

# Učinak terapije pomoću I-131 kod pacijenata liječenih zbog dobro diferenciranih karcinoma štitnjače na Kliničkom zavodu za nuklearnu medicinu KBC-a Split od 2014. - 2016. godine

---

**Rajčić, Ivan**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2018**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:997758>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-05**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Ivan Rajčić**

**UČINAK TERAPIJE POMOĆU I-131 KOD PACIJENATA LIJEČENIH  
ZBOG DOBRO DIFERENCIRANIH KARCINOMA ŠTITNJAČE NA  
KLINIČKOM ZAVODU ZA NUKLEARNU MEDICINU KBC SPLIT  
OD 2014.-2016. GODINE**

**Diplomski rad**

**Akadska godina 2017./2018.**

**Mentor:**

**Prof. dr. sc. Ante Punda, dr. med.**

**Split, lipanj 2018.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Ivan Rajčić**

**UČINAK TERAPIJE POMOĆU I-131 KOD PACIJENATA LIJEČENIH  
ZBOG DOBRO DIFERENCIRANIH KARCINOMA ŠTITNJAČE NA  
KLINIČKOM ZAVODU ZA NUKLEARNU MEDICINU KBC SPLIT  
OD 2014.-2016. GODINE**

**Diplomski rad**

**Akademska godina 2017./2018.**

**Mentor:**

**Prof. dr. sc. Ante Punda, dr. med.**

**Split, lipanj 2018.**

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1. UVOD</b> .....  | <b>1</b>  |
| <b>1.1. Anatomija štitne žlijezde</b> .....                       | <b>2</b>  |
| <b>1.2 Fiziologija štitne žlijezde</b> .....                      | <b>3</b>  |
| <b>1.3. Novotvorine štitne žlijezde</b> .....                     | <b>5</b>  |
| <b>1.3.1. Dobro diferencirani karcinomi štitne žlijezde</b> ..... | <b>6</b>  |
| <b>1.3.1.1. Papilarni karcinom</b> .....                          | <b>6</b>  |
| <b>1.3.1.2. Folikularni karcinom</b> .....                        | <b>7</b>  |
| <b>1.4. Dijagnostika novotvorina štitne žlijezde</b> .....        | <b>8</b>  |
| <b>1.5. Liječenje novotvorina štitne žlijezde</b> .....           | <b>9</b>  |
| <b>2. CILJ ISTRAŽIVANJA</b> .....                                 | <b>14</b> |
| <b>3. MATERIJALI I METODE</b> .....                               | <b>16</b> |
| <b>4. REZULTATI</b> .....   | <b>18</b> |
| <b>5. RASPRAVA</b> .....  | <b>25</b> |
| <b>5. ZAKLJUČCI</b> .....   | <b>28</b> |
| <b>7. POPIS CITIRANE LITERATURE</b> .....                         | <b>30</b> |
| <b>8. SAŽETAK</b> .....   | <b>34</b> |
| <b>9. SUMMARY</b> .....   | <b>36</b> |
| <b>10. ŽIVOTOPIS</b> .....  | <b>38</b> |

*Zahvaljujem se mentoru prof. dr. sc Anti Pundi i doktorici Ani Barić na posvećenom vremenu, stručnoj pomoći i vodstvu pri izradi ovog diplomskog rada.*

*Također se zahvaljujem svim profesorima i doktorima pri Medicinskom fakultetu u Splitu za nesebično pruženo znanje.*

*Hvala profesorici i prijateljici Mariji Musić na pruženoj pomoći.*

*Hvala svim prijateljima i kolegama.*

*Hvala zaručnici na podršci od prvog dana studiranja.*

*Želim posebno zahvaliti svojim roditeljima, bratu i njegovoj obitelji - zbog njih sam postao čovjek kojim se ponosim.*

## **1. UVOD**

## 1.1. Anatomija štitne žlijezde

Štitna žlijezda je neparni potkovasti organ koji se nalazi na prednjoj strani vrata. Kranijalno je omeđuje štitna hrskavica dok posteriorno leži na dušniku (Slika 1). Anteriorno se nalazi koža s potkožnim masnim tkivom (1).

Najveća je endokrina žlijezda (2) koja u odraslih ima masu od 15 do 20 grama (3). Volumen prosječno iznosi 15 do 30 cm<sup>3</sup>, nešto veći u muškaraca nego u žena. Povećava se starenjem i povećanjem tjelesne mase, a smanjuje povećanjem unosa joda (2).

Makroskopski se sastoji od dva režnja, *lobus dexter* i *lobus sinister*, koji su povezani međusobno parenhimskim mostom, *isthmus glandulae thyroideae*, te ima oblik slova "H" (1).

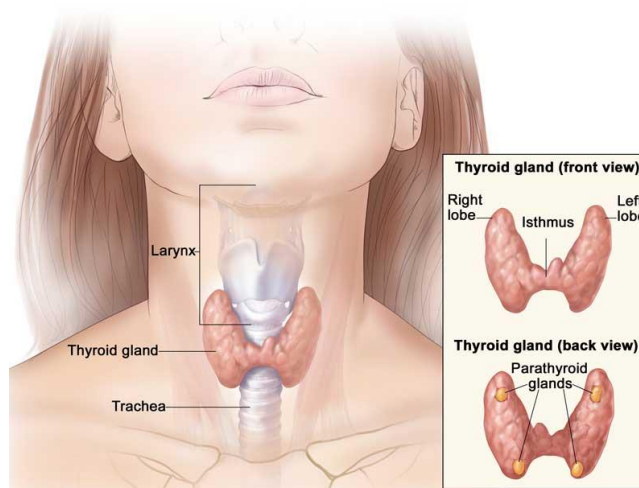
Obavijena je vezivnom ovojnicom, *capsulom fibrosom*, koja u dubinu samog parenhima odlazi kao vezivne pregrade, *trabeculae*, odvajajući tkivo na sitne režnjiće, *lobule glandulae thyroideae* (1).

Mikroskopski, štitna žlijezda građena je od folikula različite veličine obloženih kubičnim ili cilindričnim folikularnim epitelom. Lumeni folikula sadržavaju eozinofilni proteinski materijal zvan koloid (4).

Dvije parne arterije, *a. thyroidea inferior* i *a. thyroidea superior*, zaslužne su za opskrbu krvlju. U 10% ljudi prisutna je i peta krvna žila, *a. thyroidea ima*, koja može predstavljati problem prilikom kirurških zahvata (1). Volumen krvi koji kroz žlijezdu protječe u jednoj minuti, otprilike je pet puta veći od njezine mase (3).

Venski odvod formiraju *vv. thyroidarum superiores* i *vv. thyroidarum mediarum* koje se ulijevaju u *v. jugularis internu*, te *v. thyroidea ima* koja se ulijeva u lijevu brahiocefaličnu venu (1).

Cervikalni ganglij odgovoran je za simpatičku inervaciju, dok parasimpatička vlakna dolaze preko srčanih i laringealnih ogranaka vagalnog živca. To su postganglijska vlakna koja djeluju na krvne žile i preko njih neposredno na štitnu žlijezdu (1).



**Slika 1.** Anatomski položaj štitnjače

Preuzeto s <http://www.thyroid.com.au>

## 1.2 Fiziologija štitne žlijezde

Koloid sadržava tireoglobulin na kojem su pohranjeni hormoni štitnjače, trijodtironin ( $T_3$ ) i tetrajodtironin (tiroksin,  $T_4$ ). Funkcija štitne žlijezde regulirana je lučenjem tireotropina (TSH) iz adenohipofize po sustavu povratne sprege (4).

Tiroksin čini 93% ukupne količine aktivnih hormona, a trijodtironin samo 7%. No, gotovo sav tiroksin na posljetku se u perifernim tkivima pretvori u trijodtironin zbog čega se  $T_4$  naziva i prohormon (3). U ciljnim stanicama  $T_3$  djeluje četiri puta snažnije dok  $T_4$  djeluje četiri puta duže (2).

Oba hormona snažno potiču metaboličke procese u tijelu. Smanjenje istih uzrokuje pad bazalnog metabolizma za 40 do 50%, dok izuzetno veliko lučenje može povećati intenzitet bazalnog metabolizma 60 do 100% iznad normalnih vrijednosti (3).

Hormoni štitnjače vežu se na receptore na staničnoj jezgri i djeluju na gotovo sve organe i organske sustave (3, 5). Također potiču sintezu proteina, enzima i drugih hormona te metabolizam, termogenezu, glukoneogenezu i glikogenolizu (4).

Osim folikularnih epitelnih stanica, štitnjača sadržava i parafolikularne C-stanice koje su smještene između folikularnih stanica ili u intersticiju (Slika 2). Te stanice luče kalcitonin čija je osnovna funkcija regulacija razine kalcija u krvi (4).

