

# Povezanost ablacijske terapije jodom 131 i razine tumorskih markera karcinoma štitnjače

---

**Travančić, Anita**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

*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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:892077>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-22**



*Repository / Repozitorij:*

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



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

**Anita Travančić**

**POVEZANOST ABLACIJSKE TERAPIJE  
JODOM 131 I RAZINE TUMORSKIH  
MARKERA KARCINOMA ŠTITNJAČE**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2022.**

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

**Anita Travančić**

**POVEZANOST ABLACIJSKE TERAPIJE  
JODOM 131 I RAZINE TUMORSKIH  
MARKERA KARCINOMA ŠTITNJAČE**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2022.**

Rad je ostvaren u Kliničkom zavod za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja Kliničkog bolničkog centra Osijek u sklopu Odjela za bolesti štitnjače.

Mentor rada: doc. dr. sc. Tomislav Kizivat, dr. med.

Rad ima 31 list i 7 tablica.

## SADRŽAJ

I. Popis kratica.....	II
1. UVOD .....	4
1.1. Epidemiologija karcinoma štitnjače .....	4
1.2. Etiologija karcinoma štitnjače .....	4
1.2.1. Ionizirajuće zračenje.....	4
1.2.2. Genetski čimbenici .....	5
1.3. Patohistologija karcinoma štitnjače .....	5
1.3.1. Papilarni karcinom štitnjače .....	5
1.3.2. Folikularni karcinom štitnjače.....	6
1.3.3. Medularni i anaplastični karcinom štitnjače.....	6
1.4. Dijagnostika karcinoma štitnjače.....	7
1.4.1. Ultrazvuk štitnjače.....	7
1.4.2. Citološka punkcija pod kontrolom ultrazvuka.....	7
1.4.3. Scintigrafija štitnjače .....	8
1.4.4. Tireoglobulin i tireoglobulinska protutijela u serumu .....	8
1.5. Liječenje karcinoma štitnjače .....	9
1.5.1. Operacijsko liječenje .....	9
1.5.2. Liječenje radioaktivnim jodom.....	9
2. CILJ.....	12
3. ISPITANICI I METODE .....	13
3.1. Ustroj studije.....	13
3.2. Ispitanici .....	13
3.3. Metode .....	13
3.4. Statističke metode.....	14
4. REZULTATI.....	15
4.1. Karakteristike ispitanika .....	15
4.2. Tumorski markeri tireoglobulin (Tg) i tireoglobulinsko protutijelo (anti-Tg) .....	15
4.3. Nalazi scintigrama na 1. velikoj kontroli.....	18
5. RASPRAVA.....	19
6. ZAKLJUČAK .....	21
7. SAŽETAK.....	22
8. ABSTRACT .....	23
9. LITERATURA.....	24
10. ŽIVOTOPIS .....	31

## **I. Popis kratica**

**anti-Tg** (engl. *thyroglobulin antibody*) – tireoglobulinsko protutijelo

**ATC** (engl. *anaplastic thyroid cancer*) – anaplastični karcinom štitnjače

**BIS** – bolnički informacijski sustav

**CEA** (engl. *carcinoembryonic antigen*) – karcinoembrionalni antigen

**CT** (engl. *calcitonin*) – kalcitonin

**DIT** (engl. *diiodotyrosine*) – dijodtirozin

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

**FA** (engl. *follicular adenoma*) – folikularni adenom

**FNA** (engl. *fine needle aspiration*) – aspiracija tankom iglom

**FTC** (engl. *follicular thyroid cancer*) – folikularni karcinom štitnjače

**FVPTC** (engl. *follicular variant of papillary thyroid cancer*) – folikularna varijanta papilarnog karcinoma štitnjače

**I-131** (engl. *iodine-131*) – jod-131

**IgG** (engl. *immunoglobulin G*) – imunoglobulin G

**IgG2** (engl. *immunoglobulin G subclass 2*) – potklasa 2 imunoglobulina G

**IR** (engl. *ionising radiation*) – ionizirajuće zračenje

**KBC** – klinički bolnički centar

**KZZNM** – klinički zavod za nuklearnu medicinu

**M** – muškarci

**mCi** (engl. *milliCurie*) – miliKiri

**MIT** (engl. *monoiodotyrosine*) – monojodtirozin

**MTC** (engl. *medullary thyroid cancer*) – medularni karcinom štitnjače

**NIS** (engl. *sodium/iodide symporter*) – simporter natrijevog jodida

**PTC** (engl. *papillary thyroid cancer*) – papilarni karcinom štitnjače

**RAI** (engl. *radioactive iodine*) – radioaktivni jod

**RAIT** (engl. *radioactive iodine therapy*) – terapija radioaktivnim jodom

**rhTSH** (engl. *recombinant human thyroid-stimulating hormone*) – rekombinantni humani tiroidni-stimulirajući hormon

**T3** (engl. *triiodothyronine*) – trijodtironin

**T4** (engl. *thyroxine*) – tiroksin

**Tc-99m** (engl. *metastable nuclear isomer of technetium-99*) – metastabilni nuklearni izomer tehnečija-99

**Tg** (engl. *thyroglobulin*) – tireoglobulin

**TSH** (engl. *thyroid stimulating hormone*) – tiroidni stimulirajući hormon

**WBS** (engl. *whole-body scan*) – skeniranje cijelog tijela

**Ž** – žene

## 1. UVOD

### 1.1. Epidemiologija karcinoma štitnjače

Karcinom štitnjače najčešći je endokrini tumor (1), a njegova učestalost u posljednja tri desetljeća kontinuirano raste u cijelom svijetu. Trend porasta prisutan je na svim kontinentima osim Afrike (2), što je mogući rezultat nedostatne detekcije. Prema novijim podacima karcinom štitnjače peti je najčešći karcinom u žena (3), a u Italiji to je drugi najčešći karcinom u žena ispod 45 godina (4). S druge strane, incidencija karcinoma štitnjače u skandinavskim zemljama (Norveška, Švedska) smanjena je (2).

Prema rezultatima Europske mreže registara karcinoma stopa incidencije karcinoma štitnjače u 2012. godini bila je trostruko veća u žena nego u muškaraca. Nadalje u Europi u 2012. godini najveći broj slučajeva zabilježenih na 100 000 osoba u godini bio je u Litvi (15,5), zatim slijedi Italija (13,5), Austrija (12,4), Hrvatska (11,4) te Luksemburg (11,1). Hrvatska se nalazi na visokom mjestu u svijetu po učestalosti karcinoma štitnjače, ali smrtnost je među najnižima što je odraz dobre i pravovremene dijagnostike, ali i dobrog liječenja tih malignih tumora (8). Papilarni karcinom najčešći je tip karcinoma štitnjače i čini 80 – 85 % svih slučajeva malignih tumora štitnjače. Slijedi ga folikularni karcinom koji je drugi najučestaliji karcinom te čini 10 – 15 % svih malignih tumora štitnjače (9). Unatoč stalnom porastu incidencije stopa je smrtnosti od karcinoma štitnjače u Europi stabilna te iznosi približno 0,7 slučajeva za žene i 0,5 slučajeva za muškarce na 100 000 osoba u godini dana (6, 7).

### 1.2. Etiologija karcinoma štitnjače

#### 1.2.1. Ionizirajuće zračenje

Ionizirajuće zračenje kao dobro poznat etiološki čimbenik ima velik utjecaj u nastanku i razvoju karcinoma štitnjače. Iako se smatra otpornom na akutne učinke zračenja (10), štitnjača se zapravo pokazala posebno osjetljivom na dugoročne učinke izloženosti zračenju (11 – 14). Visoke količine zračenja uzrokovale su značajno povećanje incidencije karcinoma štitnjače što je primijećeno u nekoliko nuklearnih katastrofa kao što su Hirošima, Nagasaki, Černobil, a prije desetak godina i Fukušima (15, 16). Analiza posljedica nesreće nuklearnog reaktora u Fukušimi 2011. godine pokazala je da je 35 % stanovnika razvilo čvorove i/ili ciste na štitnjači (17).



Studija preživjelih u Hirošimi i Nagasakiju pokazala je da je rizik od raka štitnjače bio značajno veći ako se izlaganje IR-u dogodilo u pedijatrijskoj dobi (18). Istraživanja povezana s primjenom I-131 u dijagnostici i liječenju hipertireoze pokazala su da ne postoji povećani rizik za razvoj karcinoma (19).

### 1.2.2. Genetski čimbenici

Istraživanje ovih neoplazmi pomoću molekularnih tehnika u proteklih 15 godina otkrilo je važne genetske putove povezane s razvojem određenih tipova karcinoma štitnjače. Genetske promjene u papilarnom karcinomu štitnjače (PTC) uključuju preraspodjelu RET i TRK protoonokogena, kao i mutacije BRAF i RAS onkogeni, iako se mutacije RAS onkogeni ne nalaze često izuzev u folikularnoj varijanti PTC-a. (20 – 22).

