I u skupini od 30-50 mCi u odnosu na ispitanike s multifokalnim tumorima (84,6% vs 64,3%), P=0,038 (χ^2 test) što je prikazano na slici 9. Nema razlike u uspjehu ablacije nakon druge aplikacije ^{131}I.



Slika 9. Multifokalnost i uspješnost ablacije nakon 1. aplikacije ^{131}I (skupina 30 - 50mCi) – P=0,038 (1=unifokalni tumori; 2=multifokalni tumori)

Tablica 21. Multifokalnost i uspješnost ablacije (skupina 75 mCi)

Crosstab[1]

			Uspješnost prve ablacije		
			Nema ablacije	Uspješna	Total
MULTIFOKALNOST	1	Count	22_a	70_b	92
		% MULTIFOKALNOST	23,9%	76,1%	100,0%
	2	Count	14_a	15_b	29
		% MULTIFOKALNOST	48,3%	51,7%	100,0%
Total		Count	36	85	121
		% MULTIFOKALNOST	29,8%	70,2%	100,0%

Each subscript letter denotes a subset of Uspješnost prve ablacije categories whose column proportions do not differ significantly from each other at the ,05 level.

1. SKUPINA = 75 mCi

χ^2 test

	Value	df	P	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	6,262[a]	1	,012		
Continuity Correction[b]	5,150	1	,023		
Likelihood Ratio	5,935	1	,015		
Fisher's Exact Test				,019	,013
Linear-by-Linear Association	6,210	1	,013		
N of Valid Cases	121				

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 8,63.

b. Computed only for a 2x2 table

c. SKUPINA = 75 mCi

Crosstab[1]

			Uspješnost druge ablacije		
			Nema ablacije	Uspješna	Total
MULTIFOKALNOST	1	Count	2_a	19_a	21
		% MULTIFOKALNOST	9,5%	90,5%	100,0%
	2	Count	1_a	13_a	14
		% MULTIFOKALNOST	7,1%	92,9%	100,0%
Total		Count	3	32	35
		% MULTIFOKALNOST	8,6%	91,4%	100,0%

Each subscript letter denotes a subset of Uspješnost druge ablacije categories whose column proportions do not differ significantly from each other at the ,05 level.

1. SKUPINA = 75 mCi

χ^2 test

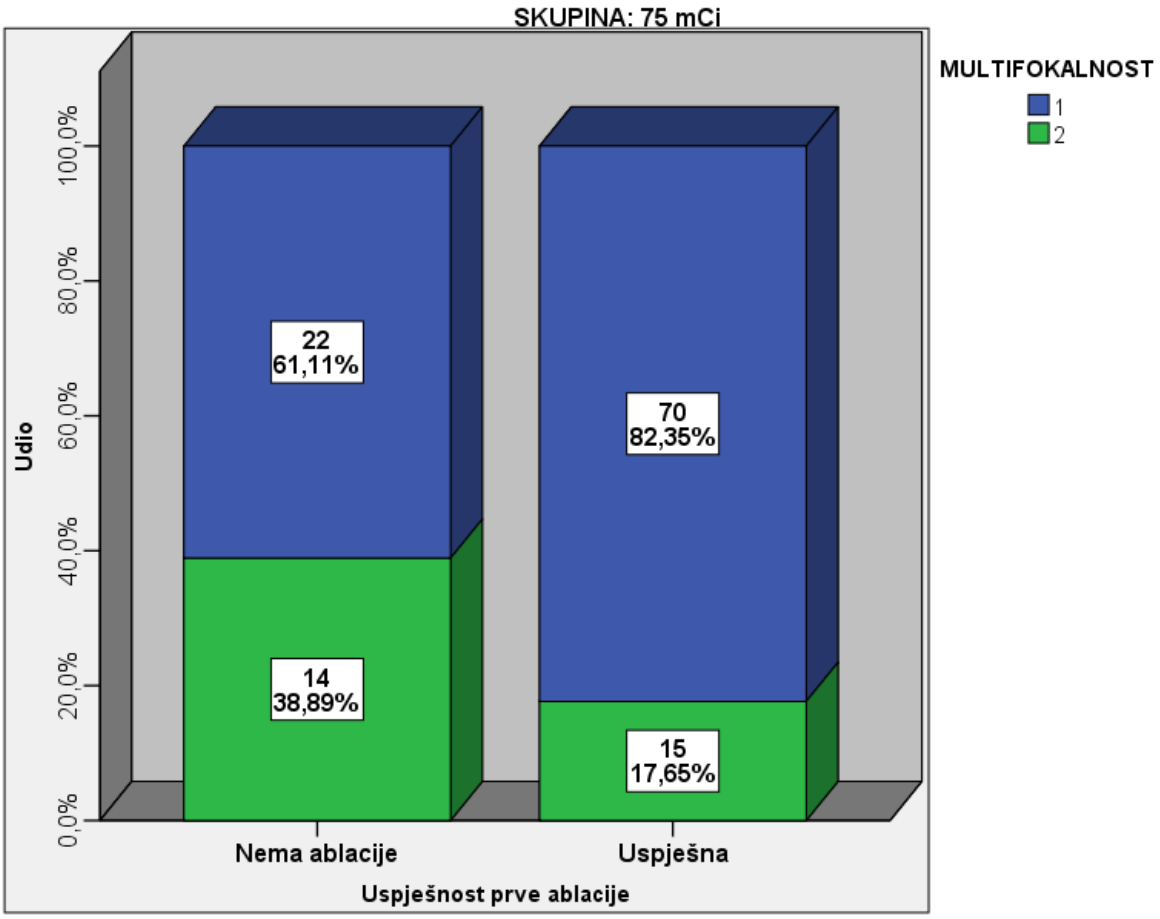
	Value	df	P	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,061[a]	1	,805		
Continuity Correction[b]	,000	1	1,000		
Likelihood Ratio	,062	1	,803		
Fisher's Exact Test				1,000	,652
Linear-by-Linear Association	,059	1	,808		
N of Valid Cases	35				

a. 2 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,20.

b. Computed only for a 2x2 table

c. SKUPINA = 75 mCi

Ispitanici koji su imali jedno tumorsko žarište (unifokalni tumori) su imali značajno uspješniju ablaciju nakon prve aplikacije ^{131}I u skupini od 75 mCi u odnosu na ispitanike s multifokalnim tumorima (76% vs 51%), P=0,012 (χ^2 test). što je prikazano na slici 10. Nema razlike u uspjehu ablacije nakon druge aplikacije ^{131}I.



Slika 10. Multifokalnost i uspješnost ablacije nakon 1. aplikacije ^{131}I (skupina 75 mCi), P=0,012 (1=unifokalni tumori; 2=multifokalni tumori)

Tablica 22. Multifokalnost i uspješnost ablacije (skupina 100 mCi)

Crosstab[1]

			Uspješnost prve ablacije		
			Nema ablacije	Uspješna	Total
MULTIFOKALNOST	1	Count	5_a	42_a	47
		% MULTIFOKALNOST	10,6%	89,4%	100,0%
	2	Count	1_a	10_a	11
		% MULTIFOKALNOST	9,1%	90,9%	100,0%
Total		Count	6	52	58
		% MULTIFOKALNOST	10,3%	89,7%	100,0%

Each subscript letter denotes a subset of Uspješnost prve ablacije categories whose column proportions do not differ significantly from each other at the ,05 level.

1. SKUPINA = 100 mCi

χ^2 test

	Value	df	P	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,023[a]	1	,879		
Continuity Correction[b]	,000	1	1,000		
Likelihood Ratio	,024	1	,878		
Fisher's Exact Test				1,000	,682
Linear-by-Linear Association	,023	1	,880		
N of Valid Cases	58				

a. 2 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,14.

b. Computed only for a 2x2 table

c. SKUPINA = 100 mCi

Crosstab[1]

			Uspješnost druge ablacije		
			Nema ablacije	Uspješna	Total
MULTIFOKALNOST	1	Count	1_a	4_a	5
		% MULTIFOKALNOST	20,0%	80,0%	100,0%
	2	Count	1_a	0_a	1
		% MULTIFOKALNOST	100,0%	,0%	100,0%
Total		Count	2	4	6
		% MULTIFOKALNOST	33,3%	66,7%	100,0%

Each subscript letter denotes a subset of Uspješnost druge ablacije categories whose column proportions do not differ significantly from each other at the ,05 level.

1. SKUPINA = 100 mCi

χ^2 test

	Value	df	P	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	2,400[a]	1	,121		
Continuity Correction[b]	,150	1	,699		
Likelihood Ratio	2,634	1	,105		
Fisher's Exact Test				,333	,333
Linear-by-Linear Association	2,000	1	,157		
N of Valid Cases	6				

a. 4 cells (100,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,33.

b. Computed only for a 2x2 table

c. SKUPINA = 100 mCi

U skupini koja je primila 100mCi nema razlike u uspjehu ablacije nakon prve odnosno druge aplikacije ^{131}I u ispitanika koji su imali jedno tumorsko žarište (unifokalni tumori) u odnosu na ispitanike s multifokalnim tumorima.

5.6. Veličina tumora i uspješnost ablacije

Tablica 23. Veličina tumora i uspješnost ablacije (sve tri skupine)

Uspješnost prve ablacije * Veličina tm (skupine) Crosstabulation

			Veličina tm (skupine)			
			<5 mm	5-10 mm	> 10 mm	Total
Uspješnost prve ablacije	Nema ablacije	Count	5	29	26	60
		% Uspješnost prve ablacije	8,3%	48,3%	43,3%	100,0%
	Uspješna	Count	31	80	87	198
		% Uspješnost prve ablacije	15,7%	40,4%	43,9%	100,0%
Total		Count	36	109	113	258
		% Uspješnost prve ablacije	14,0%	42,2%	43,8%	100,0%

χ^2 test

	Value	df	P
Pearson Chi-Square	2,459[a]	2	,292
Likelihood Ratio	2,653	2	,265
Linear-by-Linear Association	,424	1	,515
N of Valid Cases	258		

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 8,37.

Uspješnost druge ablacije * Veličina tm (skupine) Crosstabulation

			Veličina tm (skupine)			
			<5 mm	5-10 mm	> 10 mm	Total
Uspješnost druge ablacije	Nema ablacije	Count	1	4	3	8
		% Uspješnost druge ablacije	12,5%	50,0%	37,5%	100,0%
	Uspješna	Count	3	23	24	50
		% Uspješnost druge ablacije	6,0%	46,0%	48,0%	100,0%
Total		Count	4	27	27	58
		% Uspješnost druge ablacije	6,9%	46,6%	46,6%	100,0%

χ^2 test

	Value	df	P
Pearson Chi-Square	,610[a]	2	,737
Likelihood Ratio	,550	2	,759
Linear-by-Linear Association	,519	1	,471
N of Valid Cases	58		

a. 4 cells (66,7%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,55.

Nema razlike u veličini tumora u ispitanika koji su imali uspješnu ablaciju nakon prve odnosno druge aplikacije ^{131}I u odnosu na ispitanike koji nisu imali uspješnu ablaciju, kada se zajedno promatraju sve tri skupine ispitanika.

Tablica 24. Veličina tumora i uspješnost ablacije (skupina 30-50 mCi)

Uspješnost prve ablacije * Veličina tm (skupine) Crosstabulation[a]

			Veličina tm (skupine)			
			<5 mm	5-10 mm	> 10 mm	Total
Uspješnost prve ablacije	Nema ablacije	Count	1	10	7	18
		% Uspješnost prve ablacije	10,0%	26,3%	21,9%	22,5%
	Uspješna	Count	9	28	25	62
		% Uspješnost prve ablacije	90,0%	73,7%	78,1%	77,5%
Total		Count	10	38	32	80
		% Uspješnost prve ablacije	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

a. SKUPINA = 30-50 mCi

χ^2 test

	Value	df	P
Pearson Chi-Square	1,221[a]	2	,543
Likelihood Ratio	1,383	2	,501
Linear-by-Linear Association	,174	1	,677
N of Valid Cases	80		

a. 1 cells (16,7%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2,25.

b. SKUPINA = 30-50 mCi

Uspješnost druge ablacije * Veličina tm (skupine) Crosstabulation[a]

			Veličina tm (skupine)			
			<5 mm	5-10 mm	> 10 mm	Total
Uspješnost druge ablacije	Nema ablacije	Count	0	2	1	3
		% Uspješnost druge ablacije	,0%	22,2%	14,3%	17,6%
	Uspješna	Count	1	7	6	14
		% Uspješnost druge ablacije	100,0%	77,8%	85,7%	82,4%
Total		Count	1	9	7	17
		% Uspješnost druge ablacije	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

a. SKUPINA = 30-50 mCi

χ^2 test

	Value	df	P
Pearson Chi-Square	,398[a]	2	,819
Likelihood Ratio	,568	2	,753
Linear-by-Linear Association	,004	1	,951
N of Valid Cases	17		

a. 4 cells (66,7%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,18.

b. SKUPINA = 30-50 mCi

U skupini koja je primila 30-50 mCi nema razlike u veličini tumora u ispitanika koji su imali uspješnu ablaciju nakon prve odnosno druge aplikacije ^{131}I u odnosu na ispitanike koji nisu imali uspješnu ablaciju.

Tablica 25. Veličina tumora i uspješnost ablacije (skupina 75 mCi)

Uspješnost prve ablacije * Veličina tm (skupine) Crosstabulation[a]

			Veličina tm (skupine)			
			<5 mm	5-10 mm	> 10 mm	Total
Uspješnost prve ablacije	Nema ablacije	Count	3	17	16	36
		% Uspješnost prve ablacije	14,3%	32,7%	34,0%	30,0%
	Uspješna	Count	18	35	31	84
		% Uspješnost prve ablacije	85,7%	67,3%	66,0%	70,0%
Total		Count	21	52	37	120
		% Uspješnost prve ablacije	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

a. SKUPINA = 75 mCi

χ^2 test

	Value	df	P
Pearson Chi-Square	3,015[a]	2	,222
Likelihood Ratio	3,373	2	,185
Linear-by-Linear Association	2,047	1	,152
N of Valid Cases	120		

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 6,30.

b. SKUPINA = 75 mCi

Uspješnost druge ablacije * Veličina tm (skupine) Crosstabulation[a]

			Veličina tm (skupine)			
			<5 mm	5-10 mm	> 10 mm	Total
Uspješnost druge ablacije	Nema ablacije	Count	0	1	2	3
		% Uspješnost druge ablacije	,0%	6,3%	11,8%	8,6%
	Uspješna	Count	2	15	15	32
		% Uspješnost druge ablacije	100,0%	93,8%	88,2%	91,4%
Total		Count	2	16	17	35
		% Uspješnost druge ablacije	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

a. SKUPINA = 75 mCi

χ^2 test

	Value	df	P
Pearson Chi-Square	,519[a]	2	,772
Likelihood Ratio	,679	2	,712
Linear-by-Linear Association	,503	1	,478
N of Valid Cases	35		

a. 4 cells (66,7%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,17.

b. SKUPINA = 75 mCi

U skupini koja je primila 75 mCi nema razlike u veličini tumora u ispitanika koji su imali uspješnu ablaciju nakon prve odnosno druge aplikacije ^{131}I u odnosu na ispitanike koji nisu imali uspješnu ablaciju.