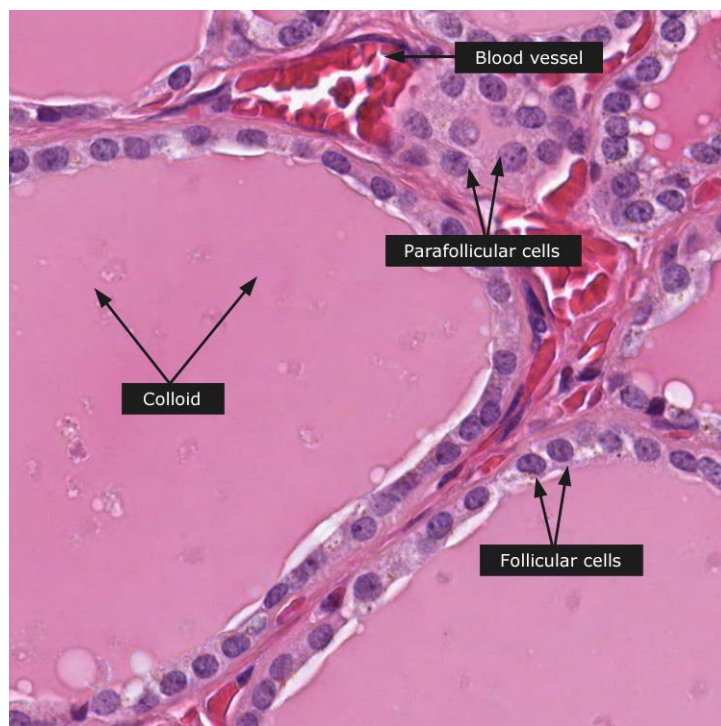
Normalno stvaranje hormona štitnjače ovisno je o primjerenom unosu joda prehranom (4). Fiziološke dnevne potrebe joda iznose oko 150  $\mu\text{g}$ , u trudnoći nešto više (5). U Hrvatskoj se od 1996.g. provodi zakonski regulirano jodiranje kuhinjske soli s 25 mg kalijevog jodida po



kilogramu kuhinjske soli čime je osiguran dovoljan unos joda putem namirnica koje su široko zastupljene u svakodnevnoj prehrani (5).

Proces sinteze i izlučivanja hormona štitnjače započinje “hvatanjem jodida” pomoću jodidne crpke na membrani tireocita, potom slijedi postupak organifikacije joda koji obuhvaća jodinaciju tirozinskih ostataka na molekuli tireoglobulina, a spajanjem mono i di-jodtirozina formiraju se  $T_3$  i  $T_4$  (5). Dejodinacijom  $T_4$  prelazi u  $T_3$ , a oslobođeni se jod ponovo iskorištava u opisanom postupku sinteze hormona (5). Tiroksin i trijodtironin odvajaju se od molekule tireoglobulina te se otpuštaju u cirkulaciju kao slobodni hormoni (3).

$T_3$  i  $T_4$  u krvi su vezani za bjelančevine plazme: globulin i prealbumin. Zbog velikog afiniteta bjelančevina plazme za hormone štitne žlijezde, hormoni se, posebice tiroksin, vrlo sporo otpuštaju u tkivne stanice. Polovina tiroksina otpusti se tijekom šest dana, a trijodtironin kroz jedan dan (3).



**Slika 2.** Patohistološka građa štitnjače

Preuzeto s <https://www.proteinatlas.org>

### 1.3. Novotvorine štitne žlijezde

Novotvorine štitnjače se obzirom na biološko ponašanje dijele na benigne i maligne. U većini slučajeva potječu iz folikularnog epitela pa se klasificiraju kao adenomi ili karcinomi. Karcinomi mogu nastati i malignom pretvorbom parafolikularnih C-stanica koje luče kalcitonin. Sarkomi i limfomi štitne žlijezde su rijetki (4).

Dobro diferencirani karcinom štitnjače je najčešći karcinom endokrinog sustava (6). Incidencija karcinoma štitnjače 2008. godine u Republici Hrvatskoj iznosila je 11/100.000, što uključuje ukupno 507 oboljelih. Učestalost se u posljednjih 50 godina povećala više od 240% uz smanjenje smrtnosti od oko 45% (7). Tome pridonosi povećana dostupnost dijagnostičkih metoda, posebice ultrazvuk, kojim se sve češće bolest otkriva u ranom subkliničkom stadiju (6).

Neoplazma štitnjače klinički se može manifestirati kao struma (uvećana štitnjača) inspeksijski ili paplacijski, ali čvorovi manji od 1 cm uglavnom se otkrivaju slučajno, prilikom ultrazvučnog pregleda vrata ili štitnjače (8).

Palpabilni čvorovi štitnjače su benigni u 50% slučajeva, a četiri puta su učestaliji u žena. Karcinom štitnjače je peti po učestalosti svih malignoma u žena, s vrškom incidencije oko 50 godina (6).

Čimbenici rizika za karcinom štitnjače uključuju pozitivnu obiteljsku anamnezu i izloženost ionizirajućem zračenju, pogotovo u dječijoj dobi (9, 10). Izloženost zračenju utječe na incidenciju papilarnog karcinoma štitnjače, dok nedostatak joda u prehrani povećava rizik ponajprije folikularnog i anaplastičnog karcinoma štitnjače (6).

Papilarni i folikularni karcinom, zajednički se nazivaju dobro diferenciranim karcinomima i čine 90-95% svih karcinoma štitnjače. Prognoza im je znatno bolja nego kod slabo diferenciranih karcinoma. Medularni karcinom razlikuje se od ostalih jer nastaje iz parafolikularnih C-stanica, dok anaplastični karcinom ima najlošiju prognozu ne samo među karcinomima štitnjače nego među svim karcinomima (4).

### **1.3.1. Dobro diferencirani karcinomi štitne žlijezde**

#### **1.3.1.1. Papilarni karcinom**

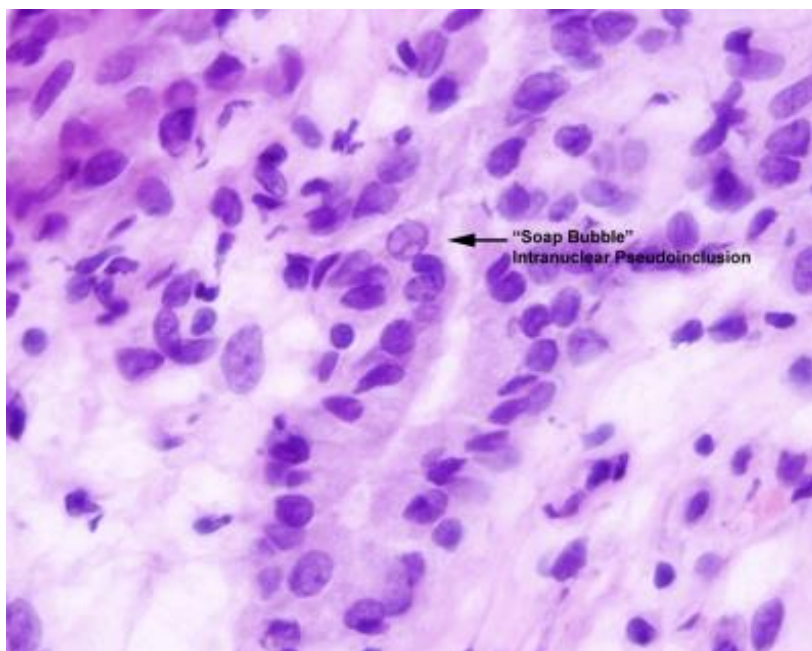
Najčešći je podtip karcinoma štitnjače (70-80%) koji je svake godine u porastu (11), s najvećom incidencijom između 25. i 45. godine života(12). Tri puta je učestaliji u žena nego u muškaraca, kod kojih je nešto agresivniji. Histološki, tumor može biti očahuren te tako nalikovati na adenom, ali može biti i cističan, a većinom se nađe solidna masa koja je samo prividno oštro ograničena od normalnoga parenhima. U uznapredovalim agresivnijim slučajevima tumor probija kroz kapsulu štitnjače i širi se u okolne strukture. Ako je veličinom do jedan centimetar naziva se mikrokarcinom (4).

Dijagnosticira se najčešće slučajno u subkliničkoj fazi, ultrazvukom. Vrlo često smješten je blizu kapsule štitnjače (4).

Mikroskopski je građen od razgranatih resica fibrovaskularne strome, obloženih jednim ili više redova kubičnih ili cilindričnih atipičnih epitelnih stanica. Karcinom je obilježen karakterističnim izgledom jezgre u kojoj je kromatin fino raspršen i uspoređuje se s “mliječnim staklom” (5). Eozinofilne inkluzije označavaju invaginaciju citoplazme (Slika 3). Tumorske stanice imaju oskudniju citoplazmu pa se zbog toga jezgre susjednih stanica međusobno preklapaju (4).

Klinički se najčešće očituje kao bezbolni palpabilni čvor u štitnjači, no moguće i povećanim limfnim čvorovima na vratu. Ovaj tip karcinoma može rano metastazirati u limfne čvorove na vratu, što označava lošiji prognostički čimbenik kod osoba starijih od 55 godina, ali ne mijenja prognozu u mlađoj populaciji (4, 5).

