Terapija karcinoma štitnjače radioaktivnim jodom

Aksentijević, Jan

Master's thesis / Diplomski rad

2017

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:806512

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

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

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

zir.nsk.hr

DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Jan Aksentijević

Terapija karcinoma štitnjače radioaktivnim jodom

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2017.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Jan Aksentijević

Terapija karcinoma štitnjače radioaktivnim jodom

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2017.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkom zavodu za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof. dr. sc. Dražena Huića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2016/2017.

POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

5-FU – 5-fluorouracil

ACTH – adrenokortikotropni hormon

ATA – *American Thyroid Association*

ATI – arteria thyroidea inferior

ATS – arteria thyroidea superior

Bq – bequerel

cAMP – ciklički adenozin monofosfat

CASTLE – karcinom s diferencijacijom nalik na timus

CD – kolor dopler

CEA – karcinoembrionalni antigen

Ci – curie

CI – interval pouzdanosti

CK – kreatin kinaza

CNS – središnji živčani sustav

CT – kompjuterizirana tomografija

DNA – deoksiribonukleinska kiselina

DxSCN – dijagnostička scintigrafska snimka cijeloga tijela

EBRT – radioterapija izvanjskim snopom

eV – elektronvolt

FNA – aspiracija tankom iglom (fine-needle aspiration)

fT3 – slobodna frakcija trijodtironina

fT4 – slobodna frakcija tiroksina

Gy – grey

HR – omjer ugroženosti

Hz – hertz

^{123}I – jod-123

^{130}I – jod -130

^{131}I – jod -131

LDLR – receptor lipoproteina male gustoće

LT4 – lijevi izomer tiroksina

MAPK – mitogenom aktivirana protein kinaza

MEK – MAPK/ERK kinaza

MEN – sindrom multiple endokrine neoplazije

MIFC – minimalno invazivni folikularni karcinom

MIT – *Massachusetts Institute of Technology*

MR – magnetna rezonancija

MTC – medularni karcinom štitnjače

NIS – natrij-jodid suprijenosnik

NTRK 1 – neurotropni receptor tirozinske kinaze

OR – omjer izgleda

PAX 8 – *paired box gene 8*

PET – pozitronska emisijska tomografija

PPAR-γ – peroksisomski proliferatorom aktivirani receptor gama

PTEN – homolog fosfataze i tenzina

PTH – paratiroidni hormon

rad – *radiation absorbed dose*

RAI – radiojodna terapija (ablacija)

rem – *rentgen equivalent for men*

rhTSH – rekombinantni humani tireotropin

RR – relativni rizik

RXR – retinoid X receptor

RxWBS – postterapijska kontrolna scintigrafska snimka cijeloga tijela

SETTLE – tumor vretenastih stanica s diferencijacijom nalik na timus

SPECT – jednofotonska emisijska kompjuterizirana tomografija

Sv – sivert

T3 – trijodtironin

T4 – tiroksin

TBG – tiroksin-vezajući globulin

^{99m}Tc-pertehnetat – tehnecij-99m-pertehnetat

Tg – tireoglobulin

TgA – tireoglobulinska protutijela

TRH – tireotropin oslobađajući hormon

TSH – tireotropni hormon; tireotropin

TSH-R – receptor tireotropnog hormona

UZV – ultrazvuk

VIP – vazoaktivni intestinalni peptid

WIFC – široko invazivni folikularni karcinom

^{131}Xe – ksenon 131

SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD 1

2. ANATOMIJA, HISTOLOGIJA I FIZIOLOGIJA ŠTITNE ŽLIJEZDE 2

2. 1. ANATOMIJA ŠTITNE ŽLIJEZDE 2

2. 2. HISTOLOGIJA ŠTITNE ŽLIJEZDE 3

2. 3. FIZIOLOGIJA ŠTITNE ŽLIJEZDE 3

3. NOVOTVORINE ŠTITNE ŽLIJEZDE 5

3. 1. BENIGNE NOVOTVORINE ŠTITNE ŽLIJEZDE 5

3. 2. MALIGNE NOVOTVORINE ŠTITNE ŽLIJEZDE 6
3. 2. 1. PAPILARNI KARCINOM 6
3. 2. 2. FOLIKULARNI KARCINOM 7
3. 2. 3. MEDULARNI KARCINOM 8
3. 2. 4. ANAPLASTIČNI KARCINOM 9

4. DIJAGNOSTIKA I KLASIFIKACIJA NOVOTVORINA ŠTITNE ŽLIJEZDE 12

4. 1. ANAMNEZA 12

4. 2. FIZIKALNI PREGLED 13

4. 3. LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA (IN VITRO TESTOVI) 13

4. 4. ULTRAZVUČNI PREGLED (UZV) 14

4. 5. ELASTOGRAFIJA 15

4. 6. CITOLOŠKA PUNKCIJA POD KONTROLOM ULTRAZVUKA (FNA) 15

4. 7. SCINTIGRAFIJA ŠTITNE ŽLIJEZDE 16

4. 8. MAGNETNA REZONANCIJA (MR), KOMPJUTERIZIRANA TOMOGRAFIJA (CT) I POZITRONSKA EMISIJSKA TOMOGRAFIJA (PET) 17

5. KLASIFIKACIJA MALIGNIH NOVOTVORINA ŠTITNE ŽLIJEZDE 17

5. 1. TNM KLASIFIKACIJA I KLINIČKI STADIJI MALIGNIH NOVOTVORINA ŠTITNE ŽLIJEZDE 17

6. LIJEČENJE KARCINOMA ŠTITNE ŽLIJEZDE 20

7. JOD-131 (^{131}I) 21

7. 1. STVARANJE RADIOAKTIVNOG JODA 21

7. 2. SVOJSTVA ^{131}I 22

7. 3. FARMAKOKINETIKA 23

7. 4. FARMAKODINAMIKA 23

8. PRIMJENA ^{131}I U TIREOIDOLOGIJI 24

8.1. POVIJESNI PREGLED 24

9. TERAPIJSKA PRIMJENA ^{131}I U LIJEČENJU DIFERENCIRANIH KARCINOMA ŠTITNE ŽLIJEZDE 26

9. 1. ATA KLASIFIKACIJA 26

9. 2. PRIPREMA ZA TERAPIJSKI ZAHVAT 28
9. 2. 1. PREHRANA SIROMAŠNA JODOM 28
9. 2. 2. ENDOGENA I EGZOGENA STIMULACIJA TSH 29
9. 2. 3. DIJAGNOSTIČKA SCINTIGRAFIJA - *WHOLE-BODY SCAN* 30
9. 2. 4. OŠAMUĆENJE - *STUNNING* 30

9. 3. DOZIRANJE ^{131}I U TERAPIJI DIFERENCIRANIH TUMORA ŠTITNE ŽLIJEZDE 31

9. 4. KONTRAINDIKACIJE ZA PRIMJENU ^{131}I U TERAPIJSKE SVRHE 33

9. 5. KOMPLIKACIJE PRIMJENE ^{131}I 33

9. 6. SIGURNOST OD RADIOAKTIVNOG ZRAČENJA NAKON IZLAGANJA ^{131}I 34

9. 7. PRAĆENJE BOLESNIKA S DIFERENCIRANIM TUMORIMA ŠTITNE ŽLIJEZDE 35

9. 8. USPJEŠNOST TERAPIJE S ^{131}I 37

10. ZAKLJUČAK 38

11. ZAHVALE 39

12. LITERATURA 40

13. ŽIVOTOPIS 44

SAŽETAK

Terapija karcinoma štitnjače radioaktivnim jodom

Autor: Jan Aksentijević

Štitnjača je endokrina žlijezda smještena u području vrata koja, lučenjem hormona tiroksina, trijodtironina i kalcitonina ostvaruje djelovanje na gotovo sve organske sustave čovjeka. Poremećaji funkcije i građe štitne žlijezde razmjerno su česti u populaciji. Osnovna je podjela poremećaja štitnjače na poremećaje praćene hipotireozom, poremećaje praćene hipertireozom, tireoiditise te tumore štitne žlijezde. Tumori štitne žlijezde među najučestalijim su novotvorinama u ljudi. Od svih novotvorina štitnjače, svega tri do pet posto pokazuje malignu alteraciju stanica. Gruba podjela na diferencirane i nediferencirane karcinome od izuzetne je važnosti budući da iz nje proizlazi i podjela na tumore koji akumuliraju jod i tumore koji ne nakupljaju jod. Jod-131 produkt je fisijske reakcije. Iako je primarno indiciran u terapiji hipertireoze, pronašao je mjesto u terapiji diferenciranih karcinoma štitnjače. U sferi karcinoma, indikacije za terapiju jodom-131 su: ablacija rezidualnog tkiva štitnjače nakon totalne tireoidektomije, adjuvantna terapija subkliničke ostatne bolesti te terapija klinički jasne rezidue kao i proširene bolesti. Kako bi se iskoristio maksimalni potencijal radiojodne ablacije (RAI) kao terapijskog modaliteta, uputno je pratiti smjernice Američkog udruženja za štitnjaču (ATA) koje dijele bolesnike u rizične skupine temeljem kojih je moguća pravovaljana evaluacija indiciranosti postupka. Najveća korist od terapije jodom-131, u kombinaciji s kirurškim zahvatom, pokazana je u bolesnika visokog rizika prema ATA klasifikaciji. Valjana i pravovremena priprema bolesnika za postupak, kao i postterapijsko praćenje onkološkog bolesnika, temelj su za uspješnu terapijsku primjenu joda-131.

KLJUČNE RIJEČI: štitnjača, tumor, jod-131, radiojodna ablacija, liječenje

SUMMARY

Treatment of thyroid carcinoma with radioactive iodine

Author: Jan Aksentijević

The thyroid is an endocrine gland located in the anterior part of the neck. By secreting thyroxine, triiodothyronine and calcitonin the thyroid affects almost every organ in the human body. Functional and structural disorders of the thyroid gland are very common. The basic classification of thyroid disorders divides them into the following entities: hypothyroidism, hyperthyroidism, thyroiditis, and thyroid tumors. Thyroid tumors are among the most common neoplasms in humans. Out of all the thyroid tumors, only three to five percent show malignant cell alteration. Thyroid tumors are divided into two main categories: differentiated and non-differentiated, which is extremely important since the classification into iodine-accumulating and iodine-non-accumulating cancers derives from it. Iodine-131 is a product of fission. Although its primary indication is in the therapy of hyperthyroidism, it is also used in the treatment of differentiated cancers. Regarding thyroid cancers, the indications for iodine-131therapy are: post-thyreoidectomy ablation of residual thyroid tissue, adjuvant therapy of subclinical residual disease, clinically clear residual disease therapy and extended disease therapy. To maximize the potential of radioiodine ablation (RAI) as a therapeutic modality, it is advisable to follow the guidelines of the American Thyroid Association (ATA) that divides patients into risk groups based on which a valid evaluation of the indications of the procedure is possible. The greatest benefit of iodine-131 therapy, combined with a surgical procedure, is demonstrated in patients with high risk cancer according to ATA classification. Valid and timely preparation of the patient for the procedure as well as adequate post-therapeutic follow-up are fundamental for successful iodine-131 therapy.

KEYWORDS: thyroid, cancer, iodine-131, radioiodine ablation, treatment

1. UVOD

Štitnjača, štitna ili štitasta žlijezda (glandula thyroidea) jedan je od endokrinih organa čiji hormoni ostvaruju najširi spektar učinaka na organizam. Smještena u vratnoj regiji kao neparni, ali bilobusni organ svoje učinke ostvaruje lučenjem hormona trijodtironina, tiroksina i kalcitonina. Prvi put štitnjača se spominje u starokineskim tekstovima oko 2700. godine prije naše ere, a godine 85. kineski liječnik Tshui Chin-thi diferencira maligne, fiksirane, od benignih, mobilnih tvorbi štitne žlijezde. O štitnjači su govorili Hipokrat, Galen i Da Vinci koji ju je prvi put prikazao u anatomskom atlasu 1511., čak šest stoljeća nakon prve izvedene operacije štitne žlijezde. Naziv štitna žlijezda potječe iz 1656. kada joj ga, uz opise mnogih drugih endokrinih žlijezda, nadijeva slavni engleski liječnik i anatom Thomas Wharton. Važnost u pogledu spoznaja o bolestima štitnjače svakako imaju Robert Graves kao i Carls Von Basedow za opise patofizioloških podloge pojedinih poremećaja te E. T. Kocher koji je 1909. godine za svoje uspjehe vezane, među ostalim, uz tiroidnu kirurgiju dobio Nobelovu nagradu za fiziologiju ili medicinu (1).

Poremećaji funkcije štitnjače drugi su po učestalosti endokrini poremećaji u čovjeka (s tendencijom daljnjeg porasta prevalencije), dok su tumori štitne žlijezde među nekoliko onkoloških bolesti sa značajnim porastom incidencije što se ponajprije može zahvaliti boljoj i preciznijoj dijagnostici, u prvom redu ultrazvučnoj, kojom je obuhvaćen sve veći dio populacije. Upravo zahvaljujući tome, prognoza preživljenja rano dijagnosticiranih diferenciranih karcinoma štitnjače je, uz tumore prostate, najpovoljnija među malignim oboljenjima u čovjeka (2).

Radiojodna ablacija (RAI) terapijski je modalitet kojim se, uporabom radioaktivnog joda-131, uništava ostatno tkivo štitnjače nakon tireoidektomije. Upravo je radiojodna ablacija jedan od modaliteta liječenja koji doprinosi visokoj stopi preživljenja bolesnika. Uporaba radioaktivnog joda u tireoidologiji počinje sredinom 20. stoljeća. Iako primarno namjenjena liječenju hipertireoza, radiojodna ablacija zauzela je, kao metoda komplementarna kirurgiji, važno mjesto u terapiji diferenciranih karcinoma štitne žlijezde (2).

Svrha ovoga rada jest primarno pregledno prikazati podjelu i dijagnostiku karcinoma štitne žlijezde te mogućnosti i izazove liječenja jodom-131.

2. ANATOMIJA, HISTOLOGIJA I FIZIOLOGIJA ŠTITNE ŽLIJEZDE

2. 1. ANATOMIJA ŠTITNE ŽLIJEZDE

Štitnjača, jedna od najvećih endokrinih žlijezda u čovjeka anatomski se smješta u području donje trećine vrata. U razini kralježnice projicira se u razini petog cervikalnog (C5) do prvog torakalnog kralješka (T1). S prednje strane na kapsulu štitnjače prilježe srednji sloj duboke vratne fascije, dok se sa stražnje strane suspenzorni aparat žlijezde Berryevim ligamentom obostrano hvata na lateralne strane krikoidne hrskavice kao i područje prvog i drugog trahealnog hrskavičnog prstena. Mišići vrata, u prvom redu sternotiroidni, sternohioidni, omohioidni te anteriorna granica sternokleidomastoidnog mišića pružaju zaštitu žlijezdi od vanjskih trauma, te je fiksiraju u njezinu fiziološkom položaju (3).

Karakterističan leptirasti oblik žlijezde posljedica je njezine anatomske podjele na dva režnja koji su u području drugog do četvrtog trahealnog prstena povezani istmusom. Svaki od dvaju režnjeva štitnjače, dugačak 5 do 6 centimetara, anatomski se dijeli na gornji i doljnji pol, koji karakteristično na svojim krajevima konvergiraju prema medijalnoj liniji (gornji pol u razini lamina tiroidne hrskavice, a donji u razini petog hrskavičnog prstena). Karakteristična fiziološka varijacija u anatomskoj građi štitnjače koja se pojavljuje u 10-30% populacije (21% prema Mortensen, Lockyer i Loveday) je treći, piramidalni, režanj, koji se proteže prema kranijalno (4).