Tablica 26. Veličina tumora i uspješnost ablacije (skupina 100 mCi)

Uspješnost prve ablacije * Veličina tm (skupine) Crosstabulation[a]

			Veličina tm (skupine)			
			<5 mm	5-10 mm	> 10 mm	Total
Uspješnost prve ablacije	Nema ablacije	Count	1	2	3	6
		% Uspješnost prve ablacije	20,0%	10,5%	8,8%	10,3%
	Uspješna	Count	4	17	31	52
		% Uspješnost prve ablacije	80,0%	89,5%	91,2%	89,7%
Total		Count	5	19	34	58
		% Uspješnost prve ablacije	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

a. SKUPINA = 100 mCi

χ^2 test

	Value	df	P
Pearson Chi-Square	,588[a]	2	,745
Likelihood Ratio	,496	2	,780
Linear-by-Linear Association	,432	1	,511
N of Valid Cases	58		

a. 4 cells (66,7%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,52.

b. SKUPINA = 100 mCi

Uspješnost druge ablacije * Veličina tm (skupine) Crosstabulation[a]

			Veličina tm (skupine)			
			<5 mm	5-10 mm	> 10 mm	Total
Uspješnost druge ablacije	Nema ablacije	Count	1	1	0	2
		% Uspješnost druge ablacije	100,0%	50,0%	,0%	33,3%
	Uspješna	Count	0	1	3	4
		% Uspješnost druge ablacije	,0%	50,0%	100,0%	66,7%
Total		Count	1	2	3	6
		% Uspješnost druge ablacije	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

a. SKUPINA = 100 mCi

χ^2 test

	Value	df	P
Pearson Chi-Square	3,750[a]	2	,153
Likelihood Ratio	4,866	2	,088
Linear-by-Linear Association	3,125	1	,077
N of Valid Cases	6		

a. 6 cells (100,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,33.

b. SKUPINA = 100 mCi

U skupini koja je primila 100 mCi nema razlike u veličini tumora u ispitanika koji su imali uspješnu ablaciju nakon prve odnosno druge aplikacije ^{131}I u odnosu na ispitanike koji nisu imali uspješnu ablaciju.

5.7. Visina tireoglobulina i uspješnost ablacije

Tablica 27. Visina Tg i uspješnost ablacije (sve tri skupine)

Uspješnost prve ablacije * Tg skupine 1 Crosstabulation

			Tg skupine 1			
			Nemjerljiv	Negativan (<=2)	Pozitivan (>2)	Total
Uspješnost prve ablacije	Nema ablacije	Count	6	14	24	44
		% Uspješnost prve ablacije	13,6%	31,8%	54,5%	100,0%
	Uspješna	Count	17	45	101	163
		% Uspješnost prve ablacije	10,4%	27,6%	62,0%	100,0%
Total		Count	23	59	125	207
		% Uspješnost prve ablacije	11,1%	28,5%	60,4%	100,0%

χ^2 test

	Value	df	P
Pearson Chi-Square	,852[a]	2	,653
Likelihood Ratio	,838	2	,658
Linear-by-Linear Association	,824	1	,364
N of Valid Cases	207		

a. 1 cells (16,7%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 4,89.

Uspješnost druge ablacije * Tg skupine 2 Crosstabulation

			Tg skupine 2			
			Nemjerljiv	Negativan (<=2)	Pozitivan (>2)	Total
Uspješnost druge ablacije	Nema ablacije	Count	0	1	6	7
		% Uspješnost druge ablacije	,0%	14,3%	85,7%	100,0%
	Uspješna	Count	17	19	8	44
		% Uspješnost druge ablacije	38,6%	43,2%	18,2%	100,0%
Total		Count	17	20	14	51
		% Uspješnost druge ablacije	33,3%	39,2%	27,5%	100,0%

χ^2 test

	Value	df	P
Pearson Chi-Square	14,024[a]	2	,001
Likelihood Ratio	13,733	2	,001
Linear-by-Linear Association	11,042	1	,001
N of Valid Cases	51		

a. 3 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,92.

Nema razlike u visini Tg-a u ispitanika koji su imali uspješnu ablaciju nakon prve aplikacije ^{131}I u odnosu na ispitanike koji nisu imali uspješnu ablaciju, kada se zajedno promatraju sve tri skupine ispitanika. Međutim značajno uspješniju ablaciju nakon 2. aplikacije ^{131}I su imali bolesnici kod kojih je Tg bio negativan $P<0,001$ (χ^2 test).

Tablica 28. Visina Tg i uspješnost ablacije (skupina 30-50mCi)

Uspješnost prve ablacije * Tg skupine 1 Crosstabulation

			Tg skupine 1			
			Nemjerljiv	Negativan (<=2)	Pozitivan (>2)	Total
Uspješnost prve ablacije	Nema ablacije	Count	1	4	6	11
		% Uspješnost prve ablacije	9,1%	36,4%	54,5%	100,0%
	Uspješna	Count	6	15	26	47
		% Uspješnost prve ablacije	12,8%	31,9%	55,3%	100,0%
Total		Count	7	19	32	58
		% Uspješnost prve ablacije	12,1%	32,8%	55,2%	100,0%

χ^2 test

	Value	df	P
Pearson Chi-Square	,155[a]	2	,926
Likelihood Ratio	,160	2	,923
Linear-by-Linear Association	,015	1	,902
N of Valid Cases	58		

a. 2 cells (33,3%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,33.

b.SKUPINA=30-50 mCi

Uspješnost druge ablacije * Tg skupine 1 Crosstabulation

			Tg skupine 2			
			Nemjerljiv	Negativan (<=2)	Pozitivan (>2)	Total
Uspješnost druge ablacije	Nema ablacije	Count	0	1	0	1
		% Uspješnost druge ablacije	,0%	100,0%	,0%	100,0%
	Uspješna	Count	1	3	6	10
		% Uspješnost druge ablacije	10,0%	30,0%	60,0%	100,0%
Total		Count	1	4	6	11
		% Uspješnost druge ablacije	9,1%	36,4%	54,5%	100,0%

χ^2 test

	Value	df	P
Pearson Chi-Square	1,925[a]	2	,382
Likelihood Ratio	2,203	2	,332
Linear-by-Linear Association	,481	1	,488
N of Valid Cases	11		

a. 5 cells (83,3%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,09.

b. SKUPINA = 30-50 mCi

U skupini koja je primila 30-50 mCi nema razlike u visini Tg-a u ispitanika koji su imali uspješnu ablaciju nakon prve odnosno druge aplikacije ^{131}I u odnosu na ispitanike koji nisu imali uspješnu ablaciju.

Tablica 29. Visina Tg i uspješnost ablacije (skupina 75 mCi)

Uspješnost prve ablacije * Tg skupine 1 Crosstabulation

			Tg skupine 1			
			Nemjerljiv	Negativan (<=2)	Pozitivan (>2)	Total
Uspješnost prve ablacije	Nema ablacije	Count	5	10	15	30
		% Uspješnost prve ablacije	16,7%	33,3%	50,0%	100,0%
	Uspješna	Count	7	23	39	69
		% Uspješnost prve ablacije	10,1%	33,3%	56,5%	100,0%
Total		Count	12	33	54	99
		% Uspješnost prve ablacije	12,1%	33,3%	54,5%	100,0%

χ^2 test

	Value	df	P
Pearson Chi-Square	,897[a]	2	,639
Likelihood Ratio	,859	2	,651
Linear-by-Linear Association	,724	1	,395
N of Valid Cases	99		

a. 1 cells (16,7%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3,64.

b. SKUPINA = 75 mCi

Uspješnost druge ablacije * Tg skupine 1 Crosstabulation

			Tg skupine 2			
			Nemjerljiv	Negativan (<=2)	Pozitivan (>2)	Total
Uspješnost druge ablacije	Nema ablacije	Count	0	1	2	3
		% Uspješnost druge ablacije	,0%	33,3%	66,7%	100,0%
	Uspješna	Count	5	8	12	25
		% Uspješnost druge ablacije	20,0%	32,0%	48,0%	100,0%
Total		Count	5	9	14	28
		% Uspješnost druge ablacije	17,9%	32,1%	50,0%	100,0%

χ^2 test

	Value	df	P
Pearson Chi-Square	,788[a]	2	,674
Likelihood Ratio	1,306	2	,521
Linear-by-Linear Association	,671	1	,413
N of Valid Cases	28		

a. 4 cells (66,7%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,54.

b. SKUPINA = 75 mCi

U skupini koja je primila 75 mCi nema razlike u visini Tg-a u ispitanika koji su imali uspješnu ablaciju nakon prve odnosno druge aplikacije ^{131}I u odnosu na ispitanike koji nisu imali uspješnu ablaciju.

Tablica 30. Visina Tg i uspješnost ablacije (skupina 100 mCi)

Uspješnost prve ablacije * Tg skupine 1 Crosstabulation

			Tg skupine 1			
			Nemjerljiv	Negativan (<=2)	Pozitivan (>2)	Total
Uspješnost prve ablacije	Nema ablacije	Count	0	0	3	3
		% Uspješnost prve ablacije	,0%	,0%	100,0%	100,0%
	Uspješna	Count	4	7	36	47
		% Uspješnost prve ablacije	8,5%	14,9%	76,6%	100,0%
Total		Count	4	7	39	50
		% Uspješnost prve ablacije	8,0%	14,0%	78,0%	100,0%

χ^2 test

	Value	df	P
Pearson Chi-Square	,900[a]	2	,638
Likelihood Ratio	1,544	2	,462
Linear-by-Linear Association	,761	1	,383
N of Valid Cases	50		

a. 4 cells (66,7%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,24.

b. SKUPINA = 100 mCi

Uspješnost druge ablacije * Tg skupine 1 Crosstabulation

			Tg skupine 1	
			Pozitivan (>2)	Total
Uspješnost druge ablacije	Nema ablacije	Count	2	2
		% Uspješnost druge ablacije	100,0%	100,0%
	Uspješna	Count	1	1
		% Uspješnost druge ablacije	100,0%	100,0%
Total		Count	3	3
		% Uspješnost druge ablacije	100,0%	100,0%

χ^2 test

	Value
Pearson Chi-Square	.[a]
N of Valid Cases	3

a. No statistics are computed because Tg skupine 1 is a constant.

b. SKUPINA = 100 mCi

U skupini koja je primila 100 mCi nema razlike u visini Tg-a u ispitanika koji su imali uspješnu ablaciju nakon prve aplikacije ^{131}I u odnosu na ispitanike koji nisu imali uspješnu ablaciju. Svi bolesnici u skupini od 100 mCi u drugoj ablaciji su imali Tg > 2 tako da usporedba između skupina nije bila moguća.

6. RASPRAVA

Radioaktivni jod se koristi već dugi niz godina u postoperacijskom liječenju bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače. Korist radiojodne terapije je potvrđena u visokorizične skupine bolesnika (193-194). U skupini bolesnika vrlo niskog rizika postoperacijska primjena ^{131}I se ne preporučuje zbog odličnog ishoda bolesti i bez primjene tog terapijskog oblika liječenja (178). Međutim indikacije za primjenu radiojodne terapije u nisko rizične skupine bolesnika tema su prijepora te mnogobrojnih rasprava. Osim pitanja ispravne indikacije za primjenu ^{131}I postavlja se pitanje veličine terapijske aktivnosti potrebne za učinkovitu ablaciju ostatnog tkiva štitnjače (174-175, 177). U prethodnih nekoliko godina objavljene su i obnovljene smjernice mnogih međunarodnih i nacionalnih liječničkih društava koje se odnose na postoperacijsku primjenu ^{131}I. U navedenim smjernicama se navode različite indikacije za postoperacijsku primjenu radioaktivnog joda, odnosno potrebne aktivnosti za učinkovitu ablaciju ostatnog tkiva štitnjače (59, 63-64, 118, 129). Nije rijetkost da se u različitim verzijama smjernica pojedinih društava navode drugačije preporuke (59).

Navedene preporuke se temelje na različitim razinama dokaza, a kod nedostatka dokaza jačeg stupnja, preporuke se temelje na mišljenju stručnjaka (najmanja razina dokaza), odnosno zaključcima retrospektivnih studija. Meta analizom od Hackshawa i sur. (183), u kojoj su objedinjene retrospektivne studije nije utvrđen jednoznačan zaključak kojim aktivnostima ^{131}I treba dati prednost pri ablaciji. U svjetlu prethodnih činjenica znanstveni doprinos istraživanja učinka ablacije različitim aktivnostima se očituje u preciznijem određivanju indikacija za postoperacijsku primjenu ^{131}I odnosno u određivanju odgovarajuće aktivnosti u bolesnika s diferenciranim karcinom štitnjače.

Aktivnosti koje se koriste u kliničkoj praksi za ablaciju ostatnog tkiva štitnjače se kreću u rasponu od 30 mCi do 100 mCi. Često se postavlja pitanje koji su čimbenici putem kojih se određuje odgovarajuća ablacijska aktivnost u pojedinih bolesnika. U donošenju odluke o veličini terapijske aktivnosti, osim medicinskih (osobine bolesnika, patološke osobine tumora, vrsta operativnog liječenja), često su u podlozi i ne-medicinski čimbenici. Vjerojatno najznačajniji ne-medicinski čimbenik pri određivanju ablacijske aktivnosti su regulative odnosno propisi pojedinih zemalja, kojima je regulirano područje rada u zoni ionizirajučeg zračenja, a u kojima se navodi minimalna radioaktivnost pri kojoj je dopušten otpust bolesnika iz bolnice (260). Troškovi

liječenja svakako nisu zanemarivi čimbenik prilikom donošenja odluke o visini potrebne aktivnosti, jer su troškovi ablacije s 100 mCi, ne računajući troškove bolničkog liječenja, otprilike tri puta viši od troškova terapije s 30 mCi. Bolesnici koji se liječe niskim terapijskim aktivnostima se često mogu liječiti na „outpatient“ bazi te je time omogućen kraći boravak u bolnici. S obzirom na navedeno u kliničkoj praksi je česta upotreba ablacijskih aktivnosti u donjem terapijskom rasponu. Dakle, prednosti primjene niskih aktivnosti su niži troškovi liječenja, kraći boravak u bolnici, smanjena izloženost osoblja te manja izloženost tkiva izvan štitnjače. U Klinici su aplicirane, ovisno o kliničkoj indikaciji, ablacijske aktivnosti ^{131}I u rasponu od 30 -100 mCi.

