

# Neopravdanost ponavljanja određivanja koncentracija stimulirajućeg serumskog tireoglobulina u niskorizičnih bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače nakon urednih nalaza prve "velike kontrole"

---

**Vučko, Paula**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2019**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:152:237083>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-10-06**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**  
**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**  
**PREDDIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINSKO**  
**LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA**

**Paula Vučko**

**NEOPRAVDANOST PONAVLJANJA**  
**ODREĐIVANJA KONCENTRACIJA**  
**STIMULIRAJUĆEG SERUMSKOG**  
**TIREOGLOBULINA U NISKO-RIZIČNIH**  
**BOLESNIKA S DIFERENCIRANIM**  
**KARCINOMOM ŠTITNJAČE NAKON**  
**UREDNIH NALAZA PRVE "VELIKE**  
**KONTROLE"**

**Završni rad**

**Osijek, 2019.**



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**  
**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**  
**PREDDIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINSKO**  
**LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA**

**Paula Vučko**

**NEOPRAVDANOST PONAVLJANJA  
ODREĐIVANJA KONCENTRACIJA  
STIMULIRAJUĆEG SERUMSKOG  
TIREOGLOBULINA U NISKO-RIZIČNIH  
BOLESNIKA S DIFERENCIRANIM  
KARCINOMOM ŠTITNJAČE NAKON  
UREDNIH NALAZA PRVE "VELIKE  
KONTROLE"**

**Završni rad**

**Osijek, 2019.**

Rad je izrađen u Kliničkom zavodu za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja Kliničkoga bolničkoga centra Osijeku.

Mentor rada: prof. dr. sc. Ivan Mihaljević, dr. med., redoviti profesor u trajnom zvanju.

Rad ima 19 listova, 3 tablice i 1 sliku.

## **ZAHVALA**

*Veliko hvala mentoru profesoru Ivanu Mihaljeviću na savjetima, znanju i vodstvu prilikom izrade završnog rada.*

*Zahvaljujem se i dr. Vladi Wagenhoferu, spec. nuklearne medicine, koji mi je svojom susretljivošću i suradnjom pomogao u izradi završnog rada.*

*Najveće hvala mojoj obitelji, dečku i prijateljima na neizmornoj podršci, strpljenju i razumijevanju tijekom školovanja.*

## Sadržaj

1. UVOD.....	1
1.1. Anatomija i fiziologija štitnjače.....	1
1.1.1. Sinteza i djelovanje hormona štitnjače.....	1
1.1.2. Tireoglobulin.....	2
1.2. Papilarni karcinom štitnjače.....	3
1.3. Folikularni karcinom štitnjače.....	3
1.4. Dijagnoza i liječenje bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače.....	4
1.5. Praćenje bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače.....	4
2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....	6
3. BOLESNICI I METODE.....	7
3.1. Ustroj studije.....	7
3.2. Bolesnici.....	7
3.3. Metode rada.....	7
3.4. Statističke metode.....	8
4. REZULTATI.....	9
4.1. Opći podatci o dobi i spolu bolesnika, rizičnim skupinama i vrsti karcinoma.....	9
4.2. Klinički ishodi liječenja bolesnika.....	9
4.3. Dijagnostički test stimulirajućega serumskoga tireoglobulina.....	10
5. RASPRAVA.....	12
6. ZAKLJUČAK.....	14
7. SAŽETAK.....	15
8. SUMMARY.....	16
9. LITERATURA.....	17
10. ŽIVOTOPIS.....	19

**KRATICE:**

**T4** – tiroksin

**T3** – trijodtironin

**Tg** – tireoglobulin

**TPO** – tiroidna peroksidaza

**MIT** – monojodtirozin

**DIT** - dijodtirozin

**TBPA** – tiroksin-vezujući prealbumin

**TBG** – globulin koji veže tiroksin

**TSH** – tireoidni stimulirajući hormon

**DTC** – diferencirani karcinom štitnjače

**TgAt** – tireoglobulinska protutijela

**TPOAt** – protutijela na tiroidnu peroksidazu

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

**NPV** – negativna prediktivna vrijednost



## 1. UVOD

### 1.1. Anatomija i fiziologija štitnjače

Štitnjača je endokrina žlijezda koja se nalazi neposredno ispod grkljana u prednjemu dijelu vrata. Građena je od dva lateralna režnja koja su povezana istmusom, a prosječna težina joj je oko 20 g. Slijepa udubina (lat. *foramen caecum*) nalazi se na jeziku i predstavlja mjesto nastanka štitnjače u embrionalnom razvoju. Režnjevi su ovalni i plosnati, a na njihovim stražnjim dijelovima nalaze se piramidalna izduženja poznata pod nazivom Zuckerkandlovi tuberkuli. Osim dva simetrična režnja, ponekad se pronade i treći piramidalni režanj koji je ostatak tiroglosalnog kanala (lat. *ductus thyreoglossus*), iz embrionalnoga razvoja.

