

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Vlado Wagenhofer**

**DIJAGNOSTIČKA VRIJEDNOST STIMULIRAJUĆEG SERUMSKOG TIREOGLOBULINA I  
SCINTIGRAFIJE CIJELOG TIJELA JODOM-131 U PRAĆENJU NISKORIZIČNIH  
BOLESNIKA S DIFERENCIRANIM KARCINOMOM ŠTITNJAČE**

**Doktorska disertacija**

**Osijek, 2019.**

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Vlado Wagenhofer**

**DIJAGNOSTIČKA VRIJEDNOST STIMULIRAJUĆEG SERUMSKOG TIREOGLOBULINA I  
SCINTIGRAFIJE CIJELOG TIJELA JODOM-131 U PRAĆENJU NISKORIZIČNIH  
BOLESNIKA S DIFERENCIRANIM KARCINOMOM ŠTITNJAČE**

**Doktorska disertacija**

**Osijek, 2019.**

Mentor rada: prof. dr. sc. Ivan Mihaljević, dr. med.

Rad sadrži 77 listova.

## **Predgovor**

Disertacija je izrađena na Kliničkom zavodu za nuklearnu medicinu Kliničkog bolničkog centra u Osijeku.

Zahvaljujem mentoru prof. dr. sc. Ivanu Mihaljeviću, predstojniku Kliničkog zavoda za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja u Kliničkom bolničkom centru Osijek, na stručnoj pomoći i podršci u provođenju ovog istraživanja te izradi disertacije.

Svojim kolegama, prijateljima i obitelji zahvaljujem na poticaju, pomoći i savjetima.

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	1
1.1. Anatomija i fiziologija štitnjače.....	1
1.2. Karcinomi štitnjače.....	2
1.2.1. Klasifikacija tumora štitnjače.....	4
1.2.2. Papilarni karcinom.....	6
1.2.3. Folikularni karcinom.....	8
1.2.4. Medularni karcinom.....	9
1.2.5. Anaplastični karcinom.....	10
1.3. Dijagnoza karcinoma štitnjače.....	11
1.3.1. Klinički pregled, laboratorijski testovi i scintigrafija štitnjače.....	11
1.3.2. Ultrazvučni pregled štitnjače.....	12
1.3.3. Citološka punkcija čvorova u štitnjači.....	12
1.4. Inicijalno liječenje diferenciranog karcinoma štitnjače.....	14
1.4.1. Kirurško liječenje diferenciranog karcinoma štitnjače.....	15
1.4.2. Radiojodno liječenje diferenciranog karcinoma štitnjače.....	16
1.4.3. Supresijska terapija L-tiroksinom.....	17
1.5. Praćenje bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače.....	18
1.5.1. Serumski tireoglobulin.....	18
1.5.2. Ultrazvuk vrata.....	19
1.5.3. Dijagnostička scintigrafija cijelog tijela s I-131.....	20
1.6. Određivanje kliničkog stadija karcinoma štitnjače i sustavi za procjenu rizičnosti bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače.....	21
1.7. Nove strategije u dugoročnom praćenju bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače.....	27
<b>2. HIPOTEZA ISTRAŽIVANJA</b> .....	29
<b>3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA</b> .....	30
<b>4. ISPITANICI I METODE ISTRAŽIVANJA</b> .....	31

4.1 Ispitanici.....	31
4.2. Metode rada.....	32
4.2.1. Mjerenje serumskog tireoglobulina.....	33
4.2.2. Dijagnostička scintigrafija cijelog tijela s I-131.....	33
4.2.3. Ultrazvuk vrata.....	34
4.3. Statističke metode.....	35
<b>5. REZULTATI ISTRAŽIVANJA.....</b>	<b>37</b>
5.1. Raspodjela diferenciranog karcinoma štitnjače prema vrsti tumora.....	37
5.2. Obilježja bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače.....	37
5.2.1. Rizične skupine.....	37
5.2.2. Dob i vrijeme praćenja bolesnika.....	38
5.2.3. Raspodjela bolesnika prema spolu i rizičnim skupinama.....	39
5.2.4. Klinički ishodi.....	40
5.3. Dijagnostički testovi.....	43
5.3.1. Stimulirajući serumski tireoglobulin.....	44
5.3.2. Dijagnostička scintigrafija cijelog tijela s I-131 (WBS).....	45
5.3.3. Ultrazvuk vrata.....	47
5.4. Vrijednosti stimulirajućeg serumskog tireoglobulina prema kliničkom ishodu i lokalizaciji strukturnog recidiva.....	47
<b>6. RASPRAVA.....</b>	<b>53</b>
<b>7. ZAKLJUČAK.....</b>	<b>60</b>
<b>8. SAŽETAK.....</b>	<b>62</b>
<b>9. SUMMARY.....</b>	<b>64</b>
<b>10. LITERATURA.....</b>	<b>66</b>
<b>11. ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>76</b>

## Popis kratica korištenih u tekstu

18-FDG – 18-fluor-deoksiglukoz

AJCC – Američki zajednički odbor za karcinom (eng. *American Joint Committee on Cancer*)

AGES – prognostički sustav za karcinome štitnjače koji se temelji na dobi bolesnika, gradusu tumora, proširenosti i veličini primarnog tumora (eng. Age, Grade, Extend, Size)

AKT – vrsta kinaze (eng. *serine/threonine kinase, protein kinase B*)

AMES – prognostički sustav za diferencirane karcinome štitnjače koji se temelji na dobi bolesnika, udaljenim metastazama, proširenosti i veličini primarnog tumora (eng. Age, Metastases, Extent of primary cancer, Tumor size)

anti-Tg – tireoglobulinska protutijela

AP – prednja projekcija (eng. *anteroposterior*)

ATA – Američko udruženje za štitnjaču (eng. *American Thyroid Association*)

BRAF – oznaka gena (protoonkogena) koji kodira protein B-raf (eng. *B-rapidly accelerated fibrosarcoma*)

Bq – *Becquerel* (mjerna jedinica za radioaktivnost u međunarodnom sustavu mjernih Jedinica)

Ci – *Curie* (mjerna jedinica za radioaktivnost)

CP – citološka punkcija

CRM-457 – preporučeni laboratorijski standard pri izvođenju tireoglobulinskih testova (eng. *Certified Reference Material*)

CT – kompjutorizirana tomografija

DIT – diiod-tirozin

DTC – diferencirani karcinom štitnjače (eng. *differentiated thyroid cancer*)

EORTC – Europsko udruženje za istraživanje i liječenje karcinoma (eng. *European Organization for Research and Treatment of Cancer*)

ESMO – Europsko udruženje za medicinsku onkologiju (eng. *European Society for Medical Oncology*)

FT-UMP – folikularni tumor neodređenoga malignog potencijala (eng. *follicular tumor of uncertain malignant potential*)

Hz – *Hertz* (mjerna jedinica frekvencije)

I-131 – jod -131

IMA – imunometrijski test (eng. *immunometric assay*)

KZZNM – Klinički zavod za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja

KBC – Klinički bolnički centar

LD – postranična desna projekcija

LS – postranična lijeva projekcija

LT4 – levotiroksin (oblik hormona štitnjače T4)

MACIS – prognostički sustav za karcinome štitnjače koji se temelji na procjeni udaljenih metastaza, dobi bolesnika, cjelovitosti kirurškog zahvata, lokalne invazije i veličini primarnog tumora (eng. *Metastases, Age, Completeness of Surgery, Invasion, Size*)

MEN – sindrom multiple endokrine neoplazije

MIT – monojod-tirozin

MR – magnetska rezonanca

MAP-kinaza – protein kinaza aktivirana mitogenima (eng. *mitogen – activated protein*)

NED – bolesnici bez znakova bolesti (eng. *no evidence of disease*)

NIFTP – neinvazivni folikularni tumor s obilježjima jezgara papilarnoga karcinoma (eng. *noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary nuclear features*)

NPV – negativna prediktivna vrijednost

PA – stražnja projekcija (eng. *posteroanterior*)

PAX8/PPAR $\gamma$  – fuzijski protein kod folikularnih karcinoma štitnjače

PET – pozitronska emisijska tomografija

PI3K/AKT – intracelularni signalni put važan za regulaciju staničnog ciklusa, fosfatidilinozitol-3-kinaza (eng. *phosphatidylinositol 3-kinase*)



PPV – pozitivna prediktivna vrijednost

PTC – skupina gena papilarnog karcinoma štitnjače (eng. *papillary thyroid cancer*)

RAS – skupina onkogeni (eng. *Rat sarcoma*)

RET – protoonkogen (eng. *rearranged during transfection*)

RET-PTC – pregradnja gena RET

rhTSH – rekombinantni humani tireotropin

RT-PCR – metoda analize genetskog materijala koja kombinira reverznu transkripciju i lančanu reakciju polimeraze (eng. *reverse transcription – polymerase chain reaction*)

RTG – rendgensko snimanje

SESTAMIBI – radiofarmak nastao spajanjem radioizotopa Tc<sup>99m</sup> i metoksi-izobutil-izonitrila (MIBI)

sTg – stimulirajući tireoglobulin

T3 – trijodtironin

T4 – tiroksin

Tg – tireoglobulin

TNM – klasifikacijski sustav stadija karcinoma (eng. *Tumor - Node - Metastasis*)

TSH – tireotropni hormon

UMP – epitelni tumori štitnjače neodređenog malignog potencijala (eng. *uncertain malignant potential*)

UZV – ultrazvuk

UICC – Međunarodno udruženje za karcinom (eng. *Union for International Cancer Control*)

v.k. – „velika kontrola“

WBS – scintigrafija cijelog tijela (eng. *whole body scan*)

WDT-UMP – dobro diferencirani tumor neodređenog malignog potencijala (eng. *well differentiated tumor of uncertain malignant potential*)

WHO – Svjetska zdravstvena organizacija (eng. *World Health Organization*)

## Popis tablica

<b>Tablica 1.4.1.</b> TNM klasifikacija tumora štitnjače (AJCC/TNM 8. izdanje).....	22
<b>Tablica 1.4.2.</b> Klinički stadiji dobro diferenciranog karcinoma štitnjače kod bolesnika starijih od 55 godina (AJCC/TNM 8. izdanje).....	23
<b>Tablica 1.4.3.</b> Klinički stadiji dobro diferenciranog karcinoma štitnjače kod bolesnika mlađih od 55 godina (AJCC/TNM 8. Izdanje).....	23
<b>Tablica 1.4.4.</b> ATA klasifikacija skupina rizičnosti diferenciranog karcinoma štitnjače (ATA 2009) i modificirana ATA klasifikacija skupina rizičnosti diferenciranog karcinoma štitnjače (ATA 2015).....	25
<b>Tablica 5.1.</b> Osnovne mjere sredine i raspršenja za dob i vrijeme praćenja.....	38
<b>Tablica 5.2.</b> Raspodjela bolesnika sa strukturnim recidivom bolesti prema pojedinim skupinama rizika (ATA skupine rizika) kod diferenciranog karcinoma štitnjače, n = broj bolesnika.....	42
<b>Tablica 5.3.</b> Raspodjela bolesnika s biokemijskom bolesti prema pojedinim skupinama rizika (ATA skupine rizika) kod diferenciranog karcinoma štitnjače, n = broj bolesnika.....	42
<b>Tablica 5.4.</b> Raspodjela bolesnika s NED-om (od eng. <i>no evidence of disease</i> ) prema pojedinim skupinama rizika (ATA skupine rizika) kod diferenciranog karcinoma štitnjače, n = broj bolesnika.....	43
<b>Tablica 5.5.</b> Strukturni recidivi (uključujući strukturnu perzistirajuću bolest) kod bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače i nalaz stimulirajućeg tireoglobulina (sTg).....	44
<b>Tablica 5.6.</b> Strukturni recidivi (uključujući strukturnu perzistirajuću bolest) kod bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače i nalaz dijagnostičke scintigrafija cijelog tijela s I-131 (WBS).....	45
<b>Tablica 5.7.</b> Strukturni recidivi (uključujući strukturnu perzistirajuću bolest) kod bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače i nalaz ultrazvuka vrata (UZV) s citološkom punkcijom (CP).....	47

<b>Tablica 5.8.</b> Vrijednosti prvoga stimulirajućega tireoglobulina (sTg) mjenog godinu dana nakon inicijalnog tretmana i lokalizacija strukturnog recidiva, n = 37.....	48
<b>Tablica 5.9.</b> Vrijednosti stimulirajućega tireoglobulina (ng/mL) godinu dana nakon inicijalnog tretmana i vrsta strukturnog recidiva.....	49
<b>Tablica 5.10.</b> Vrijednosti prvoga stimulirajućega tireoglobulina (sTg) mjenog godinu dana nakon inicijalnog tretmana kod bolesnika s biokemijskom bolesti, n = 43.....	51

## Popis slika

- Slika 5.1.** Dob bolesnika s diferenciranim karcinom štitnjače (srednja vrijednost, medijan, interkvartilni raspon) i raspodjela prema rizičnim skupinama bolesnika (ATA skupine rizika), n = broj bolesnika.....39
- Slika 5.2.** Raspodjela bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače prema spolu i rizičnim skupinama bolesnika (ATA skupine rizika).....40
- Slika 5.3.** Klinički ishodi bolesti (strukturni recidiv, biokemijska bolest, NED (po eng. *no evidence of disease*) prema rizičnim skupinama bolesnika (ATA skupine rizika) kod diferenciranog karcinoma štitnjače, n = broj bolesnika.....41
- Slika 5.4.** Dijagnostički testovi - stimulirajući tireoglobulin (sTg), ultrazvuk vrata (UZV) i dijagnostička scintigrafija cijelog tijela s I-131 (WBS) u detekciji strukturnih recidiva kod bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače.....44
- Slika 5.5.** Dijagnostička scintigrafija cijelog tijela s I-131 (WBS) u detekciji strukturnih recidiva i detekciji funkcionalnih poslijeoperacijskih ostataka tkiva štitnjače kod bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače.....46
- Slika 5.6.** Vrijednosti stimulirajućega tireoglobulina godinu dana nakon inicijalnog tretmana i lokalizacija recidiva u udaljenim metastazama - kostima i plućima, n = broj bolesnika.....50
- Slika 5.7.** Usporedba vrijednosti stimulirajućega tireoglobulina mjenog godinu dana nakon inicijalnog tretmana (srednja vrijednost, medijan, interkvartilni raspon, min. - maks.) kod strukturnog recidiva u limfne čvorove i bolesnika s biokemijskom bolesti, n = broj bolesnika.....52

# 1. UVOD

## 1.1. Anatomija i fiziologija štitnjače

Štitnjača je neparna žlijezda smještena u prednjem dijelu vrata ispred dušnika. Normalna težina štitnjače u odraslih je oko 20 grama. Sastoji se od desnoga i lijevog režnja (lat. *lobus dexter et sinister*) koji su povezani istmusom (lat. *isthmus glandulae thyreoideae*). Tijekom embrionalnoga razvoja osnova žlijezde spušta se kaudalnije u obliku izduženoga šupljeg tračka (lat. *ductus thyroglossus*) iz kojega se ponekad razvije dodatni, vrlo uzak, treći režanj štitnjače (lat. *lobus pyramidalis*) (1).

Štitnjača prima arterijsku krv iz gornjih i donjih tireoidnih arterija koje su ogranci vanjske karotidne arterije, odnosno potključne arterije. Venska krv odlazi putem gornje, srednje i donje tireoidne vene. One se ulijevaju u facijalnu venu ili unutarnju jugularnu venu odnosno lijevu brahiocefaličnu venu (donja tireoidna vena). Štitnjača je inervirana simpatičkim i parasimpatičkim živcima preko gornjega laringealnog živca (lat. *n. laryngeus superior*) te povratnoga laringealnog živca (lat. *n. laryngeus recurrens*) (2).

Limfni čvorovi vrata razvrstani su u šest anatomske dobro definirane regije (I-VI). Regija I obuhvaća submentalni i submandibularni trokut. Regije II, III i IV obuhvaćaju limfne čvorove uz unutarnju jugularnu venu i limfne čvorove uz prednji rub sternokleiodomastoidnoga mišića. U regiji V nalaze se limfni čvorovi stražnjega vratnog trokuta (omeđen stražnjim rubom sternokleiodomastoidnoga mišića, ključnom kosti i straga trapeznim mišićem). U regiji VI nalaze se pretrahealni, paratrahealni, peritireoidni i prekrikoidni limfni čvorovi (prednja centralna regija) (3).

Temeljna strukturna i funkcionalna jedinica štitnjače je tireoidni folikul. Tireoidni folikuli imaju okruglastu strukturu, sačinjeni su od jednoga sloja folikularnih stanica (tireocita) i ispunjeni su koloidom unutar kojega se nalazi tireoglobulin (prekursor tireoidnih hormona). Između folikula smještene su posebne vrste stanica, parafolikularne ili C stanice važne za sekreciju hormona kalcitonina (2).

Proces sinteze hormona štitnjače odvija se u nekoliko faza. Prvo se sintetizira tireoglobulin, nakon toga slijedi unošenje jodida iz krvi i njegovo aktiviranje te jodiranje tirozinskih ostataka na tireoglobulinu. Nakon što tireociti unesu dio koloida u svoju citoplazmu, djelovanjem proteaza na jodirani tireoglobulin dolazi do oslobađanja tiroksina (T4), trijod-tirozina (T3), dijod-tirozina (DIT) i monojod-tirozina (MIT).

Štitnjača je jedan od najvećih endokrinih organa u tijelu i izlučuje u krv hormone tiroksin (T4) i trijod-tirozin (T3). Ti hormoni imaju ključnu ulogu u većini metaboličkih procesa u organizmu, održavanju energetske ravnoteže i presudni su za normalan rast i razvoj. U regulaciji rada štitnjače značajnu ulogu ima hipofiza koja posebnim mehanizmom povratne sprege uz pomoć hormona tireotropina (TSH) upravlja njezinim radom (1).

Za sintezu hormona štitnjače neophodan je jod, stoga se neodgovarajući unos joda odražava na funkciju štitnjače. Poremećaj funkcije štitnjače jedan je od najčešćih endokrinih poremećaja, bez obzira radi li se o njezinom smanjenom (hipotireoza) ili pojačanom radu (hipertireoza). Približno jedna trećina svjetske populacije živi na područjima nedovoljnoga unosa joda (4). Optimalan dnevni unos joda putem hrane je oko 150 µg joda. Programi i mjere povećanja unosa joda kod opće populacije kao što je jodiranje soli, imaju dokazanu vrijednost u smanjenju nastanka gušavosti odnosno smanjenju postojeće guše, te prevenciji razvoja teških neuroloških poremećaja i mentalne retardacije u djece. Hrvatska je zemlja s dostatnim unosom joda otkako je 1996. godine uveden pravilnik o dodatnom jodiranju soli s ukupnom količinom joda od 25 mg kalij-jodida po kilogramu soli (5).

## **1.2. Karcinomi štitnjače**

Karcinomi štitnjače najčešći su endokrini maligni tumori (čine približno 1 % svih karcinoma). Više od 90 % karcinoma štitnjače čine dobro diferencirani karcinomi – papilarni i folikularni. Ostale vrste karcinoma štitnjače uglavnom čine medularni (podrijetlom od C -stanica) i anaplastični (nediferencirani) karcinomi.

U žena je do tri puta češći nego u muškaraca. Češće se pojavljuje u osoba starijih od 70 godina s vrhuncem pojavnosti u dobi od oko 50 godina. Na obdukciji se u oko 10 % štitnjača nađu mali papilarni karcinomi, no takvi karcinomi nemaju kliničku važnost (6).

Patogeneza i etiologija karcinoma štitnjače nisu u potpunosti razjašnjene, iako je poznato nekoliko rizičnih čimbenika. Najvažniji poznati čimbenici rizika za razvoj karcinoma štitnjače su ionizirajuće zračenje i radioaktivne tvari, manjak joda, te genetski odnosno nasljedni čimbenici (6).

Brojna klinička istraživanja provedena nakon nuklearnih incidenata (Černobil) i klinički podaci nakon primjene terapijskoga zračenja upućuju na karcinogeni učinak radioaktivnoga zračenja. Vanjsko zračenje vrata u djece i odraslih izaziva povećanu učestalost papilarnoga karcinoma štitnjače (6).

Epidemiološke su studije pokazale povećanu učestalost karcinoma štitnjače u dijelovima svijeta gdje postoji manjak joda. U tim područjima postoji veća učestalost multinodularne strume, a postoji patološka povezanost nodularne strume i karcinoma štitnjače. Povećan rizik od nastanka takvoga tumora ponajprije je vezan za folikularni podtip karcinoma.

Genetski čimbenici, odnosno obiteljska predispozicija za nastanak karcinoma štitnjače postoji kod određenih vrsta papilarnoga i medularnog karcinoma, međutim, većina tumora štitnjače nastaje sporadično. Najpoznatiji primjer obiteljske predispozicije za nastanak tumora je medularni karcinom u sklopu sindroma multiple endokrine neoplazije tipa 2 (MEN-2). Takvi obiteljski medularni karcinomi štitnjače povezani su s mutacijom protoonkogeneta RET.

Mutacije važne za nastanak tumora koji nastaju iz folikularnoga epitela vezane su uz dva glavna onkogeneta sustava. To je sustav mitogenom aktivirane proteinske kinaze (MAP-kinaza), te fosfatidilinozitol-3-kinaze i AKT-a (PI-3K/AKT). Kod papilarnih karcinoma važniju ulogu ima MAP-kinaza onkogeni sustav, a najistraživaniji geni iz toga sustava su RET (kodira receptorsku tirozinsku kinazu) i BRAF gen (kodira prepisivački faktor citoplazmatskih signala između stanične membrane i jezgre). Fuzionirani gen RET i gen PTC (eng. *papillary thyroid cancer*), odnosno RET/PTC, nađen je u oko 30 % papilarnih karcinoma. Kod folikularnih je karcinoma u jednoj trećini tumora nađena mutacija PI-3K/AKT sustava. Kod nekih folikularnih karcinoma dolazi do spajanja gena PAX8 s genom

PPAR što rezultira nastajanjem novoga onkogenog proteina. Spojeni gen PAX8-PPAR može pomoći pri razlikovanju folikularnoga adenoma i karcinoma (6).

Incidencija diferenciranoga karcinoma štitnjače je od 4 - 12/100 000 stanovnika godišnje uz značajno povećanje incidencije, prvenstveno papilarnoga karcinoma, unazad nekoliko desetljeća (7, 8). Glavni je razlog toga povećanja bolja i dostupnija dijagnostika, prije svega ultrazvuka vrata koji otkriva tumore štitnjače u ranoj, subkliničkoj fazi bolesti dok su tumorski čvorovi još vrlo mali i nisu palpabilni (9).

U Hrvatskoj je od 2001. do 2014. godine došlo do značajnoga porasta broja novooboljelih od karcinoma štitnjače (prosječni porast dobno-standardizirane stope od 5,8 % u muškaraca i 5,5 % u žena), dok su trendovi mortaliteta stabilni. Ukupni broj oboljelih na godišnjoj razini gotovo je udvostručen u navedenome razdoblju, s 308 oboljelih u 2001. godini porastao je na 603 oboljelih u 2014. godini, dok se broj umrlih kretao između 23 i 51 godišnje (10).