S druge strane prednost primjene visokih aktivnosti je učinkovitija ablacija, međutim niti u jednoj studiji nije zabilježena uspješnost ablacije od 100%, odnosno u određenih bolesnika ni višestrukim aplikacijama ^{131}I nije moguće postići potpunu ablaciju ostatnog tkiva štitnjače. Nedostatak primjene visokih aktivnosti je veći rizik za razvoj nuspojava, koji je više izražen kod višestrukih aplikacija u visokorizične skupine bolesnika, tako da se da je rizik jedne, odnosno dvije ablacijske aktivnosti na nastanak kasnih nuspojava vjerojatno zanemariv.

Važno je odrediti kojoj skupini bolesnika je potrebno radi nedovoljno efikasne ablacije aplicirati višu aktivnost ^{131}I. Također je nužno racionalnim pristupom izbjeći aplikaciju nepotrebno visokih aktivnosti ^{131}I u bolesnika kod kojih to nije potrebno radi ostvarenja pozitivnog financijskog učinka, odnosno smanjenja izloženosti osoblja radioaktivnom zračenju. U određivanju aktivnosti ^{131}I potrebne za ablaciju se u kliničkoj praksi koriste tri pristupa (160-162). U Klinici se koristi empirijski pristup za određivanje optimalne aktivnosti radioaktivnog joda, koji se temelji na kliničkim parametrima: postoperacijskoj vrijednosti Tg-a, ultrazvuku prednje vratne regije te u određenih bolesnika postoperacijskoj scintigrafiji cijelog tijela.

Određeni autori procjenjuju uspješnost ablacije putem kontrolne scintigrafije cijelog tijela te je kontrolna scintigrafija cijelog tijela s ^{131}I u istraživanju navedena kao glavni kriterij procjene uspješnosti radiojodne ablacije. Povišene vrijednosti Tg-a se mogu registrirati do godinu dana nakon operativnog zahvata (243), 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, korišteni kao pomoćni kriteriji procjene uspješnosti radiojodne ablacije. Za povišene vrijednost tumorskog

biljega Tg-a pri endogenoj stimulaciji TSH su određene vrijednosti > 2 ng/mL, dok su vrijednosti ≤ 2 ng/mL, označene kao negativne. Nemjerljive vrijednosti Tg označavaju da raspoloživim metodama Tg nije moguće detektirati u serumu, odnosno da je vrijednost Tg-a toliko niska da je nemjerljiva. Zbog poznate činjenice o nepouzdanosti Tg nalaza kod pozitivnog titra antitireoglobulinskih protutijela, kod bolesnika s pozitivnim TgA nije izvršena analiza tumorskog biljega Tg-a.

U pripremi bolesnika je korišteno povlačenje hormona štitnjače, dok rhTSH nije korišten u istraživanju. Uvođenjem rHTSH u pripremi bolesnika za ablaciju, otvoreno je novo poglavlje u liječenju bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače. Potrebno je više kliničkog iskustva te razdoblja primjene rHTSH u kliničkoj praksi, osobito pri primjeni nižih ablacijskih aktivnosti. Pitanja postoperacijskog praćenja su uvođenjem rhTSH postala složenija te su u tom području također potrebna dodatna istraživanja.

Prema strogo definiranim kriterijima uključenja te isključenja, bolesnici u promatranim skupinama predstavljaju odabranu skupinu ispitanika s ograničenom bolesti, bez širenja na okolne strukture (T1-T3), odnosno bez registrirane regionalne (N=0) te udaljene diseminacije bolesti (M=0). Takvim odabirom bolesnika u istaživanju je postignuta homogenost uzorka, a skupine ispitanika su standardizirane prema dobi i spolu. U svih bolesnika je učinjena totalna tireoidektomija nakon koje je provedena postoperacijska radiojodna ablacija čime je omogućeno olakšano postoperacijsko praćenje. U istraživanju je uspoređena uspješnost ablacije nakon 1. i 2. aplikacije ^{131}I niskim, intermedijarnim, odnosno visokim ablacijskim aktivnostima ^{131}I te povezanost ablacije s čimbenicima kao što su dob, spol, T kategorija tumora, multifokalnost i multicentričnost tumora, veličina tumora, te visina Tg-a. Nastojalo se utvrditi postoji li povezanost navedenih čimbenika s uspješnosti radiojodne ablacije, odnosno utvrditi jačinu takve povezanosti, ako ona postoji.

Dobiveni rezultati su pokazali kako je uspješnost ablacije ostatnog tkiva štitnjače s svim apliciranim aktivnostima zadovoljavajuća te je sukladna podacima o stopama uspješnosti ablacije objavljenim u ranije navedenim publiciranim istraživanjima. Ablacija s visokim aktivnostima ^{131}I (100 mCi) je značajno uspješnija nakon 1. aplikacije ^{131}I od primjene nižih aktivnosti (30 – 50 mCi i 75 mCi), međutim nema značajne razlike u uspješnosti ablacije nakon 1. aplikacije ^{131}I između niskih (30 – 50 mCi) te intermedijarnih aktivnosti (75 mCi).

U velikog broja bolesnika primjenom niskih aktivnosti postignuta je zadovoljavajuća ablacija. U određenih bolesnika opravdana je primjena visokih akitvnosti ^{131}I (100 mCi). Primjena intermedijarnih aktivnosti (75 mCi) nema opravdanje, jer nema značajne razlike u uspješnosti ablacije u odnosu na primjenu niskih aktivnosti (30-50 mCi). Kada bi sve bolesnike koji su primili 75 mCi razvrstali u skupine od 30-50 mCi i 100 mCi, troškovi liječenja bolesnika bi se značajno smanjili jer bi veći dio bolesnika primio niske, a manji dio visoke aktivnosti ^{131}I. Dobiveni rezultati su u skladu s ETA smjernicama (129), u kojima se savjetuje primjena ili 30 mCi ili 100 mCi ^{131}I za ablaciju ostatnog tkiva štitnjače. Stoga, aplikacija visokih ablacijskih aktivnosti, iako se u kliničkoj praksi sve rjeđe provodi, još uvijek zauzima svoje mjesto u postoperacijskom liječenju određenih bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače

Dob je u određenim klasifikacijama navedena kao parametar za procjenu prognoze bolesti te se postavlja pitanje važnosti dobi kao čimbenika procjene uspješnosti ablacije. Nije utvrđena povezanost dobi i uspješnosti ablacije u istraživanim skupinama, osim nakon 1. aplikacije ^{131}I u skupini od 75 mCi, gdje su uspješniju ablaciju imali stariji bolesnici. S obzirom na navedeno dob bi mogla biti faktor procjene uspješnosti radiojodne ablacije u određene skupine bolesnika. Nema razlike u uspješnosti ablacije između muških i ženskih ispitanika nakon 1. odnosno 2. aplikacije ^{131}I niti u jednoj istraživanoj skupini te spol vrlo vjerojatno nije čimbenik s kojim bi se mogla predvidjeti uspješnost radiojodne ablacije. Kao i kod spola, nije utvrđena povezanost T kategorije, odnosno veličine tumora i uspješnosti ablacije nakon 1. odnosno 2. aplikacije ^{131}I niti u jednoj skupini ispitanika te navedeni parametri također nisu značajni u procjeni uspjeha radiojodne ablacije.

Multicentričnost je pojam koji označava pojavu karcinoma štitnjače u oba režnja štitnjače. Ispitanici koji su imali bolest ograničenu na jedan režanj štitnjače su imali značajno uspješniju ablaciju nakon prve aplikacije ^{131}I u skupini od 75 mCi u odnosu na ispitanike s multicentričnim tumorima. U ostale dvije skupine nije utvrđena razlika u uspjehu ablacije nakon prve odnosno druge aplikacije ^{131}I u ispitanika kod kojih je utvrđena bolest ograničena na jedan režanj štitnjače u odnosu na ispitanike s multicentričnim tumorima. Multicentričnost bi mogla biti faktor procjene uspješnosti radiojodne ablacije u određene skupine bolesnika.

Pojam multifokalnosti označava više od jednog žarišta tumora u tkivu štitnjače. Kod bolesnika s jednim tumorskim žarištem (unifokalni tumori) je utvrđena značajno uspješnija

ablacija nakon prve aplikacije ^{131}I u skupini od 30 - 50 mCi te u skupini od 75 mCi u odnosu na ispitanike s multifokalnim tumorima. U skupini koja je primila 100 mCi nije zabilježena razlika u uspjehu ablacije nakon prve odnosno druge aplikacije ^{131}I u ispitanika s jednim tumorskim žarištem (unifokalni tumori) u odnosu na ispitanike s multifokalnim tumorima. Prema navedenim rezultatima čini se kako je multifokalnost značajan čimbenik koji predviđa uspješnost radiojodne ablacije. U bolesnika s multifokalnom bolesti je potrebno primijeniti visoke terapijske aktivnosti ^{131}I (100 mCi). U multifokalnih tumora manjih od 1 cm bi možda ipak trebalo primijeniti ^{131}I radi ablacije ostatnog tkiva štitnjače, usprkos ATA smjernicama (64), u kojima se navodi kako u bolesnika s multifokalnim tumorima kod kojih su sva žarišta tumora $\leq$ 1 cm u odsutnosti obilježja visokog rizika, radiojodna ablacija nije potrebna.

Uspješnost ablacije nije povezana s visinom Tg-a, osim nakon 2. aplikacije ^{131}I kada se zajedno analiziraju sve tri skupine, gdje je značajno uspješnija ablacija utvrđena u bolesnika kod kojih je Tg bio negativan. U analizi visine Tg-a po pojednim skupinama ispitanika, navedena razlika više nije značajna te se stoga se može zaključiti kako visina Tg-a nema veliki značaj u predviđanju uspješnosti radiojodne ablacije.

Potvrđena je hipoteza istraživanja, uz napomenu kako treba odrediti ablacijsku aktivnost za svakog pojedinog bolesnika, jer individualizacijom ablacijske aktivnosti se može postići optimalan uspjeh liječenja, uz prihvatljive troškove i rizike za bolesnika i osoblje. Na temelju dobivenih rezultata, u većine bolesnika opravdana je primjena niskih aktivnosti ^{131}I (30 - 50 mCi), osobito u bolesnika s jednim žarištem tumora. U bolesnika s multifokalnom bolesti opravdana je primjena visokih akitvnosti^{131}I (100 mCi). Primjena intermedijarnih aktivnosti (75 mCi) nema opravdanje, jer nema značajne razlike u uspješnosti ablacije u odnosu na primjenu niskih aktivnosti (30 - 50 mCi). Ovim istraživanjem dobivene su vrijedne informacije koje će pomoći u donošenju optimalne strategije za primjenu odgovarajuće aktivnosti u pojedinim grupama bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače.

7. ZAKLJUČCI

1. Uspješnost ablacije ostatnog tkiva štitnjače je s svim primijenjenim aktivnostima zadovoljavajuća te je sukladna podacima o stopama uspješnosti ablacije objavljenim u ranije navedenim publiciranim istraživanjima. Ablacija s visokim aktivnostima ^{131}I (100 mCi) je značajno uspješnija nakon 1. aplikacije ^{131}I od primjene nižih aktivnosti (30 - 50mCi i 75 mCi). Nema značajne razlike u uspješnosti ablacije nakon 1. aplikacije ^{131}I između niskih (30 - 50 mCi) te intermedijarnih aktivnosti (75 mCi).

2. Nije utvrđena povezanost dobi i uspješnosti ablacije u istraživanim skupinama, osim nakon 1. aplikacije ^{131}I u skupini od 75 mCi, gdje su uspješniju ablaciju imali stariji bolesnici. Dob bi mogao biti čimbenik koji predviđa uspješnost radiojodne ablacije u skupini od 75 mCi.

3. Nije utvrđena povezanost spola i uspješnosti ablacije nakon 1. odnosno 2. aplikacije ^{131}I niti u jednoj skupini ispitanika. Spol nije značajan čimbenik koji predviđa uspješnost radiojodne ablacije.

4. Nije utvrđena povezanost T kategorije i uspješnosti ablacije nakon 1. odnosno 2. aplikacije ^{131}I niti u jednoj skupini ispitanika. T kategorija nije značajan čimbenik koji predviđa uspješnost radiojodne ablacije.

5. Ispitanici koji su imali tumorsko žarište ograničeno na jedan režanj štitnjače su imali značajno uspješniju ablaciju nakon prve aplikacije ^{131}I u skupini od 75 mCi u odnosu na ispitanike s multicentričnim tumorima. U ostale dvije skupine nema razlike u uspjehu ablacije nakon prve odnosno druge aplikacije ^{131}I u ispitanika koji su imali tumorsko žarište ograničeno na jedan režanj štitnjače u odnosu na ispitanike s multicentričnim tumorima.

6. Ispitanici koji su imali jedno tumorsko žarište (unifokalni tumori) su imali značajno uspješniju ablaciju nakon prve aplikacije ^{131}I u skupini od 30 - 50 mCi te u skupini od 75 mCi u odnosu na ispitanike s multifokalnim tumorima. U skupini koja je primila 100 mCi nema razlike u uspjehu ablacije nakon prve odnosno druge aplikacije ^{131}I u ispitanika koji su imali jedno tumorsko žarište (unifokalni tumori) u odnosu na ispitanike s multifokalnim tumorima. Multifokalnost je značajan čimbenik koji predviđa uspješnost radiojodne ablacije.U bolesnika s multifokalnom bolesti potrebno je primijeniti visoke terapijske aktivnosti ^{131}I (100 mCi).

7. Nije utvrđena povezanost veličine tumora i uspješnosti ablacije nakon 1. odnosno 2. aplikacije^{131}I niti u jednoj skupini ispitanika. Veličina tumora nije značajan čimbenik koji predviđa uspješnost radiojodne ablacije.