Tireoidni folikul je glavna strukturna jedinica tkiva štitnjače. Bazalna membrana razdvaja sloj epitelnih folikularnih stanica koji oblaže folikul i gustu kapilarnu mrežu, dok se u središtu nalazi lumen ispunjen viskoznom koloidom koji je bogat proteinima. Između folikula nalaze se parafolikularne ili C stanice koje izlučuju kalcitonin. Štitnjača je iznimno prokrvljena u odnosu na većinu drugih tkiva, a krv dobiva iz gornjih i donjih tireoidnih arterija. Tri para vena omogućavaju vensku drenažu štitnjače (1). Uz bogati limfni sustav, štitnjača je vrlo dobro inervirana simpatičkim i parasimpatičkim živcima.

#### 1.1.1. Sinteza i djelovanje hormona štitnjače

Štitnjača sintetizira i izlučuje tri hormona koja su bitna za regulaciju biokemijskih procesa u većini tkiva: tiroksin (T4), trijodtironin (T3) i kalcitonin (2). T4 i T3 nastaju nizom reakcija u folikularnim stanicama u kojima sudjeluju i tireoglobulin (Tg), glikoprotein koji se nalazi u koloidu, tiroidna peroksidaza (TPO) te jod. Sinteza T4 i T3 regulirana je mehanizmom povratne sprege s tireoidnim stimulirajućim hormonom (TSH) iz hipofize, no i unosom joda. Jodid se unutar tireocita oksidira uz djelovanje enzima TPO i veže se na tirozinske ostatke na Tg, pri čemu nastaju monojodtirozin (MIT) i dijodtirozin (DIT). Vežanjem jedne molekule MIT-a i jedne molekule DIT-a nastaje T3, a vežanjem dvaju molekula DIT-a nastaje T4 (3). Pohranjivanje hormona štitnjače omogućuju proteini nosači koji sprječavaju njihov gubitak preko bubrega pa samim tim ne dolazi do naglih varijacija u njihovim koncentracijama. Manjak koncentracije hormona štitnjače stimulira lučenje TSH

čija je uloga poticanje lučenja istih te pojačavanje rada štitnjače. U cirkulaciji su hormoni štitnjače vezani na proteine plazme TBPA (tiroksin-vezujući prealbumin) i TBG (globulin koji veže tiroksin). Najveći postotak cirkulirajućega T3 nastaje perifernom dejodinacijom T4, dok biološki aktivan T3 čini samo 0,2 – 0,4 % ukupnog T3.

Većina populacije ne unosi dovoljno joda prehranom zbog čega su bolesti uzrokovane poremećajem koncentracija tiroidnih hormona vrlo česte. Dnevni unos joda u odraslih osoba treba iznositi oko 150 µg. Uvođenje jodirane soli u prehranu jedan je od načina smanjenja gušavosti u populaciji, konatalne hipotireoze i nastanka neuroloških poremećaja. Hrvatska je zemlja s dostatnim unosom joda nakon što je 1996. godine uveden pravilnik o dodatnom jodiranju soli s ukupnom količinom joda od 25 mg kalij-jodida po kilogramu soli (4). Tiroidni hormoni sudjeluju u brojnim metaboličkim procesima, održavanju homeostaze, neophodni su za normalan fetalni i neonatalni razvoj te kasniji rast i razvoj organizma. U ciljnim stanicama organa oni se vežu za stanične receptore koje aktiviraju, a metaboliziraju se u jetri nakon konjugacije sa sumpornom i glukuronskom kiselinom, nakon čega se izlučuju putem crijeva i žuči.

### 1.1.2. Tireoglobulin

Tg je veliki glikoprotein koji se nalazi u koloidu folikularnih stanica štitnjače. Stvaraju ga Golgijev aparat i glatki endoplazmatski retikulum. Tg je prikladno skladišno mjesto za jod i njegovu uporabu u slučajevima kada su zalihe joda oskudne. Svaka molekula Tg-a sadrži puno molekula aminokiseline tirozina koji je preteča u sintezi hormona štitnjače. Nakon sinteze te stimulacije s TSH, od molekule Tg-a odvajaju se slobodni oblici T4 i T3 te otpuštaju u krvotok procesom pinocitoze Tg-a i koloida. Serumski Tg smatra se specifičnim tumorskim markerom u praćenju bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače (DTC), a određivanje njegove koncentracije u serumu korisno je za kontrolu učinka egzogenoga T4.

Koncentracija Tg može se određivati u uvjetima TSH stimulacije pri čemu Tg ima izrazito visoku osjetljivost i specifičnost. Određivanje koncentracije Tg u serumu pod supresijskom terapijom (tzv. bazalni serumski tireoglobulin), također je dio rutinskoga praćenja bolesnika s DTC, međutim njegova je osjetljivost značajno manja u odnosu na stimulirajući Tg (5). Koncentracije Tg < 1 ng/mL ukazuju na negativan nalaz stimulirajućega serumskoga Tg, dok se pozitivnim nalazom smatra Tg > 2 ng/mL. Povećane koncentracije Tg pojavljuju se u

trudnica, novorođenčadi i žena u odnosu na muškarce kao i u bolesnika s DTC. Unatoč učinkovitosti Tg u dijagnostici i praćenju bolesti štitnjače, najveći problem u pogledu interferencije predstavljaju endogena tireoglobulinska protutijela (TgAt). To su poliklonska protutijela IgG klase, koja se pojavljuju u organizmu kao odgovor na oštećenje stanica štitnjače. U slučaju pozitivnoga nalaza TgAt, koncentracija Tg smatra se nedovoljno pouzdanom.