Nasuprot tome CTNNB1 i p53 mutacije povezane su s pojavom i napredovanjem slabo diferenciranih i nediferenciranih (anaplastičnih) karcinoma štitnjače, dok su PAX8-PPAR $\gamma$  translokacije i RAS mutacije prisutne u folikularnim karcinomima. Nasljedni tipovi medularnog karcinoma štitnjače (MTC) uzrokovani su mutacijama RET germinativne linije iako je znatan broj sporadičnih MTC-a uzrokovan somatskim mutacijama tog onkogeni (20 – 22).

## 1.3. Patohistologija karcinoma štitnjače

### 1.3.1. Papilarni karcinom štitnjače

Po definiciji, tipični papilarni karcinomi imaju prosječnu veličinu od 2 do 3 cm iako mogu biti veći od toga ili obično veličine manje od centimetra. Lezije su čvrste, obično bijele boje s invazivnim izgledom. Uobičajeno je da postoji i kalcifikacija iste. Male lezije, koje se obično pojavljuju u subkapsularnom području žlijezde, mogu površno nalikovati ožiljku zbog raširene skleroze (23 – 25). Papilarni karcinomi pod mikroskopom imaju slične karakteristike. Neoplastične papile imaju središnju jezgru fibrovaskularnog (ponekad samo fibroznog) tkiva obloženu jednim ili, rjeđe, s više slojeva stanica s gusto zbijenim ovalnim jezgrama (23 – 29). Tumori, koji prodiru u limfne žile, dovode do multifokalnih lezija i metastaza u regionalne limfne čvorove. Metastaze u regionalnim limfnim čvorovima iznimno su česte te se javljaju u više od 50 % slučajeva u početnoj prezentaciji uobičajenog papilarnog karcinoma. Ova značajka očito ne utječe nepovoljno na dugoročnu prognozu, osobito u bolesnika mlađih od 45 godina u trenutku postavljanja dijagnoze. Venska invazija rijetko se događa, a metastaze izvan

vrata neuobičajene su, tek u 5 – 7 % slučajeva (30). Unatoč prisutnosti višestrukih metastaza preživljenje se ipak može produžiti, osobito ako se metastaze mogu liječiti radiojodom. U običnom papilarnom karcinomu smrt nije uobičajena (31).

### 1.3.2. Folikularni karcinom štitnjače

Većina folikularnih karcinoma štitnjače jesu čvrsti, inkapsulirani tumori sa sivo-smeđom do smeđom bojom na površini reza. Minimalno invazivni FTC makroskopski se ne razlikuje od folikularnog adenoma, osim po kapsularnim karakteristikama; kapsula je obično deblja i nepravilnija u FTC nego u FA. Široko invazivni FTC-i mogu se razviti kao multinodularni, glomazni tumori bez kapsule ili kao djelomično inkapsulirani tumori sa značajnim prodiranjem kapsule i sporadičnom perforacijom vene štitnjače (32 – 35). FTC se obično razvija kao pojedinačni tumor. Nakon djelomične tireoidektomije multifokalnost i recidiv u preostalom parenhimu rijetki su. Aneuploidni obrazac i različite molekularne promjene otkrivene u FA i FTC (36 – 39) podupiru pretpostavku da je razvoj takvih tumora krajnji rezultat višestrukih onkogenih koraka, što objašnjava njihov uobičajeni izgled (39). Histološki, FTC-ovi pokazuju varijabilnu morfologiju, od malih do srednjih folikula koji sadrže koloid do trabekularnih ili čvrstih obrazaca rasta. Potonji je češći u široko invazivnim FTC-ima, ali također se može pojaviti u minimalno invazivnim FTC-ima. Izuzetno je rijetko da se FTC sastoji od makrofolikula; u slučaju da se radi o kapsularnom i/ili vaskularnom invazivnom folikularnom tumoru sastavljenom od velikih folikula, s koloidima ili bez njih, obavezno je tražiti nuklearne karakteristike neoplastičnih stanica jer će najvjerojatnija dijagnoza biti FVPTC (32 – 35, 40).

### 1.3.3. Medularni i anaplastični karcinom štitnjače

MTC se obično nalazi na spoju gornje trećine i donje dvije trećine režnjeva štitnjače. Uobičajeno je čvrste konzistencije i bjelkaste ili crvene boje. Histološkim pregledom MTC se sastoji od listova vretenastih, okruglih ili poligonalnih stanica odvojenih fibroznom stromom. Jezgre su obično ujednačenog oblika, a citoplazma eozinofilnog zrnastog izgleda. U oko 75 % tumora vidljive su naslage amiloida između tumorskih stanica. U svim MTC-ima postoji pozitivno imunohistokemijsko bojenje na kalcitonin (CT) i karcinoembrionalni antigen (CEA) (2, 41). Metastaze u limfnim čvorovima nalaze se u 20 – 30 % bolesnika s MTC-om manjim od 1 cm u promjeru, u 50 % bolesnika s tumorom > 1 – 4 cm u promjeru i u do 90 % bolesnika s tumorom > 4 cm u promjeru (42, 43).

Anaplastični karcinom štitnjače (ATC), poznat i kao nediferencirani karcinom, rijedak je, vrlo agresivan maligni tumor koji čini 2 do 3 % svih neoplazmi štitnjače. Uz značajnu lokalnu invaziju često metastazira u regionalne limfne čvorove i udaljena mjesta (44). Zbog agresivne prirode smrtnost je blizu 100 % i, tipično, pacijenti već imaju metastatsku bolest u vrijeme dijagnoze (45). Makroskopski, ATC je homogena, glomazna masa svijetlosmeđe boje s vidljivim zonama nekroze i krvarenja. S druge strane, varijabilni mikroskopski izgled ATC-a opisuju tri tipa stanica koje se mogu pojaviti pojedinačno ili u kombinaciji: sarkomatoidni oblik čine maligne vretenaste stanice, divovski stanični oblik sastoji se od visoko pleomorfnih malignih stanica od kojih neke sadrže više jezgri, a epitelni oblik manifestiraju skvamoidna ili skvamozna kohezivna tumorska gnijezda s obilnom eozinofilnom citoplazmom (46).

## **1.4. Dijagnostika karcinoma štitnjače**

### **1.4.1. Ultrazvuk štitnjače**

Najosjetljivija tehnika za prepoznavanje promjena u strukturi štitnjače te procjenu čvorova štitnjače jest ultrasonografija visoke rezolucije (48, 49). Čvor štitnjače koji se može vidjeti na ultrazvuku, a koji je hipoehogen, ima neravne konture, sadrži manje kalcifikate te ima jasnu akustičnu sjenu unutar čvora ili oko njegovog ruba, suspektan je na karcinom. Zbog intaktne folikularne strukture karcinomi se povremeno mogu ehografski vidjeti kao izoehogeni čvorovi (50). Pojedinačni, čvrsti čvorovi više su sumnjivi na malignost nego skupine čvorova (47). Kako bi se isključila ili potvrdila prisutnost karcinoma štitnjače, svaki čvor koji se smatra malignim mora biti podvrgnut ciljanoj citološkoj punkciji uz ultrazvučno praćenje (50).

### **1.4.2. Citološka punkcija pod kontrolom ultrazvuka**

Citološka punkcija pod ultrazvučnom kontrolom danas je jedna od najvažnijih dijagnostičkih pretraga čvorova u štitnjači. Rezultat punkcije govori nam radi li se o normalnim stanicama štitnjače, upalnim promjenama ili tumorski promijenjenim stanicama. Pretraga se izvodi tankom iglom (engl. *fine needle aspiration*), ciljano i samo prema medicinskoj indikaciji nalaza ultrazvučnog pregleda, a trenutak nelagode identičan je kao i kod običnog vađenja krvi. FNA se smatra zlatnim standardom za dijagnostiku čvorova štitnjače. Benigni rezultati FNA pomažu spriječiti nepotrebnu operaciju štitnjače, a ako se otkriju maligne stanice, rezultat FNA odlučujući je čimbenik u određivanju kirurške strategije (hemitireoidektomija naspram totalne tireoidektomije; opseg disekcije limfnih čvorova) (51).

### 1.4.3. Scintigrafija štitnjače

Scintigrafija štitnjače omogućuje procjenu funkcionalnog tkiva upotrebom Tc-99m pertehnetata koji se koncentrira u regijama štitnjače sposobnim za skladištenje joda. Maligni oblici gotovo se uvijek manifestiraju kao „hladni”, hipofunkcionalni čvorovi. Suprotno tome, „vrući” čvorovi gotovo sigurno isključuju bilo kakvu mogućnost maligniteta (52).