### **1.2.1. Klasifikacija tumora štitnjače**

Tijekom posljednjih nekoliko desetljeća predlagane su različite histološke klasifikacije tumora štitnjače, najaktualnija je klasifikacija WHO-a (od eng. *World Health Organization*) iz 2017. godine.

Prema najnovijoj WHO-ovoj histološkoj klasifikaciji (2017.), tumori štitnjače dijele se na sljedeće skupine (11):

#### **I. Epitelni tumori:**

##### **1. Podrijetlom od folikularnih stanica**

###### **a) *Benigni:***

- folikularni adenom
- adenom Hürthleovih stanica

###### **b) *Neodređenog malignog potencijala (UMP) (eng. uncertain malignant potential):***

- hijalinizirani trabekularni tumor
- drugi inkapsulirani tumori s obilježjima folikularnoga tumora



- folikularni tumor neodređenoga malignog potencijala
- dobro diferencirani tumor neodređenoga malignog potencijala
- neinvazivni folikularni tumor s obilježjima jezgara papilarnoga karcinoma

c) *Maligni epitelni tumori (podrijetlom od folikularnih stanica):*

- papilarni karcinom (glavne podvrste)

- klasični papilarni karcinom
- papilarni mikrokarcinom
- folikularni podtip
- inkapsulirani podtip
- onkocitni podtip
- difuzno sklerozirajući podtip
- podtip visokih stanica (eng. *tall cell*)
- podtip stupčastih stanica (eng. *columnar cell*)

- folikularni karcinom

- minimalno invazivan folikularni karcinom
- široko invazivan folikularni karcinom
- angioinvazivan inkapsulirani folikularni karcinom

- karcinom Hürthleovih stanica (onkocitni)

- slabo diferencirani karcinom

- anaplastični (nediferencirani) karcinom

2. Podrijetlom od C -stanica

- medularni karcinom

3. Mješoviti epitelni tumori (medularno-folikularni, medularno-papilarni)

4. Ostali epitelni tumori (mucinozni, skvamozni, mukoepidermoidni karcinom i dr.)

**II. Neepitelni tumori** (limfom, teratom, angiosarkom, plazmocitom, paragangliom i dr.)

**III. Sekundarni tumori** (metastaze drugih karcinoma)

Glavna novost u klasifikaciji WHO-a iz 2017. godine je tzv. granična skupina tumora štitnjače (između benignih i malignih lezija) odnosno tumori neodređenoga malignog potencijala, koji su po prvi put uvršteni u klasifikaciju tumora štitnjače. To su folikularni tumor neodređenoga malignog potencijala (FT-UMP, od eng. *follicular tumor of uncertain malignant potential*), dobro diferencirani tumor neodređenog malignog potencijala (WDT-UMP, od eng. *well differentiated tumor of uncertain malignant potential*) i neinvazivni folikularni tumor s obilježjima jezgara papilarnoga karcinoma (NIFTP, od eng. *noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary nuclear features*). To je granična skupina tumora koja je najbliža ekvivalentu *carcinoma in situ* kod drugih organa.

U skupini folikularnih karcinoma postoje tri glavna podtipa, minimalno invazivan folikularni karcinom (samo kapsularna invazija), angioinvazivan inkapsuliran folikularni karcinom i široko invazivan folikularni karcinom.

Skupina tumora Hürthleovih stanica (onkocitni tumor) postala je zaseban entitet, ranije je bila klasificirana kao (onkocitna) varijanta folikularnoga adenoma ili karcinoma (11).

### **1.2.2. Papilarni karcinom**

Papilarni karcinomi (lat. *carcinoma papillare*) najčešći su karcinomi štitnjače (oko 80 %). Pojavljuju se u bilo kojoj životnoj dobi, najčešće između 25. i 45. godine života. Tri su puta učestaliji u žena nego u muškaraca.

Patohistološki izgled karcinoma očituje se u nekoliko oblika. Može biti očajuren i cističan, kod većine je vidljiva solidna masa koja je samo prividno ograničena od normalnoga parenhima. Tipičan mikroskopski prikaz tumora su papilarne formacije (resice) građene od fibrovaskularne strome, obložene s jednim ili više redova atipičnih epitelnih stanica (kubičnih do cilindričnih stanica). Papilarni karcinomi obilježeni su karakterističnim izgledom jezgara u kojima je kromatin fino raspršen i ima izgled "mliječnog stakla". U jezgrama su vidljive intranuklearne inkluzije (invaginacija citoplazme u jezgru). Tumorske stanice imaju oskudniju citoplazmu od normalnih folikularnih stanica pa se jezgre susjednih stanica mogu preklapati. U vezivu tumora vrlo se često nalaze "psamomska tjelešca", prisutna su u oko 50 % slučajeva.

Kod papilarnoga karcinoma često nalazimo višestruka žarišta koja mogu biti vidljiva samo mikroskopski. Tada se radi o multicentričnome karcinomu i to obilježje intraglandularnoga širenja tipična je karakteristika papilarnoga karcinoma. Često se u tumoru može naći i limfocitna infiltracija koja može biti posljedica imunološkoga odgovora ili prisutnosti autoimune bolesti - limfocitnoga tireoiditisa.

Papilarni karcinom štitnjače veličine do 1 cm naziva se papilarni mikrokarcinom.

Kliničku sliku papilarnoga karcinoma predstavlja bezbolan palpabilni čvor u štitnjači, a kod manjega broja bolesnika pojavljuje se regionalna limfadenopatija, odnosno povećanje vratnih limfnih čvorova. Za taj je karcinom tipično limfogeno širenje bolesti i rano može metastazirati u limfne čvorove vrata.

Prognoza bolesti općenito je izvrsna i izlječenje se postiže u više od 90 % liječenih bolesnika. Prognoza je lošija kod bolesnika starijih od 55 godina i kod muškaraca, dok je kod djece prognoza dobra, čak i u slučajevima udaljenih metastaza. Veliki tumori s opsežnom lokalnom infiltracijom i tumori s udaljenim (hematogenim) metastazama imaju značajno lošiju prognozu (6).

Veličina primarnoga tumora vrlo je važna za prognozu. Tumor manji od 1,5 cm rijetko metastazira i gotovo nikada nije uzrok smrti od karcinoma (12).

U dobro diferenciranoga papilarnog karcinoma rijetko dolazi do pojave dediferencijacije i anaplastične transformacije što se očituje izrazito agresivnim lokalnim širenjem i stvaranjem udaljenih metastaza (13).

Podvrste papilarnoga karcinoma štitnjače prema histopatološkoj slici (WHO-ova klasifikacija 2017.) (11):

- Klasična varijanta (uobičajeni tip)
- Papilarni mikrokarcinom
- Inkapsulirana varijanta
- Folikularna varijanta
- Difuzno sklerozirajuća varijanta
- Varijanta visokih stanica (eng. *tall cell*)
- Varijanta stupčastih stanica (eng. *columnar cell varijanta*)

- Kribriiformno-morularna varijanta
- Onkocitna (*Hürthle cell*) varijanta
- Varijanta nalik Warthinovu tumoru
- *Clear cell* varijanta
- Varijanta vretenastih stanica
- Solidna/trabekularna varijanta
- Varijanta klinastih stanica
- Papilarni karcinom sa stromom nalik fibromatozi/fascitisu

Histološki podtipovi papilarnoga karcinoma štitnjače koji imaju nešto agresivniji tijek bolesti su varijanta visokih stanica (eng. *tall cell*), difuzno sklerozirajuća varijanta, varijanta stupčastih stanica (eng. *columnar cell varijanta*), te varijanta klinastih stanica (eng. *hobnail*).

### 1.2.2. Folikularni karcinom

Folikularni karcinomi (lat. *carcinoma folliculare*), uključujući i karcinome Hürthleovih stanica, čine oko 15 % svih karcinoma štitnjače. Većina bolesnika starija je od 40 godina i također je tri puta učestaliji u žena nego u muškaraca. Učestaliji je u područjima endemske gušavosti, odnosno u područjima s nedostatkom joda zbog većega rizika za nastanak tumora iz čvorasto promijenjene štitnjače čiji je nastanak direktno vezan uz smanjeni unos joda (6). U neendemskim područjima (s dovoljnim unosom joda) folikularnog je karcinoma znatno manje i čini između 5 i 10 % svih karcinoma štitnjače (14).

Folikularni karcinom postoji u tri glavna oblika (podtipa) - minimalno invazivan folikularni karcinom, široko invazivan folikularni karcinom, te angioinvazivan inkapsulirani folikularni karcinom.

Minimalno invazivan folikularni karcinom je očahuren tumor koji nalikuje na folikularni adenom, međutim, tumorske stanice diskretno zahvaćaju krvne žile ili vezivo čahure te postoji minimalna invazija (urastanje) u okolno tkivo štitnjače.

Angioinvazivan inkapsulirani folikularni karcinom je vrlo sličan minimalno invazivnom folikularnom karcinomu uz isključivo postojanje invazije krvnih žila.

Široko invazivan folikularni karcinom također nalikuje folikularnom adenomu, ali je najčešće nejasno ograničen od okolnoga parenhima. Tumorske stanice urastaju u okolno tkivo kroz čahuru ili izravno u normalni parenhim štitnjače (ako je karcinom neočahuren). Invazija, odnosno zahvaćanje krvnih žila, opsežno je i lako uočljivo.

Folikularni karcinom metastazira prvenstveno hematogenim putem (rjeđe limfogeno), najčešće u kosti i pluća. Tipična karakteristika takvih metastaza je akumulacija radioaktivnoga joda što se koristi u svrhu terapije i liječenja.

Većina folikularnih karcinoma očituje se povećanjem štitnjače, a u rijetkim slučajevima mogu se prvo pojaviti znaci i simptomi udaljenih metastaza, kao što su patološka fraktura kostiju ili smetnje pri disanju zbog metastaza u plućima. Minimalno invazivan oblik ima desetogodišnje preživljenje od 85 % u odnosu na 45 %-tno preživljenje u slučaju široko invazivnoga oblika (6).

#### *Karcinom Hürthleovih stanica*

Kada karcinom ima više od 75 % Hürthleovih stanica ili stanica s onkocitnim karakteristikama, svrstava se u karcinom Hürthleovih stanica, odnosno zaseban podtip karcinoma štitnjače (13). Karcinom Hürthleovih stanica ima veću sklonost limfogenom i hematogenom širenju, stoga i lošiju prognozu od folikularnoga karcinoma.

### **1.2.3. Medularni karcinom**

Medularni karcinom štitnjače (lat. *carcinoma medullare*) neuroendokrini je tumor podrijetlom od parafolikularnih C stanica štitnjače i njegova je specifičnost izlučivanje hormona kalcitonina.

Čini oko 5% svih malignih tumora štitnjače i javlja se jednako učestalo kod oba spola.

Pojavljuje se u dva oblika, sporadični - koji čini 80 % svih medularnih tumora i nasljedni oblik tumora koji čini 20 %.

Sporadični se oblik češće javlja u odraslih (oko petog desetljeća života) i gotovo je uvijek solitaran. Nasljedni oblik tumora obično se javlja u mlađoj dobnoj skupini, često je multicentričan, obostran i povezan s C staničnom hiperplazijom u ostatku žlijezde. Mutacija protoonkogena RET-a ima važnu ulogu u patogenezi sporadičnih i obiteljskih oblika tumora. U nasljednome obliku tumor može biti jedini tumor ili se javlja u sklopu sindroma multiple endokrine neoplazije MEN-2a i 2b.

Kod obrade bolesnika s medularnim karcinomom potrebno je isključiti postojanje eventualnih drugih tumora u tijelu koji su povezani sa sindromom MEN-2 (feokromocitom, hiperparatireoza, mukozni neuromi).

Medularni karcinom rano metastazira, pogotovo u limfne čvorove vrata (oko 50 % bolesnika), dok se udaljene, hematogene metastaze, nalaze u približno 15 % bolesnika i tada su najčešće u jetri, plućima ili kostima.

Prosječno petogodišnje preživljenje u sporadičnim slučajevima karcinoma je između 80 i 90%. Nasljedni medularni oblik bez MEN-2 sindroma ima relativno dobru prognozu, tumori u sklopu MEN-2a sindroma imaju osrednje dobru prognozu, dok su tumori u sklopu MEN-2b sindroma vrlo maligni (6).

#### **1.2.4. Anaplastični karcinom**

Anaplastični karcinom je nediferencirani karcinom folikularnih stanica štitnjače. Vrlo je rijedak (učestalost 1 do 2 %), karakterizira ga izrazita agresivnost i brz, infiltrativan rast izvan štitnjače. Ima izrazito lošu prognozu (dvogodišnje preživljenje < 10%) s medijanom preživljenja od 6 mjeseci. Češće se javlja kod starije populacije, iznad šezdesete godine života. Razvija se iz dobro diferenciranoga karcinoma, tako da se ponekad istovremeno mogu naći i neki drugi oblici diferenciranoga tumora, uglavnom papilarnoga karcinoma. Često je lokalno uznapredovao s infiltracijom u meka tkiva vrata i vratnih organa poput grkljana, traheje i krvnih žila, tako da prvi simptomi bolesti mogu biti promuklost, bolovi u vratu, otežanije disanje i gutanje (6).

## **1.3. Dijagnoza karcinoma štitnjače**

### **1.3.1. Klinički pregled, laboratorijski testovi i scintigrafija štitnjače**

Većina se tumora štitnjače pojavljuje kao zadebljanje na vratu koje uoči pacijent ili liječnik tijekom fizikalnoga pregleda - inspekcije i palpacije vrata.

Zadnjih desetljeća (era ultrazvučne dijagnostike) sve je učestaliji slučajni nalaz čvorova štitnjače u sklopu šire ultrazvučne obrade ili drugih radioloških pretraga.

Veći je rizik od malignosti čvora u muškaraca, u vrlo mladih ili u starijih dobnih skupina (više od 70 godina), u onih s pozitivnom obiteljskom anamnezom karcinoma štitnjače, te u pacijenata koji imaju simptome otežanoga gutanja, promuklosti, otežanoga disanja ili pritiska i bolova u vratu.

Mjerenje koncentracije hormona štitnjače može pomoći pri procjenjivanju čvorova štitnjače. Povećana ili snižena razina TSH govori o funkcijskoj aktivnosti štitnjače, odnosno upućuje na hipotireozu ili hipertireozu, ali ne može razlikovati benigne od malignih promjena.

Ako je razina TSH snižena, potrebno je obaviti radionuklidnu scintigrafiju štitnjače, kako bi se utvrdilo je li nodus hiperfunkcijski.

Hiperfunkcijski nodus štitnjače rijetko pokazuje malignitet i nije ga potrebno dodatno evaluirati citološkom punkcijom (15).

Povišena vrijednost koncentracije tireoglobulina povezana je s malignim oštećenjem štitnjače, ali nije specifičan nalaz, jer je povišena i kod adenoma, višechvoraste guše i kod drugih bolesti štitnjače, tako da njegovo određivanje prije operacije ima malu vrijednost (16).

Povišena vrijednost kalcitonina dobar je pokazatelj moguće maligne hiperprodukcije hormona pri dijagnostici medularnoga karcinoma, stoga mjerenje koncentracije kalcitonina treba biti sastavni dio dijagnostičke procjene čvora u štitnjači (17, 18).

### **1.3.2. Ultrazvučni pregled štitnjače**

Ultrazvuk visoke rezolucije (sonda frekvencije 7,5 - 10 MHz) smatra se najosjetljivijom metodom za procjenu čvorova u štitnjači i „zlatnim standardom“ za otkrivanje promjena u strukturi štitnjače.

Parametri koje je potrebno opisati pri UZV pregledu su lokalizacija promjene (dio režnja u kojem je smješten čvor), veličina i oblik čvora, ehogenost čvora (hipoehogeni, izoehogeni, hiperehogeni), eventualni sadržaj unutar čvora, izgled rubova te prokrvljenost čvora (Color-Dopplerskom metodom).

Čvorovi u štitnjači vrlo su čest nalaz kod ultrazvučnoga pregleda, ali samo je oko 5 % čvorova štitnjače maligno (19). Samo 10 % čvorova štitnjače je palpabilno, stoga je uvođenje ultrazvuka radikalno promijenilo pristup dijagnostičkoj obradi čvorova štitnjače. Prevalencija čvorova nađenih ultrazvukom linearno raste s dobi od približno 0% s 15 godina, 30 % do 50 godina, te čak 50 % u dobi od 60 do 65 godina (20).

### **1.3.3. Citološka punkcija čvorova u štitnjači**

Osnovni je cilj citološke punkcije (CP) štitnjače razlučiti maligne i moguće maligne čvorove štitnjače od njezinih benignih čvorova. Svaki pacijent s čvorom štitnjače kandidat je za citološku punkciju, ali prije toga treba proći kliničku procjenu koja će utvrditi je li punkcija doista indicirana (21). Prije odluke o upućivanju na citološku punkciju potrebno je uzeti kompletnu anamnezu, izvršiti fizikalni pregled vrata i limfnih čvorova vrata, odrediti koncentraciju tireotropina u serumu te obaviti ultrazvuk štitnjače.

Čvorovi promjera većeg od 1,5 cm ili ultrazvučno suspektne čvorovi bez obzira na veličinu, indikacija su za citološku punkciju. Ultrazvučno suspektne karakteristike su mikrokalcifikati, hipoehogenost solidnih čvorova, nepravilni rubovi čvorova, pojačana intranodularna prokrvljenost i suspektne metastaze na vratu (22). Također, čvorove treba punktirati kada anamnestički podaci ili nalazi fizikalnoga pregleda upućuju na veći rizik od malignosti, kao što su npr. obiteljska anamneza raka štitnjače, prethodno zračenje glave i vrata ili tvrdi čvor pri palpaciji.



U pacijenata sa sniženom razinom TSH u serumu treba učiniti scintigrafiju štitnjače i taj nalaz usporediti s nalazom UZV-a štitnjače kako bi se donijela konačna odluka o tome je li punkcija štitnjače potrebna. Ako se radi o hiperfunkcijskom čvoru štitnjače, bez drugih suspektnih kliničkih obilježja, punkcija nije indicirana jer je incidencija malignosti kod takvih čvorova izrazito niska (23).

Nadalje, čvorovi štitnjače otkriveni 18-FDG-PET-om ili scintigrafijom sa sestamibijem te potvrđeni ultrazvukom štitnjače nose povišen rizik od malignosti te je indicirana njihova punkcija (24-26).

Citološku punkciju štitnjače treba raditi pod kontrolom ultrazvuka. Citološka klasifikacija bolesti štitnjače temelji se na riziku od malignosti i sadržava četiri dijagnostičke kategorije: benigne promjene, promjene neodređenoga značenja u pogledu malignosti, maligne tumore i nedijagnostičke nalaze. Dodatne metode (imunocitokemija, RT-PCR i protočna citometrija) mogu biti korisne u dvojbenim slučajevima (27).

Ukoliko se radi o citološkom nalazu folikularnog ili tumoru Hürthleovih stanica (citološka kategorija neodređenoga značenja u pogledu malignosti), tada postoji rizik malignosti od 20 – 30%, dok citološki nalaz stanične atipije ili folikularne lezije neodređenoga značenja imaju rizik malignosti od 5 – 10% (28).

Novija prospektivna istraživanja potvrdila su korisnost molekularnih markera (npr. BRAF, RAS, RET/PTC i PAX8/PPAR ili galektina-3) u prijeoperativnoj dijagnostici čvorova štitnjače, prije svega kod citoloških nalaza neodređenoga značenja u pogledu malignosti. (29-31).

Kontraindikacije za punkciju štitnjače su rijetke. To su nesuradljivi pacijent ili jaka sklonost krvarenju. U pacijenata koji uzimaju uobičajene doze aspirina, nesteroidnih protuupalnih lijekova ili profilaktičke doze heparina niske molekularne težine može se izvršiti punkcija bez izostavljanja terapije (32). U pacijenata koji uzimaju terapijske doze heparina niske molekularne težine poželjno je izostaviti uzimanje lijeka barem osam sati prije punkcije (33, 34). Ako to nije moguće, punkcija se ipak može izvršiti najtanjom mogućom iglom uz samo jedan ili dva uboda (32).

## 1.4. Inicijalno liječenje diferenciranog karcinoma štitnjače

Tri temeljne sastavnice dobrog liječenja diferenciranog karcinoma štitnjače (DTC) su kirurška operacija, radiojodna terapija i dugoročna supresija TSH (supresijska terapija hormonima štitnjače).

Glavni ciljevi inicijalnoga liječenja kod diferenciranoga karcinoma štitnjače prema smjernicama Američkog društva za štitnjaču (ATA) su (35):

1. Ukloniti primarni tumor te, ukoliko je bolest proširena izvan primarnoga tumora, ukloniti lokalno proširenu bolest izvan štitnjače, odnosno zahvaćene limfne čvorove vrata. Kompletnost kirurške resekcije važan je parametar dobrog kliničkog ishoda.
2. U najvećoj mogućoj mjeri umanjiti moguće komplikacije vezane uz kirurško liječenje bolesnika s DTC-om. Širina opsega kirurškoga zahvata i iskustvo kirurga imaju važnu ulogu u određivanju rizika od kirurških komplikacija.
3. Precizno odrediti stupanj (eng. *staging*) bolesti. Precizno poslijeoperacijsko klasificiranje i stupnjevanje bolesti u pacijenata s DTC-om ima presudno značenje za kvalitetan nadzor i optimalno praćenje bolesnika s DTC-om.
4. Poslijeoperacijski tretman nadopuniti radiojodnom ablacijskom terapijom gdje je to indicirano. Uklanjanje normalnoga tkiva štitnjače nakon operativnog tretmana radiojodom ili radiojodno liječenje ostatne ili metastaske bolesti važan je element inicijalnoga tretmana bolesnika s DTC-om.
5. Odrediti jasnu strategiju i proceduru praćenja bolesnika radi otkrivanja mogućega recidiva bolesti. Kada su za dugoročno praćenje bolesnika s DTC-om važni mjerenje serumskoga tireoglobulina i scintigrafija cijeloga tijela s I-131, tada je kod inicijalnoga kirurškog liječenja potrebno učiniti totalnu tireoidektomiju.
6. Umanjiti rizik za recidiv bolesti i metastatsko širenje osnovne bolesti. Odgovarajući kirurški zahvat najvažnija je varijabla koja utječe na prognozu bolesti, dok radiojodna ablacijska terapija i TSH supresija imaju pomoćnu ulogu.

### 1.4.1. Kirurško liječenje diferenciranog karcinoma štitnjače

Operacijsko liječenje bolesnika s DTC-om temeljni je modalitet liječenja, međutim, postoje kontroverze s obzirom na vrstu i širinu kirurškoga zahvata, prvenstveno totalne tireoidektomije naspram unilateralne lobektomije.

Veći opseg primarnoga kirurškog zahvata, odnosno totalna tireoidektomija, poboljšao je preživljenje kod visokorizičnih i niskorizičnih skupina bolesnika s DTC-om. U studiji na 50 tisuća pacijenata s papilarnim karcinomom štitnjače otkriveno je značajno smanjenje recidiva i poboljšanje preživljenja za tumore veće od 1 cm (36). Druge su studije također pokazale značajno smanjenje stope recidiva kod niskorizične skupine bolesnika nakon totalne tireoidektomije (37, 38).

U slučaju regionalnih metastaza uz tireoidektomiju se izvodi i disekcija vrata. Većina disekcija vrata u bolesnika s DTC-om odnosi se na selektivnu prednju i/ili lateralnu disekciju vrata.