## **1.2. Papilarni karcinom štitnjače**

Papilarni karcinomi su najčešći karcinomi epitelnih stanica štitnjače. Učestaliji su u žena nego muškaraca i u osoba srednje starosne dobi, iako se mogu pojaviti bilo kada tijekom života. Isto vrijedi i za područje istočne Hrvatske. Incidencija karcinoma štitnjače u istočnoj Hrvatskoj i u Hrvatskoj je u porastu te se u istočnoj Hrvatskoj porast najviše odnosi na papilarni karcinom (6). Lezija papilarnoga karcinoma polagano raste, obično nije inkapsulirana te se tipično može širiti kroz kapsulu štitnjače na okolne strukture vrata, posebice u regionalne limfne čvorove i godinama ostaje bezbolna. Prognoza ovisi o veličini početne lezije pa tako tumori manji od 2 cm u promjeru imaju potencijalno izvrstan ishod (7). Papilarni karcinom štitnjače je često multicentričan i, kao i folikularni tip, polagano raste. Karakteristični mikroskopski izgled obilježavaju papilarne formacije s fibrovaskularnom srži obložene epitelnim stanicama. Karcinom je obilježen karakterističnim izgledom jezgre u kojoj je kromatin fino raspršen i uspoređuje se s “mliječnim staklom” (8). Dijagnoza se najčešće postavlja ultrazvukom uz kliničku sliku, a prognoza je u 90 % slučajeva pozitivnoga ishoda. Kod dobro diferenciranoga papilarnoga karcinoma štitnjače rijetko dolazi do pojave dediferencijacije i anaplastične transformacije što se očituje izrazito agresivnim lokalnim širenjem i stvaranjem udaljenih metastaza (9).

## **1.3. Folikularni karcinom štitnjače**

Folikularni karcinom čini 10 – 15 % svih karcinoma štitnjače (10). Učestaliji je u žena, osoba starijih od 40 godina, ali i u područjima s deficijencijom joda. Ovisno o stupnju invazivnosti može se podijeliti u dvije podvrste: minimalno invazivni i široko invazivni folikularni karcinom. Minimalno invazivni folikularni karcinom mikroskopski je sličan folikularnom adenomu štitnjače, a razlika se temelji na invaziji krvnih žila ili vezivnog tkiva

čahure tumorskoga čvora. Široko invazivni folikularni karcinom mikroskopski je također sličan folikularnom adenomu, no ističe se nepravilnim oblikom i opsežnom invazijom tumorskih stanica u tkivo kroz čahuru ili izravno između folikula. Ovisno o stadiju bolesti, folikularni karcinom klinički se može očitovati povećanjem štitnjače ili širenjem udaljenim metastazama najčešće u kosti ili pluća (11). Kada karcinom ima više od 75 % Hürthleovih stanica ili stanica s onkocitnim karakteristikama, svrstava se u zaseban podtip karcinoma štitnjače, odnosno u karcinom Hürthleovih stanica (9).

#### **1.4. Dijagnoza i liječenje bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače**

Prvi korak u dijagnostici poremećaja štitnjače je klinički pregled pacijenta te laboratorijska obrada. Laboratorijski testovi procjene funkcije štitnjače podrazumijevaju određivanje koncentracija hormona i protutijela štitnjače u serumu: FT4, FT3, TSH te TPOAt i TgAt. Određivanje koncentracije Tg nema veliku važnost prilikom postavljanja dijagnoze jer nije dovoljno specifičan, ali je koristan kao marker u kasnijem praćenju bolesnika. Dijagnostika karcinoma štitnjače podrazumijeva razne metode kao što su detekcija strukturalnih abnormalnosti, što je moguće uz scintigrafiju štitnjače. Pomoću  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetata prikazuje se mehanizam akumulacije, a pomoću radioizotopa joda ( $^{131}\text{I}$ ) mehanizam akumulacije i organifikacije joda čime se dobivaju podatci o morfologiji i funkciji tkiva štitnjače i čvorovima unutar nje (12). "Zlatnim standardom" ipak se smatra pregled štitnjače ultrazvukom visoke rezolucije kojim se kao neinvazivnom metodom otkrivaju nodozne promjene štitnjače. U slučaju postojanja čvora, radi se ciljana citološka punkcija vođena ultrazvukom kojom se razlikuje benigni od malignoga čvora. Liječenje bolesnika s DTC-om obuhvaća kiruršku operaciju, radiojodnu ablacijsku terapiju i dugoročnu supresiju TSH-a.