Općenito gledano prognoza papilarnog karcinoma je dobra i izlječenje se može postići u više od 90% operiranih. Negativni je prognostički čimbenik starija životna dob na što ukazuje dobro izlječenje u djece, čak i s plućnim presadnicama (4, 5).



**Slika 3.** Eozinofilna inkluzija papilarnog karcinoma patohistološkog preparata

Preuzeto s <http://papsociety.org>

### **1.3.1.2. Folikularni karcinom**

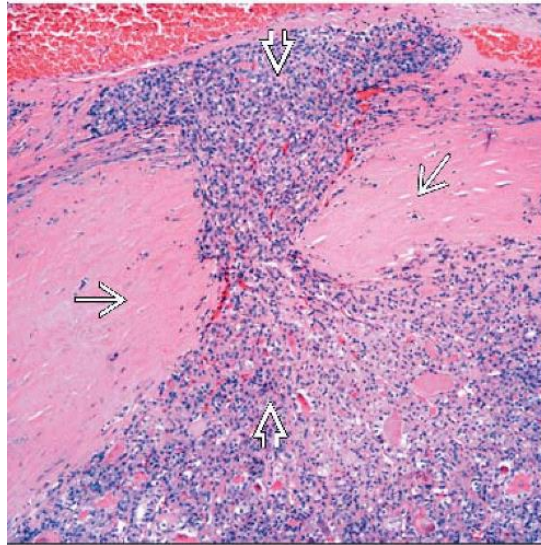
Folikularni karcinom čini 10-15% svih karcinoma štitnjače (13). Većina bolesnika starija je od 40 godina i tri puta je učestaliji u žena. To je najčešći tumor u područjima endemske strume, ionizirajuće zračenje nema značajan utjecaj na njegov razvoj (4).

Folikularni karcinom sastoji se od dvije podvrste: minimalno invazivni i širokoinvazivni oblik.

Minimalno invazivni folikularni karcinom makroskopski je očajuren i na prerezu se bojom i konzistencijom razlikuje od okolnog tkiva štitnjače. Mikroskopski nalikuje na folikularni adenom, no tumorske stanice invadiraju krvne žile ili urastaju u vezivo čahure i prodiru u okolno tkivo štitnjače (Slika 4), te je potreban patohistološki nalaz za pravilnu diferencijaciju (4).

Široko invazivni folikularni karcinom ima češće nepravilan oblik i nejasno je ograničen od okolnog parenhima. Mikroskopski može sličiti folikularnom adenomu, ali tumorske stanice urastaju u okolno tkivo kroz čahuru ili izravno između normalnih folikula. Metastazira češće hematogeno, rjeđe limfogeno. Ovisno o stadiju bolesti, folikularni karcinom može se klinički očitovati povećanjem štitnjače ili udaljenim metastazama najčešće u kosti ili pluća (14).

Minimalno invazivni podtip ima desetogodišnje preživljenje od 85%, a široko invazivni podtip do 45% (4).



**Slika 4.** Invazija folikularnog karcinoma štitnjače kroz čahuru štitnjače

Preuzeto s <https://basicmedicalkey.com>

#### 1.4. Dijagnostika novotvorina štitne žlijezde

Sukladno preporukama Hrvatskog društva za bolesti štitnjače, u slučaju klinički palpabilnog čvora u štitnjači potrebno je odrediti serumsku razinu TSH i učiniti ultrazvučni pregled, a ukoliko su vrijednosti TSH u serumu snižene, dodatno i scintigrafiju štitnjače (15, 16).

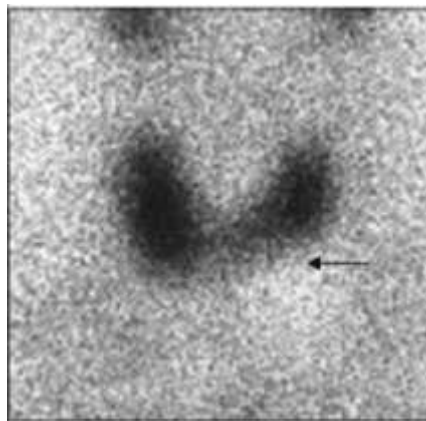
Scintigrafija štitnjače je slikovna dijagnostička metoda koja omogućuje prikaz funkcionalnog tkiva štitnjače. Pomoću  $^{99m}\text{Tc}$ -pertehnetata prikazuje se mehanizam akumulacije, a pomoću radioizotopa joda-131 ( $\text{I}^{131}$ ) mehanizam akumulacije i organifikacije joda čime se dobivaju se podaci o morfologiji i funkciji tkiva štitnjače i čvorovima unutar nje (16).

Nodozne promjene štitnjače koje nakupljaju radiofarmak nazivaju se “vrući” čvorovi, uz vrlo nisku incidenciju karcinoma-manje od 5%, dok scintigrafski “hladni” čvorovi ne nakupljaju radiofarmak i imaju veću incidenciju maligniteta, 10-15 % (17).

Ultrazvučne osobine koje mogu upućivati na malignitet su hipoehogenost, nepravilni rubovi, mikrokalcifikati, anteroposteriorni promjer veći od transverzalnog te pojačana prokrvljenost unutar čvora vidljiva na “color doppler”-u (15).

Daljnja dijagnostička obrada u slučaju ehografski suspektih čvorova unutar štitnjače te onih koji su veći od 1 cm, uključuje citološku punkciju pod kontrolom ultrazvuka (*fine needle aspiration biopsy*, FNAB), a obzirom na sklonost limfogenoj diseminaciji potrebno je učiniti i FNAB ehografski suspektih limfnih čvorova na vratu (6).

U odluci o FNAB potrebno je uzeti u obzir izloženost ionizacijskom zračenju, obiteljsku anamnezu karcinoma štitnjače te određene sindrome povezane s većom učestalošću karcinoma štitnjače: Gardnerov sindrom, multipla endokrina neoplazija, obiteljska adenomatozna polipoza (6, 17). U dijagnostičkoj obradi proširene bolesti koriste se radiološke metode kao kompjuterizirana tomografija, isključujući upotrebu jodnog kontrastnog sredstva ukoliko je u planu provođenje ablacijsko/terapijskog postupka s  $I^{131}$ , ili magnetska rezonanca vrata i medijastinuma (6, 17).



**Slika 5.** Scintigrafski prikaz "hladnog čvora"

Preuzeto s <http://www.wjnm.org>

### **1.5. Liječenje novotvorina štitne žlijezde**

Primarno liječenje bolesnika s karcinomom štitnjače kirurški je zahvat (potpuna ili djelomična tireoidektomija), pri čemu se uklanja tumor i najveći dio tkiva štitnjače, čuvajući pri tome paratireoidne žlijezde i povratne živce (17). Totalna tireoidektomija učestaliji je pristup zbog sklonosti papilarnog karcinoma intraglandularnoj diseminaciji (5, 17).

U slučaju presadnica u regionalne limfne čvorove potrebno je u istom aktu dodatno učiniti neku od disekcija vrata. Nakon kirurškog zahvata slijedi radiojodna ablacija ostatnog tkiva štitnjače i terapija mogućih presadnica (17).

$I^{131}$  produkt je fisije urana-235 ili ozračivanja termičkim neutronima  $^{130}\text{Te}$ . Vrijeme poluraspada je osam dana tijekom kojeg se emitira  $\gamma$  i  $\beta$  zračenje. Zahvaljujući  $\beta$ -raspadu  $I^{131}$  dolazi do uništenja ostatnog tkiva štitnjače, kao i tumorskih stanica dobro diferenciranih karcinoma štitnjače (17). Razlozi za primjenu ablacijske ili terapije doze  $I^{131}$  su: ozračivanje eventualno prisutnih mikrometastaza ili ostataka tkiva štitnjače koje bi kompetiralo metastazama u nakupljanju  $^{131}\text{I}$  i smanjilo osjetljivost tireoglobulina u serumu kao tumorskog biljega u praćenju bolesnika. Jedini izvor endogenog tireoglobulina je tkivo štitnjače, te u slučaju potpunog nedostatka tkiva štitnjače porast tireoglobulina može upućivati na povrat bolesti (5, 17, 18).

Ovakav terapijski postupak smanjuje broj recidiva i mortalitet, a većina bolesnika (gotovo 80% njih) smatra se izlječenim nakon uspješnog inicijalnog postupka (17).

Najtočnija i optimalna metoda je izračunavanje apsorbirane doze za ozračenje tumorskog tkiva od minimalno 80-120 Gy. Doza manja od 35 Gy daje minimalne rezultate uspjeha terapije, no zbog težine određivanja točne veličine lezije i procjene individualnog biološkog poluvijeka radiojoda, preferira se davanje definiranih, standardnih doza aktivnosti  $I^{131}$  (16).