8. Nije utvrđena povezanost visine Tg-a i uspješnosti ablacije u istraživanim skupinama, osim nakon 2. aplikacije ^{131}I kada se zajedno analiziraju sve tri skupine, gdje je značajno uspješnija ablacija utvrđena u bolesnika kod kojih je Tg bio negativan. U analizi visine Tg-a po pojedinim skupinama ispitanika, navedena razlika više nije statistički značajna. Visina Tg-a vjerojatno nije značajan čimbenik koji predviđa uspješnost radiojodne ablacije.

9. Jedna ablacijska aktivnost nije optimalna za sve bolesnike. Na temelju dobivenih rezultata, u većine bolesnika opravdana je primjena niskih aktivnosti ^{131}I (30 - 50mCi), osobito u bolesnika s jednim žarištem tumora. U bolesnika s multifokalnom bolesti opravdana je primjena visokih aktivnosti ^{131}I (100 mCi). Primjena intermedijarnih aktivnosti (75 mCi) nema opravdanje, jer nema značajne razlike u uspješnosti ablacije u odnosu na primjenu niskih aktivnosti.

8. SAŽETAK

Diferencirani karcinomi štitnjače čine oko 85-95 % svih karcinoma štitnjače, a u velikog broja bolesnika se postavlja indikacija za postoperacijsko provođenje ablacije različitim terapijskim aktivnostima ^{131}I. Istraživanjem je obuhvaćena konsekutivna serija od 259 bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače u kojih je učinjena totalna tireoidektomija te provedena ablacija s različitim aktivnostima ^{131}I u šestogodišnjem razdoblju između 2004. i 2009. godine. U ispitivanih bolesnika bolest je bila ograničena na ležište štitnjače, a učinjenim dijagnostičkim pretragama nisu utvrđene regionalne odnosno udaljene metastaze u vrijeme prezentacije bolesti. Distribucija vrijednosti pojedinih varijabli utvrđena je Kolmogorovljev - Smirnov testom te su za utvrđivanje razlika u vrijednostima varijabli između pojedinih ispitivanih skupina korišteni nezavisni t-test te χ^2 test. Uspješnost ablacije ostatnog tkiva štitnjače je s svim primijenjenim aktivnostima zadovoljavajuća. Ablacija s visokim aktivnostima ^{131}I [3700 MBq (100 mCi)] je značajno uspješnija nakon prve aplikacije ^{131}I od primjene nižih aktivnosti [1110 – 1850 MBq (30 - 50mCi) i 2775 MBq (75 mCi)]. Nema značajne razlike u uspješnosti ablacije nakon prve aplikacije ^{131}I između niskih [1110 – 1850 MBq (30 - 50mCi)] te intermedijarnih aktivnosti [2775 MBq (75 mCi)]. Ispitanici koji su imali jedno tumorsko žarište (unifokalni tumori) su imali značajno uspješniju ablaciju nakon prve aplikacije ^{131}I u skupini od [1110 – 1850 MBq (30 - 50mCi)] te u skupini od [2775 MBq (75 mCi)] u odnosu na ispitanike s multifokalnim tumorima. Ispitanici s tumorskim žarištem ograničenim na jedan režanj štitnjače su imali značajno uspješniju ablaciju nakon prve aplikacije ^{131}I u skupini od [2775 MBq (75 mCi)] u odnosu na ispitanike s multicentričnim tumorima. U većine bolesnika opravdana je primjena niskih aktivnosti ^{131}I, osobito u bolesnika s jednim žarištem tumora, a u bolesnika s multifokalnom bolesti opravdana je primjena visokih aktivnosti ^{131}I. Primjena intermedijarnih aktivnosti nema opravdanje, jer nema značajne razlike u uspješnosti ablacije u odnosu na primjenu niskih aktivnosti.

9. SUMMARY

Differentiated thyroid carcinoma accounts for about 85-95% of all cancers of the thyroid gland and the postoperative thyroid remnant ablation, which is performed by a wide variety of therapeutic activities ^{131}I, is indicated in numerous patients. During the time period from 2004 to 2009, the research on a consecutive series of 259 patients with differentiated thyroid cancer was conducted. These patients underwent thyroid remnant ablation by different ablation activities of ^{131}I, after total thyroidectomy had been preformed. In these cases the disease was confined to the thyroid bed, and no regional or distant metastases were confirmed by diagnostic tests during the course of the disease. The Kolmogorov - Smirnov test was used to show the distribution of values of certain variables, and in order of determining the differences in values of variables between the certain groups, the T-test and χ^2 test were used. The ablation of residual thyroid tissue, in accordance with the applied activities, was evaluated as satisfactory. After the first application of ^{131}I, the thyroid remnant ablation was significantly more effective in patients where high activities were applied ^{131}I [3700 MBq (100 mCi)] than in cases where lower activities were applied [1110 – 1850 MBq (30 – 50 mCi) and 2775 MBq (75 mCi)]. There were no significant differences between the first application of ^{131}I of low [1110 – 1850 MBq (30 – 50 mCi)] and intermediate [2775 MBq (75 mCi)] activities in terms of the success of thyroid remnant ablation. In comparison with the patients with multifocal tumors, the significantly more successful thyroid remnant ablation occurred in patients who had a tumor foci (unifocal tumors); the difference was clearly seen after the first application of ^{131}I in the groups of [1110 – 1850 MBq (30 - 50mCi)] mCi and [2775 MBq (75 mCi)]. After the first application of ^{131}I in the group of [2775 MBq (75 mCi)], and compared with the patients with multicentric tumors, the thyroid remnant ablation was more successful in patients with a tumor limited to a single thyroid lobe. Furthermore, it was concluded that, in most of the cases, it is reasonable that the low-activity ^{131}I is applied, especially in patients with unifocal tumors. On the contrary, in patients with multifocal disease the application of high-activity ^{131}I is justified. The application of intermediate activities and application of low activities were equally effective regarding the success of the thyroid remnant ablation.

10. LITERATURA

1. Biersack H-J, Grűnwald F, editors. Thyroid Cancer. Berlin: Springer-Verlag; 2005.
2. CancerMondial.[database on the Internet]. Descriptive Epidemiology Group (DEP) of International Agency for Research on Cancer (IARC). 2008 [cited 8.8.2012.]. Available from: http://www-dep.iarc.fr/.
3. Croatian National Cancer Registry. Cancer incidence in Croatia 2001-2009. Bulletins No 26-34: Croatian National Institute of Public Health; 2011.
4. Reynolds RM, Weir J, Stockton DL, Brewster DH, Sandeep TC, Strachan MW. Changing trends in incidence and mortality of thyroid cancer in Scotland. Clin Endocrinol (Oxf) 2005 Feb;62(2):156-62.
5. Colonna M, Grosclaude P, Remontet L, Schvartz C, Mace-Lesech J, Velten M, Guizard A, Tretarre B, Buemi AV, Arveux P, Esteve J. Incidence of thyroid cancer in adults recorded by French cancer registries (1978-1997). Eur J Cancer 2002 Sep;38(13):1762- 8.
6. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. JAMA 2006 May 10;295(18):2164-7.
7. Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, Feuer EJ, Thun MJ. Cancer statistics, 2005. CA Cancer J Clin 2005 Jan-Feb;55(1):10-30.
8. Hodgson NC, Button J, Solorzano CC. Thyroid cancer: is the incidence still increasing? Ann Surg Oncol 2004 Dec;11(12):1093-7.
9. Kusić Z, Dabelic N, Jukić T, Prpić M, Znaor A, Turić M. Changing Trends in Incidence and Mortality of Thyroid Cancer in Croatia, 1968.-2002. World Ecology Report 2006;18(2,3):12-4.
10. Alevizaki M, Papageorgiou G, Rentziou G, Saltiki K, Marafelia P, Loukari E, Koutras DA, Dimopoulos MA. Increasing prevalence of papillary thyroid carcinoma in recent years in Greece: the majority are incidental. Thyroid 2009 Jul;19(7):749-54.
11. Duffy BJ, Jr., Fitzgerald PJ. Thyroid cancer in childhood and adolescence; a report on 28 cases. Cancer 1950 Nov;3(6):1018-32.
12. Ron E, Lubin JH, Shore RE, Mabuchi K, Modan B, Pottern LM, Schneider AB, Tucker MA, Boice JD, Jr. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. Radiat Res 1995 Mar;141(3):259-77.

13. Nagano J, Mabuchi K, Yoshimoto Y, Hayashi Y, Tsuda N, Land C, Kodama K. A case-control study in Hiroshima and Nagasaki examining non-radiation risk factors for thyroid cancer. J Epidemiol 2007 May;17(3):76-85.
14. IAEA. World Health Organization-United Nations Development Programme.Chernyoby: The True Scale of the Accident 20 years Later a UN Report Provides Definitve Answers and Ways to Repair Lives. London, Vienna, Washington, and Toronto 2005.
15. UNSCEAR. United Nations Scientific Committee on Effects of Atomic Radiations, Report to the General Assembly, Annex J - Exposures and effects of the Chernobyl accident. New York: United Nations 2000.
16. Williams D. Twenty years' experience with post-Chernobyl thyroid cancer. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2008 Dec;22(6):1061-73.
17. Sali D, Cardis E, Sztanyik L, Auvinen A, Bairakova A, Dontas N, Grosche B, Kerekes A, Kusic Z, Kusoglu C, Lechpammer S, Lyra M, Michaelis J, Petridou E, Szybinski Z, Tominaga S, Tulbure R, Turnbull A, Valerianova Z. Cancer consequences of the Chernobyl accident in Europe outside the former USSR: a review. Int J Cancer 1996 Jul 29;67(3):343-52.
18. Jacob P, Kenigsberg Y, Goulko G, Buglova E, Gering F, Golovneva A, Kruk J, Demidchik EP. Thyroid cancer risk in Belarus after the Chernobyl accident: comparison with external exposures. Radiat Environ Biophys 2000 Mar;39(1):25-31.
19. Braverman LE, Utiger RD, editors. Werner & Ingbar's The Thyroid: A Fundamental & Clinical Text. 9th Edition ed: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
20. Hubner RA, Houlston RS. Molecular advances in medullary thyroid cancer diagnostics. Clin Chim Acta 2006 Aug;370(1-2):2-8.
21. Loh KC. Familial nonmedullary thyroid carcinoma: a meta-review of case series. Thyroid 1997 Feb;7(1):107-13.
22. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Sherman SI, Tuttle RM. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 2006 Feb;16(2):109-42.
23. Kusic Z, Jukic T. History of endemic goiter in Croatia: from severe iodine deficiency to iodine sufficiency. Coll Antropol 2005 Jun;29(1):9-16.

24. Schaller RT, Jr., Stevenson JK. Development of carcinoma of the thyroid in iodine-deficient mice. Cancer 1966 Aug;19(8):1063-80.
25. Bacher-Stier C, Riccabona G, Totsch M, Kemmler G, Oberaigner W, Moncayo R. Incidence and clinical characteristics of thyroid carcinoma after iodine prophylaxis in an endemic goiter country. Thyroid 1997 Oct;7(5):733-41.
26. Gomez Segovia I, Gallowitsch HJ, Kresnik E, Kumnig G, Igerc I, Matschnig S, Stronegger WJ, Lind P. Descriptive epidemiology of thyroid carcinoma in Carinthia, Austria: 1984-2001. Histopathologic features and tumor classification of 734 cases under elevated general iodination of table salt since 1990: population-based age-stratified analysis on thyroid carcinoma incidence. Thyroid 2004 Apr;14(4):277-86.
27. Burgess JR. Temporal trends for thyroid carcinoma in Australia: an increasing incidence of papillary thyroid carcinoma (1982-1997). Thyroid 2002 Feb;12(2):141-9.
28. Mulla ZD, Margo CE. Primary malignancies of the thyroid: epidemiologic analysis of the Florida Cancer Data System registry. Ann Epidemiol 2000 Jan;10(1):24-30.
29. Levi F, Randimbison L, Te VC, La Vecchia C. Thyroid cancer in Vaud, Switzerland: an update. Thyroid 2002 Feb;12(2):163-8.
30. Burgess JR, Dwyer T, McArdle K, Tucker P, Shugg D. The changing incidence and spectrum of thyroid carcinoma in Tasmania (1978-1998) during a transition from iodine sufficiency to iodine deficiency. J Clin Endocrinol Metab 2000 Apr;85(4):1513-7.
31. Langsteger W, Koltringer P, Wolf G, Dominik K, Buchinger W, Binter G, Lax S, Eber O. The impact of geographical, clinical, dietary and radiation-induced features in epidemiology of thyroid cancer. Eur J Cancer 1993;29A(11):1547-53.
32. Feldt-Rasmussen U. Iodine and cancer. Thyroid 2001 May;11(5):483-6.
33. Franceschi S. Iodine intake and thyroid carcinoma--a potential risk factor. Exp Clin Endocrinol Diabetes 1998;106 Suppl 3:S38-44.
34. Lind P, Kumnig G, Heinisch M, Igerc I, Mikosch P, Gallowitsch HJ, Kresnik E, Gomez I, Unterweger O, Aigner H. Iodine supplementation in Austria: methods and results. Thyroid 2002 Oct;12(10):903-7.
35. Harach HR, Escalante DA, Day ES. Thyroid cancer and thyroiditis in Salta, Argentina: a 40-yr study in relation to iodine prophylaxis. Endocr Pathol 2002 Fall;13(3):175-81.