#### **1.5. Praćenje bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače**

Poboljšanje kvalitete i razvoj tehnologije te dijagnostičkih metoda dovelo je do mogućnosti ranijega dijagnosticiranja karcinoma štitnjače, od kojih je najčešći papilarni karcinom. Iako u većini slučajeva nije izrazito malign, karcinom štitnjače najčešći je endokrini karcinom i broj oboljelih od DTC-a povećava se na godišnjoj razini unazad nekoliko desetljeća. American Thyroid Association (ATA) jedna je od organizacija koja je

objavila sustav procjene rizika od recidiva bolesti 2009. i 2015. godine, čime su bolesnici s DTC podijeljeni u tri skupine: nisko-rizični, srednje-rizični i visoko-rizični bolesnici. Obzirom da je incidencija DTC-a sve veća, a pojava recidiva u nisko-rizičnih bolesnika iznosi 1 – 5 %, donose se nacionalne smjernice u svrhu optimiziranja i smanjivanja dijagnostičkoga nadzora bolesnika. Unatoč činjenici da su vrijednosti serumskoga Tg-a nakon operacijskoga zahvata bolesnika s DTC-om vrijedna informacija kliničarima, nije utvrđeno postoji li potreba za mjerenjem stimulirajućega serumskoga Tg-a nakon uredne prve kontrole 6 – 12 mjeseci od inicijalnoga terapijskoga tretmana. Naznačeno je da postoji tek vrlo mala korist od ponavljanja takvog testiranja (stimulirajućega serumskoga Tg-a) (13).

## 2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj istraživanja je procijeniti dijagnostičku vrijednost određivanja stimulirajućega serumskoga Tg-a nakon urednih nalaza prve "velike kontrole" i utvrditi postojanje njegove negativne prediktivne vrijednosti u otkrivanju recidiva papilarnoga i folikularnoga karcinoma štitnjače.

### 3. BOLESNICI I METODE

#### 3.1. Ustroj studije

Studija je presječna, odnosno radi se o analizi povijesnih podataka bolesnika koji su se liječili na Odjelu za bolesti štitnjače Kliničkoga zavoda za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja KBC-a Osijek. Studiju je odobrilo Etičko povjerenstvo Medicinskoga fakulteta Osijek.

#### 3.2. Bolesnici

U istraživanje je uključeno 100 bolesnika s DTC-om liječenih i kontroliranih na Odjelu za bolesti štitnjače Kliničkoga zavoda za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja KBC-a Osijek u razdoblju od 2004. do 2013. godine. Kriteriji uključivanja podrazumijevaju bolesnike s DTC-om (papilarni, folikularni ili Hürthle karcinom štitnjače), potpunu tireoidektomiju, radiojodnu ablacijsku terapiju s  $^{131}\text{I}$  i najmanje tri godine redovitog praćenja uključujući minimalno tri uzastopne „velike kontrole“ u uvjetima TSH stimulacije. Uvjeti TSH stimulacije za prvo mjerenje stimulirajućega serumskoga Tg-a (godinu dana nakon operacijskoga liječenja i radiojodne ablacijske terapije), postignuti su nakon izostavljanja (eng. *withdrawal*) supresijsko-supstitucijske terapije s L-tiroksinom (LT4) kroz 5 tjedana i postizanja ciljne vrijednosti TSH  $> 30$  mU/L (14). Kriteriji isključivanja bolesnika iz istraživanja su bolesnici sa slabo diferenciranim karcinomom štitnjače, bolesnici koji nisu podvrgnuti najmanje potpunoj tireoidektomiji, bolesnici kojima nije aplicirana radiojodna ablacijska terapija s  $^{131}\text{I}$  i bolesnici koji nisu imali najmanje tri uzastopne „velike kontrole“ u uvjetima TSH stimulacije i koji nisu redovito praćeni.

#### 3.3. Metode rada

Bolesnicima je periodički određivana koncentracija serumskoga Tg-a. Rutinsko praćenje bolesnika podrazumijevalo je određivanje koncentracije bazalnog Tg-a na terapiji s LT4 dok se koncentracija stimulirajućega serumskoga Tg-a određivala u uvjetima TSH stimulacije. Uz Tg, određena je i koncentracija TgAt koja može interferirati s rezultatima nalaza Tg-a. Korišteno je nekoliko različitih visokospecifičnih i osjetljivih imunometrijskih

testova za određivanje koncentracije Tg. Koncentracije Tg < 1 ng/mL ukazuju na negativan nalaz stimulirajućega serumskoga Tg-a, dok se pozitivnim nalazom smatra Tg > 2 ng/mL. Koncentracija serumskoga Tg-a između 1 i 2 ng/mL smatra se nespecifičnim nalazom. Određena je koncentracija TgAt i bolesnici s povišenim koncentracijama ovih protutijela isključeni su iz studije, jer takve koncentracije TgAt interferiraju s nalazom koncentracije serumskoga Tg.

### 3.4. Statističke metode

Numerički podatci čija raspodjela slijedi normalnu distribuciju opisani su aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom, a varijable koje se ne raspodjeljuju normalno opisane su medijanom i granicama interkvartilnoga raspona. Kategorički podatci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike među nezavisnim uzorcima ispitane su  $\chi^2$ -testom. Razina statističke značajnosti dobivenih rezultata postavljena je na  $\alpha = 0.05$ . Učinkovitost dijagnostičkih testova interpretirana je kroz nekoliko dijagnostičkih odrednica – osjetljivost, specifičnost i negativnu prediktivnu vrijednost. Za statističku analizu korištena je programska aplikacija – MedCalc Statistical Software version 19.0.7 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2019).