### 1.4.4. Tireoglobulin i tireoglobulinska protutijela u serumu

Tireoglobulin (Tg) je glikoproteinska molekula koju sintetiziraju isključivo folikularne stanice štitnjače (53). Stvaranje Tg-a stimulirano je tiroidnim-stimulirajućim hormonom (TSH), nedostatkom ili viškom intratireoidnog joda te prisutnošću imunoglobulina (Ig) koji stimuliraju štitnjaču (54). Tg igra ključnu ulogu u sintezi perifernih hormona štitnjače trijodtironina (T3) i tiroksina (T4). Aminokiselinski ostatci tirozina na Tg-u jodiraju se pomoću tirozin-oksidge u prekursore, monojodtirozin i diiodtirozin (MIT i DIT), a zatim tvore T3 i T4 (53, 55).

Tijekom posljednjih nekoliko desetljeća utvrđena je uloga Tg-a kao primarnog biokemijskog tumorskog markera u praćenju bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače (DTC) (56). Tg je normalan sastojak seruma kod postojanja tkiva štitnjače, a njegova koncentracija može biti povišena kod raznih stanja ili bolesti, npr. kod postojanja difuznih autoimunih bolesti štitnjače, nodoznih struma te u trudnoći. Zbog navedenih razloga njegovo se određivanje ne vrši prije operacijskog zahvata uklanjanja štitnjače. Nakon uspješnog liječenja, koje podrazumijeva totalnu tireoidektomiju i radiojodnu ablaciju, Tg bi trebao biti nemjerljiv (57). Idealna razina ovog biljega u serumu je  $< 0,04$  ng/ml, što je najniža razina detekcije, a prihvatljive su vrijednosti od 1 do 2 ng/ml zbog mogućnosti da je kod nekih bolesnika prisutna mala količina ostatnog tkiva štitnjače nakon operacije. Može se određivati tijekom terapije levotiroksinom ili nakon endogene ili egzogene TSH stimulacije. Endogena stimulacija TSH podrazumijeva prestanak terapije levotiroksinom, a egzogena TSH stimulacija podrazumijeva primjenu rekombinantnog TSH. Povišene vrijednosti tireoglobulina u serumu nakon operacije i provedene radiojodne ablacije upućuju na perzistentnu ili rekurentnu malignu bolest štitnjače (58).

Tireoglobulinska protutijela (anti-Tg) molekule su koje pripadaju klasi IgG protutijela te je IgG2 dominantna potklasa u DTC-u (59). Važno je napomenuti da anti-Tg lažno snižavaju Tg u serumu u imunometrijskim testovima tako da se kod vrijednosti anti-Tg preko 115 IU/ml

vrijednost tireoglobulina smatra nepouzdanom (48, 57). Anti-Tg predstavlja ozbiljan problem koji ograničava kliničku vrijednost određivanja Tg-a te bi se trebao mjeriti zajedno s određivanjem Tg-a u serumu istom metodom kako bi se povećala točnost. Nakon totalne tireoidektomije i radiojodne ablacije anti-Tg obično nestaje nakon 3 godine u bolesnika bez perzistentne bolesti. Razine koje s vremenom opadaju smatraju se dobrim prognostičkim znakom, dok rastuće razine ili nova pojava povećava rizik od perzistentne ili rekurentne bolesti (60 – 63) .

## **1.5. Liječenje karcinoma štitnjače**

### **1.5.1. Operacijsko liječenje**

Primarna terapija DTC-a je kirurška operacija. Moguće je odstraniti jedan režanj štitnjače (lobektomija) ili oba režnja, odnosno cijelu štitnjaču (totalna tireoidektomija). Lobektomijom se uglavnom liječe benigni tumori. S druge strane, maligni tumori kirurški se liječe totalnom tireoidektomijom te čišćenjem limfnih prostora vrata (disekcija vrata) kod pojave metastaza u limfnim čvorovima vrata. Također, određeni maligni tumori niskog stadija mogu se liječiti samo lobektomijom prema novim preporukama i smjernicama. Tijekom operacije rutinski se moraju očuvati povratni živac (nervus recurrens) koji je bitan za gibanje glasnica i doštitne (paratireoidne) žlijezde koje luče paratireoidni hormon i reguliraju razinu kalcija u krvi. Kod diferenciranih karcinoma štitnjače (papilarni i folikulni), 3 – 4 tjedna nakon operacije radi se scintigrafija tijela s I-131 za uništenje ležišta štitnjače i mogućih zaostalih metastatskih stanica. Nediferencirani karcinomi štitnjače (medularni i anaplastični) liječe se kombiniranom terapijom koja uključuje kiruršku operaciju, vanjsko zračenje i kemoterapiju te imaju znatno lošiju prognozu (64).

### **1.5.2. Liječenje radioaktivnim jodom**

Prije točno 80 godina prvi je put primijenjena terapija radioaktivnim jodom (RAIT) za liječenje hipertireoze i karcinoma štitnjače (65, 66), a danas predstavlja središnju ulogu u liječenju DTC-a. Nakon tireoidektomije, postoperativni I-131 se koristi za ablaciju ostatka štitnjače, eliminaciju sumnjivih mikrometastaza ili eliminaciju poznate perzistentne bolesti. Učinkovitost I-131 ovisi o pripremi bolesnika, karakteristikama tumora, mjestima bolesti te dozi (67).

I-131 se preuzima i koncentrira u folikularnim stanicama štitnjače preko membranskog transportera natrijevog jodida. Iako je simporter natrijevog jodida (NIS) u tkivu štitnjače, također se nalazi u nekoliko drugih tkiva kao što su želudac, žlijezde slinovnice, dojke u laktaciji, timus, nosna sluznica, suzne žlijezde te placenta (68 – 70). DTC-i mogu koncentrirati jod, eksprimirati receptor hormona TSH i proizvoditi Tg, dok slabo diferencirani ili nediferencirani karcinomi to obično ne mogu. Zbog navedenog pacijenti s medularnim karcinomom, limfomom i anaplastičnim karcinomom nisu kandidati za RAIT jer ti karcinomi ne koncentriraju jod. Tkivo štitnjače mora preuzeti I-131 da bi bio učinkovit, a TSH je potreban za stimulaciju unosa istog. S druge strane, povećane endogene ili egzogene zalihe joda potiskuju unos I-131 (71). Iz tog razloga, pacijente treba uputiti o pridržavanju specifične ishrane prije same terapije, odnosno trebaju započeti dijetu s niskim unosom joda te izbjeći konzumaciju lijekova koji sadrže jod 7 – 10 dana prije ispitivanja, te 1 – 2 dana nakon primjene I-131 kako bi se maksimizirao unos i zadržavanje I-131 u stanicama štitnjače.

Nakon tireoidektomije, koncentracija T4 u serumu pacijenta mora pasti dovoljno da dopusti da koncentracija TSH u serumu poraste iznad 30 mU/L, što je neophodna razina TSH za stimulaciju tkiva štitnjače za odgovarajući unos I-131 od strane preostalih normalnih folikularnih stanica i tumorskih stanica. Standardni pristup podizanju razine TSH je prekid unosa hormona štitnjače. Tradicionalno, levotiroksin se prekida na otprilike 2 – 3 tjedna prije ispitivanja kako bi se postiglo povlačenje hormona štitnjače, nakon čega slijedi ponovna provjera TSH i nastavak RAI ablacije. Druga metoda pripreme pacijenata je davanje rekombinantnog humanog TSH (rhTSH), sintetskog lijeka, koji je razvijen za pružanje stimulacije TSH s naknadnim unosom I-131 bez povlačenja hormona štitnjače i povezanih simptoma i morbiditeta. Poznato je da stimulacija s rhTSH povećava unos I-131 i oslobađanje Tg-a iz ostataka tumora i/ili metastaza (72).

Ablacijska terapija I-131 odnosi se na potpuno uništenje rezidualnog makroskopski normalnog tkiva štitnjače nakon potpune grube kirurške resekcije karcinoma, a daje se postoperativno iz tri razloga (73 – 76). Prvo, uništava svako preostalo normalno tkivo štitnjače, čime se povećava osjetljivost naknadnog I-131 skeniranja cijelog tijela i specifičnost mjerenja Tg-a u serumu za otkrivanje perzistentne ili rekurentne bolesti. Drugo, terapija I-131 može uništiti okultni mikroskopski karcinom, posljedično smanjujući dugoročni rizik od ponovne bolesti. Treće, upotreba velike količine I-131 za terapiju dopušta postablacijski I-131 skeniranje cijelog tijela, što je osjetljiv test za otkrivanje perzistentnog karcinoma. Terapija se provodi 4 – 6 tjedana nakon tireoidektomije, a doze potrebne za ablaciju se arbitrarno određuju ovisno o

centru i zemlji u kojoj se apliciraju, te se kreću od 30 do 100 mCi I-131. U KZZNM KBC-a Osijek, ablacijska doza kod niskog i srednjeg rizika iznosi 50 mCi, a za pacijente višeg rizika 100 mCi I-131. Liječenje višim primijenjenim aktivnostima I-131 koristi se za bolesnike s rezidualnom postoperativnom bolešću u ležištu štitnjače ili u lokalnim regionalnim limfnim čvorovima. Pristupi doziranju također se razlikuju za bolesnike s plućnim metastazama, bolestima kostura ili zatajenjem bubrega (72).