Totalna tireoidektomija s prednjom disekcijom vrata podrazumijeva kirurško odstranjenje čitave štitnjače, limfnih čvorova i masnoga tkiva u prednjem donjem trokutu vrata (regija VI). Kirurški se odstranjuju limfni čvorovi prelaringealno, pretrahealno, paratrahealno, iz gornjeg medijastinuma, lateralno do karotidne arterije te kranijalno do razine jezične kosti. Totalna tireoidektomija s jednostranom ili obostranom lateralnom disekcijom vrata indicirana je u bolesnika s karcinomom štitnjače i metastazama u lateralnim stranama vrata (najčešće regije II-IV).

Prijašnjih je godina vezano uz disekciju vrata bilo puno kontroverzi oko indikacije za preventivnu (profilaktičku) disekciju vrata, prvenstveno regije VI, kada nema klinički jasnih znakova zahvaćenosti limfnih čvorova vrata (39, 40). Prisutnost mikroskopskih metastaza u regionalnim limfnim čvorovima vrata doseže i do 80%. Brojne studije vezane za to pitanje ipak nisu dokazale povezanost statusa limfnih čvorova i preživljenja, premda su neke studije pokazale povećani rizik za nastanak recidiva bolesti (41, 42). Preporuka je stoga da nije potrebna preventivna (profilaktička) disekcija vrata u regiji VI, ukoliko se radi o početnim stadijima bolesti papilarnoga karcinoma (T1 ili T2 prema TNM klasifikaciji) s negativnim limfnim čvorovima vrata, te kod većine folikularnih karcinoma s negativnim limfnim čvorovima vrata (39).

#### **1.4.2. Radiojodno liječenje diferenciranog karcinoma štitnjače**

Poslijeoperacijska primjena radiojoda u liječenju diferenciranoga karcinoma štitnjače je postupak ablacije, odnosno uništavanja ostatnoga tkiva štitnjače nakon kirurškoga liječenja, s obzirom da mala količina tkiva štitnjače vrlo često zaostane nakon totalne tireoidektomije.

Primjena radiojoda temelji se na sljedećim postavkama (43-45):

1. Uništavanje mikroskopskih žarišta tumora zaostalih nakon kirurških zahvata radiojodom može smanjiti nastanak lokalnih i regionalnih recidiva bolesti.
2. Ablacija ostatnoga tkiva štitnjače omogućava rano otkrivanje recidiva bolesti utemeljeno na praćenju serumske vrijednosti tireoglobulina i dijagnostičke scintigrafije cijeloga tijela s I-131.
3. Primjena visoke aktivnosti radiojoda omogućava izvođenje postterapijske scintigrafije cijeloga tijela s I-131, čime se značajno povećava osjetljivost pretrage pri otkrivanju novih žarišta tumora.

Ablacija radiojodom indicirana je u većine bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače, osim za skupinu vrlo niskoga rizika (35, 46).

Skupina vrlo niskoga rizika obuhvaća bolesnike s diferenciranim karcinomom štitnjače u kojih je tumor unifokalan i manji od 1 cm, uz uvjet da je proveden kompletan kirurški zahvat, bez širenja tumora izvan kapsule štitnjače i bez regionalnih i udaljenih metastaza, te da se radi o povoljnom histološkom podtipu.

U visokorizičnoj skupini bolesnika indicirana je upotreba visoke aktivnosti I-131 u dozi od 100 - 200 mCi (3,7 - 7,4 GBq).

U niskorizičnoj skupini bolesnika indicirana je ablacijska doza od 30 - 100 mCi (1,1 – 3,7 GBq) I-131.

#### *Priprema za liječenje radiojodnom terapijom:*

Stimulacija TSH nužna je za terapijsku primjenu I-131. Porast TSH može se postići prekidom supresijske terapije tiroksinom u trajanju od 4 - 5 tjedana ili upotrebom rekombinantnog humanog TSH (Thyrogen<sup>®</sup>, Genzyme Ltd., Ujedinjeno Kraljevstvo).

Prije primjene radiojoda potrebno je u serumu odrediti TSH koji treba biti veći od 30 mU/L (47, 48).

Primjena rhTSH (dva dana zaredom aplicira se intramuskularna injekcija 0,9 mg rhTSH) preporuča se kod bolesnika kod kojih se ne može postići endogeni porast TSH, kod bolesnika kod kojih je kontraindiciran dulji prekid liječenja tiroksinom zbog mogućih štetnih posljedica ili zbog težega podnošenja kliničke hipotireoze (49, 50).

U razdoblju uoči primjene radiojodne terapije važno je ne primati jodno kontrastno sredstvo, te izostaviti lijekove i preparate koji sadrže jod (amiodaron, jodni antiseptici i dr.).

U slučaju da je bolesnik primio jodno kontrastno sredstvo ili uzimao lijek koji sadrži velike količine joda (amiodaron), radiojodnu terapiju treba odgoditi na tri mjeseca.

Prije primjene radiojodne terapije preporuča se dijeta s niskim sadržajem joda (< 50 µg/dan) u trajanju od tri tjedna (15).

#### **1.4.3. Supresijska terapija L-tiroksinom**

Stanice diferenciranoga karcinoma štitnjače imaju receptore za TSH na staničnoj membrani, slično kao i normalne stanice štitnjače, te na stimulaciju TSH odgovaraju povećanim staničnim rastom. Supresijska terapija L-tiroksinom održava TSH na niskoj razini i smatra se da smanjuje rizik od recidiva bolesti (69).

Razina TSH supresije ispod 0,1 mU/L preporuča se za visokorizične i srednjerizične bolesnike s diferenciranim karcinomom štitnjače, dok se za niskorizične bolesnike preporuča da TSH bude blago ispod donje granice, odnosno od 0,1 – 0,5 mU/L (13).

## 1.5. Praćenje bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače

Praćenje bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače (eng. *follow-up*) nakon inicijalnoga liječenja (operacijskoga zahvata i primjene radiojodne ablacijske terapije) zasniva se, uz osnovne laboratorijske pretrage i klinički pregled, na tri glavna dijagnostička alata. To su mjerenje serumskoga tireoglobulina (Tg), ultrazvuk vrata s citološkom punkcijom (CP) i dijagnostička scintigrafija cijeloga tijela s I-131 (WBS, od eng. *whole body scan*).

Sve tri dijagnostičke metode služe za rano otkrivanje recidiva karcinoma štitnjače, odnosno perzistirajuće maligne bolesti.

Dopunske pretrage koje se rade na kliničku indikaciju su PET/CT, te ostale slikovne metode - CT, MR i scintigrafija kostiju (13).

### 1.5.1. Serumski tireoglobulin

Tireoglobulin je specifični tumorski biljeg diferenciranih karcinoma štitnjače. Stvara se u normalnim stanicama štitnjače, ali i u tumorskim stanicama dobro diferenciranoga karcinoma, tako da nakon totalne tireoidektomije i radiojodne ablacije ostatnoga tkiva štitnjače postaje idealan tumorski marker za praćenje bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače. Ima izrazito visoku osjetljivost i specifičnost, pogotovo kada se izvodi u uvjetima TSH stimulacije, tzv. stimulirajući serumski tireoglobulin (sTg).

Mjerenje serumskoga tireoglobulina pod supresijskom terapijom, tzv. bazalni serumski tireoglobulin (Tg), također je dio rutinskoga praćenja bolesnika s DTC-om, međutim, njegova je osjetljivost značajno manja u odnosu na stimulirajući tireoglobulin (51).

Pri svakom određivanju serumskoga tireoglobulina određuju se i tireoglobulinska protutijela (anti-Tg), te TSH. Preporučuje se dobra funkcionalna osjetljivost metode određivanja Tg (< 1 ng/mL), te da test odgovara kalibracijskim standardima CRM-457 (52).

U bolesnika s pozitivnim tireoglobulinskim protutijelima vrijednost Tg je nepouzdana.

Serumske vrijednosti tireoglobulina imaju manju osjetljivost kod slabije diferenciranih oblika tumora gdje dolazi do pojave lažno negativnoga nalaza Tg unatoč postojanju recidiva i proširene bolesti (53-55).

Nemjerljiva (nedetektabilna) vrijednost serumskoga tireoglobulina u uvjetima TSH stimulacije (sTg), mjerena 6 - 12 mjeseci nakon početne kirurške i radiojodne ablacijske terapije, najosjetljivija je metoda za potvrdu uspjeha inicijalne terapije (56).

Ako je vrijednost stimulirajućega Tg < 1 ng/mL i scintigrafija cijeloga tijela s I-131 je negativna, može se smatrati da je bolesnik u remisiji.

S druge strane, ako je koncentracija stimulirajućega Tg iznad 2 ng/mL i/ili pozitivna je scintigrafija cijeloga tijela s I-131, bolesnik vjerojatno ima perzistirajuće ostatno tkivo štitnjače ili recidiv karcinoma štitnjače. U tom je slučaju potrebno slikovnim metodama, prije svega ultrazvukom vrata ili na kliničku indikaciju s CT, MR, PET/CT-om, tražiti potencijalni strukturni recidiv karcinoma štitnjače (13).

Kada je vrijednost stimulirajućega Tg > 20 ng/mL, a druge su slikovne metode negativne, treba razmotriti davanje empirijske dodatne radiojodne terapije zbog visokoga rizika postojanja ostatne bolesti, odnosno recidiva karcinoma štitnjače (13).

### **1.5.2. Ultrazvuk vrata**

Ultrazvuk vrata pokazao se kao najsenzitivnija slikovna metoda za otkrivanje metastaza limfnih čvorova vrata (46, 57).

Uz određivanje tireoglobulina (Tg), ima temeljnu ulogu u praćenju bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače (58, 59).

Upotrebom sonde visoke rezolucije s frekvencijama  $\geq 10$  MHz mogu se detektirati patološki limfni čvorovi veličine 2 - 3 mm (60).

Ultrazvuk vrata obuhvaća pregled postoperativnoga područja štitnjače (ležišta štitnjače), pregled limfnih čvorova vrata u prednjoj i lateralnoj regiji vrata, te se u slučaju pronalaska suspektnih tvorbi izvodi citološka punkcija pod kontrolom ultrazvuka. Osim citološke analize suspektne tvorbe, može se i odrediti tireoglobulin iz punktata, radi dodatne potvrde tumorskoga tkiva porijeklom od folikularnih stanica štitnjače.

Većina bolesnika s papilarnim karcinomom štitnjače imat će u vrijeme postavljanja dijagnoze zahvaćene limfne čvorove vrata, no u mnogim slučajevima zapravo se radi o tzv. mikrometastazama u limfne čvorove (< 2 mm) koje nisu zamijećene kliničkim i slikovnim pretragama prije operativnoga zahvata. Smatra se da zahvaćenost limfnih čvorova vrata kod bolesnika s papilarnim karcinomom štitnjače, pogotovo kad se radi o mikrometastazama, ne utječe na ukupnu prognozu i preživljenje bolesnika (61, 62).

Tijekom praćenja bolesnika s papilarnim karcinomom štitnjače zabilježena je učestalost metastaza u limfne čvorove vrata (strukturnih recidiva) od oko 30 %. Kod bolesnika s folikularnim karcinomom, stopa regionalnih metastaza u limfne čvorove vrata puno je manja - iznosi oko 10 % i češće je vezana uz Hürthle podtip folikularnog karcinoma.

Ako se tijekom praćenja bolesnika na ultrazvuku vrata uoči sumnjivi limfni čvor veličine na poprečnom presjeku  $\geq 8-10$  mm, preporuča se citološka punkcija čvora.

Ako se na ultrazvuku vrata uoči sumnjivi limfni čvor veličine < 5 - 7 mm (poprečni presjek), preporuča se opreznije praćenje. Zamijećeno je da takvi limfni čvorovi mogu često ostati stabilni kroz duži period praćenja (63, 64).

### **1.5.3. Dijagnostička scintigrafija cijelog tijela s I-131**

Dijagnostička scintigrafija cijeloga tijela s I-131 (WBS, od eng. *whole body scan*) izvodi se 2 - 3 dana nakon primjene 37-111 MBq (1 - 3 mCi) aktivnosti I-131. Primjena viših dijagnostičkih doza (5 - 10 mCi) može imati negativan učinak na kasniju primjenu terapijske doze radiojoda, odnosno može imati tzv. učinak ošamućenja (eng. *stunning*) (65, 66), stoga dijagnostička scintigrafija cijeloga tijela s I-131 nije indicirana za rutinsko izvođenje pri praćenju bolesnika bez znakova bolesti. ATA smjernice vezane uz praćenje bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače ne preporučuju izvođenje dijagnostičke scintigrafije cijeloga tijela s I-131 kod niskorizičnih bolesnika s negativnim stimulirajućim tireoglobulinom (sTg) i urednim ultrazvukom vrata (56).



## **1.6. Određivanje kliničkog stadija karcinoma štitnjače i sustavi za procjenu rizičnosti bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače**

Sustavi za određivanje stupnja (eng. *staging*) karcinoma, odnosno sustavi za procjenu kategorije rizika bolesnika s karcinomom štitnjače započinju poslijeoperacijski s uvidom u histopatološke karakteristike tumora. Najrašireniji klasifikacijski sustav je TNM sustav Američkoga zajedničkog odbora za karcinom (eng. *American Joint Committee on Cancer, AJCC*) i Međunarodnog udruženja za karcinom (eng. *Union for International Cancer Control, UICC*).

Taj sustav svrstava bolesnike s karcinomom štitnjače u pojedine stadije bolesti na osnovu histopatoloških karakteristika i dobi bolesnika. TNM klasifikacija sadrži tri važne karakteristike tumora: veličina primarnoga tumora i njegov lokalni rast (T), zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova (N) te postojanje udaljenih metastaza (M) (Tablica 1.4.1.).

Najnovije promjene u 8. izdanju klasifikacijskoga sustava AJCC/UICC-a koje se primjenjuje od 2018. godine, vezane su uz dob i sada je dobna granica pri kategoriziranju bolesnika u pojedine stadije bolesti (I-IV) pomaknuta na 55 godina (umjesto 45 godina), (Tablica 1.4.2. i Tablica 1.4.3.).

Također, u TNM sustavu kojim se koristi navedena klasifikacija došlo je do promjene u definiranju T3 kategorije primarnoga tumora gdje je izostavljeno minimalno ekstratireoidno širenje, a uvedena je nova T3a kategorija za tumore veće od 4 cm ograničene samo na štitnjaču i nova T3b kategorija za primarne tumore bilo koje veličine s lokalnim širenjem u područje malih vratnih mišića oko štitnjače (eng. *strap muscles*) u koje ubrajamo sternohioidni, sternotireoidni, tireohioidni i omohioidni mišić (67-69).

**Tablica 1.4.1. TNM klasifikacija tumora štitnjače (AJCC/TNM 8. izdanje)**

<b>PRIMARNI TUMOR (T)</b>
TX: primarni se tumor ne može procijeniti
T0: nema dokaza primarnog tumora
T1: tumor veličine ≤ 2 cm ograničen na štitnjaču
T1a: tumor veličine ≤ 1 cm ograničen na štitnjaču
T1b: tumor veličine 1 – 2 cm ograničen na štitnjaču
T2: tumor veličine 2 – 4 cm ograničen na štitnjaču
T3*: tumor veličine > 4 cm ograničen na štitnjaču ili tumor bilo koje veličine sa širenjem u male mišiće vrata (sternohoidni, sternotiroidni, tirohoidni i omohoidni mišić)
T3a*: tumor veličine > 4 cm ograničen na štitnjaču
T3b*: tumor bilo koje veličine sa širenjem u male mišiće vrata (sternohoidni, sternotiroidni, tirohoidni i omohoidni mišić)
T4: tumor bilo koje veličine sa širenjem na velike strukture vrata
T4a: tumor bilo koje veličine sa širenjem u potkožno meko tkivo, grkljan, dušnik, jednjak ili povratni laringealni živac
T4b: tumor bilo koje veličine sa širenjem u prevertebralnu fasciju i karotidnu arteriju ili medijastinalne krvne žile
<b>REGIONALNI LIMFNI ČVOROVİ (N)</b>
NX: regionalni limfni čvorovi ne mogu se procijeniti
N0: nema dokazanih regionalnih metastaza
N1: metastaze u regionalnim limfnim čvorovima
N1a*: metastaze u limfnim čvorovima prednje regije vrata ili gornjeg medijastinuma (pretrahealni, paratrahealni, prelaringealni limfni čvorovi ili limfni čvorovi gornjeg medijastinuma - regija VI ili VII)
N1b*: metastaze u limfnim čvorovima lateralne regije vrata (regije I, II, III, IV, V) ili retrofaringealne limfne čvorove
<b>UDALJENE METASTAZE (M)</b>
M0: nema udaljenih metastaza
M1: postoje udaljene metastaze

\* promjene u odnosu na prethodnu 7. TNM klasifikaciju

**Tablica 1.4.2.** Klinički stadiji dobro diferenciranog karcinoma štitnjače kod bolesnika starijih od 55 godina (AJCC/TNM 8. izdanje)

<b>Stadij I</b>	T1 i T2*, N0, M0
<b>Stadij II</b>	T1 – T3a/T3b*, bilo koji N*, M0
<b>Stadij III</b>	T4a*, bilo koji N*, M0
<b>Stadij IVa</b>	T4b*, bilo koji N, M0
<b>Stadij IVb</b>	bilo koji T*, bilo koji N, M1*

\* promjene u odnosu na prethodnu 7. AJCC/TNM klasifikaciju

**Tablica 1.4.3.** Klinički stadiji dobro diferenciranog karcinoma štitnjače kod bolesnika mlađih od 55 godina (AJCC/TNM 8. izdanje)

<b>Stadij I</b>	bilo koji T, bilo koji N, M0
<b>Stadij II</b>	bilo koji T, bilo koji N, M1

Postoje brojni prognostički sustavi koji se razlikuju prema varijablama kojima predviđaju rizik za preživljenje bolesnika, kao što su AMES (70), AGES (71), MACIS (72), EORTC (73) i drugi.

Većina tih prognostičkih sustava, uključujući i AJCC/UICC (TNM), primarno su oblikovani za predviđanje specifične smrtnosti bolesnika i imaju ograničenje vezano uz slabije predviđanje rizika od recidiva bolesti, što je puno važniji parametar za dugoročno praćenje bolesnika (eng. *follow-up*) (74).

Stoga je za optimalan nadzor i praćenje bolesnika s DTC-om načinjen sustav procjene rizičnosti bolesnika na osnovu rizika za recidiv bolesti.

Takvome sustavu pripada *American Thyroid Association* (ATA) klasifikacijski sustav procjene rizika od recidiva bolesti iz 2009. i 2015. godine koji bolesnike s DTC-om dijeli na tri skupine prema rizičnosti: nisku, srednju i visoku (35, 39) (Tablica 1.4.4.).

Varijable uključene u procjenu su: postojanje lokalnih ili udaljenih metastaza, opsežnost tumorske resekcije, stupanj lokalne invazije tumora, vaskularna invazija, histološki podtip tumora (prisutnost agresivnijih varijanti), te opseg nakupljanja aktivnosti na poslijeterapijskoj scintigrafiji cijeloga tijela s I-131 (WBS).

ATA sustav procjene rizika nije ograničen samo na inicijalne poslijeoperacijske histopatološke karakteristike tumora nego u obzir uzima i dijagnostičke nalaze tijekom praćenja bolesnika, što se naziva dinamička procjena rizika. U dinamičkoj procjeni rizika važno je naknadno vrednovanje tzv. odgovora bolesnika na inicijalnu terapiju (eng. *response to therapy*), najčešće nakon godinu dana praćenja i izvođenja prvih dijagnostičkih testova u uvjetima TSH stimulacije, stimulirajućeg Tg i dijagnostičke scintigrafije cijeloga tijela s I-131.

Prema odgovoru na inicijalnu terapiju, bolesnici s DTC-om svrstavaju se u četiri podskupine. Izvrstan odgovor na inicijalnu terapiju (eng. *excellent response*), biokemijski nepotpun odgovor na inicijalnu terapiju (eng. *biochemical incomplete response*), strukturno nepotpun odgovor (eng. *structural incomplete response*) te četvrta posebna podskupina - nespecifičan, neodređen odgovor na inicijalnu terapiju (eng. *indeterminate*). Razvijanje i poboljšanje sustava za procjenu rizika od pojave recidiva bolesti, prije svega ATA 2009. i ATA 2015. godine, doprinijelo je optimalnijem i individualnijem pristupu bolesniku s DTC-om i otvorilo mogućnost značajnijega smanjenja i izostavljanja pojedinih dijagnostičkih testova, prvenstveno u skupini niskorizičnih bolesnika.

**Tablica 1.4.4.** ATA klasifikacija skupina rizičnosti diferenciranog karcinoma štitnjače (ATA 2009) i modificirana ATA klasifikacija skupina rizičnosti diferenciranog karcinoma štitnjače (ATA 2015)

**Nizak rizik recidiva:**

- bez metastaza u limfne čvorove vrata ili udaljenih metastaza
- kompletna kirurška resekcija tumora
- bez lokalnoga širenja tumora
- histološki ne pripada agresivnome podtipu tumora i nema vaskularne invazije
- na prvoj poslijeablacijskoj scintigrafiji cijeloga tijela nema nakupljanja aktivnosti izvan ležišta štitnjače

**novi dodatni kriteriji u ATA 2015 za skupinu niskoga rizika od recidiva:**

- bez kliničkih znakova metastaza u limfnim čvorovima vrata (N0) ili postojanje mikrometastaza (prema patohistološkom kriteriju) u limfnim čvorovima (< 0,2 cm u najvećem promjeru) ukoliko ima ≤ 5 mikrometastaza (N1)
- inkapsulirana folikularna varijanta papilarnoga karcinoma, bez širenja izvan štitnjače
- diferencirani folikularni karcinom uz kapsularnu invaziju i bez vaskularne invazije ili uz minimalnu vaskularnu invaziju (< 4 žarišta), bez širenja izvan štitnjače
- papilarni mikrokarcinom, unifokalni ili multifokalni, uključujući BRAF V600E pozitivne karcinome, bez širenja izvan štitnjače

**Srednji rizik recidiva:**

- minimalno (mikroskopski vidljivo) lokalno širenje tumora
- metastaze u limfne čvorove vrata ili nakupljanje aktivnosti na vratu izvan ležišta štitnjače na prvoj poslijeablacijskoj scintigrafiji cijeloga tijela
- histološki agresivan podtip tumora (visoko stanična varijanta, stupčasta varijanta, difuzno-sklerozirajuća varijanta) ili vaskularna invazija

**novi dodatni kriteriji u ATA 2015 za skupinu srednjeg rizika recidiva:**

- papilarni karcinom uz vaskularnu invaziju
- klinički znaci metastaza u limfne čvorove vrata (N1) ili > 5 mikrometastaza (prema

- patohistološkom kriteriju) u limfnim čvorovima vrata, uz dodatni kriterij da je bilo koji od zahvaćenih limfnih čvorova < 3 cm u najvećem promjeru
- multifokalni papilarni mikrokarcinom s lokalnim širenjem izvan štitnjače i BRAF V600E pozitivnoj mutaciji

**Visok rizik recidiva:**

- opsežno (makroskopski vidljivo) lokalno širenje tumora
- necjelovita kirurška resekcija tumora
- udaljene metastaze
- povišene vrijednosti tireoglobulina (Tg), u nesrazmjeru s onim što se vidi na poslijeablacijskoj scintigrafiji cijeloga tijela

***novi dodatni kriteriji u ATA 2015 za skupinu visokoga rizika recidiva:***

- poslijeoperacijski povišene vrijednosti tireoglobulina suspektne na udaljene metastaze
- patohistološki N1 uz najmanje jedan metastatski limfni čvor ≥ 3 cm u najvećem promjeru
- folikularni karcinom s izrazitom vaskularnom invazijom (> 4 žarišta vaskularne invazije)

## **1.7. Nove strategije u dugoročnom praćenju bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače**

Incidencija diferenciranoga karcinoma štitnjače (DTC) značajno je povećana unazad nekoliko desetljeća, prije svega papilarnoga karcinoma (7). Za takav je trend najodgovornija kvalitetnija i dostupnija dijagnostika, prvenstveno ultrazvuka vrata (9). Glavna klinička posljedica široke primjene ultrazvučne dijagnostike sve je veći udio bolesnika čiji je stadij karcinoma dijagnosticiran u početnoj, ranijoj fazi bolesti (mali, lokalizirani karcinomi) koji pripadaju niskorizičnoj skupini bolesnika (75).