Arterijska opskrba krvlju potječe pretežito od dvije parne arterije. Arteria thyroidea inferior (ATI) ogranak je arteriae subclaviae, preciznije odvaja se iz njezina truncusa thyrocervicalisa te u području štitne žlijezde oksigeniranom krvlju opskrbljuje u prvom redu posteriorne strane režnjeva. U anatomskom smislu za ATI karakteristične su varijacije u odnosu s nervus laryngeus reccurens kojih je Reed opisao čak 28 (5). Arteria thyroidea superior (ATS) prvi je ogranak arteriae carotis externae, a u iznimnim slučajevima i ogranak arteriae carotis communis. Irigira pretežito prednju stijenku žlijezde svojim većim ogrankom, dok se manji ogranak spušta prema istmusu gdje daje penetrantne ogranke za njegovu irigaciju, ali i stvara anastomoze kako sa kontralateralnom ATS tako i sa ipsilateralnom ATI. Treća, neparna, arterija varijabilne pojavnosti, arteria thyroidea ima, kao individualni ogranak truncusa brachiocephalicusa, javlja se u populaciji u 3 do 10 posto slučajeva, najčešće kao kompenzatorni rezultat aplazije neke od glavnih, parnih, arterija koje irigiraju štitnjaču (6). Venska drenaža štitnjače vrši se trima venama: vena thyreoidea superior, vena thyreoidea media i vena thyreoidea inferior. Limfna drenaža usmjerena je od periglandularnih limfnih čvorova prema prelaringealnim, pretrahealnim i paratrahealnim čvorovima, a potom i prema

dubokim limfnim čvorovima vrata odakle limfa odlazi prema medijastinalnim čvorovima dok pojedine limfne žile mogu završavati direktno u brahiocefaličnim čvorovima i ductusu thoracicusu (6).

2. 2. HISTOLOGIJA ŠTITNE ŽLIJEZDE

Temeljna funkcionalna jedinica štitnjače jest folikul. Građen je od modificiranih kuboidnih epitelnih stanica (folikularnih stanica) formiranih u sferične strukture koje omeđuju šupljinu ispunjenu koloidom, čiji većinski sastav čini glikoprotein tireoglobulin, glavni izvor tirozina u štitnjači kao prekursora u sintezi tiroksina (T4) i trijodtironina (T3), koji se i sami pohranjuju u folikulima do sekrecije. Važnu funkcionalnu jedinicu štitnjače čine i parafolikularne neuroendokrine stanice (C stanice), čija je temeljna funkcija lučenje kalcitonina (7).

2. 3. FIZIOLOGIJA ŠTITNE ŽLIJEZDE

Fiziološka funkcija štitne žlijezde, kao što je već rečeno, očituje se sintezom hormona. U prvom redu riječ je o tiroksinu i trijodtironinu, čiji omjer pri izlučivanju iz štitnjače u fiziološkim uvjetima iznosi 93% (T4) naprama 7% (T3). U ciljnim tkivima većina tiroksina prelazi u trijodtironin (oko 35 μg dnevno) čija je aktivnost približno četiri puta snažnija od T4. Nadzor nad lučenjem hormona štitnjače ostvaruje se osovinom hipotalamus-hipofiza-štitna žlijezda posredstvom regulatornih hormona tireotropin oslobađajućeg hormona (TRH) iz paraventrikularne jezgre hipotalamusa te tireotropina (TSH) iz prednjeg režnja hipofize (7).

Za adekvatnu sintezu tireoidnih hormona nužan je unos jodida u dozi od približno 50 miligrama godišnje koji, u oksidiranom obliku, u sprezi sa tirozinskim molekulama, kao sastavnicama tireoglobulina (tzv. organifikacija tireoglobulina), u konačnici stvara T4, odnosno T3. Specifičnost tkiva štitnjače je „hvatanje jodida" suprijenosnikom natrija i jodida (NIS) uz aktivnost Na^+/K^+-ATP-aze čija aktivnost dovodi do koncentriranja jodida u tkivu štitnjače reda veličine 30 do 250 puta veće koncentracije od one u krvi. Folikuli žlijezde sposobni su pohraniti dovoljnu količinu tireoidnih hormona za opskrbu organizma kroz 8 do 12 tjedana, što je razlog kasnog ispoljavanja nedostatnog stvaranja hormona – hipotireoze (7).

Izlučeni u cirkulaciju T3 i T4 vežu se za proteine plazme, u prvom redu globuline koji vežu tiroksin (TBG), a u znatno manjoj mjeri prealbumine (transtiretin) i albumine. Ušavši u tkiva,

hormoni se ponovno pohranjuju, vežući se za bjelančevine unutar ciljnih stanica. Djelovanje ostvaruju danima (eksperimentalnim injiciranjem T4 aktivnost se bilježi i 6 do 8 tjedana po injiciranju). Glavninu ciljne aktivnosti hormoni štitnjače ostvaruju na razini jezgre sprežući se s receptorima za retinoid X (RXR) u području tireoidnih regulacijskih elemenata molekule deoksiribonukleinske kiseline (DNA). Potičući transkripciju gena djeluju na razini cijelokupnog organizma povećanjem metaboličkih i funkcionalnih svojstava pojedinih organskih sustava. Manji dio aktivnosti tireoidni hormoni ostvaruju kroz svega nekoliko minuta, što govori u prilog aktivnosti neovisnoj o transkripciji gena, najvjerojatnije posredstvom djelovanja drugih glasnika (cAMP, CK kaskada) (7). Djelovanje tiroksina i trijodtironina na pojedine organske sustave prikazano je u Tablici 1.

Treći hormon štitnjače luči se iz parafolikularnih stanica. Riječ je o kalcitoninu čija je fiziološka uloga regulacija razine kalcija i fosfora u organizmu. Svoju ulogu ostvaruje u prvom redu inhibicijom osteoklastične aktivnosti, ali i inhibicijom renalne reapsorpcije kalcija i fosfata kao i apsorpcije iz probavnog sustava, čime se smanjuje njihova koncentracija u krvi. Regulacija kalcitoninske aktivnosti u sprezi je sa serumskom razinom kalcija te koncentracijom gastrina i pentagastrina u krvi (7).

Tablica 1. Djelovanje hormona štitnjače

metabolizam	povećanje intenziteta bazalnog metabolizma (60-100%)	
	ugljikohidrati	↑apsorpcija glukoze iz probavnog sustava, ↑ulazak glukoze u stanicu, ↑glikoliza, ↑glikogenoliza, ↑glukoneogeneza, ↑koncentracija inzulina
	masti	↑lipoliza, ↑oksidacija masnih kiselina, ↑koncentracija slobodnih masnih kiselina u krvi, ↓koncentracija kolesterola u krvi, ↓koncentracija fosfolipida u krvi, ↓koncentracija triglicerida u plazmi ↑koncentracija LDLR na hepatocitima, ↑izlučivanje kolesterola u žuć i feces
	proteini	↑sinteza gradivnih i funkcionalnih bjelančevina, ↑koncentracija dušićnih spojeva u krvi, ↑razgradnja proteina*, ↑obrtaj ukupne koncentracije tjelesnih bjelančevina
	povećanje potrebe za vitaminima, ↑potrošnja kisika, ↑broj i površina mitohondrija	
rast	**djeca**	potiče rast kostiju, sazrijevanje kostiju i zatvaranje epifiznih pukotina; potiče rast i razvoj CNS-a intrauterino i u prvim godinama života
	odrasli	↑razgradnja kostiju prevagom povećanog djelovanja osteoklasta nad povećanom aktivnosti osteoblasta*, gubitak tjelesne mase*
kardiovaskularni sustav	↑srčani minutni volumen, ↑udarni volumen, ↑frekvencija srca, periferna vazodilatacija, ↑tlak pulsa, ↑srednji arterijski tlak*, supraventrikularne ekstrasistole, hipertrofija kardiomiocita (kardiomegalija)*, ↓omjer preejekcijskog perioda i ejekcijskog vremena lijevog ventrikula*	
živčani sustav	ubrzanje mentalnih funkcija, nervoza*, krajnja zabrinutost*, paranoja*, anksioznost*, disocijacija mentalnih funkcija*, nesanica*	
mišići	fini tremor (frekvencije 10 do 15 puta u sekundi), ↑snaga mišićne kontrakcije, katabolizam mišićnih proteina*	
respiratorni sustav	↑dubina disanja, ↑frekvencija disanja, slabost respiratorne muskulature*, ↓vitalni kapacitet pluća*	
probavni sustav	↑apetit, ↑lučenje probavnih sokova, ↑peristaltika, mučnina*, proljev*, povraćanje*, grčevi u trbuhu*	
hematopoetski sustav	↑masa eritrocita, ↑volumen plazme, hiperplazija eritrocitne loze uz megaloblastične promjene u punktatu koštane srži, leukopenija* neutropenija*, limfocitoza*, trombocitopenija*, limfadenopatija*	
bubreg	↑protok krvi, ↑glomerularna filtracija, ↑tubularna reapsorpcija, ↑sekrecija, polidipsija*, poliurija*	
spolni sustav	smanjenje libida, impotencija, oligomenoreja*, amenoreja*, ginekomastija*	
druge endokrine žlijezde	↑izlučivanje: inzulina, PTH, ACTH, hormona rasta, glukokortikoida	

* - u stanjima povećane koncentracije hormona štitnjače (hipertireoza)

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

3. NOVOTVORINE ŠTITNE ŽLIJEZDE

Čvorovi štitne žlijezde razmjerno su česta pojava u populaciji. Palpabilni čvorovi, prema Framinghamskoj studiji, nalaze se u 6,4% žena i 1,5% muškaraca. Pojedine studije navode i učestalost prisutnosti čvorova nađenih ultrazvučnim pregledom od čak 20 do 76%. Studija na stanovništvu Njemačke, kao primjeru zemlje sa relativnim deficitom joda u prehrani, pokazala je prevalenciju barem jednog čvora, nađenog ultrazvukom, u štitnjači od 33% u muškaraca i 32% u žena (8). Kao što je rečeno čvorovi štitnjače velike su pojavnosti u populaciji, ali unatoč tome u svega 3 do 5 posto slučajeva riječ je o zloćudnim novotvorinama. Iako su svojom učestalošću najčešće zloćudne novotvorine endokrinog sustava (oko 95%) čine tek oko 1% svih malignih tumora. Prema Registru za rak Republike Hrvatske, 2014. godine tumori štitnjače bili su peto najčešće sijelo zloćudnih novotvorina u žena (5%). Iste godine u Republici Hrvatskoj zabilježeno je 606 novodijagnosticiranih malignih tumora štitnjače (491 u žena i 115 u muškaraca) uz omjer mortaliteta i incidencije od 0,10 i kumulativnu stopu incidencije (0-74 godine) od 0,41% za muškarce i 1,64% za žene (ukupno stanovništvo 1,04%) (9). Tumori štitnjače na globalnoj razini odgovorni su za oko 0,4% smrti od malignih oboljenja (8). Klasifikacija novotvorina štitnjače prikazana je u Tablici 2. na kraju poglavlja.

3. 1. BENIGNE NOVOTVORINE ŠTITNE ŽLIJEZDE

Benigne promjene štitne žlijezde konačna su dijagnoza preko 90% dijagnostički obrađenih nodularnih promjena. Najistaknutiji među dobroćudnim novotvorinama je adenom. Karakteriziran je prisutnošću cjelovite fibrozne čahure uz jasnu razliku u građi unutar i izvan iste te homogenom histološkom slikom. Okrugla je do ovalna oblika, tvrde do gumaste konzistencije, u pravilu tvrđi od okolnog tkiva štitnjače. Najčešće je riječ o folikularnim adenomima, tvorbama kuglasta oblika promjera u većini slučajeva do 3 centimetra (iako su zabilježeni i adenomi veći od 10 centimetara). Na mikroskopskom preparatu vide se žlijezdani folikuli varijabilni u gustoći, veličini kao i količini vezivne strome uz atipičan višeslojan epitel. Ne vidi se infiltracija čahure kao ni neovaskularizacija. Klinički se može očitovati kao palpabilna tvorba u području vrata u projekciji štitne žlijezde. Najčešće je bezbolan. Konačna dijagnoza postavlja se na temelju kliničke slike i ultrazvučnog pregleda s ciljanom citološkom punkcijom tvorbe. Ipak, tek patohistološki nalaz dijagnostička je metoda kojom se folikularni adenom može razlikovati od visokodiferenciranog folikularnog karcinoma. Citološkom punkcijom obje novotvorine daju jednaku sliku. Razliku predstavlja invazija kapsule i neovaskularizacija, koje se ciljanom citološkom punkcijom ne nalaze, a potvrđuju se

patohistološkim nalazom. U konačnici svega 3-5% nodoznih promjena štitne žlijezde pokazuju maligne karakteristike (10).

3. 2. MALIGNE NOVOTVORINE ŠTITNE ŽLIJEZDE

3. 2. 1. PAPILARNI KARCINOM

Prema Dunhillovoj podjeli novotvorina štitnjače, iz 1931., danas na diferencirane karcinome otpada između 90 i 95 posto svih malignih promjena. Najveću prevalenciju u toj skupini ima papilarni karcinom. S učestalošću od oko 70-80% najčešći je zloćudni tumor štitne žlijezde. Porast incidencije s 4,8/100000 na 14,9/100000, koji se bilježi u Sjedinjenim Američkim Državama u razdoblju od 1975. do 2012. godine, najvećim je dijelom posljedica proporcionalnog porasta broja ultrazvučnih pregleda vrata pa se ne može sa sigurnošću tvrditi postoji li apsolutni porast incidencije. Omjer oboljevanja među spolovima iznosi 2,5:1 u korist žena s najvećom pojavnošću između trećeg i petog desetljeća života (10).

Rizični čimbenik, čije je djelovanje neosporno dokazano u patofiziologiji nastanka papilarnog karcinoma, jest ionizirajuće zračenje područja vrata u dječjoj dobi. Studije su pokazale da već doza od 100 mGy (100 rad) može biti dostatna za početak karcinogeneze, osobito u djece mlađe od 15 godina. Izloženost zračenju, kao rizični faktor, pokazuje svoje značenje kroz najmanje četiri desetljeća od samoga izlaganja. Također važan faktor je nasljeđe. Obiteljska anamneza maligne promjene štitnjače u prvom koljenu ili sindroma koji uključuje maligne promjene štitne žlijezde povećava vjerojatnost oboljenja. Hemminki i suradnici pokazali su povećanje standardiziranog omjera incidencije za 3,2 puta ukoliko je obolio jedan od roditelja te 6,2 puta ukoliko je obolio jedan od braće ili sestara. Ostali štetni čimbenici poput kroničnog hepatitisa C, kasne prve trudnoće i kasnog prvog poroda kao i većeg broja poroda još se istražuju. Na genetskoj razini, kao i kod drugih diferenciranih tumora štitnjače, ulogu ima mutacija MAPK puta te mutacije BRAF, Ras, *NTRK1* i *RET*/PTC (11,12).

Makroskopski riječ je o solidnom do cisitično-papilarnom tumoru varijabilne učahurenosti (10-15% tumora ima čahuru). Mikroskopski pokazuje papilarne promjene koje se granaju u skupinama poput prstiju, folikularne dijelove i stanice poput mliječnog stakla. Psamomska tjelešca vidljiva su u do 45% slučajeva. Središte tumora često pokazuje fibrozno područje nalik na ožiljak, koje dijeli promjenu na nekoliko odjeljaka. Tumor se širi pretežito limfatično, znatno rjeđe

hematogeno. Najčešće je riječ o incidentalomu koji se dijagnosticira prilikom ultrazvučnog pregleda. Može se očitovati kao palpabilni čvor u području vrata (13).

Prva manifestacija može biti i uvećanje ipsilateralnog limfnog čvora vrata, a rijetko i promuklost, paraliza glasnica ili simptomi podrijetla udaljenih presadnica. Dijagnoza se postavlja ultrazvučnim pregledom i ciljanom citološkom punkcijom (FNA), koja je u slučaju papilarnog karcinoma visokosenzitivna (90%) i visokospecifična (97%) (14). Udaljene metastaze (javljaju se u 2-10% slučajeva) najčešće se nalaze u plućima (u dvije trećine svih bolesnika s metastazama) te u kostima (u četvrtine svih bolesnika s metastazama), a rjeđe se nalaze u području jetre, bubrega, nadbubrežne žlijezde i mozga. Prognoza je dobra te, iako ovisi o stupnju i stadiju novotvorine, bolesnici s udaljenim metastazama imaju nerijetko preživljenje veće od 10 godina (35% bolesnika s kliničkim stadijem IV preživi 15 godina) (15).