Uspješna ablacija ostatka definira se kao odsutnost vidljivog preuzimanja RAI na naknadnom dijagnostičkom RAI skeniranju ili kao pokazatelj može biti nemjerljiva vrijednost serumskog Tg-a. Tumorsko preuzimanje terapijske doze I-131 potvrđuje se izvođenjem WBS-a 2 do 10 dana nakon terapijske doze. Tipično se preporučuje ponovljeno dijagnostičko skeniranje I-131 od 6 do 12 mjeseci nakon operacije u bolesnika sa srednjim do visokim rizikom i u bolesnika s nižim rizikom koji imaju mjerljivi Tg koji ne opada (72). Ako se uoči značajan unos unutar ležišta štitnjače ( $> 1\%$ ), može se dati još jedan tretman sa 100 do 150 mCi I-131 da se dovrši ablacija; općenito, ako postoji samo manji unos štitnjače ( $< 1\%$ ) u nedostatku jasnih dokaza o rezidualnom karcinomu drugim tehnikama snimanja kao što je ultrazvuk, tada se liječenje ne ponavlja. Ako postoji unos izvan štitnjače, tada se daju doze I-131 koje odgovaraju mjestu unosa. Uspjeh ablacije je prognostički faktor za interval bez bolesti i preživljenje u bolesnika. (77). Potpuna ablacija se potvrđuje provođenjem I-131 skeniranja cijelog tijela 6 – 12 mjeseci kasnije s 2 – 5 mCi. Neuspješna ablacija nosi znatno veći rizik od recidiva; pacijenti se možda nikada, ili tek nakon brojnih dodatnih terapijskih doza I-131, mogu osloboditi bolesti. Ove pacijente treba pratiti mnogo intenzivnije nego pacijente s uspješnom ablacijom jer možda nikada neće izliječiti bolest i imaju visok rizik od pojave recidiva.

Apsolutne kontraindikacije za RAI terapiju su trudnoća i dojenje. I-131 može uništiti fetalno tkivo štitnjače što može rezultirati kretenizmom kod nerođenog djeteta (74, 78). Bilo kakvu mogućnost trudnoće treba odgoditi najmanje 6 mjeseci nakon primanja RAI terapije. Tkivo dojke također ima povećanu aktivnost simportera natrijevog jodida, te se dojenje mora prekinuti najmanje 6 – 8 tjedana prije terapije RAI-om kako bi se smanjio unos I-131 u tkivo dojke. Kratkotrajne komplikacije koje se javljaju u 10 – 30 % bolesnika uključuju radijacijski tireoiditis, bezbolni edem vrata, tumorsko krvarenje ili edem (74). Ove akutne nuspojave obično su blage i brzo prolaze. Nakon liječenja I-131, muškarci također mogu imati prolazno smanjenje spermatogeneze, a žene mogu imati prolazno zatajenje jajnika. Povećana učestalost pobačaja kod žena dovela je do preporuke da se začćece odgodi do godinu dana nakon liječenja I-131 (72).

## **2. CILJ**

Cilj je ovoga istraživanja:

1. ispitati koliko je u jednoj godini aplicirano radiojodnih ablacija, te koliko je bilo visokorizičnih (100 mCi) i niskorizičnih (50 mCi) pacijenata i opisati njihove karakteristike (dob, spol);
2. ispitati postoji li razlika u razini tumorskih markera prije i nakon ablacijske terapije za visokorizične (100 mCi) i niskorizične (50 mCi) pacijente;
3. ispitati efekt ablacije na nalaz scintigrama na prvoj velikoj kontroli.



### **3. ISPITANICI I METODE**

#### **3.1. Ustroj studije**

Podatci o tijeku i kliničkim obilježjima bolesti pacijenata oboljelih od karcinoma štitnjače prikupljeni su pomoću Bolničkog informacijskog sustava (BIS), Kliničkog bolničkog centra Osijek, što ovo istraživanje čini presječnom studijom s povijesnim podacima.

#### **3.2. Ispitanici**

U istraživanje su uključeni pacijenti kojima je dijagnosticiran karcinom štitnjače te su se liječili u Kliničkom zavod za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja Kliničkog bolničkog centra Osijek u periodu od 1. siječnja 2020. do 31. prosinca 2021. godine. Obuhvaćeni su pacijenti oba spola te svih dobnih skupina. Kriteriji za isključenje ispitanika iz istraživanja su nedostatna medicinska dokumentacija te neučinjena prva velika kontrola unutar godinu dana od primitka ablacijske terapije. Nadalje, uveden je sistem šifriranja prema kojem nije moguće utvrditi identitet osobe čiji su podaci korišteni u istraživanju. Protokol i postupak istraživanja zadovoljili su standarde najnovijega izdanja Helsinške deklaracije, a istraživanje je odobreno od strane Etičkoga povjerenstva Medicinskog fakulteta u Osijeku.

#### **3.3. Metode**

Uz pomoć BIS-a prikupljeni su, a potom analizirani podatci pacijenata oboljelih od karcinoma štitnjače, koji su u sustavu zabilježeni u periodu od 1. siječnja 2020. do 31. prosinca 2021. godine. Prikupljeni su podatci o dobi i spolu pacijenata, primljenoj ablacijskoj dozi joda 131 i testnoj dozi joda 131 za prvu veliku kontrolu, vrijednosti tumorskih markera tireoglobulina i tireoglobulinskog protutijela prije i nakon ablacijske terapije, te nalaz scintigrama nakon ablacije i prve velike kontrole.

### **3.4. Statističke metode**

Kategorijski podatci predstavljani su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Upareni nominalni podatci testirani su McNemarovim testom. Normalnost raspodjele numeričkih podataka testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Numerički podatci opisani su medijanom i granicama interkvartilnog raspona zbog neravnomjerne distribucije dobivenih podataka. Razlike raspodijeljenih numeričkih podataka između dviju zavisnih skupina kod neravnomjerne distribucije podataka testirane su Wilcoxonovim testom. Za statističku analizu upotrijebljen je RStudio Inc. Software version 1.2.5033 (Boston, USA). Statistička razina značajnosti postavljena je na  $\alpha = 0,05$ .

## 4. REZULTATI

### 4.1. Karakteristike ispitanika

U ovom istraživanju prikupljeni su podatci 39 ispitanika, što znači da je u jednoj godini ukupno aplicirano 39 radiojodnih ablacija. Od ukupnog broja ispitanika, 17 (11 Ž; 6 M) pacijenata pripada skupini visokorizičnih pacijenata koji su primili dozu od 100 mCi I-131, a 22 (19 Ž; 3 M) pacijenta pripadaju skupini niskorizičnih pacijenata koji su primili dozu od 50 mCi I-131. Od ukupno 39 pacijenata, u istraživanju je bilo 30 žena (77 %) i 9 muškaraca (23 %). Medijan dobi pacijenata je 54 godine (interkvartilnog raspona 18,5 godina). Najmlađi pacijent ima 22, a najstariji 80 godina.

### 4.2. Tumorski markeri tireoglobulin (Tg) i tireoglobulinsko protutijelo (anti-Tg)

Nakon ablacijske terapije značajno su se smanjile vrijednosti tumorskog markera tireoglobulina (Tg) (1,83 vs. 0,14) (Wilcoxonov test,  $P < 0,001$ ) (Tablica 1).

<b>Tablica 1. Vrijednost tireoglobulina (Tg) prije i nakon ablacije</b>				
	<b>Tg</b>	<b>Razlika medijana</b>	<b>95 % raspon pouzdanosti</b>	<b>P *</b>
<b>prije</b>	1,83 (3,61)	-1,418	-2,21 – -0,65	< 0,001
<b>nakon</b>	0,14 (1,27)			
Podatci Tg su prikazani kao medijan i interkvartilni raspon.				
* Wilcoxonov test				
Tg – tireoglobulin				

Nema statistički značajnih razlika, odnosno vrijednost anti-Tg nije se statistički značajno smanjila nakon ablacijske terapije u odnosu na vrijednost prije ablacijske terapije kod ispitivanih pacijenata (Tablica 2).