Značajne promjene u histopatološkim karakteristikama tumora štitnjače odnosno poboljšanje sustava pri odabiru skupina rizika bolesnika dovele su do preispitivanja dosadašnje kliničke prakse praćenja i kontroliranja bolesnika te potrebe za prilagodbom intenziteta i odabirom optimalnijih dijagnostičkih testova tijekom praćenja bolesnika s DTC-om.

Novi trendovi u praćenju i dugoročnom nadzoru bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače su redefiniranje postojećih unificiranih dijagnostičkih strategija i priklanjanje konceptu praćenja bolesnika prema procijenjenoj kategoriji rizika za recidiv bolesti.

Glavne su tendencije europskih, američkih i nacionalnih smjernica značajno smanjivanje dijagnostičkoga nadzora, s obzirom na sve veći udio niskorizičnih bolesnika (35, 57, 76-78). Postoje još uvijek određene nejasnoće i kontroverze u takvim preporukama i vezane su uz odabir najoptimalnijega i najučinkovitijeg dijagnostičkog alata pri praćenju bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače (79, 80).

Prema preporukama Europskog udruženja za medicinsku onkologiju (eng. *ESMO Clinical Practice Guidelines*) iz 2012. godine, praćenje bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače 6 - 12 mjeseci nakon inicijalnoga tretmana treba bazirati na kliničkom pregledu, ultrazvuku vrata, mjerenju bazalnoga i stimulirajućeg tireoglobulina, s izvođenjem ili bez izvođenja dijagnostičke scintigrafije cijelog tijela s I-131. Treba li izvoditi mjerenje drugog stimulirajućeg serumskog tireoglobulina kod pacijenata bez znakova postojanja osnovne bolesti (nakon urednog prvog testiranja 6 - 12 mjeseci od inicijalnoga tretmana), pitanje je za raspravu. Prema istim smjernicama (*ESMO Clinical Practice Guidelines*), dijagnostička

scintigrafija cijelog tijela s I-131 nije imala dodatnu kliničku vrijednost kod niskorizičnih bolesnika, te ju se u toj skupini može izostaviti (77).

Prema revidiranim smjernicama Američkog udruženja za štitnjaču (eng. *American Thyroid Association management guidelines for patients with DTC*), također ostaje nejasno koliko često i da li uopće postoji potreba za izvođenjem sljedećega stimulirajućeg serumskog tireoglobulina (nakon urednoga prvog mjerenja 6 - 12 mj. od inicijalnog tretmana) kod bolesnika koji su bez znakova recidiva. Naznačeno je da postoji tek vrlo mala korist od ponavljanja takvoga testiranja (stimulirajućega serumskog tireoglobulina) (35).

Kvalitetna evaluacija dijagnostičkih testova za praćenje bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače otežana je relativno niskom stopom incidencije te produženim kliničkim tijekom samog karcinoma, odnosno niskom stopom mortaliteta (10-godišnja ukupna stopa mortaliteta oko 7%). To su ujedno i razlozi zašto je većina medicinskih preporuka i dokaza iz tog kliničkog područja bazirana na velikim retrospektivnim analizama i studijama (prospektivne studije i klinički pokusi su ograničeni vrlo dugim periodom praćenja bolesnika) (81, 82).



## **2. HIPOTEZA ISTRAŽIVANJA**

Ponovno određivanje koncentracije stimulirajućega serumskog tireoglobulina i ponavljanje dijagnostičke scintigrafije cijeloga tijela s I-131, nakon urednih nalaza svih dijagnostičkih testova izvedenih u uvjetima TSH stimulacije godinu dana nakon operacijskoga liječenja i radiojodne ablacijske terapije, ne povećava učinkovitost otkrivanja strukturnih recidiva maligne bolesti tijekom praćenja niskorizičnih bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače.

### 3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Evaluirati dijagnostičku vrijednost stimulirajućega serumskog tireoglobulina i dijagnostičke scintigrafije cijeloga tijela s I-131 izvršene godinu dana nakon inicijalnoga tretmana u procjeni kompletne remisije bolesti oboljelih od diferenciranoga karcinoma štitnjače. Usporediti negativnu prediktivnu vrijednost (NPV) stimulirajućih dijagnostičkih testova godinu dana nakon inicijalnoga tretmana, te nakon minimalno tri godine ponavljanja stimulirajućih testova.
2. Utvrditi dijagnostičke parametre: osjetljivost, specifičnost, negativnu prediktivnu vrijednost (NPV), pozitivnu prediktivnu vrijednost (PPV) za pojedinačne dijagnostičke testove - stimulirajući serumski tireoglobulin, dijagnostičku scintigrafiju cijeloga tijela s I-131 i ultrazvuk vrata.
3. Utvrditi je li dijagnostička scintigrafija cijeloga tijela s I-131 imala dodatnu dijagnostičku vrijednost, odnosno dodatnu informaciju o recidivu ili metastazama koje nisu dijagnosticirane povišenim serumskim tireoglobulinom ili ultrazvukom vrata.
4. Utvrditi ukupnu stopu strukturnih recidiva u skupini niskorizičnih bolesnika te utvrditi stopu strukturnih recidiva nakon urednih prvih stimulirajućih testova godinu dana od inicijalnoga tretmana.
5. Ukazati na prednosti eventualnoga izostavljanja pojedinih dijagnostičkih testova radi izbjegavanja negativnih učinaka jatrogene hipotireoze ili manjeg ozračivanja bolesnika (scintigrafija cijeloga tijela s I-131), prvenstveno pri izvođenju dijagnostičkih testova u uvjetima TSH stimulacije.

## 4. ISPITANICI I METODE ISTRAŽIVANJA

### 4.1. Ispitanici

Istraživanje je obuhvatilo 393 bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače liječena i kontrolirana u Kliničkom zavodu za nuklearnu medicinu KBC-a Osijek u periodu od 2004. do 2018. godine. Studija je presječno retrospektivno istraživanje dijagnostičkih testova i zasniva se na podacima dobivenim primjenom istovjetnih, uniformiranih dijagnostičkih protokola i testova za sve oboljele u tome periodu. Istraživanje se sastojalo od analize i pregleda kompletne medicinske dokumentacije (povijesti bolesti, otpusna pisma, ambulantni kontrolni pregledi) 393 bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače, od trenutka otkrivanja i postavljanja dijagnoze diferenciranoga karcinoma štitnjače do posljednje kontrole u ambulantnim ili bolničkim uvjetima.

Svi bolesnici podvrgnuti su inicijalnome tretmanu koji je uključivao najmanje totalnu tireoidektomiju, te ablacijsku radiojodnu terapiju s I-131. Standardni postupak za sve bolesnike s diferenciranim karcinomom štitnjače uključivao je minimalno tri godine periodičnoga testiranja u uvjetima tzv. TSH stimulacije (najčešće petotjednim izostavljanjem supresijsko-supstitucijske terapije L-tiroksina). Pri takvome se testiranju obavezno mjerio stimulirajući serumski tireoglobulin (uz anti-Tg), izvodila se scintigrafija cijeloga tijela s I-131, te ultrazvuk vrata s eventualnom citološkom punkcijom.

Prikupljeni su i analizirani podaci, odnosno vrijednosti, bazalnoga serumskog tireoglobulina, stimulirajućega serumskog tireoglobulina, nalazi UZV vrata (s eventualnom citološkom punkcijom), te nalazi dijagnostičke scintigrafije cijeloga tijela s I-131 za sve oboljele u navedenome periodu.

Utvrđena je vrsta karcinoma i pripadajuća skupina rizika bolesnika nakon inicijalnoga tretmana (prema rizičnim skupinama *American Thyroid Association*, ATA), podaci o bolesniku (dob, spol), te vrijeme praćenja, odnosno kontroliranja bolesnika nakon operacijskoga zahvata i radiojodnoga liječenja.

*Kriteriji uključenja ispitanika:*

Dobro diferencirani karcinomi štitnjače (papilarni, folikularni ili Hürthle), kirurški opseg zahvata - najmanje totalna tireoidektomija, bolesnici koji su dobili radiojodnu ablacijsku terapiju s I-131, najmanje tri godine redovitoga praćenja i kontroliranja, uključujući najmanje tri uzastopne kontrole u uvjetima TSH stimulacije.

*Kriteriji isključenja ispitanika:*

Slabo diferencirani karcinom štitnjače, te druge podvrste karcinoma koje ne pripadaju dobro diferenciranim karcinomima štitnjače podrijetlom od folikularnoga epitela (medularni, anaplastični karcinom, metastaze drugih primarnih tumora i dr.), opseg kirurškoga zahvata koji nije obuhvaćao najmanje totalnu tireoidektomiju, bolesnici koji nisu dobili radiojodnu terapiju s I-131, bolesnici koji nisu redovito praćeni i kontrolirani, te bolesnici s manje od tri uzastopne kontrole u uvjetima TSH stimulacije.

## **4.2. Metode rada**

Rutinsko praćenje dobro diferenciranoga karcinoma štitnjače (DTC) uključivalo je periodičko mjerenje koncentracije serumskoga tireoglobulina (bazalni i stimulirajući tireoglobulin), dijagnostičku scintigrafiju cijeloga tijela s I-131, te ultrazvuk vrata, eventualno s citološkom punkcijom (na kliničku indikaciju). Analizirana je dijagnostička vrijednost svih pojedinih dijagnostičkih testova te njihova vrijednost u kombiniranom izvođenju po dva odnosno tri dijagnostička testa.

Učinkovitost i vrijednost dijagnostičkih testova analizirana je nakon godinu dana (1. kontrola u uvjetima TSH stimulacije), te nakon najmanje tri godine izvođenja (tri ili više kontrola).

Posebno su procjenjivani tzv. stimulirajući dijagnostički testovi (stimulirajući serumski tireoglobulin i dijagnostička scintigrafija cijeloga tijela s I-131) te je određena njihova zajednička prediktivna vrijednost u procjeni trajne remisije bolesti. Prediktivne vrijednosti prvoga stimulirajućeg tireoglobulina i prve dijagnostičke scintigrafije cijeloga tijela s I-131 dodatno su analizirane za skupinu niskorizičnih bolesnika.

#### 4.2.1. Mjerenje serumskog tireoglobulina

U istraživanome razdoblju (od 2004. godine) korišteno je nekoliko različitih testova za mjerenje tireoglobulina iz grupe imunometrijskih testova (IMA), međutim svi su testovi imali vrlo visoku osjetljivost (minimalna funkcionalna osjetljivost < 0,9 ng/ml), donji limit detekcije bio je najmanje 0,2 ng/mL, te su odgovarali preporučenom standardu CRM 457 (eng. *Certified Reference Material*) pri korištenju tireoglobulinskih testova u biokemijskim laboratorijima.

Mjerenje tireoglobulina rađeno je u uvjetima TSH supresije (bazalni tireoglobulin), te nakon izostavljanja supstitucijsko-supresijske terapije tj. u uvjetima TSH stimulacije (stimulirajući tireoglobulin).

Negativan nalaz stimulirajućega serumskog tireoglobulina podrazumijevao je nedetektabilan ili vrlo niski Tg, manji od 1 ng/ml, dok je pozitivan nalaz stimulirajućega tireoglobulina podrazumijevao da je  $Tg \geq 2$  ng/mL. Vrijednosti sTg između 1 i 2 ng/mL smatrane su graničnim, nespecifičnim nalazom i svrstane su u kategoriju bolesnika s neodređenim odgovorom na inicijalnu terapiju (eng. *indeterminate*).

Pacijenti s povišenim tireoglobulinskim protutijelima (anti-Tg) čije prisustvo interferira s nalazom tireoglobulina, bili su izostavljeni iz studije kod evaluacije testova koji su uključivali serumski tireoglobulin.

#### 4.2.2. Dijagnostička scintigrafija cijelog tijela s I-131

Za dijagnostičku scintigrafiju cijelog tijela s I-131 (eng. *whole body scan*) korištena je gama kamera širokog vidnog polja s visokoenergetskim kolimatorom. U razdoblju od 2004. godine koje obuhvaća ova studija, scintigrami su snimani gama kamerom „Orbiter 3700“ s jednim detektorom proizvođača Siemens ili gama kamerom s jednim detektorom Siemens „e.cam“ serije (od 2007. godine).

Bolesnik je tijekom snimanja gama kamerom ležao na leđima na stolu za snimanje s umjerenom defleksijom glave. Učinjeni su pojedinačni anteriorni i posteriorni scintigrami (5 - 10 minuta po scintigramu) za većinu glavnih regija tijela. Svim je bolesnicima učinjeno najmanje šest scintigrama koji su obuhvaćali područje glave i vrata - prednja (AP) i

postranična desna i lijeva (LD i LS) projekcija, područje toraksa (AP i PA projekcija) te područje abdomena (AP projekcija). Na kliničku indikaciju učinjene su i eventualne dodatne projekcije određenih regija tijela. Opisana metoda akvizicije slike za dijagnostičku scintigrafiju cijelog tijela s I-131 odnosno tehnika snimanja pomoću pojedinačnih scintigrama korištena je kod obje navedene gama kamere.

Dijagnostička scintigrafija cijeloga tijela s I-131 svima je učinjena 3. do 5. dan nakon aplikacije testne doze od 2 - 5 mCi I-131. Procjenjivalo se eventualno postojanje, veličina i intenzitet nakupljanja aktivnosti u poslijeoperacijskim ostacima tkiva štitnjače (funkcionalni ostaci tkiva štitnjače), postojanje mogućih lokalnih recidiva u ležištu štitnjače i limfnim čvorovima vrata te postojanje eventualnih udaljenih metastaza u ostalim regijama tijela. Scintigrami su analizirani vizualno, nalaz je sadržavao opis lokalizacije i intenziteta nakupljanja aktivnosti, a nalaz je također uspoređivan s prethodnim dijagnostičkim scintigramima cijeloga tijela.

Pozitivan nalaz scintigrafije cijeloga tijela jodom-131 podrazumijevao je patološko nakupljanje aktivnosti (akumulaciju joda) u područjima izvan tireoidnoga ostatka (anatomskog ležišta štitnjače), dok je eventualno postojanje aktivnosti u projekciji ležišta štitnjače kategorizirano u tzv. nespecifičan nalaz (eng. *indeterminate*) i smatrano je nespecifičnim nakupljanjem aktivnosti u sklopu manjih funkcionalnih poslijeoperacijskih ostataka tkiva štitnjače.

#### **4.2.3. Ultrazvuk vrata**

Ultrazvučna dijagnostika vrata rađena je ultrazvučnim aparatima proizvođača Siemens (Acuson X-150) s linearnim sondama visoke frekvencije 7 - 15 MHz. Pacijent je ležao na leđima u položaju hiperekstenzije vrata s postavljenim jastukom ispod ramena.

Tijekom pretrage analizirana su područja ležišta štitnjače, odnosno postoperativnih ostataka reznjeva štitnjače, te prednja i lateralna regija vrata radi procjene statusa limfnih čvorova vrata. Rađeni su uzdužni i poprečni presjeci regije vrata, te je opisana veličina i ehografski izgled eventualne suspektne tvorbe na vratu. Većina suspektnih tvorbi vrata punktirana je za citološku analizu radi mogućega dokaza lokalnoga recidiva ili metastatskoga limfnog čvora vrata. Citološka punkcija izvodila se pod kontrolom

ultrazvuka u ambulanti za ultrazvuk KZZNM KBC-a Osijek od strane posebno educiranog specijaliste nuklearne medicine za područje ultrazvuka vrata, iglama širine lumena 0,6-0,7 mm, te je nakon razmaza aspiriranog materijala na predmetnom stakalcu uzorak bio poslan na Kliniku za citologiju radi citološke analize dobivenoga materijala.

Pozitivan nalaz ultrazvuka vrata podrazumijevao je dokazan lokalni recidiv karcinoma štitnjače citološkom punkcijom suspektne promjene.

### **4.3. Statističke metode**

Za procjenu učinkovitosti pojedinih dijagnostičkih testova korištene su osnovne dijagnostičke odrednice – osjetljivost, specifičnost, pozitivna prediktivna vrijednost, negativna prediktivna vrijednost. Kod evaluacije kombinirane upotrebe dva ili više dijagnostička alata (tireoglobulin, scintigrafija cijelog tijela s I-131 i ultrazvuk vrata) korištene su mjere osjetljivosti, specifičnosti, pozitivne prediktivne vrijednosti, te negativne prediktivne vrijednosti. Vrijednost dijagnostičkih testova procijenjena je kroz uspješnost u detekciji recidiva unutar skupine svih oboljelih (svi dobro diferencirani karcinomi štitnjače), te ovisno o skupinama rizičnosti za recidiv bolesti (visoko, srednje i niskorizična skupina). Za opis distribucije frekvencija istraživanih varijabli korištene su deskriptivne statističke metode. Normalnost distribucije testirana je Kolmogorov-Smirnovljevim testom.

Srednje vrijednosti kontinuiranih varijabli izražene su aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom (normalno distribuirane varijable), te medijanom i rasponom - za varijable koje se ne raspodjeljuju normalno. Nominalni pokazatelji prikazani su raspodjelom učestalosti po skupinama i udjelom.

Za utvrđivanje razlika u mjenim parametrima između dvije skupine bolesnika korišten je Mann-Whitney U test za neparametrijsku raščlambu.

Za utvrđivanje razlika u mjenim parametrima (stimulirajući tireoglobulin) između tri i više skupina bolesnika (različite lokalizacije strukturalnih recidiva bolesti) korišten je Kruskal-Wallisov test za neparametrijsku raščlambu. Za *post-hoc* analizu odnosno utvrđivanje koja je od navedenih skupina odgovorna za postojanje razlika u mjenim parametrima korišten je Conover test.

Za utvrđivanje razlika proporcija između dva nezavisna uzorka, te između tri i više nezavisna uzorka upotrijebljen je  $\chi^2$ -test.

Za ocjenu značajnosti dobivenih rezultata odabrana je razina značajnosti  $\alpha = 0.05$ .

Statistička analiza učinjena je uz pomoć programske aplikacije - MedCalc ver. 18.11.3.



## **5. REZULTATI ISTRAŽIVANJA**

### **5.1. Raspodjela diferenciranog karcinoma štitnjače prema vrsti tumora**

Istraživanje je obuhvatilo 393 bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače (DTC) dijagnosticiranim u KZZNM KBC-a Osijek u razdoblju od 2004. do 2015. godine. Naknadno je izostavljeno pet bolesnika s DTC-om koji nakon inicijalnoga tretmana nisu nastavili obavljati kontrole i praćenje u našoj ustanovi.

Raspodjela dobro diferenciranog karcinoma štitnjače prema vrsti karcinoma pokazala je najveću proporciju papilarnoga karcinoma štitnjače od 85 % (n=334). Folikularni karcinom štitnjače nađen je kod 15 % bolesnika s DTC-om (n=59). Hürthleov podtip folikularnoga karcinoma činio je 42,4 % (n=25) folikularnih karcinoma štitnjače.

Svim bolesnicima s DTC-om koji su obuhvaćeni istraživanjem, učinjena je totalna tireoidektomija, a u 125 bolesnika (31,8 %) uz totalnu tireoidektomiju učinjena je i disekcija vratne regije radi uklanjanja limfnih čvorova vrata (prednja regija vrata i/ili lateralna regija vrata).

Svi bolesnici s DTC-om koji su uključeni u studiju dobili su ablacijsku radiojodnu terapiju ovisno o procjenjenoj skupini rizika. Dozu od 50 mCi I-131 primilo je 197 bolesnika (50,1 %), dozu od 100 mCi I-131 primilo je 186 bolesnika (47,3 %), jedan bolesnik primio je 150 mCi I-131 i troje bolesnika primilo je dozu od 200 mCi I-131. Nadalje, troje bolesnika primilo je doze između 30 i 50 mCi I-131 i troje bolesnika primilo je doze između 50 i 100 mCi I-131.

### **5.2. Obilježja bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače**

#### **5.2.1. Rizične skupine**

Raspodjelom dobro diferenciranoga karcinoma štitnjače, prema ATA (*American Thyroid Association*) klasifikaciji za rizične skupine, bilo je 69 % (n=271) karcinoma u niskorizičnoj

skupini, 24 % (n=94) karcinoma u srednjerizičnoj skupini, te 7 % (n=28) karcinoma u visokorizičnoj skupini bolesnika.

### 5.2.2. Dob i vrijeme praćenja bolesnika

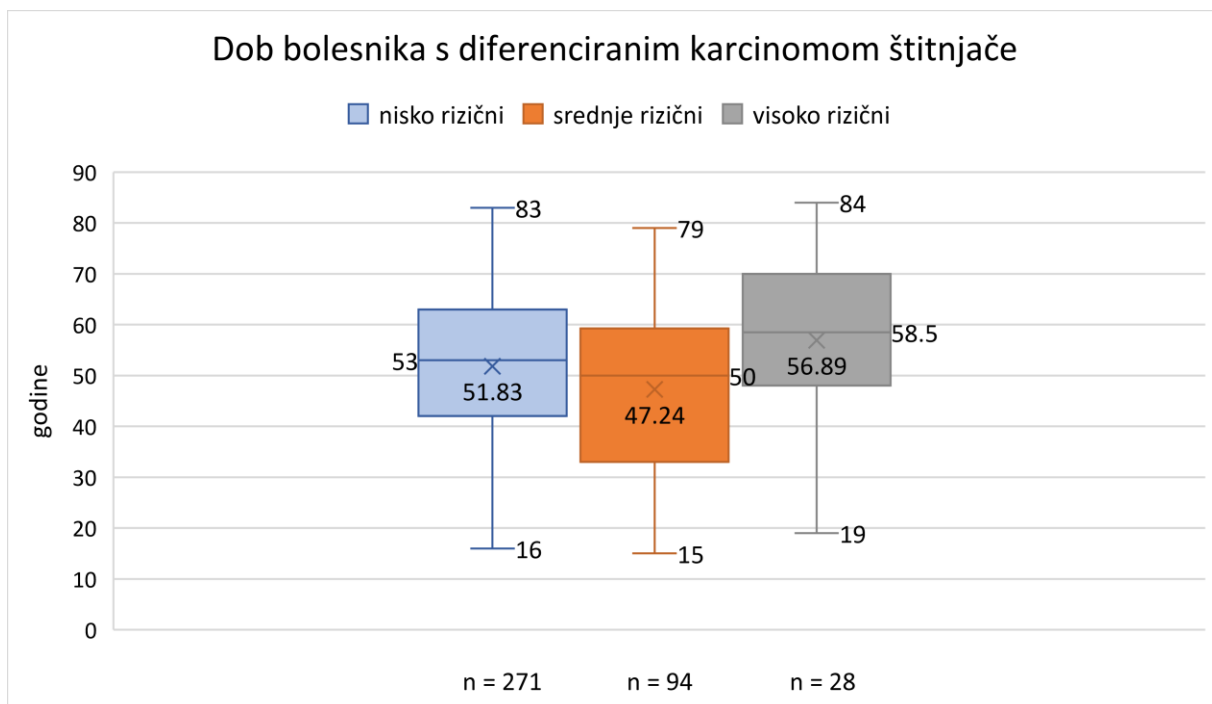
Prosječna dob svih bolesnika s DTC-om je 51,1 godina ( $\pm$  14,6). Medijan dobi svih bolesnika s DTC-om je 53 godine. Vrijeme praćenja bolesnika s DTC-om (eng. *follow-up*) bilo je od tri do petnaest godina. Medijan praćenja bolesnika iznosio je devet godina, Tablica 5.1.