36. Franceschi S, Preston-Martin S, Dal Maso L, Negri E, La Vecchia C, Mack WJ, McTiernan A, Kolonel L, Mark SD, Mabuchi K, Jin F, Wingren G, Galanti R, Hallquist A, Glattre E, Lund E, Levi F, Linos D, Ron E. A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer. IV. Benign thyroid diseases. Cancer Causes Control 1999 Dec;10(6):583-95.
37. Memon A, Varghese A, Suresh A. Benign thyroid disease and dietary factors in thyroid cancer: a case-control study in Kuwait. Br J Cancer 2002 Jun 5;86(11):1745-50.
38. Haselkorn T, Stewart SL, Horn-Ross PL. Why are thyroid cancer rates so high in southeast asian women living in the United States? The bay area thyroid cancer study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2003 Feb;12(2):144-50.
39. Sakoda LC, Horn-Ross PL. Reproductive and menstrual history and papillary thyroid cancer risk: the San Francisco Bay Area thyroid cancer study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2002 Jan;11(1):51-7.
40. Mijovic T, How J, Pakdaman M, Rochon L, Gologan O, Hier MP, Black MJ, Young J, Tamilia M, Payne RJ. Body mass index in the evaluation of thyroid cancer risk. Thyroid 2009 May;19(5):467-72.
41. Hedinger C, Williams ED, LH S, editors. International histologic typing of thyroid tumors. 2nd ed ed. Berlin: Springer-Verlag; 1988.
42. Hundahl SA, Cady B, Cunningham MP, Mazzaferri E, McKee RF, Rosai J, Shah JP, Fremgen AM, Stewart AK, Holzer S. Initial results from a prospective cohort study of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the united states during 1996. U.S. and German Thyroid Cancer Study Group. An American College of Surgeons Commission on Cancer Patient Care Evaluation study. Cancer 2000 Jul 1;89(1):202-17.
43. Schlumberger M, Challeton C, De Vathaire F, Travagli JP, Gardet P, Lumbroso JD, Francese C, Fontaine F, Ricard M, Parmentier C. Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma. J Nucl Med 1996 Apr;37(4):598-605.
44. Pittas AG, Adler M, Fazzari M, Tickoo S, Rosai J, Larson SM, Robbins RJ. Bone metastases from thyroid carcinoma: clinical characteristics and prognostic variables in one hundred forty-six patients. Thyroid 2000 Mar;10(3):261-8.

45. Bernier MO, Leenhardt L, Hoang C, Aurengo A, Mary JY, Menegaux F, Enkaoua E, Turpin G, Chiras J, Saillant G, Hejblum G. Survival and therapeutic modalities in patients with bone metastases of differentiated thyroid carcinomas. J Clin Endocrinol Metab 2001 Apr;86(4):1568-73.
46. Chiu AC, Delpassand ES, Sherman SI. Prognosis and treatment of brain metastases in thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 1997 Nov;82(11):3637-42.
47. McWilliams RR, Giannini C, Hay ID, Atkinson JL, Stafford SL, Buckner JC. Management of brain metastases from thyroid carcinoma: a study of 16 pathologically confirmed cases over 25 years. Cancer 2003 Jul 15;98(2):356-62.
48. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, Editors. AJCC cancer staging manual (7th ed). New York, NY: Springer; 2010.
49. Rivera M, Tuttle RM, Patel S, Shaha A, Shah JP, Ghossein RA. Encapsulated papillary thyroid carcinoma: a clinico-pathologic study of 106 cases with emphasis on its morphologic subtypes (histologic growth pattern). Thyroid 2009 Feb;19(2):119-27.
50. Ghossein R, Livolsi VA. Papillary thyroid carcinoma tall cell variant. Thyroid 2008 Nov;18(11):1179-81.
51. Evans HL. Encapsulated columnar-cell neoplasms of the thyroid. A report of four cases suggesting a favorable prognosis. Am J Surg Pathol 1996 Oct;20(10):1205-11.
52. Fukushima M, Ito Y, Hirokawa M, Akasu H, Shimizu K, Miyauchi A. Clinicopathologic characteristics and prognosis of diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma in Japan: an 18-year experience at a single institution. World J Surg 2009 May;33(5):958-62.
53. Milano A, Chiofalo MG, Basile M, Salzano de Luna A, Pezzullo L, Caponigro F. New molecular targeted therapies in thyroid cancer. Anticancer Drugs 2006 Sep;17(8):869-79.
54. Pavelić K. Molecular Genetics of Thyroid Cancer. Acta Clin Croat 2007;46 Suppl 2:3-15.
55. Wartofsky L VND, editor. Thyroid Cancer: A Comprehensive guide to clinical management. 2nd ed ed. New Jersey: Humana Press Inc.; 2006.
56. Franssila KO, Ackerman LV, Brown CL, Hedinger CE. Follicular carcinoma. Semin Diagn Pathol 1985 May;2(2):101-22.

57. Thompson LD, Wieneke JA, Paal E, Frommelt RA, Adair CF, Heffess CS. A clinicopathologic study of minimally invasive follicular carcinoma of the thyroid gland with a review of the English literature. Cancer 2001 Feb 1;91(3):505-24.
58. Baudin E, Schlumberger M. New therapeutic approaches for metastatic thyroid carcinoma. Lancet Oncol 2007 Feb;8(2):148-56.
59. BTA, RCP. British Thyroid Association Royal College of Physicians. Guidelines for the management of thyroid cancer 2007; 2nd Edition. ; 2007 [cited 2010 6.9.]; Available from: www.british-thyroid-association.org.
60. NCCN. Thyroid carcinoma. National Comprehensive Cancer Network; 2009 [6.9.2010.]; Available from: www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/thyroid.pdf.
61. Giuffrida D, Gharib H. Anaplastic thyroid carcinoma: current diagnosis and treatment. Ann Oncol 2000 Sep;11(9):1083-9.
62. Smallridge RC, Marlow LA, Copland JA. Anaplastic thyroid cancer: molecular pathogenesis and emerging therapies. Endocr Relat Cancer 2009 Mar;16(1):17-44.
63. Kusic Z, Jukic T, Dabelic N, Franceschi M. [Croatian Thyroid Society guidelines for the management of patients with differentiated thyroid cancer]. Lijec Vjesn 2008 Sep-Oct;130(9-10):213-27.
64. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 2009 Nov;19(11):1167-214.
65. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, Evans JG, Young E, Bird T, Smith PA. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. Clin Endocrinol (Oxf) 1977 Dec;7(6):481-93.
66. Medeiros-Neto G, Gaitan E, editors. Frontiers in Thyroidology. v 2. New York: Plenum Medical; 1985.
67. Reiners C, Wegscheider K, Schicha H, Theissen P, Vaupel R, Wrbitzky R, Schumm-Draeger PM. Prevalence of thyroid disorders in the working population of Germany: ultrasonography screening in 96,278 unselected employees. Thyroid 2004 Nov;14(11):926-32.

68. Novosel SA, Kusić Z. Nodular thyroid disease effect of age on the prevalence of thyroid nodules. Acta Clin Croat 1998;37:255-8.
69. Laurberg P, Pedersen KM, Vestergaard H, Sigurdsson G. High incidence of multinodular toxic goitre in the elderly population in a low iodine intake area vs. high incidence of Graves' disease in the young in a high iodine intake area: comparative surveys of thyrotoxicosis epidemiology in East-Jutland Denmark and Iceland. J Intern Med 1991 May;229(5):415-20.
70. Pacini F, Burroni L, Ciuoli C, Di Cairano G, Guarino E. Management of thyroid nodules: a clinicopathological, evidence-based approach. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2004 Oct;31(10):1443-9.
71. Yeung MJ, Serpell JW. Management of the solitary thyroid nodule. Oncologist 2008 Feb;13(2):105-12.
72. Guarino E, Tarantini B, Pilli T, Checchi S, Brilli L, Ciuoli C, Di Cairano G, Mazzucato P, Pacini F. Presurgical serum thyroglobulin has no prognostic value in papillary thyroid cancer. Thyroid 2005 Sep;15(9):1041-5.
73. Rallison ML, Dobyns BM, Meikle AW, Bishop M, Lyon JL, Stevens W. Natural history of thyroid abnormalities: prevalence, incidence, and regression of thyroid diseases in adolescents and young adults. Am J Med 1991 Oct;91(4):363-70.
74. Vander JB, Gaston EA, Dawber TR. The significance of nontoxic thyroid nodules. Final report of a 15-year study of the incidence of thyroid malignancy. Ann Intern Med 1968 Sep;69(3):537-40.
75. Belfiore A, La Rosa GL, Padova G, Sava L, Ippolito O, Vigneri R. The frequency of cold thyroid nodules and thyroid malignancies in patients from an iodine-deficient area. Cancer 1987 Dec 15;60(12):3096-102.
76. Christensen SB, Ericsson UB, Janzon L, Tibblin S, Trell E. The prevalence of thyroid disorders in a middle-aged female population, with special reference to the solitary thyroid nodule. Acta Chir Scand 1984;150(1):13-9.
77. Fujimoto Y, Oka A, Omoto R, Hirose M. Ultrasound scanning of the thyroid gland as a new diagnostic approach. Ultrasonics 1967 Jul;5:177-80.

78. Carroll BA. Asymptomatic thyroid nodules: incidental sonographic detection. AJR Am J Roentgenol 1982 Mar;138(3):499-501.
79. Aghini-Lombardi F, Antonangeli L, Martino E, Vitti P, Maccherini D, Leoli F, Rago T, Grasso L, Valeriano R, Balestrieri A, Pinchera A. The spectrum of thyroid disorders in an iodine-deficient community: the Pescopagano survey. J Clin Endocrinol Metab 1999 Feb;84(2):561-6.
80. Miki H, Oshimo K, Inoue H, Kawano M, Tanaka K, Komaki K, Uyama T, Morimoto T, Monden Y. Incidence of ultrasonographically-detected thyroid nodules in healthy adults. Tokushima J Exp Med 1993 Jun;40(1-2):43-6.
81. Brander A, Viikinkoski P, Nickels J, Kivisaari L. Thyroid gland: US screening in a random adult population. Radiology 1991 Dec;181(3):683-7.
82. Knudsen N, Perrild H, Christiansen E, Rasmussen S, Dige-Petersen H, Jorgensen T. Thyroid structure and size and two-year follow-up of solitary cold thyroid nodules in an unselected population with borderline iodine deficiency. Eur J Endocrinol 2000 Mar;142(3):224-30.
83. Bartolotta TV, Midiri M, Runza G, Galia M, Taibbi A, Damiani L, Palermo Patera G, Lagalla R. Incidentally discovered thyroid nodules: incidence, and greyscale and colour Doppler pattern in an adult population screened by real-time compound spatial sonography. Radiol Med 2006 Oct;111(7):989-98.
84. Stark DD, Clark OH, Gooding GA, Moss AA. High-resolution ultrasonography and computed tomography of thyroid lesions in patients with hyperparathyroidism. Surgery 1983 Dec;94(6):863-8.
85. Gharib H, Papini E, Valcavi R, Baskin HJ, Crescenzi A, Dottorini ME, Duick DS, Guglielmi R, Hamilton CR, Jr., Zeiger MA, Zini M. American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. Endocr Pract 2006 Jan-Feb;12(1):63-102.
86. Baloch ZW, LiVolsi VA. Fine-needle aspiration of the thyroid: today and tomorrow. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2008 Dec;22(6):929-39.

87. Braga M, Cavalcanti TC, Collaco LM, Graf H. Efficacy of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis of complex thyroid nodules. J Clin Endocrinol Metab 2001 Sep;86(9):4089-91.
88. Cap J, Ryska A, Rehorkova P, Hovorkova E, Kerekes Z, Pohnetalova D. Sensitivity and specificity of the fine needle aspiration biopsy of the thyroid: clinical point of view. Clin Endocrinol (Oxf) 1999 Oct;51(4):509-15.
89. Kelman AS, Rathan A, Leibowitz J, Burstein DE, Haber RS. Thyroid cytology and the risk of malignancy in thyroid nodules: importance of nuclear atypia in indeterminate specimens. Thyroid 2001 Mar;11(3):271-7.
90. Marqusee E, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Larsen PR, Cibas ES, Mandel SJ. Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease. Ann Intern Med 2000 Nov 7;133(9):696-700.
91. Kim DW, Lee EJ, Kim SH, Kim TH, Lee SH, Kim DH, Rho MH. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: comparison in efficacy according to nodule size. Thyroid 2009 Jan;19(1):27-31.
92. Tuttle RM, Lemar H, Burch HB. Clinical features associated with an increased risk of thyroid malignancy in patients with follicular neoplasia by fine-needle aspiration. Thyroid 1998 May;8(5):377-83.
93. Matesa N, Tabain I, Dabelic N, Petric V, Kusic Z. Diagnostic relevance of fine needle aspiration cytology for follicular lesions of the thyroid: retrospective study. Croat Med J 2002 Oct;43(5):606-9.
94. Castro MR, Gharib H. Continuing controversies in the management of thyroid nodules. Ann Intern Med 2005 Jun 7;142(11):926-31.
95. Ross DS. Nonpalpable thyroid nodules--managing an epidemic. J Clin Endocrinol Metab 2002 May;87(5):1938-40.
96. Goldstein RE, Netterville JL, Burkey B, Johnson JE. Implications of follicular neoplasms, atypia, and lesions suspicious for malignancy diagnosed by fine-needle aspiration of thyroid nodules. Ann Surg 2002 May;235(5):656-62; discussion 62-4.
97. Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, Cibas ES, Clark OH, Coleman BG, Cronan JJ, Doubilet PM, Evans DB, Goellner JR, Hay ID, Hertzberg BS, Intenzo CM, Jeffrey RB,

Langer JE, Larsen PR, Mandel SJ, Middleton WD, Reading CC, Sherman SI, Tessler FN. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. Radiology 2005 Dec;237(3):794-800.

98. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Taccogna S, Nardi F, Panunzi C, Rinaldi R, Toscano V, Pacella CM. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. J Clin Endocrinol Metab 2002 May;87(5):1941-6.
99. Jukić T, Staničić J, Franceschi M, Prpić M, Vukić T, Petric V, Čupić H, Kusić Z. Papillary thyroid microcarcinoma - clinical presentation and prognosis. Acta Clin Croat 2007;46 Suppl 2:117-8.
100. Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. Ann Intern Med 1997 Feb 1;126(3):226-31.
101. Hedinger C, Williams ED, Sobin LH, editors. International histologic typing of thyroid tumors. 2nd ed ed. Berlin: Springer-Verlag; 1988.
102. Rossi R, Roti E, Trasforini G, Pansini G, Cavazzini L, Zatelli MC, Pearce EN, Braverman LE, Uberti EC. Differentiated thyroid cancers 11-20 mm in diameter have clinical and histopathologic characteristics suggesting higher aggressiveness than those < or =10 mm. Thyroid 2008 Mar;18(3):309-15.
103. Leenhardt L, Grosclaude P, Cherie-Challine L. Increased incidence of thyroid carcinoma in france: a true epidemic or thyroid nodule management effects? Report from the French Thyroid Cancer Committee. Thyroid 2004 Dec;14(12):1056-60.
104. Baudin E, Travagli JP, Ropers J, Mancusi F, Bruno-Bossio G, Caillou B, Cailleux AF, Lumbroso JD, Parmentier C, Schlumberger M. Microcarcinoma of the thyroid gland: the Gustave-Roussy Institute experience. Cancer 1998 Aug 1;83(3):553-9.
105. Grodski S, Delbridge L. An update on papillary microcarcinoma. Curr Opin Oncol 2009 Jan;21(1):1-4.
106. Arora N, Turbendian HK, Kato MA, Moo TA, Zarnegar R, Fahey TJ, 3rd. Papillary thyroid carcinoma and microcarcinoma: is there a need to distinguish the two? Thyroid 2009 May;19(5):473-7.