3. 2. 2. FOLIKULARNI KARCINOM

Folikularni karcinom javlja se u oko 10-15% slučajeva karcinoma štitne žlijezde, znatno češće u područjima s deficijencijom joda (i do 50%). Karakterističan je za srednju i stariju životnu dob s vršnom pojavnošću između četvrtog i šestog desetljeća (14).

Makroskopski riječ je o solidnom, uninodularnom tumoru infiltrativna rasta, najčešće sivobijele boje i selektivne inkapsuliranosti (15-30% slučajeva). Mikroskopskom slikom utvrđuje se mikrofolikularna, trabekularna ili folikotrabekularna građa, kapsularna infiltracija i neoangiogeneza uz invaziju vaskularnih prostora, hiperkromaziju jezgara s pojedinačnim oksifilnim stanicama. Smatra se da su folikularni karcinomi monoklonalnog podrijetla. Na molekularnoj razini najčešće je riječ o mutacijama RAS onkogena (40% slučajeva), koje se povezuju s većom agresivnošću tumora. Ostale mutacije koje se vezuju uz folikularni karcinom utječu na ekspresiju PAX8-PPARγ1, p53, c-myc,c-fos, TSH-R. Ne veže se uz obiteljske neoplastične sindrome (14, 16).

Za razliku od papilarnog karcinoma češće se širi hematogeno (oko 30% slučajeva), nego limfogeno (do 15% slučajeva). Metastaze se najčešće nalaze u kostima i plućima, a rjeđe zahvaćaju kožu, mokraćni mjehur, jetru i mozak. Dijagnosticira se kao palpabilan čvor ili kao incidentalom prilikom fizikalnog pregleda, UZV pregleda, FNA ili druge radiološke pretrage vrata. Simptomi udaljenih metastaza rijeđe su prvi znak bolesti. Scintigrafski nalaz uglavnom prikazuje „hladni" čvor. Tumor može biti i hiperfunkcionalan te davati sliku hipertireoze posljedično pojačanoj aktivnosti jodotironin dejodinaze tipa 1 i 2 (povišen T3 uz normalan T4). Citološki nalaz nije

specifičan za ovu vrstu karcinoma, jer ne razlikuje visokodiferencirani karcinom od folikularnog adenoma. Patohistološki nalaz parafinskih preparata na seriji rezova daje konačnu dijagnozu (16).

Smrtnost je veća nego u bolesnika s papilarnim karcinomom, pogotovo u starijih osoba. Mortalitet u razdoblju praćenja od 5 do 10 godina iznosi između 30 i 50 posto. Bolja je prognoza u mlađih pacijenata i u žena. Na preživljenje bitno utječe kliničko-patološki stadij (veličina tumora, vaskularna i kapsularna invazija, regionalna proširenost, udaljene metastaze) (17).

3. 2. 3. MEDULARNI KARCINOM

Medularni karcinom štitnjače neuroendokrini je tumor podrijetla parafolikularnih stanica štitne žlijezde koji specifično luči kalcitonin i kalcitoninu slične peptide. Čini oko 5% svih malignih novotvorina štitnjače te se javlja s jednakom pojavnošću u muškaraca i žena. Nasljedni oblici bilježe se u oko 25% slučajeva zbog čega je uz dijagnozu medularne novotvorine važno isključiti prisutnost drugih tumora u organizmu koji se s njom povezuju u sklopu MEN-2 sindroma (feokromocitom, hiperparatireoidizam, ganglioneuromi, mukozni neuromi). Najčešće se javlja između drugog i četvrtog desetljeća života (18).

Makroskopski je riječ o dobro ograničenom tumoru fibrotične rezne plohe i rijetke inkapsuliranosti. Mikroskopski nalazimo nakupine uniformnih stanica uz bogatu amiloidnu stromu. U 50-70% slučajeva širi se limfogeno (pozitivan limfni čvor se nalazi u oko 70% posto bolesnika), a hematogeno u svega 10%. Najčešća sijela metastaza su jetra, pluća i kosti, a rjeđe mozak i koža. Dijagnosticira se slučajno ili se očituje palpabilnošću čvora, rjeđe simptomima metastaza, što je poticaj za daljnju obradu. Karakteristično se mogu javiti simptomi povišene razine kalcitonina: proljev (posljedično povećanju razine VIP-a) i crvenilo lica. U određenom broju slučajeva medularni karcinom luči ACTH te stvara simptome ektopičnog Cushingovog sindroma (18).

S obzirom na karakterističnu pozicioniranost C-stanica u gornjim dijelovima režnjeva štitnjače, čvor se obično nalazi u tom području. Kao i kod papilarnog karcinoma, citološka punkcija je visoko osjetljiva i visoko specifična. Korisna metoda je i imunocitokemijska te imunohistokemijska analiza. Razina kalcitonina korelira s masom i diferenciranošću tumora. Karcinoembriogeni antigen (CEA) mogući je marker medularnog karcinoma. Od genskih mutacija najčešće se bilježi mutacija *RET germlina* (18).

Preživljenje ovisi o stupnju, odnosno stadiju bolesti kao i o sporadičnosti, odnosno familijarnoj nasljednosti. Prosječno petogodišnje preživljenje je u sporadičnim slučajevima

karcinoma između 80 i 90%. Familijarni medularni karcinom ima relativno dobru prognozu, MEN-2a srednju, a MEN-2b lošu prognozu za preživljenje (18).

3. 2. 4. ANAPLASTIČNI KARCINOM

Anaplastični karcinom najagresivniji je karcinom štitnjače, ali, srećom, i najrjeđi (s učestalošću od približno 1 do 2 posto). Novotvorina je starijeg stanovništva, javlja se iza šestdesete godine života te je tumor izrazito loše prognoze (dvogodišnje preživljenje je manje od 10%) s medijanom preživljavanja od 6 mjeseci (19).

Uglavnom se razvija iz dobro diferenciranog karcinoma pa s toga ne čudi da često koegzistira s nekim od diferenciranih tumora (20-30%), najčešće papilarnim karcinomom. Riječ je o nediferenciranom tumoru folikularnoga tkiva. Često se očituje kompresivnim simptomima otežanog disanja i/ili gutanja, promuklošću, kašljem i hemoptizom. Kao i sve maligne novotvorine, može se očitovati općim simptomima poput anoreksije, gubitka tjelesne mase, opće slabosti i vrućice nepoznata podrijetla. Makroskopski nalazimo uznapredovali karcinom s infiltracijom mekih tkiva vrata ili vratnih organa (grkljana, traheje, jednjaka, tonzila, krvnih žila). Mirkoskopski se vide male do divovske, vretenaste do polimorfne stanice uz široka područja nekroze. Citomorfološki nužno ga je razlikovati od primarnog limfoma zbog primjerenog usmjeravanja dijagnostičkog i terapijskog postupka. Neke od mutacija dijeli s dobro diferenciranim karcinomima (*BRAF* i RAS), dok su karakteristične mutacije katenina, 16p, p53 tumor supresorskog proteina, *PTEN*, *PIK3CA.* Širi se lokalnom invazijom, hematogeno (50%) i limfogeno (30-50%). U trenutku dijagnoze presadnice u limfnim čvorovima nalaze se u više od 50% slučajeva dok se udaljene metastaze nalaze u 15-50% slučajeva, najčešće u plućnom tkivu, pleuri, kostima, rjeđe u mozgu, koži, jetri, bubrezima, gušterači, srcu i nadbubrežnim žlijezdama (19, 20).

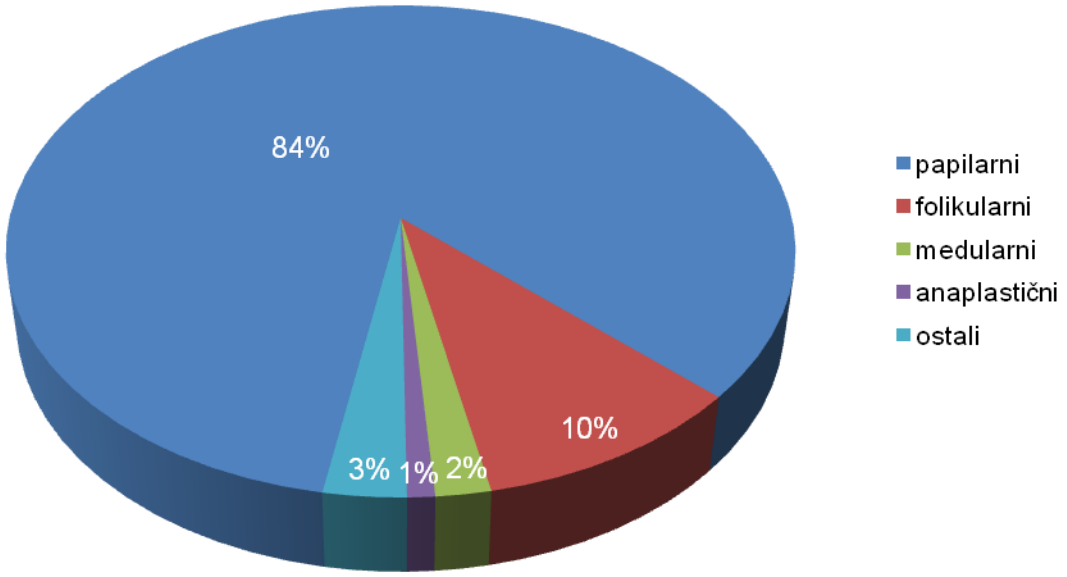
S obzirom na petogodišnje preživljenje od približno 5 do 10% važnu sastavnicu zbrinjavanja bolesnika s dijagnozom anaplastičnog karcinoma čini palijativna skrb (20).

Petogodišnje preživljenje svih oblika karcinoma štitnjače prikazano je u Tablici 3.
Ostali karcinomi tumora štitnjače pojavljuju se znatno rjeđe te su prikazani u Tablici 2. Učestalost pojedinih oblika karcinoma štitnjače prikazana je na Slici 1.

Tablica 2. Podjela novotvorina štitne žlijezde

benigne novotvorine	maligne novotvorine			
1. makrofolikularni adenom 2. mikrofolikularni adenom 3. trabekularni adenom 4. tubularni adenom 5. makrofolikularni eozinofilni adenom (Hürthleov) 6. papilarni adenom 7. cistadenom 8. hemangiom 9. hiperplastični čvor 10. tiroiditisu pridružen čvor	*1. epitelne maligne novotvorine*	A. podrijetla folikularnih stanica	papilarni karcinom	papilarni mikrokarcinom inkapsulirana varijanta folikularna varijanta solidna trabekularna varijanta difuzna sklerozirajuća varijanta varijanta visokih stanica (tall cell) varijanta stupčastih stanica (column cell)
			folikularni karcinom	minimalno invazivni(MIFC) invazivni (WIFC) karcinom Hürthleovih stanica angioinvazivni inzularni
			slabo diferencirani karcinom	
			anaplastični karcinom	vretenastih stanica malih stanica divovskih stanica polimorfnih stanica
		B. podrijetla C-stanica	medularni karcinom	
		C. miješani epitelni tumori	medularno-folikularni tumor medularno-papilarni tumor	
		D. ostale epitelne novotvorine	mukoepidermoidni karcinom sklerozirajući mukoepidermoidni karcinom uz eozinofiliju planocelularni karcinom mucinozni karcinom tumor vretenastih stanica s diferencijacijom nalik na timus (SETTLE) karcinom koji pokazuje diferencijaciju nalik na timus (CASTLE) ektopični timom	
	2. neepitelne maligne novotvorine	limfom plazmacitom teratom sarkom angiosarkom hemangioendoteliom paragangliom histiocitoza Langerhansovih stanica tumor zrnatih stanica tumor folikularnih dendritičkih stanica solitarni fibrozni tumor Rosai-Dorfmanova bolest tumor ovojnica perifernog živčevlja		
	3. sekundarni tumori	melanom, karcinom bronha, karcinomi probavnog sustava		
	4. neklasificirani tumori			

prema: Hedinger C, Williams ED, Sobin LH. The WHO histological classification of thyroid tumors: a commentary on the second edition. Cancer. 1989;63(5):908-11



Slika 1. Grafički prikaz učestalosti pojedinih patohistoloških oblika karcinoma štitnjače

prema: Aschebrook-Kilfoy B, Ward MH, et al. Thyroid Cancer Incidence Patterns in the United States by Histologic Type, 1992–2006. Thyroid. 2011; 21(2):125–34.

Tablica 3. Petogodišnje preživljenje karcinoma štitnjače

stadij	petogodišnje preživljenje
papilarni karcinom	
stadij I	oko 100%
stadij II	oko 100%
stadij III	93%
stadij IV	51%
folikularni karcinom	
stadij I	oko 100%
stadij II	oko 100%
stadij III	71%
stadij IV	50%
medularni karcinom	
stadij I	oko 100%
stadij II	98%
stadij III	81%
stadij IV	28%
anaplastični karcinom	oko 7%

prema: http://www.cancer.org/cancer/thyroidcancer/detailedguide/thyroid-cancer-survival-rates

4. DIJAGNOSTIKA I KLASIFIKACIJA NOVOTVORINA ŠTITNE ŽLIJEZDE

Rana dijagnoza tumora štitnjače, odnosno njegovo otkrivanje u ranijim stadijima, od iznimne je važnosti za konačan ishod što je vidljivo iz Tablice 3. Dijagnostički postupak neosporno započinje kvalitetnom anamnestičkom obradom te fizikalnim statusom, a potom laboratorijskom dijagnostikom, radiološkim metodama i citološkom punkcijom (FNA) suspektne tvorbe. Samo pravodobna i dobro usmjerena dijagnostika vodi ka konačnom izlječenju i oporavku (14).

4. 1. ANAMNEZA

Pri anamnestičkoj obradi pažnju usmjeravamo prema lokalnim, ali i sistemnim simptomima i znacima bolesti. Neophodno je istaknuti da je karcinom štitnjače jedan od najčešćih incidentaloma te je često klinički indolentan do progresije. Sumnja na malignitet čvora veća je u muškaraca te u dobnim skupinama mlađih od 14 i starijih od 70 godina (21).

Lokalni simptomi koje bolesnici opisuju su, u prvom redu, osjećaj knedle u grlu, teškoće pri gutanju, otežano disanje, bol u grlu, promuklost, kašalj, pritisak i bol u vratu, palpabilna oteklina i palpabilnost uvećanih limfnih čvorova vrata. Rijetko, prisutni su simptomi kompresije gornje aperture toraksa. Važno je utvrditi prvo pojavljivanje simptoma, njihovu eventualnu progresiju ili regresiju kao i promjene u veličini i obliku tvorbe ukoliko je vidljiva (21).

U anamnezi je neophodno dobiti i informaciju o izloženosti rizičnim čimbenicima za razvoj novotvorina štitnjače, ponajprije o ionizirajućem zračenju tijela, s posebnim osvrtom na regiju glave i vrata. Važno je utvrditi izloženost ostalim, za sada samo potencijalno rizičnim čimbenicima opisanima ranije. S obzirom na poznatu nasljednu komponentu pojedinih oblika neoplazmi, posebnu je pažnju nužno usmjeriti prema obiteljskoj anamnezi, odnosno pojavljivanju karcinoma štitnjače, feokromocitoma, hiperparatireoidizma, marfanoidnog habitusa ili neurofibromatoze. Također u obiteljskoj anamnezi valja obratiti pozornost na Cowdenovu bolest, polipozu kolona i Gardnerov sindrom (21).

Od velike je važnosti i anamneza dosadašnjih bolesti povezanih sa štitnjačom (hipertireoza, hipotireoza, tireoiditis) kao i korištenje farmakoloških preparata koji u kemijskoj strukturi sadrže jodide (21).

4. 2. FIZIKALNI PREGLED

Klinički, fizikalni, pregled štitne žlijezde započinje inspekcijom. U zdravih osoba štitnjača nije vidljiva. Promatraju se znakovi poput otekline, promjene boje i strukture kože područja vrata, kao i eventualno okom vidljivo uvećanje limfnih čvorova. Pregled se nastavlja palpacijom kojom se utvrđuje veličina štitnjače, veličina suspektno maligne promjene, kao i konzistencija te bolnost iste. Utvrđuje se uvećanje limfnih čvorova, njihova bolnost i pomičnost s obzirom na podležeća tkiva. Moguća je eventualna procjena postojanja palpabilnog vaskularnog strujanja uslijed stenoze krvnih žila posljedično malignoj infiltraciji. Palpacija se izvodi monomanualno iz stava nasuprot bolesniku s polijeganjem druge ruke na bolesnikovo tjeme s ciljem manipulacije kretanja glave ili bimanualno iz stava u kojem je ispitivač iza pacijenta te ga zamoli da proguta kako bi područje štitne žlijezde postalo dostupnije palpaciji. Auskultacijom vrata utvrđuje se prisutnost vaskularnih šumova, što upućuje na neovaskularizaciju ili vaskularnu stenozu krvnih žila (21).