**Tablica 5.1.** Osnovne mjere sredine i raspršenja za dob i vrijeme praćenja

Parametri	Sv(SD)*	Min. - Maks.	Medijan	Interkvartilni raspon
DOB BOLESNIKA (godina)	51,1 (14,6)	15 - 84	53	40 - 63
VRIJEME PRAĆENJA (godina)	9,02 (3,4)	3 - 15	9	6 - 12

\*srednja vrijednost (standardna devijacija)

U skupini niskorizičnih bolesnika medijan dobi je 53 godine, u skupini srednjerizičnih bolesnika medijan je 50 godina, a u skupini visokorizičnih bolesnika 58,5 godina. Postoji statistički značajna razlika u dobi bolesnika u sve tri skupine rizika (Kruskal-Wallisov test,  $p = 0,004$ ), a najizraženija je između dobi u visokorizičnih i srednjerizičnih bolesnika (*post-hoc* testiranje (Conover)), Slika 5.1.

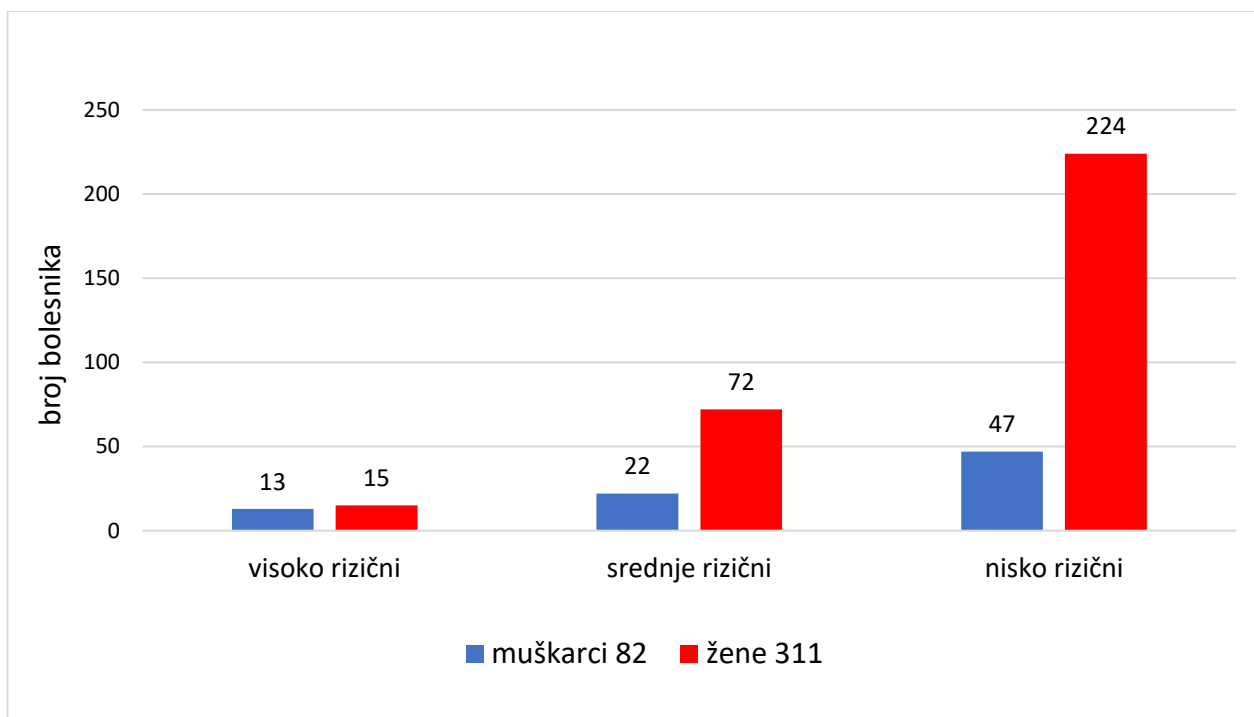


**Slika 5.1.** Dob bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače (srednja vrijednost, medijan, interkvartilni raspon) i raspodjela prema rizičnim skupinama bolesnika (ATA skupine rizika), n = broj bolesnika

### 5.2.3. Raspodjela bolesnika prema spolu i rizičnim skupinama

Prema raspodjeli dobro diferenciranoga karcinoma štitnjače po spolu bilo je 311 bolesnika ženskoga spola (79,1 %) i 82 bolesnika muškoga spola (20,9 %).

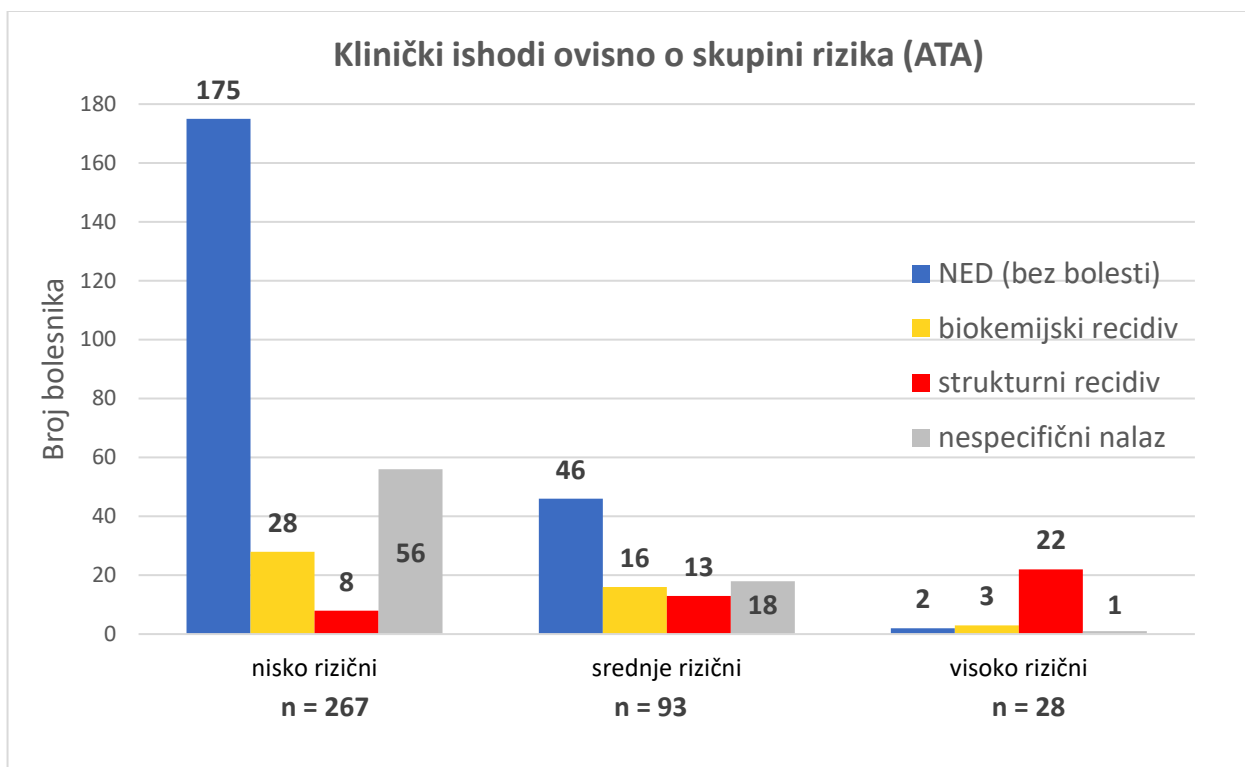
Nađena je statistički značajna razlika proporcije bolesnika u pojedinim rizičnim skupinama u odnosu na spol bolesnika ( $X^2$  test,  $p = 0,001$ ). U skupini visokorizičnih bolesnika bilo je značajno više bolesnika muškoga spola nego u ostalim skupinama (46,4 % u visokorizičnoj skupini, a 23,4 % i 17,3 % u srednjerizičnoj odnosno niskorizičnoj skupini). Razlika nije bila statistički značajna kod usporedbe spola bolesnika između srednjerizične i niskorizične skupine ( $X^2$  test,  $p = 0,196$ ), Slika 5.2.



**Slika 5.2.** Raspodjela bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače prema spolu i rizičnim skupinama bolesnika (ATA skupine rizika)

#### 5.2.4. Klinički ishodi

Prema kliničkom ishodu, bolesnici su podijeljeni na one s jasnim strukturnim recidivom bolesti (uključujući strukturnu perzistirajuću bolest) 43/388 (11,1 %), na bolesnike s biokemijskom bolesti (tzv. biokemijski nepotpun odgovor na inicijalnu terapiju) 47/388 (12,1 %), na bolesnike bez znakova bolesti s potpuno urednim svim dijagnostičkim testovima, tzv. NED (od eng. *no evidence of disease*), 223/388 (57,5 %), te na one s nespecifičnim promjenama u smislu pojedinoga kliničkog ishoda (povišen titar Tg $\alpha$ t, nespecifično nakupljanje u području ležišta štitnjače na dijagnostičkoj scintigrafiji cijeloga tijela s I-131) 75/388 (19,3 %), Slika 5.3.



**Slika 5.3.** Klinički ishodi bolesti (strukturni recidiv, biokemijska bolest, NED (po eng. *no evidence of disease*) prema rizičnim skupinama bolesnika (ATA skupine rizika) kod diferenciranog karcinoma štitnjače, n = ukupan broj bolesnika unutar rizične skupine

Analizom kliničkih ishoda bolesnika ovisno o skupinama rizika (ATA) dobivena je statistički značajna razlika u raspodjeli strukturnih recidiva prema pojedinim skupinama rizika ( $X^2$  test,  $p < 0,001$ ). Najviše je strukturnih recidiva bilo u skupini visokorizičnih bolesnika 78,6 % ( $n = 22$ ), zatim u skupini srednjerizičnih bolesnika 14 % ( $n = 13$ ), te najmanje u skupini niskorizičnih bolesnika 3 % ( $n = 8$ ). Pojedinačnom analizom između dvije skupine bolesnika s različitim rizikom utvrđena je statistički značajna razlika i u raspodjeli strukturnih recidiva između visokorizičnih i srednjerizičnih, te srednjerizičnih i niskorizičnih bolesnika ( $X^2$  test,  $p < 0,001$ ), Tablica 5.2.

**Tablica 5.2.** Raspodjela bolesnika sa strukturnim recidivom bolesti prema pojedinim skupinama rizika (ATA skupine rizika) kod diferenciranog karcinoma štitnjače, n = broj bolesnika

Strukturni recidiv	Nisko rizični	Srednje rizični	Visoko rizični	ukupno	P *
da	8	13	22	n = 43	
ne	259	80	6	n = 345	
	n = 267	n = 93	n = 28	<b>388</b>	<b>&lt; 0,001</b>

\*  $\chi^2$  test

Analizom raspodjele biokemijske bolesti ovisno o skupinama rizika (ATA) nije dobivena statistički značajna razlika u raspodjeli biokemijske bolesti prema pojedinim skupinama rizika ( $\chi^2$  test,  $p = 0,226$ ). Najviša proporcija biokemijske bolesti bila je u skupini srednerizičnih bolesnika 17,2 % ( $n=16$ ), zatim u skupini visokorizičnih bolesnika 10,7 % ( $n=3$ ), te neznatno manje u skupini niskorizičnih bolesnika 10,5 % ( $n= 28$ ), Tablica 5.3.

**Tablica 5.3.** Raspodjela bolesnika s biokemijskom bolesti prema pojedinim skupinama rizika (ATA skupine rizika) kod diferenciranog karcinoma štitnjače, n = broj bolesnika

Biokemijska bolest	Nisko rizični	Srednje rizični	Visoko rizični	ukupno	P *
da	28	16	3	n = 47	
ne	239	77	25	n = 341	
	n = 267	n = 93	n = 28	<b>388</b>	<b>0,226</b>

\*  $\chi^2$  test

Usporedbom raspodjele NED-bolesnika (bez znakova bolesti tijekom cijeloga perioda praćenja) ovisno o skupinama rizika (ATA), nađena je statistički značajna razlika između sve tri rizične skupine bolesnika ( $X^2$  test,  $p < 0,001$ ). Najviši udio NED-bolesnika bio je u skupini niskorizičnih bolesnika 65,5 % ( $n=175$ ), zatim u skupini srednjerizičnih bolesnika 49,5 % ( $n=46$ ), te najmanji u skupini visokorizičnih bolesnika 7,1 % ( $n=2$ ), Tablica 5.4.

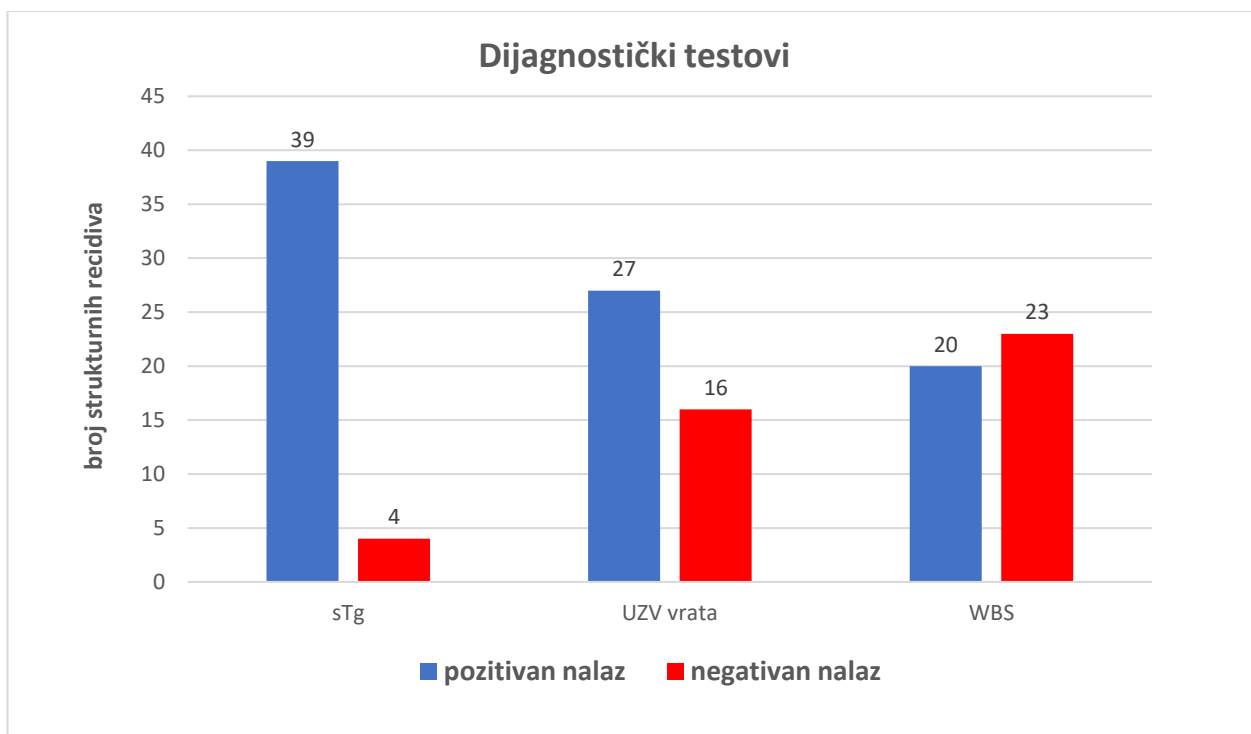
**Tablica 5.4.** Raspodjela bolesnika s NED-om (od eng. *no evidence of disease*) prema pojedinim skupinama rizika (ATA skupine rizika) kod diferenciranog karcinoma štitnjače,  $n$  = broj bolesnika

<b>NED</b>	<b>Nisko rizični</b>	<b>Srednje rizični</b>	<b>Visoko rizični</b>	<b>ukupno</b>	<b>p *</b>  <b>&lt; 0.001</b>
<b>da</b>	175	46	2	n = 223	
<b>ne</b>	92	47	26	n = 165	
	n = 267	n = 93	n = 28	<b>388</b>	

\*  $X^2$  test

### 5.3. Dijagnostički testovi

Od ukupno 43 strukturalna recidiva u bolesnika s DTC-om, najviše ih je detektirano stimulirajućim tireoglobulinom (sTg  $>2$  ng/mL) - 39 pozitivna nalaza (90,7 %), zatim ultrazvukom vrata uz eventualnu citološku punkciju (CP) - 27 pozitivna nalaza (62,8 %), te dijagnostičkom scintigrafijom cijeloga tijela s I-131 (WBS) - 20 pozitivnih nalaza (46,5 %), Slika 5.4.



**Slika 5.4.** Dijagnostički testovi - stimulirajući tireoglobulin (sTg), ultrazvuk vrata (UZV) i dijagnostička scintigrafija cijelog tijela s I-131 (WBS) u detekciji strukturalnih recidiva kod bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače

### 5.3.1. Stimulirajući serumski tireoglobulin

**Tablica 5.5.** Strukturni recidivi (uključujući strukturalnu perzistirajuću bolest) kod bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače i nalaz stimulirajućeg tireoglobulina (sTg)

strukturni recidiv	sTg ( + )*	sTg ( - )†
da	39	4
ne	44	271

\* (+) pozitivan nalaz: sTg  $\geq$  2 ng/mL

† (-) negativan nalaz: sTg < 1 ng/mL



Mjere valjanosti dijagnostičkog testa i dijagnostička vjerojatnost za stimulirajući serumski tireoglobulin u detekciji strukturnih recidiva (uključujući strukturnu perzistirajuću bolest) bile su: osjetljivost 90,7 %, specifičnost 86 %, negativna prediktivna vrijednost (NPV) 98,5 %, pozitivna prediktivna vrijednost (PPV) 47 %.

Analiza dijagnostičkog testa sTg učinjena je nakon izostavljanja trideset bolesnika koji su imali pozitivna tireoglobulinska protutijela (anti-Tg) na prvome testiranju u stimulirajućim uvjetima (prva „velika“ kontrola), te je ukupan broj bolesnika za procjenu iznosio 358.

Osjetljivost sTg ( $Tg \geq 2$ ) iznosila je 90,7 %, uz nešto nižu specifičnost od 86 %. Negativna prediktivna vrijednost (NPV) stimulirajućega serumskog tireoglobulina (sTg) iznosila je visokih 98,5 %, odnosno samo su četiri bolesnika s negativnim sTg na prvoj „velikoj“ kontroli tijekom praćenja razvili jasan strukturni recidiv bolesti (od ukupno 275 sTg negativnih bolesnika na prvoj „velikoj“ kontroli).

NPV prvoga stimulirajućeg Tg (na prvoj „velikoj“ kontroli) u odnosu na ponavljani stimulirajući Tg (na  $\geq 3$  „velikih“ kontrola) bio je jednake vrijednosti i iznosio je u oba slučaja 98,5 %. Stoga je  $NPV\ sTg\ (1.v.k.) = NPV\ sTg\ (\geq 3\ v.k.)$ , a kod samo dva bolesnika su se naknadno razvila pozitivna tireoglobulinska antitijela.

NPV prvoga sTg u skupini niskorizičnih bolesnika, mjenog godinu dana nakon inicijalnog tretmana, iznosila je 99,5 %.

### 5.3.2. Dijagnostička scintigrafija cijelog tijela s I-131 (WBS)

**Tablica 5.6.** Strukturni recidivi (uključujući strukturnu perzistirajuću bolest) kod bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače i nalaz dijagnostičke scintigrafija cijelog tijela s I-131 (WBS)

strukturni recidiv	WBS ( + )*	WBS ( - )
da	20	23
ne	2	313

\* (+) pozitivan nalaz: patološko nakupljanje aktivnosti izvan ležišta štitnjače

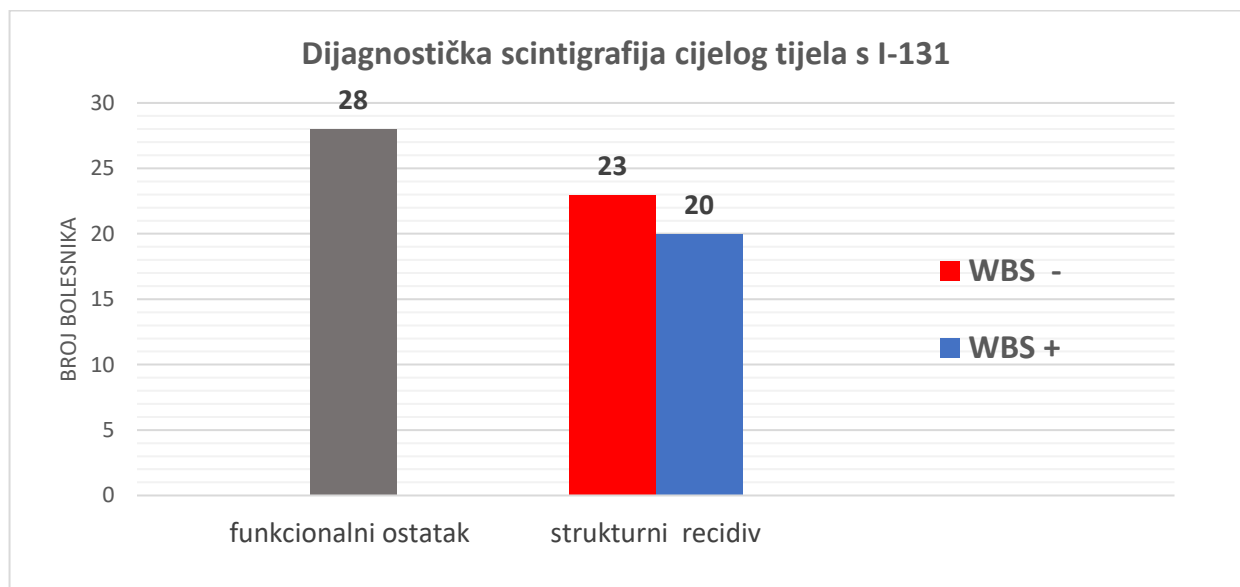
Mjere valjanosti testa i dijagnostička vjerojatnost za dijagnostičku scintigrafiju cijelog tijela s I-131 u detekciji strukturnih recidiva (uključujući strukturnu perzistirajuću bolest) bile su: osjetljivost 46,5 %, specifičnost 99,4 %, negativna prediktivna vrijednost (NPV) 93,2 %, pozitivna prediktivna vrijednost (PPV) 90,9 %.