Jednostavnost, uspjeh liječenja i odsutnost znatnijih komplikacija još uvijek daju prednost empirijskom pristupu koji je najstariji i najčešći način određivanja doze. Empirijske ablacijske doze variraju od 1.110 MBq (30 mCi) do 5550 MBq (150 mCi) (19).

Radiojodna ablacija uobičajeno se provodi 4-6 tjedana nakon totalne tireoidektomije, jer zahtjeva porast endogenog TSH  $> 30\text{mIU/L}$ . TSH raste za vrijeme hipotireoze ili paraenteralne primjene humanog rekombinantnog TSH (*Thyrogen*, *Genzyme*), čime se može izbjeći izlaganje bolesnika nedostatku hormona štitnjače. Povišen TSH (endogeno ili egzogeno) stimulira nakupljanje radioaktivnog joda u ostatnom tkivu štitnjače ili eventualnim metastatskim lezijama koje imaju sposobnost akumulacije  $I^{131}$ . Dva tjedna prije ablacijske ili terapijske primjene  $I^{131}$  preporuča se dijeta s niskim unosom joda ( $< 50\ \mu\text{g/dan}$ ) (17).

Postablacijski scintigram snima se 3-5 dana nakon dobivene ablacijsko-terapijske doze  $I^{131}$  u svrhu prikaza količine ostatnog tkiva i mogućih metastaza karcinoma štitnjače drugdje u tijelu. Ablacija se smatra uspješnom kad nema vidljivog nakupljanja radiofarmaka na kontrolnom dijagnostičkom scintigramu (17).

Nakon primarnog liječenja dobro diferenciranih karcinoma štitnjače bolesnici su doživotno na supstitucijskoj ili supresijskoj terapiji L-tiroksinom, sintetičkim hormonom štitnjače koji je nužan za daljnje normalno funkcioniranje organizma. L-tiroksin djeluje na hipofizu negativnom povratnom spregom i održava fiziološke vrijednosti TSH, a u slučaju supresijske doze snižava serumsku vrijednost TSH i mogućnost recidiva (17, 18).

U slučaju jod aktivnih metastaza, terapija izbora je primjena  $I^{131}$ . Najčešće sijelo udaljenih metastaza su pluća ili kosti, te zahtjevaju primjenu većih doza radioaktivnosti od 5.550 do 11.100 MBq (150 do 300 mCi). Kirurška resekcija je metoda izbora kod metastaza koje ne nakupljaju  $I^{131}$ , a ukoliko su neresektabilne, primjenjuje se vanjsko zračenje (16).

Povišene vrijednosti tireoglobulina ponekad su jedini pokazatelj postojanja metastaza i u tom slučaju prognoza je nepovoljnija (18).



**Tablica 1.** TNM karcinoma štitnjače (20)

| <b>Primarni tumor (pT) za papilarni, folikularni, slabo diferencirani, Hurthleovih stanica i anaplastični</b> |   |
|---|---|
| <b>Tx</b>   | Primarni tumor se ne može naći  |
| <b>T0</b>   | Nema dokaza o postojanju primarnog tumora   |
| <b>T1</b>   | Tumor $\leq 2$ cm u najvećem promjeru, ograničen na štitnjaču   |
| <b>T1a</b>  | <i>Tumor <math>\leq 1</math> cm u najvećem promjeru, ograničen na štitnjaču</i>   |
| <b>T1b</b>  | <i>Tumor <math>&gt; 1</math> cm ali <math>\leq 2</math> cm u najvećem promjeru, ograničen na štitnjaču</i>  |
| <b>T2</b>   | Tumor $> 2$ cm, ali $\leq 4$ cm u najvećem promjeru, ograničen na štitnjaču   |
| <b>T3</b>   | Tumor $> 4$ cm ograničen na štitnjaču ili sa širenjem izvan štitnjače u sternohioidni, sternotiroidni, tirohioidni ili omohioidni mišić                 |
| <b>T3a</b>  | <i>Tumor <math>&gt; 4</math> cm ograničen na štitnjaču</i>  |
| <b>T3b</b>  | <i>Tumor bilo koje veličine s lokalnim širenjem u infrahioidne mišiće</i>   |
| <b>T4</b>   | Uključuje lokalno širenje u glavne strukture vrata  |
| <b>T4a</b>  | <i>Tumor koji se širi izvan čahure štitnjače i prodire u subkutano masno tkivo, grkljan, dušnik, jednak, rekurentni živac</i>                           |
| <b>T4b</b>  | <i>Tumor koji se širi izvan čahure štitnjače i prodire u prevertebralnu fasciju ili zahvaća karotidnu arteriju ili medijastinalne krvne žile</i>        |
| <b>pN Regionalni limfni čvorovi</b>   |   |
| <b>Nx</b>   | Regionalni limfni čvorovi se ne mogu naći   |
| <b>N0</b>   | Nema metastaza u regionalnim limfnim čvorovima  |
| <b>N0a</b>  | <i>Jedan ili više citološki ili histološki potvrđenih benignih limfnih čvorova</i>  |
| <b>N0b</b>  | <i>Nema radiološkog ili kliničkog dokaza lokoregionalne metastaze limfnih čvorova</i>   |
| <b>N1</b>   | Metastaze u regionalnim limfnim čvorovima   |
| <b>N1a</b>  | <i>Metastaze do nivoa VI ili VII (pretrahealni, paratrahealni, prelaringealni) limfnih čvorova; unilateralno ili bilateralno</i>                        |
| <b>N1b</b>  | <i>Metastaze u unilateralne, bilateralne ili kontralateralne limfne čvorove vrata (razine I, II, III, IV ili V) ili retrofaringealne limfne čvorove</i> |
| <b>M Udaljene metastaze</b>   |   |
| <b>M0</b>   | Nema udaljenih metastaza  |
| <b>M1</b>   | Udaljene metastaze  |

**Tablica 2.** Prognostički stadiji dobro diferenciranog karcinoma štitnjače (21)

| <b>Dijagnoza karcinoma &lt; 55 godina</b> |             |             |    |
|---|-------------|-------------|----|
| <b>Stadij I:</b>                          | bilo koji T | bilo koji N | M0 |
| <b>Stadij II:</b>                         | bilo koji T | bilo koji N | M1 |
| <b>Dijagnoza karcinoma ≥ 55 godina</b>    |             |             |    |
| <b>Stadij I:</b>                          | T1          | N0/Nx       | M0 |
|   | T2          | N0/Nx       | M0 |
| <b>Stadij II:</b>                         | T1          | N1          | M0 |
|   | T2          | T1          | M0 |
| <b>Stadij III:</b>                        | T3a/T3b     | bilo koji N | M0 |
|   | T4a         | bilo koji N | M0 |
| <b>Stadij IVa:</b>                        | T4b         | bilo koji N | M0 |
| <b>Stadij IVb:</b>                        | bilo koji T | bilo koji N | M1 |

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Cilj istraživanja je odrediti:

1. koliki je medijan ukupne doze i broj ponavljanja ablacijsko-terapijskih postupaka s  $I^{131}$  dostatan za izlječenje bolesnika oboljelih od dobro diferenciranih karcinoma štitnjače
2. koliki je medijan vremena potreban za izlječenje
3. odrediti karakteristike bolesnika s dobro diferenciranim karcinomima štitnjače; kako spol ili dob utječu na ishod i trajanje izlječenja
4. odrediti utjecaj stadija bolesti na izlječenje
5. ima li povezanosti nalaza prvobitnog postablacijskog scintigrama s ishodom liječenja

### **3. MATERIJALI I METODE**

Za potrebe pisanja ovog retrospektivnog istraživanja korišteni su podaci iz arhive Kliničkog zavoda za nuklearnu medicinu, KBC Split, u periodu od 2014.–2016. godine.

Prikupljeni su podaci pacijenata koji su liječeni na Kliničkom zavodu za nuklearnu medicinu KBC-a Split zbog dobro diferenciranog karcinoma štitnjače. U tom vremenskom razdoblju ukupno ih je bilo 82.

Kriteriji uključenja u istraživanje:

1. učinjena tireoidektomija u periodu od 1. siječnja 2014. do 1. siječnja 2017. godine.
2. dob bolesnika  $> 18$  g.
3. dobro diferencirani karcinom štitnjače koji po TNM klasifikaciji zahtjeva primjenu više ablacijsko-terapijske doze  $I^{131}$  ( $>100$  mCi)
4. potpunost podataka u arhivi: potpuni demografski podaci, povijest ablacijsko-terapijskih doza  $I^{131}$ , postterapijski/postablacijski scintigrami, dijagnostički scintigrami tijekom kontrolne hospitalizacije, vrijednosti tireoglobulina i tireoglobulinskih antitijela

Kriteriji isključenja:

1. nedostatak potpunog ambulantnog ili hospitalnog praćenja bolesnika, osim u slučaju izlječenja
2. prisutnost slabije diferenciranog/dediferenciranog ili medularnog karcinoma štitnjače
3. provođenje kemoterapije ili druge vrste onkološkog liječenja zbog agresivnijeg tijeka bolesti

U skladu s gore navedenim kriterijima iz istraživanja je isključeno ukupno 20 bolesnika.