<b>Tablica 2. Vrijednost tireoglobulinskog protutijela (anti-Tg) prije i nakon ablacije</b>				
	<b>anti-Tg</b>	<b>Razlika medijana</b>	<b>95 % raspon pouzdanosti</b>	<b>P *</b>
<b>prije</b>	0,8 (2,98)	-0,05	-0,8 – 0,4	0,83
<b>nakon</b>	1,3 (2,3)			
Podatci anti-Tg su prikazani kao medijan i interkvartilni raspon.				
* Wilcoxonov test				
anti-Tg – tireoglobulinsko protutijelo				

Postoji statistički značajna razlika vrijednosti Tg-a kod visokorizičnih pacijenata (100 mCi) prije i nakon ablacijske terapije. Značajno su niže vrijednosti Tg-a nakon ablacije (Wilcoxonov test, 0,006) (Tablica 3).

<b>Tablica 3. Vrijednost tireoglobulina (Tg) kod visokorizičnih pacijenata (100 mCi)</b>				
	<b>Tg</b>	<b>Razlika medijana</b>	<b>95 % raspon pouzdanosti</b>	<b>P *</b>
<b>prije</b>	1,68 (3,58)	-1,08	-2,41 – -0,2	0,006
<b>nakon</b>	0,38 (1,4)			
Podatci Tg su prikazani kao medijan i interkvartilni raspon.				
* Wilcoxonov test				
Tg – tireoglobulin				

Postoji statistički značajna razlika vrijednosti Tg-a kod niskorizičnih pacijenata (50 mCi) prije i nakon ablacijske terapije, odnosno vrijednost Tg-a se statistički značajno smanjila (Wilcoxonov test,  $P < 0,001$ ) (Tablica 4).

<b>Tablica 4. Vrijednost tireoglobulina (Tg) kod niskorizičnih pacijenata (50 mCi)</b>				
	<b>Tg</b>	<b>Razlika medijana</b>	<b>95 % raspon pouzdanosti</b>	<b>P *</b>
<b>prije</b>	1,95 (3,6)	-1,74	-2,87 – -0,6	< 0,001
<b>nakon</b>	0,095 (1,3)			
Podatci Tg su prikazani kao medijan i interkvartilni raspon.				
* Wilcoxonov test				
Tg – tireoglobulin				

Nema značajna razlika u vrijednosti anti-Tg kod visokorizičnih pacijenata (100 mCi) nakon ablacijske terapije u odnosu na vrijednosti prije ablacijske terapije (Tablica 5).

<b>Tablica 5. Vrijednost tireoglobulinskog protutijela (anti-Tg) kod visokorizičnih pacijenata (100 mCi)</b>				
	<b>anti-Tg</b>	<b>Razlika medijana</b>	<b>95 % raspon pouzdanosti</b>	<b>P *</b>
<b>prije</b>	1,3 (38,63)	-0,2	-22,6 – 2,9	0,82
<b>nakon</b>	1,6 (18,83)			
Podatci anti-Tg su prikazani kao medijan i interkvartilni raspon.				
* Wilcoxonov test				
anti-Tg – tireoglobulinsko protutijelo				

Nema statistički značajna razlika u vrijednosti anti-Tg kod niskorizičnih pacijenata (50 mCi) nakon ablacijske terapije u odnosu na vrijednosti prije ablacijske terapije (Tablica 6).

**Tablica 6. Vrijednost tireoglobulinskog protutijela (anti-Tg) kod niskorizičnih pacijenata (50 mCi)**

	anti-Tg	Razlika medijana	95 % raspon pouzdanosti	P *
<b>prije</b>	0,8 (0,1)	5,6 <sup>-17</sup>	-0,4 – 0,6	0,94
<b>nakon</b>	1,0 (1,4)			
Podatci anti-Tg su prikazani kao medijan i interkvartilni raspon.				
* Wilcoxonov test				
anti-Tg – tireoglobulinsko protutijelo				

#### 4.3. Nalazi scintigrama na 1. velikoj kontroli

Postoji statistički značajna razlika u nalazima scintigrama prije i nakon 1. velike kontrole. Ablacija je pokazala pozitivan efekt na nalaze scintigrama, te od ukupno 39 pacijenata, njih samo 10 / 39 i dalje ima perzistentnu bolest, dok je do izlječenja došlo kod 26 / 39 pacijenata, što zajedno s 3 pacijenta koji su imali normalan nalaz scintigrama (bez patoloških karakteristika) i prije i nakon 1. velike kontrole čini ukupan broj od 29 / 39 ispitanika bez prisutne bolesti (Tablica 7).

<b>Tablica 7. Nalazi scintigrama na 1. velikoj kontroli</b>					
	<b>Prije 1. VK</b>				<b>P *</b>
<b>Poslije 1. VK</b>		+	–	ukupno:	< 0,001
	+	10	0	10 / 39	
	–	26	3	29 / 39	
	ukupno:	36 / 39	3 / 39	39 / 39	
Podatci su prikazani kao apsolutne vrijednosti.					
* McNemarov test					
1. VK – prva velika kontrola					
prije - / poslije - = 3 pacijenta bez patološkog nalaza prije i nakon 1. VK					
prije + / poslije - = 26 pacijenata je imalo patološki nalaz prije 1. VK, nakon 1. VK bez patološkog nalaza					
prije - / poslije + = niti jedan pacijent					
prije + / poslije + = 10 pacijenata i prije i nakon 1. VK ima patološki nalaz					

## 5. RASPRAVA

Karcinomi štitnjače su maligni tumori parenhimskih stanica štitnjače (80), a zadnja tri desetljeća zabilježen je izrazit porast incidencije karcinoma štitnjače u cijelom svijetu (81), što predstavlja globalni zdravstveni problem. Dobro diferencirani karcinomi, slabo diferencirani te anaplastični karcinom nasataju uz folikularnog epitela štitne žlijezde, dok iz parafolikularnih stanica nastaje medularni karcinom (82).

Ablacijska terapija, koja predstavlja potpuno uništenje rezidualnog makroskopski normalnog tkiva štitnjače pomoću radioaktivnog joda, izvediva je samo u osoba koje imaju dijagnosticiran diferencirani karcinom štitnjače, budući da samo DTC-i imaju sposobnost koncentriranja joda (73 – 76). Temelj liječenja karcinoma štitnjače predstavlja kirurška operacija, a nakon toga kod pacijenata koji pripadaju u niskorizičnu i visokorizičnu skupinu aplicira se ablacijska terapija ostatnog tkiva štitnjače I-131 i TSH supresija (83). Postoperativna ablacija funkcionalnog tkiva štitnjače u liječenju diferenciranog karcinoma štitnjače smanjuje dugoročni rizik od recidiva i smrti. Ovaj blagotvorni učinak rezultat je uništavanja potencijalno malignih stanica ili okultne multifokalne bolesti koja se može javiti u do 30 % bolesnika s papilarnim karcinomom (84, 85). Nadalje, povećava se specifičnost tireoglobulina kao tumorskog biljega i povećava se osjetljivost cijelog tijela. Dokazano je da pacijenti s uspješnom ablacijom zaostalog tkiva štitnjače imaju bolju prognozu od onih s neuspješnom ablacijom (preživljenje od 87 % naspram 49 % nakon 10 godina). To sugerira da je važno postići potpunu ablaciju što je prije moguće nakon dijagnoze kako bi se osigurala najbolja moguća prognoza za bolesnika (86).

Za daljnje praćenje bolesnika koriste se 3 „velike“ kontrole koje se obavljaju jednom godišnje, a uključuju izostavljanje supstitucijso-supresijske terapije levotiroksinom te mjerenje tumorskih markera iz krvi (tireoglobulina i tireoglobulinskih protutijela), ultrazvuk vrata te scintigrafija cijelog tijela s I-131.

U navedenom istraživanju, nakon primjene ablacijske terapije I-131 kod ukupno 39 pacijenata, koji su liječeni na Kliničkom zavodu za nuklearnu medicinu KBC-a Osijek u periodu od 2020. do 2021. godine, njih čak 29 bilo je bez patološkog nakupljana aktivnosti I-131 na nalazima scintigrama nakon 1. „velike“ kontrole. Navedeni pacijenti pripadali su niskorizičnoj skupini, koja je primila ablacijsku dozu od 50 mCi aktivnosti I-131, i visokorizičnoj skupini, koja je primila 100 mCi aktivnosti I-131. Niskorizična skupina predstavljala je pacijente koji imaju maligni tumor u jednom čvoru ili u više čvorova u jednom režnju štitne žlijezde, dok

visokorizična skupina predstavljala je pacijente koji imaju maligni tumor u više čvorova u oba režnja i/ili postoji širenje tumora izvan štitnjače. Prije prve „velike“ kontrole, koja predstavlja provjeru stanja pacijenata unutar godinu dana od primanja ablacijske terapije (provjera postoji li perzistentna ili rekurentna bolest), jedan pristup pripreme pacijenata uključuje prekidanje terapije levotiroksina na otprilike 5 tjedana prije ispitivanja kako bi se postiglo povlačenje hormona štitnjače, što bi potaknulo lučenje TSH čija koncentracija u serumu bi trebala biti iznad 30 mU/L, što je neophodna razina TSH za stimulaciju tkiva štitnjače za odgovarajući unos I-131 od strane preostalih normalnih folikularnih i tumorskih stanica. Druga metoda pripreme pacijenata je davanje rekombinantnog humanog TSH (rhTSH), sintetskog lijeka, koji je razvijen za pružanje stimulacije TSH s naknadnim unosom I-131 bez povlačenja hormona. Poznato je da stimulacija s rhTSH povećava unos I-131 i oslobađanje Tg-a iz ostataka tumora i/ili metastaza (72).