107. Chow SM, Law SC, Chan JK, Au SK, Yau S, Lau WH. Papillary microcarcinoma of the thyroid-Prognostic significance of lymph node metastasis and multifocality. Cancer 2003 Jul 1;98(1):31-40.
108. Mercante G, Frasoldati A, Pedroni C, Formisano D, Renna L, Piana S, Gardini G, Valcavi R, Barbieri V. Prognostic factors affecting neck lymph node recurrence and distant metastasis in papillary microcarcinoma of the thyroid: results of a study in 445 patients. Thyroid 2009 Jul;19(7):707-16.
109. Lin JD, Chao TC, Hsueh C, Kuo SF. High recurrent rate of multicentric papillary thyroid carcinoma. Ann Surg Oncol 2009 Sep;16(9):2609-16.
110. Lim DJ, Baek KH, Lee YS, Park WC, Kim MK, Kang MI, Jeon HM, Lee JM, Yun-Cha B, Lee KW, Son HY, Kang SK. Clinical, histopathological, and molecular characteristics of papillary thyroid microcarcinoma. Thyroid 2007 Sep;17(9):883-8.
111. Oertel JE, Klinck GH. Structural Changes in the Thyroid Glands of Healthy Young Men. Med Ann Dist Columbia 1965 Feb;34:75-7.
112. Kovacs GL, Gonda G, Vadasz G, Ludmany E, Uhrin K, Gorombey Z, Kovacs L, Hubina E, Bodo M, Goth MI, Szabolcs I. Epidemiology of thyroid microcarcinoma found in autopsy series conducted in areas of different iodine intake. Thyroid 2005 Feb;15(2):152-7.
113. Mortensen JD, Woolner LB, Bennett WA. Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. J Clin Endocrinol Metab 1955 Oct;15(10):1270-80.
114. Furmanchuk AW, Roussak N, Ruchti C. Occult thyroid carcinomas in the region of Minsk, Belarus. An autopsy study of 215 patients. Histopathology 1993 Oct;23(4):319-25.
115. Martinez-Tello FJ, Martinez-Cabruja R, Fernandez-Martin J, Lasso-Oria C, Ballestin-Carcavilla C. Occult carcinoma of the thyroid. A systematic autopsy study from Spain of two series performed with two different methods. Cancer 1993 Jun 15;71(12):4022-9.
116. Harach HR, Franssila KO, Wasenius VM. Occult papillary carcinoma of the thyroid. A "normal" finding in Finland. A systematic autopsy study. Cancer 1985 Aug 1;56(3):531-8.
117. Neuhold N, Kaiser H, Kaserer K. Latent carcinoma of the thyroid in Austria: a systematic autopsy study. Endocr Pathol 2001 Spring;12(1):23-31.

118. Dutch Endocrine Society and Society of Nuclear Medicine. Nationwide Guideline Thyroid Carcinoma. 2008 [6.9.2010.]; Available from: http://oncoline.nl/index.php?pagina=/richtlijn/item/pagina.php%20h&richtlijn_id=554.
119. Hay ID, Thompson GB, Grant CS, Bergstralh EJ, Dvorak CE, Gorman CA, Maurer MS, McIver B, Mullan BP, Oberg AL, Powell CC, van Heerden JA, Goellner JR. Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades (1940-1999): temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2444 consecutively treated patients. World J Surg 2002 Aug;26(8):879-85.
120. Sherman SI, Brierley JD, Sperling M, Ain KB, Bigos ST, Cooper DS, Haugen BR, Ho M, Klein I, Ladenson PW, Robbins J, Ross DS, Specker B, Taylor T, Maxon HR, 3rd. Prospective multicenter study of thyrois]carcinoma treatment: initial analysis of staging and outcome. National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Registry Group. Cancer 1998 Sep 1;83(5):1012-21.
121. Wittekind C, Compton CC, Greene FL, Sobin LH. TNM residual tumor classification revisited. Cancer 2002 May 1;94(9):2511-6.
122. Eustatia-Rutten CF, Corssmit EP, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA, Smit JW. Survival and death causes in differentiated thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 2006 Jan;91(1):313-9.
123. Ito Y, Fukushima M, Tomoda C, Inoue H, Kihara M, Higashiyama T, Uruno T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, Matsuzuka F, Miyauchi A. Prognosis of patients with papillary thyroid carcinoma having clinically apparent metastasis to the lateral compartment. Endocr J 2009 Dec;56(6):759-66.
124. Lang BH, Lo CY, Chan WF, Lam KY, Wan KY. Prognostic factors in papillary and follicular thyroid carcinoma: their implications for cancer staging. Ann Surg Oncol 2007 Feb;14(2):730-8.
125. Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 2001 Apr;86(4):1447-63.
126. Links TP, van Tol KM, Jager PL, Plukker JT, Piers DA, Boezen HM, Dullaart RP, de Vries EG, Sluiter WJ. Life expectancy in differentiated thyroid cancer: a novel approach to survival analysis. Endocr Relat Cancer 2005 Jun;12(2):273-80.

127. Machens A, Holzhausen HJ, Dralle H. The prognostic value of primary tumor size in papillary and follicular thyroid carcinoma. Cancer 2005 Jun 1;103(11):2269-73.
128. Sherman SI. Thyroid carcinoma. Lancet 2003 Feb 8;361(9356):501-11.
129. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. Eur J Endocrinol 2006 Jun;154(6):787-803.
130. Shimamoto K, Satake H, Sawaki A, Ishigaki T, Funahashi H, Imai T. Preoperative staging of thyroid papillary carcinoma with ultrasonography. Eur J Radiol 1998 Nov;29(1):4-10.
131. Ito Y, Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, Matsuzuka F, Kuma K, Miyauchi A. Preoperative ultrasonographic examination for lymph node metastasis: usefulness when designing lymph node dissection for papillary microcarcinoma of the thyroid. World J Surg 2004 May;28(5):498-501.
132. Esnaola NF, Cantor SB, Sherman SI, Lee JE, Evans DB. Optimal treatment strategy in patients with papillary thyroid cancer: a decision analysis. Surgery 2001 Dec;130(6):921-30.
133. Machens A, Hinze R, Lautenschlager C, Thomusch O, Dralle H. Prophylactic completion thyroidectomy for differentiated thyroid carcinoma: prediction of extrathyroidal soft tissue infiltrates. Thyroid 2001 Apr;11(4):381-4.
134. Pacini F, Elisei R, Capezzone M, Miccoli P, Molinaro E, Basolo F, Agate L, Bottici V, Raffaelli M, Pinchera A. Contralateral papillary thyroid cancer is frequent at completion thyroidectomy with no difference in low- and high-risk patients. Thyroid 2001 Sep;11(9):877-81.
135. Sundram F, Robinson BG, Kung A, Lim-Abrahan MA, Bay NQ, Chuan LK, Chung JH, Huang SM, Hsu LC, Kamaruddin N, Cheah WK, Kim WB, Koong SS, Lin HD, Mangklabruks A, Paz-Pacheco E, Rauff A, Ladenson PW. Well-differentiated epithelial thyroid cancer management in the Asia Pacific region: a report and clinical practice guideline. Thyroid 2006 May;16(5):461-9.
136. Tisell LE, Nilsson B, Molne J, Hansson G, Fjalling M, Jansson S, Wingren U. Improved survival of patients with papillary thyroid cancer after surgical microdissection. World J Surg 1996 Sep;20(7):854-9.

137. Randolph GW, Daniels GH. Radioactive iodine lobe ablation as an alternative to completion thyroidectomy for follicular carcinoma of the thyroid. Thyroid 2002 Nov;12(11):989-96.
138. Hartl DM, Travagli JP, Leboulleux S, Baudin E, Brasnu DF, Schlumberger M. Clinical review: Current concepts in the management of unilateral recurrent laryngeal nerve paralysis after thyroid surgery. J Clin Endocrinol Metab 2005 May;90(5):3084-8.
139. Cooper DS, Specker B, Ho M, Sperling M, Ladenson PW, Ross DS, Ain KB, Bigos ST, Brierley JD, Haugen BR, Klein I, Robbins J, Sherman SI, Taylor T, Maxon HR, 3rd. Thyrotropin suppression and disease progression in patients with differentiated thyroid cancer: results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry. Thyroid 1998 Sep;8(9):737-44.
140. Botella-Carretero JI, Galan JM, Caballero C, Sancho J, Escobar-Morreale HF. Quality of life and psychometric functionality in patients with differentiated thyroid carcinoma. Endocr Relat Cancer 2003 Dec;10(4):601-10.
141. Haugen BR. Management of the patient with progressive radioiodine non-responsive disease. Semin Surg Oncol 1999 Jan-Feb;16(1):34-41.
142. Chu E, DeVita VT, editors. Physicians' Cancer Chemotherapy Drug Manual Jones and Bartlett Publishers; 2008.
143. Santini F, Bottici V, Elisei R, Montanelli L, Mazzeo S, Basolo F, Pinchera A, Pacini F. Cytotoxic effects of carboplatinum and epirubicin in the setting of an elevated serum thyrotropin for advanced poorly differentiated thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 2002 Sep;87(9):4160-5.
144. Ford D, Giridharan S, McConkey C, Hartley A, Brammer C, Watkinson JC, Glaholm J. External beam radiotherapy in the management of differentiated thyroid cancer. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2003 Sep;15(6):337-41.
145. Mazzarotto R, Cesaro MG, Lora O, Rubello D, Casara D, Sotti G. The role of external beam radiotherapy in the management of differentiated thyroid cancer. Biomed Pharmacother 2000 Jul;54(6):345-9.

146. Meadows KM, Amdur RJ, Morris CG, Villaret DB, Mazzaferri EL, Mendenhall WM. External beam radiotherapy for differentiated thyroid cancer. Am J Otolaryngol 2006 Jan-Feb;27(1):24-8.

147. Keum KC, Suh YG, Koom WS, Cho JH, Shim SJ, Lee CG, Park CS, Chung WY, Kim GE. The role of postoperative external-beam radiotherapy in the management of patients with papillary thyroid cancer invading the trachea. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006 Jun 1;65(2):474-80.

148. Rosenbluth BD, Serrano V, Happersett L, Shaha AR, Tuttle RM, Narayana A, Wolden SL, Rosenzweig KE, Chong LM, Lee NY. Intensity-modulated radiation therapy for the treatment of nonanaplastic thyroid cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005 Dec 1;63(5):1419-26.

149. Deshpande HA, Gettinger SN, Sosa JA. Novel chemotherapy options for advanced thyroid tumors: small molecules offer great hope. Curr Opin Oncol 2008 Jan;20(1):19-24.

150. Braga-Basaria M, Ringel MD. Clinical review 158: Beyond radioiodine: a review of potential new therapeutic approaches for thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 2003 May;88(5):1947-60.

151. Waguespack SG, Sherman SI, Williams MD, Clayman GL, Herzog CE. The successful use of sorafenib to treat pediatric papillary thyroid carcinoma. Thyroid 2009 Apr;19(4):407-12.

152. Illouz F, Laboureau-Soares S, Dubois S, Rohmer V, Rodien P. Tyrosine kinase inhibitors and modifications of thyroid function tests: a review. Eur J Endocrinol 2009 Mar;160(3):331-6.

153. Koong SS, Reynolds JC, Movius EG, Keenan AM, Ain KB, Lakshmanan MC, Robbins J. Lithium as a potential adjuvant to 131I therapy of metastatic, well differentiated thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 1999 Mar;84(3):912-6.

154. Liu YY, van der Pluijm G, Karperien M, Stokkel MP, Pereira AM, Morreau J, Kievit J, Romijn JA, Smit JW. Lithium as adjuvant to radioiodine therapy in differentiated thyroid carcinoma: clinical and in vitro studies. Clin Endocrinol (Oxf) 2006 Jun;64(6):617-24.

155. Gruning T, Tiepolt C, Zophel K, Bredow J, Kropp J, Franke WG. Retinoic acid for redifferentiation of thyroid cancer--does it hold its promise? Eur J Endocrinol 2003 Apr;148(4):395-402.
156. De Vries MM, Persoon AC, Jager PL, Gravendeel J, Plukker JT, Sluiter WJ, Links TP. Embolization therapy of bone metastases from epithelial thyroid carcinoma: effect on symptoms and serum thyroglobulin. Thyroid 2008 Dec;18(12):1277-84.
157. Wertenbroek MW, Links TP, Prins TR, Plukker JT, van der Jagt EJ, de Jong KP. Radiofrequency ablation of hepatic metastases from thyroid carcinoma. Thyroid 2008 Oct;18(10):1105-10.
158. Audi G, Bersillon O, Blachot J, Wapstra AH. NUBASE evaluation of nuclear and decay properties. Nucl Phys A 2003;729:3-128.
159. Institute of medicine of the national academies (http://www.iom.edu/). Dietary reference intakes: Elements. 2010 [6.9.2010.]; Available from: http://www.nap.edu/.
160. Tuttle RM, Leboeuf R, Robbins RJ, Qualey R, Pentlow K, Larson SM, Chan CY. Empiric radioactive iodine dosing regimens frequently exceed maximum tolerated activity levels in elderly patients with thyroid cancer. J Nucl Med 2006 Oct;47(10):1587-91.
161. Kulkarni K, Van Nostrand D, Atkins F, Aiken M, Burman K, Wartofsky L. The relative frequency in which empiric dosages of radioiodine would potentially overtreat or undertreat patients who have metastatic well-differentiated thyroid cancer. Thyroid 2006 Oct;16(10):1019-23.
162. Freudenberg LS, Jentzen W, Gorges R, Petrich T, Marlowe RJ, Knust J, Bockisch A. 124I-PET dosimetry in advanced differentiated thyroid cancer: therapeutic impact. Nuklearmedizin 2007;46(4):121-8.
163. Beierwaltes WH, Rabbani R, Dmuchowski C, Lloyd RV, Eyre P, Mallette S. An analysis of "ablation of thyroid remnants" with I-131 in 511 patients from 1947-1984: experience at University of Michigan. J Nucl Med 1984 Dec;25(12):1287-93.
164. Lassmann M, Hanscheid H, Chiesa C, Hindorf C, Flux G, Luster M. EANM Dosimetry Committee series on standard operational procedures for pre-therapeutic dosimetry I: blood and bone marrow dosimetry in differentiated thyroid cancer therapy. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008 Jul;35(7):1405-12.