## 4. REZULTATI

### 4.1. Opći podatci o dobi i spolu bolesnika, rizičnim skupinama i vrsti karcinoma

Vrijednost aritmetičke sredine dobi svih bolesnika iznosi 51,8 uz standardnu devijaciju od 15,2. Medijan dobi bolesnika iznosi 52. Raspodjelom prema smjernicama ATA za rizične skupine, karcinoma u nisko-rizičnih bolesnika je bilo 69, srednje-rizičnih 24, a karcinoma u visoko-rizičnih bolesnika 7.

**Tablica 1.** Osnovne mjere sredine za dob bolesnika i vrijeme praćenja

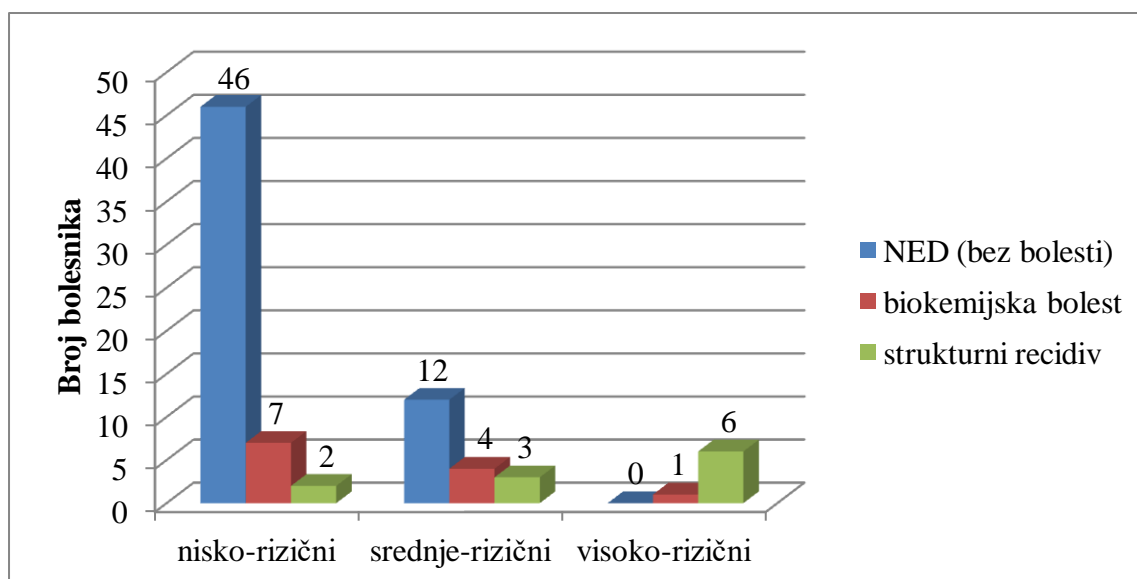
Obilježja	Aritmetička sredina (standardna devijacija)	Min-Maks	Medijan	Interkvartilni raspon
Dob bolesnika	51,8 (15,23)	16 - 83	52	40 – 65
Vrijeme praćenja	12, 1 (1,96)	6 - 15	12	6 - 14

U raspodjeli dobro diferenciranog karcinoma štitnjače po spolu bilo je 80 bolesnika ženskoga spola i 20 bolesnika muškoga spola. Broj bolesnika s folikularnim tipom karcinoma iznosi 17, a Hürthleov podtip folikularnoga karcinoma čini 30 % (n = 5) folikularnoga tipa karcinoma. Najveću pojavnost u bolesnika s DTC-om ima papilarni karcinom i to u 83 % (n = 83) bolesnika.

### 4.2. Klinički ishodi liječenja bolesnika

Bolesnici su svrstani u četiri kategorije ovisno o njihovom kliničkom ishodu liječenja: bolesnici sa strukturnim recidivom, bolesnici s biokemijskom bolesti, bolesnici s urednim nalazima koji ne pokazuju znakove bolesti (NED, eng. *no evidence of disease*) i oni s nespecifičnim odgovorom na terapiju.

**Slika 1.** Klinički ishodi bolesti prema rizičnim skupinama bolesnika (ATA) u bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače



Analizom kliničkih ishoda bolesti prema rizičnim skupinama bolesnika (ATA) s DTC-om utvrđena je statistički značajna razlika u raspodjeli strukturnih recidiva prema pojedinim rizičnim skupinama ( $\chi^2$  test,  $p < 0,001$ ). Strukturnih recidiva najviše je bilo u skupini visoko-rizičnih bolesnika 78 % ( $n = 6$ ). Najveća pojavnost onih koji nisu pokazivali znakove bolesti nalazi se u nisko-rizičnoj skupini odnosno broj nisko-rizičnih bolesnika s NED iznosio je 46 (83 %). Analizom između dvije skupine bolesnika s različitim rizikom, dobivena je statistički značajna razlika u raspodjeli strukturnih recidiva između nisko-rizičnih i srednje-rizičnih, te srednje-rizičnih i visoko-rizičnih bolesnika ( $\chi^2$  test,  $p < 0,001$ ), Tablica 2.