Nadalje važan podatak je taj da su se i vrijednosti tumorskog markera tireoglobulina (Tg) značajno snizile kod pacijenata nakon ablacije, iako vrijednosti tireoglobulinskog protutijela (anti-Tg) nisu, što postavlja pitanje jesu li navedena tireoglobulinska protutijela utjecala na rezultate tireoglobulina kod ispitivanih pacijenata jer je poznato da visoke koncentracije navedenog protutijela mogu lažno sniziti koncentraciju Tg-a u serumu. Visokorizične (100 mCi) i niskorizične (50 mCi) skupine ispitivanih pacijenata pokazale su također sniženje tumorskog markera tireoglobulina (Tg) u odnosu na vrijednosti prije ablacijske terapije što predstavlja pozitivan rezultat. S druge strane, vrijednosti tireoglobulinskog protutijela (anti-Tg) nisu pokazale vidljive razlike u vidu snižavanja njihovih vrijednosti. Kada promatramo spolne karakteristike ispitanika, dominantna prevlast osoba ženskog spola također potvrđuje već ranije zaključene obrasce vezane uz češću pojavnost karcinoma štitnjače u žena naspram muškaraca.

Unatoč relativno malom uzorku od 39 ispitanika, navedeno je istraživanje u konačnici pokazalo blagotvoran učinak ablacijske terapije na razinu tumorskog markera tireoglobulina (Tg) te na nalaze scintigrama koji su napravljeni nakon 1. „velike“ kontrole godinu dana nakon primanja ablacijske terapije kod viskorizičnih i niskorizičnih pacijenata s dijagnosticiranim karcinomom štitnjače KBC-a Osijek u promatranom intervalu od godine dana.



## **6. ZAKLJUČAK**

- Ukupno u jednoj godini aplicirano je 39 radiojodnih ablacija; visokorizična skupina (100 mCi) imala je nešto manje pacijenata, točnije 17, dok je niskorizična (50 mCi) imala više pacijenata, točnije 22; prema spolnim obilježjima u ovom istraživanju dominirale su žene kojih je bilo ukupno 30 (77 %), dok su muškarci bili u manjini i bilo ih je svega 9 (23 %).
- Studija je u konačnici pokazala pozitivan učinak sniženja vrijednosti tumorskog markera tireoglobulina (Tg) kod svih pacijenata i pojedinačno po skupinama (visokorizični i niskorizični pacijenti).
- Također, ablacijska terapije jodom 131 pokazala je pozitivan učinak na nalaze scintigrama na prvoj velikoj kontroli.

## 7. SAŽETAK

**Cilj istraživanja:** Ispitati koliko je u jednoj godini aplicirano radiojodnih ablacija; broj visokorizičnih i niskorizičnih pacijenata te karakteristike (dob, spol); postoji li razlika u razini tumorskih markera prije i nakon ablacijske terapije za visokorizične i niskorizične pacijente; te efekt ablacije na nalaz scintigrama na prvoj velikoj kontroli.

**Ustroj studije:** Presječna studija s povijesnim podacima.

**Ispitanici i metode:** U istraživanje su uključeni pacijenti, oba spola te svih dobnih skupina, kojima je dijagnosticiran karcinom štitnjače te su se liječili u KZZNM KBC-a Osijek u periodu od 1. siječnja 2020. do 31. prosinca 2021. godine. Podatci su prikupljeni pomoću BIS-a, a potom su analizirani i statistički obrađeni.

**Rezultati:** U jednoj godini aplicirano je 39 radiojodnih ablacija. Od ukupnog broja pacijenata koji iznos 39, 17 pacijenata pripada visokorizičnoj, a 22 pacijenta niskorizičnoj skupini. S obzirom na zastupljenost prema spolu, ukupno je bilo 30 žena te 9 muškaraca. Medijan dobi pacijenata bio je 54 godine. Vrijednost tumorskog markera Tg-a značajno se smanjila nakon ablacijske terapije. Također, obje skupine, visokorizična i niskorizična, pokazale su smanjenje vrijednosti Tg-a, dok se vrijednosti anti-Tg nisu smanjile. Ablacijska terapija pokazala je pozitivan efekt na nalaz scintigrama na prvoj velikoj kontroli, te od ukupno 39 pacijenata, kod njih čak 29 nalaz scintigrama bio je bez patološkog nakupljanja aktivnosti I-131.

**Zaključak:** Istraživanje je pokazalo pozitivan učinak ablacijske terapije jodom 131 na nalaze scintigrama na prvoj velikoj kontroli, te na vrijednosti tumorskog markera tireoglobulina kod pacijenata općenito te pojedinačno po skupinama (visokorizična i niskorizična).

**Ključne riječi:** karcinom štitnjače; I-131; radiojodna ablacija; tireoglobulin; tireoglobulinsko protutijelo

## 8. ABSTRACT

### **Relation between iodine 131 ablation therapy and levels of tumor markers of thyroid cancer**

**Aim of the study:** This study aims to examine how many radioiodine ablations were applied in one year, the number of high-risk and low-risk patients, and their characteristics (age, gender); whether there is a difference in tumor marker levels before and after ablation therapy for high-risk and low-risk patients; and the effect of ablation on the scintigram findings at the first major control.

**Study design:** The research was conducted as a cross-sectional study with historical data.

**Materials and methods:** The study included patients of both genders and all age groups who were diagnosed with thyroid cancer and were treated at the Clinical Institute for Nuclear Medicine and Radiation Protection of KBC Osijek in the period from January 1, 2020 to December 31, 2021. The data was collected using BIS, and then analyzed and statistically processed.

**Results:** In one year, 39 radioiodine ablations were applied. Out of the total number of patients, which is 39, 17 patients belong to the high-risk group, and 22 patients to the low-risk group. Considering the representation by gender, there were a total of 30 women and 9 men. The median age of all patients was 54 years. The value of the tumor marker Tg decreased significantly after ablation therapy. Also, both groups, high-risk and low-risk, showed a decrease in Tg values, while anti-Tg values did not decrease. Ablation therapy showed a positive effect on scintigram findings at the first major control, and out of a total of 39 patients, even 29 had scintigram findings without pathological accumulation of I-131 activity.

**Conclusion:** The study has shown a positive effect of ablation therapy with iodine 131 on scintigram findings at the first major control, and on the values of the thyroid cancer tumor marker thyroglobulin in all patients, as well as in high-risk and low-risk groups of patients individually.

**Keywords:** thyroid cancer; I-131; radioiodine ablation; thyroglobulin; thyroglobulin antibody

**9. LITERATURA**

- 1) Bray F, Ferlay J, Laversanne M, et al. Cancer Incidence in Five Continents: Inclusion criteria, highlights from Volume X and the global status of cancer registration. *Int J Cancer*. 2015;137(9):2060-2071.
- 2) Kilfoy BA, Zheng T, Holford TR, et al. International patterns and trends in thyroid cancer incidence, 1973-2002. *Cancer Causes Control*. 2009;20(5):525-531.
- 3) Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010 [published correction appears in *CA Cancer J Clin*. 2011 Mar-Apr;61(2):133-4]. *CA Cancer J Clin*. 2010;60(5):277-300.
- 4) Dal Maso L, Lise M, Zambon P, et al. Incidence of thyroid cancer in Italy, 1991-2005: time trends and age-period-cohort effects. *Ann Oncol*. 2011;22(4):957-963.
- 5) Aschebrook-Kilfoy B, Kaplan EL, Chiu BC, Angelos P, Grogan RH. The acceleration in papillary thyroid cancer incidence rates is similar among racial and ethnic groups in the United States. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(8):2746-2753.
- 6) Morris LG, Sikora AG, Tosteson TD, Davies L. The increasing incidence of thyroid cancer: the influence of access to care. *Thyroid*. 2013;23(7):885-891.
- 7) Dal Maso L, Tavilla A, Pacini F, Serraino D, Dijk BACv, Chirlaque MD. Survival of 86,690 Patients With Thyroid Cancer: A Population-Based Study in 29 European Countries From EUROCARE-5. *European Journal of Cancer*. 2017;77:140-52
- 8) European Network of Cancer Registries Factsheets. [Online]. [citirano 01.08.2022.]  
Dostupno na: file:///C:/Users/Korisnik/Downloads/ENCR\_Factsheet\_Thyroid\_2017-2.pdf
- 9) Noone AM, Cronin KA, Altekruse SF, Howlader N, Lewis DR, Petkov VI, Penberthy L. Cancer Incidence and Survival Trends by Subtype Using Data from the Surveillance Epidemiology and End Results Program, 1992-2013. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017 Apr;26(4):632-641
- 10) Rubin P, Casarett GW. Clinical radiation pathology as applied to curative radiotherapy. *Cancer*. 1968;22(4):767-778.
- 11) Dilas LT, Bajkin I, Icin T, Paro JN, Zavisović BK. *Med Pregl*. 2012;65(11-12):489-495.
- 12) Sadetzki S, Chetrit A, Lubina A, Stovall M, Novikov I. Risk of thyroid cancer after childhood exposure to ionizing radiation for tinea capitis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(12):4798-4804.