Navedenim metodama moguće je pribrojiti i indirektnu laringoskopiju kao metodu evaluacije zahvaćenosti i/ili kompresije hipofarinksa i larinksa tumorom (21).

4. 3. LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA (IN VITRO TESTOVI)

Iako se pri dijagnozi novotvorine štitnjače najčešće ustvrđuje laboratorijska eutireoza, početni korak u laboratorijskoj dijagnostici jest evaluacija hormonskog statusa štitnjače. Već povećana ili snižena razina TSH-a govori o funkcionalnoj aktivnosti štitnjače, odnosno upućuje na hipotireozu ili hipertireozu. Niska razina TSH-a uz nodularnu tvorbu štitnjače smanjuje vjerojatnost maligniteta. Povišena vrijednost kalcitonina (pri dijagnostici medularnog karcinoma) također je važni pokazatelji eventualne maligne hiperprodukcije hormona (10).

Važan marker evaluacije diferenciranih epitelnih karcinoma jest tireoglobulin, čiji je značaj izraženiji u praćenju perzistirajućeg karcinoma i eventualnog recidiva. Pri dijagnostici medularnog karcinoma značajan je marker i CEA (21).

Pri sumnji na familijarni oblik medularnog karcinoma (MTC) i MEN2 sindrom važno je laboratorijski isključiti sumnju na druge novotvorine koje se javljaju uz MTC. U prvom redu riječ je o feokromocitomu, odnosno adrenalinu i noradrenalinu u krvi te njihovim razgradnim produktima u urinu (metanefrini) kao laboratorijskim pokazateljima aktivnosti tumora (10).

4. 4. ULTRAZVUČNI PREGLED (UZV)

Ultrazvuk visoke rezolucije (uporabom sondi frekvencije 7,5-10 MHz) smatra se najosjetljivijom metodom u procjeni postojanja, dimenzija i konzistencije čvorova štitne žlijezde te zlatnim standardom za otkrivanje promjena građe štitne žlijezde. Iako je 95% promjena u štitnjači benigne prirode, ukoliko liječnik procijeni da je potrebna punkcija promjene (FNA) ultrazvučni pregled mu omogućava procijeniti potrebnu veličinu, promjer (gauge) i usmjerenje igle (21).

Parametri koje je potrebno opisati pri UZV pregledu su lokalizacija promjene, veličina (najpreciznija mjera je aproksimacija volumena elipsoida), oblik, ehogenost, rubove tvorbe, eventualni sadržaj unutar čvora kao i vaskulariziranost istog (kolor doplerskom metodom (CD)). Interpersonalna varijabilnost u analizi ultrazvučnog nalaza može dosezati red veličine i do 50%, što neosporno mora biti uzeto u obzir pri evaluaciji nalaza (21).

Karakteristike koje upućuju na zloćudnost opisane su u metaanalizi objavljenoj 2014. godine (Campanella et al.) (nabrojene prema omjeru izgleda (OR)): promjene koje pokazuju centrifugalni rast (anteroposteriorni promjer:transverzalni promjer ≥1) (OR=10,15), odsutnost halo efekta (OR=7,14), mikrokalcifikati (OR=6,76), nepravilnost rubova tvorbe (OR=6,12), hipoehogenost (OR=5,07), čvrsta konzistencija (OR=4,69) i pojačana vaskularizacija čvora (OR=3,76) (22). Brojnost promjena ne povećava vjerojatnost zloćudnosti promjena. Supkapsularni smještaj čvora povećava mogućnost ekstratireoidnog širenja. Hipoehogenost, kao često korištena prediktorska varijabla mjera je visoke osjetljivosti (i do 85%), ali vrlo niske specifičnosti (svega 15-25%), budući da i do 50% benignih novotvorina pokazuje ultrazvučnu hipoehogenost. Promatrajući predominantnu strukturu čvora, treba imati na umu da rast udjela solidne strukture naspram cističnoj (pogotovo u čvorova s više od 50% solidne strukture) upućuje na zloćudnost. „Spongiformni", mikrocistični, čvorovi u pravilu su benigne prirode. Slabo definirani, nepravilni rubovi (u >50% opsega nisu vizualno odjeljivi od ekstranodularnog tkiva), kao i nazubljeni i lobulirani rubovi također se češće povezuju s malignim čvorovima. Iako je hipoehogeni halo efekt oko čvora u pravilu znak dobroćudnosti, neprikladno tanki, nekompletni haloi u čvorova nepravilnog oblika mogu biti znak upalnih ili nekrotičnih promjena u malignih tvorbi. Vaskularni uzorak relativno je nepredvidiv parametar prepoznavanja maligniteta. Iako većina zloćudnih čvorova štitnjače pokazuje centralni intranodularni vaskularni uzorak, oko 20% ih može imati periferni uzorak. Također, dobroćudne tvorbe mogu imati različite uzorke vaskularizacije (10, 14, 22).

Limfni čvorovi vrata također se pregledavaju ultrazvukom, a ukoliko su zahvaćeni tumorom, najčešće se prikazuju kao hipoehogeni, bez vidljivog hilusa, često uz prisutne kalcifikate i cistične promjene. CD pokazuje pojačanu vaskularizaciju, najčešće perifernog uzorka (21,22).

4. 5. ELASTOGRAFIJA

Elastografija je metoda kojom se utvrđuje krutost, u ovom slučaju, tvorbe štitne žlijezde najčešće pritiskom sonde ultrazvuka tijekom samog ultrazvučnog pregleda. Kruti, čvršći čvorovi u pravilu češće pokazuju maligni potencijal (10).

4. 6. CITOLOŠKA PUNKCIJA POD KONTROLOM ULTRAZVUKA (FNA)

Ciljana citološka punkcija metoda je kojom se, s velikom sigurnošću, citomorfološkom analizom može utvrditi priroda tvorbi štitnjače, iako ne i svih tvorbi, kao što je u ranijem tekstu opisano (10).

Aspiratom čvora dobiva se uvid u citomorfologiju njegova sadržaja te promjene stanica koje ukazuju na malignu alteraciju. Limfni čvorovi mogu biti podvrgnuti jednakoj analizi. Indikacija za FNA je svaki čvor veći od 1 centimetra u promjeru, te čvor manji od jednog centimetra koji pokazuje neku od ranije navedenih, ultrazvukom utvrđenih, karakteristika suspektnih na malignitet. Čvorovi koji pokazuju pojačanu metaboličku aktivnost na PET-u ili PET/CT pretrazi te Tc-99 m scintigrafski „hladni“ solidni čvorovi također se trebaju punktirati. Punkcija se uglavnom provodi *free hand* tehnikom. Nije potrebna anestezija, već se igla (najčešće 22-23 gaugea) uvodi uz srednji snop UZV zraka uz sredinu sonde u sami čvor dok pacijent leži s glavom u ekstendiranom položaju. Aspiracijom dobivamo sadržaj za analizu (21).

Kontraindikacije za punkciju su nesuradnja pacijenta ili velika sklonost hemoragičnom incidentu (10).

Rezultati se svrstavaju u kategorije: benigne promjene (rizik zloćudnosti <1%), promjene neodređenog značenja (rizik zloćudnosti 5-75%), maligne promjene (rizik zloćudnosti oko 100%), nedijagnostički nalazi (preporučuje se ponoviti punkciju za 3-6 mjeseci) (21).

4. 7. SCINTIGRAFIJA ŠTITNE ŽLIJEZDE

Scintigrafija štitnjače omogućuje procjenu funkcionalnog tkiva korištenjem ^{99m}Tc-pertehnetata koji se koncentrira u dijelovima štitnjače sposobnima za akumulaciju joda. ^{123}I se pokazao najboljim radionuklidom (idealno gama zračenje energije 159 keV) za procjenu tkiva koje akumulira, ali i organificira jod. Mana mu je visoka cijena i komercijalna nedostupnost (proizvodi se u ciklotronu) (14).

^{131}I rijetko se koristi u scintigrafiji štitnjače zbog dugog vremena poluraspada, visoke doze zračenja (prvenstveno beta negativnog raspada) i nepovoljnih fizikalnih karakteristika za slikovni prikaz. I-131 u upotrebi je kod procjene proširenosti diferneciranih karcinoma, retrosternalnih guša i utvrđivanja ektopičnog tkiva štitnjače (14).

^{99m}Tc-pertehnetat je najčešće rabljeni radionuklid zbog idealnog omjera energije, poluvremena raspada, malog ozračivanja kao i ekonomske isplativosti. Daje se u dozi od 37-185 MBq (1-5 mCi) intravenski, a oslikavanje se provodi nakon 20 do 30 minuta, najčešće gama kamerom s *pinhole* kolimatorom (14).

Kao priprema za scintigrafsku pretragu, potrebno je prestati uzimati nadomjesne preparate hormona štitnjače oko mjesec dana prije pretrage, kao i druge preparate koji sadrže jod ili interferiraju s metabolizmom joda u organizmu (21).

Scintigrafija je najčešće indicirana u evaluaciji čvorova u bolesnika sa sniženom koncentracijom TSH-a u serumu, kao i pri sumnji na ektopično tkivo štitnjače ili retrosternalnu gušu. Također metoda je odabira čvorova za citološku punkciju u slučaju polinodoznih struma te je vrlo važna za procjenu koristi eventualne terapije radioaktivnim jodom (21).

Maligne tvorbe prikazuju se gotovo uvijek kao „hladni”, hipofunkcionalni čvorovi, iako je svega 5-15% „hladnih” čvorova maligno. „Vrući” čvorovi u pravilu isključuju sumnju na malignost. Rezolucija gama kamere u pravilu onemogućava prikaz čvorova manjih od 1 centimetar (14).

Scintigrafija je kontraindicirana u trudnica, a ukoliko se izvodi u dojilja potrebno je prekinuti dojenje na najmanje 24 sata (10).

4. 8. MAGNETNA REZONANCIJA (MR), KOMPJUTERIZIRANA TOMOGRAFIJA (CT) I POZITRONSKA EMISIJSKA TOMOGRAFIJA (PET)

Posljednje preporuke iz 2016. godine navode uporabu MR-a i CT-a samo u procjeni veličine promjene, postojanja patoloških limfnih čvorova, substernalnog širenja nodularne guše i kompresivnih smetnji koje nije moguće vizualizirati ultrazvučnim pregledom (21).

PET/CT kao metoda može biti od koristi u preoperativnoj pripremi i praćenju bolesnika s uznapredovalom malignom bolešću (21).

5. KLASIFIKACIJA MALIGNIH NOVOTVORINA ŠTITNE ŽLIJEZDE

5. 1. TNM KLASIFIKACIJA I KLINIČKI STADIJI MALIGNIH NOVOTVORINA ŠTITNE ŽLIJEZDE

Određivanje stupnja, odnosno „staging" tumora štitnjače, kao i većine drugih malignih novotvorina provodi se trokomponentnom TNM klasifikacijom.

TNM klasifikacija podrazumijeva utvrđivanje veličine primarnog tumora (T - tumor), zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova (N - lymph node) i postojanja presadnica (M - metastasis). Na temelju određivanja svake od navedene tri kategorije u dijagnostičkom postupku bolest se svrstava u određeni stadij (I-IV). Svaki od najčešćih oblika novotvorina štitnjače ima vlastitu podjelu na stadije s obzirom na različitost zloćudnog potencijala. Važnost klasificiranja tumora, preciznije određivanja stadija novotvorine, proizlazi iz usmjerenosti u daljnjem terapijskom postupku (10, 21). Prognoza bolesti također korelira sa stadijem bolesti kao što je prikazano u Tablici 3. Klasifikacija tumora štitnjače prikazana je u Tablici 4. i Tablici 5.

Tablica 4. TNM klasifikacija malignih novotvorina štitne žlijezde

Primarni tumor (T)	
Tx	primarni tumor se ne može odrediti
T0	ne nalazi se primarni tumor
T1	tumor manji od 2cm u najvećem promjeru; ograničen na štitnjaču
T1a	tumor ≤1cm u najvećem promjeru; ograničen na štitnjaču
T1b	tumor >1cm, ali ≤2cm u najvećem promjeru; ograničen na štitnjaču
T2	tumor >2cm, ali ≤4cm u najvećem promjeru; ograničen na štitnjaču
T3	tumor >4cm u najvećem promjeru ograničen na štitnjaču ili tumor s minimalnim ekstratireoidalnim širenjem u okolna tkiva
T4a	umjereno proširena bolest
	tumor bilo koje veličine s ekstrakapsularnim širenjem u potkožna meka tkiva, grkljan, dušnik, jednjak i n.laryngeus recccurens
T4b	jako proširena bolest
	tumor zahvaća prevertebralnu fasciju, karotidne arterije ili medijastinalne krvne žile
Svi anaplastični karcinomi se svrstavaju u T4.	
T4a	anaplastični karcinom ograničen na štitnjaču
T4b	anaplastični karcinom sa širenjem izvan štitnjače
Zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova (N)	
Nx	zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova ne može se odrediti
N0	bez metastaza u regionalnim limfnim čvorovima
N1	postoje metastaze u regionalnim limfnim čvorovima
N1a	metastaze u razini VI limfnih čvorova (prelaringealni, pretrahealni, paratrahealni limfni čvorovi)
N1b	unilateralne, bilateralne ili kontralateralne metastaze u limfne čvorove vrata (razina I, II, III, IV ili V) ili retrofaringealne ili gornje medijastinalne limfne čvorove (razina VII)
Udaljene metastaze (M)	
M0	bez udaljenih metastaza
M1	postoje udaljene metastaze

prema: http://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=ENDO%2F73748&topicKey

Tablica 5. Stadiji karcinoma štitnjače

diferencirani karcinomi (papilarni i folikularni)			
≤45 godina			
stadij I	bilo koji T	bilo koji N	M0
stadij II	bilo koji T	bilo koji N	M1
>45 godina			
stadij I	T1	N0	M0
stadij II	T2	N0	M0
stadij III	T3	N0	M0
	T1	N1a	M0
	T2	N1a	M0
	T3	N1a	M0
stadij IVA	T4a	N0	M0
	T4a	N1a	M0
	T1	N1b	M0
	T2	N1b	M0
	T3	N1b	M0
	T4a	N1b	M0
stadij IVB	T4b	bilo koji N	M0
stadij IVC	bilo koji T	bilo koji N	M1
medularni karcinom			
stadij I	T1	N0	M0
stadij II	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
stadij III	T1	N1a	M0
	T2	N1a	M0
	T3	N1a	M0
stadij IVA	T4a	N0	M0
	T4a	N1a	M0
	T1	N1b	M0
	T2	N1b	M0
	T3	N1b	M0
	T4a	N1b	M0
stadij IVB	T4b	bilo koji N	M0
stadij IVC	bilo koji T	bilo koji N	M1
anaplastični karcinom (svi anaplastični karcinomi svrstavaju se u stadij IV)			
stadij IVA	T4a	bilo koji N	M0
stadij IVB	T4b	bilo koji N	M0
stadij IVC	bilo koji T	bilo koji N	M1

prema : http://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=ENDO%2F73748&topicKey

6. LIJEČENJE KARCINOMA ŠTITNE ŽLIJEZDE

Utvrđivanjem zloćudnosti čvora štitne žlijezde pristupa se pripremi za operativno liječenje. Operativni zahvat, neovisno o njegovu obujmu, temeljni je modalitet liječenja diferenciranih novotvorina štitnjače. Operacije štitnjače također su i najčešći operativni zahvati neke endokrine žlijezde. Vrsta zahvata ovisi o kliničkom stadiju bolesti, dobi bolesnika i komorbiditetima u anamnezi. Najčešći operacijski zahvati na štitnoj žlijezdi su: lobektomija, subtotalna tireoidektomija, totalna tireoidektomija s ili bez resekcije vrata. Iznimno rijetko indicirani su i istmektomija, enukleacija čvora i transaksilarna endoskopska operacija štitnjače (10).