Dijagnostička scintigrafija cijeloga tijela s I-131 je zbog mogućnosti odgovarajuće usporedbe testova također analizirana na ukupnome broju bolesnika, kao i kod sTg, odnosno kod njih 358.

Tijekom praćenja bolesnika s DTC-om, dijagnostička scintigrafija cijeloga tijela s I-131 detektirala je strukturni recidiv bolesti kod 20 od 43 bolesnika. Osjetljivost dijagnostičke scintigrafije cijeloga tijela s I-131 (WBS) iznosila je 46,5 %, a pozitivnim nalazom smatralo se nakupljanje aktivnosti izvan anatomskega ležišta štitnjače.

Dijagnostička scintigrafija cijeloga tijela s I-131 imala je dodatnu informaciju o funkcionalnim ostacima tkiva štitnjače kod 28 bolesnika od njih ukupno 388 (7,2 %).

Dijagnostička scintigrafija cijeloga tijela s I-131 kod bolesnika s negativnim stimulirajućim Tg nije imala dodatnu dijagnostičku vrijednost u detekciji strukturnog recidiva bolesti, odnosno svaki od četiri bolesnika s recidivom bolesti koji je imao negativan sTg, bio je negativan i na dijagnostičkoj scintigrafiji cijelog tijela s I-131, Slika 5.5.



**Slika 5.5.** Dijagnostička scintigrafija cijelog tijela s I-131 (WBS) u detekciji strukturnih recidiva i detekciji funkcionalnih poslijeoperacijskih ostataka tkiva štitnjače kod bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače

### 5.3.3. Ultrazvuk vrata

**Tablica 5.7.** Strukturni recidivi (uključujući strukturnu perzistirajuću bolest) kod bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače i nalaz ultrazvuka vrata (UZV) s citološkom punkcijom (CP)

strukturni recidiv	UZV vrata (CP) +	UZV vrata (CP) -
da	27	0
ne	6	345

Mjere valjanosti dijagnostičkog testa i dijagnostička vjerojatnost za ultrazvuk vrata u detekciji strukturnih recidiva bile su: osjetljivost 81,8 %, specifičnost 100 %, negativna prediktivna vrijednost (NPV) 98,3 %, pozitivna prediktivna vrijednost (PPV) 100 %.

Kod analize učinkovitosti UZV-a vrata s CP-om nisu evaluirani bolesnici koji su imali isključivo udaljene metastaze (deset bolesnika), te je ukupan broj strukturnih recidiva kod zasebnoga vrednovanja ultrazvučnog dijagnostičkog testa činio 33 bolesnika. Ultrazvuk vrata detektirao je strukturne recidive u području ležista štitnjače ili u limfnim čvorovima prednje i lateralne regije vrata u 27 od 33 bolesnika. Kod preostalih šest bolesnika lokalni recidiv je detektiran CT-om odnosno PET/CT-om.

NPV ultrazvuka vrata s CP-om u kombinaciji sa stimulirajućim Tg iznosila je 99,3 %.

### 5.4. Vrijednosti stimulirajućeg serumskog tireoglobulina prema kliničkom ishodu i lokalizaciji strukturnog recidiva

Vrijednosti prvoga stimulirajućega Tg mjenog godinu dana nakon inicijalnog tretmana i lokalizacija strukturnog recidiva, Tablica 5.8. Statistički su se značajno razlikovale vrijednosti sTg ovisno o lokalizaciji strukturnoga recidiva, bilo da se radilo o lokalnome recidivu u limfni čvor, o opsežnoj lokalnoj infiltraciji vrata ili o udaljenom recidivu u pluća ili kosti (Kruskal-Wallisov test,  $P < 10^{-6}$ ).

Kod lokalnoga recidiva u limfni čvor medijan vrijednosti sTg iznosio je 6,51 ng/mL uz interkvartilni raspon (središnjih 50 % vrijednosti) između 5,1 i 25,7 ng/mL.

Kod udaljenih metastaza u plućima medijan vrijednosti sTg iznosio je 35 ng/mL uz interkvartilni raspon (središnjih 50 % vrijednosti) između 23,3 i 41,3 ng/mL.

Udaljene metastaze u kostima i opsežno proširena bolest vrata imale su izrazito visoke vrijednosti sTg, medijan vrijednosti sTg za koštane metastaze iznosio je 600 ng/mL, a medijan vrijednosti sTg za opsežnu lokalnu proširenu bolest vrata iznosio je 151 ng/mL, Tablica 5.9. i Slika 5.6.

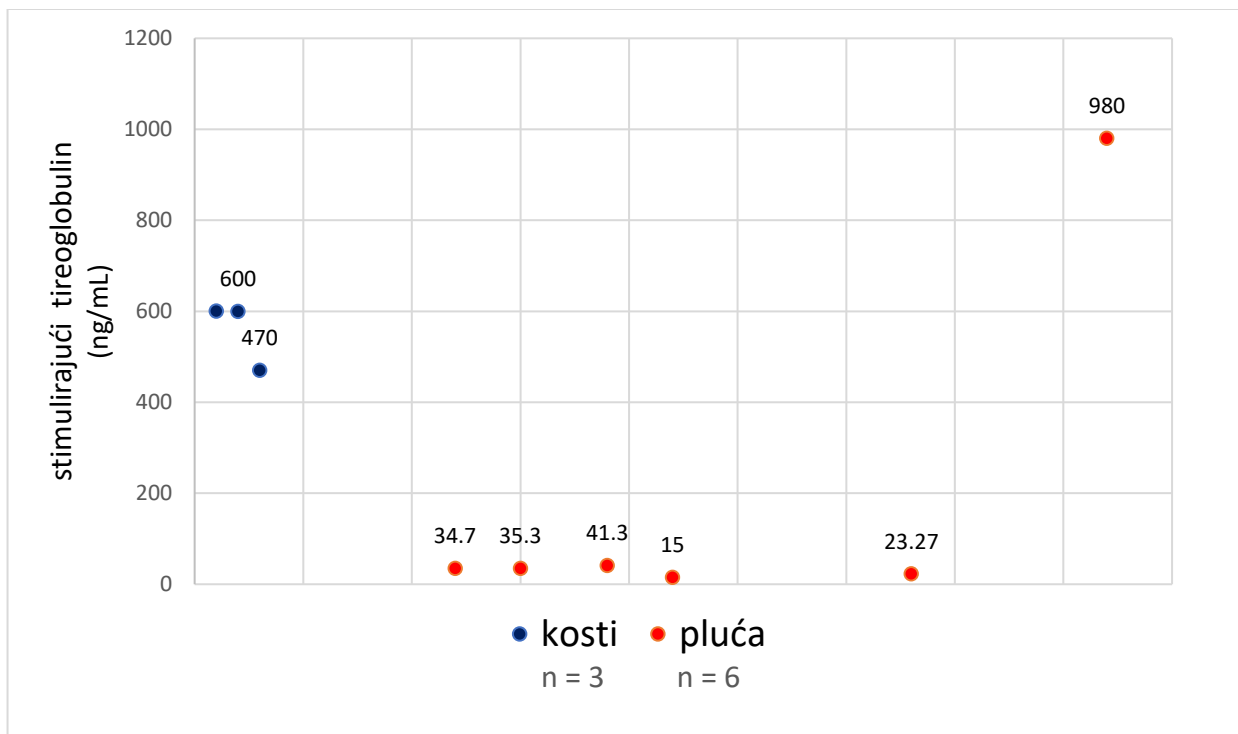
**Tablica 5.8.** Vrijednosti prvoga stimulirajućega tireoglobulina (sTg) mjenog godinu dana nakon inicijalnog tretmana i lokalizacija strukturnog recidiva, n = 37

Redni broj bolesnika	Vrijednost sTg (ng/mL)	Lokalizacija strukturnog recidiva
1.	<b>3.94</b>	limfni čvor vrata
2.	<b>29.46</b>	limfni čvor vrata
3.	<b>61.8</b>	limfni čvor vrata
4.	<b>22.5</b>	limfni čvor vrata
5.	<b>6.47</b>	limfni čvor vrata
6.	<b>5.53</b>	limfni čvor vrata
7.	<b>3.24</b>	limfni čvor vrata
8.	<b>3.51</b>	limfni čvor vrata
9.	<b>2.71</b>	limfni čvor vrata
10.	<b>15.2</b>	limfni čvor vrata
11.	<b>51.2</b>	limfni čvor vrata
12.	<b>6.51</b>	limfni čvor vrata
13.	<b>24.5</b>	limfni čvor vrata
14.	<b>31.7</b>	limfni čvor vrata
15.	<b>5.89</b>	limfni čvor vrata
16.	<b>12.8</b>	limfni čvor vrata
17.	<b>6.4</b>	limfni čvor vrata
18.	<b>15</b>	udaljene meta -pluća
19.	<b>34.7</b>	udaljene meta -pluća
20.	<b>35.3</b>	udaljene meta -pluća
21.	<b>41.3</b>	udaljene meta -pluća
22.	<b>980</b>	udaljene meta -pluća
23.	<b>23.27</b>	udaljene meta -pluća
24.	<b>600</b>	udaljene meta - kosti
25.	<b>600</b>	udaljene meta - kosti

26.	<b>470</b>	udaljene meta - kosti
27.	<b>843</b>	opsežna lokalna infiltracija vrata
28.	<b>117</b>	opsežna lokalna infiltracija vrata
29.	<b>4.51</b>	opsežna lokalna infiltracija vrata
30.	<b>929</b>	opsežna lokalna infiltracija vrata
31.	<b>37.8</b>	opsežna lokalna infiltracija vrata
32.	<b>576</b>	opsežna lokalna infiltracija vrata
33.	<b>151</b>	opsežna lokalna infiltracija vrata
34.	<b>477</b>	opsežna lokalna infiltracija vrata
35.	<b>142</b>	opsežna lokalna infiltracija vrata
36.	<b>45</b>	opsežna lokalna infiltracija vrata
37.	<b>741</b>	opsežna lokalna infiltracija vrata

**Tablica 5.9.** Vrijednosti stimulirajućega tireoglobulina (ng/mL) godinu dana nakon inicijalnog tretmana i vrsta strukturnog recidiva

<b>vrsta strukturnog recidiva</b>	<b>broj bolesnika</b>	<b>min.- maks.</b>	<b>medijan</b>	<b>interkvartilni raspon</b>
Limfni čvor	n = 17	2,7 – 61,8	6,51	5,1 – 25,7
Pluća	n = 6	15 - 980	35	23,3 – 41,3
Kosti	n = 3	470 - 600	600	502 - 600
Lokalno proširena bolest vrata	n = 11	4,5 - 929	151	63 – 699,8



**Slika 5.6.** Vrijednosti stimulirajućega tireoglobulina godinu dana nakon inicijalnog tretmana i lokalizacija recidiva u udaljenim metastazama - kostima i plućima, n = broj bolesnika

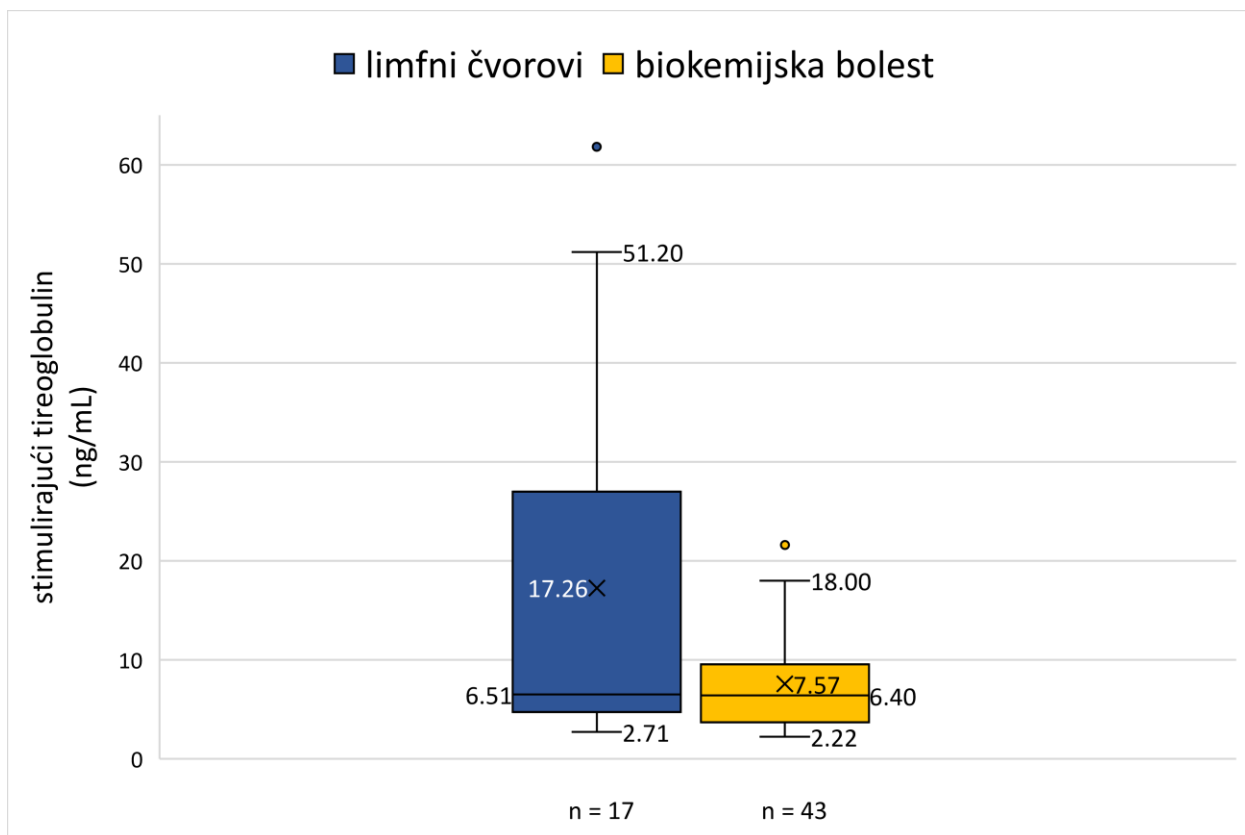
Vrijednosti prvoga stimulirajućega Tg mjenog godinu dana nakon inicijalnog tretmana kod bolesnika s tzv. biokemijskom bolesti (tireoglobulinemija bez jasnoga strukturnog recidiva) i grafička usporedba s vrijednostima sTg kod bolesnika sa strukturnim recidivima u limfne čvorove vrata, Tabela 5.10. i Slika 5.7.

Nije bilo statistički značajne razlike u vrijednostima stimulirajućega Tg kod bolesnika sa strukturnim recidivima u limfne čvorove vrata i biokemijske bolesti (Mann-Whitney test,  $p = 0,0792$ ).

Kod bolesnika s biokemijskom bolesti medijan vrijednosti sTg iznosio je 6,40 ng/mL (uz interkvartilni raspon između 2,22 i 18 ng/mL), dok je medijan vrijednosti sTg kod bolesnika s lokalnim recidivom u limfni čvor iznosio vrlo sličnih 6,51 ng/mL.

**Tablica 5.10.** Vrijednosti prvoga stimulirajućega tireoglobulina (sTg) mjerenog godinu dana nakon inicijalnog tretmana kod bolesnika s biokemijskom bolesti, n = 43

<b>Redni broj bolesnika</b>	<b>Vrijednost sTg (ng/mL)</b>	<b>Redni broj bolesnika</b>	<b>Vrijednost sTg (ng/mL)</b>
1.	<b>17.10</b>	23.	<b>3.29</b>
2.	<b>12.02</b>	24.	<b>11</b>
3.	<b>7.91</b>	25.	<b>21.60</b>
4.	<b>7.20</b>	26.	<b>16.20</b>
5.	<b>2.56</b>	27.	<b>9.54</b>
6.	<b>2.69</b>	28.	<b>11.80</b>
7.	<b>9.28</b>	29.	<b>3.69</b>
8.	<b>8.70</b>	30.	<b>17.40</b>
9.	<b>5.99</b>	31.	<b>8.32</b>
10.	<b>5.63</b>	32.	<b>2.97</b>
11.	<b>18</b>	33.	<b>2.22</b>
12.	<b>4.94</b>	34.	<b>4.75</b>
13.	<b>9.20</b>	35.	<b>6.40</b>
14.	<b>2.40</b>	36.	<b>2.51</b>
15.	<b>7.64</b>	37.	<b>15.50</b>
16.	<b>2.88</b>	38.	<b>6.61</b>
17.	<b>9.93</b>	39.	<b>4.15</b>
18.	<b>4.69</b>	40.	<b>5.20</b>
19.	<b>3.79</b>	41.	<b>8.87</b>
20.	<b>3.97</b>	42.	<b>3.65</b>
21.	<b>3.22</b>	43.	<b>4.80</b>
22.	<b>12.50</b>		



**Slika 5.7.** Usporedba vrijednosti stimulirajućega tireoglobulina mjenenog godinu dana nakon inicijalnog tretmana (srednja vrijednost, medijan, interkvartilni raspon, min. - maks.) kod strukturnog recidiva u limfne čvorove i bolesnika s biokemijskom bolesti, n = broj bolesnika



## 6. RASPRAVA

Novi trendovi u praćenju i dugoročnom nadzoru bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače su redefiniranje postojećih unificiranih dijagnostičkih strategija i priklanjanje konceptu praćenja bolesnika prema skupinama rizika od recidiva bolesti ili smrtnosti.

Značajno povećanje udjela niskorizičnih bolesnika među oboljelima od karcinoma štitnjače dovelo je do preispitivanja dosadašnje kliničke prakse i potrebe za prilagodbom intenziteta i učestalosti izvođenja pojedinih dijagnostičkih testova tijekom praćenja bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače.

Razvijanje i poboljšanje prognostičkih sustava za procjenu rizika od recidiva bolesti (ATA sustav iz 2009. i 2015. godine) doprinijeli su učinkovitijem svrstavanju bolesnika u pojedine skupine rizičnosti i otvorile mogućnost značajnijeg smanjenja ili izostavljanja pojedinih dijagnostičkih testova, prvenstveno u skupini niskorizičnih bolesnika.

U ovome su istraživanju evaluirani dijagnostički testovi i strategija praćenja bolesnika s dobro diferenciranim karcinomom štitnjače u KZZNM KBC-a Osijek od 2004. do 2018. godine, te je analizirana vrijednost manje invazivnih strategija praćenja, odnosno mogućnost izostavljanja ili smanjenja učestalosti pojedinih dijagnostičkih testova. Mogućnosti značajnijeg reduciranja ili izostavljanja pojedinih testova prvenstveno su vezane uz dijagnostičke testove koji se izvode u uvjetima TSH stimulacije, a to su dijagnostička scintigrafija cijeloga tijela s I-131 i stimulirajući serumski tireoglobulin. Prednosti izostavljanja tih dijagnostičkih testova su manje radijacijsko opterećenje bolesnika (dijagnostička scintigrafija cijeloga tijela s I-131) i neizlaganje bolesnika hipotireoidnom stanju ukoliko se uvjeti TSH stimulacije postižu izostavljanjem hormonske terapije L-tiroksina.

U našoj se ustanovi primjenjuje vrlo ujednačen i standardiziran model praćenja i kontroliranja većine bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače, s izuzetkom pojedinih mikrokarcinoma ukoliko bolesnik ne dobije ablacijsku radiojodnu terapiju nakon totalne tireoidektomije. Neovisno o rizičnim kategorijama bolesnika, rutinski su se kod većine bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače nakon operacijskoga liječenja i radiojodne ablacijske terapije izvodile najmanje tri kontrole u uvjetima TSH stimulacije.

One su obavezno uključivale mjerenje koncentracije stimulirajućega serumskog tireoglobulina (uz tireoglobulinska protutijela), UZV vrata i dijagnostičku scintigrafiju cijeloga tijela s I-131. Ostale pretrage, pri izvođenju kontrole u uvjetima TSH stimulacije, bile su klinički i fizikalni pregled bolesnika, osnovni biokemijski nalazi iz krvi, te RTG srca i pluća. Dodatne pretrage, ovisno o kliničkoj indikaciji, bile su CT, MR, PET/CT, te scintigrafija skeleta. Do 2007. godine u našoj se ustanovi tijekom praćenja bolesnika s DTC-om izvodilo najmanje pet kontrola u uvjetima TSH stimulacije.

Kvalitetna evaluacija dijagnostičkih testova za praćenje bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače otežana je relativno niskom stopom incidencije te produženim kliničkim tijekom samog karcinoma, odnosno niskom stopom mortaliteta (10-godišnja ukupna stopa mortaliteta oko 7%), te su to ujedno i razlozi zašto je većina medicinskih preporuka i dokaza iz tog kliničkog područja bazirana na velikim retrospektivnim analizama i studijama (prospektivne studije i klinički pokusi su ograničeni vrlo dugim periodom praćenja bolesnika). Osim retrospektivnosti studije, druga ograničenja ove studije su: zajednička analiza različitih histoloških tipova bolesnika s DTC-om, zajednička analiza bolesnika s DTC-om neovisno o inicijalnom opsegu operacijskog liječenja (totalna tireoidektomija s disekcijom vrata i bez disekcije vrata) i neovisno o različitim ablacijskim i terapijskim dozama I-131, sumarni tretman sTg mjerenih u uvjetima stimulacije izostavljanjem L-tiroksina i aplikacijom rhTSH, potencijalne varijacije u stupnju TSH supresije, ograničenost na bolesnike s negativnim tireoglobulinskim protutijelima, postojanje razlika u Tg testovima i korištenoj slikovnoj opremi (gama kamerama), te razlike u apliciranoj dijagnostičkoj dozi I-131 (2-5 mCi). Nadalje, postoje ograničenja vezana uz veličinu uzorka (podskupina), ignoriranje cenzuriranja u podacima, nepotpunost opažanja, te ograničenja zbog tercijarnosti ustanove (KBC) u kojoj su obrađivani i kontrolirani bolesnici s DTC-om.

Rezultati ovoga istraživanja vezani uz raspodjelu dobro diferenciranoga karcinoma štitnjače prema spolu potvrdili su veću učestalost diferenciranoga karcinoma štitnjače kod ženskog spola. Učestalost diferenciranoga karcinoma štitnjače bila je 3,8 puta veća kod žena u odnosu na muški spol, što odgovara ranije poznatim podacima o raspodjeli dobro diferenciranoga karcinoma prema spolu (6).

U raspodjeli bolesnika s DTC-om prema spolu i rizičnim skupinama otkriveno je da je u skupini visokorizičnih bolesnika značajno više muškaraca nego u ostalim skupinama (46,4 % u visoko-rizičnoj skupini, a 23,4 % i 17,3 % u srednjerizičnoj odnosno niskorizičnoj skupini). Utvrđena razlika prema spolu u skupini visokorizičnih bolesnika u skladu je s rezultatima iz istraživanja koji su pokazali veći rizik za nepovoljan ishod bolesti kod muškog spola (83).