165. Maxon HR, 3rd, Englaro EE, Thomas SR, Hertzberg VS, Hinnefeld JD, Chen LS, Smith H, Cummings D, Aden MD. Radioiodine-131 therapy for well-differentiated thyroid cancer--a quantitative radiation dosimetric approach: outcome and validation in 85 patients. J Nucl Med 1992 Jun;33(6):1132-6.
166. Samuel AM, Rajashekharrao B. Radioiodine therapy for well-differentiated thyroid cancer: a quantitative dosimetric evaluation for remnant thyroid ablation after surgery. J Nucl Med 1994 Dec;35(12):1944-50.
167. Luster M, Clarke SE, Dietlein M, Lassmann M, Lind P, Oyen WJ, Tennvall J, Bombardieri E. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008 Oct;35(10):1941-59.
168. Murgic J, Salopek D, Prpic M, Jukic T, Kusic Z. Clinical guidelines development and usage: a critical insight and literature review: thyroid disease diagnostic algorithms. Coll Antropol 2008 Dec;32(4):1283-90.
169. Woodrum DT, Gauger PG. Role of 131I in the treatment of well differentiated thyroid cancer. J Surg Oncol 2005 Mar 1;89(3):114-21.
170. Pacini F, Castagna MG, Brilli L, Pentheroudakis G. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2010 May;21 Suppl 5:v214-9.
171. Dietlein M, Dressler J, Eschner W, Grunwald F, Lassmann M, Leisner B, Luster M, Moser E, Reiners C, Schicha H, Schober O. [Procedure guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer (version 3)]. Nuklearmedizin 2007;46(5):213-9.
172. Dietlein M, Dressler J, Eschner W, Lassmann M, Leisner B, Reiners C, Schicha H. [Procedure guideline for radioiodine test (Version 3)]. Nuklearmedizin 2007;46(5):198-202.
173. Hay ID. Selective use of radioactive iodine in the postoperative management of patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. J Surg Oncol 2006 Dec 15;94(8):692-700.
174. Verburg FA, Dietlein M, Lassmann M, Luster M, Reiners C. Why radioiodine remnant ablation is right for most patients with differentiated thyroid carcinoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2009 Mar;36(3):343-6.

175. Rosario PW, Borges MA, Valadao MM, Vasconcelos FP, Rezende LL, Padrao EL, Barroso AL, Purisch S. Is adjuvant therapy useful in patients with papillary carcinoma smaller than 2 cm? Thyroid 2007 Dec;17(12):1225-8.
176. Reiners C, Dietlein M, Luster M. Radio-iodine therapy in differentiated thyroid cancer: indications and procedures. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2008 Dec;22(6):989-1007.
177. Sawka AM, Rotstein L, Brierley JD, Tsang RW, Thabane L, Gafni A, Straus S, Kamalanathan S, Zhao B, Goldstein DP, Rambaldini G, Ezzat S. Regional differences in opinions on adjuvant radioactive iodine treatment of thyroid carcinoma within Canada and the United States. Thyroid 2007 Dec;17(12):1235-42.
178. Jonklaas J, Sarlis NJ, Litofsky D, Ain KB, Bigos ST, Brierley JD, Cooper DS, Haugen BR, Ladenson PW, Magner J, Robbins J, Ross DS, Skarulis M, Maxon HR, Sherman SI. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy. Thyroid 2006 Dec;16(12):1229-42.
179. Mazzaferri E. A randomized trial of remnant ablation--in search of an impossible dream? J Clin Endocrinol Metab 2004 Aug;89(8):3662-4.
180. Sawka AM, Thephamongkhol K, Brouwers M, Thabane L, Browman G, Gerstein HC. Clinical review 170: A systematic review and metaanalysis of the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for well-differentiated thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 2004 Aug;89(8):3668-76.
181. Robbins RJ, Schlumberger MJ. The evolving role of (131)I for the treatment of differentiated thyroid carcinoma. J Nucl Med 2005 Jan;46 Suppl 1:28S-37S.
182. Rosario PW, Reis JS, Barroso AL, Rezende LL, Padrao EL, Fagundes TA. Efficacy of low and high 131I doses for thyroid remnant ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma based on post-operative cervical uptake. Nucl Med Commun 2004 Nov;25(11):1077-81.
183. Hackshaw A, Harmer C, Mallick U, Haq M, Franklyn JA. 131I activity for remnant ablation in patients with differentiated thyroid cancer: A systematic review. J Clin Endocrinol Metab 2007 Jan;92(1):28-38.

184. Bal C, Padhy AK, Jana S, Pant GS, Basu AK. Prospective randomized clinical trial to evaluate the optimal dose of 131 I for remnant ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma. Cancer 1996 Jun 15;77(12):2574-80.

185. Bal CS, Kumar A, Pant GS. Radioiodine dose for remnant ablation in differentiated thyroid carcinoma: a randomized clinical trial in 509 patients. J Clin Endocrinol Metab 2004 Apr;89(4):1666-73.

186. Johansen K, Woodhouse NJ, Odugbesan O. Comparison of 1073 MBq and 3700 MBq iodine-131 in postoperative ablation of residual thyroid tissue in patients with differentiated thyroid cancer. J Nucl Med 1991 Feb;32(2):252-4.

187. Creutzig H. High or low dose radioiodine ablation of thyroid remnants? Eur J Nucl Med 1987;12(10):500-2.

188. Maenpaa HO, Heikkonen J, Vaalavirta L, Tenhunen M, Joensuu H. Low vs. high radioiodine activity to ablate the thyroid after thyroidectomy for cancer: a randomized study. PLoS One 2008;3(4):e1885.

189. Doi SA, Woodhouse NJ, Thalib L, Onitilo A. Ablation of the thyroid remnant and I-131 dose in differentiated thyroid cancer: a meta-analysis revisited. Clin Med Res 2007 Jun;5(2):87-90.

190. Zidan J, Hefer E, Iosilevski G, Drumea K, Stein ME, Kuten A, Israel O. Efficacy of I131 ablation therapy using different doses as determined by postoperative thyroid scan uptake in patients with differentiated thyroid cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004 Aug 1;59(5):1330-6.

191. Lin JD, Kao PF, Chao TC. The effects of radioactive iodine in thyroid remnant ablation and treatment of well differentiated thyroid carcinoma. Br J Radiol 1998 Mar;71(843):307- 13.

192. Pacini F, Schlumberger M, Harmer C, Berg GG, Cohen O, Duntas L, Jamar F, Jarzab B, Limbert E, Lind P, Reiners C, Sanchez Franco F, Smit J, Wiersinga W. Post-surgical use of radioiodine (131I) in patients with papillary and follicular thyroid cancer and the issue of remnant ablation: a consensus report. Eur J Endocrinol 2005 Nov;153(5):651-9.

193. Durante C, Haddy N, Baudin E, Leboulleux S, Hartl D, Travagli JP, Caillou B, Ricard M, Lumbroso JD, De Vathaire F, Schlumberger M. Long-term outcome of 444 patients with

distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. J Clin Endocrinol Metab 2006 Aug;91(8):2892-9.

194. Taylor T, Specker B, Robbins J, Sperling M, Ho M, Ain K, Bigos ST, Brierley J, Cooper D, Haugen B, Hay I, Hertzberg V, Klein I, Klein H, Ladenson P, Nishiyama R, Ross D, Sherman S, Maxon HR. Outcome after treatment of high-risk papillary and non-Hurthle-cell follicular thyroid carcinoma. Ann Intern Med 1998 Oct 15;129(8):622-7.

195. Jukić T, Dabelić N, Kusić Z. Radioiodine treatment of metastatic thyroid carcinoma. Acta Clin Croat 2007;46 Suppl 2:63-5.

196. Haugen BR, Pacini F, Reiners C, Schlumberger M, Ladenson PW, Sherman SI, Cooper DS, Graham KE, Braverman LE, Skarulis MC, Davies TF, DeGroot LJ, Mazzaferri EL, Daniels GH, Ross DS, Luster M, Samuels MH, Becker DV, Maxon HR, 3rd, Cavalieri RR, Spencer CA, McEllin K, Weintraub BD, Ridgway EC. A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. J Clin Endocrinol Metab 1999 Nov;84(11):3877-85.

197. Pacini F, Ladenson PW, Schlumberger M, Driedger A, Luster M, Kloos RT, Sherman S, Haugen B, Corone C, Molinaro E, Elisei R, Ceccarelli C, Pinchera A, Wahl RL, Leboulleux S, Ricard M, Yoo J, Busaidy NL, Delpassand E, Hanscheid H, Felbinger R, Lassmann M, Reiners C. Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotropin in differentiated thyroid carcinoma: results of an international, randomized, controlled study. J Clin Endocrinol Metab 2006 Mar;91(3):926-32.

198. Robbins RJ, Larson SM, Sinha N, Shaha A, Divgi C, Pentlow KS, Ghossein R, Tuttle RM. A retrospective review of the effectiveness of recombinant human TSH as a preparation for radioiodine thyroid remnant ablation. J Nucl Med 2002 Nov;43(11):1482-8.

199. Tuttle RM, Brokhin M, Omry G, Martorella AJ, Larson SM, Grewal RK, Fleisher M, Robbins RJ. Recombinant human TSH-assisted radioactive iodine remnant ablation achieves short-term clinical recurrence rates similar to those of traditional thyroid hormone withdrawal. J Nucl Med 2008 May;49(5):764-70.

200. Borget I, Corone C, Nocaudie M, Allyn M, Iacobelli S, Schlumberger M, De Pouvourville G. Sick leave for follow-up control in thyroid cancer patients: comparison between stimulation with Thyrogen and thyroid hormone withdrawal. Eur J Endocrinol 2007 May;156(5):531-8.

201. Schroeder PR, Haugen BR, Pacini F, Reiners C, Schlumberger M, Sherman SI, Cooper DS, Schuff KG, Braverman LE, Skarulis MC, Davies TF, Mazzaferri EL, Daniels GH, Ross DS, Luster M, Samuels MH, Weintraub BD, Ridgway EC, Ladenson PW. A comparison of short-term changes in health-related quality of life in thyroid carcinoma patients undergoing diagnostic evaluation with recombinant human thyrotropin compared with thyroid hormone withdrawal. J Clin Endocrinol Metab 2006 Mar;91(3):878-84.

202. Duntas LH, Biondi B. Short-term hypothyroidism after Levothyroxine-withdrawal in patients with differentiated thyroid cancer: clinical and quality of life consequences. Eur J Endocrinol 2007 Jan;156(1):13-9.

203. Luster M, Sherman SI, Skarulis MC, Reynolds JR, Lassmann M, Hanscheid H, Reiners C. Comparison of radioiodine biokinetics following the administration of recombinant human thyroid stimulating hormone and after thyroid hormone withdrawal in thyroid carcinoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2003 Oct;30(10):1371-7.

204. Vaiano A, Claudio Traino A, Boni G, Grosso M, Lazzeri P, Colato C, Davi MV, Francia G, Lazzeri M, Mariani G, Ferdeghini M. Comparison between remnant and red-marrow absorbed dose in thyroid cancer patients submitted to 131I ablative therapy after rh-TSH stimulation versus hypothyroidism induced by L-thyroxine withdrawal. Nucl Med Commun 2007 Mar;28(3):215-23.

205. Pilli T, Brianzoni E, Capoccetti F, Castagna MG, Fattori S, Poggiu A, Rossi G, Ferretti F, Guarino E, Burroni L, Vattimo A, Cipri C, Pacini F. A comparison of 1850 (50 mCi) and 3700 MBq (100 mCi) 131-iodine administered doses for recombinant thyrotropin-stimulated postoperative thyroid remnant ablation in differentiated thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 2007 Sep;92(9):3542-6.

206. Barbaro D, Boni G, Meucci G, Simi U, Lapi P, Orsini P, Pasquini C, Piazza F, Caciagli M, Mariani G. Radioiodine treatment with 30 mCi after recombinant human thyrotropin stimulation in thyroid cancer: effectiveness for postsurgical remnants ablation and

possible role of iodine content in L-thyroxine in the outcome of ablation. J Clin Endocrinol Metab 2003 Sep;88(9):4110-5.

207. Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, Lippi F, Ceccarelli C, Agate L, Elisei R, Pinchera A. Ablation of thyroid residues with 30 mCi (131)I: a comparison in thyroid cancer patients prepared with recombinant human TSH or thyroid hormone withdrawal. J Clin Endocrinol Metab 2002 Sep;87(9):4063-8.

208. Grigsby PW, Siegel BA, Bekker S, Clutter WE, Moley JF. Preparation of patients with thyroid cancer for 131I scintigraphy or therapy by 1-3 weeks of thyroxine discontinuation. J Nucl Med 2004 Apr;45(4):567-70.

209. Tagay S, Herpertz S, Langkafel M, Erim Y, Bockisch A, Senf W, Gorges R. Health-related Quality of Life, depression and anxiety in thyroid cancer patients. Qual Life Res 2006 May;15(4):695-703.

210. Pluijmen MJ, Eustatia-Rutten C, Goslings BM, Stokkel MP, Arias AM, Diamant M, Romijn JA, Smit JW. Effects of low-iodide diet on postsurgical radioiodide ablation therapy in patients with differentiated thyroid carcinoma. Clin Endocrinol (Oxf) 2003 Apr;58(4):428-35.

211. Van Nostrand D, Aiken M, Atkins F, Moreau S, Garcia C, Acio E, Burman K, Wartofsky L. The utility of radioiodine scans prior to iodine 131 ablation in patients with well-differentiated thyroid cancer. Thyroid 2009 Aug;19(8):849-55.

212. Teoh CM, Rohaizak M, Chan KY, Jasmi AY, Fuad I. Pre-ablative diagnostic whole-body scan following total thyroidectomy for well-differentiated thyroid cancer: is it necessary? Asian J Surg 2005 Apr;28(2):90-6.

213. de Klerk JM, de Keizer B, Zelissen PM, Lips CM, Koppeschaar HP. Fixed dosage of 131I for remnant ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma without pre-ablative diagnostic 131I scintigraphy. Nucl Med Commun 2000 Jun;21(6):529-32.

214. Park HM, Park YH, Zhou XH. Detection of thyroid remnant/metastasis without stunning: an ongoing dilemma. Thyroid 1997 Apr;7(2):277-80.