Lobektomija je primarno rezervirana samo za neinvazivne diferencirane tumore manje od jednog centimetra u najvećem promjeru. Za sve druge tumore, kao i uz pozitivnu anamnezu ionizirajućeg zračenja vrata metoda izbora je totalna tireoidektomija. Anaplastični karcinomi u pravilu zahtijevaju radikalne resekcijske zahvate. Pri operativnim zahvatima važno je obratiti pažnju na očuvanje paratireoidnih žlijezda i povratnog laringealnog živca kako bi se izbjegle dugoročne postoperativne komplikacije (14).

Postoperacijska primjena radioaktivnog joda kao metode radioablacije uvelike je prihvaćena za razaranje eventualnog ostatnog tkiva štitnjače, kao adjuvantna terapija u mikrometastatskih diferenciranih karcinoma te za sprječavanje recidiva tumora (14).

Kao metode adjuvantne terapije primjenjuju se i radioterapija (EBRT) (65-70 Gy kroz sedam do osam tjedana) te kemoterapija (najčešće doksorubicin sam ili u kombinaciji s cisplatinom, bleomicinom, taksanima, etopozidom, vinkristinom, 5-FU, dakarbazinom i ciklofosfamidom), a u budućnosti će sve veću ulogu imati imunoterapija, u prvom redu inhibitori tirozinske kinaze (sorafenib, sunitinib, pazopanib) (21).

Kao što je u ranijem tekstu navedeno, zbog iznimno visoke stope mortaliteta anaplastičnog karcinoma, palijativna skrb punovaljani je modalitet u njegovoj terapiji.

Po primjeni opisanih metoda terapije potrebno je doživotno nastaviti s nadomjesnom hormonskom terapijom (14).

7. JOD-131 (^{131}I)

7. 1. STVARANJE RADIOAKTIVNOG JODA

Jod-131 produkt je fisije uranija-235 (U-235). Nuklearna fisija je nuklearna reakcija u kojoj se sporim neutronima gađa jezgra uranija-235 ili plutonija-239 nakon čega nastaje složena jezgra, koja se potom raspada na dvije manje jezgre i nekoliko termalnih neutrona uz oslobađanje velikih količina energije. Jedan od modela jezgre kojim se može objasniti proces fisije uveo je još 1936. godine Niels Bohr. On je postavio tzv. kapljični model jezgre. Kad jezgra biva pobuđena (npr. neutronima), postaje nestabilna i počinje oscilirati prelazeći iz sfernog u oblik elipsoida i obratno. No, nakon nekog vremena više ne može poprimiti prvotni oblik jer sile površinske napetosti pomažu dijeljenju jezgre i stvaranju sfernog oblika fisionih fragmenata (potomaka). Pri fisiji teške jezgre (roditelj) nastanu dvije srednje teške jezgre (potomci) uz oslobađanje energije. Produkti fisije jezgre U-235 su: fisioni fragmenti kinetičke energije od 168 MeV, oslobođeni neutroni energije 5 MeV, gama zračenje energije 7 MeV i elektroni (beta čestice) energije 20 MeV. Dakle, možemo zaključiti da se pri svakoj fisiji oslobodi energija od oko 200 MeV. Primarni fisioni potomci su nestabilni jer je broj neutrona prema broju protona veći nego kod stabilnih srednje teških jezgara. Upravo ti oslobođeni neutroni mogu dovesti do inducirane fisije daljnjih jezgara. Tako stvoreni fisijski neutroni uzrokuju proces koji nazivamo lančanom reakcijom. Radionuklid joda-131 nastaje fisijom U-235. S obzirom na asimetričnost nuklearnog raspada, fisijski fragmenti imaju maseni broj u rasponu od 90 do 140, što uključuje i ^{131}I s udjelom od 2,88%. Pojednostavljeno rečeno, u 100 fisija doći će do stvaranja približno 3 atoma joda-131 (23, 24).

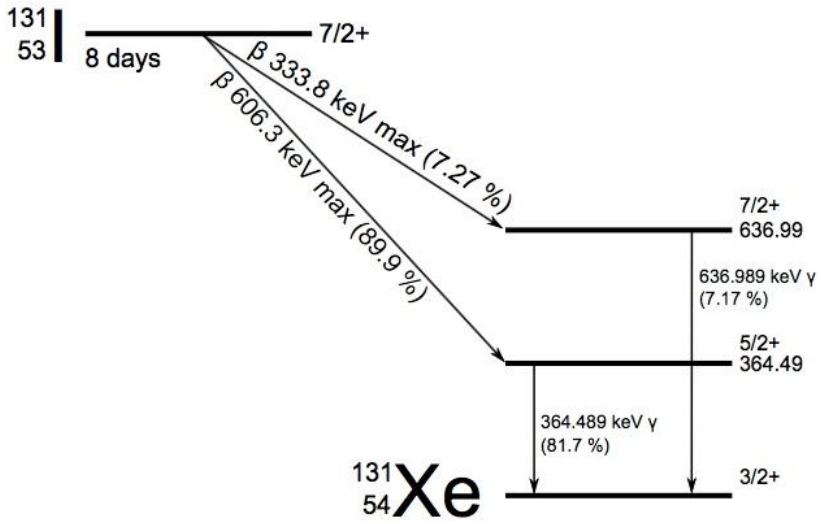
Jod-131 najčešće se proizvodi u nuklearnim reaktorima neutronskim ozračivanjem telurija-130. Beta raspadom novonastalog izotopa telurija (^{131}Te) dolazi do stvaranja ^{131}I. Jod-131 se potom odvaja iz smjese zagrijavanjem posljedično značajnoj hlapljivosti spoja (25).

Budući da se ovaj rad bavi isključivo terapijskom primjenom joda-131 u liječenju karcinoma štitnjače samo će biti spomenuto da radionuklid jod-123 nastaje u ciklotronu protonskim ozračivanjem telurija-122 i telurija-123, a ^{125}I nuklearnom reakcijom neutronskim ozračivanjem ksenona-124 (25).

7. 2. SVOJSTVA ^{131}I

Jod-131, kao produkt nuklearne fisije, plin je karakteristične tamno ljubičaste boje. U svojoj čistoj formi nalazi se kao krutina ljubičasto-crne boje. Jezgra ^{131}I sastavljena je od 78 neutrona i 53 protona. Vrijeme poluraspada iznosi 8,02 dana. Raspadom emitira γ-zrake energija od 177,2 do 722,9 keV što iznosi približno 10% energije zračenja oslobođene raspadom spoja. Preostalih 90% oslobođene energije zračenja pripada β^- česticama (elektronima) ($E_{\beta\text{-max}}$ = 0,61 MeV). Nuklearnim raspadom ^{131}I također nastaje ^{131}Xe (25, 26).

Upravo odnos energija beta i gama raspada razlog je maloj vrijednosti joda-131 kao dijagnostičkog radionuklida, a velikoj ulozi u terapijskoj primjeni. Naime, energija oslobođena beta raspadom uzrokuje destrukciju tkiva što se iskorištava za radioablaciju tkiva štitne žlijezde (27). Raspad joda-131 prikazan je na Slici 2.



Slika 2. raspad ^{131}I

preuzeto s: https://en.wikipedia.org/wiki/Iodine-131#/media/File:Iodine-131-decay-scheme-simplified.svg

Kao preparat za primjenu, na tržištu se nalazi u obliku natrijeva jodida uz dodatak tiosulfata kao pufera. S obzirom da je namijenjen za unos u organizam, nalazi se u sterilnom, izotoničnom obliku u formi tekućine i kapsula. Lijek je potrebno čuvati na temperaturi od 20 do 25 °C (27).

7. 3. FARMAKOKINETIKA

Jod-131 u organizam se unosi peroralnim putem nakon čega se apsorbira u gornjem dijelu probavnog trakta. Devedeset posto unesene doze apsorbira se kroz jedan sat. Nakon ulaska u krv slijedi redistribucija u organizmu. Predominantno nakupljanje bilježi se u štitnoj žlijezdi, ali i u bubregu kao glavnom putu ekskrecije joda (28).

Djelovanjem natrij-jod suprijenosnika (NIS) jod biva unesen u tkivo štitnjače gdje se oksidira, a potom i organificira. Koncentracija u tkivu štitnjače u prosjeku je 20 do 40 puta veća od koncentracije u plazmi. Apsorbirana doza zračenja nakon unesenih 3,7 MBq u tkivu štitnjače ovisi o količini joda koji se nakupi u štitnjači. Pri nakupljanju od 5% apsorbirana doza na tkivo štitnjače iznosi 260 mGy (26 rad), pri unosu od 15% 800 mGy (80 rad), dok pri unosu od 25% iznosi 1300 mGy (130 rad) (28).

Nakupljanje joda u ovisnosti je o tri faze kroz koje apsorbirani jod u organizmu prolazi. U prvoj fazi, tzv. inicijalnoj jodidnoj fazi, aktivnost ovisi o primljenoj aktivnosti te o plazmatskoj frakciji vezanoj za proteine. Dio jodida se katabolizira u anorganski jod i gubi mogućnost ulaska u štitnu žlijezdu. U drugoj fazi organski jod-131 oslobađa se kao rezultat metabolizma iz tkiva štitnjače ili uslijed sloma homeostaze rezidualnog tumorskog tkiva posljedično zračenju. Upravo metabolički „breakdown" organski modificiranog joda predstavlja i treću fazu. Važno je još jednom naglasiti da je štitnjača sposobna unijeti dnevno samo onu količinu joda koja se nalazi u organskom obliku (29).

Stanice drugih tkiva poput žlijezda slinovnica, sekretornog i ekskretornog suznog aparata, sluznice želudca, mliječnih žlijezda i koroidnog pleksusa također sadrže NIS te imaju, iako u manjoj mjeri, sposobnost koncentriranja joda. Ekskrecija se vrši urinarnim traktom u opsegu od 37 do 75%, 10% biva izlučeno stolicom, dok se neznatne količine gube znojenjem (30).

7. 4. FARMAKODINAMIKA

Kao što je ranije navedeno, 90% zračenja joda-131 podrijetla je beta zračenja, dok je 10% podrijetla gama zračenja. Kada govorimo o terapeutskim svojstvima joda-131 primarno mislimo na djelovanje posredovano zračenjem podrijetla beta(-) raspada (31).

Beta čestice prosječne energije 0,19 MeV prodiru u meko tkivo prosječno, u promjeru, oko 0,4 mm. Iako je oštećenje ribonukleinskih kiselina iznimno važan mehanizam djelovanja ionizirajućeg zračenja (tzv. direktni mehanizam), on ne objašnjava nastanak ranog staničnog oštećenja. Pretpostavljeni indirektni mehanizam podrazumijeva radiolizu intracelularne tekućine uz posljedično stvaranje slobodnih radikala koji uzrokuju membranotoksične efekte u stanici. Također na staničnoj razini dolazi do bubrenja nuklearne membrane i kromatinskih aberacija. Na razini citoplazme smanjuje se broj ribosoma, opada efektivnost mitohondrija, dolazi do dezintegracije endoplazmatskog retikuluma i vakuolizacije. Posljedice na razini zahvaćenog tkiva očituju se upalnom reakcijom koja u svojoj kroničnoj formi prerasta u fibrozu i konačno vodi k odumiranju tkiva. Tkivo koje ne odumre može biti promijenjeno na genetskoj razini te predstavljati potencijalni supstrat kancerogeneze (32).

8. PRIMJENA ^{131}I U TIREOIDOLOGIJI

Glavne indikacije za terapijsku primjenu ^{131}I su liječenje hipertireoze (u dozi od 4-10 mCi (148-370 MBq)), radiojodna ablacija rezidualnog tkiva štitnjače uslijed malignoma štitne žlijezde koji nakupljaju jod (30-100 mCi (1100-3700 MBq)) te eventualna adjuvanta terapija proširene maligne bolesti vezane uz tumore koji nakupljaju jod (ablacija metastaza - 100-200 mCi (3700-7400 MBq)) (14).

8.1. POVIJESNI PREGLED

Priča o radioaktivnom jodu kao važnom nuklidu u medicini započinje 1936. godine predavanjem tadašnjeg predsjednika MIT-a Karla Comptona na Harvardu s temom „Što fizika može učiniti za biologiju i medicinu". Tok predavanja naveo je tada mladog fizičara Robleya Evansa na pitanje o upotrebljivosti radioaktivno obilježenih spojeva u praćenju metaboličkih putova u organizmu pa tako i radioaktivnog joda, koji je prvi put u laboratoriju sintetiziran dvije godine ranije (^{128}I). Već sljedeće godine Evans pokušava pronaći prikladan izvor neutrona za ozračivanje etil jodida te konstruira radon-berilijski izvor uronjen u parafin s ciljem usporavanja neutrona. Uspjevši izolirati ^{128}I već 1937. godine izvodi prvi pokus injicirajući ga u uši pokusnih zečeva te potom prati rezidualnu radioaktivnost modificiranim Geiger-Mullerovim detektorom (33).

Godinu dana kasnije, 1938., Evans, Hertz i Roberts objavljuju prvi rad u kojem pokazuju povezanost povećanog ranog nakupljanja radioaktivnog jodida u štitnim žlijezdama životinja s

egzogeno izazvanom hiperplazijom tkiva štitnjače i tako ukazuju na potencijalnu iskoristivost istoga u terapijske i dijagnostičke svrhe. U vremenu koje sljedi ukazuje se potreba za izotopima duljeg poluvremena raspada te se počinje primjenjivati ciklotron, što za posljedicu ima sintezu ^{126}I s poluvremenom raspada od 13 dana te ^{130}I s poluvremenom raspada od 12 sati. Godine 1940. konstruiran je prvi ciklotron specifično napravljen za medicinske svrhe čiji je konačni proizvod bio ^{130}I (90%) i ^{131}I (10%). Zanimljiva je činjenica da su se u to vrijeme radionuklidi nakon proizvodnje do ciljnih destinacija slali poštom (33).

Evansu i suradnicima glavni je izvor jodidnih radionuklida bio Berkleyev ciklotronski laboratorij vođen od strane Joea Hamiltona. Hamiltonova je primarna briga bila slaba upotrebljivost ^{128}I u studijama zbog kratkog poluvremena raspada pa angažira Glenna Seaborga, kasnijeg dobitnika Nobelove nagrade, za sintezu iskoristivijeg izotopa. Posljedica toga bila je sinteza ^{131}I s poluvremenom raspada od 8 dana. Zanimljiva crtica iz Hamiltonovog života jest da je njegova majka u kasnijim godinama oboljela od hipertireoze te je liječena jodom-131, spojem koji je pronašao upravo tim njezina sina (33).

Nakon objave gore navedenog rada 1938. godine (Evans i Hertz) Hamilton i Soley počinju promatrati i bilježiti gama zračenje u području vrata kao posljedicu tiroidne akumulacije, kao i kasniju ekskreciju u bolesnika izloženih ^{131}I. Kao slučajan nalaz bilježenja gama zračenja Hamilton i Soley dobivaju slikovni prikaz štitnjače u bolesnika koji su bili u procesu pripreme za tireoidektomiju, što se smatra pretečom današnje scintigrafije štitnjače. Njihovi nalazi, kao i nalazi drugih istraživača nakon njih, ukazali su na tipičan obrazac akumulacije joda u tkivu štitne žlijezde (33).

Hertz i Roberts prvu terapijsku primjenu radioaktivnog jodida na pacijentima provode 1941. šest mjeseci prije Hamiltona. Prvi put, u svrhu liječenja karcinoma štitnjače, jod-130 upotrijebljen je iste te godine (Albert Keston) (33).

Moderna era radioizotopa počinje 1946., u vrijeme trajanja projekta Manhattan, kada su velike količine radioizotopa mogle biti proizvedene fisijom u kratkom vremenu. Iste godine Sam Seidlin objavljuje prvi članak u kojem iznosi rezultate liječenja bolesnika s karcinomom štitnjače isključivo s radioaktivnim jodom te tvrdnje da je isti izliječen, što je imalo golemi odjek u javnosti. U sljedećem razdoblju utjecaj radioaktivnog joda u terapiji najbolje opisuje događaj iz 1968. godine kada kirurg Lindon Seed objavljuje mišljenje kako je kirurgija gušavosti stvar prošlosti (33).