- 13) Cherenko SM, Larin OS, Gorobeyko MB, Sichynava RM. Clinical analysis of thyroid cancer in adult patients exposed to ionizing radiation due to the Chernobyl nuclear accident: 5-year comparative investigations based on the results of surgical treatment. *World J Surg.* 2004;28(11):1071-1074.
- 14) Reiners C, Demidchik YE, Drozd VM, Biko J. Thyroid cancer in infants and adolescents after Chernobyl. *Minerva Endocrinol.* 2008;33(4):381-395.
- 15) Imaizumi M, Ohishi W, Nakashima E, et al. Association of radiation dose with prevalence of thyroid nodules among atomic bomb survivors exposed in childhood (2007-2011) [published correction appears in *JAMA Intern Med.* 2020 Jan 1;180(1):167]. *JAMA Intern Med.* 2015;175(2):228-236.
- 16) Takamura N, Orita M, Saenko V, Yamashita S, Nagataki S, Demidchik Y. Radiation and risk of thyroid cancer: Fukushima and Chernobyl. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(8):647.
- 17) Furukawa K, Preston D, Funamoto S, et al. Long-term trend of thyroid cancer risk among Japanese atomic-bomb survivors: 60 years after exposure. *Int J Cancer.* 2013;132(5):1222-1226.
- 18) Cahoon EK, Nadyrov EA, Polyanskaya ON, et al. Risk of Thyroid Nodules in Residents of Belarus Exposed to Chernobyl Fallout as Children and Adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(7):2207-2217.
- 19) Braverman LE, Utiger RD, editors. *Werner & Ingbar's The Thyroid: A Fundamental & Clinical Text.* 9th Edition ed: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
- 20) DeLellis RA. Pathology and genetics of thyroid carcinoma. *J Surg Oncol.* 2006;94(8):662-669.
- 21) Nikiforov YE, Nikiforova MN. Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7(10):569-580.
- 22) Ciampi R, Romei C, Pieruzzi L, et al. Classical point mutations of RET, BRAF and RAS oncogenes are not shared in papillary and medullary thyroid cancer occurring simultaneously in the same gland. *J Endocrinol Invest.* 2017;40(1):55-62.
- 23) Rosai J, Carcangui ML, DeLellis RA. Tumors of the Thyroid Gland. *Atlas of Tumor Pathology, Fascicle 5.* Armed Forces Institute of Pathology: Washington, DC, 1992.
- 24) Baloch Z, LiVolsi VA. Pathology of the thyroid gland. In: Livolsi VA, Asa S (eds). *Endocrine Pathology.* Churchill Livingstone: Philadelphia, PA, 2002, pp 61–88.

- 25) Carcangui ML, Zampi G, Pupi A, et al. Papillary carcinoma of the thyroid: a clinico-pathologic study of 241 cases treated at the University of Florence, Italy. *Cancer* 1985;55:805–828.
- 26) Vickery A . Thyroid papillary carcinoma. Pathological and philosophical controversies. *Am J Surg Pathol* 1983;7:797–807.
- 27) Hawk W, Hazard J . The many appearances of papillary carcinoma of the thyroid. *Cleveland Clin Q* 1976;43:207–216.
- 28) DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, et al. WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. IARC, Press: Lyon, 2004.
- 29) Baloch ZW, LiVolsi VA, Asa SL, et al. Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagn Cytopathol* 2008;36:425–437.
- 30) Gardner RE, Tuttle RM, Burman KD . Prognostic importance of vascular invasion in papillary thyroid carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;126:309–312.
- 31) Hoie J, Stenwig AE, Kullmann G, et al. Distant metastases in papillary thyroid cancer. A review of 91 patients. *Cancer* 1988;61:1–6.
- 32) Sobrinho Simões M, Asa SL, Kroll TG, et al. Follicular carcinoma. In: DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU and Eng C (eds). WHO Classification of Tumors. Pathology and Genetics. Tumours of Endocrine Organs. IARC Press: Lyon, France, 2004. pp 67–76.
- 33) Rosai J, Carcangiu ML, DeLellis R . Tumors of the Thyroid Gland: Atlas of Tumor Pathology. Vol 5. 3rd series Armed Forces Institute of Pathology: Washington, DC, 1992. pp 343.
- 34) LiVolsi VA . Surgical Pathology of The Thyroid. WB Saunders: Philadelphia, PA, 1990.
- 35) Rosai J, editor Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Vol 1. 9th edn. Mosby: London, 2004, pp 1482.
- 36) Johannessen JV, Sobrinho-Simões M, Lindmo T, et al. The diagnostic value of flow cytometric DNA measurements in selected disorders of the human thyroid. *Am J Clin Pathol* 1982;77:20–25.
- 37) Castro P, Sansonetty F, Soares P, et al. Fetal adenomas and minimally invasive follicular carcinomas of the thyroid frequently display a triploid or near triploid DNA pattern. *Virchows Arch* 2001;438:336–342.

- 38) Castro P, Eknaes M, Teixeira MR, et al. Adenomas and follicular carcinomas of the thyroid display two major patterns of chromosomal changes. *J Pathol* 2005;206:305–311.
- 39) Sobrinho-Simões M, Preto A, Rocha AS, et al. Molecular pathology of well-differentiated thyroid carcinomas. *Virchows Arch* 2005;447:787–793.
- 40) Fonseca E, Soares P, Cardoso-Oliveira M, et al. Diagnostic criteria in well-differentiated thyroid carcinomas. *Endocr Pathol* 2006;17:109–117.
- 41) Hedinger C, Williams ED, Sobin LH. The WHO histological classification of thyroid tumors: a commentary on the second edition. *Cancer*. 1989;63(5):908-911.
- 42) Moley JF, DeBenedetti MK. Patterns of nodal metastases in palpable medullary thyroid carcinoma: recommendations for extent of node dissection. *Ann Surg*. 1999;229(6):880-888.
- 43) Scollo C, Baudin E, Travagli JP, et al. Rationale for central and bilateral lymph node dissection in sporadic and hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(5):2070-2075.
- 44) Simões-Pereira J, Capitão R, Limbert E, Leite V. Anaplastic Thyroid Cancer: Clinical Picture of the Last Two Decades at a Single Oncology Referral Centre and Novel Therapeutic Options. *Cancers (Basel)*. 2019 Aug 15;11(8)
- 45) Maniakas A, Dadu R, Busaidy NL, Wang JR, Ferrarotto R, Lu C, Williams MD, Gunn GB, Hofmann MC, Cote G, Sperling J, Gross ND, Sturgis EM, Goepfert RP, Lai SY, Cabanillas ME, Zafereo M. Evaluation of Overall Survival in Patients With Anaplastic Thyroid Carcinoma, 2000-2019. *JAMA Oncol*. 2020 Sep 01;6(9):1397-1404.
- 46) Walczyk A, Kopczyński J, Gąsior-Perczak D, Pałyga I, Kowalik A, Chrapek M, Hejnold M, Gózdź S, Kowalska A. Histopathology and immunohistochemistry as prognostic factors for poorly differentiated thyroid cancer in a series of Polish patients. *PLoS One*. 2020;15(2):e0229264.
- 47) Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M. *Patologija*. 4.izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. Str. 676-680.
- 48) Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 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.
- 49) Yeh MW, Bauer AJ, Bernet VA, et al. American Thyroid Association statement on preoperative imaging for thyroid cancer surgery. *Thyroid*. 2015;25(1):3-14