215. Park HM, Perkins OW, Edmondson JW, Schnute RB, Manatunga A. Influence of diagnostic radioiodines on the uptake of ablative dose of iodine-131. Thyroid 1994 Spring;4(1):49-54.

216. Muratet JP, Daver A, Minier JF, Larra F. Influence of scanning doses of iodine-131 on subsequent first ablative treatment outcome in patients operated on for differentiated thyroid carcinoma. J Nucl Med 1998 Sep;39(9):1546-50.
217. Lassmann M, Luster M, Hanscheid H, Reiners C. Impact of 131I diagnostic activities on the biokinetics of thyroid remnants. J Nucl Med 2004 Apr;45(4):619-25.
218. Morris LF, Waxman AD, Braunstein GD. The nonimpact of thyroid stunning: remnant ablation rates in 131I-scanned and nonscanned individuals. J Clin Endocrinol Metab 2001 Aug;86(8):3507-11.
219. Mandel SJ, Mandel L. Radioactive iodine and the salivary glands. Thyroid 2003 Mar;13(3):265-71.
220. Solans R, Bosch JA, Galofre P, Porta F, Rosello J, Selva-O'Callagan A, Vilardell M. Salivary and lacrimal gland dysfunction (sicca syndrome) after radioiodine therapy. J Nucl Med 2001 May;42(5):738-43.
221. Kloos RT, Duvuuri V, Jhiang SM, Cahill KV, Foster JA, Burns JA. Nasolacrimal drainage system obstruction from radioactive iodine therapy for thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 2002 Dec;87(12):5817-20.
222. Nakada K, Ishibashi T, Takei T, Hirata K, Shinohara K, Katoh S, Zhao S, Tamaki N, Noguchi Y, Noguchi S. Does lemon candy decrease salivary gland damage after radioiodine therapy for thyroid cancer? J Nucl Med 2005 Feb;46(2):261-6.
223. Van Nostrand D, Atkins F, Bandaru VV, Chennupati SP, Moreau S, Burman K, Wartofsky L. Salivary gland protection with sialagogues: a case study. Thyroid 2009 Sep;19(9):1005-8.
224. Rubino C, de Vathaire F, Dottorini ME, Hall P, Schvartz C, Couette JE, Dondon MG, Abbas MT, Langlois C, Schlumberger M. Second primary malignancies in thyroid cancer patients. Br J Cancer 2003 Nov 3;89(9):1638-44.
225. Sandeep TC, Strachan MW, Reynolds RM, Brewster DH, Scelo G, Pukkala E, Hemminki K, Anderson A, Tracey E, Friis S, McBride ML, Kee-Seng C, Pompe-Kirn V, Kliewer EV, Tonita JM, Jonasson JG, Martos C, Boffetta P, Brennan P. Second primary cancers in thyroid cancer patients: a multinational record linkage study. J Clin Endocrinol Metab 2006 May;91(5):1819-25.

226. Sawka AM, Thabane L, Parlea L, Ibrahim-Zada I, Tsang RW, Brierley JD, Straus S, Ezzat S, Goldstein DP. Second primary malignancy risk after radioactive iodine treatment for thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. Thyroid 2009 May;19(5):451-7.

227. Ceccarelli C, Bencivelli W, Morciano D, Pinchera A, Pacini F. 131I therapy for differentiated thyroid cancer leads to an earlier onset of menopause: results of a retrospective study. J Clin Endocrinol Metab 2001 Aug;86(8):3512-5.

228. Schlumberger M, De Vathaire F, Ceccarelli C, Delisle MJ, Francese C, Couette JE, Pinchera A, Parmentier C. Exposure to radioactive iodine-131 for scintigraphy or therapy does not preclude pregnancy in thyroid cancer patients. J Nucl Med 1996 Apr;37(4):606-12.

229. Hyer S, Vini L, O'Connell M, Pratt B, Harmer C. Testicular dose and fertility in men following I(131) therapy for thyroid cancer. Clin Endocrinol (Oxf) 2002 Jun;56(6):755-8.

230. Pacini F, Gasperi M, Fugazzola L, Ceccarelli C, Lippi F, Centoni R, Martino E, Pinchera A. Testicular function in patients with differentiated thyroid carcinoma treated with radioiodine. J Nucl Med 1994 Sep;35(9):1418-22.

231. Ceccarelli C, Battisti P, Gasperi M, Fantuzzi E, Pacini F, Gualdrini G, Pierantoni MC, Luciani A, Djokich D, Pinchera A. Radiation dose to the testes after 131I therapy for ablation of postsurgical thyroid remnants in patients with differentiated thyroid cancer. J Nucl Med 1999 Oct;40(10):1716-21.

232. Franceschi M, Kusic Z, Franceschi D, Lukinac L, Roncevic S. Thyroglobulin determination, neck ultrasonography and iodine-131 whole-body scintigraphy in differentiated thyroid carcinoma. J Nucl Med 1996 Mar;37(3):446-51.

233. Schlumberger M, Berg G, Cohen O, Duntas L, Jamar F, Jarzab B, Limbert E, Lind P, Pacini F, Reiners C, Sanchez Franco F, Toft A, Wiersinga WM. Follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European perspective. Eur J Endocrinol 2004 Feb;150(2):105-12.

234. Pelttari H, Laitinen K, Schalin-Jantti C, Valimaki MJ. Long-term outcome of 495 TNM stage I or II patients with differentiated thyroid carcinoma followed up with neck

ultrasonography and thyroglobulin measurements on T4 treatment. Clin Endocrinol (Oxf) 2008 Aug;69(2):323-31.

235. Wang W, Macapinlac H, Larson SM, Yeh SD, Akhurst T, Finn RD, Rosai J, Robbins RJ. [18F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography localizes residual thyroid cancer in patients with negative diagnostic (131)I whole body scans and elevated serum thyroglobulin levels. J Clin Endocrinol Metab 1999 Jul;84(7):2291-302.

236. Helal BO, Merlet P, Toubert ME, Franc B, Schvartz C, Gauthier-Koelesnikov H, Prigent A, Syrota A. Clinical impact of (18)F-FDG PET in thyroid carcinoma patients with elevated thyroglobulin levels and negative (131)I scanning results after therapy. J Nucl Med 2001 Oct;42(10):1464-9.

237. Robbins RJ, Wan Q, Grewal RK, Reibke R, Gonen M, Strauss HW, Tuttle RM, Drucker W, Larson SM. Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning. J Clin Endocrinol Metab 2006 Feb;91(2):498-505.

238. Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, Agate L, Elisei R, Ceccarelli C, Lippi F, Taddei D, Grasso L, Pinchera A. Recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin combined with neck ultrasonography has the highest sensitivity in monitoring differentiated thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 2003 Aug;88(8):3668-73.

239. Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, Braverman LE, Pacini F, Wartofsky L, Haugen BR, Sherman SI, Cooper DS, Braunstein GD, Lee S, Davies TF, Arafah BM, Ladenson PW, Pinchera A. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 2003 Apr;88(4):1433-41.

240. Hocevar M, Auersperg M, Stanovnik L. The dynamics of serum thyroglobulin elimination from the body after thyroid surgery. Eur J Surg Oncol 1997 Jun;23(3):208-10.

241. Kim TY, Kim WB, Kim ES, Ryu JS, Yeo JS, Kim SC, Hong SJ, Shong YK. Serum thyroglobulin levels at the time of 131I remnant ablation just after thyroidectomy are useful for early prediction of clinical recurrence in low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 2005 Mar;90(3):1440-5.

242. Pacini F, Agate L, Elisei R, Capezzone M, Ceccarelli C, Lippi F, Molinaro E, Pinchera A. Outcome of differentiated thyroid cancer with detectable serum Tg and negative diagnostic (131)I whole body scan: comparison of patients treated with high (131)I activities versus untreated patients. J Clin Endocrinol Metab 2001 Sep;86(9):4092-7.
243. Francis Z, Schlumberger M. Serum thyroglobulin determination in thyroid cancer patients. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2008 Dec;22(6):1039-46.
244. Eustatia-Rutten CF, Smit JW, Romijn JA, van der Kleij-Corssmit EP, Pereira AM, Stokkel MP, Kievit J. Diagnostic value of serum thyroglobulin measurements in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma, a structured meta-analysis. Clin Endocrinol (Oxf) 2004 Jul;61(1):61-74.
245. Robbins RJ, Chon JT, Fleisher M, Larson SM, Tuttle RM. Is the serum thyroglobulin response to recombinant human thyrotropin sufficient, by itself, to monitor for residual thyroid carcinoma? J Clin Endocrinol Metab 2002 Jul;87(7):3242-7.
246. Spencer CA, Bergoglio LM, Kazarosyan M, Fatemi S, LoPresti JS. Clinical impact of thyroglobulin (Tg) and Tg autoantibody method differences on the management of patients with differentiated thyroid carcinomas. J Clin Endocrinol Metab 2005 Oct;90(10):5566-75.
247. Baudin E, Do Cao C, Cailleux AF, Leboulleux S, Travagli JP, Schlumberger M. Positive predictive value of serum thyroglobulin levels, measured during the first year of follow-up after thyroid hormone withdrawal, in thyroid cancer patients. J Clin Endocrinol Metab 2003 Mar;88(3):1107-11.
248. Toubeau M, Touzery C, Arveux P, Chaplain G, Vaillant G, Berriolo A, Riedinger JM, Boichot C, Cochet A, Brunotte F. Predictive value for disease progression of serum thyroglobulin levels measured in the postoperative period and after (131)I ablation therapy in patients with differentiated thyroid cancer. J Nucl Med 2004 Jun;45(6):988-94.
249. Schlumberger M, Mancusi F, Baudin E, Pacini F. 131I therapy for elevated thyroglobulin levels. Thyroid 1997 Apr;7(2):273-6.
250. Wartofsky L, Sherman SI, Gopal J, Schlumberger M, Hay ID. The use of radioactive iodine in patients with papillary and follicular thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 1998 Dec;83(12):4195-203.

251. Frasoldati A, Pesenti M, Gallo M, Caroggio A, Salvo D, Valcavi R. Diagnosis of neck recurrences in patients with differentiated thyroid carcinoma. Cancer 2003 Jan 1;97(1):90- 6.

252. Torlontano M, Attard M, Crocetti U, Tumino S, Bruno R, Costante G, D'Azzo G, Meringolo D, Ferretti E, Sacco R, Arturi F, Filetti S. Follow-up of low risk patients with papillary thyroid cancer: role of neck ultrasonography in detecting lymph node metastases. J Clin Endocrinol Metab 2004 Jul;89(7):3402-7.

253. Fatourechi V, Hay ID, Mullan BP, Wiseman GA, Eghbali-Fatourechi GZ, Thorson LM, Gorman CA. Are posttherapy radioiodine scans informative and do they influence subsequent therapy of patients with differentiated thyroid cancer? Thyroid 2000 Jul;10(7):573-7.

254. Ladenson PW, Braverman LE, Mazzaferri EL, Brucker-Davis F, Cooper DS, Garber JR, Wondisford FE, Davies TF, DeGroot LJ, Daniels GH, Ross DS, Weintraub BD. Comparison of administration of recombinant human thyrotropin with withdrawal of thyroid hormone for radioactive iodine scanning in patients with thyroid carcinoma. N Engl J Med 1997 Sep 25;337(13):888-96.

255. Cailleux AF, Baudin E, Travagli JP, Ricard M, Schlumberger M. Is diagnostic iodine-131 scanning useful after total thyroid ablation for differentiated thyroid cancer? J Clin Endocrinol Metab 2000 Jan;85(1):175-8.

256. Pacini F, Capezzone M, Elisei R, Ceccarelli C, Taddei D, Pinchera A. Diagnostic 131-iodine whole-body scan may be avoided in thyroid cancer patients who have undetectable stimulated serum Tg levels after initial treatment. J Clin Endocrinol Metab 2002 Apr;87(4):1499-501.

257. Verburg FA, de Keizer B, de Klerk JM, Lentjes EG, Lips CJ, van Isselt JW. Value of diagnostic radioiodine scintigraphy and thyroglobulin measurements after rhTSH injection. Nuklearmedizin 2009;48(1):26-9.

258. Verkooijen RB, Stokkel MP, Smit JW, Pauwels EK. Radioiodine-131 in differentiated thyroid cancer: a retrospective analysis of an uptake-related ablation strategy. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2004 Apr;31(4):499-506.

259. Silberstein EB. Comparison of outcomes after (123)I versus (131)I pre-ablation imaging before radioiodine ablation in differentiated thyroid carcinoma. J Nucl Med 2007 Jul;48(7):1043-6.
260. de Klerk JM. 131I therapy: inpatient or outpatient? J Nucl Med 2000 Nov;41(11):1876-8.

11. ŽIVOTOPIS

Rođen sam u Frankfurtu na Majni, Republika Njemačka, 11. prosinca 1978. godine. Od 1979. godine stanujem u gradu Svetoj Nedelji (Zagrebačka županija). Osnovno i srednje školovanje sam polazio u razdoblju od 1985. – 1997. godine. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisao sam 1997. godine te 2003. godine diplomirao s prosječnom ocjenom 4,3. Pripravnički staž odradio sam u OB „Sveti Duh“ u Zagrebu. Položio sam državni ispit 25. studenog 2004. godine.

Od 1.6.2005. do 1.11.2007 god. sam sudjelovao u svojstvu znanstvenog novaka asistenta na znanstveno – istraživačkom projektu Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa Republike Hrvatske “Karcinogeneza u štitnjači i gušavost u Hrvatskoj“ pod vodstvom mentora, akademika Zvonka Kusića. Sveučilišni znanstveni poslijediplomski studij «Biomedicina i zdravstvo» na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu redovito sam upisao akademske godine 2005/2006.

U radoblju od 1.11.2007. – 28.2.2012. - specijalizacija iz radioterapije i onkologije za Kliniku za onkologiju i nuklearnu medicinu KBC „Sestre milosrdnice“. Dana 28.2.2012. sam položio specijalistički ispit. Završio sam stručni poslijediplomski studij „Klinička onkologija“ u tijeku provođenja specijalizacije. Glavno područje mog interesa je istraživanje te dijagnostika, terapija i praćenje bolesnika s malignim bolestima, uz svakodnevni rad na kliničkom odjelu.

Objavio sam više znanstvenih članaka i sažetaka, koji su objavljeni u časopisima indeksiranim u Current Contentsu te ostalim svjetskim bazama podataka. Sudjelovao sam na mnogim međunarodnim i domaćim znanstvenim skupovima, povezanih s problematikom malignih bolesti.