9. TERAPIJSKA PRIMJENA ^{131}I U LIJEČENJU DIFERENCIRANIH KARCINOMA ŠTITNE ŽLIJEZDE

Kao što je ranije navedeno, primjena radioaktivnog joda u terapiji karcinoma štitnjače seže u četrdesete godine prošloga stoljeća. Osnovna premisa kako diferencirani karcinomi štitne žlijezde na površini maligno alteriranih stanica eksprimiraju NIS pokazala se ispravnom te je i danas glavni preduvijet uspješnosti radiojodne ablacije diferenciranost tumora. Posljedično tome, zanemariva je terapijska vrijednost joda-131 u bolesnika s dijagnozom nediferenciranih karcinoma (npr. anaplastičnog ili medularnog). Glavne indikacije za onkološku primjenu joda-131 jesu posttireoidektomijska ablacija rezidualnog tkiva štitnjače s ciljem povećanja specifičnosti tireoglobulina (Tg) kao markera rezidualne bolesti, zatim I-131 kao biljega prilikom kontrolnih snimki te smanjenja vjerojatnosti razvoja novog, posebice papilarnog karcinoma u rizičnih pacijenata, potom adjuvantna terapija subkliničke ostatne bolesti, terapija klinički jasne rezidue kao i proširene bolesti. Izuzev diferenciranosti karcinoma, uspješnost terapije ovisi i o dozi primjenjenog zračenja, pripremi bolesnika kao i proširenosti tumora (14, 21).

9. 1. ATA KLASIFIKACIJA

Američko društvo za štitnjaču (ATA) 2009. godine objavljuje podjelu karcinoma štitnjače u tri skupine prema rizičnosti kao što je prikazano u Tablici 6. Ta podjela predstavlja bazičnu procjenu o uporabnosti radiojodne terapije (RAI) u pojedinog bolesnika (35).

U bolesnika svrstanih u kategoriju niskoga rizika, radiojodna ablacija u pravilu nije indicirana, uz potencijalnu iznimku tumora većih od 4 cm kod kojih je moguća primjena niskih doza joda-131 (30 mCi). Rezultati metaanaliza kao i sustavnih pregleda opovrgavaju efikasnost radiojodne ablacije u niskorizičnih bolesnika u pogledu poboljšanja ishoda bolesti i petogodišnjeg preživljenja. Kao primjer, sistematski pregled literature od 1966. do 2008. koje su proveli Sacks, Fung i Chang navode čak sedam retrospektivnih kohortnih studija koje nisu dokazala statistički značajnu povezanost RAI s povratkom bolesti u bolesnika niskorizične skupine (34). Također Nixon, Ganly i Patel navode kako, posljedično preživljenju bolesnika iz niskorizične skupine višem od 97% neovisno o radiojodnoj ablaciji, ne postoji benefit korištenja iste kao metode liječenja u tih bolesnika (35).

Bolesnici čija je bolest klasificirana kao srednjerizična ili intermedijarna mogu imati koristi od terapije jodom-131 ukoliko kombinacija karakteristika samog tumora, starosti bolesnika, statusa limfnih čvorova te proširenosti bolesti može nagovijestiti potencijalno loš ishod bolesti. Iako su podatci koji govore u prilog tome ograničeni, neophodno je izdvojiti studiju koju su provele Ruel, Thomas i Dinan na temelju nalaza 21870 pacijenata preuzetih iz nacionalnog registra za rak (National Cancer Database). Većina od 15418 bila je podvrgnuta radiojodnoj ablaciji. Rezultati su pokazali bolje preživljenje tih pacijenata u svim dobnim skupinama ($p<0,001$). Nakon multivarijatne analize pokazano je smanjenje rizika od smrti za 29% (HR = 0,71 (95% CI 0,62-0,82) (36).

U konačnici, visokorizični bolesnici rutinski liječeni jodom-131 nakon totalne tireoidektomije imaju benefita od terapije koje se iskazuje boljim preživljenjem, iako ne u svim slučajevima uz statističku značajnost (u stadiju III - RR 0,66 95% CI 0,46-0,98; u stadiju IV - RR 0,70 95% CI 0,46-1,10) (37).

Tablica 6. Modificirana ATA klasifikacija procjene rizičnosti malignih tumora štitne žlijezde

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

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

9. 2. PRIPREMA ZA TERAPIJSKI ZAHVAT

Već je više puta istaknuto kako je temelj terapijske djelotvornosti radiojodne ablacije pretpostavljena akumulacija joda-131 u rezidualnom tkivu štitnjače te eventualnom ostatnom malignom procesu. Obzirom na to provode se mjere kojima omogućujemo veću utilizaciju joda u željenim tkivima: prekid uporabe lijekova koji sadrže jod (npr. amiodaron) i prehrana siromašna jodom najmanje tjedan dana prije terapije, potom odgoda terapije za dva do tri mjeseca od eventualne kontrastne radiološke pretrage (ciljna vrijednost ostatnog joda u urinu prije terapije mora biti reda veličine ≤ 100 mikrograma/24 sata) te, možda i najvažnija metoda, podizanje razine TSH na željenu vrijednost. Druge metode, koje se ne preporučuju u rutinskoj pripremi pacijenta za terapijski zahvat ili su u fazi ispitivanja, uključuju primjenu diuretika Henleove petlje, manitola, inhibitora MEK (selumetinib), litija te BRAF inhibitora (38).

9. 2. 1. PREHRANA SIROMAŠNA JODOM

Prehrana siromašna jodom indicirana je u razdoblju od 1 do 3 tjedna prije (najmanje 7 do 10 dana) do 2 dana nakon izlaganja ^{131}I. Restrikcija unosa joda, prema sistematskom pregledu literature, podrazumijeva dnevni unos joda manji od 50 mikrograma što u konačnici dovodi do 24-satne ekskrecije joda u dozi od 27±12 μg (39, 40). Pojedine studije navode nedostatnost ablacije uslijed koncentracije joda u urinu reda veličine >250 μg/g kreatinina (41). Preporuke za prehranu siromašnu jodom KBC-a Zagreb prikazane su u Tablici 7.

Tablica 7. Preporuke za prehranu siromašnu jodom KBC-a Zagreb

hrana koju treba izbjegavati
jodirana sol, morska sol, slana hrana
mesne prerađevine (npr. šunka, hrenovka, slanina)
mliječni proizvodi
žumanjak jajeta, pekarski proizvodi, čokolada, sušeno voće, konzervirano povrće, grah
plodovi mora
hrana obojena crvenim prehrambenim bojilima (slatkiši, likeri, kokteli)
suplementi u hrani bogati jodom
lijekovi koji sadržavaju jod
dozvoljena hrana
svježe voće i povrće (paziti na količinu špinata i brokula) (dobro oprano)
povrće priremati s biljnim uljima i ne soliti
svježe meso, bjelanjak jajeta
kruh pripremljen kod kuće (bez jodirane soli, mlijeka, maslaca i žumanjaka)
tjestenina (bez žumanjaka)
šećer, med, čisti voćni sok. čaj, crna kava
kompot od breskvi, krušaka i ananasa

prema: Dobrenić M, Huić D. Usefulness of low iodine diet in managing patients with differentiated thyroid cancer - inital results. Radiol Oncol. 2011; 45(3):189-95.

9. 2. 2. ENDOGENA I EGZOGENA STIMULACIJA TSH

Za bolju akumulaciju radiojoda u tireocitima, veću osjetljivost nuklearno-medicinskih pretraga uz bolji uspjeh ablacije potrebna je povišena razina tireotropina (TSH). Dvije su preporučene metode kojima se podiže razina TSH-a na ciljanu predekspozicijsku vrijednost: metoda sustezanja od preparata hormona štitnjače odnosno L-tiroksina (endogena stimulacija) te metoda davanja rekombinantnog humanog TSH-a (rhTSH; tireotropin alfa) (egzogena stimulacija) (42).

Sustezanje od uporabe hormona štitne žlijezde 3 do 4 tjedna prije radiojodne ablacije i danas ostaje standardan pristup povećanju razine TSH-a do željenih vrijednosti (25-30 mU/L). Većina bolesnika teško podnosi razdoblje jatrogeno nastale hipotireoze koje je praćeno nizom neugodnih simptoma (umor, poremećaj koncentracije, depresija, podbuhlost, povećanje tjelesne težine, opstipacija, edemi). Za pacijente koji teško podnose hipotireozu postoji mogućnost primjene egzogenog kratkodjelujućeg T3 u niskim dozama (2-3 x 25 μg) u prvom te eventualno drugom tjednu od prestanka konzumacije levotiroksina, no ta shema nije pokazala znatno bolje rezultate u odnosu na placebo. Izbjegavanje hipotireoze može se realizirati drugom metodom – primjenom rhTSH. Pri odabiru te metode bolesnik nastavlja s uporabom egzogenog T4 te se porast razine TSH ostvaruje bez znakova i simptoma hipotireoze. Rekombinantni humani TSH primjenjuje se u

dvodnevnoj dozi po 0,9 mg/dan intramuskularno nakon čega slijedi uobičajena primjena joda-131 trećega dana. Također, važno je naglasiti kako uporabom rhTSH nisu zabilježene značajne nuspojave (42).

Većina studija pokazuje gotovo jednaku uspješnost konačne ablacije nakon primjene opisanih metoda (43, 44, 45).

9. 2. 3. DIJAGNOSTIČKA SCINTIGRAFIJA - *WHOLE-BODY SCAN*

Dijagnostička snimka cijelog tijela indicirana je kada se postoperacijski ne nalazi ostatne bolesti te ju ne možemo dijagnosticirati ultrazvučnim pregledom, a odluka o RAI ovisi o pronalasku rezidue. Međutim, posljedično visokom učešću intratireoidalnih i peritireoidalnih žarišta nakupljanja joda, u većini slučajeva se pribjegava strategiji zaobilaženja predterapijske dijagnostike cijelog tijela, a ista se obavlja nakon primjene RAI (14).

Pretraga se izvodi nakon peroralnog unosa radionuklida 131-I (2-5 mCi (74-185 MBq)) ili superiornijeg, ali i ekonomski manje isplativog 123-I (1,3-5 mCi (48-185 MBq)). Superiornost 123-joda očituje se činjenicom da je pretežito gama emiter pa samim time neznatno utječe na staničnu funkciju što smanjuje efekt „ošamućenja", zanemarimo li, do ovog trenutka, još neistraženi potencijalni učinak Augerovih elektrona na tkivo štitnjače. Jedan do sedam dana po primjeni radionuklida (preporučljivo 6-24 sata nakon 123-I i 48-72 sati nakon 131-I) provodi se snimanje gama kamerom. Metoda superiornija prikazanoj jest primjena ^{131}I SPECT/CT-a (14, 46).

Glavni izazov u pogledu primjene jodnih radionuklida u predterapijskoj dijagnostici jest tzv. "ošamućenje" (engl. *stunning*) (14).

9. 2. 4. OŠAMUĆENJE - *STUNNING*

Ošamućenje možemo definirati kao smanjenje učinka terapijske doze joda-131 nakon primjene predterapijskih dijagnostičkih doza istoga. Taj fenomen i dan danas predmet je brojnih polemika među znanstvenicima. Prvo pitanje koje se nameće je valjanost kvalitativne interpretacije fenomena u pogledu pogreške promatrača (*observer bias*) pri vizualnoj interpretaciji usporedne dijagnostičke snimke (DxSCN) i postterapijske snimke (RxWBS) temeljem koje se evaluira jakost ošamućenja te eventualna potreba za kvantifikacijom odnosa istih. Također, za sada ne postoji

konsenzus je li riječ uistinu o ošamućenju tkiva štitnjače dijagnostičkim dozama joda, ili je riječ o parcijalnoj ablaciji istoga koja se vizualno interpretira kao ošamućenje (14, 47).

Nekoliko istraživanja govori u prilog važnosti fenomena u pogledu odabira valjane dijagnostičke doze radionuklida kao i vremenskog odmaka između dijagnostičke snimke i ablacijske primjene ^{131}I. Park i suradnici navode pojavu fenomena ošamućenja u 40% pacijenata pri primjeni 3mCi za potrebe DxSCN, 67% pri 5mCi i čak 89% pri 10 mCi (47). Racionalni zaključak na temelju Parkova istraživanja govorio bi u prilog potrebi za primjenom nižih doza ^{131}I pri DxSCN, no Waxman i suradnici govore o 400% većoj senzitivnosti pretrage u otkrivanju metastaza korištenjem 10 mCi ^{131}I naspram 2 mCi što dovodi do novih izazova u pogledu određivanja doze koja bi činila balans između pojave ošamućenja i senzitivnosti pretrage (48). Huić i suradnici istražili su kvantitativni aspekt fenomena ošamućenja na 24 bolesnika nakon terapijske primjene 119 mCi ^{131}I primijenjene poslije dijagnostičke doze od 2 mCi. Rezultati su pokazali znatno veću redukciju u akumulaciji terapijske doze ^{131}I u bolesnika čiji tumori pokazuju efektivno poluvrijeme nakupljanja dulje od 40 sati (redukcija od 84,8% naspram 54,4%; $p<0,001$) kao i u bolesnika kod kojih je zabilježena 24 satna akumulacija ^{131}I veća od 2% (redukcija od 76,9% naspram 55,0%; $p<0,006$). Huić i suradnici također navode preporuku o primjeni radioablacijske doze 7 ili više dana od DxSCN kako bi se dozvolio parcijalni oporavak tkiva štitnjače (RxWBs pokazuje 20,4% predviđene aktivnosti kod bolesnika s razlikom <7 dana, naspram 40,4% kod bolesnika s razdobljem oporavka >7 dana; $p<0,015$) (49).

Zaključno treba navesti kako većina istraživanja navodi pozitivan ishod bolesnika (bez vidljivih rezidua na RxWBS 6 mjeseci postterapijski) neovisno o izraženosti fenomena ošamućenja što govori u prilog točnosti barem jedne od dvaju teza: 1) fenomen ošamućenja ne pokazuje kliničku relevantnost u svakodnevnoj praksi; 2) terapijske doze koje se primjenjuju u radiojodnoj ablaciji značajno su veće od potrebnih budući da i smanjenje akumulacije veće od 50% od predviđenog dovodi do željenog terapijskog učinka (50).

9. 3. DOZIRANJE ^{131}I U TERAPIJI DIFERENCIRANIH TUMORA ŠTITNE ŽLIJEZDE

Doza ^{131}I koju bolesnik prima tijekom terapijskog postupka ovisi o predmnijevanom cilju djelovanja istoga. Govorimo li o radiojodnoj ablaciji rezidualnog tkiva štitnjače preporučena doza je 30 mCi ili viša ukoliko je bolesnik podvrgnut bilo kojem poštednijem kirurškom zahvatu od totalne tireoidektomije. Brojna istraživanja pokušala su utvrditi optimalnu dozu ^{131}I za ovu primjenu te su pokazala gotovo jednaki konačni učinak neovisno o tome je li primjenjivana niža doza (30 mCi) ili visoka doza (100 mCi). Schlumberger i suradnici navode kompletnu ablaciju u 89 od 100 slučajeva

neovisno o dozi na uzorku od 729 pacijenata te neznatnu razliku pri kontroli u razdoblju od 6-10 mjeseci od primjene radiojodne terapije (91,1% (10mCi) naspram 93,5% (100 mCi)) (51). Važno je istaknuti da niti retrospektivne studije nisu pokazale razliku u dugoročnom preživljenju u ovisnosti o dozi joda (povrat bolesti: 3,6% (100 mCi) naspram 3,4% (30mCi) (52).

Ukoliko je primarni cilj terapije jodom-131 adjuvantna terapija mikrometastaza (prvenstveno subkliničkih), terapijski raspon od 75 do 150 mCi (2,77 GBq-5,55 GBq) preporuča se ovisno o procjeni rizika za razvoj klinički značajnih rezidua u pojedinog bolesnika. Nužno je naglasiti postojanje studija koje navode povećanje doze iznad 100 mCi beznačajnim u pogledu preživljenja bolesnika u kojih je jod-131 korišten kao adjuvantni terapijski modalitet, prvenstveno u mlađih pacijenata (<45 godina) (53).