**Tablica 2.** Distribucija strukturnih recidiva u bolesnika s DTC-om ovisno o skupinama rizika (ATA)

Strukturni recidiv	Visoko rizični	Srednje rizični	Nisko rizični	ukupno
Da	8	2	2	12
Ne	1	12	75	88
<b>ukupno</b>	9	14	77	100

$\chi^2$  test,  $p^* < 0,001$

#### 4.3. Dijagnostički test stimulirajućega serumskoga tireoglobulina

Ukupan broj bolesnika za analizu dijagnostičkoga testa stimulirajućega serumskoga Tg-a je 96, a četiri bolesnika s pozitivnim nalazom TgAt na prvoj „velikoj kontroli“ su isključeni iz studije. Osjetljivost stimulirajućeg serumskoga Tg-a u bolesnika s DTC-om ( $Tg > 2$ ) iznosi 90,7 %, a specifičnost 86 %. Negativnu vrijednost stimulirajućega serumskoga Tg na prvoj kontroli uz pojavu strukturnoga recidiva ima samo jedan bolesnik, stoga je negativna prediktivna vrijednost (NPV) stimulirajućega serumskoga Tg-a 98,5 %. NPV prvoga stimulirajućega Tg-a u odnosu na ponavljani stimulirajući Tg (na  $\geq 3$  „velikih kontrola“), u oba slučaja iznosi 98,6 %.

**Tablica 3.** Broj strukturnih recidiva dijagnosticiran stimulirajućim tireoglobulinom (sTg)

<b>Strukturni recidiv</b>	<b>sTg (+)</b>	<b>sTg (-)</b>
<b>Da</b>	11	1
<b>Ne</b>	11	73

U nisko-rizičnoj skupini bolesnika, NPV stimulirajućega serumskoga Tg-a na prvoj „velikoj kontroli“ iznosi 98,5 %. Jednaku vrijednost negativne prediktivne vrijednosti ima i stimulirajući serumski Tg čija je koncentracija određena u uvjetima TSH stimulacije nakon tri „velike kontrole“.

## 5. RASPRAVA

Povećanje broja nisko-rizičnih bolesnika s DTC-om nagnalo je zdravstvene djelatnike na razmišljanje o trenutnom stanju kliničke prakse i preispitivanje dosadašnjega načina praćenja takvih bolesnika. Medicinska skrb bolesnika s DTC-om podrazumijeva različite dijagnostičke procedure koje zahtijevaju prekid terapije, odnosno stagnaciju unosa tireoidnih hormona kako bi se pospješilo izvođenje tih testova. Međutim, prekid terapije često uzrokuje kliničku hipotireozu uz poremećaj kognitivnih funkcija, emotivne i tjelesne tegobe, opasnost po zdravlje starijih i imunokompromitiranih bolesnika te poteškoće pri radu i smanjenu kvalitetu života (15). Adaptacijom kliničkih i dijagnostičkih postupaka prilikom praćenja nisko-rizičnih bolesnika s DTC-om, ne samo da bi bilo ekonomski prihvatljivije, nego bi poboljšalo kvalitetu i način života istih što je, ipak, glavni cilj zdravstvenih djelatnika.

Svrha ovoga istraživanja je procijeniti vrijednost određivanja stimulirajućega serumskoga Tg-a, odnosno mogućnost smanjenja učestalosti izvođenja toga dijagnostičkoga testa. Istraživanje je pokazalo veću pojavnost DTC-a kod ženskoga spola. Učestalost diferenciranoga karcinoma štitnjače bila je 4 puta veća kod ženskog u odnosu na muški spol, što odgovara ranije poznatim podacima o raspodjeli dobro diferenciranoga karcinoma prema spolu (16). Dob bolesnika s DTC-om i raspodjela po rizičnim skupinama je u skladu s poznatim podacima o većem riziku za nepovoljan ishod bolesti kod starijih bolesnika iznad 55 godina (17). Medijan bolesnika iznosi 52 godine, a raspodjelom bolesnika prema vrsti karcinoma utvrđena je najveća učestalost papilarnoga karcinoma štitnjače. Bolesnici su podijeljeni u tri kategorije rizičnosti prema Američkom udruženju za štitnjaču (ATA). Više od 2/3 bolesnika pripadalo je skupini nisko-rizičnih bolesnika te se taj visoki udio nisko-rizičnih bolesnika jasno odrazio na nisku ukupnu stopu strukturnih recidiva (13 %). Prije više desetaka godina stopa strukturnih recidiva iznosila je oko 30 % (tada je karcinom štitnjače kod većine bolesnika dijagnosticiran tek nakon kliničke sumnje zbog zadebljanog vrata ili limfadenopatije zbog patološki promjenjenih limfnih čvorova vrata) (18, 19). Broj bolesnika čiji su nalazi koncentracija serumskoga Tg-a korišteni za analizu dijagnostičkoga testa stimulirajućega serumskoga Tg-a je 96, jer su eliminirana četiri bolesnika s pozitivnim nalazom koncentracija TgAt. Već prije tridesetak godina potencijal endogenih TgAt prepoznat je kao čimbenik koji interferira s rezultatima imunometrijskih testova te radioimunoeseja pri mjerenju proteina Tg-a (20).