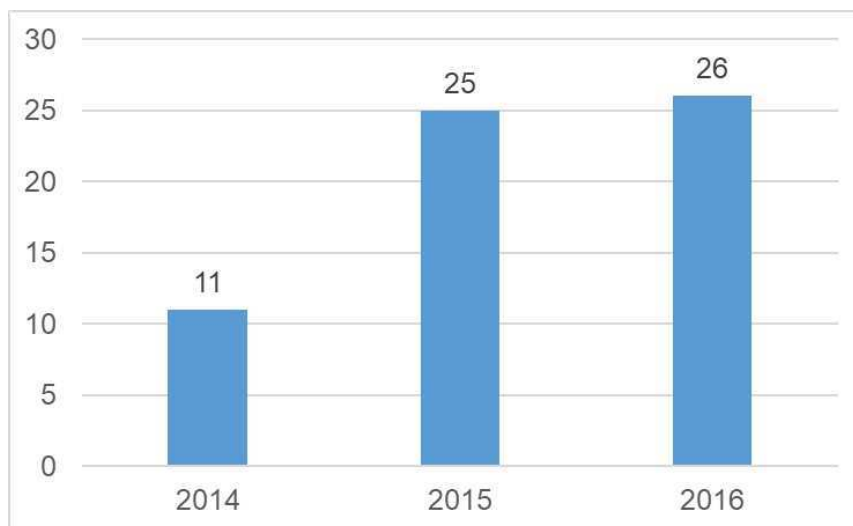
Statistička analiza je provedena MedCalc 14.8.1 alatom (MedCalc Software, Mariakerke, Belgija) iz tablice programa Microsoft Office Excel 2016 MSO (Microsoft Corporation). Kvantitativni podaci opisani su medijanom i rasponom, dok su kategorijske varijable izražene apsolutnim brojevima i postocima. Razlike kvantitativnih varijabli su testirane Mann-Whitney U-testom, a razlike kategorijskih varijabli  $\chi^2$  testom.

Rezultati statističkih testova protumačeni su na nivou značajnosti od 95% ( $p < 0,05$ ).

#### **4. REZULTATI**

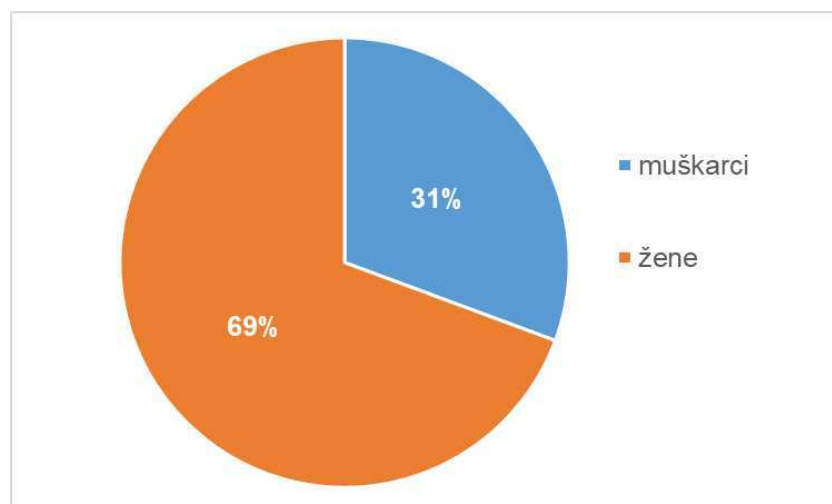
U retrospektivnom istraživanju, provedenom nad bolesnicima liječenim na Kliničkom zavodu za nuklearnu medicinu KBC Split u razdoblju od 2014. do 2016. godine, sudjelovalo je 62 ispitanika nakon što su uzeti u obzir gore navedeni kriteriji isključivanja.

Najmanje bolesnika u istraživanju, njih 11, započelo je liječenje 2014. godine, dok je njihov broj 2015. i 2016. godine porastao više od dvostruko-25 odnosno 26 ispitanika.



**Slika 6.** Početak liječenja ispitanika

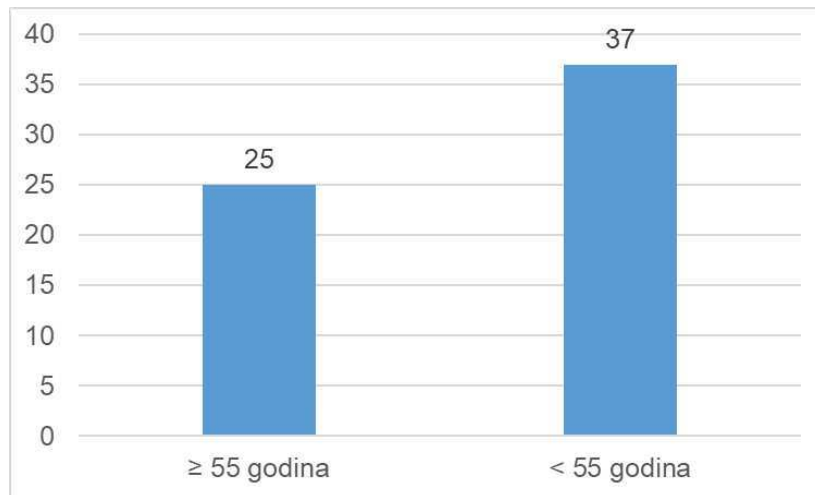
Ispitanike sačinjavaju 43 (69%) žene i 19 (31%) muškaraca (Slika 7).



**Slika 7.** Raspodjela ispitanika po spolu

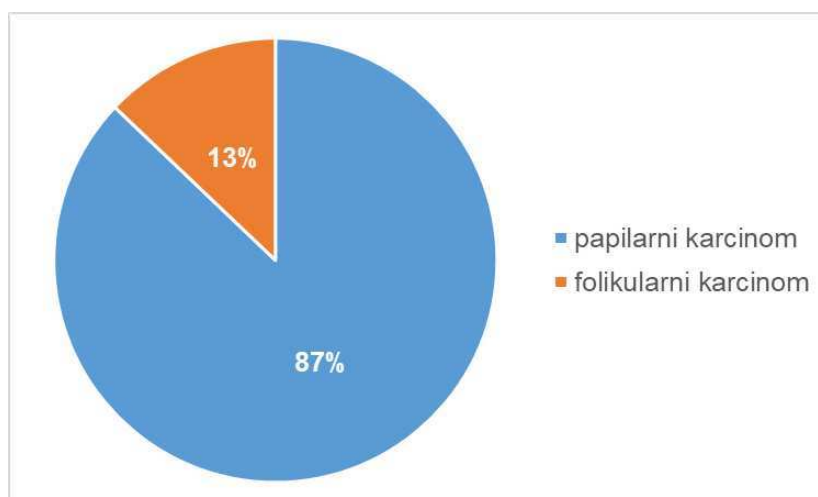


Medijan životne dobi iznosi 45,5 (18 – 80) godina. Između muškaraca i žena nema statistički značajne razlike ( $p = 0,3798$ ) u dobi. Prema najnovijim smjernicama prognostičkih stadija (Tablica 2), životna dob mlađa od 55 godina pri početku liječenja je pozitivni prognostički čimbenik. Većina ispitanika, njih 60%, bila je mlađa od granične dobne vrijednosti (Slika 8), s nešto većim udjelom žena od 61%.



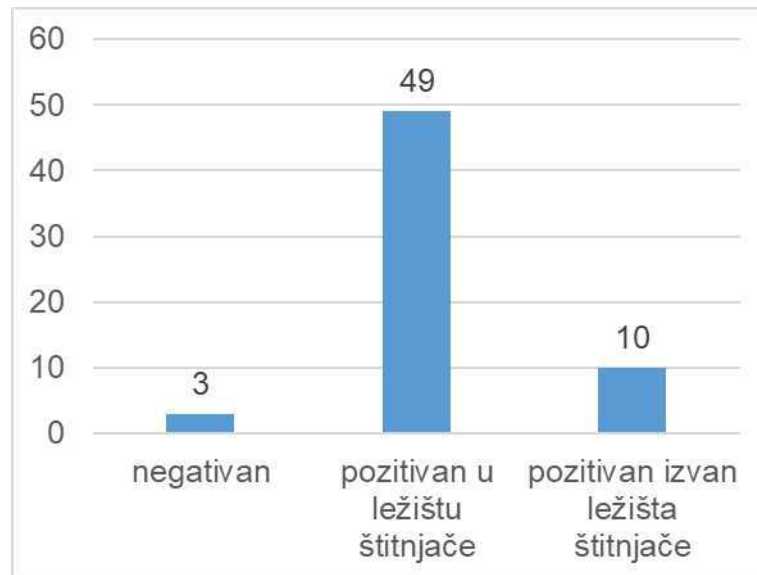
**Slika 8.** Ispitanici raspoređeni po graničnoj dobi od 55 godina

Papilarni karcinom je učestaliji karcinom s udjelom od 87% (Slika 9). Statističkom obradom ustanovljeno je kako nema statistički značajne razlike ( $p = 0,9683$ ) u muškaraca i žena prema tipu dobro diferenciranog karcinoma štitnjače.