Kada je riječ o bolesniku s klinički manifestnom rezidualnom bolešću (uključujući signifikantne metastaze) preporučena doza iznosi 100-200 mCi (3,7-7,4 GBq). Doza od 150 mCi primjenjuje se u bolesnika s raširenim oblikom bolesti u vidu pozitivnih limfnih čvorova vrata i medijastinuma. Prisutnost metastaza u plućima zahtijeva veće doze, od 150 do 200 mCi. Također, ponavljane doze joda-131 pokazale su se učinkovitima u liječenju mlađih bolesnika s manjim plućnim metastazama (54).

Bolesnici s ostalim udaljenim metastazama preporučljivo primaju dozu od 200 mCi, a iznimno i višu (54).

Važno je istaknuti da se navedene doze primjenjuju u bolesnika s urednom bubrežnom funkcijom, dok se bolesnicima s renalnom insuficijencijom mora modificirati ili terapijska doza ili učestalost dijaliza (54).

Opisane metode koriste se u empirijskom pristupu određivanja terapijske doze ^{131}I. Uz taj, koriste se još dva pristupa, iako valja naglasiti kako niti jedan nije prepoznat kao superiorniji ostalima. Kvantitativnom dozimetrijom tumora nastoji se individualizirati doza joda-131 s ciljem optimalne isporuke zračenja rezidualnom tkivu štitnjače te eventualnim metastazama, a pritom pazeći na graničnu dozu koja smije biti isporučena koštanoj srži, odnosno cijelom tijelu. Dozimetrijski je ustvrđeno da je primitak doze na razini tumora od 80 do 120 Gy dostatan za željenu terapijsku učinkovitost, dok se učinkovitost značajno snižava ukoliko su doze manje od 35 Gy (14). Dozimetrija cijelog tijela i krvi koristi se kako bi se odredila najviša sigurna doza ^{131}I pritom pazeći da se ne prekorači granična dozvoljena doza za koštanu srž i krv (200 cGy) te da 2 dana postekspozicijski akumulacija radiofarmaka u tijelu bude niža od 120 mCi (<80 mCi za bolesnike s difuznim plućnim presadnicama) (55).

9. 4. KONTRAINDIKACIJE ZA PRIMJENU ^{131}I U TERAPIJSKE SVRHE

Kontraindikacije za primjenu radiojodnog farmaka u pogledu ablacije ili terapije, ali i dijagnostike možemo podijeliti u apsolutne i relativne (38).

Apsolutne kontraindikacije jesu trudnoća i dojenje. Kako je trudnoća kontraindikacija za primjenu ^{131}I tako je i terapija istim kontraindikacija za trudnoću. To znači da svaka trudnoća mora biti iznesena prije podvrgavanja radiojodnoj terapiji, ali također i da se začeće treba odgoditi najmanje 6 mjeseci od primjene ^{131}I. Zbog toga se preporučuje obaviti test na trudnoću prije odluke o terapiji. Muškarcima, kojima je predmnijevano ponavljano apliciranje ^{131}I, preporučuje se pohrana sperme u banku sjemena, a ukoliko je riječ o jednokratnoj aplikaciji od začeća bi se trebali suzdržati minimalno 4 mjeseca. Dojenje je preporučljivo prekinuti 6 do 12 tjedana prije primjene radiofarmaka kako bi se izbjegla akumulacija istoga u tkivu dojke (38).

Relativne kontraindikacije su pojedine neurološke bolesti, oštećena funkcija žlijezdi slinovnica, orbitopatija, restriktivne plućne bolesti i depresija koštane srži (14, 38).

9. 5. KOMPLIKACIJE PRIMJENE ^{131}I

Komplikacije radiojodne terapije možemo podijeliti na rane i kasne (38).

Rane komplikacije su rijetke, a manifestiraju se kao krvarenje ili edem tumora, radijacijski tiroiditis, mučnina, opstipacija, gastritis, promjene osjeta okusa i mirisa, epifora, karijes, sijaloadenitis, edem vrata, tranzitorna oligospermija i amenoreja te supresija koštane srži. Liječenje akutnih komplikacija najčešće je simptomatsko. Pristup opstipaciji nalaže uporabu laksativa, koje pojedine preporuke navode kao poželjne kod svih pacijenata izloženih ^{131}I kako bi se spriječilo produženo djelovanje na tkivo crijeva koje također akumulira jod posljedično ekspresiji NIS. Upravo ekspresija istog suprijenosnika uzrok je i pojavi sijaloadenitisa posljedično destrukciji tkiva žlijezda znojnica. Posljedično promjenama gonadalnih funkcija predmnijevano je očekivati kromosomalne i genetske malformacije u približno 1% djece roditelja koji su primili kumulativnu dozu zračenja veću od 500 mCi (18,5 TBq) (38).

Kao moguće kasne komplikacije navode se plućna fibroza (u bolesnika liječenih od diseminirane bolesti s plućnim presadnicama kumulativno visokim dozama joda-131), pneumonitis,

ranije nastupanje menopauze, kronična oligoospermija i azoospermija, kronična supresija koštane srži, kronični sijaloadenitis (s posljedičnom kserostomijom), keroftalmija te poremećaji okusa i mirisa (38).

Kao posebnu komplikaciju valja navesti povećanje rizika za razvoj sekundarnih malignih neoplazmi. Kumulativna incidencija iznosi 20-30/100000 osoba-godina (prema National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results program – čak 63,9/100000) (38, 56). Statistički je značajan porast pokazan u incidenciji tumora žlijezda slinovnica (RR 7,5; CI 95% 1,2-14,3), kosti i mekih tkiva (RR 4,0; CI 95% 1,5-12,4) i ženskih reproduktivnih organa (RR 2,2; CI 95% 1,3-3,9) uz pozitivnu korelaciju doza-učinak. Autori navode i signifikantnost pojavnosti leukemija, kolorektalnog karcinoma, karcinoma mokraćnog mjehura te maligniteta CNS-a, unatoč činjenici da nije uočena statistička značajnost (56). Zanimljivo je spomenuti istraživanje koje navodi veću incidenciju limfocitnih mutacija u bolesnika u čijoj se pripremi za terapijski postupak koristila metoda susprezanja od nadomjesne terapije naspram bolesnika koji su premedicirani s rhTSH, iako bez statističke značajnosti (56,2% naspram 46,4%; p=0,06) (57). Vrijeme latencije do razvoja zloćudnih novotvorina u pravilu je duže od 5 godina. Kumulativna doza iznad 37 GBq (1 Ci) smatra se posebno rizičnom za pojavnost gore opisanih karcinoma (14). Opisana komplikacija terapijskog postupka navodi na razmišljanje o omjeru prednosti i nedostataka pri primjeni joda-131 u liječenju niskorizičnih bolesnika oboljelih od dobro diferenciranog karcinoma štitne žlijezde.

9. 6. SIGURNOST OD RADIOAKTIVNOG ZRAČENJA NAKON IZLAGANJA ^{131}I

S obzirom na akumulaciju joda u tkivima kao i činjenicu da je poluvrijeme raspada ^{131}I oko 8 dana propisane su određene mjere sigurnosti kojih se mora pridržavati svaka osoba izložena jodu-131. Pacijent se iz bolnice može pustiti kada doza zračenja civila s kojima dolazi u kontakt ne prelazi 1mSv (100 mrem) godišnje (38).

U izračunavanje ekspozicijske doze u obzir se uzima primjenjena aktivnost radiofarmaka, poluvrijeme raspada (fizikalno i biološko), projicirano vrijeme izlaganja civila, ostatna količina tkiva štitnjače, brzina ekskrecije te aproksimacija rezultata na udaljenosti 1 metar od „izvora" zračenja (38).

Bolesnik bi trebao održavati razdaljinu od minimalno 180 cm od svih pojedinaca kroz 24 sata postekspozicijski s iznimkom pristupa medicinskog osoblja u kratkim intervalima. Ovisno o primjenjenoj dozi kroz određeni broj dana bolesnik u kućnim uvjetima treba izbjegavati spavanje u istom krevetu s drugim osobama, spolne odnose i dijeljenje higijenskih potrepština. Također, mora

voditi računa o čistoći prostora u kojima vrši nuždu kako ne bi došlo do kontaminacije istih. Pacijentima se nakon terapije preporuča obilna hidracija (do 4 L dnevno) i redovito mokrenje kako bi se smanjilo radijacijsko opterećenje na mokraćni mjehur. Svi kontaminirani predmeti trebaju se odložiti u prostor koji je najmanje 1,8 m udaljen od ljudi i životinja. Bolesnik se na posao može vratiti prema preporukama liječnika, ovisno o primjenjenoj aktivnosti radiojoda (38).

9. 7. PRAĆENJE BOLESNIKA S DIFERENCIRANIM TUMORIMA ŠTITNE ŽLIJEZDE

Kao i u slučaju mnogih drugih malignih novotvorina, bolesnici liječeni od diferenciranih karcinoma štitnjače zahtijevaju doživotno praćenje. Cilj praćenja jest pravodobno uočavanje recidiva bolesti ili razvoja novih tumora koji nakupljaju jod (21).

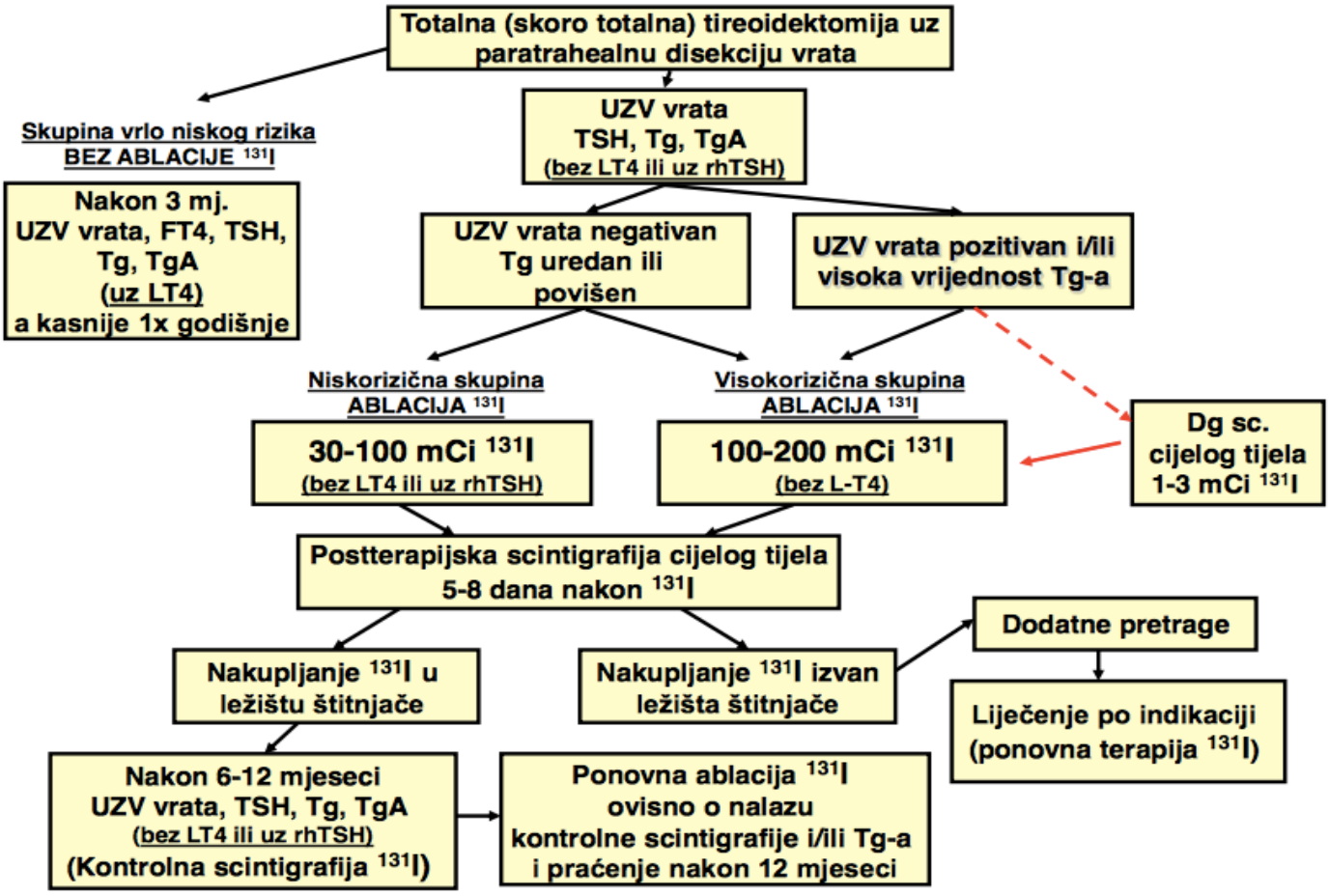
Pretrage koje imaju svoje mjesto u praćenju bolesnika su: mjerenje serumskog tireoglobulina (Tg), antitireoglobulinskih protutijela (TgA) uz poznavanje serumskog TSH i ultrazvuk vrata (UZV) s ili bez citološke punkcije (FNA), dijagnostička scintigrafija (RxWBS) s ^{131}I te eventualno PET/CT i MR (14).

Tireoglobulin zauzima važno mjesto u praćenju bolesnika kao najbolji raspoloživi serumski marker visoke osjetljivosti i specifičnosti. Paralelno s Tg određuju se i TgA budući da pozitivan nalaz TgA (pozitivan u 25% pacijenata) znatno narušava vrijednost Tg kao potencijalnog markera rezidualne bolesti. U niskorizičnih bolesnika dovoljno je mjerenje Tg bez stimulacije s rhTSH, dok bi se u bolesnika umjerenog do visokog rizika trebalo provesti i mjerenje stimuliranog Tg. Idealne vrijednosti nakon totalne tireoidektomije uz radiojodnu ablaciju su <0,2 ng/mL nestimuliranog i <1 ng/mL stimuliranog Tg. Bolesnici kod kojih radiojodna ablacija nije provedena mogu imati fiziološke vrijednosti i do dva puta veće od navedenih. Na recidiv upućuju vrijednosti Tg >2ng/mL, koje se postupno povećavaju. Pretraga se rutinski provodi svakih 3 do 6 mjeseci. Nestanak TgA upućuje na remisiju bolesti. U bolesnika s pozitivnim TgA trebalo bi kao temelj praćenja primjeniti UZV vrata i dijagnostičku scintigrafiju cijeloga tijela (21, 38).

Ultrazvuk vrata metoda je visoke osjetljivosti, ali relativno male specifičnosti u otkrivanju lokalnih recidiva bolesti. Smjernice navode primjenu UZV 6 i 12 mjeseci postablacijski, a potom svakih godinu dana u razdoblju od 3-5 godina. Ultrazvukom bi trebalo analizirati područje ležišta štitne žlijezde, limfne čvorove vrata, područje uz a. carotis i v. jugularis, submandibularne žlijezde slinovnice, periklavikularne limfne čvorove i gornji medijastinum. Nedostatna specifičnost UZV pretrage nadoknađuje se specifičnošću FNA pa kombinacija UZV i FNA može s velikom preciznošću diferencirati malignu od benigne lezije (21, 38).

Orijentacijska scintigrafija cijeloga tijela s jodom-131 prema preporukama se izvodi 3 do 8 dana nakon ablacije. Kako bi se scintigrafija uspješno provela potrebna je endogena ili egzogena stimulacija TSH koje su već opisane ranije. Smjernice ATA-e navode kako je dijagnostička scintigrafija nepotrebna kod bolesnika niskoga rizika (uz negativan UZV i stimulirani Tg<2ng/mL) dok je ima smisla raditi u bolesnika visokog rizika šest mjeseci do godinu dana nakon terapije ili prije eventualne potrebe za sljedećim ciklusom terapije (21, 38).

Smjernice za liječenje i praćenje diferenciranog karcinoma štitnjače Hrvatskog društva za štitnjaču prikazane su na Slici 3.



Slika 3. Smjernice za liječenje i praćenje diferenciranog karcinoma štitnjače Hrvatskog društva za štitnjaču
preuzeto s: http://www.stitnjaca.org/Smjernice%20DTC%20Split%202007.pdf

9. 8. USPJEŠNOST TERAPIJE S ^{131}I

Uspješnost liječenja radioaktivnim jodom može se definirati nemogućnošću detekcije ostatnog, odnosno tumorskog tkiva štitnjače najosjetljivijom dostupnom pretragom (54).