Studija potvrđuje visoku osjetljivost (90,7 %) te visoku specifičnost (86 %) stimulirajućega serumskoga Tg-a čija je koncentracija određivana na prvoj „velikoj kontroli“ u uvjetima TSH stimulacije u detekciji strukturnih recidiva bolesti. Negativna prediktivna vrijednost od 98,5 % prvoga stimulirajućega serumskoga Tg-a u skupini nisko-rizičnih bolesnika pokazuje veliku vjerojatnost nepostojanja strukturnoga recidiva i pozitivan klinički ishod bolesti. Dijagnostička analiza stimulirajućega serumskoga Tg-a rezultirala je samo jednim lažno negativnim nalazom, ali kod toga je bolesnika naknadno dokazan recidiv bolesti pomoću ultrazvučnoga pregleda vrata. Standardni postupak u praćenju nisko-rizičnih bolesnika s DTC temelji se na mjerenju serumskoga Tg u uvjetima izostavljene terapije hormonima štitnjače, dijagnostičkoj scintigrafiji cijeloga tijela jodom-131 i UZV vrata (21). Rezultati ove studije pokazali su da se nisko-rizični bolesnici mogu kvalitetno pratiti i liječiti uz mjerenje sTg i UZV vrata bez nepotrebnoga eksponiranja scintigrafiji cijeloga tijela (I-131). Izlaganje bolesnika radijacijskom zračenju te podvrgavanje organizma stresu koji se javlja prilikom liječenja i izvođenja dijagnostičkih testova, predstavlja rizik za razvoj jatrogene hipotireoze. Dobiveni rezultati istraživanja ujedno govore u prilog mogućemu smanjenju učestalosti ponavljanja određivanja koncentracija stimulirajućega serumskoga Tg-a prilikom praćenju bolesnika s DTC-om. Jednake koncentracije NPV stimulirajućega serumskoga Tg-a u skupini nisko-rizičnih bolesnika, određivanog godinu dana nakon inicijalnog terapijskog tretmana, i stimulirajućega serumskoga Tg-a određivanoga nakon tri „velike kontrole“, ukazale su na nepostojeću dijagnostičku korist ponavljanja testa ukoliko je on na prvoj „velikoj kontroli“ bio uredan.

## 6. ZAKLJUČAK

Ponavljanje određivanja stimulirajućega serumskoga Tg-a kod nisko-rizičnih bolesnika s DTC-om nakon uredne prve „velike kontrole“, nije pokazalo dijagnostičku korist u otkrivanju recidiva papilarnoga i folikularnoga karcinoma štitnjače. Navedenom adaptacijom dijagnostičkih postupaka i kliničke prakse u praćenju nisko-rizičnih bolesnika s DTC-om, poboljšalo bi kvalitetu života takvih bolesnika.

## 7. SAŽETAK

**Cilj istraživanja:** Procijeniti kliničku vrijednost ponavljanoga određivanja stimulirajućega serumskoga tireoglobulina godinu dana nakon prve „velike kontrole“ u otkrivanju strukturnih recidiva kod nisko-rizičnih bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače.

**Nacrt studije:** Radi se o analizi povijesnih podataka, odnosno istraživanje je presječno.

**Bolesnici i metode:** U istraživanje je uključeno 100 bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače koji su praćeni minimalno tri godine u uvjetima TSH stimulacije te koji su podvrgnuti najmanje potpunoj tireoidektomiji i radiojodnoj ablacijskoj terapiji s <sup>131</sup>I. Koncentracija stimulirajućega serumskoga tireoglobulina određivana je s nekoliko različitih visokospecifičnih i osjetljivih imunometrijskih testova za određivanje njegove koncentracije.

**Rezultati:** Dobivene negativne prediktivne vrijednosti stimulirajućega serumskoga tireoglobulina nakon prve „velike kontrole“ te nakon tri „velike kontrole“ u uvjetima TSH stimulacije su jednake i iznose 98,5 %.

**Zaključak:** Ponavljanje određivanja koncentracije stimulirajućega serumskoga tireoglobulina u uvjetima TSH stimulacije nakon uredne prve „velike kontrole“ učinjene godinu dana nakon operacijskoga zahvata i radiojodne ablacijske terapije nije imalo dijagnostički značaj u otkrivanju recidiva bolesti u populaciji nisko-rizičnih bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače.

**Ključne riječi:** karcinom štitnjače; procjena rizika; tireoglobulin

## 8. SUMMARY

### **Inability to Repeat the Determination of the Concentration of the Stimulating Serum Thyroglobulin in Low-risk Patients with Differentiated Thyroid Cancer After the Regular Findings of the First "Major Control"**

**Objectives:** The aim of this study is to assess the diagnostic value of repeating determination of stimulated serum thyroglobulin (sTg) in low-risk patients with differentiated thyroid cancer (DTC) a year after their first „major“ control and to evaluate the clinical value of sTg in the assessment of complete remission of disease.