Dob bolesnika s DTC-om i raspodjela po rizičnim skupinama u skladu je s poznatim rezultatima koji su pokazali veći rizik za nepovoljan ishod bolesti kod bolesnika starijih od 55 godina (69).

U skupini niskorizičnih bolesnika medijan dobi bio je 53 godine, u skupini srednjerizičnih bolesnika 50 godina, a u skupini visokorizičnih bolesnika medijan je bio 58,5 godina. Nađena je statistički značajna razlika u dobi bolesnika u sve tri skupine rizika, a najizraženija je bila između dobi u visokorizičnih i srednjerizičnih bolesnika.

Bolesnici s diferenciranim karcinomom štitnjače svrstani su u tri skupine rizičnosti – nisku, srednju i visoku (inicijalna procjena rizika) prema kriterijima Američkog udruženja za štitnjaču (ATA 2009/2015). Većina bolesnika s karcinomom štitnjače bila je u niskorizičnoj skupini, odnosno 69 % bolesnika (n=271) pripadalo je toj skupini, što se ujedno odrazilo i na nisku ukupnu stopu strukturnih recidiva.

Udio strukturnih recidiva u ovome istraživanju iznosio je 11,1 %. Prije više desetaka godina stopa strukturnih recidiva iznosila je oko 30 % (tada je karcinom štitnjače kod većine bolesnika dijagnosticiran tek nakon kliničke sumnje zbog zadebljanoga vrata ili limfadenopatije zbog patološki promijenjenih limfnih čvorova vrata) (45, 84).

U novijim je istraživanjima udio strukturnih recidiva bolesti znatno manji, s obzirom na prevladavajuću populaciju niskorizičnih bolesnika s DTC-om i udio iznosi od 3 - 10 % (85). Istraživanje je pokazalo visoku osjetljivost stimulirajućega serumskog tireoglobulina od 90,7 % u detekciji strukturnih recidiva bolesti, te izrazito visoku negativnu prediktivnu vrijednost (NPV) od 98,5 %. Na prvoj kontroli (u uvjetima TSH stimulacije) bila su samo četiri bolesnika s lažno negativnim nalazom stimulirajućega tireoglobulina kod kojih je kasnije dokazan strukturni recidiv bolesti. Od ta četiri bolesnika kod dvoje je detekcija strukturnog recidiva postignuta ultrazvukom vrata (uz citološku punkciju). Stoga je NPV stimulirajućeg Tg zajedno s UZV-om vrata i CP iznosila izrazito visokih 99,3 %. Preostalih

dvoje bolesnika sa strukturnim recidivom koji nije detektiran stimulirajućim Tg (lažno negativan) imali su znakove jasne dediferencijacije karcinoma štitnjače i izrazito agresivan tijek bolesti s udaljenim metastazama u kostima.

Istraživanje je pokazalo relativno nisku pozitivnu prediktivnu vrijednost (PPV) stimulirajućeg tireoglobulina, od 47%. Glavni je razlog tome postojanje visokoga udjela tzv. biokemijske bolesti (12,1 %) odnosno bolesnika s tireoglobulinemijom (sTg > 2 ng/mL) kod kojih nije dokazan strukturni recidiv bolesti.

Izrazito visoka vrijednost NPV stimulirajućeg tireoglobulina omogućuje visoku pouzdanost i sigurnost kod odluke o eventualnome smanjivanju i izostavljanju toga dijagnostičkog testa, jer će s vjerojatnošću od 98,5 % (u skupini niskorizičnih bolesnika 99,5 %) negativan sTg značiti izvrstan klinički ishod bolesti, odnosno jasno odsustvo strukturnoga recidiva tijekom daljnjega praćenja. S druge strane, svi bolesnici s pozitivnim sTg trebaju biti pojačano nadzirani i podvrgnuti pronalaženju eventualnog recidiva bolesti, bez obzira na visok udio bolesnika s isključivo biokemijskim znacima bolesti, odnosno čak 53 % bolesnika s pozitivnim stimulirajućim Tg u konačnici neće imati strukturni recidiv bolesti.

Rezultati za UZV vrata s citološkom punkcijom pokazali su solidnu osjetljivost pretrage od 81,8 %, te visoku NPV ultrazvuka vrata s CP od 98,3 %. Najveću je kombiniranu dijagnostičku vrijednost UZV vrata s CP imao udružen sa sTg jer su zajedno detektirali čak 41 od 43 strukturna recidiva.

Prema dobivenim rezultatima dijagnostička scintigrafija cijeloga tijela s I-131 imala je relativno nisku osjetljivost od 46,5 % u detekciji strukturnih recidiva bolesti. Značajan udio bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače, odnosno njih 28 od 388 bolesnika (7,2 %), imao je, uz uredne ostale nalaze, na dijagnostičkoj scintigrafiji cijeloga tijela s I-131 nakupljanje aktivnosti samo u anatomskome ležištu štitnjače. To je u ovome istraživanju kategorizirano kao nespecifičan nalaz - prema ATA klasifikaciji pripada nespecifičnom (eng. *indeterminate*) odgovoru na inicijalnu terapiju. Takvi su bolesnici ujedno dobili i dodatnu radiojodnu terapiju radi eliminiranja funkcijskih poslijeoperacijskih ostataka tkiva štitnjače i lakšega naknadnog praćenja. U toj grupi bolesnika naknadno nije detektiran niti jedan jasan strukturni recidiv bolesti.

Rezultati ovoga istraživanja pokazuju da u skupini niskorizičnih bolesnika nije bilo razlike u broju detektiranih strukturnih recidiva između jednogodišnje i višegodišnje primjene

stimulirajućih dijagnostičkih testova, odnosno nije bilo dodatne dijagnostičke koristi od višekratnog ponavljanja (minimalno tri kontrole) stimulirajućeg tireoglobulina i dijagnostičke scintigrafije cijeloga tijela s I-131, ukoliko su ti dijagnostički testovi na prvoj kontroli (u uvjetima TSH stimulacije) bili uredni.

Istraživanje je utvrdilo visoku učinkovitost i izrazito visoku negativnu prediktivnu vrijednost svih zajedno obavljenih standardnih dijagnostičkih testova (kombinirana upotreba svih stimulirajućih dijagnostičkih testova zajedno s UZV vrata) na prvoj kontroli u uvjetima TSH stimulacije u detekciji strukturnih recidiva (NPV stimulirajućih dijagnostičkih testova i UZV vrata nakon prve kontrole = 99 %), što je u skladu s rezultatima istraživanja dobivenih kod Tuttle R.M. i sur. (85). Nakon uredne prve kontrole u uvjetima TSH stimulacije utvrđen je u samo troje bolesnika naknadni strukturni recidiv bolesti, od toga jedan u skupini niskorizičnih bolesnika. Važno je naglasiti da niti jedan naknadni strukturni recidiv bolesti nije detektiran stimulirajućim dijagnostičkim testovima (stimulirajućim serumskim tireoglobulinom i dijagnostičkom scintigrafijom cijeloga tijela s I-131), nego ostalim dijagnostičkih pretragama. Presudnu ulogu u detekciji tih strukturnih recidiva imali su UZV vrata (jedan bolesnik) te dodatne slikovne pretrage - CT i scintigrafija kostiju (dva bolesnika).

Prema rezultatima dobivenima u ovome istraživanju rizik od pojave strukturnoga recidiva nakon operacijskoga liječenja i radiojodne ablacijske terapije u skupini niskorizičnih bolesnika iznosio je 3 % (8/267). Rizik od strukturnoga recidiva nakon što su svi nalazi na prvoj kontroli bili uredni (u uvjetima TSH stimulacije godinu dana nakon inicijalne terapije), iznosio je samo 0,6 % (1/177) u skupini niskorizičnih bolesnika.

Rizik od pojave strukturnoga recidiva nakon operacijskoga liječenja i radiojodne ablacijske terapije u skupini srednjerizičnih bolesnika iznosio je 14 % (13/93), a rizik od strukturnoga recidiva bolesti u skupini srednjerizičnih bolesnika nakon urednih svih nalaza na prvoj kontroli (u uvjetima TSH stimulacije godinu dana nakon inicijalne terapije) iznosio je 2,1 % (1/48). Nadalje, rizik od pojave strukturnoga recidiva nakon operacijskoga liječenja i radiojodne ablacijske terapije u skupini visokorizičnih bolesnika iznosio je visokih 78,6 % (22/28), dok je rizik za strukturni recidiv bolesti nakon uredne prve kontrole u skupini visokorizičnih bolesnika iznosio 33,3 % (1/3).

Osim malobrojnih naknadnih strukturnih recidiva (četiri bolesnika), bilo je i dvoje bolesnika s naknadnim znacima biokemijske bolesti (naknadno povišen sTg ili porast tireoglobulinskih protutijela, bez jasnih dokaza strukturne bolesti). Kada se to prikaže kroz vjerojatnost za uredan konačni ishod bolesti kod bolesnika nakon izvrsnoga odgovora na inicijalnu terapiju, tzv. NED-a (eng. *no evidence of disease*), rizik za NED iznosio je 98,9 % u niskorizičnoj skupini i 95,8 % u srednjerizičnoj skupini bolesnika.

Drugim je istraživanjima utvrđena vrlo slična raspodjela recidiva prema pojedinim skupinama rizika, u studiji od Tuttle R.M. i sur. bilo je 3 % strukturne perzistirajuće bolesti ili recidiva u skupini niskorizičnih bolesnika, 21 % u srednjerizičnoj skupini, te 68 % u visokorizičnih bolesnika ( $p < 0.001$ ) (85).

U istraživanjima koja su analizirala kliničke ishode bolesti prema rizičnim skupinama navodi se također izrazito mali postotak bolesnika sa strukturnim recidivom bolesti kod bolesnika koji su inicijalno svrstani u niskorizičnu skupinu i koji su na prvoj kontroli imali izvrstan odgovor na inicijalnu terapiju (potpuno uredni svi testovi, NED). U istraživanju od Kowalske A. i sur. utvrđena je stopa strukturnih recidiva od samo 0,2 % u takvih bolesnika (86). U studiji od Tuttle R.M. i sur. rizik od recidiva bolesti nakon perioda potpuno urednih nalaza bio je također izrazito nizak i iznosio je 1 % (85).

U smjernicama ATA iz 2015. godine navode se brojna retrospektivna istraživanja u kojima je rizik od recidiva bolesti od DTC-a nakon izvrsnoga odgovora na inicijalnu terapiju (uredni nalazi nakon prvoga testiranja 6 - 18 mjeseci od totalne tireoidektomije i radiojodne terapije) bio u rasponu od 1% do 4 % (medijan 1.8%) (87-99).

Izrazito nizak rizik od recidiva bolesti od 1 - 2 % vidljiv je i u istraživanju od Pacini i sur. kod niskorizične skupine bolesnika (ATA) s izvrsnim odgovorom na inicijalnu terapiju (59). U tome su istraživanju bolesnici s diferenciranim karcinomom štitnjače iz niskorizične skupine koji su nakon godinu dana praćenja imali uredne sve dijagnostičke testove (stimulirajući Tg < 1 ng/mL, negativan nalaz scintigrafije cijelog tijela I-131 i ultrazvuka vrata) imali izrazito veliku vjerojatnost da ostanu i dalje u remisiji bolesti. Vjerojatnost za NED kod takvih bolesnika nakon izvrsnoga odgovora na inicijalnu terapiju bila je 98,9 %. Slični rezultati dobiveni su u istraživanju od Tuttle RM i sur., gdje je vjerojatnost za NED nakon izvrsnoga odgovora na inicijalnu terapiju (uredna 1.v.k.) bila 97 % za niskorizične i 94 % za srednjerizične bolesnike (85).

Prema istraživanjima Vaismana F. i sur., najuvjerljiviji pomak prema nižoj skupini rizika bolesnika (ATA skupine rizika) nakon modificiranja skupine rizika ovisno o odgovoru na inicijalnu terapiju, utvrđen je u srednjerizičnoj skupini, gdje je početni rizik recidiva s 36 % smanjen na samo 1 - 2 % kod bolesnika s izvrsnim odgovorom na inicijalnu terapiju (85, 100).

Rezultati u ovome istraživanju pokazali su da i u skupini srednjerizičnih bolesnika postoji značajno smanjenje rizika za strukturni recidiv bolesti nakon urednih svih nalaza na prvoj kontroli u uvjetima TSH stimulacije. Rizik strukturnog recidiva je u skupini srednjerizičnih bolesnika smanjen s 14 % na 2,1 %. S obzirom na takve rezultate u srednjerizičnoj skupini bolesnika, otvara se mogućnost razmatranja rjeđega izvođenja pojedinih dijagnostičkih testova tijekom praćenja bolesnika s DTC-om i u toj skupini bolesnika.

## 7. ZAKLJUČAK

U istraživanoj populaciji oboljelih od diferenciranoga karcinoma štitnjače (KBC Osijek) postoji visoki udio niskorizičnih bolesnika i oni čine 69 % svih bolesnika s DTC-om (n=271).

U skupini niskorizičnih bolesnika ukupna je stopa strukturnih recidiva bila niskih 3 % (8/267). Rizik od strukturnog recidiva nakon urednih svih nalaza na prvom testiranju (u uvjetima TSH stimulacije) godinu dana nakon inicijalne terapije iznosio je samo 0,6 % (1/177) u skupini niskorizičnih bolesnika.

Izraženo kroz varijablu vjerojatnosti za NED (od eng. *no evidence of disease*), bolesnici s diferenciranim karcinomom štitnjače iz niskorizične skupine koji su nakon godinu dana praćenja imali uredne sve dijagnostičke testove (stimulirajući Tg < 1 ng/mL, negativan nalaz dijagnostičke scintigrafije cijeloga tijela s I-131 i ultrazvuka vrata), imali su izrazito visoku vjerojatnost da ostanu i dalje u remisiji bolesti, odnosno vjerojatnost za NED nakon uredne prve kontrole u uvjetima TSH stimulacije bila je 98,9 %.

Analizirajući vrijednost dijagnostičkih testova koji se izvode u uvjetima TSH stimulacije (stimulirajući serumski tireoglobulin i dijagnostička scintigrafija cijeloga tijela s I-131), utvrđeno je da ti testovi nakon uredne prve kontrole godinu dana nakon operacijskoga liječenja i radiojodne ablacijske terapije više nisu imali klinički značajnu dijagnostičku vrijednost, odnosno da ponavljanje takvih testova tijekom višegodišnje procedure praćenja (tri kontrole u uvjetima TSH stimulacije) nije imalo dodatnu dijagnostičku vrijednost u otkrivanju strukturnih recidiva bolesti.

Negativna prediktivna vrijednost (NPV) stimulirajućega serumskog tireoglobulina i dijagnostičke scintigrafije cijeloga tijela s I-131, učinjenih godinu dana nakon operacijskoga liječenja i radiojodne ablacijske terapije, iznosila je 98,5 %.

Nije bilo razlike u negativnoj prediktivnoj vrijednosti (NPV) stimulirajućega serumskog Tg i dijagnostičke scintigrafije cijeloga tijela s I-131 nakon prve kontrole obavljene godinu dana od inicijalnoga tretmana i NPV tih dijagnostičkih testova nakon tri kontrole obavljene u uvjetima TSH stimulacije (NPV 1.v.k. = NPV 1.- 3. v.k.).



Rezultati ovoga istraživanja potvrđuju da je kod bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače prva godina praćenja najvažnija za prognozu recidiva bolesti i za procjenu kompletne remisije bolesti. S obzirom da je prva godina praćenja imala izrazito visoku negativnu prediktivnu vrijednost u detekciji strukturnog recidiva bolesti i da nije bilo dodatne dijagnostičke koristi od ponavljanja stimulirajućih dijagnostičkih testova, možemo zaključiti da dijagnostičke testove koji se izvode u uvjetima stimulacije - stimulirajući serumski tireoglobulin i dijagnostička scintigrafija cijelog tijela s I-131, nije potrebno ponavljati ukoliko su oni uredni na prvoj kontroli (godinu dana od inicijalnog tretmana), prije svega u skupini niskorizičnih bolesnika.

Izostavljanjem tih dijagnostičkih testova smanjilo bi se radijacijsko izlaganje bolesnika pri izvođenju dijagnostičke scintigrafske pretrage, izbjegli bi se nepovoljni učinci jatrogene hipotireoze (ukoliko se uvjeti TSH stimulacije postižu izostavljanjem hormona štitnjače) i unaprijedila kvaliteta života bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače.

Izazov učinkovitoga i optimalnog praćenja bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače temelji se na usklađivanju intenziteta i vrste dijagnostičkoga testiranja s procijenjenim rizikom od recidiva bolesti. To znači, češće i agresivnije praćenje u bolesnika s DTC-om koji imaju visok rizik od recidiva bolesti i smrtnosti, te manje intenzivno praćenje i izostavljanje nepotrebnoga testiranja u bolesnika s niskim rizikom od recidiva i lošijega ishoda bolesti. Povećan broj niskorizičnih bolesnika s izvrsnim kliničkim ishodom (prevladavajuća podgrupa bolesnika posljednjih desetljeća među oboljelima s DTC), zahtijeva i zaokret u strategiji praćenja i odabiru primjerenijih dijagnostičkih alata.

## 8. SAŽETAK

### **Cilj istraživanja**

Evaluirati dijagnostičku vrijednost stimulirajućega serumskog tireoglobulina i dijagnostičke scintigrafije cijeloga tijela s I-131 izvršenih godinu dana nakon operacijskoga liječenja i radiojodne ablacijske terapije u procjeni kompletne remisije bolesti oboljelih od diferenciranoga karcinoma štitnjače (DTC). Usporediti negativnu prediktivnu vrijednost (NPV) stimulirajućih dijagnostičkih testova godinu dana nakon inicijalnog tretmana, te nakon minimalno tri godine ponavljanja tih dijagnostičkih testova.

### **Nacrt studije**

Retrospektivno istraživanje obuhvatilo je analizu svih bolesnika s dobro diferenciranim karcinomom štitnjače liječenih i kontroliranih u Kliničkom zavodu za nuklearnu medicinu KBC-a Osijek u periodu od 2004. do 2018. godine s najmanje tri kontrole u uvjetima TSH stimulacije.

### **Ispitanici i metode**

393 bolesnika s DTC-om podvrgnuto je istovjetnom inicijalnom tretmanu koji je uključivao najmanje totalnu tireoidektomiju, te radiojodnu ablacijsku terapiju s I-131. Standardni postupak za sve bolesnike s diferenciranim karcinomom štitnjače uključivao je minimalno tri godine periodičnog testiranja u uvjetima TSH stimulacije. Na takvom testiranju obavezno se mjerio stimulirajući serumski tireoglobulin, izvodila se dijagnostička scintigrafija cijelog tijela s I-131, te ultrazvuk vrata s eventualnom citološkom punkcijom.

### **Rezultati**

U istraživanoj populaciji oboljelih s diferenciranim karcinomom štitnjače utvrđen je izrazito visok udio niskorizičnih bolesnika i oni čine 69 % svih bolesnika s DTC-om (n=271). U skupini niskorizičnih bolesnika ukupna stopa strukturnih recidiva bila je niskih 3 % (8/267). Rizik od strukturnoga recidiva nakon urednih svih nalaza na prvom testiranju (u uvjetima

TSH stimulacije) godinu dana nakon inicijalne terapije, iznosio je samo 0,6 % (1/177) u skupini niskorizičnih bolesnika.

Negativna prediktivna vrijednost (NPV) stimulirajućeg serumskog tireoglobulina i dijagnostičke scintigrafije cijelog tijela s I-131, učinjenih godinu dana nakon inicijalnog tretmana, iznosila je 98,5 %.

Nije bilo razlike u NPV stimulirajućeg serumskog tireoglobulina i dijagnostičke scintigrafije cijelog tijela s I-131 nakon prve kontrole učinjene godinu dana nakon inicijalnog tretmana i NPV tih dijagnostičkih testova nakon tri kontrole učinjene u uvjetima TSH stimulacije.

### **Zaključak**

Ponavljanje dijagnostičkih testova koji se izvode u uvjetima TSH stimulacije, stimulirajućega serumskog tireoglobulina i dijagnostičke scintigrafije cijeloga tijela s I-131, nakon uredne prve kontrole učinjene godinu dana nakon operacijskoga liječenja i radiojodne ablacijske terapije, nije imalo kliničku korist u otkrivanju strukturnih recidiva bolesti u skupini niskorizičnih bolesnika s DTC-om.

**Ključne riječi:** karcinom štitnjače, procjena rizika, scintigrafija cijelog tijela (I-131), tireoglobulin, ultrazvuk;

## **9. SUMMARY**

### **THE DIAGNOSTIC VALUE OF STIMULATED SERUM THYROGLOBULIN AND IODINE-131 WHOLE BODY SCAN IN THE FOLLOW-UP OF LOW-RISK PATIENTS WITH DIFFERENTIATED THYROID CANCER**

#### **Objectives**

The aim of this study was to evaluate the diagnostic value of stimulated serum thyroglobulin (sTg) and diagnostic whole-body scan (WBS) in the follow-up of patients with differentiated thyroid cancer (DTC) and to evaluate the clinical value of these diagnostic tests obtained 12 months after the initial therapy in the assessment of complete remission of disease.

The negative predictive value (NPV) of the first stimulated serum thyroglobulin and the first diagnostic whole-body scan for detecting structural persistent or recurrent disease obtained 12 months after the initial therapy has been compared with NPV of these diagnostic tests performed during 3 subsequent controls in the follow-up of patients with DTC.

#### **Study Design**

The retrospective study included all patients with differentiated thyroid cancer (DTC) treated and followed-up between 2004 and 2018 at the Clinical Institute of Nuclear Medicine and Radiation Protection, Osijek University Hospital.

Diagnostic tests included stimulated serum thyroglobulin measurement, diagnostic whole-body scan and neck ultrasound.

#### **Patients and Methods**

The initial therapy was total thyroidectomy followed by radioiodine ablation in 393 consecutive patients with DTC. The routine procedure in the follow-up of patients with DTC included basal serum Tg measurement on LT4 therapy, stimulated serum thyroglobulin measurement during thyroid hormone withdrawal, diagnostic whole-body

scan and neck ultrasound. All patients were tested at least three times during TSH stimulation in the follow-up.

## **Results**

This study showed a large proportion of low-risk patients with DTC, all together 69 % or 271 of included patients with DTC.

Clinically persistent or recurrent disease was diagnosed in 3 % (8/267) of the low-risk patients with DTC.

The low-risk patients who showed an excellent response to therapy 12 months after the initial therapy have an extremely low risk of disease recurrence i.e. 0.6 % or 1 of 177 patients.

The negative predictive value (NPV) of stimulated thyroglobulin and diagnostic whole-body scan 12 months after the initial therapy was 98.5 %.

There was no difference in the NPV of stimulated thyroglobulin and diagnostic whole-body scan performed 12 months after the initial therapy and NPV of these diagnostic tests performed during 3 subsequent controls in the follow-up of patients with DTC.

## **Conclusions**

This study showed that repeating the stimulating diagnostic tests, i.e. stimulated Tg measurement and diagnostic whole-body scan, had no clinical value in the low-risk patients without biochemical or clinical evidence of disease at the time of their first testing performed 12 months after the initial therapy.