U procjeni uspješnosti koriste se različite već ranije opisane pretrage. Najčešće opisivana metoda procjene uspješnosti jest odsutstvo nakupljanja ^{131}I na kontrolnim scintigrafijama cijelog tijela ili nakupljanje <1% u vratnoj regiji. UZV može potvrditi ili opovrgnuti prisutnost suspektne tvorbe u području ležišta štitnjače i limfnih čvorova vratne regije. Također, niske razine tireoglobulina govore za uspješnost terapijske procedure. Negativan nalaz scintigrafije provedene korištenjem drugih radionuklida (^{99m}Tc, ^{18}F, ^{201}Tl, ^{111}In) kao i negativan nalaz PET/CT-a dobri su prediktori uspješnosti terapije (38, 54).

10. ZAKLJUČAK

Radiojodna ablacija, kao i općenita uporaba joda-131 u liječenju bolesti štitnjače neosporno se pokazala korisnom u smislu poboljšanja konačne prognoze bolesnika. Ponovit ću još jednom misao priznatog kirurga kako je terapija radioaktivnim jodom suštinski izbrisala kiruršku terapiju hipertireoze iz svakodnevne prakse. U pogledu liječenja diferenciranih tumora, jasnom definicijom i pravilnim odabirom indikacija za RAI omogućuje se maksimalna terapijska iskoristivost te, ono što je u konačnici najvažnije, najpovoljniji ishod za bolesnika. Naravno, važno je naglasiti kako RAI sa sobom povlači izazove pravilne i pravovremene pripreme bolesnika za terapijski zahvat, pravilnog doziranja joda-131 prema indikaciji, kao i poslijeterapijsko praćenje s ciljem izbjegavanja eventualnih nuspojava kao i identifikacije ostatne ili recidivirajuće bolesti.

11. ZAHVALE

Zahvaljujem se svom mentoru, profesoru Draženu Huiću, za danu priliku da slobodno progovorim o temi koju je predložio, a koju sam osobno prepoznao kao vrijednu uloženoga truda, što se na kraju pokazalo ispravnim. Također zahvaljujem mu se na vremenu koje je uložio i sugestijama koje je predložio s ciljem unaprijeđenja kvalitete ovoga rada. Zahvaljujem se i docentici Sanji Kusačić-Kuna te docentici Sanji Dolanski-Babić na posvećenom vremenu tijekom ocjenjivanja rada.

Zahvaljujem se svojim roditeljima Draganu i Nadi te svojoj sestri Dei koji su mi usadili temeljna životna načela zbog kojih sam danas ono što jesam, koji su mi omogućili da danas završavam Medicinski fakultet, jedan od najprestižnijih visokoobrazovnih institucija u zemlji, i koji će uvijek biti neoboriv temelj na koji se mogu osloniti na putu prema zvijezdama.

Zahvaljujem se i svojoj djevojci Marini koja mi je bila potpora kroz cijeli studij, ponekad me, gotovo doslovno, vukla prema cilju koji je sada ostvaren, vjerovala u mene kada je bilo najteže i kada sam želio posustati i pružila mi vjeru i nadu u svijetlu budućnost.

Hvala i svima onima koje možda nisam poimence naveo, a sudjelovali su u mome cjeloživotnom razvoju kako kao čovjeka, tako i kao budućeg liječnika - profesionalca.

„Nothing in life is to be feared, it is only to be understood. Now is the time to understand more, so that we may fear less."
-Marie Curie

12. LITERATURA

1. http://www.news-medical.net/health/Goiter-History.aspx [pristupljeno: 1.4.2017.]
2. www.cancer.gov/statistics/find (Statistics from the period between 2003 and 2009) [pristupljeno: 1.4.2017.]
3. http://reference.medscape.com/article/835535-overview#a3. [pristupljeno: 27.12.2016.].
4. Mortensen C, Lockyer H, Loveday E. The Incidence and Morphological Features of Pyramidal Lobe on Thyroid Ultrasound. Ultrasound. 2014; 22(4):192–8.
5. Reed A.F. Relations of inferior laryngeal nerve to inferior thyroid artery. Anat Rec. 1943; 85(1):17-23.
6. Moore KL, Dalley AF. Clinically Oriented Anatomy. U: PJ Kelly. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins. 1999. Str. 1027.
7. Hall JE, Guyton AC. U: Kukolja Taradi S, Andreis I. Guyton i Hall Medicinska fiziologija - udžbenik. 12. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2012.
8. Ross DS. Overview of thyroid nodule formation. U: UpToDate, Cooper DS [Internet] Waltham MA: UpToDate; 2017 [pristupljeno: 2.1.2017.] Dostupno na: http://www.uptodate.com/contents/overview-of-thyroid-nodule-formation
9. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2014., Bilten 39, Zagreb, 2016 Dostupno na: www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2013/11/Bilten-2014_final.pdf
10. Ross DS. Diagnostic approach to and treatment of thyroid nodules. U: UpToDate, Cooper DS., [Internet] Waltham MA: UpToDate; 2017 [pristupljeno: 2.1.2017.] Dostupno na: http://www.uptodate.com/contents/diagnostic-approach-to-and-treatment-of-thyroid-nodules?source=search_result&search=benign+thyroid+nodule&selectedTitle=1%7E150
11. Schneider AB Radiation-induced thyroid cancer. U: UpToDate, Cooper DS, Ross DS [Internet] Waltham MA: UpToDate; 2017 [pristupljeno: 2.1.2017.] Dostupno na: https://www.uptodate.com/contents/radiation-induced-thyroid-cancer
12. Hemminki K, Eng C, Chen B. Familial risks for nonmedullary thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90(10):5747-53.
13. http://www.pathpedia.com/education/eatlas/histopathology/thyroid_gland/papillary_carcinoma.aspx [pristupljeno: 28.12.2016.].
14. Dodig D, Kusić Z. Klinička nuklearna medicina. Zagreb: Medicinska naklada, 2012. Str. 53-111.
15. Tuttle RM. Overview of papillary thyroid cancer. U: UpToDate, Ross DS. [Internet] Waltham MA: UpToDate; 2016 [pristupljeno: 27.12.2016.] Dostupno na: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-papillary-thyroid-cancer

16. Lee SL. Overview of follicular thyroid cancer. U: UpToDate, Ross DS. [Internet] Waltham MA: UpToDate; 2016 [pristupljeno: 27.12.2016.] Dostupno na: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-follicular-thyroid-cancer
17. Solter M. Bolesti štitnjače - klinička tireoidologija. Zagreb: Medicinska naklada, 2007.
18. Tuttle RM. Medullary thyroid cancer: Clinical manifestations, diagnosis, and staging U: UpToDate, Ross DS. [Internet] Waltham MA: UpToDate; 2016 [pristupljeno: 27.12.2016.] Dostupno na: https://www.uptodate.com/contents/medullary-thyroid-cancer-clinical-manifestations-diagnosis-and-staging?source=search_result&search=medullary+thyroid+cancer&selectedTitle=1%7E54
19. Guerra A et al. Genetic Mutations in the Treatment of Anaplastic Thyroid Cancer: A Systematic Review. BMC Surg. 2013; 13(Suppl 2):S44.
20. Tuttle RM. Anaplastic thyroid cancer. U: UptoDate, Cooper DS, Ross DS. [Internet] Waltham MA: UpToDate; 2016 [pristupljeno: 27.12.2016.] Dostupno na: https://www.uptodate.com/contents/anaplastic-thyroid-cancer
21. https://www.aace.com/files/thyroid-nodule-guidelines.pdf [pristupljeno: 28.12.2016.]
22. Campanella P, Ianni F, Rota CA, Corsello SM, Pontecorvi A. Quantification of cancer risk of each clinical and ultrasonographic suspicious feature of thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis. Eur J Endocrinol. 2014; 170(5):R203-11.
23. Lopac V. Leksikon iz fizike. Zagreb: Školska knjiga; 2009. Str.164.
24. Brković N. Fizika 4. Zagreb: Luk d.o.o.; 2006. Str.99.
25. http://www.news-medical.net/health/Radioiodine-Production.aspx [pristupljeno: 22.1.2017.]
26. https://en.wikipedia.org/wiki/Iodine-131#Production [pristupljeno: 22.1.2017.]
27. https://emergency.cdc.gov/radiation/isotopes/pdf/iodine.pdf [pristupljeno: 23.1.2017.]
28. http://www.rxlist.com/sodium-iodide-i-131-drug/indications-dosage.htm [pristupljeno: 4.1.2017.]
29. Kasuba V. Biological effects of the iodine 131 radionuclide. Arh Hig Rada 1997; 48(2):247-57.
30. www2.mallinckrodt.com/WorkArea/DownloadAsset.aspx?id=600 [pristupljeno: 3.3.2017.]
31. Elgazzar, AH. Synopsis of pathophysiology in nuclear medicine. New York: Springer International Publishing; 2014.
32. http://reference.medscape.com/drug/hicon-sodium-iodide-i-131-999924 [pristupljeno:13.3.2017.]
33. https://www.einstein.yu.edu/docs/departments/medicine/endocrinology/reference10.pdf [pristupljeno: 1.2.2017.]
34. Sacks W, Fung CH, Chang JT. The effectiveness of radioactive iodine for treatment of low-risk thyroid cancer: a systematic analysis of the peer-reviewed literature from 1966 to April 2008. Thyroid. 2010; 20(11):1235-45.

35. Nixon IJ, Ganly I, Patel SG. The Results of Selective Use of Radioactive Iodine on Survival and on Recurrence in the Management of Papillary Thyroid Cancer, Based on Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Risk Group Stratification. Thyroid. 2013; 23(6):683-94.
36. Ruel E, Thomas S, Dinan M, et al. Adjuvant Radioactive Iodine Therapy Is Associated With Improved Survival for Patients With Intermediate-Risk Papillary Thyroid Cancer. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100(4):1529-36.
37. Carhill AA, Litofsky DR, et al. Long-Term Outcomes Following Therapy in Differentiated Thyroid Carcinoma: NTCTCS Registry Analysis 1987–2012. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100(9):3270-9.
38. Tuttle RM. Differentiated thyroid cancer: Radioiodine treatment. U: UpToDate, Ross DS. [Internet] Waltham MA: UpToDate; 2016 [pristupljeno: 27.12.2016.] Dostupno na: http://www.uptodate.com/contents/differentiated-thyroid-cancer-radioiodine-treatment
39. Sawka AM, Ibrahim-Zada I, Galacgac P, et al. Dietary iodine restriction in preparation for radioactive iodine treatment or scanning in well-differentiated thyroid cancer: a systematic review. Thyroid. 2010; 20(10):1129-38.
40. Pluijmen MJ, Eustatia-Rutten C, Goslings BM, et al. Effects of low-iodide diet on postsurgical radioiodide ablation therapy in patients with differentiated thyroid carcinoma. Clin Endocrinol (Oxf). 2003; 58(4):428-35.
41. Sohn SY, Choi JY, Jang HW, et al. Association between excessive urinary iodine excretion and failure of radioactive iodine thyroid ablation in patients with papillary thyroid cancer. Thyroid. 2013; 23(6):741-7.
42. Leboeuf R, Perron P, Carpentier AC, et al. L-T3 preparation for whole-body scintigraphy: a randomized-controlled trial. Clin Endocrinol (Oxf). 2007; 67(6):839-44.
43. Schlumberger M, Catargi B, et al. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. N Engl J Med. 2012; 366(18):1663-73.
44. Mallick U, Harmer C, et al. Ablation with Low-Dose Radioiodine and Thyrotropin Alfa in Thyroid Cancer. N Engl J Med. 2012; 366(18):1674-85.
45. Pak K, Cheon GJ, Kang KW, et al. The Effectiveness of Recombinant Human Thyroid-Stimulating Hormone versus Thyroid Hormone Withdrawal Prior to Radioiodine Remnant Ablation in Thyroid Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Korean Med Sci. 2014; 29(6):811-7.
46. Chen L, Luo Q, Shen Y, et al. Incremental value of 131I SPECT/CT in the management of patients with differentiated thyroid carcinoma. J Nucl Med. 2008; 49(12):1952-7.
47. Park H, Perkins OW, Edmondson JW, Schnute RB, Manatunga M Influence of diagnostic radioiodines on the uptake of ablative dose of iodine-131. Thyroid. 1994; 4(1):49-54.
48. Waxman AD, Ramanna L, et al. The significance of I-131 scan dose in patients with thyroid cancer: Determination of ablation: Concise communication. J Nucl Med. 1981; 22(10):861-5.

49. Huić D, Medvedec M, Dodig D, et al. Radioiodine uptake in thyroid cancer patients after diagnostic application of low-dose I-131. Nucl Med Commun. 1996; 17(10):839-42.
50. Morris LF, Waxman AD, Braunstein GD. Thyroid stunning. Thyroid. 2003; 13(4):333-40.
51. Schlumberger M, Catargi B, Borget I, et al. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. N Engl J Med. 2012; 366(18):1663-73.
52. Rosário PW, Purisch S, Vasconcelos FP, et al. Long-term recurrence of thyroid cancer after thyroid remnant ablation with 1.1 and 3.7 GBq radioiodine. Nucl Med Commun. 2007; 28(6):507-8.
53. Sabra MM, Grewal RK, Ghossein RA, Tuttle RM. Higher administered activities of radioactive iodine are associated with less structural persistent response in older, but not younger, papillary thyroid cancer patients with lateral neck lymph node metastases. Thyroid. 2014; 24(7):1088-95.
54. Durante C, Haddy N, Baudin E, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91(8):2892-99.
55. Prpić M, Učinak različitih terapijskih aktivnosti radioaktivnog joda (131I) na ablaciju ostatnog tkiva štitnjače u bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače. [disertacija], Zagreb: Sveučilište u Zagrebu Medicinski fakultet; 2012.
56. Brown AP, Chen J, Hitchcock YJ, et al. The risk of second primary malignancies up to three decades after the treatment of differentiated thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93(2):504-15.
57. Frigo A, Dardano A, et al. Chromosome Translocation Frequency after Radioiodine Thyroid Remnant Ablation: A Comparison between Recombinant Human Thyrotropin Stimulation and Prolonged Levothyroxine Withdrawal. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94(9):3472-76.
58. Aschebrook-Kilfoy B, Ward MH et al. Thyroid Cancer Incidence Patterns in the United States by Histologic Type, 1992–2006. Thyroid. 2011; 21(2):125-34.

13. ŽIVOTOPIS

Rođen sam u Rijeci 3. veljače 1993. godine. U rodnome gradu završavam osnovnu školu i gimnaziju s odličnim uspjehom. Tijekom školovanja imao sam prilike steći organizacijske vještine, kao i vještine rukovođenja timom kroz funkciju predsjednika učeničkog vijeća gimnazije. Također, sudjelovao sam kako na lokalnim, tako i na međunarodnim konferencijama učeničkih organizacija te u promicanju uključivanja mladeži u rad zajednice kroz projekte lokalne samouprave. Nositelj sam jedriličarskog certifikata napredne (advanced) razine Jadranske nautičke akademije, kao i brojnih priznanja i diploma za sudjelovanje i ostvareni uspjeh na natjecanjima i znanstvenim festivalima općinske, županijske i regionalne razine te međunarodnog trofeja kadetske razine u rukometu.

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisujem u akademskoj godini 2011./2012. Tijekom trajanja visokog školovanja stekao sam certifikate uspješnosti po završetku tečajeva *Psychological first aid* sveučilišta Johns Hopkins te *Diabetes - a global challenge* sveučilišta u Kopenhagenu, a trenutno (2017.) pohađam tečaj *Understanding obesity* sveučilišta u Edinburgu. Immediate life support (ILS) tečaj Europskog reanimacijskog društva u organizaciji Hrvatskog društva za reanimatologiju HLZ-a položio sam 2015. godine.

Aktivno se služim engleskim i talijanskim jezikom. Posjedujem vozačku dozvolu B kategorije te dozvolu za voditelja brodice B kategorije. Na računalu se samostalno koristim MS Officeom, Internetom i iWorkom.