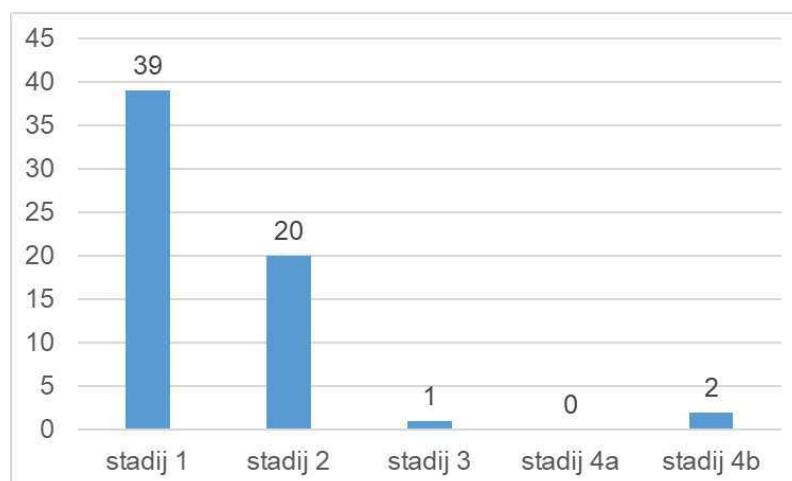
**Slika 9.** Patohistološki podtipovi u ispitanika

Svakom ispitaniku je nakon prve radiojodne ablacije napravljen postablacijsko/terapijski scintigram kako bi se mogao bolje odrediti TNM. Nakupljanje radioaktivnog joda bilo je najčešće, 79%, prisutno samo u ležištu štitnjače. Metastaze su pronađene u 16% ispitanika, 5% je imalo negativan nalaz neposredno nakon prve terapije (Slika 10).



**Slika 10.** Nalaz prvog dijagnostičkog scintigrama

Koristeći podatke o dobi i TNM klasifikaciji, ispitanici su razvrstani u četiri stadija prema tablici 2 (Slika 11.). Najviše ih, prema pretpostavci praćenja trenda, spada u prvu prognostičku skupinu (n = 39, 63%). Udio od 32% ispitanika pripada drugom stadiju, dok stadij 3 i 4b zajedno čine svega 5%. Stadij 4a nije ustanovljen niti u jednog ispitanika ove studije.



**Slika 11.** Podjela po stadijima

Izlječenje je definirano kao uspješno u slučaju negativnog posljednjeg postablacijskog scintigrama i negativnog kretanja tireoglobulina zbog “jod rezistentnih” metastaza. Negativno kretanje tireoglobulina je opisano kao: vrijednost tireoglobulina manja od 0,2 µg/L, smanjenje ili približno podjednaka razina tijekom zadnje dvije kontrole. Povećane vrijednosti tireoglobulinskih antitijela mogu dati lažno negativan nalaz tireoglobulina, što se nije dogodilo niti kod jednog slučaja unutar studije.

Oba kriterija za izlječenje nije zadovoljilo 15 ispitanika, od kojih je šest imalo uredan nalaz dijagnostičkog scintigrama (Slika 12.).



**Slika 12.** Nalaz posljednjeg dijagnostičkog scintigrama u skupini neizlječenih

U Tablici 3, prikazano je ukupno izlječenje koje iznosi 76%, bez statistički značajne razlike između muškaraca i žena ( $p = 0,9504$ ). U grupi mlađih od 55 godina se također ne nalazi značajna razlika u odnosu na starije za ukupno izlječenje ( $p = 0,3802$ ). Ishod liječenja u usporedbi papilarnog i folikularnog karcinoma nije statistički značajan ( $p = 0,7001$ ). Izlječenje je bilo povezano sa stadijem bolesti ( $p = 0,0167$ ) te je povezanost bila još i veća usporedbom stadija kao negativnog prognostičkog niza ( $p = 0,0073$ ). Zanimljivo, proširenost bolesti na početku liječenja nije signifikantno ukazivala na konačan ishod ( $p = 0,3010$ ).

**Tablica 3.** Ishod liječenja

| Konačni ishod liječenja<br><i>n (%)</i>                                    |                            | neizliječeni<br>15 (24) | izliječeni<br>47 (76) | <i>p</i>                          |
|--|----------------------------|-------------------------|-----------------------|-----------------------------------|
| Spol, <i>n (%)</i>   | muškarci                   | 5 (33)                  | 14 (30)               | 0,9504*                           |
|  | žene                       | 10 (67)                 | 33 (70)               |                                   |
| Dobna skupina (godine),<br><i>n (%)</i>                                    | < 55                       | 7 (47)                  | 30 (64)               | 0,3802*                           |
|  | ≥ 55                       | 8 (53)                  | 17 (36)               |                                   |
| Histološki podtip, <i>n (%)</i>  | papilarni                  | 13 (87)                 | 41 (87)               | 0,7001*                           |
|  | folikularni                | 2 (13)                  | 6 (13)                |                                   |
| Stadij prema dobi i TNM,<br><i>n (%)</i>                                   | stadij 1                   | 7 (47)                  | 32 (68)               | <b>0,0167*</b><br><b>0,0073**</b> |
|  | stadij 2                   | 5 (33)                  | 15 (31)               |                                   |
|  | stadij 3                   | 1 (7)                   | 0 (0)                 |                                   |
|  | stadij 4b                  | 2 (13)                  | 0 (0)                 |                                   |
| Rezultat prvog<br>postablacijskog scintigrama,<br><i>nakupljanje n (%)</i> | negativan                  | 0 (0)                   | 3 (6)                 | 0,3010*<br>0,1232**               |
|  | ležište štitnjače          | 11 (73)                 | 38 (81)               |                                   |
|  | izvan ležišta<br>štitnjače | 4 (27)                  | 6 (13)                |                                   |

\* $\chi^2$  test; \*\* $\chi^2$  test za niz

Jedna ablacijsko-terapijska doza iznosa 107,3 mCi u većini slučajeva bila je dovoljna za izlječenje. Najviše se ispitanika izliječilo u vremenu između prve i druge godine trajanja liječenja (Tablica 4).

**Tablica 4.** Klinički podaci izlječenja

|  |                      |
|--|----------------------|
| Broj ablacija ( <i>n</i> ), <i>medijan (raspon)</i>  | 1 (1 – 2)            |
| Ukupna doza (mCi), <i>medijan (raspon)</i>           | 107,3 (98,1 – 235,7) |
| Trajanje liječenja (godine), <i>medijan (raspon)</i> | 1 (0 – 3)            |

Vidljivo u Tablici 5, u grupi izliječenih nema statistički značajne razlike u trajanju liječenja između muškaraca i žena ( $p = 0,8061$ ), kao ni kod mlađih od 55 godina u odnosu na starije ( $p = 0,5080$ ).

**Tablica 5.** Trajanje izlječenja

|                                 |          | <b>Trajanje izlječenja (godine)</b> |           | <i>p</i> |
|---------------------------------|----------|-------------------------------------|-----------|----------|
|                                 |          | <i>medijan (raspon)</i>             |           |          |
| Spol, <i>n</i>                  | muškarci | <i>ukupan broj</i><br>14            | 1 (1 - 3) | 0,8061*  |
|                                 | žene     | 33                                  | 1 (0-3)   |          |
| Dobna skupina,<br><i>godine</i> | < 55     | 30                                  | 1 (0-3)   | 0,5080*  |
|                                 | ≥ 55     | 17                                  | 1 (0-3)   |          |

\*Mann-Whitney U test



Karcinom štitnjače obuhvaća mali postotak malignih bolesti, ali je najčešći maligni tumor endokrinog sustava (22). Uz kirurško liječenje, ablacija i terapija radioaktivnim jodom najbolji je način liječenja već dugi niz desetljeća (23). Dijagnostički scintigram učinjen pomoću male doze  $I^{131}$  najbolji je način otkrivanja proširenosti bolesti. Ali ukoliko se provede prije primjene većih doza  $I^{131}$ , može utjecati na smanjenu akumulaciju ablacijsko/terapijske doze radiojoda zbog pojave ošamućenja stanica (“stunning” efekt) te se ne preporuča u današnje vrijeme (24, 25). Ukoliko se provodi, potrebno je primjeniti što nižu aktivnost  $I^{131}$  ili teže dostupan izotop joda  $I^{123}$  koji ima samo  $\gamma$  frakciju zračenja i ne dovodi do ošamućenja stanica (26).

Rezultati istraživanja koje smo proveli među bolesnicima liječenim zbog dobro diferenciranog karcinoma štitnjače na Kliničkom zavodu za nuklearnu medicinu KBC Split u razdoblju od 2014. do 2016. godine pokazuje nekoliko rezultata među kojima je prikazana statistički značajna povezanost izlječenja s postavljenim stadijem pri početku liječenja.

Od 62 ispitanika 69% su žene, što je manji udjel među oboljelima u odnosu 78% od rezultata Fernández-Vañes L i sur. u svojoj retrospektivnoj studiji provedenom na 55 pacijenata oboljelih od dobro diferenciranih karcinoma štitnjače. Prevalencija papilarnog histološkog podtipa od 84% odgovara rezultatima našeg istraživanja od 87% (27).

Medijan starosti od 45,5 godina naše studije podudara se s medijanom od 46 godina koje opisuju Szujó S i sur, no njihova studija ima veću zastupljenost folikularnog karcinoma-21% u odnosu na 13% među našim ispitanicima (28).

Kako je prikazano u Tablici 2, dob mlađa od 55 godina je pozitivan prognostički kriterij, no analizirajući podatke u našoj studiji nismo dobili rezultat koji smo očekivali prema navedenoj referenci. U skladu s našim rezultatima Ylli D i sur. objavili su sličnu opservaciju u svojoj metaanalizi te zaključno navode kako ne bi trebala biti oštra dobna granica, već opisana razlika u ishodu bolesti može biti povezana s postupnim otežavanjem liječenja porastom dobi (29).

Statistički značajna razlika među stadijima bolesti također je opisana i kod van Velsen EFS i sur (30). Prema njihovoj studiji najnoviji način određivanja stadija i prognoze bolji je u odnosu na prethodni, te eliminira povezanost histološkog podtipa s preživljenjem. Podaci ove

studije potvrđuju rezultate našeg ispitivanja kako nema statistički značajne povezanost između papilarnog i folikularnog karcinoma s ishodom liječenja.

Prosječna doza dostatna za izlječenje u našoj studiji je gotovo tri puta veća nego ona koju opisuju Alan Selcuk N i sur (31). Rezultati njihovog istraživanja ukazuju da je prosječna doza dovoljna za ablaciju oko 35 mCi  $I^{131}$ , što je 68% manja doza nego opisane vrijednosti naše studije.

Caglar M i sur. dobili su potpuno iste rezultate izlječenja u iznosu od 76% nakon primjene jedne ablacijske doze  $I^{131}$ , sukladno našoj studiji (32).

Zastupljenost stadija 1 i 2, Shteinshnaider M i sur. pronašli su u 97,5 % svojih sudionika istraživanja postavljajući ih prema najnovijem TNM / AJCC smjernicama (33). Svrstavajući ispitanike našeg istraživanja u iste prema Tablici 1 i 2 TNM / AJCC, dobili smo rezultat od 95% koji se slaže s njihovim. Kim TH i sur. također primjećuju velik "downstaging" unutar stadija 3, ali ukupni zbroj udjela stadija 1 i 2 od 81% odstupa rezultatski onim podacima dobivenim u našoj studiji (34).

Analizirajući podatke među našim ispitanicima, nismo dobili statistički značajnu razliku u izlječenju ovisno o spolu (Tablica 3). S našim rezultatima donekle se slažu Yan HX i sur. opservirajući rezultate liječenja bez uzimanja starosti kao kriterija. Ali uzimanjem dobi kao filtrirajuću varijablu, pokazali su kako žene mlađe od 55 godina imaju bolje rezultate izlječenja od muškaraca i pripisuju tome utjecaj estrogena u fertilnoj dobi (35).

Ovo istraživanje trebalo bi poslužiti preliminarno zbog primijećenih razlika prema drugim autorima. Razlike između ovog istraživanja i drugih najviše se mogu pripisati veličinama studija. Mali broj pacijenata i visoki udio isključenja iz studije-25%, smanjuje njezinu snagu. Trebalo bi prikupiti još bolesnika kako bi se broj muškaraca, različitih stadija i dobnih skupina povećao i time smanjila mogućnost statističke pogreške.





Zaključci ove studije su:

1. medijan ukupne doze od 107,3 mCi i jedna ablacijsko-terapijska doza  $I^{131}$  dostatna je za izlječenje bolesnika oboljelih od dobro diferenciranih karcinoma štitnjače
2. najveći se broj bolesnika izliječi između prve i druge godine liječenja
3. nema statistički značajne razlike između muškaraca i žena u odnosu na izlječenje i trajanje izlječenja, nema razlike u dobnim skupinama mlađih i starijih od 55 godina u odnosu izlječenja i trajanja liječenja
4. svrstavanje bolesnika prema Tablici 2 pokazuje kako niži stadiji imaju statistički značajnu povezanost s boljim ishodom liječenja
5. nema statistički značajne povezanosti proširenosti bolesti na prvom postablacijsko/terapijskom scintigramu s konačnim ishodom liječenja



1. Krmpotić-Nemanić J, Marušić A. Anatomija čovjeka. 2.izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2007. str. 392-3.
2. Bumber Ž, Katić V, Nikšić-Ivančić M, Pegan B, Petric V, Šprem N. Otorinolaringologija. Zagreb: Naklada Ljevak; 2004. str. 232-45.
3. Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija – udžbenik. 12.izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2012. str. 907-18.
4. Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M. Patologija. 4.izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. str. 660-82.
5. Solter M. Bolesti štitnjače – klinička tireoidologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2007. str. 1-203.
6. Vrdoljak E, Šamija M, Kusić Z, Petković M, Gugić D, Krajina Z. Klinička onkologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2013. str. 152-6.
7. Carling T, Udelsman R. Thyroid cancer. *Annu Rev Med.* 2014;65:125-37.
8. Hozo I i suradnici. Internistička propedeutika. Split: Hrvatsko gastroenterološko društvo – ogranak Split; 2013. str. 101-2.
9. Davies L, Morris LG, Haymart M, Chen AY, Goldenberg D, Morris J, i sur. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology disease state clinical review: the increasing incidence of thyroid cancer. *Endocr Pract.* 2015;21:686-96.
10. Nosé V. Familial thyroid cancer: a review. *Mod Pathol.* 2011;24 Suppl2:S19-33.
11. Mirian C, Grønhøj C, Jensen DH, Jakobsen KK, Karnov K, Jensen JS, i sur. Trends in thyroid cancer: Retrospective analysis of incidence and survival in Denmark 1980-2014. *Cancer Epidemiol.* 2018;55:81-7.
12. Davies L, Welch HG. Current thyroid cancer trends in the United States. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;140:317-22.
13. Dralle H, Machens A, Basa J, Fatourechi V, Franceschi S, Hay ID, i sur. Follicular cell-derived thyroid cancer. *Nat Rev Dis Primers.* Dec 10;1:15077.
14. Hong YW, Lin JD, Yu MC, Hsu CC, Lin YS. Outcomes and prognostic factors in thyroid cancer patients with cranial metastases: A retrospective cohort study of 4,683 patients. *Int J Surg.* 2018;55:182-7.
15. Kusić Z, Jukić T, Franceschi M, Dabelić N, Roncević S, Lukinac L, i sur. Croatian Thyroid Society guidelines for rational detection of thyroid dysfunction. *Lijec Vjesn.* 2009;131:328-38.

16. Kusić Z, Jukić T, Dabelić N, Franceschi M; Hrvatsko društvo za stitnjacu. Croatian Thyroid Society guidelines for the management of patients with differentiated thyroid cancer. *Lijec Vjesn.* 2008;130:213-27.
17. Dodig D, Kusić Z, urednici. *Klinička nuklearna medicina.* 2.izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2012. str. 72-109.
18. Park S, Jeon M, Oh HS, Lee YM, Sung TY, Han M, i sur. Changes in Serum Thyroglobulin Levels after Lobectomy in Patients with Low-Risk Papillary Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2018 May 30. doi: 10.1089/thy.2018.0046.
19. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, i sur. 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;26:1-133.
20. Tuttle M, Haugen B, Perrier D. Updated American Joint Committee on Cancer/tumor-node-metastasis staging system for differentiated and anaplastic thyroid cancer (eighth edition): what changed and why? *Thyroid.* 2017;27:751–6.
21. Amin MB, Edge SB, Greene F, Byrd D, Brookland RK, Washington MK, i sur. *AJCC Cancer Staging Manual.* 8th ed. New York, NY: Springer International Publishing; 2017.
22. Zilioli V, Peli A, Panarotto MB, Magri G, Alkraisheh A, Wiefels C, i sur. Differentiated thyroid carcinoma: Incremental diagnostic value of (131)I SPECT/CT over planar whole body scan after radioiodine therapy. *Endocrine.* 2017;56:551-9.
23. Kochovska MZ, Jokic VS, Majstorov V, Dugonjic S. Estimated Dose to Family Members of Patients Treated with Radioiodine. *Radiat Prot Dosimetry.* 2017;174:250-4.
24. Long B, Yang M, Yang Z, Yi H, Li L. Assessment of radioiodine therapy efficacy for treatment of differentiated thyroid cancer patients with pulmonary metastasis undetected by chest computed tomography. *Oncol Lett.* 2016;11:965-8.
25. Medvedec M. Thyroid stunning in vivo and in vitro. *Nucl Med Commun* 2005;26:731-5.

26. Lees W, Mansberg R, Roberts J, Towson J, Chua E, Turtle J. The clinical effects of thyroid stunning after diagnostic whole body scanning with 185 MBq <sup>131</sup>I. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:475-6.
27. Fernández-Vañes L, Llorente JL, García-Cabo P, Menéndez M, Pedregal D, Rodrigo JP, i sur. Management of differentiated thyroid carcinomas. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2018 Jun 4. pii: S0001-6519(18)30081-5.
28. Szujó S, Bajnok L, Bódis B, Nemes O, Rucz K, Mezősi E. Recovery rate in differentiated thyroid cancer. Experiences of one of the Hungarian clinical centers. *Orv Hetil.* 2018;159:878-84.
29. Ylli D, Burman KD, Van Nostrand D, Wartofsky L. Eliminating the Age Cutoff in Staging of Differentiated Thyroid Cancer: The Safest Road? *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103:1813-7.
30. van Velsen EFS, Stegenga M, van Kemenade FJ, Kam B, van Ginhoven TM, Visser WE, i sur. Comparing the Prognostic Value of the Eighth Edition of the AJCC/TNM Staging System between Papillary and Follicular Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2018 May 31. doi: 10.1089/thy.2018.0066.
31. Alan Selcuk N, Toklu T, Beykan S, Karaaslan SI. Evaluation of the dosimetry approaches in ablation treatment of thyroid cancer. *J Appl Clin Med Phys.* 2018 Jun 1. doi: 10.1002/acm2.12350.
32. Caglar M, Bozkurt FM, Akca CK, Vargol SE, Bayraktar M, Ugur O, i sur. Comparison of 800 and 3700 MBq iodine-131 for the postoperative ablation of thyroid remnant in patients with low-risk differentiated thyroid cancer. *Nucl Med Commun.* 2012;33:268-74.
33. Shteinshnaider M, Muallem Kalmovich L, Koren S, Or K, Cantrell D, Benbassat C. Reassessment of Differentiated Thyroid Cancer Patients Using the Eighth TNM/AJCC Classification System: A Comparative Study. *Thyroid.* 2018;28:201-9.
34. Kim TH, Kim YN, Kim HI, Park SY, Choe JH, Kim JH, i sur. Prognostic value of the eighth edition AJCC TNM classification for differentiated thyroid carcinoma. *Oral Oncol.* 2017;71:81-6.
35. Yan HX, Pang P, Wang FL, Tian W, Luo YK, Huang W, i sur. Dynamic profile of differentiated thyroid cancer in male and female patients with thyroidectomy during 2000-2013 in China: a retrospective study. *Sci Rep.* 2017 Nov 20;7(1):15832.



**Cilj istraživanja:** Cilj ove retrospektivne studije je odrediti demografske i kliničke karakteristike kod bolesnika liječenih radioaktivnim  $I^{131}$  zbog dobro diferenciranih karcinoma štitnjače, njihovu povezanost s ishodom i trajanjem liječenja, te optimalnu dozu i broj terapija.

**Materijali i metode:** Arhivski podaci od 82 bolesnika liječenih na Kliničkom zavodu nuklearne medicine KBC Split u periodu od 2014. do 2016. godine. Kriteriji uključivanja su: tireoidektomija u periodu od 1. siječnja 2014. do 1. siječnja 2017. godine, dob bolesnika iznad 18 godina, dobro diferencirani karcinomi štitnjače koji po TNM klasifikaciji zahtjevaju primjenu više ablacijsko-terapijske doze  $I^{131}$  ( $> 100$  mCi), te potpuni demografski, terapijsko-ablacijski, scintigrafski i krvni nalazi tireoglobulina s tireoglobulinskim antitijelima u arhivi. Dobiven uzorak od 62 pacijenta obrađen je programom Microsoft Excel i MedCalc.

**Rezultati:** Ukupno izlječenje iznosi 76%. Ispitanike su činile 43 (69%) žene i 19 (31%) muškaraca, bez statističke povezanosti s ishodom ( $p = 0,9504$ ) i trajanjem izlječenja ( $p = 0,8061$ ). Medijan dobi iznosi 46.5 godina, ne razlikuje se među spolovima ( $p = 0,3798$ ). Većina, 60% ispitanika, mlađe je od 55 godina, bez značajnog utjecaja na ishod ( $p = 0,3802$ ) ili trajanje izlječenja ( $p = 0,5080$ ). Papilarni karcinom čini 87% dijagnosticiranih karcinoma bez razlike u ishodu ( $p = 0,7001$ ) u odnosu na folikularni karcinom. Udaljene metastaze nađene su u 16% bolesnika pri prvoj dijagnozi. Nisu imale utjecaj na ishod bolesti ( $p = 0,3010$ ) u odnosu na karcinome lokalizirane u ležištu štitnjače. Većina, 95% ispitanika, pripada stadiju 1 i 2, koji se statistički razlikuju ( $p = 0,0167$ ) ishodom u odnosu na stadij 3 i 4. Jedna ablacijsko-terapijska doza iznosa 107,3 mCi u većini slučajeva bila je dovoljna za izlječenje. Najviše se ispitanika izliječilo u vremenu između prve i druge godine trajanja liječenja.

**Zaključak:** Nema statistički značajne razlike između muškaraca i žena u odnosu izlječenja ili trajanja izlječenja, nema statistički značajne razlike u dobnim skupinama mlađih i starijih od 55 godina u odnosu izlječenja ili trajanja izlječenja. Postavljanje dijagnoze u nižim stadijima ima statistički značajne povezanosti s boljim ishodom liječenja. Nema statistički značajne razlike rezultata proširenosti bolesti s prvog postablacijsko/terapijskog scintigrama  $I^{131}$  s konačnim ishodom liječenja.





**Purpose:** The purpose of this retrospective study is to determine the demographic and clinical characteristics of patients treated with radioactive I<sup>131</sup> from well-differentiated thyroid carcinoma, their association with the outcome and duration of treatment, and the optimal dose and number of therapies.

**Methods:** Archived data from 82 patients treated at the Clinical institute of nuclear medicine KBC Split in the period 2014-2016. The inclusion criteria are: thyroidectomy in the period from January 1, 2014 to January 1, 2017, age of patients over 18 years, well-differentiated thyroid carcinoma requiring the use of higher dose of I<sup>131</sup> (> 100 mCi) according to the TNM classification and complete medical records for demographic results, I<sup>131</sup> ablations, scintigraphic tests and blood findings of thyroglobulin with thyroglobulin antibodies in the archive. A sample of 62 patients was processed with Microsoft Excel and MedCalc.

**Results:** Total cure is 76%. The respondents were 43 (69%) women and 19 (31%) men, without statistically related to the outcome ( $p = 0.9504$ ) and duration of healing ( $p = 0.8061$ ). The median age is 46.5 years, it does not differ among the sexes ( $p = 0.3798$ ). Most, 60%, participants are under 55 years of age without significant effect on outcome ( $p = 0.3802$ ) or duration of healing ( $p = 0.5080$ ). Papillary carcinoma accounts for 87% of diagnosed carcinoma without affecting the outcome ( $p = 0.7001$ ) compared to follicular carcinoma. Distant metastases were found in 16% of patients at the first diagnosis. They did not have an effect on outcome ( $p = 0.3010$ ) in relation to carcinoma localized in the thyroid site. Most, 95%, the participants belong to stages 1 and 2, which differ statistically ( $p = 0,0167$ ) outcomes in relation to stages 3 and 4. One of the therapeutic-ablation doses in most cases was sufficient for healing, and it was 107.3 mCi. The majority of subjects were cured between first and second year of treatment.

**Conclusion:** There is no statistical significance between men and women in terms of healing or duration of healing, there is no difference in age groups younger and older than 55 years in terms of healing or duration of healing. Placement of diagnosis in lower stages has a connection with a better outcome of treatment. There is no statistically significant difference in disease spread from the first postablation I<sup>131</sup> scintigraph for the final outcome of treatment.



## OPĆI PODACI

---

**Ime i prezime:** Ivan Rajčić

**Datum rođenja:** 2. siječnja 1994.

**Mjesto rođenja:** Split

**Državljanstvo:** hrvatsko

**Adresa stanovanja:** Bleiburška 4, Podstrana, Hrvatska

**E-mail:** ivaaan.rajcic2@gmail.com

## ŠKOLOVANJE

---

2000.- 2008.- Osnovna škola Strožanac-Podstrana, Podstrana

2008.- 2012.- III gimnazija, Split

2012.- 2018.- Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, studijski program Medicina

## ZNANJA I VJEŠTINE

---

Vozač automobila B kategorije

Voditelj brodice B kategorije

Aktivno se služim engleskim jezikom