- 50) Kusačić Kuna S. Usporedba različitih doza joda-131 u ablaciji ostatnog tkiva štitnjače zbog papilarnog karcinoma, te uloga rekombinantnog humanog tireotropina (rhTSH) kod ablacije. 2010. (disertacija). Medicinski fakultet, Zagreb
- 51) Reiners C, Dietlein M, Luster M. [Malignant goiter—thyroid cancer] *Dtsch Med Wochenschr.* 2008;133:2215–2228.
- 52) Kusić Z, et. al. Dijagnostika i liječenje bolesti štitnjače. Dodig D, Kusić Z, ur. *Klinička nuklearna medicina.* Zagreb: Medicinska naklada, 2012; 53-109.
- 53) Malthiéry Y, Lissitzky S. Primary structure of human thyroglobulin deduced from the sequence of its 8448-base complementary DNA. *Eur J Biochem.* 1987;165:491–8.
- 54) Jukić T, Zimmermann MB, Granić R, Prpić M, Krilić D, Jureša V, et al. Sufficient iodine intake in schoolchildren from Zagreb – assessment with dried blood spot thyroglobulin as a new functional biomarker for iodine deficiency. *Acta Clin Croat.* 2015;54:424–31.
- 55) Kusić Z, Jukić T, Dabelić N, Franceschi M. Hrvatsko društvo za štitnjaču. [Croatian Thyroid Society guidelines for the management of patients with differentiated thyroid cancer]. *Lijec Vjesn.* 2008;130:213–27.
- 56) Schlumberger MJ. Medical progress: papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med.* 1998;338:297–306.
- 57) Zelia F, Schlumberger M. Serum thyroglobulin determination in thyroid cancer patients. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008; 22: 1039-1046.
- 58) Filetti S, Durante C, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, Papotti MG, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019;30(12):1856-1883.
- 59) Caturegli P, Kuppers RC, Mariotti S, Burek CL, Pinchera A, Ladenson PW, et al. IgG subclass distribution of thyroglobulin antibodies in patients with thyroid disease. *Clin Exp Immunol.* 1994;98:464–9.
- 60) Spencer C, Fatemi S. Thyroglobulin antibody (TgAb) methods – strengths, pitfalls and clinical utility for monitoring Tg Ab-positive patients with differentiated thyroid cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013;27:701–12.
- 61) Görges R, Maniecki M, Jentzen W, Sheu SN, Mann K, Bockisch A, et al. Development and clinical impact of thyroglobulin antibodies in patients with differentiated thyroid carcinoma during the first 3 years after thyroidectomy. *Eur J Endocrinol.* 2005;153:49–55.



- 62) Seo JH, Lee SW, Ahn BC, Lee J. Recurrence detection in differentiated thyroid cancer patients with elevated serum level of antithyroglobulin antibody: special emphasis on using (18)F-FDG PET/CT. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72:558–63.
- 63) Kim WG, Yoon JH, Kim WB, Kim TY, Kim EY, Kim JM, et al. Change of serum antithyroglobulin antibody levels is useful for prediction of clinical recurrence in thyroglobulin negative patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:4683–9.
- 64) Bacan F. Kirurško liječenje tumora štitnjače [Diplomski rad]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2015 [citirano 03.08.2022.]
- 65) Hertz S, Roberts A. Radioactive iodine in the study of thyroid physiology: the use of radioactive iodine therapy in hyperthyroidism. *J Am Med Assoc* 1946; 131:81–86
- 66) Seidlin SM, Marinelli LD, Oshry E. Radioactive iodine therapy: effect on functioning metastases of adenocarcinoma of the thyroid. *J Am Med Assoc* 1946; 132:838–847
- 67) Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American thyroid association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19(11):1167–1214.
- 68) Hirose RM, Marivo M, Luengo Jde M, et al. Does radioiodine therapy in patients with differentiated thyroid cancer increase the frequency of another malignant neoplasm?. *ISRN Oncol*. 2011;2011:708343.
- 69) Shen DH, Kloos RT, Mazzaferri EL, Jhian SM. Sodium iodide symporter in health and disease. *Thyroid*. 2001;11(5):415-425.
- 70) De La Vieja A, Dohan O, Levy O, Carrasco N. Molecular analysis of the sodium/iodide symporter: impact on thyroid and extrathyroid pathophysiology. *Physiol Rev*. 2000;80(3):1083-1105.
- 71) Silberstein EB. Radioiodine: the classic theranostic agent. *Semin Nucl Med*. 2012;42(3):164-170.
- 72) Carballo M, Quiros RM. To treat or not to treat: the role of adjuvant radioiodine therapy in thyroid cancer patients. *J Oncol*. 2012;2012:707156.
- 73) Mazzaferri EL, Jhian SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer [published correction appears in *Am J Med* 1995 Feb;98(2):215]. *Am J Med*. 1994;97(5):418-428.
- 74) Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med*. 1998;338(5):297-306.

- 75) Tubiana M, Schlumberger M, Rougier P, et al. Long-term results and prognostic factors in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer*. 1985;55(4):794-804.
- 76) Simpson WJ, Panzarella T, Carruthers JS, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB. Papillary and follicular thyroid cancer: impact of treatment in 1578 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1988;14(6):1063-1075.
- 77) Verburg FA, de Keizer B, Lips CJ, Zelissen PM, de Klerk JM. Prognostic significance of successful ablation with radioiodine of differentiated thyroid cancer patients. *Eur J Endocrinol*. 2005;152(1):33-37.
- 78) American Thyroid Association Taskforce On Radioiodine Safety, Sisson JC, Freitas J, et al. Radiation safety in the treatment of patients with thyroid diseases by radioiodine <sup>131</sup>I : practice recommendations of the American Thyroid Association [published correction appears in *Thyroid*. 2011 Jun;21(6):689]. *Thyroid*. 2011;21(4):335-346.
- 79) Ehrhardt JD Jr, Güleç S. A Review of the History of Radioactive Iodine Theranostics: The Origin of Nuclear Ontology. *Radyoaktif İyot Teranostiğinin Kısa Hikayesi: Nükleer Ontolojinin Kökenleri*. *Mol Imaging Radionucl Ther*. 2020;29(3):88-97.
- 80) Noone AM, Cronin KA, Altekruse SF, Howlader N, Lewis DR, Petkov VI, Penberthy L. Cancer Incidence and Survival Trends by Subtype Using Data from the Surveillance Epidemiology and End Results Program, 1992-2013. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017 Apr;26(4):632-641.
- 81) Kitahara C, Sosa J. The changing incidence of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol*. 2016; 12:646- 53.
- 82) Gress DM, Edge SB, Greene FL, Washington MK, Asare EA, Brierley JD. i sur. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8. izdanje. Chicago: Springer; 2018. str. 3-31.
- 83) Kusić Z, Jukić T, Dabelić N, Franceschi M. Hrvatsko društvo za štitnjaču. Croatian Thyroid Society guidelines for the management of patients with differentiated thyroid cancer. *Lijec Vjesn*. 2008;130:213-27.
- 84) Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994;97:418–428.
- 85) Simpson WJ, Panzarella T, Carruthers JS, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB. Papillary and follicular thyroid cancer: impact of treatment in 1578 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;14:1063–1075.
- 86) Verburg FA, de Keizer B, Lips CJ, Zelissen PM, de Klerk JM. Prognostic significance of successful ablation with radioiodine of differentiated thyroid cancer patients. *Eur J Endocrinol* 2005;152:33–37.

## 10. ŽIVOTOPIS

Ime i prezime: Anita Travančić

Datum rođenja: 31. siječnja 1998.

Adresa: Željeznička 8, 32281 Ivankovo, Republika Hrvatska

Email adresa: travancicanita@gmail.com

### **Obrazovanje:**

- listopad 2020. do rujan 2022.: Sveučilišni diplomski studij Medicinsko laboratorijska dijagnostika, Medicinski fakultet Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku
- listopad 2017. do rujan 2020.: Sveučilišni preddiplomski studij Medicinsko laboratorijska dijagnostika, Medicinski fakultet Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku
- rujan 2013. do lipanj 2017.: Gimnazija Matije Antuna Reljkovića, Vinkovci (opći smjer)

### **Tečajevi trajnoga usavršavanja:**

- srpanj 2021. do rujan 2021.: Stručna IAESTE praksa – Biophysics Group, Institute of Biomaterials and biomolecular Systems, University of Stuttgart
- rujan 2005. do lipanj 2015.: „Linguapax“, škola stranih jezika (engleski jezik B2)

### **Radionice i kongresi:**

- OSCON, Osijek 2021. – pasivni sudionik znanstvenog kongresa studenata biomedicinskog područja i mladih liječnika
- Tjedan mozga, Osijek 2021. – voditeljica radionice „Kako se virus širi?“
- Izrada krvnog razmaza, MEFOS 2021. – aktivni sudionik radionice
- Venepunkcija, MEFOS 2019. – aktivni sudionik radionice