**Key Words:** Thyroid Neoplasms, Risk Assessment, Whole Body Imaging (I-131), Thyroglobulin, Ultrasound Imaging;

## 10. Literatura

1. Petric V, Bedeković V. Štitnjača. U: Katić V, Kekić B, urednici. Otorinolaringologija. Zagreb: Naklada Ljevak; 2004. p. 232-44.
2. Bajek S. Glandula thyroidea, štitasta žlijezda. U: Vinter I, urednik. Waldeyerova anatomija čovjeka. 17.izdanje ed. Zagreb: Golden marketing-tehnička knjiga; 2009. p. 337-40.
3. Virag M. Disekcija vrata:Logika i klasifikacija. Medicinar. 1999;40:45-9.
4. Zimmerman MB. Iodine deficiency. Endocr Rev. 2009;30:376-408.
5. Kusić Z, Jukić T, Rogan SA, Juresa V, Dabelić N, Stančić J, i sur. Current status of iodine intake in Croatia--the results of 2009 survey. Coll Antropol. 2012;36(1):123-8.
6. Šarčević B, Damjanov I, Pešutić-Pisac V. Bolesti endokrinog sustava. U: Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M, urednici. Patologija. 5.izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2017. p. 676-81.
7. Hall SF, Walker H, Siemens R, Schneeberg A. Increasing detection and increasing incidence in thyroid cancer. World J Surg. 2009;33(12):2567-71.
8. Mihaljević I. Epidemiologija karcinoma štitnjače u istočnoj Hrvatskoj. Osijek: Medicinski fakultet Osijek; 2005.
9. Grodski S, Brown T, Sidhu S, Gill A, Robinson B, Learoyd D, i sur. Increasing incidence of thyroid cancer is due to increased pathologic detection. Surgery. 2008;144(6):1038-43; discussion 43.
10. Zdravstvo HZZJ. Epidemiologija raka štitnjače Zagreb: Središnja medicinska ustanova javnog zdravstva u Hrvatskoj. 2017. Dostupno na adresi: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/epidemiologija-raka-stitnjace/>.Datum pristupa:02.02.2019.
11. Bychov A. World Health Organization (WHO) classification. 2018. Dostupno na adresi:<http://www.pathologyoutlines.com/topic/thyroidwho.html>.Datum pristupa 02.02.2019.
12. Mazzaferri EL, Young RL. Papillary thyroid carcinoma: a 10 year follow-up report of the impact of therapy in 576 patients. Am J Med. 1981;70(3):511-8.

13. Alavi Z. Thyroid Cancer. U: Imam SK, Ahmad SI, urednici. Thyroid Disorders: Basic Science and Clinical Practice. Switzerland: Springer International Publishing; 2016.
14. LiVolsi VA, Asa SL. The demise of follicular carcinoma of the thyroid gland. *Thyroid*. 1994;4(2):233-6.
15. Kusić Z, Jukić T, Dabelić N, Franceschi M. Croatian Thyroid Society guidelines for the management of patients with differentiated thyroid cancer. *Lijec Vjesn*. 2008;130(9-10):213-27.
16. Guarino E, Tarantini B, Pilli T, Checchi S, Brilli L, Ciuoli C, i sur. Presurgical serum thyroglobulin has no prognostic value in papillary thyroid cancer. *Thyroid*. 2005;15(9):1041-5.
17. Elisei R, Bottici V, Luchetti F, Di Coscio G, Romei C, Grasso L, i sur. Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(1):163-8.
18. Hahm JR, Lee MS, Min YK, Lee MK, Kim KW, Nam SJ, i sur. Routine measurement of serum calcitonin is useful for early detection of medullary thyroid carcinoma in patients with nodular thyroid diseases. *Thyroid*. 2001;11(1):73-80.
19. Ross DS. Nonpalpable thyroid nodules--managing an epidemic. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(5):1938-40.
20. Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med*. 1993;328(8):553-9.
21. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, i sur. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2006;16(2):109-42.
22. Baloch ZW, Cibas ES, Clark DP, Layfield LJ, Ljung BM, Pitman MB, i sur. The National Cancer Institute Thyroid fine needle aspiration state of the science conference: a summation. *Cytojournal*. 2008;5:6.
23. Ashcraft MW, Van Herle AJ. Management of thyroid nodules. II: Scanning techniques, thyroid suppressive therapy, and fine needle aspiration. *Head Neck Surg*. 1981;3(4):297-322.

24. Kresnik E, Gallowitsch HJ, Mikosch P, Stettner H, Igerc I, Gomez I, i sur. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the preoperative assessment of thyroid nodules in an endemic goiter area. *Surgery*. 2003;133(3):294-9.
25. Sathekge MM, Mageza RB, Muthuphei MN, Modiba MC, Clauss RC. Evaluation of thyroid nodules with technetium-99m MIBI and technetium-99m pertechnetate. *Head Neck*. 2001;23(4):305-10.
26. Kresnik E, Gallowitsch HJ, Mikosch P, Gomez I, Lind P. Technetium-99m-MIBI scintigraphy of thyroid nodules in an endemic goiter area. *J Nucl Med*. 1997;38(1):62-5.
27. Matesa N, Knezević-Obad A, Ostović KT, Kardum-Skelin I, Moslavac S, Vasilj A, i sur. Croatian Society for Clinical Cytology guidelines for thyroid cytology. *Lijec Vjesn*. 2012;134(7-8):203-7.
28. Baloch ZW, LiVolsi VA, Asa SL, Rosai J, Merino MJ, Randolph G, i sur. Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagn Cytopathol*. 2008;36(6):425-37.
29. Bartolazzi A, Orlandi F, Saggiorato E, Volante M, Arecco F, Rossetto R, i sur. Galectin-3-expression analysis in the surgical selection of follicular thyroid nodules with indeterminate fine-needle aspiration cytology: a prospective multicentre study. *Lancet Oncol*. 2008;9(6):543-9.
30. Nikiforov YE, Steward DL, Robinson-Smith TM, Haugen BR, Klopper JP, Zhu Z, i sur. Molecular testing for mutations in improving the fine-needle aspiration diagnosis of thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(6):2092-8.
31. Franco C, Martínez V, Allamand JP, Medina F, Glasinovic A, Osorio M, i sur. Molecular markers in thyroid fine-needle aspiration biopsy: a prospective study. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2009;17(3):211-5.
32. Zuckerman MJ, Hirota WK, Adler DG, Davila RE, Jacobson BC, Leighton JA, i sur. ASGE guideline: the management of low-molecular-weight heparin and nonaspirin antiplatelet agents for endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc*. 2005;61(2):189-94.
33. Hegedüs L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med*. 2004;351(17):1764-71.



34. Ogilvie JB, Piatigorsky EJ, Clark OH. Current status of fine needle aspiration for thyroid nodules. *Adv Surg.* 2006;40:223-38.
35. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Hauger BR, Kloos RT, Lee SL, i sur. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2009;19(11):1167-214.
36. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, Stewart AK, Winchester DP, Talamonti MS, i sur. Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer. *Ann Surg.* 2007;246(3):375-81; discussion 81-4.
37. Hay ID, Thompson GB, Grant CS, Bergstralh EJ, Dvorak CE, Gorman CA, i sur. 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;26(8):879-85.
38. Sanders LE, Cady B. Differentiated thyroid cancer: reexamination of risk groups and outcome of treatment. *Arch Surg.* 1998;133(4):419-25.
39. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, i sur. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016;26(1):1-133.
40. Chisholm EJ, Kulinskaya E, Tolley NS. Systematic review and meta-analysis of the adverse effects of thyroidectomy combined with central neck dissection as compared with thyroidectomy alone. *Laryngoscope.* 2009;119(6):1135-9.
41. Popadich A, Levin O, Lee JC, Smooke-Praw S, Ro K, Fazel M, i sur. A multicenter cohort study of total thyroidectomy and routine central lymph node dissection for cN0 papillary thyroid cancer. *Surgery.* 2011;150(6):1048-57.
42. Hartl DM, Mamelle E, Borget I, Leboulleux S, Mirghani H, Schlumberger M. Influence of prophylactic neck dissection on rate of retreatment for papillary thyroid carcinoma. *World J Surg.* 2013;37(8):1951-8.
43. Mazzaferri EL. An overview of the management of papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid.* 1999;9(5):421-7.

44. Robbins RJ, Schlumberger MJ. The evolving role of (131)I for the treatment of differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med.* 2005;46 Suppl 1:28S-37S.
45. Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(4):1447-63.
46. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W, i sur. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol.* 2006;154(6):787-803.
47. Schlumberger M, Charbord P, Fragu P, Lumbroso J, Parmentier C, Tubiana M. Circulating thyroglobulin and thyroid hormones in patients with metastases of differentiated thyroid carcinoma: relationship to serum thyrotropin levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980;51(3):513-9.
48. Edmonds CJ, Hayes S, Kermode JC, Thompson BD. Measurement of serum TSH and thyroid hormones in the management of treatment of thyroid carcinoma with radioiodine. *Br J Radiol.* 1977;50(599):799-807.
49. Luster M, Lippi F, Jarzab B, Perros P, Lassmann M, Reiners C, i sur. rhTSH-aided radioiodine ablation and treatment of differentiated thyroid carcinoma: a comprehensive review. *Endocr Relat Cancer.* 2005;12(1):49-64.
50. Robbins RJ, Driedger A, Magner J, Group USaCTCUIPI. Recombinant human thyrotropin-assisted radioiodine therapy for patients with metastatic thyroid cancer who could not elevate endogenous thyrotropin or be withdrawn from thyroxine. *Thyroid.* 2006;16(11):1121-30.
51. Schlumberger M, Pacini F, Wiersinga WM, Toft A, Smit JW, Sanchez Franco F, i sur. Follow-up and management of differentiated thyroid carcinoma: a European perspective in clinical practice. *Eur J Endocrinol.* 2004;151(5):539-48.
52. Feldt-Rasmussen U, Profilis C, Colinet E, Black E, Bornet H, Bourdoux P, i sur. Human thyroglobulin reference material (CRM 457). 2nd Part: Physicochemical characterization and certification. *Ann Biol Clin (Paris).* 1996;54(10-11):343-8.
53. Bachelot A, Cailleux AF, Klain M, Baudin E, Ricard M, Bellon N, i sur. Relationship between tumor burden and serum thyroglobulin level in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2002;12(8):707-11.

54. Robbins RJ, Srivastava S, Shaha A, Ghossein R, Larson SM, Fleisher M, i sur. Factors influencing the basal and recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin in patients with metastatic thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(12):6010-6.
55. David A, Blotta A, Rossi R, Zatelli MC, Bondanelli M, Roti E, i sur. Clinical value of different responses of serum thyroglobulin to recombinant human thyrotropin in the follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2005;15(3):267-73.
56. Pacini F, Capezzone M, Elisei R, Ceccarelli C, Taddei D, Pinchera A. Diagnostic <sup>131</sup>iodine whole-body scan may be avoided in thyroid cancer patients who have undetectable stimulated serum Tg levels after initial treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(4):1499-501.
57. Perros P, Boelaert K, Colley S, Evans C, Evans RM, Gerrard Ba G, i sur. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;81 Suppl 1:1-122.
58. Franceschi M, Kusić Z, Franceschi D, Lukinac L, Roncević S. Thyroglobulin determination, neck ultrasonography and iodine-131 whole-body scintigraphy in differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med.* 1996;37(3):446-51.
59. Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, Agate L, Elisei R, Ceccarelli C, i sur. Recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin combined with neck ultrasonography has the highest sensitivity in monitoring differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(8):3668-73.
60. Torlontano M, Crocetti U, Augello G, D'Aloiso L, Bonfitto N, Varraso A, i sur. Comparative evaluation of recombinant human thyrotropin-stimulated thyroglobulin levels, <sup>131</sup>I whole-body scintigraphy, and neck ultrasonography in the follow-up of patients with papillary thyroid microcarcinoma who have not undergone radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(1):60-3.
61. Scheumann GF, Gimm O, Wegener G, Hundeshagen H, Dralle H. Prognostic significance and surgical management of locoregional lymph node metastases in papillary thyroid cancer. *World J Surg.* 1994;18(4):559-67; discussion 67-8.
62. Grebe SK, Hay ID. Thyroid cancer nodal metastases: biologic significance and therapeutic considerations. *Surg Oncol Clin N Am.* 1996;5(1):43-63.

63. Rondeau G, Fish S, Hann LE, Fagin JA, Tuttle RM. Ultrasonographically detected small thyroid bed nodules identified after total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer seldom show clinically significant structural progression. *Thyroid*. 2011;21(8):845-53.
64. Robenshtok E, Fish S, Bach A, Domínguez JM, Shaha A, Tuttle RM. Suspicious cervical lymph nodes detected after thyroidectomy for papillary thyroid cancer usually remain stable over years in properly selected patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(8):2706-13.
65. Park HM, Park YH, Zhou XH. Detection of thyroid remnant/metastasis without stunning: an ongoing dilemma. *Thyroid*. 1997;7(2):277-80.
66. Lassmann M, Luster M, Hänscheid H, Reiners C. Impact of <sup>131</sup>I diagnostic activities on the biokinetics of thyroid remnants. *J Nucl Med*. 2004;45(4):619-25.
67. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(6):1471-4.
68. Tuttle RM, Haugen B, Perrier ND. Updated American Joint Committee on Cancer/Tumor-Node-Metastasis Staging System for Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer (Eighth Edition): What Changed and Why? *Thyroid*. 2017;27(6):751-6.
69. Nam SH, Bae MR, Roh JL, Gong G, Cho KJ, Choi SH, et al. A comparison of the 7th and 8th editions of the AJCC staging system in terms of predicting recurrence and survival in patients with papillary thyroid carcinoma. *Oral Oncol*. 2018;87:158-64.
70. Cady B, Rossi R. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery*. 1988;104(6):947-53.
71. Hay ID, Grant CS, Taylor WF, McConahey WM. Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. *Surgery*. 1987;102(6):1088-95.
72. Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, Ebersold JR, Grant CS. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery*. 1993;114(6):1050-7; discussion 7-8.

73. Byar DP, Green SB, Dor P, Williams ED, Colon J, van Gilse HA, i sur. A prognostic index for thyroid carcinoma. A study of the E.O.R.T.C. Thyroid Cancer Cooperative Group. *Eur J Cancer*. 1979;15(8):1033-41.
74. Tuttle RM. Risk-adapted management of thyroid cancer. *Endocr Pract*. 2008;14(6):764-74.
75. Chen AY, Jemal A, Ward EM. Increasing incidence of differentiated thyroid cancer in the United States, 1988-2005. *Cancer*. 2009;115(16):3801-7.
76. Milas Z, Shin J, Milas M. New guidelines for the management of thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Minerva Endocrinol*. 2011;36(1):53-70.
77. Pacini F, Castagna MG, Brillì L, Pentheroudakis G, Group EGW. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012;23 Suppl 7:vii110-9.
78. Pitoia F, Ward L, Wohlk N, Friguglietti C, Tomimori E, Gauna A, i sur. Recommendations of the Latin American Thyroid Society on diagnosis and management of differentiated thyroid cancer. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009;53(7):884-7.
79. Ahmadiéh H, Azar ST. Controversies in the management and follow-up of differentiated thyroid cancer: beyond the guidelines. *J Thyroid Res*. 2012;2012:512401.
80. Rondeau G, Tuttle RM. Similarities and differences in follicular cell-derived thyroid cancer management guidelines used in Europe and the United States. *Semin Nucl Med*. 2011;41(2):89-95.
81. Sherman SI. Thyroid carcinoma. *Lancet*. 2003;361(9356):501-11.
82. Tuttle RM. Controversial Issues in Thyroid Cancer Management. *J Nucl Med*. 2018;59(8):1187-94.
83. Jukkola A, Bloigu R, Ebeling T, Salmela P, Blanco G. Prognostic factors in differentiated thyroid carcinomas and their implications for current staging classifications. *Endocr Relat Cancer*. 2004;11(3):571-9.
84. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med*. 1994;97(5):418-28.
85. Tuttle RM, Tala H, Shah J, Leboeuf R, Ghossein R, Gonen M, i sur. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk

estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system. *Thyroid*. 2010;20(12):1341-9.

86. Kowalska A, Walczyk A, Pałyga I, Gąsior-Perczak D, Gadawska-Juszczak K, Szymonek M, i sur. The Delayed Risk Stratification System in the Risk of Differentiated Thyroid Cancer Recurrence. *PLoS One*. 2016;11(4):e0153242.

87. Castagna MG, Maino F, Cipri C, Belardini V, Theodoropoulou A, Cevenini G, i sur. Delayed risk stratification, to include the response to initial treatment (surgery and radioiodine ablation), has better outcome predictivity in differentiated thyroid cancer patients. *Eur J Endocrinol*. 2011;165(3):441-6.

88. Berger F, Friedrich U, Knesewitsch P, Hahn K. Diagnostic <sup>131</sup>I whole-body scintigraphy 1 year after thyroablative therapy in patients with differentiated thyroid cancer: correlation of results to the individual risk profile and long-term follow-up. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38(3):451-8.

89. Lemb J, Hübner M, Meller B, Homayounfar K, Sahlmann C, Meller J. How reliable is secondary risk stratification with stimulated thyroglobulin in patients with differentiated thyroid carcinoma? Results from a retrospective study. *Nuklearmedizin*. 2013;52(3):88-96.

90. Malandrino P, Latina A, Marescalco S, Spadaro A, Regalbuto C, Fulco RA, i sur. Risk-adapted management of differentiated thyroid cancer assessed by a sensitive measurement of basal serum thyroglobulin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(6):1703-9.

91. Piccardo A, Arecco F, Morbelli S, Bianchi P, Barbera F, Finessi M, i sur. Low thyroglobulin concentrations after thyroidectomy increase the prognostic value of undetectable thyroglobulin levels on levo-thyroxine suppressive treatment in low-risk differentiated thyroid cancer. *J Endocrinol Invest*. 2010;33(2):83-7.

92. Castagna MG, Brilli L, Pilli T, Montanaro A, Cipri C, Fioravanti C, i sur. Limited value of repeat recombinant human thyrotropin (rhTSH)-stimulated thyroglobulin testing in differentiated thyroid carcinoma patients with previous negative rhTSH-stimulated thyroglobulin and undetectable basal serum thyroglobulin levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(1):76-81.

93. Kloos RT, Mazzaferri EL. A single recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin measurement predicts differentiated thyroid carcinoma metastases three to five years later. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(9):5047-57.
94. Kloos RT. Thyroid cancer recurrence in patients clinically free of disease with undetectable or very low serum thyroglobulin values. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(12):5241-8.
95. Han JM, Kim WB, Yim JH, Kim WG, Kim TY, Ryu JS, i sur. Long-term clinical outcome of differentiated thyroid cancer patients with undetectable stimulated thyroglobulin level one year after initial treatment. *Thyroid.* 2012;22(8):784-90.
96. Rosario PW, Furtado MS, Mineiro Filho AF, Lacerda RX, Calsolari MR. Value of repeat stimulated thyroglobulin testing in patients with differentiated thyroid carcinoma considered to be free of disease in the first year after ablation. *Thyroid.* 2012;22(5):482-6.
97. Brassard M, Borget I, Edet-Sanson A, Giraudet AL, Mundler O, Toubreau M, i sur. Long-term follow-up of patients with papillary and follicular thyroid cancer: a prospective study on 715 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(5):1352-9.
98. Crocetti U, Durante C, Attard M, Maniglia A, Tumino S, Bruno R, i sur. Predictive value of recombinant human TSH stimulation and neck ultrasonography in differentiated thyroid cancer patients. *Thyroid.* 2008;18(10):1049-53.
99. Torlontano M, Attard M, Crocetti U, Tumino S, Bruno R, Costante G, i sur. Follow-up of low risk patients with papillary thyroid cancer: role of neck ultrasonography in detecting lymph node metastases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(7):3402-7.
100. Vaisman F, Momesso D, Bulzico DA, Pessoa CH, Dias F, Corbo R, i sur. Spontaneous remission in thyroid cancer patients after biochemical incomplete response to initial therapy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;77(1):132-8.

## 11. ŽIVOTOPIS

### OSOBNI PODACI:

Ime: Vlado Wagenhofer

Adresa: Klinički zavod za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja, KBC Osijek  
J. Huttlera 4, 31000 Osijek

Tel: +385/031511601

e-mail: wagenhofer.vlado@kbo.hr

Datum rođenja: 22.11.1973.

### OBRAZOVANJE:

- 1992/93. - 1999. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
- 2001. državni liječnički ispit, Zagreb
- 2002. - 2006. specijalizacija iz nuklearne medicine KBC Osijek
- 2004. - 2005. poslijediplomski stručni studij Nuklearna medicina, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
- 2006. specijalistički ispit iz nuklearne medicine
- od 2009. poslijediplomski doktorski studij Biomedicina i zdravstvo, Medicinski fakultet Osijek Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku

### ZAPOSLENJE I FUNKCIJE:

- 2000. - 2001. liječnički staž, OB Požega
- 2001. liječnik opće medicine, Stanica hitne medicinske pomoći, Požega
- 2002. - 2006. liječnik na specijalizaciji, KB Osijek
- od 2006. liječnik specijalist u Kliničkom zavodu za nuklearnu medicinu KBC Osijek
- od 2008. - 2014. naslovni asistent na Katedri za nuklearnu medicinu Medicinskog fakulteta Osijek
- od 2011. - 2015. pročelnik Kliničkog odjela za funkcijsku dijagnostiku Kliničkog zavoda za nuklearnu medicinu KBC Osijek



## ZNANSTVENI I STRUČNI RADOVI:

- Karner I, Stefanic M, Wagenhofer V, Mihaljevic I. Treatment of Postoperative Hypocalcemia. Acta Clin Croat 2007;46[Suppl.2]:57-8.
- Wagenhofer V, Karner I, Mihaljevic I. Serum thyroglobulin, I-131 whole body scan and neck ultrasonography in the follow-up of low risk patients with differentiated thyroid cancer [abstract]. Acta Clin Croat 2007;46[Suppl.2]:148.
- Wagenhofer V, Karner I, Mihaljevic I. Diagnostic value of iodine-131 whole body scan in the follow-up of low risk patient with differentiated thyroid cancer[abstract]. Acta Clin Croat 2007;46[Suppl.3]:85-6.
- Mihaljević I, Roso M, Trtanj K, Šnajder D, Vranješ Ž, Štefanić M, Wagenhofer V, Smoje J, Kotromanović Ž, Kristek J, Maleš J, Maksimović Z. Recurrent Laryngeal Nerve Palsy and Hypoparathyroidism Related to the Extent of Thyroid Surgery. Book of Abstracts, 7th International Congress of the Croatian Society of Nuclear Medicine, 2011:70.
- Wagenhofer V, Mihaljević I, Kralj T, Šnajder D. The diagnostic value of stimulated serum thyroglobulin in the follow-up of low risk patients with differentiated thyroid cancer. Abstract of the 25th Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine EANM'12, October 27-31,2012. Milan, Italy. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2012;39(2):S563.
- Wagenhofer V, Mihaljević I, Kralj T, Juric A. The diagnostic value of unstimulated serum thyroglobulin in the follow up of patients with differentiated thyroid carcinoma. Abstract of 8.th International Congress of the Croatian Society of Nuclear Medicine, May 9-12, 2014.,Šibenik, Hrvatska.

## ČLANSTVO U ZNANSTVENIM I STRUČNIM DRUŠTVIMA:

1. Hrvatsko društvo za nuklearnu medicinu HLZ-a.
2. Hrvatsko društvo za štitnjaču HLZ-a.