**Study design:** A cross-sectional study, i.e. analysis of historical data.

**Patients and methods:** The study included 100 patients with differentiated thyroid cancer all of whom have been monitored and tested for at least three years during TSH stimulation. All patients underwent total thyroidectomy paired with radioiodine ablation with I-131. The follow-up of patients consisted of measurement of stimulated serum thyroglobulin during thyroid hormone withdrawal. Tests used for measurement of sTg concentration were high-sensitive immunometric assays.

**Results:** The study showed that negative predictive value (NPV) of stimulated serum thyroglobulin was 98,5 %. NPV of sTg measured a year after the first follow-up and sTg measured three years after the initial therapy was equal.

**Conclusion:** Repeating determination of sTg in low-risk patients with differentiated thyroid cancer after regular findings of the first „major“ control had no clinical value in assessment of remission of disease.

**Key words:** Risk Management; Thyroglobulin; Thyroid Neoplasms.



## 9. LITERATURA

1. Dorlon D, Talavera F, Roland PS, Meyers AD, Terris DJ. Thyroid anatomy. <https://reference.medscape.com/article/835535-overview#a6> (3 Aug 2019).
2. Malamed SF, Orr II DL. Medical emergencies in the dental office. 7<sup>th</sup> Edition. Mosby 2015:p281-92.
3. Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija. Zagreb, Medicinska naklada 2012:str. 907,962-5.
4. Kusić Z, Jukić T, Rogan SA, Juresa V, Dabelić N, Stančić J, i sur. Current status of iodine intake in Croatia--the results of 2009 survey. Coll Antropol. 2012;36(1):123-8
5. Schlumberger M, Pacini F, Wiersinga WM, Toft A, Smit JW, Sanchez Franco F et al. Follow-up and management of differentiated thyroid carcinoma: a European perspective in clinical practice. Eur J Endocrinol 2004;151(5):539-48.
6. Mihaljević I. Epidemiologija karcinoma štitnjače u istočnoj Hrvatskoj [disertacija]. Osijek: Medicinski fakultet Osijek Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku 2005.
7. Ivančević Ž, Rumboldt Z, Bergovec M, Silobrčić V, Bruketa D, urednici. Principi interne medicine. Split, Placebo 1997.
8. Solter M. Bolesti štitnjače – klinička tireoidologija. Zagreb, Medicinska naklada 2007.
9. Alavi Z. Thyroid cancer. U: Imam SK, Ahmad SI, editors. Thyroid disorders: basic science and clinical practice. Switzerland, Springer International Publishing 2016.
10. Dralle H, Machens A, Basa J, Fatourehchi V, Franceschi S, Hay ID et al. Follicular cell-derived thyroid cancer. Nat Rev Dis Primers 2015;1(15077).
11. 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.
12. Kusić Z, Jukić T, Dabelić N, Franceschi M. Dijagnostičke i terapijske smjernice za diferencirani karcinom štitnjače Hrvatskog društva za štitnjaču. Lijec Vjesn 2008; 130:213-27.

13. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Hauger BR, Kloos RT, Lee SL et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19(11):1167-214.
14. Edmonds CJ, Hayes S, Kermode JC, Thompson BD. Measurement of serum TSH and thyroid hormones in the management of treatment of thyroid carcinoma with radioiodine. *Br J Radiol* 1977;50(599):799-807.
15. Luster M, Lippi F, Jarzab B, Perros P, Lassmann M, Reiners C et al. rhTSH-aided radioiodine ablation and treatment of differentiated thyroid carcinoma: a comprehensive review. *Endocr Relat Cancer* 2005;12(1):49-64.
16. Šarčević B, Damjanov I, Pešutić-Pisac V. Bolesti endokrinog sustava. U: Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M, urednici. *Patologija*. 5.izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2017. p. 676-81
17. Nam SH, Bae MR, Roh JL, Gong G, Cho KJ, Choi SH et al. A comparison of the 7<sup>th</sup> and 8<sup>th</sup> editions of the AJCC staging system in terms of predicting recurrence and survival in patients with papillary thyroid carcinoma. *Oral Oncol* 2018;87:158-64.
18. Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(4):1447-63.
19. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med*. 1994;97(5):418-28.
20. Spencer CA. Challenges of serum thyroglobulin (Tg) measurement in the presence of Tg autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(8):3702-4.
21. Wagenhofer V, Karner I, Mihaljević I. Serum thyroglobulin, I-131 whole body scan and neck ultrasonography in the follow-up of low risk patients with differentiated thyroid cancer [abstract]. *Acta Clin Croat* 2007;46[Suppl 2]:148-9 (P44).

## 10. ŽIVOTOPIS

### OSOBNI PODATCI:

Ime i prezime: Paula Vučko

Datum i mjesto rođenja: 15. studenog 1996. Vinkovci, Hrvatska

Telefon: +385 99 8677 303

E-mail: vucko.paula1@gmail.com

### OBRAZOVANJE:

2011.- 2015. Opća gimnazija, Gimnazija M.A. Reljkovića, Vinkovci

2015.-2019. Preddiplomski sveučilišni studij Medicinsko laboratorijska dijagnostika na Medicinskom fakultetu Osijek, Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku