

# Usporedba različitih doza joda 131 u ablaciji ostatnog tkiva štitnjače zbog papilarnog karcinoma, te uloga rekombinantnog humanog tireotropina (rhTSH) kod ablacije

---

**Kusačić-Kuna, Sanja**

**Doctoral thesis / Disertacija**

**2010**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:624037>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-02-21**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Sanja Kusačić Kuna**

**Usporedba različitih doza joda 131 u ablaciji  
ostatnog tkiva štitnjače zbog papilarnog  
karcinoma, te uloga rekombinantnog  
humanog tireotropina (rhTSH) kod ablacije**

**DISERTACIJA**

**Zagreb, 2010.**

*Disertacija je izrađena u Kliničkom zavodu za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja Kliničkog bolničkog centra Zagreb.*

*Voditelj rada: prof. dr. sc. Damir Dodig*

**Zahvaljujem prof.dr.sc. Damiru Dodigu, predstojniku Zavoda i voditelju rada na stručnoj pomoći tijekom izrade ove disertacije.**

**Zahvaljujem dr. Tatjani Samardžić, dr. Mariji Despot i dr. Andrei Mutvar, suradnicama na Kliničkom odjelu zavoda za nuklearnu medicinu, kao i svima koji su mi na bilo koji način pomogli u dosadašnjem radu i u izradi disertacije.**

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Maligni tumori štitnjače</b>	<b>1</b>
1.1.1. Papilarni karcinom štitnjače	3
<b>1.2. Dijagnostika karcinoma štitnjače</b>	<b>4</b>
<b>1.3. Liječenje diferenciranog karcinoma štitnjače</b>	<b>7</b>
1.3.1. Operacijski zahvat	7
1.3.2. Radiojodna ablacija	8
1.3.3. Drugi načini liječenja	11
<b>1.4. Priprema bolesnika za radiojodnu ablaciju</b>	<b>12</b>
1.4.1. Hipotireoza	12
1.4.2. Rekombinantni TSH	14
<b>1.5. Način primjene i moguće nuspojave radiojodne terapije</b>	<b>16</b>
<b>1.6. Kontrola bolesnika (mjerila uspješnosti liječenja)</b>	<b>17</b>
1.6.1. Tireoglobulin	18
1.6.2. Dijagnostički scintigram tijela s I-131	19
1.6.3. Postoperacijski ultrazvuk vrata	21
1.6.4. Ostale metode praćenja	22

<b>2. CILJ RADA</b> .....	<b>23</b>
<b>3. HIPOTEZE</b> .....	<b>24</b>
<b>4. ISPITANICI I METODE</b> .....	<b>25</b>
4.1.    Bolesnici i plan rada .....	25
4.2.    Metode .....	28
4.3.    Statistička obrada podataka .....	31
<b>5. REZULTATI</b> .....	<b>33</b>
5.1.    Rezultati ablacije provedene kod bolesnika u hipotireozi s različitim aktivnostima I-131 (888, 1480, 1850, 4440 MBq) (24, 40, 50, 120 mCi) .....	33
5.2.    Rezultati ablacije provedene uz primjenu rekombinantnog TSH s 1850 MBq (50 mCi) radiojoda uz usporedbu s rezultatima ablacije provedene s istom dozom aktivnosti u hipotireozi .....	50
<b>6. RASPRAVA</b> .....	<b>53</b>
<b>7. ZAKLJUČCI</b> .....	<b>82</b>
<b>8. SAŽETAK</b> .....	<b>84</b>
<b>9. SUMMARY</b> .....	<b>87</b>
<b>10. LITERATURA</b> .....	<b>89</b>
<b>11. ŽIVOTOPIS</b> .....	<b>101</b>

## **1.0. UVOD**

### **1.1. Maligni tumori štitnjače**

Karcinomi štitnjače mogu se podijeliti u dvije skupine, ovisno o tome da li lezija potječe iz folikularnog epitela (papilarni i folikularni karcinom) ili ima podrijetlo iz parafolikularnih ili C-stanica poput medularnog karcinoma (1). Diferencirani karcinom štitnjače je pojam koji se odnosi na papilarni ili folikularni tip karcinoma koji zadržava funkciju sličnu onoj normalnih stanica štitnjače, a anaplastični karcinomi nastaju dediferencijacijom ovih karcinoma. Diferencirani karcinomi štitnjače, a to su papilarni, folikularni i miješani papilarno-folikularni karcinomi, kao i normalno tkivo štitnjače imaju sposobnost akumulacije I-131 (2).

Papilarni karcinom je najčešći i javlja se u oko 65-80% bolesnika s rakom štitnjače. Zastupljenost je veća u ženskog spola, oko 3-6 puta, a javlja se pretežno u mlađim godinama. Prognostički je to karcinom s niskim stupnjem maligniteta, raste sporo s tendencijom lokalnoj infiltraciji i širenju u limfne čvorove vrata. Udaljene metastaze pojavljuju se rijetko i kasno, i to najčešće u plućima ili kostima. Metastaze u limfnim čvorovima vrata nerijetko se pojavljuju više mjeseci ili čak godina nakon tireoidektomije, no i tada se ekscizijom čvorova bolest može na odgovarajući način suzbiti ili čak izlječiti (3).

Na folikularni karcinom otpada 10-20% svih oblika raka štitnjače. Pojavljuje se u srednjoj životnoj dobi. Mnogi oblici ovog raka pojavljuju se kao inkapsulirani adenomatozni tumori i mogu se diferencirati samo po vaskularnoj i kapsularnoj invaziji. Jedna je varijanta karcinoma folikularnih stanica tumor koji se naziva tumor onkocitnih stanica (3). Folikularni karcinomi su obično maligniji od papilarnih i šire se hematogeno, najčešće u pluća i kosti. Folikularna građa uvjetuje obilnu akumulaciju radiojoda u tumoru i metastazama (4).

Na medularni karcinom otpada oko 6% svih karcinoma štitnjače. Medularni karcinom razvija se iz parafolikularnih ili C-stanica štitnjače, a interesantni su u odnosu na njihovu sekretornu aktivnost zbog čega mogu imati različite kliničke slike. Često dolaze udruženi s drugim tumorima kao što su feokromocitom, tumori paratireoidnih žlijezda i neurinom. Klinički taj tumor djeluje kao tvrdi, opipljiv i ponekad obostrani čvor. Pojavljuje se u dobi iznad 50 godina (4).

Na anaplastični karcinom otpada oko 1-5% karcinoma štitnjače. Veoma je malignan, pojavljuje se u starijih ljudi i ima vrlo lošu prognozu. Može biti građen od malenih, gigantskih i vretenastih stanica kao i epidermoidnih raznolikosti. Tumor je invazivan od samog nastanka i infiltrira u susjedne strukture. Tvrd je i brzo raste, udaljene se metastaze šire hematogeno, te je jedan od najpogubnijih tumora u čitavoj onkologiji. Bez obzira na način liječenja, praktički svi bolesnici umiru tijekom prve godine dana od postavljanja dijagnoze.

U štitnjači se rijetko javlja planocelularni karcinom, a ponaša se uglavnom poput planocelularnog karcinoma drugih lokalizacija. Opisan je i niz različitih sarkoma, a također i limfom. Smatra se da kronični tireoiditis, a pogotovo Hashimotova bolest predstavlja pogodno tlo za razvitak limfoma (3).

Incidencija karcinoma štitnjače u porastu je u mnogim zemljama u zadnjih 30 godina (u SAD od 3.6/100000 stanovnika 1973. god. na 8.7/100000 stanovnika 2002 godine), dok je mortalitet sličan ili nešto u padu (5). Sličan porast incidencije zabilježen je i u Francuskoj (6, 7), te Njemačkoj (7). Smatra se da je učestalost karcinoma štitnjače u zemljama s visokom incidencijom oko 6 do 8 na 100000 ljudi. Stopa incidencije karcinoma štitnjače porasla je i u Hrvatskoj u razdoblju od 1968. do 2006. godine 8.6 puta u žena (od 1.1 1968. godine na 9.4 2006. godine), te 3.6 puta u muškaraca (0.8:2.9) (8). Ovaj porast je vjerojatno odraz bolje dijagnostike (ultrazvuk vrata sa ciljanom citološkom punkcijom) i ranijeg otkrivanja malih karcinoma (< 1 cm u promjeru) koji

imaju izvrsnu prognozu, a mortalitet manji od 10% (5, 9). Zbog toga se u posljednje vrijeme sve češće otkrivaju okultni papilarni karcinomi, tzv. papilarni mikrokarcinomi štitnjače čija je prevalencija u populaciji prema obdukcijским nalazima čak 5-35% (10, 11). Osim toga, do sada opće prihvaćeni radikalni tretman (totalna tireoidektomija sa radiojodnom ablacijom) najčešćih tj. diferenciranih karcinoma štitnjače smanjuje broj recidiva bolesti i mortalitet, a mnogi bolesnici (gotovo 80% bolesnika) se smatraju izlječenim nakon uspješnog inicijalnog postupka. Većina tumora raste sporo i imaju dobru prognozu (9).

U općenito dosta povoljnoj prognozi preživljenja kod karcinoma štitnjače ipak treba biti oprezan, jer je poznato da i indolentni tumori štitnjače mogu mijenjati prirodu i prijeći u izrazito maligne oblike s brzim letalnim ishodom. Uz to, i vrlo mali visoko diferencirani karcinomi štitnjače, manji od 1 cm, mogu ponekad vrlo rano imati lokalne ili udaljene metastaze koje su ponekad i nekoliko puta veće od primarnog tumora (12, 13).

### **1.1.1. Papilarni karcinom štitnjače**

Papilarni karcinom je najčešći tumor štitnjače, a u većini slučajeva radi se o diferenciranom karcinomu niskog stupnja malignosti i vrlo dobre prognoze. Prosječno preživljenje nakon 10 godina je više od 90% (9). Vršak učestalosti pojavljivanja je između 30-50 godina života. Kod ovog karcinoma relativno je česta intraglandularna diseminacija, koja se prema literaturnim podacima javlja u oko 45 do čak 80% slučajeva, pa zbog toga i dalje stoji preporuka o totalnoj tireoidektomiji kod postavljene dijagnoze papilarnog karcinoma u svih, bez obzira na veličinu čvora i histološki podtip tumora (14, 15). Od totalne tireoidektomije mogu se izuzeti jedino bolesnici s izrazito niskim rizikom (primarnog tumora manjeg od 1 cm, povoljne histologije, bez znakova ekstrakapsularnog širenja ili udaljenih metastaza). Postoji nekoliko podtipova papilar-

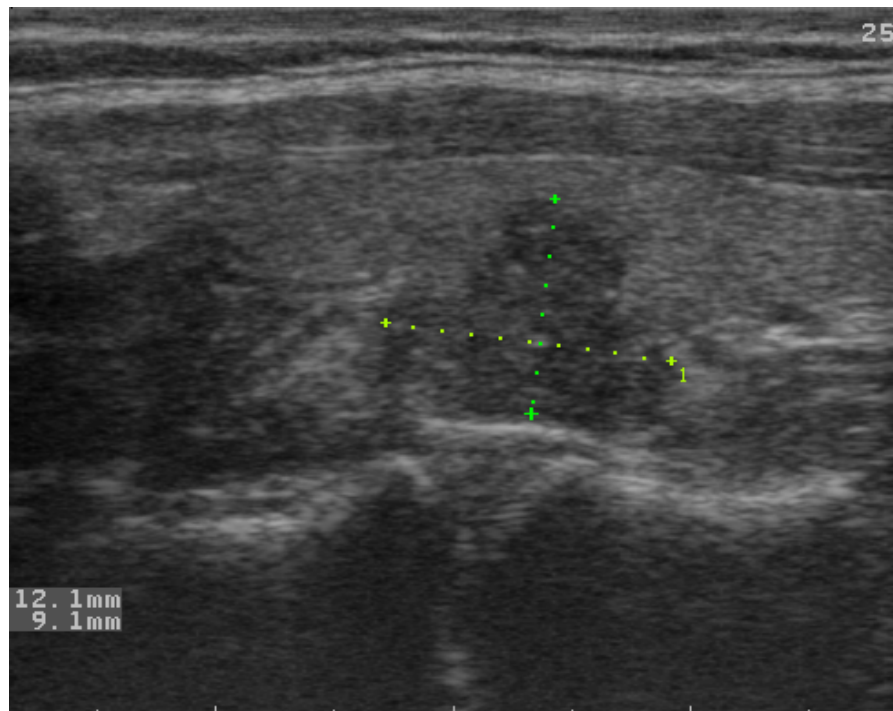


nog karcinoma štitnjače, a to su: 1) folikularni, 2) velikostanični tip, 3) tip cilindričnih stanica, 4) solidni tip, 5) difuzni sklerozirajući tip, 6) onkocitni tip, 7) hijalinizirani trabekularni tip. Velikostanični tip, tip cilindričnih stanica, solidni tip i difuzni sklerozirajući tip su dokazano maligniji oblici papilarnog karcinoma štitnjače (15). Papilarni karcinom često metastazira u regionalne limfne čvorove vrata, pa se metastaze u limfnim čvorovima vrata mogu naći u oko 30-50% bolesnika s papilarnim karcinomom štitnjače, uz povećanu učestalost u bolesnika s većim primarnim tumorom i kod širenja tumora izvan kapsule štitnjače (16, 17). Ponekad može metastazirati i u pluća i kosti, te lokalno invadirati okolne strukture vrata poput miškulature, te dušnik i jednjak. Na obdukciji se karcinom nalazi u oko 4-36% obduciranih, što ukazuje da su velika većina tumora okultni koji ostaju indolentni tijekom života (18). Poznato je da papilarni karcinomi štitnjače imaju uglavnom dobru prognozu, i da preživljenje ne odstupa bitno od opće populacije, međutim postoje i oni koji unatoč liječenju imaju agresivniji tijek i letalan ishod. Zadnjih godina postoji nekoliko algoritama razvrstavanja u rizične skupine bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače (AJCC, AGES, AMES, MACIS, GAMES), a u pravilu koriste slijedeće parametre: dob, spol, veličinu tumora, ekstrakapsularno širenje, udaljene metastaze. Svaki od njih omogućava identificiranje većine niskorizičnih bolesnika (80%), omogućavajući da praćenje i zbrinjavanje ovih bolesnika bude manje intenzivno nego kod manjine visokorizičnih bolesnika kod kojih je potrebna intenzivnija kontrola (19, 20).

## **1.2. Dijagnostika karcinoma štitnjače**

U današnje vrijeme dijagnoza karcinoma štitnjače postavlja se najčešće na temelju ultrazvuka i ciljane citološke punkcije. U obje navedene metode ne postoje jasni kriteriji za razlučivanje maligne od benigne lezije u štitnjači, ali pojedine ehografske karakteristike čvora mogu sugerirati prirodu patološkog procesa u čvoru. Hipoehogeni

čvor u štitnjači, nepravilnih kontura uz sitne kalcifikate, s diskretnim akustičnim sjenama unutar čvora ili uz rub, najčešće ukazuje na karcinom (slika 1). Karcinomi štitnjače mogu u rjeđim slučajevima imati očuvanu folikularnu građu te se ehografski prikazati kao izoehogeni čvorovi (21, 22, 23). Osim za prikaz tumora u štitnjači ultrazvuk je koristan prije operacijskog zahvata u prikazivanju povećanih limfnih čvorova na vratu koji ne moraju biti palpabilni. Sekundarizmi u limfnim čvorovima sa sigurnošću se dokazuju ciljanom citološkom punkcijom pod kontrolom ultrazvuka, i uz određivanje tireoglobulina u punktatu (23). To je važan nalaz za kirurga, koji će se u tom slučaju odlučiti na neku od disekcija vrata, a ne samo za tireoidektomiju koja se radi kad nema lokalnih metastaza. Ultrazvučna obilježja čvora na vratu koja upućuju na moguću metastazu u cervikalnim limfnim čvorovima su okruglasti oblik (karakteriziran povećanjem anteroposteriornog promjera čvora, s odnosom duljine prema debljini čvora manjim od 2), odsutnost hiperehogenog hilusa, patološka vaskularizacija, nehomogen raspored odjeka, različitost prikaza (hipoehogeni čvorovi, izoehogeni, s kalcifikatima, s cističnim promjenama itd), nepravilnost kontura (24). Svaki čvor suspektan na malignitet neophodno je ciljano citološki punktirati pod kontrolom ultrazvuka kako bi se dokazalo radi li se o metastatski promijenjenom limfnom čvoru (24).



*Slika 1. Tipičan ultrazvučni prikaz papilarnog karcinoma štitnjače (hipoehogeni čvor, nepravilnih kontura sa sitnim kalcifikatima).*

Ostale dijagnostičke pretrage, poglavito kompjutorizirana tomografija (MSCT) te magnetna rezonancija (MRI) provode se prema kliničkoj indikaciji, naročito u slučaju većeg, invazivnog karcinoma štitnjače sa zahvaćanjem okolnih struktura vrata. Navedenim metodama može se bolje procijeniti opsežnost tumora, eventualna invazija tumora u okolne strukture vrata te odnos s velikim krvnim žilama što je također važan nalaz za kirurga koji pristupa operacijskom zahvatu, a mogu se prikazati i retro-faringealni limfni čvorovi koji nisu dostupni kliničkom pregledu niti pregledu ultrazvukom (25, 26).

### 1.3. Liječenje diferenciranog karcinoma štitnjače

Uobičajeni terapijski postupak kod bolesnika s dijagnosticiranim karcinomom štitnjače je totalna tireoidektomija tj. operacijski zahvat kojim se uklanja cijela štitnjača, a potom slijedi radiojodna ablacija.

#### 1.3.1. Operacijski zahvat

Kirurško uklanjanje zloćudnog tumora je ključni korak u liječenju bolesnika s karcinomom štitnjače, te u stručnim krugovima ipak prevladava mišljenje o potrebi potpune ili gotovo potpune tireoidektomije pri čemu se odstranjuje tumor i najveći dio tkiva štitnjače čuvajući pri tome paratireoidne žlijezde i povratne živce (8, 27). Međutim, u liječenju pojedinih skupina bolesnika s papilarnim mikrokarcinomom niskog rizika (solitarnih tumora manjih od 1 cm, povoljne histologije, bez ekstrakapsularnog širenja, i bez regionalnih i udaljenih metastaza) u novije vrijeme postoje stavovi da je možda dovoljna samo lobektomija uz redovito praćenje daljnjeg tijeka bolesti (28). Najvažniji argument zagovornika totalne tireoidektomije je česta intraglandularna diseminacija, odnosno postojanje mikroskopskih žarišta tumora u okolnom, normalnom tkivu štitnjače, što povećava vjerojatnost pojave recidiva tumora kod pošteđenih operacija. Slijedeći argumenti su veća uspješnost radiojodne ablacije u slučaju manje mase ostatnog tkiva, kao i bolje kontrolno scintigrafsko i biokemijsko praćenje bolesnika. Kirurškim liječenjem karcinoma štitnjače trebali bi se baviti iskusni kirurzi uključeni u multidisciplinarnе timove. Ukoliko kod otkrivanja postoje i dokazane metastatske promjene u limfnim čvorovima vrata potrebno je u istom aktu dodatno učiniti i disekciju zahvaćenih regija vrata. Disekciju lateralnih regija vrata (regije II-V) treba raditi jedino u slučaju dokazanih metastatskih promjena, najčešće putem ultrazvuka i ciljane citološke punkcije. Korist od profilaktičke, paratrahealne disekcije limfnih čvorova (regije VI), bez preoperativno pozitivnog nalaza limfnih čvorova je proturječna. Nema dokaza da poboljšava preživljenje, međutim profilaktička disekcija paratrahealne regije omogućuje određivanje točne proširenosti bolesti (*staging*) (28, 29). Koja će se vrsta

zahvata primjeniti ovisi o lokalnoj proširenosti bolesti, odnosno operabilnosti. Postojanje regionalnih i udaljenih metastaza nisu kontraindikacije za operacijsko liječenje i bez obzira na stupanj proširenosti tumora ne treba odustati od operacijskog liječenja, osim u slučaju visokog općeg operacijskog rizika ili lokalne tehničke inoperabilnosti (12)

### 1.3.2. Radiojodna ablacija

Nakon totalne tireoidektomije kod diferenciranih karcinoma štitnjače podrijetla od folikularnog epitela (papilarni i folikularni) slijedi radiojodna ablacija, odnosno uništenje ostatnog, makroskopski normalnog tkiva štitnjače radioaktivnim jodom (12). Zahvaljujući  $\beta$ -raspadu I-131 dolazi do uništenja rezidualnog tkiva štitnjače kao i do destrukcije tumorskih stanica dobro diferenciranih karcinoma štitnjače koji nakupljaju radiojod (papilarni i folikularni). Razlozi za primjenu ablacijske terapije su:

- a) spriječavanje recidiva uništavanjem mogućih mikrometastaza u ležištu štitnjače, na vratu ili udaljenih metastaza,
- b) veća senzitivnost tireoglobulina (Tg) kao tumorskog markera u praćenju bolesnika, jer je ostatno tkivo štitnjače mogući izvor Tg-a,
- c) veća senzitivnost dijagnostičkog scintigrama cijelog tijela s I-131 u detekciji metastaza, uništenjem ostataka tkiva štitnjače koje bi eventualnim metastazama otežavalo nakupljanje radiojoda (12, 30-33).

Ovakav radikalni tretman snižava broj recidiva bolesti i mortalitet, a mnogi bolesnici (gotovo 80%) se smatraju izlječenim nakon uspješnog inicijalnog postupka. Ipak, manji broj bolesnika može se prezentirati s metastatskim promjenama i niz godina nakon inicijalne terapije, pa je stoga potrebno njihovo doživotno praćenje (34).

Radiojodna ablacija provodi se 4-6 tjedana nakon totalne tireoidektomije. Uspješna ablacija zahtijeva da bolesnik bude u hipotireozu (TSH > 30 mIU/L) koja se postiže

stimulacijom produkcije endogenog TSH nakon izostavljanja terapije L-tiroksinom ili parenteralnom primjenom humanog rekombinantnog TSH. Povišen TSH stimulira nakupljanje radioaktivnog joda u ostatnom tkivu ili eventualnim metastatskim lezijama koje imaju sposobnost akumulacije I-131 (35-37).

Postoje tri pristupa u određivanju ablacijske doze. Jedan od načina je davanje najviše sigurne doze temeljene na dozimetriji cijelog tijela i krvi. Taj pristup definira davanje takve doze I-131 tako da doza na cijelu krv bude manja od 2 Gy, da se u cijelom tijelu zadrži manje od 4440 MBq (120 mCi) nakon 48 sati ako nisu prisutne metastaze u plućima, a manje od 2960 MBq (80 mCi) u prisutnosti plućnih metastaza. (12). Najtočnija i optimalna metoda jest izračunavanje doze za ozračenje tumorskog tkiva jer je dozimetrijski utvrđeno da je primjenjena doza I-131 dostatna ako tumor primi bar 80-100 Gy. Kad je procijenjena tumorska doza manja od 35 Gy izgledi su za uspjeh terapije s I-131 mali. Smatra se da je za uspješnu ablaciju potrebno ozračiti ostatak štitnjače s 300 Gy ili više. Međutim, za točan izračun doze potrebno je poznavanje veličine lezije i biološkog poluživota radiojoda, što nije moguće uvijek točno odrediti (12), te su ove dvije metode kompliciranije za rutinsku uporabu. Iako neki autori predlažu ovakav dozimetrijski pristup kao točniji kod radiojodne ablacije (38), radi tehničkih poteškoća većina centara preferira davanje definiranih, standardnih doza aktivnosti. Primjena empirijskih doza rezultira uspješnom ablacijom ostataka tkiva štitnjače u većine bolesnika, a primjenjene ablacijske doze u literaturi variraju od manje od 1110 MBq (30 mCi) do više od 5550 MBq (150 mCi). Neki autori izvještavaju o sličnom uspjehu ablacije s niskim 1110 MBq (30 mCi) - 70-80% (39-41) i visokim dozama 3700 MBq (100 mCi) koje rezultiraju uspješnom ablacijom ostataka tkiva štitnjače u najvećeg broja bolesnika (80-90%) nakon prve primjene radiojoda (39-41). Za uklanjanje ostatnog tkiva štitnjače i lokalnih metastaza daje se doza od 3700 do 5550 MBq (100-150 mCi), a za uklanjanje udaljenih metastaza, najčešće u pluća i kosti primjenjuje se aktivnost od 5550 do 11100 MBq (150 do 300 mCi). Ista

doza primjenjenog radiojoda neće u svih bolesnika rezultirati jednakom dozom ozračivanja tkiva štitnjače. Primjena npr 1100 MBq (30 mCi) može rezultirati apsorbiranom dozom od 500 do 2500 Gy. Tako veliki raspon bio bi razlog protiv primjene empirijske ablacijske doze I-131. Međutim, jednostavnost, uspjeh liječenja i odsutnost značajnijih komplikacija još uvijek daju prednost ovom empirijskom pristupu (12) koji je najstariji i najčešći način određivanja doze. Ablacija se smatra uspješnom kada nema vidljivog nakupljanja aktivnosti u ležištu štitnjače na kontrolnom dijagnostičkom scintigramu, i kada je test akumulacije I-131 u vratnoj regiji manji od 0,1% na kontrolnom pregledu 6 mjeseci do godinu dana nakon liječenja (12).

Radiojodna ablacija provodi se nakon totalne tireoidektomije već niz godina, ali unatoč bogatom iskustvu u primjeni i dalje, kako u svijetu, tako i kod nas postoje brojne kontroverze u pogledu potrebnih aktivnosti koje su potrebne za uspješnu ablaciju, tako da među raznim ustanovama u svijetu postoje značajne razlike u količini aktivnosti koja se aplicira, bilo u hipotireozi ili uz primjenu rekombinantnog humanog TSH. Naime, i nakon najuspješnije izvedenog operacijskog zahvata određena količina ostatnog tkiva zaostane u ležištu štitnjače i uobičajena je praksa da se tretira s I-131 (42). Stoga se radiojodna terapija obično primjenjuje u svih, osim možda jedino u bolesnika s izrazito niskim rizikom, ostaje otvorenim pitanje količine aktivnosti (43). Mnoge studije potvrđuju da je primjena radioaktivnosti od oko 3700 MBq (100 mCi) udružena sa visokim postotkom uspjeha ablacije (preko 80%) (44-51). Drugi pak sugeriraju da se isti takvi rezultati mogu postići i sa niskim dozama aktiviteta 1110 MBq (30 mCi) (52-54), mada neke studije navode da se s manjim aktivnostima postiže manji uspjeh ablacije (55, 56). Neki autori izvještavaju da srednje doze 1850 MBq ili 2220 MBq (50 ili 60 mCi) mogu postići visoki uspjeh ablacije s manjom dozom ozračenja. Čini se da aktivnost od 1850 MBq (50 mCi) ima jednak visoki ablacijski učinak u hipotireozi, kao i u eutireoidnom stanju uz primjenu rhTSH (57). Nema dosljednosti niti o pitanju

indikacija za ablaciju radioaktivnim jodom, kao ni o primjeni rekombinantnog humanog TSH i dijete osiromašene jodom u pripremi za liječenje radioaktivnim jodom (58).

Početak 1990-tih visoka aktivnost od 4440 MBq (120 mCi) korištena je na Kliničkom zavodu za nuklearnu medicinu KBC Zagreb kao standardna ablacijska doza kod svih bolesnika. Uspoređujući vlastite dozimetrijske rezultate (59-63) s iskustvima drugih autora iz dostupne literature postupno se snižavala doza primjenjene aktivnosti na 1850 MBq (50 mCi), i temeljem ohrabrujućih rezultata nekoliko godina poslije dodatno je snižena doza aktivnosti na 1480 MBq (40 mCi) te konačno na 888 MBq (24 mCi) u bolesnika s papilarnim karcinomom štitnjače.

### **1.3.3. Drugi načini liječenja**

Vanjsko zračenje je indicirano u slučaju kada kirurška ekscizija nije moguća, odnosno kad nema značajnog nakupljanja radiojoda u tumoru. Provodi se kod inoperabilnih tumora, infiltrativnih tumora u području dušnika i jednjaka, kod bolnih koštanih metastaza, patološke frakture, u slučaju kompresije medule spinalis, obstrukcije gornje šuplje vene, kod metastaza u mozgu ili jetri ukoliko su druge metode liječenja bile neuspješne, kod bolesnika s medularnim karcinomom sa proširenom bolesti, kod bolesnika s anaplastičnim karcinomom uz kemoterapiju (64). Udaljene metastaze se liječe uspješno ukoliko lezije nakupljaju I-131. U slučaju jod pozitivnih metastaza tretman izbora je radiojodna terapija. Za liječenje udaljenih metastaza, najčešće u pluća i kosti primjenjuje se aktivnost od 5 550 do 11 100 MBq (150 do 300 mCi). Najbolje se liječe sitne metastaze u plućima koje nisu vidljive na rentgenogramima. Plućne makronodularne metastaze mogu imati korist od radioaktivnog joda, međutim definitivno liječenje je vrlo loše. Metastaze u kosti se liječe kombinacijom vanjskog zračenja i radijodne terapije. Za metastaze koje ne nakupljaju radiojod kirurška resekcija je metoda izbora ukoliko je metastaza resektabilna, a u slučaju inoperabilnih metastaza može se primijeniti vanjsko zračenje (64). Bolne neresektabilne lezije može se palija-



tivno tretirati embolizacijom, aplikacijama radioaktivnog 89-stroncija ili 153-samarija te radiofrekventnom ablacijom (65-67). U posljednje vrijeme kao alternativni zahvat kod solitarnih metastaza na vratu koristi se sklerozacija 95%-tnim sterilnim alkoholom, radiofrekventna ablacija ili laserske tehnike, a primjenjuje se kod bolesnika nakon višestrukih operacijskih zahvata kod kojih postoji kontraindikacija za ponavljaju operaciju (68-71).

Konvencionalna kemoterapija je ograničena samo za bolesnike s uznapredovalom bolešću u kojih su iscrpljeni drugi načini liječenja i nema veću efikasnost (najučinkovitiji doksorubicin). U kliničkim studijama ispituju se inhibitori tirozin-kinaze, a primjenom retinoične kiseline pokušava se postići rediferencijacija stanica dediferenciranih tumora kako bi se ponovno mogla primjeniti radiojodna terapija (72, 73).

Ciljana terapija, nova generacija liječenja u onkologiji, usmjerena je na inhibiranje specifičnih molekula važnih u tumorskom rastu i progresiji. Nekoliko agensa koji se istražuju u kliničkim studijama uključuju inhibitore angiogeneze (sorafenib, aksitinib, vandetanib), receptore epidermalnog faktora rasta (gefitinib, vandetanib) i RET proteine (vandetanib) (74, 75).

## **1.4. Priprema bolesnika za radiojodnu ablaciju**

### **1.4.1. Hipotireoza**

Ključna odrednica pripremljenosti bolesnika za radiojodnu terapiju je koncentracija tireotropina u serumu (TSH) (76-78). TSH je hormon kojeg sintetizira i luči prednji režanj hipofize, a njegova primarna funkcija je poticanje štitnjače na proizvodnju vlastitih hormona: tiroksina (T4) i trijodtironina (T3). Niske koncentracije hormona štitnjače u periferiji izazivaju pojačano lučenje tireotropnog hormona (TSH) u hipofizi koji povećava akumulaciju joda u štitnjači, sintezu T3 i T4, djeluje na proteolizu tireoglobulina i povećava otpuštanje hormona štitnjače u perifernu krv (1, 79).

Dijeta s malo joda preporučuje se u periodu 2-3 tjedna prije terapijske primjene radiojoda (manje od 50  $\mu\text{g}/\text{dan}$ ), osobito u osoba s velikim unosom joda. Kod sumnje na kontaminaciju jodom savjetuje se određivanje izlučivanja joda u urinu (8, 19, 20).

Priprema tireoidektomiranih bolesnika za radiojodnu ablaciju provodi se tijekom 4-6 tjedana nakon operacije neuvođenjem ili izostavljanjem nadomjesne terapije L-tiroksinom. Period izostavljanja terapije potreban je radi endogenog porasta TSH i uvođenja u hipotireozu, a na taj način je bolja djelotvornost terapije, veća osjetljivost nuklearno medicinskih pretraga i veća vjerojatnost otkrivanja eventualnih metastaza u tijelu. Tijekom tog razdoblja bi koncentracija TSH u serumu trebala dostići vrijednost višu od 30 mIU/L, koja se općenito smatra minimalno potrebnom koncentracijom u svrhu postizanja endogene stimulacije nakupljanja joda u tkivu štitnjače, što bi trebalo rezultirati boljim nakupljanjem radioaktivnosti u ciljnom tkivu (ostatno tkivo štitnjače ili metastaze), boljim prikazom takvog tkiva na scintigramu kao i uspješnijom terapijom (36). Većina bolesnika izuzetno teško podnosi ovo razdoblje porasta TSH i hipotireoze koje je praćeno nizom neugodnih simptoma (umor, zaboravljivost, poteškoće u koncentraciji, potištenost, depresivne epizode, suhoća kože i kose, podbuhlost lica i očiju, slabo podnošenje hladnoće, povećanje tjelesne težine, promjene boje glasa do promuklosti, opstipacije, poremećaj menstrualnog ciklusa, edemi i poremećaj rada srca), a sve navedeno može imati negativne učinke na svakodnevni život bolesnika. I nakon početka uzimanja hormona štitnjače (L-tiroksina) simptomi hipotireoze mogu potrajati još nekoliko tjedana dok se vrijednosti hormona ne vrate na normalnu razinu što može dovesti do poremećaja u obiteljskom, društvenom i profesionalnom životu bolesnika (36, 37).

U prošlosti, bilo je pokušaja da se pomogne ovim bolesnicima izbjegavajući period hipotireoze primjenom egzogenog govedeg TSH, koji je doduše bio efikasan, ali je napušten radi učestalih alergijskih reakcija i razvoja TSH- neutralizirajućih antitijela (80). Tek posljednjih nekoliko godina postoji mogućnost da se terapijski postupci, kao

i kasnije pretrage kojima se provjerava povratak ili širenje zloćudne bolesti štitnjače naprave bez prestanka uzimanja pripravaka hormona štitnjače, a na taj način se izbjegavaju sve neugodne pojave dugotrajne hipotireoze i značajno poboljšava kvaliteta života bolesnika. Takav preparat je humani rekombinantni TSH (rhTSH)-visokopročišćeni, rekombinantni oblik humanog proteina TSH čijom primjenom u bolesnika koji primaju supresijsku terapiju hormonima štitnjače dolazi do porasta razine TSH, bez znakova i simptoma hipotireoze (81, 82).

#### **1.4.2. Rekombinantni TSH (rhTSH)**

rhTH je glikoprotein hipofize sa slijedom aminokiselina identičnom onom u ljudskom hipofiznom TSH, i sličnim metaboličkim učincima poput prirodnog TSH (81, 82). On podiže razinu TSH, stimulira preuzimanje radioaktivnog joda i oslobađanje tireoglobulina kao važnog tumorskog markera (u stanicama tireoidnog porijekla). Nakon ohrabrujućih eksperimentalnih pokusa rhTSH je odobren za primjenu kao dijagnostičko sredstvo krajem 1998 u Americi od strane FDA (Food and Drug Administration), a tek 2001 u Europi od strane EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products). Za terapijsku primjenu tj. kao priprema za radiojodnu ablaciju preparat je registriran 2005. u Europi, te 2007. u Americi (83).

Rekombinantni humani TSH je izvor egzogenog TSH i njegova primjena kod bolesnika koji su na supstitucijskoj terapiji L-tiroksinom (dakle u eutireozii) povećava akumulaciju radiojoda od strane tireocita slično kao i povišeni TSH u endogenoj hipotireozii, ali bez negativnog utjecaja na kvalitetu života bolesnika. Klirens radiojoda je približno 50% veći u eutireoidnom stanju, nego u hipotireozii kada je funkcija bubrega smanjena. Brži klirens rezultira u manjoj retenciji radiojoda u tijelu (manje ukupno ozračenje organizma). Dokazano je da je radijacijska doza na krv niža u eutireozii nego u hipotireozii. U tom slučaju primjena rhTSH može reducirati dozu ozračenja i na taj

način smanjiti potencijalni rizik nastanka sekundarnih, zračenjem induciranih malignoma (84).

U publiciranoj literaturi, do sada, primjena rhTSH je pokazala učinkovitost u primjeni kod ablacije (preparat je registriran u SAD, zemljama Europske unije, kao i u Hrvatskoj, pod imenom Thyrogen, ali zbog svoje cijene još nije na listi sredstava koji se mogu propisivati na teret Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje), a dokazano je i da primjena rekombinantnog TSH kod ablacije smanjuje ukupno ozračenje organizma. Nedostatak primjene rhTSH je njegova cijena iako konačne procjene pokazuju vrlo dobar omjer troškova i koristi kada se uzme u obzir smanjenje radne sposobnosti bolesnika s hipotireozom za vrijeme prekida supstitucije L-tiroksinom (85, 86).

Iako je nedvojbeno dokazano da primjena rhTSH osigurava veću kvalitetu života bolesnika i smanjuje ozračenje organizma, dvojbe postoje oko uspješnosti takve ablacije, posebno kada se primjenjuju male doze aktivnosti. Naravno, i ovdje optimalna doza potrebna za uspješnu ablaciju nije definirana, naročito što su iskustva na tom području još nedostatna, a serije bolesnika iz dostupne literature još relativno male. Dozimetrijski podaci upućuju na brži klirens radiojoda u organizmu eutireoidnih bolesnika nakon primjene rhTSH, a teoretski, brži klirens mogao bi rezultirati manjom akumulacijom aktivnosti u ostatnom tkivu štitnjače, te stoga postoji bojazan da bi brži klirens mogao zahtijevati primjenu većih doza aktivnosti od onih u hipotireoidnom stanju (41, 87).

U publiciranoj literaturi, do sada, na relativno malim uzorcima bolesnika, primjena rhTSH je pokazala učinkovitost u primjeni, naročito ukoliko su u ablaciji korištene visoke aktivnosti (100 mCi) (36, 88, 89). Osim toga čini se da aktivnost od 50 mCi ima jednak visoki ablacijski učinak u hipotireozu, kao i u eutireoidnom stanju uz primjenu rhTSH (57), dok su rezultati uz primjenu rhTSH s 30 mCi dvojaki (90, 91).

### 1.5. Način primjene i moguće nuspojave radiojodne terapije

Radioaktivni jod se primjenjuje peroralno (ispijanjem tekućine ili u kapsulama). Samo izvođenje procedure nije komplicirano niti neugodno za bolesnika (ne smije ništa jesti barem 2 sata prije i dva sata nakon ispijanja radioaktivnog joda), smješta se u odvojenu sobu sa zasebnim WC-om, uz zabranjene posjete. Bolesniku se preporuča pijeće tekućine i češće mokrenje kako bi se smanjilo ozračenje mokraćnog mjehura i spolnih žlijezda, te uzimanje limuna i guma za žvakanje da se pospješi izlučivanje sline i smanji radijacijsko oštećenje žlijezda slinovnica. Terapija nema izraženih nuspojava, ali se ponekad kod većih doza aktivnosti mogu pojaviti osjetljivost vrata, mučnina, povraćanje, umor i glavobolja koje su kratkotrajne i prolaznog karaktera (u prvih 24 sata nakon primjene terapije). Najčešća akutna nuspojava je radijacijski sijaloadenitis, a u slučaju veće količine ostatnog tkiva štitnjače radijacijski tireoiditis. Ponekad se mogu javiti poremećaji okusa i mirisa prolaznog karaktera, te prolazno smanjenje broja leukocita i trombocita. Trajna supresija koštane srži i pneumonitis su vrlo rijetki, a mogu se pojaviti uglavnom u bolesnika koji su primili velike kumulativne doze radiojoda zbog metastaza u kostima ili plućima. Nema sigurnih dokaza za sekundarnu pojavu drugih tumora nakon radiojodne terapije, mada se spominje povećan rizik od razvoja malignih tumora kosti i mekih tkiva, žlijezda slinovnica, leukemije i kolorektalnog karcinoma, te karcinoma mokraćnog mjehura, kod primljene visoke kumulativne doze I-131  $> 1$  Ci (37 GBq) (8, 12, 92). Terapija uzrokuje izvjesno ozračenje organizma, ali je u medicinski prihvatljivim okvirima, te korist od terapije nadmašuje njenu potencijalnu štetnost. Ne primjenjuje se u trudnoći niti tijekom dojenja. Radi eventualnog utjecaja na spolne žlijezde (supresija funkcije ovarija, azoospermija te povećan broj mutacija) ne preporuča se začće najmanje šest mjeseci nakon radiojodne terapije (8, 12).

## 1.6. Kontrole bolesnika (mjerila uspješnosti liječenja)

Ablacija se smatra uspješnom kada nema vidljivog nakupljanja aktivnosti u ležištu štitnjače na kontrolnom dijagnostičkom scintigramu, ili je test akumulacije I-131 u vratnoj regiji manji od 0,1% na kontrolnom pregledu učinjenom unutar godinu dana nakon primjene terapijske doze radiojoda. Nakon primarnog liječenja diferenciranog karcinoma štitnjače (totalna tireoidektomija i radiojodna ablacija) bolesnici se stavljaju na doživotnu supstitucijsku terapiju L-tiroksinom, sintetskim hormonom štitnjače koji je neophodan za daljnje normalno funkcioniranje organizma, a koji se tek prema potrebi izostavlja mjesec dana prije planiranih rutinskih kontrola (12).

Kontrolu bolesnika s dobro diferenciranim karcinomom štitnjače obično sačinjavaju dijagnostička scintigrafija cijelog tijela s radiojodom (whole-body scan), određivanje serumskog tireoglobulina kao važnog tumorskog markera nakon tireoidektomije, te ultrazvuk vrata. Protokoli za praćenje oboljelih razlikuju se u preporukama o provođenju scintigrafije s radiojodom i njegove zamjene mjerenjem rhTSH stimuliranog tireoglobulina (58). Vrijednost dijagnostičke scintigrafije prije radiojodne ablacije ostatnog tkiva štitnjače je upitna obzirom na mogućnost smanjivanja učinka terapijske primjene I-131 (ošamućenje) i činjenicu da je znatno osjetljivija postablacijska scintigrafija cijelog tijela učinjena 3-5 dana nakon terapijske primjene radioaktivnog joda (93-95).

Za oba kontrolna postupka (određivanje tireoglobulina i scintigrafiju tijela s jodom-131) poželjna je visoka vrijednost TSH ( $> 30$  mIJ/L), postignuta izostavljanjem hormona štitnjače mjesec dana prije planiranih nuklearno medicinskih pretraga ili primjenom rekombinantnog TSH, jer TSH stimulira preuzimanje joda-131 u ostatno tkivo štitnjače ili metastaze (96).

### 1.6.1. Tireoglobulin

Tireoglobulin (Tg) je velika molekula glikoproteina koju sintetiziraju samo folikularne stanice štitnjače, pohranjen je u lumenu folikula i služi kao supstrat za jodinaciju i hormonogenezu, a važan je tumorski biljeg nakon totalne tireoidektomije. Određivanje Tg nema dijagnostičkog značenja i nije korisno prije operacije, iako je tireoglobulin povišen u mnogih bolesnika s diferenciranim karcinomom, osobito folikularnim. Razlog tome je što može biti povišen i kod mnogih drugih bolesti štitnjače (npr. Gravesove bolesti, toksičnog adenoma, difuznih i nodoznih struma, subakutnog tireoiditisa, Hashimotove bolesti), a može biti povišen i u nekim drugim stanjima kao što su neonatalni period i trudnoća. Tg je uvijek normalan kod medularnog, a može biti normalan ili povišen kod anaplastičnog karcinoma (97).

Za adekvatnu interpretaciju vrijednosti tireoglobulina u praćenju bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače potrebno je poznavati neke od parametara koji mogu utjecati na razinu Tg, kao što je nivo TSH, prisutnost rezidualnog tkiva štitnjače, masu karcinoma štitnjače te eventualno oštećenje tkiva štitnjače. Vrijednosti tireoglobulina mogu se uspoređivati samo ako su dobivene pod istim uvjetima razine TSH, obično kod maksimalne TSH stimulacije ili kompletne TSH supresije (8).

Pri određivanju tireoglobulina potrebno je odrediti i protutijela na tireoglobulin koja mogu interferirati s određivanjem tireoglobulina što otežava njegovo praćenje, a prisutna su u serumu oko 25% bolesnika.

TSH stimulira sekreciju tireoglobulina od strane normalnog tkiva štitnjače, kao i od strane dobro diferenciranih karcinoma štitnjače. Praktički svi bolesnici sa rezidualnim normalnim tkivom štitnjače imaju mjerljiv Tg, naročito kada je TSH maksimalno povišen. Nasuprot tome, tireoglobulin je nemjerljiv ili normalan u praktički svih bolesnika u kojih je izvršena totalna tireoidektomija i ablacija radioaktivnim jodom, a nemaju znakova postojanja tumora, pa stoga ovakav radikalni pristup (totalna tireo-

idektomija i ablacija ostatka štitnjače radioaktivnim jodom) omogućava optimalnu primjenu tireoglobulina kao tumorskog markera (8, 98).

Nemjerljiv ili normalan tireoglobulin ( $< 2 \mu\text{g/l}$ ), osobito uz visok TSH u pravilu znači odsutstvo tumora. Mjerljive se vrijednosti mogu naći u bolesnika s ostatkom normalnog tkiva štitnjače, zatim u onih koji su nedavno liječeni s radioaktivnim jodom i najzad vrlo rijetko u bolesnika s metastazama (oko 2-3%) i to najčešće onima u limfne čvorove, s primarnim papilarnim karcinomom. Općenito je pravilo da se bolesnici u kojih nakon totalne tireoidektomije i ablacije radioaktivnim jodom postoji mjerljiv ili nešto viši tireoglobulin pažljivo prate. Oko 90% bolesnika s metastazama ima povišen tireoglobulin. Bolesnici s metastazama u kostima imaju najviše vrijednosti, zatim slijede oni s metastazama u plućima, dok oni s metastazama u limfnim čvorovima imaju najniže vrijednosti. Lažno negativni rezultati se najčešće nalaze u bolesnika operiranih radi papilarnog karcinoma sa malim metastazama u limfnim čvorovima (98).

Ukratko, određivanje tireoglobulina u serumu ima visoku osjetljivost i specifičnost u otkrivanju recidiva diferenciranog karcinoma štitnjače u bolesnika u kojih je provedena totalna tireoidektomija i radiojodna ablacija, osobito nakon prekida hormonske supresijske terapije L-tiroksinom ili uz rhTSH (12, 99). Određivanje tireoglobulina uz supresiju TSH je manje osjetljiva metoda za otkrivanje recidiva ili stalno prisutne bolesti u bolesnika s malom količinom ostatnog tkiva.

### **1.6.2. Scintigrafija tijela s I-131**

Dijagnostička scintigrafija cijelog tijela izvodi su uz primjenu 37-185 MBq (1-5 mCi) aktivnosti radioaktivnog joda-131, a snima se gamma kamerom 2-3 dana kasnije. Danas se dijagnostička scintigrafija cijelog tijela prije planirane ablacije ili terapije izbjegava jer su pojedini autori uočili negativan učinak dijagnostičke doze I-131 na kasniju terapiju, fenomen poznat pod nazivom „ošamućenje“ (u anglosaksonskoj lite-



raturi „stunning“). Navedeni učinak je izraženiji kod primjene viših dijagnostičkih doza 185-370 MBq (5-10 mCi) (8, 100, 101). Dijagnostička scintigrafija cijelog tijela prije ablacije ima svrhu kada je upitan opseg provedenog kirurškog zahvata ili kada je nalaz potreban za odluku o daljnjoj terapiji ili potrebnoj dozi radiojoda (8)

Postablacijski scintigram radi se 3-5 dana nakon dobivene terapijske doze radiojoda sa svrhom vizualizacije količine ostatnog tkiva i otkrivanja mogućih metastaza karcinoma štitnjače u tijelu. Vrijednost postablacijskog scintigrama je neupitna, a ostatak tkiva štitnjače se u velikoj većini slučajeva prikaže samo na postablacijskom scintigramu. Minimalne količine ostatnog tkiva ultrazvučno se ne prikazuju (u ovom slučaju scintigrafija pomoću I-131 je puno osjetljivija metoda (slika 2) (68).



**Slika 2.** *Ostatno tkivo u ležištu štitnjače na scintigramu učinjenom s I-131.*

Da bi se učinila kvalitetna scintigrafija cijelog tijela pomoću I-131 vrijednost TSH bi trebala biti povišena ( $TSH > 30$  mIU/L) što se postiže prekidom supstitucijske terapije hormonima štitnjače ili nakon i.m injekcije humanog rekombinantnog TSH.

Scintigrafski uspješnim liječenjem smatra se ono s negativnim nalazom kontrolne scintigrafije s I-131 na mjestima prethodnog patološkog nakupljanja I-131 prikazanih na postablacijskom scintigramu nakon primjene terapijske doze radiojoda. Ukoliko je

istovremeno i koncentracija tireoglobulina u serumu  $< 2 \mu\text{g/l}$ , a ultrazvučni i radiološki nalazi negativni, smatra se da u bolesnika nema nikakvih znakova aktivnosti osnovne bolesti, pa se liječenje bolesnika prema scintigrafskim i kliničkim pokazateljima smatra potpuno uspješnim (62).

### **1.6.3. Postoperacijski ultrazvuk vrata**

U kontroli bolesnika s karcinomom štitnjače vrlo je važan i redoviti ultrazvučni pregled cijelog vrata, radi ranog otkrivanja recidiva tumora ili metastatski promijenjenih limfnih čvorova koji ne moraju biti palpabilni (68). U bolesnika iza operacije može se ehografski ustanoviti u ležištu rezidualno tkivo tumora, ili recidiv, a u povećanim limfnim čvorovima metastaze, te svaki čvor suspektan na malignitet i dodatno citološki punktirati pod kontrolom ultrazvuka, uz određivanje tireoglobulina u punktu. U ranom poslijeoperacijskom periodu pregled UZV može biti otežan opsežnim granulacijskim tkivom, kako pretrahealno, tako i u slučaju lateralne disekcije vrata, oko operacijskog ožiljka. Kod dobro izvedene totalne tireoidektomije nakon operacije u ležištu se vidi samo granulacijsko tkivo. Minimalne količine ostatnog tkiva ehografski se ne prikazuju pa je neposredno po operacijskom zahvatu scintigrafija pomoću I-131 puno osjetljivija metoda za detekciju ostatnog tkiva (68). Nakon operacijskog zahvata posebna se pažnja obraća na ležište štitnjače koje je u pravilu prazno sa više ili manje homogenim tračcima vezivnog tkiva, ili ostatnog tkiva štitnjače. U slučaju pojave recidiva vidi se najčešće hipoehogeni čvor unutar ostatnog tkiva. Ultrazvučna pretraga vrata je relativno jeftina, neagresivna, lako dostupna pretraga koja može odrediti veličinu tvorbe u tri dimenzije, bez dokazanog štetnog djelovanja tako da se može primjeniti i kada su druge metode kontraindicirane (68, 102).

#### **1.6.4. Ostale metode praćenja**

Ako serumska razina tireoglobulina poraste u odnosu na prethodne vrijednosti preporuča se dodatna obrada u cilju traženja recidiva (osim rutinskog UZV vrata i dijagnostičkog scintigrama po potrebi MSCT vrata i toraksa, F-18-FDG PET, I-124 PET-CT, I-131 SPECT-CT, scintigrafija skeleta kod sumnji na koštane metastaze, MRI ili dodatne RTG pretrage). SPECT-CT poboljšava razlučivanje metastaza na vratu u odnosu na ostatno tkivo štitnjače, u plućima u odnosu na metastaze u medijastinumu i otkrivanje metastaza u kostima. F-18-FDG PET koristan je za otkrivanje tumorskih žarišta u bolesnika s povišenom razinom tireoglobulina i negativnom radiojodnom scintigrafijom cijelog tijela. Metastaze diferenciranog karcinoma štitnjače koje su F-18-FDG PET pozitivne obično su slabije diferencirane i ne nakupljaju radiojod, pa takvi bolesnici imaju lošiju prognozu (103).

## 2. CILJ RADA

Unatoč tome što je jod-131 jedan od radionuklida s najdužom upotrebom u kliničkoj nuklearnoj medicini, oko njegove primjene u bolesnika s karcinomom štitnjače postoji još uvijek niz otvorenih pitanja, kako u pogledu primjene kod bolesnika niskog rizika, tako i u pogledu optimalne doze aktivnosti za ablaciju ostatnog tkiva. Terapijsko ozračivanje bolesnika treba biti na najnižoj razini, koja istovremeno jamči postizanje maksimalnog terapijskog učinka u ciljnom organu.

Stoga je **osnovni cilj** rada analiza učinkovitosti radiojodne ablacije s različitim dozama radiojoda.

### **Specifični ciljevi rada:**

- usporediti rezultate liječenja i uspješnost ablacije s različitim dozama radiojoda (niskim, srednjim i visokim) na ispitanicima liječenim u Kliničkom zavodu za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja KBC Zagreb,
- definirati optimalnu aktivnost radiojoda koja bi se koristila u ablacijske svrhe,
- ispitati djelotvornost preparata humanog rekombinantnog TSH koji se do sada nije koristio u našoj ustanovi kao priprema za ablaciju ostatnog tkiva,
- usporediti rezultate ablacije sa srednjim dozama aktivnosti u stanju hipotireoze postignute endogenom produkcijom TSH (nakon izostavljanja terapije L-tiroksinom), sa rezultatima ablacije ostvarenim nakon egzogene primjene humanog rekombinantnog TSH (registriran u Republici Hrvatskoj, ali do sada nije primjenjivan u ablaciji)

### **3. HIPOTEZE**

1. Očekuje se razlika u uspješnosti ablacije sa niskim u odnosu na srednje i visoke doze aktivnosti.
2. Ne očekuje se razlika u uspješnosti ablacije sa srednjim i visokim dozama aktivnosti.
3. Ne očekuje se razlika u uspješnosti ablacije sa srednjim dozama aktivnosti izvedene u endogenoj ili u egzogenoj hipotireozi (rhTSH)
4. Humani rekombinantni TSH (rhTSH) je siguran, te jednako djelotvoran kao primjena radiojoda u stanju hipotireoze uz stimulaciju s endogenim TSH.

## **4. ISPITANICI I METODE**

### **4.1. Bolesnici i plan rada**

Ispitivanjem je obuhvaćen 501 bolesnik liječen u Kliničkom zavodu za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja KBC Zagreb u 10-godišnjem periodu čiji su podaci o terapiji (primjenjenoj terapiji od 1995 do 2005 godine), kao i kontrolnim obradama retrospektivno obrađeni.

Kod svih bolesnika izvršena je totalna tireoidektomija. Patohistološka obrada učinjena je u Klinikama gdje su bolesnici operirani (najveći broj bolesnika operiran je na ORL Klinici Zagreb, ORL odjelu Klinike za tumore i OB Sveti Duh). Ablacijska doza joda-131 primjenjena je kod svih bolesnika 4-6 tjedana nakon operacijskog zahvata.

Bolesnici su podijeljeni u četiri skupine na osnovu aktivnosti koja je primjenjena u ablacijske svrhe: skupina **A** (bolesnici koji su primili 888 MBq/24 mCi), skupina **B** (bolesnici koji su primili 1480 MBq/40 mCi), skupina **C** (bolesnici s primljenih 1850 MBq/50 mCi), i skupina **D** (bolesnici koji su primili visoke doze aktivnosti od 4440 MBq/120 mCi). Uspjeh ablacije evaluiran je pojedinačno u svakoj skupini (na osnovu kontrolne dijagnostičke scintigrafije cijelog tijela tijekom dvije redovne kontrolne hospitalizacije u Kliničkom odjelu prethodno spomenutog Zavoda, konačna ocjena učinka 24 mjeseca nakon primjene ablacije), a potom je izvršena usporedba rezultata ablacije sa različitim dozama aktivnosti.

Aplicirane aktivnosti, kao i skupine bolesnika formirane su prema vlastitoj uobičajenoj praksi, dio su rutinskog rada na Kliničkom zavodu za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja KBC Zagreb i u skladu su sa svim načelima medicinske struke. Tijekom prošlog desetljeća visoka doza aktivnosti 4440 MBq (120 mCi) korištena je kao standardna ablacijska aktivnost u Zavodu sa izvrsnim rezultatima. Ohrabreni

rezultatima dozimetrijskih istraživanja u vlastitih bolesnika, te uspoređujući vlastite rezultate sa iskustvima drugih autora iz dostupne literature u zadnje vrijeme se reducirala primjenjena količina aktivnosti pokušavajući biti što racionalniji u primjeni izvora zračenja kako u pogledu količine zračenja za samog bolesnika tako i u smanjenju doze ozračenja za osoblje, okolinu i cijenu koštanja samog postupka. Stoga se započela primjena aktivnosti od 1850 MBq (50 mCi), a potom dodatno snižena doza aktiviteta na 1480 MBq (40 mCi) te konačno na 888 MBq (24 mCi) u bolesnika s papilarnim karcinomom štitnjače. U istraživanje su uključeni bolesnici koji su u trenutku primjene radiojodne ablacije imali bolest ograničenu na ležište štitnjače, bez obzira na histološki tip tumora, iako se uglavnom radilo o klasičnoj formi papilarnog karcinoma štitnjače. Bolesnici su bili bez evidentnih znakova postojanja metastaza, bilo lokalnih u području vrata što je verificirano ultrazvučnim pregledom vrata prije ablacije, bilo udaljenih metastaza (verificirano RTG snimkom pluća, te na osnovu postablacijskog scintigrama). Bolesnici kod kojih su metastatske promjene evidentirane u trenutku ablacije nisu uključeni u ovo ispitivanje. Bolesnike s izrazito povećanim rizikom, agresivnim histološkim tipom tumora i one s već poznatim udaljenim metastazama kod otkrivanja tretiralo se individualno i nisu uključeni u ovo istraživanje.

Većina bolesnika (njih 466) primila je ablacijsku dozu radiojoda u stanju hipotireoze, koja je potrebna radi endogenog porasta TSH koji stimulira nakupljanje radioaktivnog joda u ostatnom tkivu štitnjače ili metastazama, a na taj način je veća osjetljivost nuklearno medicinskih pretraga i bolja uspješnost terapije.

Kao posebna skupina bolesnika izdvojeni su oni koji su primili radiojodnu ablaciju sa srednjim dozama aktivnosti 1850 MBq (50 mCi) uz prethodnu stimulaciju humanim rekombinantnim TSH (rhTSH). Rekombinantni TSH primijenjen je u skupini eutireoidnih bolesnika, sa veličinom primarnog tumora manjom od 1.5 cm, uz primjenu ablacijske doze od 1850 MBq (50 mCi) (35 bolesnika), te je izvršena usporedba rezultata

ablacije u tih bolesnika sa skupinom bolesnika sličnih demografskih osobina koji su primili radiojodnu ablaciju u stanju hipotireoze, uz endogeni porast TSH (42 bolesnika). Svi ispitanici bili su urednih vrijednosti serumskog kreatinina i bez pridruženih bubrežnih ili jetrenih bolesti koje bi mogle dovesti do različite biokinetike radiojoda u organizmu.

Daljnje postoperativne kontrole bolesnika provedene su u Kliničkom odjelu Zavoda za nuklearnu medicinu u redovitim vremenskim razmacima prema protokolu: 6-9 mjeseci nakon primjene terapijske doze radiojoda, te godinu dana poslije (do 24 mjeseca nakon terapije), u hipotireozi, uz dijagnostičku scintigrafiju cijelog tijela s I-131 (*whole-body scan*), UZV vrata te određivanje serumskog tireoglobulina, tireoglobulinskih antitijela i TSH.

U ovom radu istraživanje je ograničeno na scintigrafsku metodu i to postablacijskog scintigrama neposredno nakon primjene terapijske doze radiojoda nakon operacijskog zahvata, te kontrolne dijagnostičke scintigrafije sa 185 MBq (5 mCi) u redovitim praćenjima bolesnika hospitaliziranih u Kliničkom odjelu Zavoda, u cilju utvrđivanja učinka pojedinih ablacijskih doza.

Istraživanje na bolesnicima obavljeno je u skladu sa svim važećim i primjenljivim smjernicama čiji je cilj osigurati pravilno provođenje postupaka i sigurnost osoba koje sudjeluju u ovom znanstvenom istraživanju, uključujući Osnove dobre kliničke prakse, Helsinšku deklaraciju, Zakon o zdravstvenoj zaštiti Republike Hrvatske (NN 121/03) i Zakon o pravima pacijenata Republike Hrvatske (NN 169/04). Identitet ispitanika je povjerljiv i zaštićen.

Dobivene aktivnosti, kao i skupine bolesnika formirane su prema našoj uobičajenoj praksi i u skladu su sa svim načelima medicinske struke, a svi bolesnici su prije primjenjene terapije potpisali pristanak za planirane postupke. Svi postupci dio su



rutinskog rada u Kliničkom zavodu za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja KBC Zagreb i u skladu su s propisanim pravilima Ministarstva zdravstva.

#### **4.2. Metode**

Jod 131 je u terapijske i dijagnostičke svrhe primjenjivan u obliku otopine natrij-jodida. Ablacijska terapija sa 4440, 1850, 1480 te 888 MBq (24, 40, 50 ili 120 mCi) primjenjena je 4-6 tjedana nakon učinjene totalne tireoidektomije sa svrhom uništenja ostatnog tkiva štitnjače i eventualno prisutnih metastaza.

Postablacijski scintigram rađen je 3 dana nakon dobivene terapijske doze radiojoda sa svrhom vizualizacije količine ostatnog tkiva i otkrivanja mogućih metastaza karcinoma štitnjače u tijelu.

Osnova za daljnje dijagnostičke postupke bio je scintigrafski nalaz u području vratne regije, tj. u projekciji ležišta štitnjače nakon totalne tireoidektomije.

Scintigrafski pregled (statičke snimke glave, vrata i prsnog koša, te cijelog tijela) rađen je kod svih bolesnika nakon primjenjene radiojodne ablacije (3 dana nakon primjene ablacijske doze), te u sklopu rutinskih kontrola 6-9 mjeseci nakon ablacije, i godinu dana poslije, te je naveden nalaz u području ležišta štitnjače, a potkrijepljen je i slikovnim prikazom.

Za scintigrafsko snimanje korištena je gamma kamera širokog vidnog polja, sa svenamjenskim kolimatorom za visoke energije (paralelnim kolimatorom (Siemens Diacam) sa detektorom širokog pravokutnog vidnog polja (engl. high energy all-purpose parallel-hole collimator) (slika 3). Svi scintigrami učinjeni su sa 15% energetskim prozorom centriranim na 364 keV. Statičko oslikavanje glave, vrata i prsnog koša bolesnika završavalo je prihvatom barem 150 000 impulsa u scintigramu ili istekom barem 15 minuta od početka snimanja, a statičko oslikavanje cijelog tijela u anteroposteriornom položaju istekom 30 minuta od početka scintigrafiranja.



*Slika 3. Gamma kamera Siemens Diacam s detektorom širokog pravokutnog vidnog polja korištena za scintigrafsko prikazivanje glave, vrata i prsnog koša, te cijelog tijela bolesnika.*

Ukoliko je uočeno nakupljanje radiofarmaka na vratu opisana je njegova lokalizacija, opseg i intenzitet, a nalaz se smatrao pozitivnim. Ukoliko nije bilo nakupljanja radiofarmaka u predmnijevanom ležištu štitnjače nalaz je smatran negativnim.

Scintigrafski uspješnim liječenjem smatra se ono s negativnim nalazom kontrolne scintigrafije (s 5 mCi) I-131 na mjestima prethodnog patološkog nakupljanja I-131 prikazanih na postablacijskom scintigramu nakon primjene terapijske doze radiojoda. Ukoliko je istovremeno i koncentracija tireoglobulina u serumu  $< 2 \mu\text{g/l}$ , a ultrazvučni i radiološki nalazi negativni, smatra se da u bolesnika nema nikakvih znakova aktivnosti osnovne bolesti, pa se liječenje bolesnika prema scintigrafskim i kliničkim pokazateljima smatra potpuno uspješnim.

Scintigrafski neuspješnim liječenjem smatra se pozitivan nalaz kontrolne scintigrafije s I-131 na mjestima prethodnog patološkog nakupljanja I-131 prikazanih na postablacijskom scintigramu nakon primjene terapijske doze radiojoda i nakon dvije redovite kontrole.

Učinkovitost radiojodne ablacije i ukupna uspješnost liječenja razmatrana je temeljem rezultata kontrolnog praćenja bolesnika tijekom razdoblja tijekom slijedeće dvije kontrole (do ukupno 24 mjeseca nakon terapije). Pri kontrolnim pregledima dijagnostički je primjenjivano 185 MBq (5 mCi) I-131.

Ablacija je smatrana uspješnom kada nije bilo vidljivog nakupljanja aktivnosti u ležištu štitnjače na kontrolnom dijagnostičkom scintigramu.

Serumska koncentracija TSH je određivana u vrijeme ablacije i tijekom redovitih kontrolnih pregleda (kontrolna studija 6-9 mjeseci nakon ablacije i godinu dana poslije odnosno 18-24 mjeseca nakon ablacije), a svi bolesnici su bili hipotireoidni s TSH vrijednostima  $> 30$  mIU/L (normalne vrijednosti 0.4-4.2 mIU/L). Serumski TSH je određivan imunofluorometrijskom analizom priborom (IFMA) „Delfia TSH Ultra (Wallac, Finska). Rezultati su izraženi kao prosječna vrijednost  $\pm$  standardna devijacija (S.D.). Normalnim se smatraju vrijednosti od 0.4 do 4.2 mIU/L.

Bolesnici su nakon primjene terapijske doze radiojoda zadržavani u bolnici u izolaciji dok nije postignuta prihvatljiva razina zračenja: aktivnost cijelog tijela manja od 400 MBq koje korespondira sa 15  $\mu$ Sv/h ekvivalentne doze mjerene s Geigerovim brojačem na metar udaljenosti.

Oralna terapija L-tiroksinom započeta je treći dan po aplikaciji terapijske doze nakon učinjenog postablacijskog scintigrama.

Tireoglobulin (Tg) je određen imunoradiometrijskom analizom (IRMA) priborom „Tg-S“ (Brahms, Njemačka). Područje normalnih vrijednosti koncentracije Tg u serumu bilo je 0-60  $\mu$ g/L, ali kod tireoidektomiranih bolesnika normalnim se smatraju vrijednosti manje od 2  $\mu$ g/L.

Tireoglobulinska antitijela (TgAt) su određena radioimunoanalizom (RIA) „anti-Tg“ (Brahms, Njemačka). Područje normalnih vrijednosti koncentracije TgAt u serumu bilo je  $< 60$  IU/ml.

Rekombinantni humani tireotropin se primjenjuje kroz dva dana parenteralnim putem (intramuskularnom injekcijom) po definiranom protokolu proizvođača, kao i preporukama u literaturi, a potom se primjenjuje radioaktivni jod na isti način kao i u hipotireozu. Bolesnici su primali po jednu ampulu rhTSH (0,9 mg intramuskularno, tvorničkim imenom Thyrogen; Genzyme Transgenics Corp., Cambridge, MA) kroz dva dana. Kod bolesnika je uzet uzorak seruma za određivanje TSH prije primjene rhTSH, nakon tri dana (na dan dobivanja ablacijske doze radiojoda), te peti dan. Tireoglobulin u serumu je određivan na dan primjene prve ampule rhTSH (prije primjene), te 5 dan nakon primjene rhTSH.

Rezultati su obrađeni statistički i na temelju toga donijeti zaključci uz usporedbu s poznatim rezultatima iz literature.

#### **4.3. Statistička obrada podataka**

Statistička obrada podataka učinjena je uz korištenje komercijalnih računalnih programa Excel (Microsoft Office 2003) i Statistica for Windows 6.0. Za opise distribucija ispitivanih varijabli primjenjene su uobičajene deskriptivno-statističke metode. Kolmogorov-Smirnov test korišten je za testiranje normalnosti distribucije numeričkih varijabli. Za testiranje statističke značajnosti razlika u vrijednostima numeričkih varijabli između dvije i više ispitivanih skupina primjenjena je jednosmjerna analiza varijance, odnosno njezin neparametrijski ekvivalent (Kruskal-Wallis test) ukoliko distribucije tih varijabli nisu slijedile normalnu raspodjelu. Za testiranje statističke značajnosti razlika u vrijednostima kvalitativnih varijabli između dvije i više ispitivanih skupina primijenjen je standardni Pearsonov  $\chi^2$ -test. Kao granična vrijednost

vjerojatnosti u ovom testu korištena je  $p=0,05$ . Dobiveni rezultati su prikazani tablično te grafički.

## 5. REZULTATI

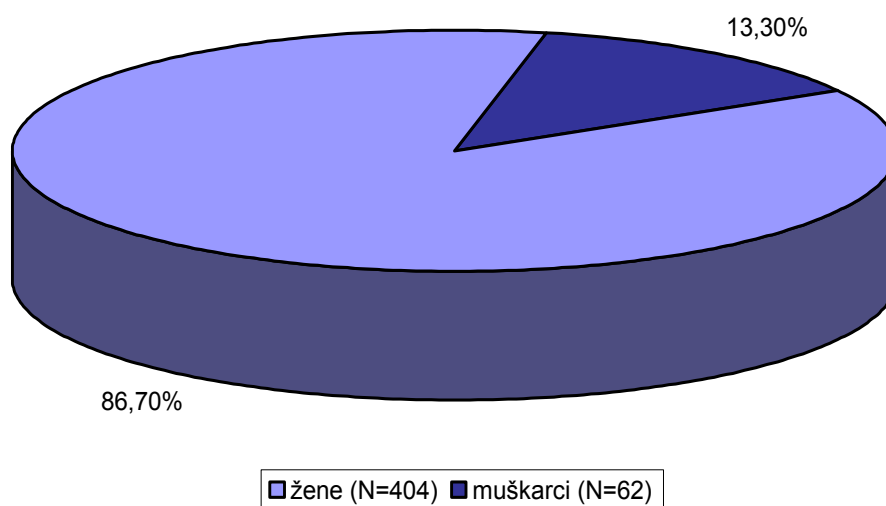
### 5.1. Rezultati ablacije provedene kod bolesnika u hipotireozi s različitim aktivnostima I-131 888 MBq, 1480 MBq, 1850 MBq i 4440 MBq (24, 40, 50 i 120 mCi)

#### *Dob i spol*

Provedenim ispitivanjem ukupno je obuhvaćeno 466 bolesnika.

U svih bolesnika učinjena je totalna tireoidektomija, a ablacijska doza joda-131 primjenjena je 4-6 tjedana nakon operacijskog zahvata, u hipotireozi.

U ispitivanoj skupini bile su 404 žene i 62 muškarca (slika 4). Utvrđena je 6.52 puta češća zastupljenost karcinoma štitnjače u žena. Udio bolesnika ženskog spola statistički je značajno veći (Pearsonov  $\chi^2$ -test;  $p < 0.0001$ ) od udjela muških bolesnika.



*Slika 4. Spolna struktura ispitanika.*

Prosječna dob u trenutku postavljanja dijagnoze bila je 47 godina. Najmlađi bolesnik imao je 14, a najstariji 79 godina u trenutku postavljanja dijagnoze. Nije nađena statistički značajna razlika prosječnih dobi muških i ženskih bolesnika ( $p = 0.12$ ).

Ablacijska doza I-131/mCi	N	Prosječna starost/g
24	168	47.99
40	125	45.96
50	65	47.63
120	108	46.90

**Tablica 1.** Dobna struktura ispitanika za pojedine ablacijske doze I-131.

Nije nađena statistički značajna razlika prosječnih dobi ispitanika između skupina za pojedine ablacijske doze joda-131 (Kruskal-Wallisov test;  $p = 0.62$ ) (tablica 1).

Ablacijska doza I-131 / mCi	Ženski	Muški	Ukupno
24	152	16	168
40	101	24	125
50	56	9	65
120	95	13	108

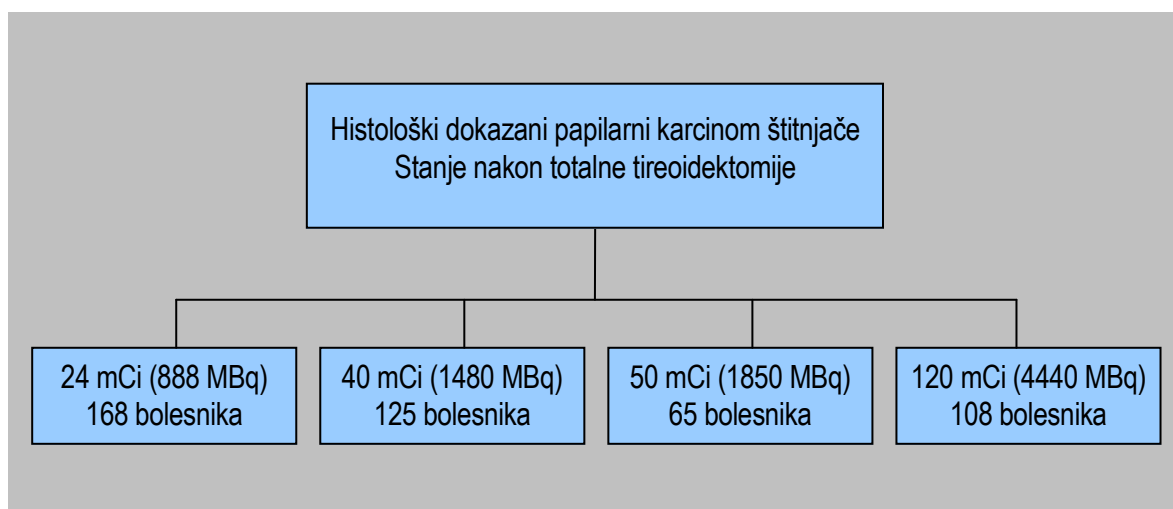
**Tablica 2.** Struktura ispitanika po spolu u skupinama za pojedine ablacijske doze.

Nije nađena statistički značajna razlika u raspodjeli muških i ženskih ispitanika unutar pojedinih skupina ablacijskih doza joda-131 (Pearsonov  $\chi^2$ -test,  $df = 3$ ;  $p = 0.62$ ) (tablica 2).

### Ablacija

Bolesnici su podijeljeni u četiri skupine na osnovu aktivnosti koja je primjenjena u ablacijske svrhe:

- skupina **A** (bolesnici koji su primili 888 MBq/24 mCi),
- skupina **B** (bolesnici koji su primili 1480 MBq/40 mCi),
- skupina **C** (bolesnici s primljenih 1850MBq/50 mCi ),
- skupina **D** (bolesnici koji su primili visoke doze aktivnosti od 4440 MBq/120 mCi) (slika 5).



**Slika 5.** Shema podjele bolesnika u 4 skupine na osnovu aktivnosti koja je primijenjena u ablacijske svrhe.

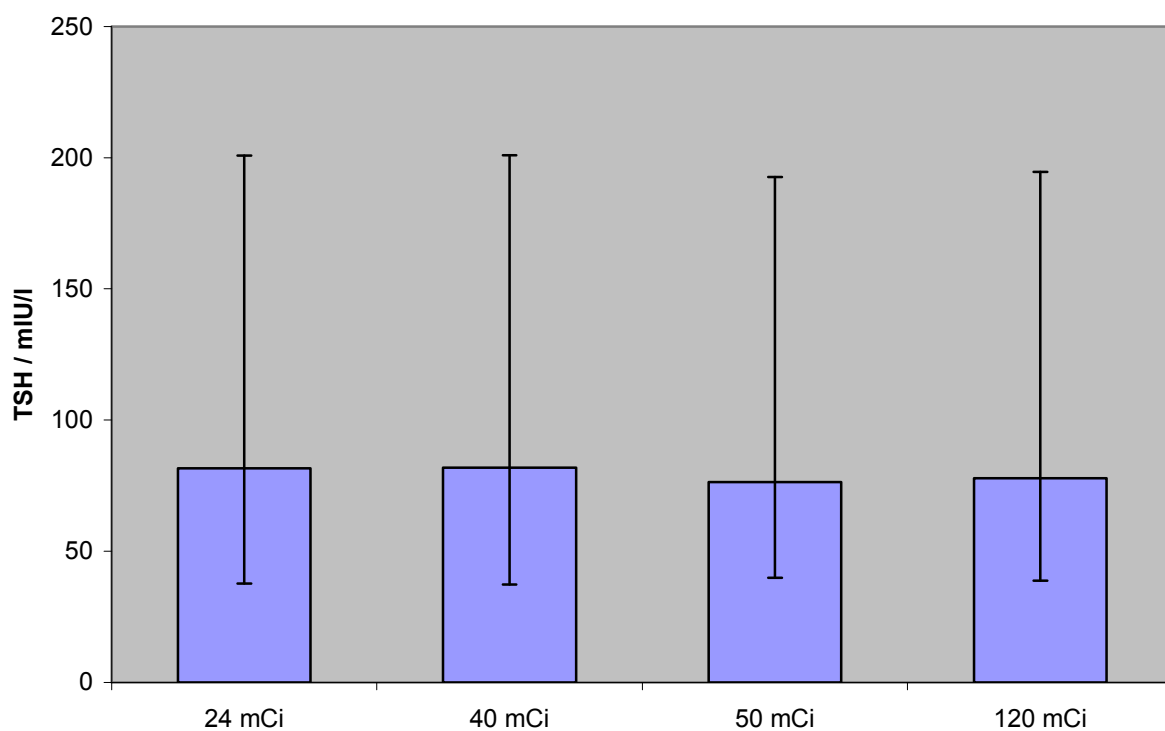
	Primijenjene aktivnosti I-131 /mCi				<i>p</i>
	24	40	50	120	
<b>Žene</b>	152	101	56	95	
<b>Muškarci</b>	16	24	9	13	0.12
<b>Dob (medijan; raspon) / y</b>	48; 14-49	46; 14-49	46; 15-78	46; 19-73	0.62
<b>TSH (prosjeak ± SD) / mIU/L</b>	81.6 ± 37.6	81.9 ± 37.2	76.4 ± 39.9	77.9 ± 38.8	0.34

**Tablica 3.** Struktura ispitanika (dob, spol, vrijednost TSH) za pojedine ablacijske skupine.



Među ispitivanim skupinama nije nađena statistički značajna razlika u pogledu dobi, spola te vrijednosti TSH u trenutku ablacije (tablica 3).

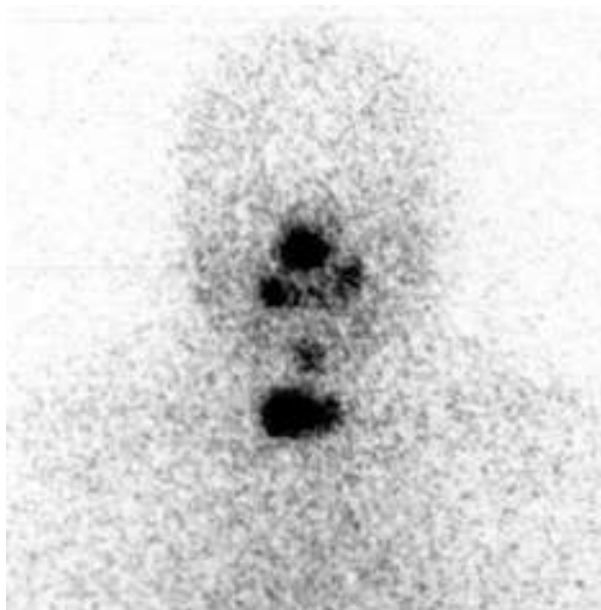
TSH je u vrijeme ablacije bio povišen u sve četiri ispitivane skupine, međutim bez statistički značajne razlike među skupinama (prosječna vrijednost u skupini **A** (24 mCi I-131) bila je  $81.6 \pm 37.6$  mIU/l, prosječna vrijednost u skupini **B** (40 mCi I-131) bila je  $81.9 \pm 37.2$  mIU/l, u skupini **C** (50 mCi I-131)  $76.4 \pm 39.9$  mIU/l, te u skupini **D** (120 mCi I-131)  $77.9 \pm 38.8$  mIU/l (slika 6).



**Slika 6.** Prosječne vrijednosti TSH za pojedine ablacijske skupine (ucrtani raspon odgovara jednoj standardnoj devijaciji odgovarajuće skupine bolesnika).

Kao što je i očekivano, TSH vrijednosti u hipotireoidnih bolesnika su bile značajno više u usporedbi sa referentnim vrijednostima u eutireozi ( $p < 0.001$ ).

Postablacijski scintigram učinjen 72 sata nakon primjene ablacijske aktivnosti radiojoda pokazivao je akumulaciju aktivnosti u ležištu štitnjače u velikoj većini bolesnika: 160 (95.2%), 121 (96.8%), 65 (100%), te 105 (97.2%) bolesnika u skupinama **A**, **B**, **C** i **D**, slijedom. Drugim riječima: velika većina bolesnika u svim ispitivanim skupinama imala je izvjesnu količinu ostatnog tkiva u ležištu reznjeva (primjer, slika 7).



**Slika 7.** *Ostatno tkivo u ležištu štitnjače na postablacijskom scintigramu.*

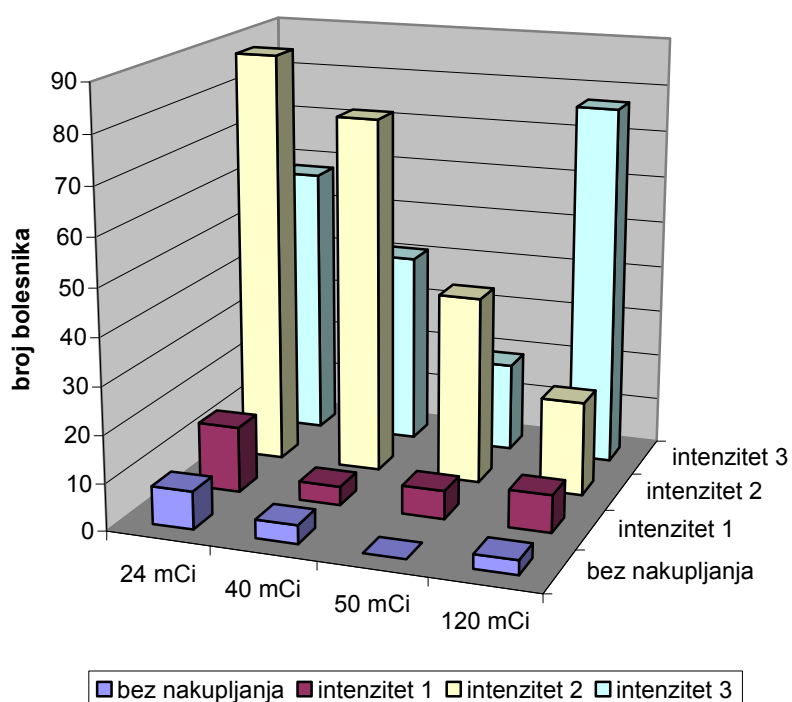
Ukoliko je uočeno nakupljanje radiofarmaka na vratu opisan je njegov intenzitet i opseg, a nalaz se smatrao pozitivnim (skala: 1 - nakupljanje u ležištu slabijeg intenziteta, 2 - nakupljanje srednjeg intenziteta, 3 - intenzivno nakupljanje). Ukoliko nije bilo nakupljanja radiofarmaka u predmnijevanom ležištu štitnjače, nalaz je smatran negativnim (0 - nema nakupljanja).

#### ***Postablacijska procjena nakupljanja radiojoda***

Rezultati postablacijske procjene nakupljanja radiojoda za sve bolesnike prikazani su u sljedećoj tablici (tablica 4).

Ablacijska doza I-131 / mCi	Intenzitet nakupljanja I-131				Nakupljanje radiojoda (N; udio)
	0	1	2	3	
24 (N = 168)	8	14	88	58	160 (95.24%)
40 (N = 125)	4	4	76	41	121 (96.80%)
50 (N = 65)	0	6	40	19	65 (100%)
120 (N = 108)	3	8	20	77	105 (97.50%)

**Tablica 4.** Procijenjeni postablacijski intenzitet nakupljanja I-131 u ležištu štitnjače kao funkcija ablacijske doze.

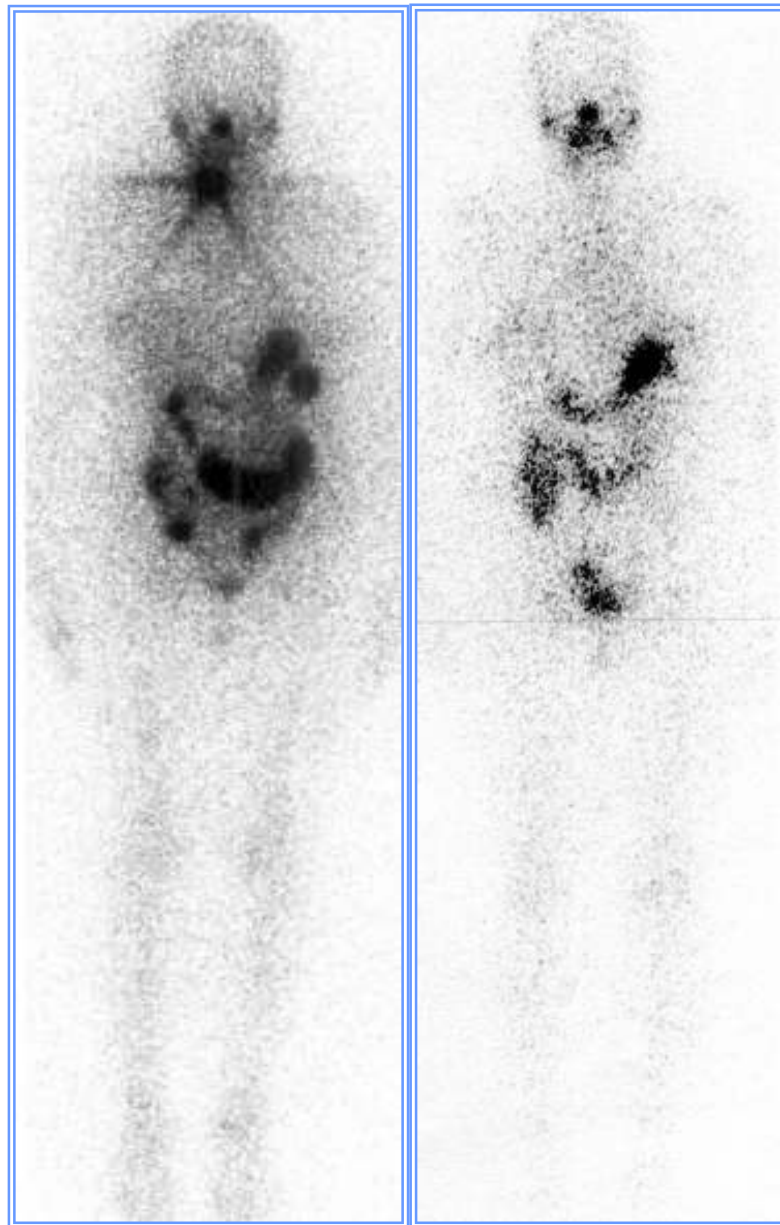


**Slika 8.** Procjena postablacijskog nakupljanja I-131 u ležištu štitnjače.

Statistička analiza (Pearsonov  $\chi^2$ -test,  $df = 9$ ) pokazuje da su količina ablacijske doze i procijenjeni intenzitet nakupljanja I-131 u ležištu štitnjače, neposredno nakon ablacije - međusobno ovisni ( $p < 0,0001$ ). Iz tablice se može vidjeti da je veći intenzitet naku-

pljanja (veći od 1) vjerojatniji za veće ablacijske doze. Primjerice, za ablacijsku dozu 24 mCi najzastupljenije je nakupljanje srednjeg intenziteta (52.38%), dok je za ablacijsku dozu 120 mCi najzastupljenije intenzivno nakupljanje (71.30%).

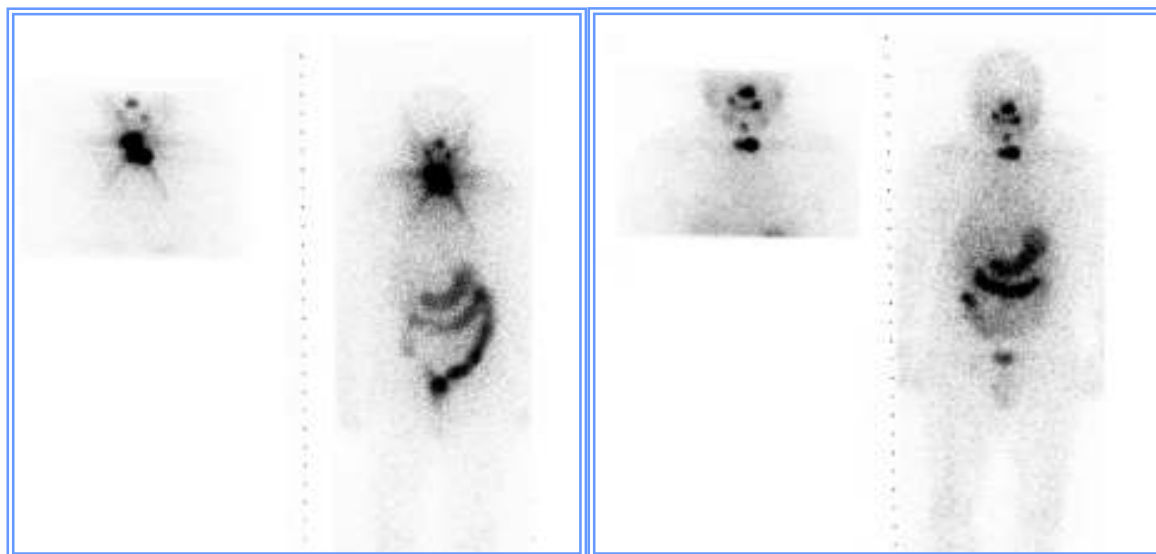
Postablacijski scintigram rađen je tri dana nakon dobivene terapijske doze radiojoda. Učinkovitost radiojodne ablacije razmatrana je temeljem rezultata kontrolnih dijagnostičkih scintigrama (od kojih je prvi rađen 6-9 mjeseci nakon ablacije, a drugi 18-24 mjeseca nakon ablacije). Ablacija je smatrana uspješnom kada nije bilo vidljivog nakupljanja u ležištu štitnjače na kontrolnom dijagnostičkom scintigramu (slika **9**). Ablacija je bila scintigrafski neuspješna ukoliko je i dalje perzistiralo nakupljanje aktivnosti u ležištu (slika **10**).



*72 sata nakon ablacije*

*6 mjeseci kasnije*

**Slika 9.** Scintigram cijelog tijela u istog bolesnika 72 sata nakon ablacije i šest mjeseci poslije bez vidljivog nakupljanja u ležištu (primjer uspješne ablacije).



72 sata nakon ablacije

18 mjeseci kasnije

**Slika 10.** Ablacija je bila neuspješna ukoliko je i dalje perzistiralo nakupljanje aktivnosti u ležištu štitnjače nakon dvije kontrolne obrade.

#### **Procjena uspješnosti terapije nakon 1. kontrolnog pregleda**

Rezultati kvalitativne procjene nakupljanja radiojoda za sve bolesnike nakon 1. kontrolnog pregleda prikazani su u sljedećoj tablici (tablica 5).

Ablacijska doza I-131/mCi	N	Udio uspješnosti terapije
24 (N = 168)	100	59.52%
40 (N = 125)	84	67.20%
50 (N = 65)	48	73.85%
120 (N = 108)	87	80.56%

**Tablica 5.** Ovisnost uspješnosti ablacije o ablacijskoj dozi nakon 1. kontrolnog pregleda (6-9 mjeseci nakon ablacije)

Statistička analiza (Pearsonov  $\chi^2$ -test,  $df = 3$ ) pokazuje da su vrijednost ablacijske doze i uspješnost terapije pri prvom kontrolnom pregledu međusobno ovisni ( $p = 0,0023$ ). Može se vidjeti da porastom ablacijske doze od 888 MBq (24 mCi) do 4440 MBq (120 mCi) uspješnost terapije monotono raste, od 59.52% do 80.56%.

Da bi se optimiziralo (minimiziralo) ablacijsku dozu, potrebno je izvršiti usporedbu uspješnosti terapije za susjedne članove niza ablacijskih doza.

### ***Procjena uspješnosti terapije nakon 2. kontrolnog pregleda***

Rezultati kvalitativne procjene nakupljanja radiojoda za sve bolesnike nakon 2. kontrolnog pregleda prikazani su u sljedećoj tablici (tablica 6).

<b>Ablacijska doza I-131/mCi</b>	<b>N</b>	<b>Udio uspješnosti terapije</b>
24 (N = 168)	126	75.00%
40 (N = 125)	89	71.20%
50 (N = 65)	57	87.69%
120 (N = 108)	98	90.74%

**Tablica 6.** Ovisnost uspješnosti ablacije o ablacijskoj dozi nakon 2. kontrolnog pregleda (18-24 mjeseca nakon ablacije).

Statistička analiza (Pearsonov  $\chi^2$ -test,  $df = 3$ ) pokazuje da su vrijednost ablacijske doze i uspješnost terapije pri prvom kontrolnom pregledu u uzajamnoj svezi ( $p = 0,0037$ ). Za razliku od 1. kontrolnog pregleda, uspješnost terapije pri 2. kontrolnom pregledu ne raste monotono s porastom ablacijske doze.

Šest do devet mjeseci nakon ablacije na učinjenom scintigramu tijela s I-131 nije bilo nakupljanja aktivnosti u 59.5% bolesnika koji su primili 888 MBq (24 mCi) radiojoda

(skupina **A**). Godinu dana poslije, na drugoj kontrolnoj studiji taj broj je dosegao 75%, odnosno ablacija je smatrana uspješnom u 75% slučajeva.

Na prvom kontrolnom dijagnostičkom scintigramu u bolesnika koji su primili 1480 MBq (40 mCi) (skupina **B**) nije bilo nakupljanja aktivnosti u ležištu u 67.2% bolesnika, dok je na drugoj kontrolnoj obradi nakupljanje bio odsutno u 71.2% ispitanika, bez dodatne primjene radiojoda.

### **Usporedba primijenjene doze 888 MBq (24 mCi) i 1480 MBq (40 mCi) nakon 1 . kontrolnog pregleda**

Rezultati kvalitativne procjene nakupljanja radiojoda za bolesnike kojima su primijenjene doze od 24 mCi i 40 mCi, nakon 1. kontrolnog pregleda, prikazani su u sljedećoj tablici (tablica 7).

<b>Ablacijska doza I- 131/mCi</b>	<b>N</b>	<b>Udio uspješnosti terapije</b>
24 (N = 168)	100	59.52%
40 (N = 125)	84	67.20%

*Tablica 7. Udio uspješnosti ablacije 24 mCi i 40 mCi nakon 1. kontrolnog pregleda.*

Nije nađena statistički značajna razlika uspješnosti između primijenjenih doza 24 mCi i 40 mCi nakon 1. kontrolnog pregleda (Pearsonov  $\chi^2$ -test,  $p = 0.18$ ).



### Usporedba primijenjene doze 888 MBq (24 mCi) i 1480 MBq (40 mCi) nakon 2. kontrolnog pregleda

Rezultati kvalitativne procjene nakupljanja radiojoda za bolesnike kojima su primijenjene doze od 24 mCi i 40 mCi, nakon 2. kontrolnog pregleda, prikazani su u sljedećoj tablici (tablica 8).

Ablacijska doza 131/mCi	I-	N	Udio uspješnosti terapije
24 (N = 168)		126	75.00%
40 (N = 125)		89	71.20%

**Tablica 8.** Udio uspješnosti ablacije 24 mCi i 40 mCi nakon 2. kontrolnog pregleda.

Nije nađena statistički značajna razlika uspješnosti između primijenjenih doza 24 mCi i 40 mCi nakon 2. kontrolnog pregleda (Pearsonov  $\chi^2$ -test,  $p = 0.47$ ).

*Nema statistički značajne razlike na 1. kontroli između doze 24 mCi i 40 mCi. U skupini A 59.5% bolesnika nije imalo tkiva štitnjače prema 67.2% u skupini B ( $p = 0.18$ ).*

*Nema statistički značajne razlike na 2. kontroli između doze 24 mCi i 40 mCi. U skupini A 75% bolesnika nije imalo tkiva štitnjače prema 71.2% u skupini B ( $p = 0.47$ ).*

*Dakle, postotak uspješnosti ablacije u obje skupine (skupine A 888 MBq, 24 mCi i skupine B 1480 MBq, 40 mCi) je bio sličan u obje kontrolne obrade (59.5%, 75% i 67.2%, 71.2%, slijedom).*

### Usporedba primijenjene doze 1480 MBq (40 mCi) i 1850 MBq (50 mCi) nakon 1. kontrolnog pregleda

Rezultati kvalitativne procjene nakupljanja radiojoda za bolesnike kojima su primijenjene doze od 40 mCi i 50 mCi, nakon 1. kontrolnog pregleda, prikazani su u sljedećoj tablici (tablica 9).

Ablacijska doza I-131/mCi	N	Udio uspješnosti terapije
40 (N = 125)	84	67.20%
50 (N = 65)	48	73.85%

**Tablica 9.** Udio uspješnosti ablacije 40 mCi i 50 mCi nakon 1. kontrolnog pregleda.

Nije nađena statistički značajna razlika uspješnosti između primijenjenih doza 40 mCi i 50 mCi nakon 1. kontrolnog pregleda (Pearsonov  $\chi^2$ -test,  $p = 0.34$ ).

### Usporedba primijenjene doze 40 mCi i 50 mCi nakon 2. kontrolnog pregleda

Rezultati kvalitativne procjene nakupljanja radiojoda za bolesnike kojima su primijenjene doze od 40 mCi i 50 mCi, nakon 2. kontrolnog pregleda, prikazani su u sljedećoj tablici (tablica 10).

Ablacijska doza I-131/mCi	N	Udio uspješnosti terapije
40 (N = 125)	89	71.20%
50 (N = 65)	57	87.69%

**Tablica 10.** Udio uspješnosti ablacije 40 mCi i 50 mCi nakon 2. kontrolnog pregleda.

Nađena je statistički značajna razlika (na razini  $p < 0,05$ ) uspješnosti između primijenjenih doza 40 mCi i 50 mCi nakon 2. kontrolnog pregleda (Pearsonov  $\chi^2$ -test,  $p = 0.0106$ ).

*Nema statistički značajne razlike na 1. kontroli između doze 40 mCi i 50 mCi. U skupini B 67.2% bolesnika nije imalo tkiva štitnjače prema 73.8% u skupini C ( $p = 0.34$ ).*

*Međutim, postoji statistički značajna razlika na 2. kontroli između doze 40 mCi i 50 mCi. U skupini B 71.2% bolesnika nije imalo tkiva štitnjače prema 87.69% u skupini C ( $p = 0.011$ )*

### **Usporedba primijenjene doze 1850 MBq (50 mCi) i 4440 (120 mCi) nakon 1. kontrolnog pregleda**

Rezultati kvalitativne procjene nakupljanja radiojoda za bolesnike kojima su primijenjene doze od 50 mCi i 120 mCi, nakon 1. kontrolnog pregleda, prikazani su u sljedećoj tablici (tablica 11).

<b>Ablacijska doza I-131/mCi</b>	<b>N</b>	<b>Udio uspješnosti terapije</b>
50 (N = 65)	48	73.85%
120 (N = 108)	87	80.56%

*Tablica 11. Udio uspješnosti ablacije 50 mCi i 120 mCi nakon 1. kontrolnog pregleda.*

Nije nađena statistički značajna razlika terapijske uspješnosti između primijenjenih doza 50 mCi i 120 mCi nakon 1. kontrolnog pregleda (Pearsonov  $\chi^2$ -test,  $p = 0.30$ ).

### Usporedba primijenjene doze 1850 MBq (50 mCi) i 4440 (120 mCi) nakon 2 . kontrolnog pregleda

Rezultati kvalitativne procjene nakupljanja radiojoda za bolesnike kojima su primijenjene doze od 50 mCi i 120 mCi, nakon 2. kontrolnog pregleda, prikazani su u sljedećoj tablici (tablica 12).

Ablacijska doza 131/mCi	I- N	Udio uspješnosti terapije
50 (N = 65)	57	87.69%
120 (N = 108)	98	90.74%

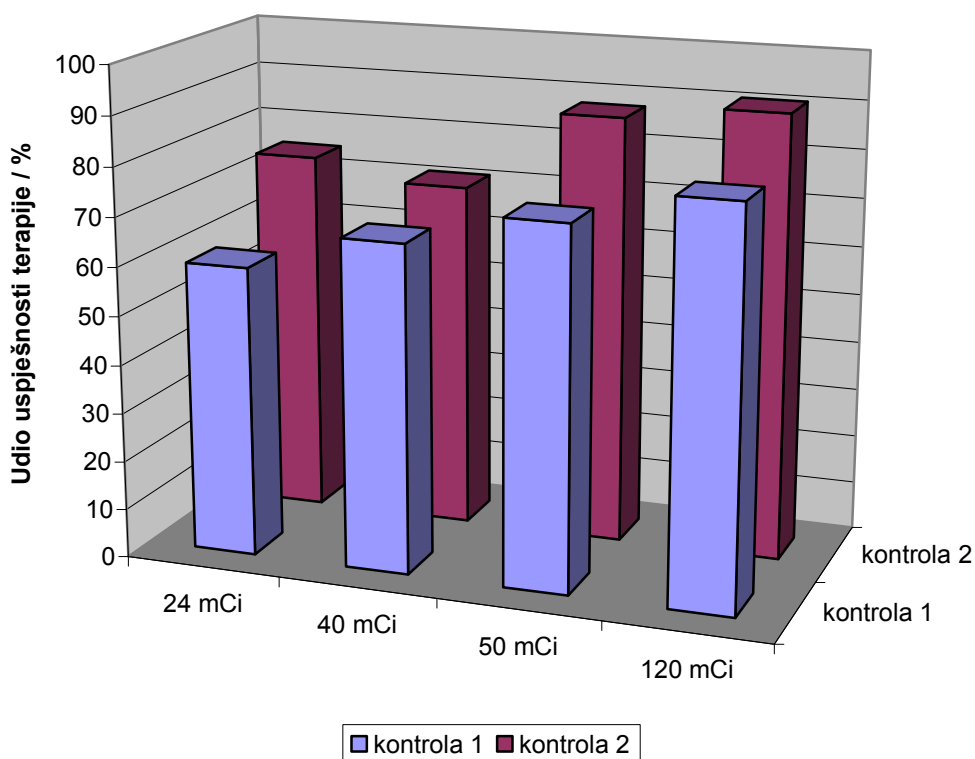
*Tablica 12. Udio uspješnosti ablacije 50 mCi i 120 mCi nakon 2. kontrolnog pregleda.*

Nije nađena statistički značajna razlika uspješnosti između primijenjenih doza 50 mCi i 120 mCi nakon 2. kontrolnog pregleda (Pearsonov  $\chi^2$ -test,  $p = 0.52$ ).

*Nema statistički značajne razlike na 1. kontroli između doze 50 mCi i 120 mCi. U skupini C 73.85% bolesnika nije imalo tkiva štitnjače prema 80.56% u skupini D ( $p = 0.30$ )*

*Nema statistički značajne razlike na 2. kontroli između doze 50 mCi i 120 mCi. U skupini C 87.69% bolesnika nije imalo tkiva štitnjače prema 90.74% u skupini D ( $p = 0.52$ )*

*Nije bilo značajne razlike u uspjehu ablacije između skupina C i D niti na prvoj (73.8%, 80.6%, slijedom) niti na drugoj kontrolnoj obradi (87.7% i 90.7%, slijedom).*



**Slika 11.** Uspješnost ablacije s različitim aktivnostima I-131 procijenjena na osnovu dva kontrolna dijagnostička scintigrama.

Dakle, sličan uspjeh ablacije (>70 %) postignut je u skupinama bolesnika koji su primili 888 MBq (24 mCi) i 1480 MBq (40 mCi) (75% i 71.2%).

Sličan uspjeh ablacije (87.69%, odnosno 90.74%), ali i općenito bolja uspješnost terapije (približno 90 %) postignuta je sa 1850 MBq (50 mCi), odnosno 4440 MBq (120 mCi).

U svim ispitivanim skupinama uspjeh ablacije raste u drugoj kontrolnoj studiji (18-24 mjeseca nakon ablacije) (slika 11).

Na prvoj kontrolnoj studiji 6-9 mjeseci nakon ablacije, stupanj ablacije je bio niži (59.5%, 67.2%, 73.9%, 80.6%) nego na drugoj kontroli godinu dana poslije (75.0%, 71.2%, 87.7%, 90.7%), u svim ispitivanim skupinama (tablica 13).

Ablacijska doza I-131/mCi	1. kontrola	2. kontrola
24	59.5%	75.0%
40	67.2%	71.2%
50	73.9%	87.7%
120	80.6%	90.7%

**Tablica 13.** Udio uspješnosti terapije pri 1. kontrolnom pregledu (6-9 mjeseci nakon ablacije), te 2. kontrolnom pregledu (24 mjeseca nakon ablacije).

Trend porasta uspješne primjene ablacije na drugoj kontrolnoj obradi primjećen je u svim ispitivanim skupinama bez ikakvih intervencija u međuvremenu (samo u skupini **B** (40 mCi) bez statističke značajnosti, za razliku od drugih ispitivanih skupina (skupina **A** 15.5%,  $p < 0.01$ ; skupina **C** 13.8%,  $p < 0.05$ ; te skupina **D** 10.1%,  $p < 0.05$ ).

## 5.2. Rezultati ablacije provedene uz primjenu rekombinantnog TSH s 1850 MBq (50 mCi) uz usporedbu s rezultatima ablacije provedene s istom dozom aktivnosti u hipotireozu

Priprema bolesnika za ablaciju vršena je dvojako:

- kontroliranim uvođenjem bolesnika u hipotireozu (42 bolesnika),
- primjenom humanog rekombinantnog TSH (35 bolesnika).

Da se utvrdi postoji li značajna razlika u uspješnosti ablacije obzirom na različitu pripremu bolesnika, odabrane su dvije homogene skupine bolesnika kojima je primijenjena ablacijska doza od 1850 MBq (50 mCi).

	Hipotireoza (1)	rhTSH (2)
<b>Žene</b>	37 (88.1%)	30 (85.7%)
<b>Muškarci</b>	5 (11.9%)	5 (14.3%)
<b>Ukupno</b>	42	35
<b>Dob (medijan) / g</b>	48	51
<b>Dobni raspon / g</b>	16-78	32-68
<b>Veličina tumora (cm; prosjek ± SD)</b>	1.04 ± 0.5	0.70 ± 0.26
<b>Vrijednost TSH (mIU/l; prosjek ± SD)</b>	74.74 ± 36.55	96.61 ± 19.73

**Tablica 14.** Struktura bolesnika koji su različito pripremljeni za primjenu ablacijske doze (kontrolirano uvođenje u hipotireozu ili primjena humanog rekombinantnog TSH).

Primjenom neparametrijskog Mann-Whitneyeva U testa nije nađena statistički značajna razlika među skupinama ni prema spolnoj strukturi ( $p = 0.76$ ) niti prema dobi bolesnika ( $p = 0.35$ ).

Utvrđeno je, međutim, da postoji statistički značajna razlika u vrijednosti TSH (statistički značajno više vrijednosti u skupini bolesnika koji su primili rhTSH prije ablacije; t-test,  $p < 0.0001$ ).

S obje skupine bolesnika izvršena je postablacijska procjena nakupljanja I-131 u ležištu štitnjače, što je ponovljeno pri prvom, odnosno drugom kontrolnom pregledu. Na primjenu rhTSH nije bilo ozbiljnijih nuspojava. Rezultati su prikazani u sljedećoj tablici (tablica 15):

	Hipotireoza (1)	rhTSH (2)
<b>1. kontrolni pregled</b>		
Bez nakupljanja I-131	30 (71.4%)	21 (60.0%)
Uočeno nakupljanje I-131	12 (26.6%)	14 (40.0%)
<b>2. kontrolni pregled</b>		
Bez nakupljanja I-131	37 (88.1%)	31 (88.6%)
Uočeno nakupljanje I-131	5 (11.9%)	4 (11.4%)

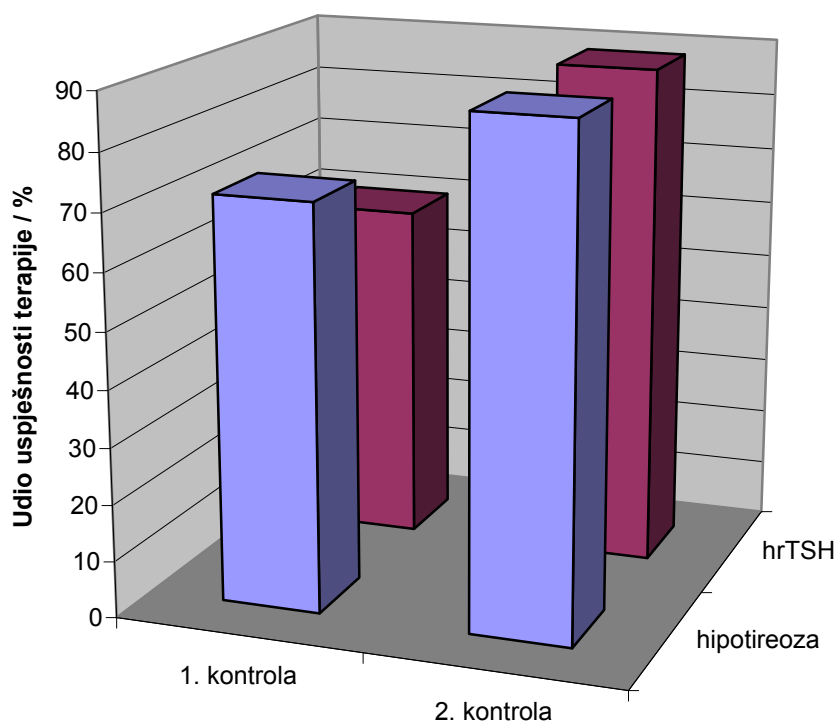
*Tablica 15. Kvalitativna procjena nakupljanja I-131 u ležištu štitnjače u skupini bolesnika u hipotireozi (1) i skupini kojoj je primijenjen rekombinantni humani TSH (2).*

Prema tome, ablacija je bila uspješna u 88.6% bolesnika koji su primili rhTSH, te u 88.1% onih koji su prethodno uvedeni u stanje hipotireoze neuvođenjem supstitucijske terapije L- tiroksinom.

*Nije nađena statistički značajna razlika pri 1. kontrolnom pregledu procjene nakupljanja I-131 između skupine bolesnika u hipotireozi (1) te skupine koja je primila rhTSH (2) uz ablacijsku dozu od 1850 MBq (50 mCi) (Pearsonov  $\chi^2$ -test,  $p = 0.29$ ).*

*Također, nije nađena statistički značajna razlika pri 2. kontrolnom pregledu procjene nakupljanja I-131 između skupine bolesnika u hipotireozi (1) te skupine koja je primila rhTSH (2) uz ablacijsku dozu od 1850 MBq (50 mCi) (Pearsonov  $\chi^2$ -test,  $p = 0.95$ ).*





**Slika 12.** Uspješnost ablacije u skupini bolesnika s hipotireozom i skupini bolesnika koji su pripremljeni za ablaciju primjenom humanog rekombinantnog TSH.

U skupini bolesnika koji su primili ablaciju u stanju hipotireoze (1) razlika između prve i druge kontrole je statistički značajna (16.7%; test predznaka,  $p = 0.018$ ).

Također je statistički značajna razlika između prve i druge kontrolne obrade u skupini bolesnika pripremljenih za ablaciju putem rekombinantnog rhTSH (2) (28.6%; test predznaka,  $p = 0.004$ ).

Drugim riječima, *u obje ispitivane skupine dolazi do izražaja porast uspješnosti ablacije na drugoj kontrolnoj obradi (tj. u dužem vremenskom periodu, unatoč činjenici što u promatranom razdoblju nije primjenjena nova radiojodna terapija). Isti trend porasta zamijećen je i u prethodno ispitivanim skupinama koje su primile različite aktivnosti radiojoda od 888, 1480, 1850 i 4440 MBq (24, 40, 50, 120 mCi) u hipotireozi.*

## 6. RASPRAVA

U ispitivanoj skupini bolesnika utvrđena je znatno veća zastupljenost papilarnog karcinoma štitnjače u žena (oko 6 puta), a takav odnos među spolovima odgovara podacima iz literature gdje se također navodi veća incidencija karcinoma štitnjače u žena i to oko 3-6 puta (9, 104). Prosječna dob u trenutku postavljanja dijagnoze bila je 47 godina, a sličnu prosječnu starost nalazi se i kod drugih autora, sa vrškom pojavnosti između 30 i 50 godine života (2, 105). U ovom materijalu kao ni u drugim autora nije nađena statistički značajna razlika u starosnoj dobi između skupina muških i ženskih bolesnika s karcinomom štitnjače (13, 106, 107). Općenito bolesnici se po svim ispitivanim skupinama nisu razlikovali po dobi, spolu, vrijednostima TSH u trenutku ablacije, histološkom tipu papilarnog karcinoma, niti po stadiju bolesti. Svi bolesnici u ovom ispitivanju su u trenutku primjene radiojodne ablacije bili bez evidentnih znakova postojanja metastaza, bilo lokalnih u području vrata što je verificirano ultrazvučnim pregledom vrata prije ablacije, bilo udaljenih metastaza (verificirano RTG snimkom pluća, te na osnovu postablacijskog scintigrama). Bolesnici kod kojih su metastatske promjene evidentirane u trenutku ablacije te bolesnici s izrazito povećanim rizikom su tretirani individualno i nisu uključeni u ovo istraživanje. U svih bolesnika u ovom radu učinjena je totalna tireoidektomija, a potom su svi primili radiojodnu ablaciju. Primarno liječenje bolesnika s papilarnim karcinomom štitnjače i započinje kirurškim zahvatom nakon čega uglavnom slijedi radiojodna ablacija (12). Prema literaturnim podacima u pogledu opsega operacijskog zahvata dominantno je mišljenje da treba učiniti totalnu ili skoro totalnu tireoidektomiju kojom se odstranjuje tumor i najveći dio tkiva štitnjače čuvajući pri tome paratireoidne žlijezde i povratne živce. Totalna tireoidektomija je i metoda izbora prema preporuci Hrvatskog društva za štitnjaču u kirurškom liječenju dobro diferenciranih karcinoma u koje spada i papilarni (8). Zadnjih godina u liječenju

pojedinih skupina bolesnika s dobro diferenciranim karcinomom štitnjače, koji spadaju u tzv. skupinu niskog rizika ipak postoje određene dvojbe. Postoji nekoliko algoritama razvrstavanja u rizične skupine bolesnika s dobro diferenciranim karcinomom štitnjače (AGES, MACIS, GAMES), a u pravilu koriste slijedeće parametre: dob, spol, veličinu tumora, ekstrakapsularno širenje, udaljene metastaze (9). Najveći broj njih definira ženske osobe mlađe od 45 godina, s veličinom tumora do 2 cm, bez ekstrakapsularnog širenja i udaljenih metastaza kao grupu niskog rizika gdje je u liječenju lobektomija štitnjače dovoljan postupak. Preporuka pojedinih stručnih društava je da je lobektomija prihvatljiva samo u slučajevima solitarnog tumora manjeg od 1 cm, povoljne histologije, bez vaskularne invazije, zahvaćanja kapsule i širenja na okolne strukture, bez regionalnih ili udaljenih metastaza. Međutim, bolesnicima s vrlo niskim rizikom kod kojih je učinjena samo lobektomija potrebne su redovite periodičke kontrole serumske razine tireoglobulina uz supstitucijsku terapiju, kao i ultrazvuk vrata. Sami bolesnici su opterećeniji svojom bolešću, pokazuju znakove anksioznosti i često sami inzistiraju na kompletnoj operaciji jer se ne mogu pomiriti s činjenicom da je unatoč dobroj prognozi bolesti još nešto „ostalo“ u vratu. Osim toga poznato je da papilarni karcinom u oko 60-80% slučajeva pokazuje mikroskopske znakove multicentričnosti, iz kojih može doći do recidiva bolesti (108). Upravo ova intraglandularna diseminacija je najvažniji argument zagovornika totalne tireoidektomije jer postojanje mikroskopskih žarišta tumora u okolnom, normalnom tkivu štitnjače povećava vjerojatnost pojave recidiva tumora kod pošteđenih operacija odnosno lobektomije. Slijedeći argumenti su veća uspješnost radiojodne ablacije u slučaju manje mase ostatnog tkiva, kao i bolje kontrolno scintigrafsko praćenje te praćenje tireoglobulina u serumu bolesnika. Žarišta intraglandularne diseminacije u jednoj studiji učinjenoj na tankim rezovima patohistoloških preparata štitnjače u 105 bolesnika bila su prisutna u 78% bolesnika, a bila su uglavnom mala veličine do 4 mm. Takva žarišta bila su prisutna često oko primarnog tumora, ali čak u 61% slučajeva u kontralateralnom režnju što bi govorilo u prilog totalne tireoidektomije (109). Slične rezultate navode i

drugi autori (110) koji naglašavaju da jedino totalna tireoidektomija može ukloniti tumorske stanice podrijetla od folikularnog epitela. Iako intragandularna diseminacija nije bila predmet istraživanja u ovom radu, iskustveno možemo reći da kod velike većine bolesnika definitivni patohistološki nalaz opisuje sitna žarišta diseminacije osnovne bolesti koja nisu vidljiva ultrazvukom, pa se ovdje naglašava važnost definitivnog patohistološkog nalaza u ocjeni potrebnog operacijskog postupka kao i kasnije radiojodne ablacije (105). Radi ovako učestalih žarišta intraglandularne diseminacije nameće se logičnim zaključak većine autora koji naglašavaju potrebu totalne tireoidektomije. Tako se spominje u približno 5-10% bolesnika koji su imali samo lobektomiju razvoj bolesti u kontralateralnom režnju, a ovo rezidualno tkivo može imati potencijal dediferencijacije u anaplastični karcinom. Također se spominje mogućnost recidiva u oko 8% bolesnika i do 20 godina nakon inicijalne terapije u slučaju totalne tireoidektomije, a čak u 22% slučajeva nakon same lobektomije. Krivulje preživljenja su međutim slične (105, 111). Mazzaferi i Jhaing su pratili gotovo 1400 bolesnika kroz duži vremenski period. 10-godišnje preživljenje kod papilarnog karcinoma bilo je oko 95%. Za bolesnike praćene oko 30 godina mortalitet je bio oko 8%, dakle relativno malen u odnosu na druge karcinome. Ipak, oko 30% bolesnika je razvilo recidiv bolesti kroz 3 desetljeća. Iako je većina (2/3) razvila recidiv tijekom prvih 10 godina od inicijalnog postupka, ostali su ipak razvili meta promjene znatno kasnije što naglašava važnost trajnog praćenja ovih bolesnika. Poštedni operacijski zahvat, tj sama lobektomija osim s povećanim rizikom recidiva bolesti u kontralateralni režanj može povećati rizik razvoja posljedičnih plućnih metastaza (111-113).

S druge pak strane, protivnici radikalnog kirurškog zahvata navode veću stopu morbiditeta zbog mogućih poslijeoperativnih komplikacija (hipoparatiroidizam, paraliza glasnica), moguću nepotrebnost hormonske nadomjesne terapije zbog očuvanog eutireoidnog statusa kod same lobektomije, te upitnost veće dugoročne učestalosti recidiva naročito kod tumora manjih od 1.5 cm. (112, 114).

Ukoliko kod otkrivanja postoje dokazane metastatske promjene u limfnim čvorovima vrata potrebno je u istom aktu dodatno učiniti i neku od disekcija vrata. Za vrijeme operacije odstranjuju se zahvaćeni regionalni limfni čvorovi, dok se preventivne disekcije limfnih čvorova ne prakticiraju u većini institucija koje se bave liječenjem karcinoma štitnjače. Potreba paratrahealne disekcije kod klinički i makroskopski dokazanih pozitivnih limfnih čvorova u paratrahealnoj regiji je jasna, međutim postoje određene dvojbe oko elektivne paratrahealne disekcije regije VI (paratrahealni i pretrahealni limfni čvorovi) kod bolesnika kod kojih ne postoje jasni ultrazvučni i klinički znakovi pozitivnih limfnih čvorova u ovom području. Zagovornici profilaktičke disekcije uporište nalaze u činjenici da velika većina karcinoma prvo metastazira u paratrahealnu regiju te da u velikom postotku slučajeva kod otkrivanja postoje okultne metastaze upravo u ovim čvorovima, dok protivnici profilaktičke disekcije upozoravaju na veću vjerojatnost nastanka hipoparatiroidizma te pareze povratnog živca. Korist od profilaktičke, paratrahealne disekcije limfnih čvorova (regije VI), bez preoperativno pozitivnog nalaza limfnih čvorova je proturječna. Nema dokaza da poboljšava preživljenje, međutim profilaktička disekcija paratrahealne regije omogućuje određivanje točne proširenosti bolesti (staging). Svi se slažu u tome da disekciju lateralnih regija vrata (regije II-V) treba raditi jedino u slučaju dokazanih metastatskih promjena, najčešće putem ultrazvuka i ciljane citološke punkcije (14, 20, 27, 29, 114).

U obradi vlastitih bolesnika operaciju su u pravilu izvodili odlični kirurzi s višegodišnjim iskustvom koji su mahom ostavljali vrlo mali ostatak štitnjače. Ako kirurg i teži izvršenju potpune tireoidektomije, praktički nije moguće u potpunosti ukloniti svo tkivo štitnjače, te je ostatno tkivo zbog tehničkih i preventivnih razloga uvijek u većoj ili manjoj mjeri prisutno u vratu. Najbolji pokazatelj prisutnosti ostatka štitnjače je postablacijski scintigram na kojem je prikazan ostatak štitnjače u ležištu režnjeva u većine bolesnika u vlastitom istraživanju (u 95.2% bolesnika iz skupine A, u

96.8% u skupini **B**, 100% skupine **C** i 97.2% skupine **D**). Takve rezultate navode i drugi autori u dostupnoj literaturi (45-47).

Nakon operacijskog zahvata uobičajeno slijedi ablacija odnosno primjena *I-131* u svrhu uništenja već spomenutog ostatnog tkiva u ležištu, te potencijalnog mikroskopskog ostatnog tumora. Folikularni i papilarni karcinomi koji čine oko 80% svih malignih tumora štitnjače spadaju u grupu visokodiferenciranih tumora i jedini su pogodni za liječenje radioaktivnim jodom, budući ga samo ti tumori akumuliraju i metaboliziraju. Radiojodna ablacija smanjuje rizik lokoregionalnog recidiva uništavanjem eventualnih mikrometastaza, omogućuje praćenje bolesnika radiojodnim scintigramom cijelog tijela, te omogućuje bolje praćenje serumskog tireoglobulina kao važnog tumorskog markera u detekciji recidiva bolesti (42). Stoga se radiojodna terapija obično primjenjuje u svih osim možda jedino u bolesnika s izrazito niskim rizikom te ostaje otvorenim pitanje količine aktivnosti (43).

Iako je od početka upotrebe radiojoda razvijen klasičan, u osnovnim načelima nepromijenjen pristup liječenju papilarnog karcinoma, ovaj pristup nije bez svojih proturječja, štoviše niti oko jedne njegove sastavnice ne postoji definitivno suglasje. U novije vrijeme radiojodna ablacija preporučuje se u bolesnika visokog rizika i niskog rizika, dok se za bolesnike vrlo niskog rizika (unifokalni tumor manji od 1 cm, povoljne histologije, bez ekstratiroidne proširenosti i bez pozitivnih limfnih čvorova) radiojodna ablacija ne preporučuje (19, 20). Danas se u postoperacijskoj primjeni radiojoda preporuča selektivni pristup zbog relativno nedostatnih dokaza u literaturi koji bi govorili u prilog smanjenju stope recidiva, i mortaliteta, osim rada Mazafferija i suradnika koji upućuje na smanjenje navedenih stopa (9). Ipak, i Verburg u svom radu navodi da uspješna ablacija sa sobom nosi bolju prognozu (115).

U grubo, prema kliničkim nalazima, i nalazima kirurga i patologa bolesnici se mogu svrstati u tri skupine. Prva je skupina s vrlo niskim rizikom: bolesnici s unifokalnim

karcinomom (< 1 cm), bez prodora kroz čahuru štitnjače i bez metastatskih promjena u limfnim čvorovima vrata. U ovoj skupini nema sigurnih dokaza od koristi postoperativne primjene radiojoda te se u novije vrijeme smatra da je nije nužno provoditi (116). Međutim i ovdje ne postoji jedinstven stav o potrebi provođenja radiojodne ablacije, pa usprkos nedavno definiranim smjernicama u grupi bolesnika s vrlo niskim rizikom mnogi kliničari su skloni „preventivnom“ davanju ablacijske doze što se opravdava činjenicom da primjena, naročito niskih aktivnosti radiojoda nema većih posljedica (54, 116). S druge pak strane protivnici radiojodne ablacije ističu negativne radijacijske učinke na žlijezde slinovnice, suzne i spolne žlijezde, sluznicu želuca i mokraćnog mjehura, promjene osjeta okusa i mirisa, kao i potencijalnu mogućnost razvoja sekundarnih malignoma. (117). Visokorizična skupina obuhvaća bolesnike koji imaju visok rizik perzistentne bolesti ili recidiva. U ovoj skupini primjena radiojodne ablacije smanjuje postotak recidiva i vjerojatno produžuje preživljenje, a postablacijski scintigram omogućuje ranu detekciju metastaza odnosno recidiva bolesti. Indicirana je primjena visoke doze radioaktivnog joda (116). Treća skupina je niskorizična i uključuje sve preostale bolesnike. U novije vrijeme raspravlja se o upitnosti primjene ablacije te postoje dvojbe da li je ona potrebna svim bolesnicima ili samo pomno odabranim (116).

Prema preporukama Hrvatskog društva za štitnjaču radiojodna ablacija je indicirana u svih bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače, osim za skupinu vrlo niskog rizika (koja obuhvaća bolesnike nakon totalne tireoidektomije, s unifokalnim diferenciranim karcinomom manjim od 1 cm, bez regionalnih i udaljenih metastaza, te bez širenja tumora izvan kapsule štitnjače, sa pozitivnim histološkim nalazom). Isto se preporuča i u smjernicama američkog i europskog udruženja za liječenje karcinoma štitnjače (19, 20, 118-120).

U ispitivanoj skupini bolesnika u ovom radu radiojodna terapija je primjenjena kod svih, neovisno o patohistološkoj dijagnozi mada se u većini slučajeva radilo o

klasičnom tipu papilarnog karcinoma. Niti u jednog bolesnika ultrazvučno ni scintigrafski nije bilo pokazatelja postojanja lokalnih ili udaljenih metastaza u trenutku primjene ablacijske doze. Svi bolesnici u ovom ispitivanju su u trenutku primjene radiojodne ablacije bili bez evidentnih znakova postojanja metastaza bilo lokalnih u području vrata što je verificirano ultrazvučnim pregledom vrata prije ablacije, bilo udaljenih metastaza (verificirano RTG snimkom pluća, te na osnovu postablacijskog scintigrama). Bolesnici kod kojih su metastatske promjene evidentirane u trenutku ablacije nisu uključeni u ovo ispitivanje.

Moguća neindiciranost radiojodne ablacije je još otvoreno pitanje, budući u svih bolesnika nakon kirurške tireoidektomije definitivno postoji ostatak štitnjače. U prilog takvom stavu su i pozitivni nalazi postablacijskog scintigrama u gotovo svih bolesnika iz sve četiri ispitivane skupine. Osim toga, poželjno je nakon operacijskog zahvata što prije učiniti barem jednu visokokvalitetnu scintigrafiju, a osobito u bolesnika s povećanim rizikom. Upravo takva i jest scintigrafija nakon primjene dijagnostičko-terapijske aktivnosti I-131 reda veličine 888 MBq (24 mCi) - 1110 MBq (30 mCi). Za ilustraciju, u slučaju primjene takve terapijske doze prosječna efektivna doza cijelog tijela u bolesnika je tek nešto veća od najveće dozvoljene godišnje efektivne doze za osoblje profesionalno izložene zračenju (50 mCi) (61).

Iako se radiojodna ablacija provodi već cijeli niz godina postoje brojne kontroverze u pogledu potrebnih aktivnosti koje su potrebne za uspješnu ablaciju, tako da među raznim ustanovama u svijetu postoje značajne razlike u već spomenutim indikacijama za primjenu radioaktivnog joda, kao i u veličini doze koja se aplicira, te učestalosti davanja. Optimalna doza I-131 potrebna za uspješnu ablaciju još nije ustanovljena. Mnoge studije potvrđuju da je primjena radioaktivnosti od oko 3700 MBq (100 mCi) udružena sa visokim postotkom uspjeha ablacije (preko 80%) (44-51). Drugi pak sugeriraju da se isti takvi rezultati mogu postići i sa niskim dozama aktiviteta 1110 MBq (30 mCi) (52-54), mada neke studije navode da se s manjim aktivnostima postiže



i niži uspjeh ablacije (55, 56). Neki autori izvještavaju da srednje doze od 1850 ili 2220 MBq (50 ili 60 mCi) mogu postići visoki uspjeh ablacije sa manjom dozom ozračenja, a tako se doima i u vlastitoj studiji. Osim toga čini se da aktivnost od 1850 MBq (50 mCi) ima jednak visoki ablacijski učinak u hipotireozu, kao i u eutireoidnom stanju uz primjenu rhTSH. (31, 40, 55, 57, 121). Sistematizirani pregledni rad Hackshaw-a i suradnika (122) osvrnuo se na veliki broj retrospektivnih studija, kao i randomiziranih kliničkih pokusa, uz usporedbu stope efikasnosti radiojodne ablacije primjenom manjih aktivnosti 1110 MBq (30 mCi) sa primjenom većih doza aktiviteta 3700 MBq (100 mCi). Međutim na temelju dobivenih podataka nije bilo moguće odrediti postoji li sličnost u stupnju efikasnosti između skupina. U randomiziranom kliničkom pokusu Bal-a i suradnika (121) 509 bolesnika je podijeljeno u 8 skupina koji su primili različite aktivnosti radiojoda od 555 MBq do 1850 MBq (15 do 50 mCi), u cilju pronalaženja najmanje moguće doze za adekvatnu ablaciju ostatka štitnjače u bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače. Stopa uspješnosti bila je značajno manja u bolesnika koji su primili manje od 925 MBq (25 mCi) u usporedbi s onima koji su primili barem 925 MBq (25 mCi) i više. Nije bilo statistički značajne razlike u uspješnosti ablacije s aktivnostima od 25 do 50 mCi, koje su procijenjene kao adekvatne za ablaciju ostatnog tkiva štitnjače, pa bi ovaj pokus govorio u prilog korištenja niskih aktivnosti radiojoda. Doza primjenjenog I-131 kreće se u svijetu od 1110 MBq (30 mCi tj. mala aktivnost) do 3700 MBq (100 mCi ili čak više, do 200 mCi tj. visoka aktivnost), ovisno o centru. Prednost malih doza je osim manjeg ozračenja bolesnika i kraće vrijeme provedeno u izolaciji, kraće trajanje hospitalizacije, a time i cijena postupka, kao i manje zračenje za okolinu. Nadalje, budući postoji potencijalni rizik indukcije sekundarnih malignoma, manja količina aktivnosti značila bi i smanjenje rizika nastanka drugih tumora. Prema potencijalnom izračunu na 10000 bolesnika koji bi bili liječeni sa 3700 MBq (100 mCi) može se očekivati pojava 53 nova tumora, u usporedbi sa pojavom njih 16 ukoliko bi bolesnici primali 1110 MBq (30 mCi) radiojoda (92). Velika većina ustanova kao zaključak navodi da ablacijske

doze od 1110 MBq (30 mCi) i 3700 MBq (100 mCi) imaju sličan terapijski efekt, ali ipak preferiraju terapijske aktivnosti oko 100 mCi. Većina studija su retrospektivnog karaktera. Zaključak meta analize objavljene 2000., te revidirane 2007., bazirane na 10 retrospektivnih studija i 3 randomizirana pokusa je da je visoka aktivnost povezana s većim uspjehom ablacije u odnosu na niže aktivnosti, navodeći 27% redukciju uspjeha uz manje doze (51,56). Pojedini autori navode da je period bez recidiva bolesti bolji kod uspješne ablacije (87% nasuprot 49% nakon 10 godina, ukoliko se primjenjuju visoke doze) (51,115). Prema rezultatima objedinjenih studija u kojima su prikazani rezultati s 1110 MBq (30 mCi) uspjeh ablacije kretao se od 10 do 80%, a 33% studija s niskim aktivnostima imalo je uspjeh od oko 80%. Koristeći visoke aktivnosti uspjeh ablacije među različitim studijama je od 28% do 96%, a 44% pokazuje uspjeh veći od 80% (122). Neke studije pokazuju da je uspjeh ablacije manji što je veća količina ostatnog tkiva, a količina ostatnog tkiva procijenjena je na osnovu kvantifikacije vidljive akumulacije aktivnosti u ležištu štitnjače na scintigramu (123).

Danas je općenito prihvaćeno mišljenje da je za potpuno uništenje ostatnog normalnog tkiva štitnjače potrebno minimalno 300 Gy apsorbirane doze zračenja I-131 (30). Međutim u radu Medvedeca (61-63) dovodi se u pitanje održivost općeprihvaćene granične vrijednosti navedene doze, uz pretpostavku da je vrlo uspješna radiojodna terapija moguća i sa upola manjim vrijednostima apsorbirane doze (150 Gy). Istovremeno ovaj rad za uspješnu radiojodnu terapiju pretpostavlja potrebitost istovremenog ispunjenja dvostrukog uvjeta: postizanja određene vrijednosti apsorbirane doze zračenja (u grejima), te određene vrijednosti brzine doze (Gy/h). Naime Maxon i suradnici su još 1983 analizom uzorka od 30 bolesnika ustanovili 300 Gy kao graničnu apsorbiranu dozu za uspješnu ablaciju na razini statističke značajnosti, a niti jedan kasniji rad nije numerički dokazao postavljenu granicu koja se svejedno primjenjuje. Medvedec na osnovu vlastitih istraživanja kao i pregleda literaturnih podataka zaključuje kako apsorbirana doza za uspješnu ablaciju iznosi najvjerojatnije oko 100-200 Gy,

a ne 300 Gy kako se dosad pretpostavljalo. Sa stajališta radijacijskog opterećenja organa koji nisu cilj terapije (mokraćni mjehur, koštana srž) razumno bi stoga bilo primjenjivati aktivnosti razmjerne težini bolesnika. Stoga su i u Kliničkom zavodu za nuklearnu medicinu KBC Zagreb smanjene aktivnosti koje se primjenjuju za ablaciju. Početkom 1990-tih visoka aktivnost od 120 mCi korištena je kao standardna ablacijska doza kod svih bolesnika. Uspoređujući vlastite dozimetrijske rezultate (37-41) sa iskustvima drugih autora iz dostupne literature postupno se snižavala doza primjenjene aktivnosti na 50 mCi, i nekoliko godina poslije, temeljem ohrabrujućih rezultata, dodatno je snižena doza aktiviteta na 40 mCi te konačno na 24 mCi u bolesnika s papilarnim karcinomom štitnjače. Razlozi za smanjenje aktivnosti su osim ohrabrujućih vlastitih kvantitativnih dozimetrijskih istraživanja, i smanjenje ozračenja bolesnika kao i njegove okoline, poglavito medicinskog osoblja, kao i smanjenje cijene koštanja samog postupka uz skraćenje hospitalizacije. U skupini **C** i **D** bolesnici su prije terapijske doze primali dijagnostičku dozu radiojoda te su boravili u bolnici oko 10-ak dana, budući je trajanje hospitalizacije bilo uvjetovano prvo izvođenjem dijagnostičke scintigrafije, a potom nakon vremenskog razmaka davanjem terapijske doze radiojoda. Izravnim davanjem manjih terapijskih doza (skupina **A** i **B**), bez prethodne dijagnostičke scintigrafije skraćen je period hospitalizacije, a time i cijena postupka, kao i doza ozračenja. Prednost primjene novog dijagnostičkog postupnika bez dijagnostičkog scintigrama i smanjenja doze aktiviteta je izbjegavanje ošamućenja štitnjače odnosno izbjegavanje nepotrebno većeg ukupnog radijacijskog opterećenja, visoka učinkovitost terapije uz niže troškove, te viša kvaliteta života bolesnika i njegove okoline. Mogući nedostaci su neindiciranost primjene radioaktivnog I-131 u bolesnika bez ostatnog tkiva (u rijetkim slučajevima), neočekivano velik ostatak štitnjače te neuspješna ablacija uz moguć radijacijski tireoiditis. Primjena terapijske doze od 888 MBq (24 mCi) u nekoliko stotina bolesnika najmanja je do sada sustavno rabljena aktivnost za liječenje diferenciranog karcinoma štitnjače, i kao takva predstavlja jedinstven primjer radiojodne terapije u svjetskoj literaturi. Neuspješno liječenje radio-

jodnom terapijom sa niskim aktivnostima po scintigrafskim kriterijima je bilo tek u oko 25% ispitanika (iako je prema kliničkim kriterijima taj postotak znatno niži), pa ovakvi rezultati spadaju u red vrlo dobrih rezultata u liječenju diferenciranog karcinoma štitnjače koji su obično postignuti upotrebom znatno većih aktivnosti radiojoda. Ovdje treba istaknuti kako različiti rezultati uspješnosti liječenja navedeni u literaturi proizlaze i iz različite pripreme bolesnika, različitih količina primjenjenih dijagnostičkih radioaktivnosti kao i različito definiranih mjerila uspješnosti liječenja. Mjera uspješnosti liječenja u ovom radu ograničena je samo na procjenu uspješnosti putem nakupljanja radiojoda na kontrolnom dijagnostičkom scintigramu, a samo taj kriterij je možda najstrožiji u procjeni uspješnosti ablacije (daleko je veći postotak uspjeha ukoliko se kao kriterij uspjeha uzima u obzir i vidljiva akumulacija aktivnosti u ležištu na scintigramu, manja od  $< 0.1\%$ , te biokemijski pokazatelj-tireoglobulin). Samo na temelju biokemijskog dijagnostičkog postupka nije moguće razlikovati bolesnike sa i bez scintigrafski prikazanog ostatka štitnjače. Velika većina bolesnika bi bez postablacijskog nalaza scintigrafije već nakon kirurškog zahvata bilo klinički smatrano potpuno izlječenim prema biokemijskim, ultrazvučnim i radiološkim nalazima. U skupini ispitanika vlastitog istraživanja primjena niske aktivnosti radiojoda (24 mCi) klinički je potvrđena uspješnim izlječenjem velike većine bolesnika s ostatkom štitnjače nakon totalne tireoidektomije primjenom još manje terapijske aktivnosti od ikad sustavno korištene terapijske aktivnosti u tu svrhu. Takvi rezultati radiojodne terapije slični su rezultatima ostvarenim u svijetu primjenom višestruko veće aktivnosti I-131. Pritom je kvaliteta života bolesnika ove studije bila znatno veća, a radijacijsko opterećenje bolesnika i njihove okoline značajno manje, dok su gospodarstveni učinci (skraćeno trajanje boravka u bolnici te cijene samog postupka) značajno veći (61). S manjim dozama aktiviteta otvara se i mogućnost primjene u izvanbolničkim uvjetima, a u novije vrijeme se čak pojavljuju članci i o većim dozama aktivnosti koje se mogu primijeniti ambulantno ukoliko za navedeno postoje određeni uvjeti (124, 125).

Uspješna ablacija zahtijeva uvođenje bolesnika u stanje hipotireoze ( $TSH > 30$  mIJ/L), jer visoki TSH stimulira akumulaciju radiojoda u normalnim stanicama štitnjače-tireocitima, kao i u tkivu diferenciranih karcinoma štitnjače te na taj način dovodi do njihove destrukcije (35, 81). Ovaj porast TSH postiže se prekidom supstitucijske terapije l-tiroksinom kroz 4-6 tjedana ili primjenom rekombinantnog humanog TSH (rhTSH). U sve četiri ispitivane skupine bolesnika vrijednost TSH je u trenutku ablacije bila povišena što je osnovni preduvjet za uspješnu ablaciju, bez statistički značajne razlike među skupinama. Vrijednost TSH u trenutku ablacije prelazila je 30 mCi što se smatra donjom granicom za uspješnu ablaciju. U literaturi se koncentracija  $TSH \geq 30$  mIJ/L u serumu danas općenito smatra najnižom potrebnom koncentracijom prije dijagnostičke i terapijske primjene radioaktivnog joda u bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače. (126, 127). U obrađenoj skupini bolesnika operaciju su u pravilu izvodiliiskusni kirurzi koji su mahom ostavljali vrlo mali ostatak štitnjače. Stoga su koncentracije ukupnih hormona u serumu većine bolesnika nakon operacije vrlo brzo bile ispod donje vrijednosti, a TSH iznad gornje granice normalnih vrijednosti, što je potrebno za uspješnu ablaciju. Štoviše, prosječne vrijednosti TSH u trenutku ablacije kod navedenih bolesnika bez supstitucijske terapije 4-6 tjedana nakon ablacije bile su i znatno više (81.6, 81.9, 76.4, te 77.9 mIJ/L, slijedom) pa bi se u cilju smanjenja perioda hipotireoze sa svim neželjenim posljedicama ovaj period mogao i skratiti. Naime, prema literaturi minimalno potrebna koncentracija TSH apsolutnog iznosa 30 mIJ čini se proizvoljno određena, a u literaturi ne postoje podaci koji bi opisali kvalitetu scintigrafskog prikaza kao funkciju koncentracije TSH u serumu tireoidektomiranih bolesnika, tako da nije dokazano da postoji razlika u uspješnosti ablacije, kao ni u kvaliteti scintigrafskog prikaza istog bolesnika pri različitim koncentracijama TSH od, primjerice 30, 50, 100 ili 150 mIJ/L (61). Ovdje se čini bitnim razmotriti i pitanje dobi bolesnika jer je primjećeno da dolazi do bržeg porasta TSH u mlađoj životnoj dobi, nego li kod starijih bolesnika, iako ovo nije bilo predmet istraživanja u ovom radu. Najvrednije istraživanje u tom pogledu bilo bi ono koje bi

utvrdilo postoji li koncentracija TSH pri kojoj se postiže najbolji uspjeh ablacije ili najviša kvaliteta dijagnostičke scintigrafije s radioaktivnim jodom, koja je to koncentracija i da li ovisi o dobi samog ispitanika (61). Zaključno, sve dok se ne dokaže drugačije treba i dalje nastojati postići preporučenu razinu TSH preko 30 mIJ/L. Budući je u bolesnika u ovom radu vrijednost TSH (u trenutku ablacije 4-6 tjedana nakon operacije) višestruko premašivala navedenu vrijednost, moglo bi se zaključiti da se ciljna vrijednost TSH može postići i za dvostruko kraće vrijeme od uobičajenog. Stoga bi se vrijednost TSH primjerice mogla mjeriti 2 tjedna nakon operacijskog zahvata, odnosno izostavljanja hormonske nadomjesne terapije te ukoliko je postignuta ciljna vrijednost odmah primijeniti radiojodnu terapiju čime bi se jamčilo znatno kraće prosječno trajanje hipotireoidnog stanja u bolesnika.

Vrijednost postablacijskog scintigrama 3-5 dana nakon terapijske doze radiojoda je neupitna i daje važne informacije. Naime ostatak štitnjače se u većini slučajeva ne prikazuje ultrazvučnim pregledom vrata nakon operacije, što govori u prilog postojanja ostatka štitnjače vrlo malih dimenzija. Isto tako valja imati na umu ograničene mogućnosti ultrazvuka u razlikovanju struktura vrata (ostatnog ili granulacijskog tkiva) neposredno nakon operacijskog zahvata radi postojanja edema koji otežava diferencijaciju struktura u samom ležištu štitnjače. Isti taj ostatak se u velikoj većini slučajeva prikaže samo na postablacijskom scintigramu, što potvrđuje tezu o potrebi radiojodne ablacije u cilju uništenja ostataka štitnjače iz kojih bi eventualno moglo doći do recidiva bolesti. U studiju su uključeni bolesnici kod kojih nije nađeno metastatskih promjena na vratu ili drugdje u tijelu pri prvom poslijeoperacijskom pregledu mjesec dana nakon operacije. U većini vlastitih bolesnika radilo se o vrlo malim dimenzijama ostatnog tkiva koje se ultrazvučno nije dalo prikazati. U literaturi postoje brojni pokušaji određivanja volumena ostatnog tkiva te kvantifikacije mase ciljnog organa za izračunavanje doze, ali uglavnom ne postoje adekvatna metodološka rješenja koja bi na zadovoljavajući način rješila probleme povezane s kvantifikacijom

malih funkcionalnih dimenzija ostatnog tkiva nakon totalne tireoidektomije. Određivanje mase ostatka štitnjače i funkcionalnih metastaza predstavlja najveći problem pri kvantifikaciji dozimetrijskih parametara radiojodne terapije diferenciranih karcinoma štitnjače. Iako je masa ciljnog organa ključni dozimetrijski parametar, detaljni pregled literature ukazuje na tek nekoliko cjelovitih dozimetrijskih analiza. Čak i u radovima koji razmatraju brzinu apsorbirane doze i dozimetriju svega je nekoliko autora zaista i izmjerilo individualnu masu ostatnog tkiva, uz istodobno navođenje dovoljno metodoloških detalja. Neki su autori masu funkcionalnog tkiva u vratu procijenili na temelju opisa operativnog zahvata od strane kirurga: pa su pretpostavljali masu ostatka od oko 10 grama pri lobektomiji, 7.5 grama pri lobektomiji i parcijalnoj kontralateralnoj lobektomiji, 2.5 grama pri lobektomiji sa kontralateralnom subtotalnom lobektomijom, te 0.5 grama pri uklanjanju svog vidljivog tkiva štitnjače; drugi su masu procjenjivali prema procjeni kirurga, a najčešći način procjene mase zasniva se na scintigramu dobivenim pravocrtnim pretraživačem-scintigrafom (engl. Rectilinear scanner), odnosno u novije vrijeme gama kamerom, te SPECT tehnikom (38, 61, 94). U svom radu Comtois i sur. zagovaraju primjenu malih doza od 30 mCi za uspješnu ablaciju, ali samo kod male količine ostatnog tkiva. Iskustvo kirurga koji su ostavljali vrlo mali ostatak tkiva štitnjače u ležištu u bolesnika istraživanih u vlastitom radu vjerojatno je razlogom relativno uspješne ablacije s jednom od najmanjih opisanih doza u literaturi 888 MBq (24 mCi) (128). Također van Wyngaarden i sur. zagovaraju primjenu 1110 MBq (30 mCi) kod male količine ostatnog tkiva, tj. navode uspjeh ablacije oko 92% kod manjeg volumena ostatnog tkiva s akumulacijom aktivnosti manjom od 10%, a uspjeh pada na 59% s većom masom ostatnog tkiva i akumulacijom većom od 10% (129). Postablacijsku scintigrafiju cijelog tijela potrebno je, osim navedenog, svakako učiniti i u svrhu procjene prisutnosti eventualnih metastatskih promjena drugdje u tijelu, a radi se 3-5 dana nakon terapijske primjene radiojoda.

Međutim, vrijednost dijagnostičke scintigrafije cijelog tijela prije planirane radiojodne ablacije je upitna i danas se izbjegava zbog fenomena poznatog pod nazivom ošamućenje (stunning) koji označava redukciju nakupljanja terapijske doze radi prethodnog primanja dijagnostičke doze radiojoda, što bi po pojedinim autorima moglo smanjiti učinkovitost terapije (94,95,100). Navedeni učinak je izraženiji kod primjene viših dijagnostičkih doza 185-370 MBq (5-10 mCi). Dijagnostička scintigrafija cijelog tijela se uobičajeno izvodi uz primjenu 37-185 MBq (1-5mCi) aktivnosti radioaktivnog joda-131, a snima se gamma kamerom 2-3 dana kasnije. Obzirom na mogućnost smanjivanja učinka terapijske primjene I-131, kao i činjenicu da je znatno osjetljivija postablacijska scintigrafija cijelog tijela učinjena 3-5 dana nakon terapijske primjene radioaktivnog joda danas se većim dijelom izostavlja, a ima svrhu kada je upitan opseg provedenog kirurškog zahvata ili kada je nalaz potreban za odluku o daljnjoj terapiji ili potrebnoj dozi radiojoda (8, 116). Osjetljivost dijagnostičkog scintigrama cijelog tijela s I-131 za otkrivanje recidiva ili metastaza iznosi svega 49%, dok je osjetljivost poslijeterapijskog (postablacijskog) scintigrama 79%, pa bez dijagnostičkog scintigrama nema značajnijeg gubitka podataka (98, 130). Danas je izvjesno da učinak smanjenog nakupljanja radiojoda kod ablacije odnosno terapije postoji ukoliko je prehodno primjenjena dijagnostička aktivnost I-131. Također je izvjesno da je taj učinak različit u bolesnika, pa univerzalne preporuke u pogledu dopuštenih dijagnostičkih količina joda imaju različitu primjenjivost. Radi ovog učinka izostavljena je primjena dijagnostičkih količina radiojoda, te izravno primjenjena ablacijska doza radiojoda u skupinama **A** i **B** (888 i 1480 MBq, odnosno 24 i 40 mCi), dok se nekada prije aplikacije većih aktivnosti primjenjivala i dijagnostička doza radiojoda (skupina **C** 74 MBq-2 mCi, skupina **D** 185 MBq-5 mCi) u svrhu ocjene postojanja ostatnog tkiva na scintigramu. Želja je bila da se tim postupkom izbjegne nepotrebno opterećenje bolesnika radioaktivnošću ukoliko nije bilo ostatnog tkiva. Međutim poučeni vlastitim rezultatima i činjenicom da velika većina bolesnika ima izvjesnu količinu ostatnog tkiva u ležištu (samo 4.8% bolesnika iz skupine **A**, 3.2%



skupine **B**, 0% iz skupine **C**, te 2.8% iz skupine **D** nije imalo nakupljanja u ležištu štitnjače), izostavljen je dijagnostički scintigram prije terapije čime se smanjila dužina boravka bolesnika u bolnici, a istovremeno je smanjena doza aktiviteta. U ovom radu unatoč potencijalnom „ošamućenju“ tkiva štitnjače u skupinama **C** i **D** ipak je zamijećen bolji konačni učinak ablacije s nešto višim dozama aktivnosti unatoč prethodno primjenjenoj dijagnostičkoj dozi radiojoda, iz čega bi se indirektno moglo zaključiti da utjecaj dijagnostičke aktivnosti radiojoda na konačan učinak terapije nije znatno izražen kod viših doza. Sličnu tezu zastupaju Dam i sur. koji navode da se „stunning“ može javiti, ali nema znatnog utjecaja na efikasnost terapije (131). Do sličnih rezultata dolaze i Moris i sur. koji navode sličan uspjeh ablacije u skupini bolesnika sa dijagnostičkim scintigramom i bez prethodnog scintigrama (64.9%, i 66.7%) (132). Međutim velika većina autora (93, 94, 100) smatraju da je utjecaj ošamućenja značajan. Smanjenje terapijskog u odnosu na dijagnostičko nakupljanje je to manje što je vremenski razmak između primjene dijagnostičke i terapijske doze veći, što bi zahtijevalo duži vremenski period između ove dvije doze I-131. Veće dijagnostičke doze mogle bi rezultirati ne samo ošamućenjem nego moguće i djelomičnom ili potpunom ablacijom ostatka štitnjače. Moguće rješenje prevladavanja učinka ošamućenja je upotreba I-123, koji je međutim ciklotronski produkt još uvijek relativno skup, iako povoljnih energija gama zraka što ga čini idealnim dijagnostičkim radionuklidom (61).

Kako bilo, za terapijsku primjenu <sup>131</sup>I i praćenje bolesnika nužna je stimulacija TSH. Ovaj porast TSH može se postići prekidom supresijske terapije L-tiroksinom u trajanju od četiri tjedna ili se primjena radiojoda izvodi četiri tjedna nakon odstranjenja štitnjače što je primjenjivano u ranije spominjanim skupinama bolesnika ili uz primjenu rekombinantnog TSH čiji rezultati sada slijede. Porast TSH vodi u hipotireozu koja uzrokuje niz simptoma koji negativno utječu na kvalitetu života bolesnika (133). Upotrebom rekombinantnog humanog TSH (rhTSH) može se postići

zadovoljavajuća stimulacija TSH za dijagnostičku scintigrafiju cijelog tijela s  $^{131}\text{I}$  i određivanje tireoglobulina, a da bolesnici ne prekidaju supresijsku terapiju L-tiroksinom. Primjena rhTSH također je odobrena kao priprema za radiojodnu ablaciju u niskorizičnih bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače, koristeći fiksnu dozu od 3700 MBq (100 mCi)  $^{131}\text{I}$  (8, 81). Primjena rhTSH kod liječenja metastatske bolesti radiojodom može biti indicirana u slijedećih bolesnika: ne može se postići endogeni porast TSH u serumu, kontraindiciran je dulji prekid liječenja s L-tiroksinom, prekid se teško podnosi ili bi odgađanje liječenja bilo štetno (8, 88). Nedavna multicentrična i prospektivna studija pokazala je da je primjena rhTSH učinkovita i sigurna te da je uspješnost ablacije uz pomoć rhTSH slična kao u uvjetima prestanka uzimanja L-tiroksina (134). U publiciranoj literaturi, do sada, primjena rhTSH je pokazala učinkovitost u primjeni kod ablacije (preparat je registriran u SAD, zemljama Europske unije, kao i u Hrvatskoj, pod imenom Thyrogen, ali zbog svoje cijene još nije na listi sredstava koji se mogu propisivati na teret Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje). Nedostatak primjene rhTSH je njegova cijena iako konačne procjene pokazuju vrlo dobar omjer troškova i koristi kada se uzme u obzir smanjenje radne sposobnosti bolesnika s hipotireozom za vrijeme prekida supstitucije L-tiroksinom (135-137). Konačno, najveće financijsko opterećenje zdravstvenog sustava i jest izostanak bolesnika s radnog mjesta (bolovanje koje iznosi barem dvije trećine sveukupnih troškova liječenja, osim cijene radiojodne ablacije, scintigrafije i dana hospitalizacije). Prema rezultatima Medvedeca troškovi biokemijskih analiza iznosili su 3-10%, scintigrafije 4-6%, radiojodne terapije 6-12%, boravka u bolnici 9-14%, a bolovanja čak 66-71% ukupnog financijskog opterećenja zdravstvenog sustava (61). Primjena rekombinantnog TSH unatoč za sada još visokoj cijeni samog preparata može znatno smanjiti troškove liječenja bolesnika skraćujući potreban period bolovanja radi izbjegavanja simptoma hipotireoze i njenih posljedica. Osim toga, dokazano je i da primjena rekombinantnog TSH kod ablacije smanjuje ukupno ozračenje organizma. Klirens radiojoda je približno 50% veći u eutireoidnom stanju, nego u

hipotireozi kada je funkcija bubrega smanjena. Brži klirens rezultira u manjoj retenciji radiojoda u tijelu (manje ukupno ozračenje organizma). Dokazano je da je radijacijska doza na krv niža u eutireozi nego u hipotireozi (138). Shodno tome mjere zaštite od zračenja tijekom terapijske primjene radiojoda uz rekombinantni TSH mogle bi biti znatno liberalnije u vlastitih bolesnika, kao i trajanje hospitalizacije, što potkrepljuju podaci iz literature (139). Zbog sporije glomerulske filtracije bez supstitucijske terapije L-tiroksinom za očekivati je i do 50% veću tjelesnu retenciju radioaktivnog joda u hipotireoidnih bolesnika u odnosu na eutireoidne, te sve veće nakupljanje radiojoda u ostatku štitnjače uslijed veće koncentracije TSH nakon tireoidektomije. Uz primjenu rhTSH brža je eliminacija radiojoda iz organizma, pa u tom slučaju primjena rhTSH može reducirati dozu ozračenja i na taj način smanjiti potencijalni rizik nastanka sekundarnih, zračenjem induciranih malignoma (139).

Međutim, kako dozimetrijski podaci upućuju na bržu eliminaciju radiojoda u organizmu eutireoidnih bolesnika nakon primjene rhTSH, teoretski, brži klirens mogao bi rezultirati isporukom manje količine aktivnosti na ostatno tkivo štitnjače, te stoga postoji bojazan da bi brži klirens mogao zahtijevati primjenu većih doza aktivnosti od onih u hipotireoidnom stanju. Zbog dokumentirano brže eliminacije radiojoda u eutireozi (84), te na temelju kliničkih rezultata njihovih ablacijskih studija neki autori sugeriraju povišenje ablacijskih doza uz primjenu rhTSH (41, 87). Zadnjih godina nekoliko medicinskih centara širom svijeta počinje primjenjivati rhTSH kao pripremu za ablaciju kod tireoidektomiranih bolesnika. Jedna od prvih eksperimentalnih serija bolesnika, njih 10 publicirana 2001.godine od strane Robinsa i suradnika navodi visok uspjeh ablacije sa visokim dozama aktivnosti, prosječno 4070 MBq (110 mCi), uz 100% uspješnost ablacije prema kontrolnom dijagnostičkom scintigramu cijelog tijela, što indicira da je ablacija uz rhTSH moguća (91). Isti autori kasnije objavljuju retrospektivno istraživanje na skupini bolesnika uz primjenu rhTSH uz usporedbu sa

skupinom bolesnika u hipotireozu, te navode sličan uspjeh terapije (84% i 81%, slijedom) (140).

U dosadašnjoj literaturi rhTSH pokazuje visoku učinkovitost u ablaciji ukoliko su korištene visoke doze aktivnosti od 3700 MBq (100 mCi). Jedna internacionalna, prospektivna studija navodi jednaki uspjeh ablacije s visokim dozama joda bilo da su bolesnici pripremljeni za terapiju primjenom rhTSH bilo uvođenjem u hipotireozu. Uspjeh ablacije u navedenoj studiji bio je sličan (75% vs 86%,  $p = 0.300$ , ukoliko je kriterij za uspješnu ablaciju bio samo odsutno nakupljanje na kontrolnom dijagnostičkom scintigramu, a ukoliko je kriterij bio proširen na odsutno nakupljanje ili akumulaciju radiojoda u ležištu manju od 0.1% (uptake < 0.1%) rezultati su još i bolji (100% u obje grupe) (81). Slijedom toga, još nekoliko studija snažno podupire visoku uspješnost ablacije s visokim dozama aktivnosti pa je stoga rekombinantni TSH odobren za upotrebu kod ablacije u Europi 2005, a u SAD 2007. Stoga proizvođač u uputama o preparatu sugerira primjenu rhTSH kao pripremu za ablaciju u tireoidektomiranih bolesnika niskog rizika uz dozu od 3700 MBq (100 mCi). Potom se počinju javljati radovi sa nižim dozama aktiviteta. Suprotno, podaci glede ishoda ablacije sa malim dozama aktivnosti 1110 MBq (30 mCi) su različite. Talijanska studija (41) koristeći ablacijsku aktivnost od 1.1 GBq (30 mCi) izvještava o sličnom uspjehu terapije kod hipotireoidnih bolesnika u usporedbi s hipotireoidnim bolesnicima koji su primali rhTSH, (84% vs 78.5%),, ali je stupanj ablacije niži kod bolesnika koji su primili rhTSH u eutireozu (54%,  $p < 0.01$ ). Niži stupanj ablacije mogao bi se pripisati eutireoidnom stanju koje ubrzava klirens (eliminaciju) radiojoda te reducira bioraspoloživost joda, ili može biti objašnjen i ukupno manjom dozom koja se primjenjivala (30 vs. 110 mCi). Međutim druge studije sa istom aktivnosti 1110 MBq (30 mCi) referiraju da ne postoji razlika u uspješnosti s malim dozama, i nema smanjenja efikasnosti terapije s malim dozama radiojoda. (141, 142). Navedeni autor u obje studije ne nalazi statistički značajne razlike između dvaju metoda pripreme bolesnika

za ablaciju (75% uspješnost ablacije u hipotireozu, 81.2% uz pripremu s rhTSH). Oni čak pretpostavljaju da akumulacija radiojoda u ostatnom tkivu može biti ometana sadržajem joda iz levotiroksina kod bolesnika koji su na supstitucijskoj terapiji što bi moglo rezultirati redukcijom uspjeha ablacije sa rhTSH. Stoga koriste pomalo drugačiji protokol od prijašnjih autora sa kratkotrajnim izostavljanjem levotiroksina kroz 4 dana, počevši dan prije prve rhTSH injekcije do jednog dana nakon primjene radioaktivnog joda. Neki centri preporučaju provođenje jodne dijetete dva tjedna prije planirane terapije. Isto tako preporuča se izbjegavanje medikamenata koji mogu mijenjati akumulaciju radiojoda i utilizaciju poput amiodarona, radiografskih kontrastnih sredstava, sirupa protiv kašlja, morskih algi (pri uzimanju anamneze voditi računa o uzimanju ovakvih sredstava koja mogu dugo blokirati akumulaciju) (124). Bolesnici u ovom istraživanju nisu provodili jodnu dijetetu prije planirane ablacije. Rekombinantni TSH kao priprema za ablaciju primjenjuje se u Kliničkom zavodu za nuklearnu medicinu KBC Zagreb od 2005. godine, uz dozu od 1850 MBq (50 mCi) radiojoda, u bolesnika s intratiroidno ograničenom bolesti, i veličinom tumora do 1.5 cm. Doza od 1850 MBq (srednja doza aktiviteta) primjenjuje se u cilju smanjenja doze ozračenja koju smo slijedili zadnjih godina. Ispitanici su bili pod supstitucijskom terapijom L-tiroksinom (određivane razine TSH na dan prve injekcije bile su unutar referentnih vrijednosti). Rezultati ovog istraživanja pokazuju da su istovjetni rezultati ablacije postignuti u obje skupine bolesnika (88.6% vs 88.1%) sa dvostruko manjom aktivnosti od one koja se navodi u preporuci samog proizvođača. Nedavna randomizirana, prospektivna studija pokazala je da je u bolesnika pripremljenih s rhTSH doza od 1850 MBq (50 mCi)  $^{131}\text{I}$  jednako učinkovita kao i 3700 MBq (100 mCi  $^{131}\text{I}$ ), čak i u prisutnosti metastaza u limfne čvorove. U tom radu uspoređujući podatke od 72 bolesnika koji su primili ablaciju pod rhTSH, Pili i koautori navode jednaki terapijski učinak u obje skupine bolesnika (88.9%), čak i u prisutnosti metastatskih promjena na vratu, što bi išlo u prilog i vlastitom istraživanju (57). To je ujedno i jedna od rijetkih studija koja navodi rezultate sa aktivnostima od 1850 MBq (50 mCi), budući većina

autora svoja istraživanja usmjerava na niske odnosno visoke doze radiojoda. U svom radu slijedile su se upute proizvođača (Genzyme. Product monograph. Setting new standards in thyroid cancer management). Maksimum vrijednosti tireoglobulina pod stimulacijom rhTSH u kliničkim pokusima primjećen je 72 sata nakon zadnje injekcije rhTSH (tj. 5 dan) pa se koristi u definiranom protokolu. U ovoj studiji kod bolesnika nije primjećeno ozbiljnijih nuspojava nakon upotrebe rekombinantnog TSH. Samo je jedna bolesnica signalizirala tek blagu mučninu, prolaznog karaktera. Druga bolesnica, ali ne iz ove skupine bolesnika, već onih koji su primali rekombinantni TSH radi nemogućnosti podizanja TSH zbog ekstenzivnih metastaza u plućima i kostima razvila je hipersenzitivnu reakciju (u formi osipa i svrbeža koji su kupirani kortikosteroidima i antihistaminicima). Pregledavajući literaturu čini se da se rhTSH u cjelosti dobro tolerira. Moguće nuspojave su mučnina (u oko 10% bolesnika), a povraćanje, umor, glavobolja, vrtoglavica mogu se javiti u još manjem postotku, dok su alergijske reakcije izuzetno rijetke. U zanemarivom broju bolesnika sa metastazama u kost i infiltracijom koštane srži, zatim kod bolesnika sa velikom količinom ostatnog tkiva ili rezidualnog tumora primjena TSH može dovesti do rasta tumora sa kompresijom važnih anatomskih struktura. Izuzetno rijetko su opisani slučajevi hipertireoze ili fibrilacije atrijske (133). Tijekom praćenja vlastitih ispitanika samo 2 bolesnice (po jedna iz svake skupine) su razvile recidiv bolesti, u limfnim čvorovima vrata.

Što se tiče vrijednosti TSH u ovom radu prosječna je vrijednost stimuliranog TSH bila značajno viša od vrijednosti TSH nakon prekida supstitucijske terapije (96.61 naprama 74.74 mIU/L,  $p < 0.0001$ ), a signifikantno više vrijednosti stimuliranog TSH u odnosu na endogeni TSH opisuju i Menzel i suradnici (138), koji uočavaju da vrijednosti stimuliranog TSH nisu ovisne o dobi bolesnika, kao vrijednost endogenog TSH (stariji bolesnici teže podižu endogeni TSH). Međutim, u literaturi Pacini i suradnici u jednoj studiji navode obrnuto, odnosno navode više vrijednosti TSH nakon izostavljanja supstitucijske terapije u odnosu na stimulirani TSH primjenom rhTSH (82). Drugi pak

autor (Zanotti-Fregonara i sur.) navodi da su kod debljih bolesnika nešto niže vrijednosti stimuliranog TSH, odnosno da postoji obrnuta korelacija tjelesne mase i stimuliranog TSH, te je potrebna korekcija doze rhTSH kod tjelesne mase veće od 80 kg, iako je kod svih ispitanika, osim jednog sa rhTSH postignut odgovarajući porast i ciljna vrijednost TSH (143).

Bez obzira na način pripreme bolesnika za ablaciju, nakon provedenog inicijalnog liječenja bolesnici se stavljaju na doživotnu supstitucijsku terapiju hormonima štitnjače koji su neophodni za daljnje normalno funkcioniranje organizma. Supresijskom terapijom L-tiroksinom TSH se održava na niskoj razini s ciljem smanjenja rizika recidiva ili metastaza (8, 144). U prošlosti se inzistiralo na doživotnoj supresiji TSH radi smanjenja mogućnosti recidiva. Međutim, u novije vrijeme budući da ova terapija dovodi do supkliničke tireotoksikoze sa svim negativnim posljedicama smatra se da nije nužna kod niskorizičnih bolesnika bez znakova bolesti, te se kod njih TSH može održavati suprimiranim do potvrde remisije, a potom se supresijska terapija može zamijeniti nadomjesnom uz „nisko normalne” vrijednosti TSH (0.5-2 mIJ/L). U visokorizičnih bolesnika koji su bez znakova bolesti potrebno je održavati TSH suprimiranim do postizanja potpune remisije, a potom se TSH može održavati na razini od 0.1 do 0.5 mIJ/ slijedećih 5 godina. U bolesnika s perzistentnom bolesti, uključujući i bolesnike s mjerljivom razinom tireoglobulina, a bez drugih znakova bolesti TSH treba držati suprimiranim (ispod 0.1 mIJ/L) (8, 19, 130, 145, 146). U svom radu primjenjujemo navedene postulate. Nakon provedene inicijalne terapije TSH se određuje otprilike tri mjeseca nakon početka liječenja, a potom se tiroksin i TSH kontrolira svakih 6-12 mjeseci. U starijih bolesnika s poznatom bolesti srca ne preporučuje se supresijska terapija. U trudnoći je potrebna prilagodba doze L-tiroksina ovisno o vrijednosti TSH (u oko 30% bolesnica u trudnoći je potrebno povišenje doze L-tiroksina) (8).

Iako bolesnici s diferenciranim rakom štitnjače imaju nisku stopu smrtnosti (8%/ 30 god) potrebno je njihovo doživotno praćenje budući da imaju i visoku stopu recidiva bolesti (30% /30 god). Follow-up bolesnika trebao bi ovisiti o individualnim faktorima rizika koji uključuju razne faktore poput dobi, opsega kirurškog zahvata, karakteristika primarnog tumora (veličine, histološkog tipa, stupnja lokalne invazije, te prisustva multicentričnosti ili metastatske bolesti) (34). Glavne metode u praćenju bolesnika su serumski tireoglobulin, scintigrafija cijelog tijela s I-131 i ultrazvuk vrata. Šest do dvanaest mjeseci nakon inicijalnog liječenja stadij bolesti se procjenjuje kliničkim pregledom, ultrazvukom vrata, određivanjem serumske razine tireoglobulina nakon TSH stimulacije (bilo uvođenjem u hipotireozu, bilo primjenom humanog rekombinantnog TSH), te eventualne dijagnostičke scintigrafije tijela s I-131 (74-185 MBq). Stimulacija tireotropinom (TSH) povisuje osjetljivost određivanja serumske razine tireoglobulina za otkrivanje perzistentne bolesti ili recidiva bolesti, a nužna je i za terapijsku primjenu <sup>131</sup>I te praćenje bolesnika scintigrafijom cijelog tijela (116). Tireoglobulin je jedan od najosjetljivijih i najspecifičnijih biljega u onkologiji. Nakon uspješne tireoidektomije i radiojodne ablacije, tireoglobulin uz supresivnu terapiju pomoću L-tiroksina i uz stimulaciju pomoću TSH treba biti nedetektibilan, odnosno negativan (<0.5 ng/mL). Osjetljivost tireoglobulina uz supresivnu terapiju je 78%, a uz povišen TSH 96%. Osjetljivost tireoglobulina uz stimulaciju rekombinantnim TSH je oko 92% (99,130). Smatra se da su niskorizični bolesnici s urednim ultrazvukom vrata i nemjerljivim serumskim tireoglobulinom izlječeni, a da je postotak recidiva kod njih vrlo rijedak (< 1% u 10 godina). Nakon totalne tireoidektomije i radiojodne ablacije razina tireoglobulina bi trebala biti nemjerljiva, a bilo koja vrijednost > 2 ng/mL može biti indikativan znak za kliničare. Tireoglobulinska antitijela (TgAt) koja se mogu se naći u serumu oko 25% bolesnika mogu interferirati s određivanjem tireoglobulina i prikriti postojanje perzistentne bolesti ili recidiva, pa ih je potrebno određivati u svakog bolesnika u cilju adekvatne interpretacije nalaza. Rijetko, pojava lažno negativnog nalaza tireoglobulina u serumu može biti rezultat postojanja metastaza u malim



limfnim čvorovima na vratu koje se dokazuju ultrazvukom i ciljanom citološkom punkcijom, uz određivanje tireoglobulina u punktatu (116). Određivanje tireoglobulina u serumu ima visoku osjetljivost i specifičnost u otkrivanju diferenciranog karcinoma štitnjače u bolesnika u kojih je provedena totalna tireoidektomija i radiojodna ablacija ostatnog tkiva štitnjače, osobito nakon prekida hormonske supresivne terapije L-tiroksinom ili uz rhTSH (8, 99). Određivanje tireoglobulina uz supresiju TSH manje je osjetljiva metoda za otkrivanje recidiva ili stalno prisutne bolesti u bolesnika s malom količinom ostatnog tkiva (8, 82). Serijsko određivanje Tg-a pod identičnim uvjetima je vrlo korisno za detekciju recidiva ili metastaza. Neki autori predlažu samo mjerenje tireoglobulina jednom godišnje, a scintigrafiju s radioaktivnim jodom raditi samo u slučaju porasta tireoglobulina, ili ako je to klinički indicirano. Međutim, budući da je senzitivnost tireoglobulina za vrijeme supresivne terapije niža, drugi autori, i dalje rutinski primjenjuju scintigrafiju sa radioaktivnim I-131, ali u dužim vremenskim razmacima (npr svake 3 godine), dok se određivanje tireoglobulina vrši jednom godišnje. U zaključku se može reći da je određivanje tireoglobulina u bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače najjednostavniji i najsenzitivniji test za utvrđivanje postojanja metastaza, test djelomično zamjenjuje scintigrafiju s radioaktivnim I-131, a u kombinaciji sa radiojodnom scintigrafijom čini najefikasniji način praćenja bolesnika.

Protokoli za praćenje oboljelih razlikuju se u preporukama o provođenju scintigrafije s radiojodom i njegove zamjene mjerenjem rhTSH stimuliranog tireoglobulina (58). Dijagnostička scintigrafija radioaktivnim jodom 131 nije rutinski indicirana u praćenju bolesnika bez znakova bolesti, a u niskorizičnih bolesnika s negativnim tireoglobulinom nakon stimulacije i urednim ultrazvukom vrata nakon provedene ablacijske terapije često se ne preporučuje (8, 147). Za uobičajeni dijagnostički scintigram cijelog tijela pomoću I-131 dovoljno je 185 MBq (5 mCi), ali u slučaju povišene vrijednosti tireoglobulina i ako se planira dati terapijsku dozu radiojoda dijagnostički scintigram

pomoću I-131 može se izostaviti ili se isti može učiniti uz manju dozu od samo 74 MBq (2 mCi) kako bi se izbjegao učinak omamljivanja. Osjetljivost dijagnostičkog scintigrama cijelog tijela za otkrivanje metastaza ili recidiva iznosi samo 49%, dok je osjetljivost postterapijskog scintigrama 79% (98, 130). Zbog visoke osjetljivosti tireoglobulina kod stimulacije s TSH, a niske osjetljivosti dijagnostičkog scintigrama cijelog tijela s I-131 nova definicija uspješne ablacije podrazumijeva negativan tireoglobulin uz povišen TSH ( $Tg < 2 \text{ nm/mL}$ ), dok je nekada ta definicija podrazumijevala uz negativan Tg/TSH i negativan dijagnostički jodni scintigram (130, 145). Prema nekim autorima dijagnostička scintigrafija cijelog tijela je indicirana u visokorizičnih bolesnika i u slučaju nakupljanja većeg opsega u ostatnom tkivu ili suspektnog nakupljanja na postablacijskom scintigramu tijela. Na temelju vlastitih iskustava korisno je barem jednom napraviti kontrolnu dijagnostičku scintigrafiju, te je se preporuča učiniti u cilju ocjene prisustva ostatnog tkiva i bolje evaluacije ev. mjerljive vrijednosti tireoglobulina, ali bi se period kontrolne scintigrafije mogao produžiti. Naime u većini slučajeva kontrolna dijagnostička scintigrafija se preporuča unutar 6-12 mjeseci od ablacije. U nekim studijama spominje se kontrolna dijagnostička scintigrafija sa 185 MBq (5 mCi) čak 4 mjeseca nakon provedene ablacije, pri čemu je uspjeh ablacije gledano samo prema kontrolnom scintigramu bio 43% (148). Obzirom na rezultate dobivene ovim istraživanjem mislim da je to prekratak period za evaluaciju konačnog učinka (ukoliko se razmatra samo na osnovu dijagnostičke scintigrafije). Naime, u ovom istraživanju prva kontrolna scintigrafija je rađena 6-9 mjeseci nakon ablacije, a u svim skupinama ispitanika pri toj obradi uspješnost ablacije je bila niža u odnosu na drugu kontrolu 18-24 mjeseca nakon ablacije, iako u međuvremenu nije bilo primjene nikakve terapijske doze radiojoda. Ovaj trend porasta uspješnosti mogao bi se objasniti atrofijom stanica štitnjače tijekom vremena te dodatnim utjecajem dugotrajne supresijske terapije L-tiroksinom na ostatke tkiva štitnjače.

Naposlijetku, protokoli za praćenje oboljelih znatno se razlikuju među raznim ustanovama, a nema dosljednosti o pitanju indikacija za ablaciju radioaktivnim jodom, kao ni o primjeni rekombinantnog humanog TSH i dijete osiromašene jodom u pripremi niti u preporukama o provođenju scintigrafije s radiojodom i njegove zamjene mjerenjem rhTSH stimuliranog tireoglobulina (58). Razilaženja postoje i u određivanju stadija i klasifikaciji rizika. Iako papilarni karcinomi štitnjače imaju uglavnom dobru prognozu, postoje i oni koji unatoč liječenju imaju agresivniji tijek. Uvriježeno je da svi bolesnici s karcinomom štitnjače dobivaju radiojodnu terapiju koja u slučaju niskog rizika bolesti nije nužna, a s druge strane ima bolesnika s visokim rizikom bolesti koji zahtijevaju diferentniji klinički pristup i algoritam pretraga. Osim uobičajenih prognostičkih pokazatelja do sada nije bilo metode koja bi u vrijeme postavljanja dijagnoze doprinijela spoznaji o mogućoj većoj agresivnosti tumora i predviđanju ishoda bolesti. Upravo zbog toga bilo bi važno razvrstati bolesnike i predvidjeti njihov ishod bolesti te time odrediti načine liječenja kao i načine i frekvenciju praćenja bolesnika. Većinu čine bolesnici nakon totalne tireoidektomije i radiojodne ablacije, bez kliničkih i scintigrafskih znakova bolesti, s negativnim tireoglobulinom, bilo pod TSH supresijom ili stimulacijom, te s negativnim ultrazvukom vrata. Praćenje ovih bolesnika se provodi određivanjem Tg uz supresivnu terapiju L-tiroksinom i UZV vrata. Kod ovih bolesnika nije potrebno činiti dijagnostički scintigram pomoću I-131, budući je osjetljivost Tg pod supresijom (78%) veća od osjetljivosti dijagnostičkog scintigrama cijelog tijela s I-131 (49%). Strategija kontroliranja visokorizičnih bolesnika je mnogo intenzivnija, te se u slučaju recidiva ili metastaza primjenjuju slijedeći postupci ovisno jesu li metastaze jod pozitivne ili negativne: kurativna ili palijativna kirurgija, terapija s I-131, vanjsko zračenje ili kemoterapija ili samo pomno praćenje bolesnika ako je u stabilnoj, asimptomatskoj i sporo progresivnoj fazi bolesti (19, 130). Možda se najrazumnijim čini određivanje tireoglobulina za 3-6 mjeseci, a svako povišenje tireoglobulina zahtijeva obustavu nadomjesne terapije i scintigrafiju tijela s I-131, ali prema sadašnjim podacima inicijalni dijagnostički sken učiniti po isteku barem godine dana. Danas

postoji nekoliko uglavnom sličnih sustava za stupnjevanje rizika recidiva ili smrtnosti od diferenciranog karcinoma štitnjače (AJCC, UICC, AGES, AMES, MACIS itd), a svaki od njih omogućava identificiranje većine niskorizičnih bolesnika (80%), omogućavajući da praćenje i zbrinjavanje ovih bolesnika bude manje intenzivno nego kod manjine visokorizičnih bolesnika kod kojih je potrebna intenzivnija kontrola. U ovom radu istraživana je učinkovitost pojedinih aktivnosti radiojoda na velikom broju bolesnika s papilarnim karcinomom štitnjače, s ciljem utvrđivanja optimalne ablacijske doze radiojoda koja u najvećem postotku, a uz najmanje radijacijsko opterećenje dovodi do uspješne ablacije. Sličan uspjeh ablacije postignut je u skupinama pacijenata koji su primili 888 MBq (24 mCi) i 1480 MBq (40 mCi), (75% i 71.2%). Međutim, bolja uspješnost terapije (87.69% odnosno 90.74%) postignuta je sa 1850 MBq (50 mCi), odnosno 4440 MBq (120 mCi). Između zadnje dvije aktivnosti nema statistički značajne razlike u uspjehu ablacije, pa se prema dobivenim rezultatima čini da je aktivnost od 1850 MBq (50 mCi) optimalna za postizanje visokog ablacijskog učinka (~ 90%), te bih predložila primjenu ablacijske doze od 1850 MBq za većinu bolesnika. Manje aktivnosti I-131 su prihvatljive za bolesnike nižeg rizika zbog zadovoljavajućeg ablacijskog učinka (> 70%), manje cijene koštanja, kao i manje doze ozračenja kako za bolesnike tako i za kliničko osoblje i okolinu. Također zbog zadovoljavajućeg konačnog učinka ablacije sa 888 MBq (24 mCi), kod bolesnika vrlo niskog rizika moglo bi se eventualno dodatno smanjiti ablacijsku dozu na oko 740 MBq (20 mCi) koja bi se prema sada važećim propisima mogla primjenjivati ambulantno. Daljnji klinički pokusi su potrebni s manjim aktivnostima. Visoke ablacijske doze nisu opravdane u većine bolesnika, osim u onih s visokim rizikom, agresivne histologije, invazije čahure štitnjače, okolnog tkiva i kod multifokalnih karcinoma. Isto tako, slični odlični rezultati ablacije (~ 90%) postignuti su sa 1850 MBq (50 mCi) i u skupini bolesnika koji su prethodno pripremljeni za ablaciju putem rekombinantnog TSH. Iz do sada iznesenih podataka iz literature kao i vlastitih rezultata nameće se zaključak da je rhTSH učinkovit u primjeni kod ablacije, te siguran za primjenu, bez neželjenih

reakcija. Nije bilo signifikantne razlike u uspjehu ablacije sa 1850 MBq (50 mCi), bilo da su pacijenti pripremljeni za ablaciju uvođenjem u hipotireozu, bilo uz primjenu humanog rekombinantnog TSH. Ablacija je bila uspješna u 88.6% bolesnika koji su primili rhTSH, te u 88.1% onih koji su prethodno uvedeni u stanje hipotireoze neuvođenjem supstitucijske terapije L- tiroksinom. U ovom radu dokazan je visok ablacijski učinak i uz primjenu znatno manje aktivnosti (1850 MBq, 50 mCi) uz rekombinantni rhTSH od preporuka u literaturi, a ista doza se nameće kao optimalna i kod ablacije u hipotireози. Obzirom da je neposredno po operacijskom zahvatu na postablacijskom scintigramu prisutno ostatno tkivo štitnjače u velikoj većini bolesnika (nakupljanje radiojoda u 95.2%, 96.8%, 100%, 97.2% bolesnika, po skupinama **A**, **B**, **C** i **D**, slijedom) prethodni dijagnostički scintigram za ocjenu prisutnosti ostatnog tkiva u ležištu je uputno izostaviti, kako zbog učinka „ošamućenja“, tako i zbog nepotrebnog produžavanja perioda hospitalizacije, hipotireoze kao i cijene koštanja samog postupka ablacije. Isto tako, kod svih bolesnika tri dana nakon primjene I-131 obavezno i dalje učiniti barem jednu kvalitetnu scintigrafiju cijelog tijela u svrhu detekcije eventualno prisutnih metastatskih promjena. Na prvoj kontrolnoj studiji 6-9 mjeseci nakon ablacije, stupanj ablacije je bio niži (59.5%, 67.2%, 73.9%, 80.6%) nego na drugoj kontroli godinu dana poslije (75.0%, 71.2%, 87.7%, 90.7%), u svim ispitivanim skupinama. Sličan učinak zamijećen je i u skupini bolesnika prethodno pripremljenih za ablaciju putem rhTSH, bez ikakvih intervencija u međuvremenu. Slijedom toga dijagnostički scintigram, ukoliko je indiciran u praćenju bolesnika i ocjeni konačnog stupnja ablacije bilo bi uputno napraviti nešto kasnije od do sada uobičajenih protokola 6-12 mjeseci nakon ablacije. Zaključno, budući je u vlastitih bolesnika vrijednost TSH (u trenutku ablacije 4-6 tjedana nakon operacije) višestruko premašivala preporučenu ciljnu vrijednost TSH ( $> 30$  mIU/L) moglo bi se zaključiti da se ciljna vrijednost TSH može postići i za dvostruko kraće vrijeme od uobičajenog. Stoga bi se vrijednost TSH mogla mjeriti 2 tjedna nakon operacijskog zahvata, odnosno 2 tjedna nakon izostavljanja hormonske nadomjesne terapije, te ukoliko je postignuta ciljna vrijednost

odmah primijeniti radiojodnu terapiju čime bi se jamčilo znatno kraće prosječno trajanje hipotireoidnog stanja u bolesnika. Dobiveni podaci mogli bi dovesti do potencijalne korekcije sadašnjeg algoritma liječenja, rezultirati i racionalizacijom troškova liječenja, a istovremeno unaprijediti liječenje bolesnika s karcinomom štitnjače pomoću I-131.

## 7. ZAKLJUČCI

1. Postoji razlika u uspješnosti ablacije sa niskim u odnosu na srednje i visoke doze aktivnosti (niže doze radiojoda imaju i niži ablacijski učinak)
2. Nema razlike u uspješnosti ablacije sa srednjim u odnosu na visoke doze radiojoda
3. Prema dobivenim rezultatima čini se da je srednja aktivnost od 1850 MBq (50 mCi) optimalna za postizanje visokog ablacijskog učinka (~ 90%).
4. Manje aktivnosti I-131 su prihvatljive za bolesnike nižeg rizika zbog zadovoljavajućeg ablacijskog učinka (> 70%), manje cijene koštanja, kao i manje doze ozračenja kako za bolesnike tako i za kliničko osoblje i okolinu. Zbog zadovoljavajućeg ablacijskog učinka kod bolesnika vrlo niskog rizika moglo bi se ići na dodatno smanjenje ablacijske doze na oko 740 MBq (20 mCi) koja bi se prema sada važećim propisima mogla primjenjivati ambulantno.
5. Visoke ablacijske doze nisu opravdane u većine bolesnika, osim u onih s izrazito visokim rizikom.
6. Isto tako, slični odlični rezultati ablacije (~ 90%) postignuti su sa 1850 MBq (50 mCi) i u skupini bolesnika koji su prethodno pripremljeni za ablaciju putem rekombinantnog TSH.
7. Humani rekombinantni TSH je siguran u primjeni, te uz srednje ablacijske aktivnosti jednako djelotvoran kao primjena radiojoda u stanju hipotireoze
8. Ciljna vrijednost TSH (> 30 mIJ/L) u trenutku ablacije može se u velikoj većini bolesnika postići u znatno kraćem vremenu od uobičajenog (sada 4-6 tjedana) pa bi se vrijednost TSH mogla mjeriti 2 tjedna nakon operacijskog zahvata, te ukoliko je

postignuta ciljna vrijednost odmah primijeniti radiojodnu terapiju čime bi se skratilo prosječno trajanje hipotireoidnog stanja u bolesnika.



## 8. SAŽETAK

Uobičajeni terapijski postupak kod bolesnika s dijagnosticiranim rakom štitnjače je totalna tireoidektomija, a potom slijedi radiojodna ablacija, odnosno uništenje ostatnog tkiva štitnjače radioaktivnim jodom. Radiojodna ablacija provodi se nakon totalne tireoidektomije već niz godina, ali unatoč bogatom iskustvu u primjeni i dalje, kako u svijetu, tako i kod nas postoje brojne kontroverze u pogledu potrebnih aktivnosti koje su potrebne za uspješnu ablaciju, tako da među raznim ustanovama u svijetu postoje značajne razlike u veličini doze koja se aplicira, bilo u hipotireozu ili uz primjenu rekombinantnog humanog TSH. Tako se primjenjene aktivnosti u literaturi kreću od manje od 1110 do 5550 MBq (< 30-150 mCi), a autori izvještavaju o sličnom uspjehu ablacije s malim kao i s velikim dozama aktivnosti. Isto tako, u publiciranoj literaturi, do sada, primjena rhTSH je pokazala učinkovitost u primjeni kod ablacije naročito ukoliko su korištene visoke doze aktivnosti oko 3700 MBq (100 mCi). Tijekom prošlog desetljeća visoka doza aktivnosti 4440 MBq (120 mCi) korištena je kao standardna ablacijska aktivnost na Kliničkom zavodu za nuklearnu medicinu KBC Zagreb. Ohrabreni rezultatima dozimetrijskih istraživanja u vlastitih bolesnika, te uspoređujući vlastite rezultate sa iskustvima drugih autora iz dostupne literature u zadnje vrijeme se reducirala primjenjena količina aktivnosti pokušavajući biti što racionalniji u primjeni izvora zračenja kako u pogledu količine zračenja za samog bolesnika tako i u smanjenju doze ozračenja za osoblje, okolinu i cijenu koštanja samog postupka. Stoga je započela primjena aktivnosti od 1850 MBq (50 mCi), a potom dodatno snižena doza aktiviteta na 1480 (40 mCi) te konačno na 888 MBq (24 mCi) u bolesnika s papilarnim karcinomom štitnjače.

Osnovni cilj rada je istražiti rezultate liječenja kod vlastitih ispitanika i usporediti rezultate liječenja i uspješnost ablacije s različitim dozama radiojoda (niskim, srednjim

i visokim), te na taj način definirati optimalnu aktivnost radiojoda koja bi se koristila u ablacijske svrhe. Na posebnoj skupini bolesnika koji su primili 1850 MBq (50 mCi) uspoređeni su rezultati ablacije u stanju hipotireoze postignute endogenom stimulacijom produkcije TSH nakon izostavljanja terapije L-tiroksinom, sa rezultatima ostvarenim egzogenom primjenom humanog rekombinantnog TSH.

Istraživanjem je obuhvaćen 501 bolesnik liječen radi papilarnog karcinoma štitnjače u Kliničkom zavodu za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja KBC Zagreb u 10-godišnjem periodu čiji su podaci o terapiji (primjenjenoj terapiji od 1995 do 2005 godine), kao i kontrolnim obradama bili retrospektivno obrađeni. Bolesnici su podijeljeni u četiri skupine na osnovu aktivnosti koja je primjenjena u ablacijske svrhe: skupina **A** (168 bolesnika koji su primili 888 MBq/24 mCi), skupina **B** (125 bolesnika koji su primili 1480 MBq/40 mCi), skupina **C** (65 bolesnika s primljenih 1850MBq/50 mCi), i skupina **D** (108 bolesnika koji su primili visoke doze aktivnosti od 4440 MBq/120). Kao posebna skupina bolesnika izdvojeni su oni (njih 35) koji su primili radiojodnu ablaciju sa srednjim dozama aktivnosti 1850 MBq (50 mCi) uz prethodnu stimulaciju humanim rekombinantnim TSH (rhTSH), dakle u eutireози, te je izvršena usporedba rezultata ablacije u tih bolesnika sa skupinom bolesnika sličnih demografskih osobina koji su primili radiojodnu ablaciju u stanju hipotireoze, uz endogeni porast TSH (42 bolesnika). Kod svih bolesnika izvršena je totalna tireoidektomija. Ablacijska doza joda-131 primjenjena je 4-6 tjedana nakon operativnog zahvata. Uspjeh ablacije evaluiran je pojedinačno u svakoj skupini (na osnovu kontrolne dijagnostičke scintigrafije cijelog tijela sa 185 MBq/5 mCi tijekom dvije redovne kontrolne hospitalizacije), a potom izvršena usporedba rezultata ablacije sa različitim aktivnostima. Sličan uspjeh ablacije postignut je u skupinama pacijenata koji su primili 888 MBq (24 mCi) i 1480 MBq (40 mCi) (75% i 71.2%). Bolja uspješnost terapije (87.69% odnosno 90.74%) postignuta je sa 1850 MBq (50 mCi), odnosno 4440 (120 mCi). Na prvoj kontrolnoj studiji 6-9 mjeseci nakon ablacije, stupanj

ablacije je bio niži (59.5%, 67.2%, 73.9%, 80.6%) nego na drugoj kontroli godinu dana poslije (75.0%, 71.2%, 87.7%, 90.7%), u svim ispitivanim skupinama. Također nije bilo signifikantne razlike u uspjehu ablacije sa 1850 MBq/50 mCi, bilo da su pacijenti pripremljeni za ablaciju uvođenjem u hipotireozu, bilo uz primjenu humanog rekombinantnog TSH. Ablacija je bila uspješna u 88.6% bolesnika koji su primili rhTSH, te u 88.1% onih koji su prethodno uvedeni u stanje hipotireoze neuvođenjem supstitucijske terapije L-tiroksinom. Na primjenu rhTSH nije bilo ozbiljnijih nuspojava. Prema dobivenim rezultatima čini se da je aktivnost od 1850 MBq (50 mCi) optimalna za postizanje visokog ablacijskog učinka (~ 90%). Manje aktivnosti I-131 su prihvatljive za bolesnike nižeg rizika zbog zadovoljavajućeg ablacijskog učinka (>70%), manje cijene koštanja, kao i manje doze ozračenja kako za bolesnike tako i za kliničko osoblje i okolinu. Visoke ablacijske doze nisu opravdane u većine bolesnika, osim u onih s visokim rizikom. Isto tako, slični odlični rezultati ablacije (~ 90%) postignuti su sa 1850 MBq (50 mCi) i u skupini bolesnika koji su prethodno pripremljeni za ablaciju putem rekombinantnog TSH.

## 9. SUMMARY

Despite many years of experience in thyroid cancer treatment the agreement about the optimal I-131 activity needed for successful thyroid remnant ablation, has not yet been established. Some authors advocate a dosimetric approach to I-131 therapy, but most centers prefer to give standard activities which can range from as low as 1110 GBq (30 mCi) of I-131 to as high as 5550 GBq (150 mCi). During past decades the activity of 4440 (120 mCi) of I-131 used to be applied in our Department as standard ablative activity with excellent outcome. Encouraged with the results of quantitative dosimetric investigations in our patients we recently reduced the amount of administered radioiodine trying to be more rationale considering radiation burden for patients and staff as well as the cost of treatment. Therefore, we started to practice a lower activity regime by administration of 888 MBq (24 mCi) to 1850 MBq (50 mCi) of I-131. Successful application of radioiodine requires hypothyroid state (TSH level higher than 30 mIU/L) achieved either by stimulation of endogenous TSH production after withdrawal of suppressive therapy or by administration of human recombinant TSH (rhTSH).

The aim of this study was to compare ablation rates obtained with different I-131 activities in large group of patients. The first study included 466 patients divided into four groups according to I-131 activities given after total thyroidectomy for papillary thyroid cancer: 888 MBq/24 mCi (group **A**, n =168), 1480 MBq/40 mCi (group **B**, n = 125), 1850 MBq/50 mCi (group **C**, n = 65) and 4440 MBq/120 mCi (group **D**, n = 108). Second goal, in smaller selected group of patients was to evaluate the successfulness of thyroid remnant ablation after application of 1850 MBq (50 mCi) of radioiodine in hypothyroid patients as well as in euthyroid patients previously prepared with human recombinant thyrotropin. Those study included patients with intrathyroid papillary carcinoma, smaller than 1.5 cm, without any sign of metastatic disease.

Patients were divided into two groups according to method of preparation for thyroid remnant ablation (hypothyroid group 42 pts, rhTSH group 35 pts), and the rate of ablation was compared. Ablation outcome was assessed by whole body scan in hypothyroid state 6-9 months after ablation and finally 18-21 months after the treatment.

The rate of successful ablation was similar in the group of patients who received 24 and 40 mCi (75% and 71.2%, respectively). The higher rate of ablation (87.69% and 90.74%) was achieved in the groups treated with 50 and 120 mCi of radioiodine. The ablation rates at the first follow-up examinations (59.5%, 67.2%, 73.9%, 80.6%) were lower than at second control study (75.0%, 71.2%, 87.7%, 90.7%) in all groups, respectively. Time required for thyroid remnant ablation appears to be  $\geq 18$  months.

There was no significant difference between rates of ablation in two groups of patients received 1850 MBq (50 mCi) of radioiodine prepared by recombinant human TSH or by hormone withdrawal, neither at first nor at the second control. Radioablation was considered successful in 88.6% of patients prepared by recombinant human TSH, and 88.1% of those prepared by hormone withdrawal. No serious adverse events were related to recombinant TSH administration.

The study indicates that activity of 1850 MBq (50 mCi) seems to be optimal to achieve a successful ablation rate ( $\sim 90\%$ ). Low I-131 activities are acceptable for lower risk patients because of satisfactory ablation rate ( $> 70\%$ ), lower expenses, and minimal radiation burden to patients as well as lower radiation exposure to clinical staff. The ablative use of high activities seems neither justified nor optimized. Also, study demonstrates comparable remnant ablation rates in patients prepared for radioiodine remnant ablation with 1850 MBq (50 mCi) by either administering rhTSH or withholding thyroid hormone. In both cases 1850 MBq (50 mCi) dose of radioiodine was sufficient for a satisfactory thyroid ablation rate.

## 10. LITERATURA

1. Petersdorf RG, editor. Endocrinology. In: Harrison's principles of internal medicine. 11th ed. New York: Mc Graw-Hill; 1987: p. 1751.
2. Schlumberger M, Pacini F. Thyroid tumors. Paris: Edition Nucleon; 1999: p.317.
3. Robbins SL. Patologijske osnove bolesti. 2.izdanje. Zagreb: Školska knjiga; 1985: str. 1455-1461.
4. Hadžić N, Radonić M, Vrhovac B, Vucelić B, ur. Priručnik interne medicine. 2. izdanje. Zagreb: Jugoslavenska medicinska naklada; 1985: str. 560.
5. Dawies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA* 2006; 295: 2164-2167.
6. Colonna M, Guizard AV, Schwartz C, Velten M, Raverdy N, Molinie F, et al. A time trend analysis of papillary and follicular cancers as a function of tumour size: a study of data from six cancer registries in France (1983-2000). *Eur J Cancer* 2007; 43: 891-900.
7. Gharib H, Papini E, Paschke R. Thyroid nodules: a review of current guidelines, practices and prospects. *Eur J Endocrinol* 2008; 159: 493-505.
8. Kusić Z, Jukić T, Dabelić N, Franceschi M. Dijagnostičke i terapijske smjernice za diferencirani karcinom štitnjače hrvatskog društva za štitnjaču. *Liječn Vjesn* 2008; 130: 213-227.
9. Mazzaferri EL, Kloos RT. Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(4):1447-1463.
10. Martinez-Tello F, Martinez Cabruja R, Fernandez Martin J, Lasso Oria C, Ballestin Carcavilla C. Occult carcinoma of the thyroid. *Cancer* 1993; 12: 4022-4029.
11. Neuhold N, Kaiser H, Kaserer K. Latent carcinoma of the thyroid in Austria: A systematic autopsy study. *Endocr Pathol* 2001; 12: 23-31.
12. Ivančević D, Dodig D, Kusić Z, urednici. *Klinička nuklearna medicina*. Zagreb: Medicinska naklada; 1999: str. 47-69.
13. Bence-Žigman Z. Ultrazvuk u otkrivanju malignih tumora štitnjače (< 10 mm) i nepalpabilnih metastatskih čvorova na vratu. (Disertacija). Zagreb: Medicinski fakultet, 1993.
14. Mazzaferri EL. A vision for the surgical management of papillary thyroid carcinoma: extensive lymph node compartmental dissections and selective use of radioiodine. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1086-1088.

15. Knežević Obad A. Citomorfološke karakteristike papilarnog karcinoma štitnjače i njihov prognostički značaj. *Acta Clin Croat* 2007; 46 (suppl 2): 46-47.
16. Ahuja S, Ernst H, Lenz K. Papillary thyroid carcinoma: occurrence and types of lymph node metastases. *J Endocrinol Invest* 1991; 14 (7): 543-549.
17. Hamming JF, Van de Velde CJH, Goslings BM, Fleuren GJ, Hermans J, Delemarre JF, et al. Preoperative diagnosis and treatment of metastases to the regional lymph nodes in papillary carcinoma of the thyroid gland. *Surg Gynecol Obstet* 1989; 169:107-114.
18. Ito Y, Miyauchi A. A therapeutic strategy for incidentally detected papillary microcarcinoma of the thyroid. *Nature Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3: 240-248.
19. Cooper DS, Doherty GM, Haugen B, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. The American Thyroid Association Guidelines Taskforce. *Thyroid* 2006; 16: 1-33.
20. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smith JW, Wiersinga W. European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006; 154 (6): 787-803.
21. Bence-Žigman Z, Tomić-Brzac H. Ultrazvuk štitnjače. U: Kurjak A, Fučkar Ž, Gharbi HA. *Ultrazvuk abdomena i malih organa*. Zagreb: Naprijed; 1990: str. 57.
22. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Taccogna S, Nardi F, et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-doppler features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87 (5): 1941-1946.
23. Franceschi M, Rončević S. Ultrazvučna dijagnostika raka štitnjače. *Acta Clin Croat* 2007; 46 (suppl 2): 36-39.
24. Kusačić Kuna S, Bračić I, Tešić V, Kuna K, Horvatić Herceg G, Dodig D. Ultrasonographic differentiation of benign from malignant neck lymphadenopathy in thyroid cancer. *J Ultrasound Med* 2006; 25: 1531-1537.
25. Som PM. Lymph nodes of the neck. *Radiology* 1987; 165:593-600.
26. Doms GC, Hricak H, Crooks LE, Higgins CB. Magnetic Resonance imaging of the lymph nodes: comparison with CT. *Radiology* 1984; 153:719-728.
27. Hartl DM, Travagli JP. The updated American Thyroid Association Guidelines for management of thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: a surgical perspective. *Thyroid* 2009; 19 (11): 1149-1151.
28. Dietlein M, Schober O, Schicha H. Overtherapy or undertherapy for papillary thyroid microcarcinoma? Therapeutic considerations for radioiodine ablation. *Nuclearmedizin* 2004; 43:107-114.

29. Wartofsky L. Highlights of the American Thyroid Association Guidelines for patients with thyroid nodules of differentiated thyroid carcinoma: the 2009 revision. *Thyroid* 2009; 19(11): 1139-1143
30. Maxon HR, Smith HS. Radioiodine -131 in the diagnosis and treatment of metastatic well differentiated thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990; 19: 685-718.
31. Hurley JR. Management of thyroid cancer: radioiodine ablation, “stunning”, and treatment of thyroglobulin-positive, (131)I scan-negative patients. *Endocr Pract* 2000; 6(5):401-406.
32. Sawka AM, Thephamongkhon K, Brouwers M, Thabane L, Browman G, Gerstein HC. A systematic review and meta-analysis of the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for well-differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrin Metab* 2004; 89: 3668-3676.
33. Mazzaferri EL. Thyroid remnant I-131 ablation for papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid* 1997; 7(2):265-271.
34. Schlumberger M. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1998; 338: 297-306.
35. Cobin RH, Gharib H, Bergman DA, Clark OH, Cooper DS, Daniels GH, et al. The American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)/American Association of Endocrine Surgeons (AAES) medical/surgical guidelines for clinical practice: management of thyroid carcinoma. *Endocr Pract* 2001; 7(3): 202-220.
36. Berg G, Lindstedt G, Suurkula M, Jansson S. Radioiodine ablation and therapy in differentiated thyroid cancer under stimulation with recombinant human thyroid-stimulating hormone. *J Endocrinol Invest* 2002; 25(1):44-52.
37. Mazzaferri EL, Kloos RT. Is diagnostic iodine-131 scanning with recombinant human TSH useful in the follow-up of differentiated thyroid cancer after thyroid ablation?. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(4):1490-1498.
38. Maxon HR, Englaro EE, Thomas SR, Hertzberg VS, Hinnefeld JD, Chen LS et al. Radioiodine 131 therapy for well-differentiated thyroid cancer - a quantitative radiation dosimetric approach: outcome and validation in 85 patients. *J Nucl Med* 1992; 33: 1132-1136.
39. Vermiglio F, Violi MA, Finocchiaro MD, Baldari S, Castagna MG, Moleti M et al. Short-term effectiveness of low-dose radioiodine ablative treatment of thyroid remnants after thyroidectomy for differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 1999; 9(4): 387-391.
40. Bal CS, Padhy AK, Jana S, Pant GS, Basu AK. Prospective randomized clinical trial to evaluate the optimal dose of 131-I for remnant ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 1996; 77(12): 2574-2580.



41. Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, Lippi F, Ceccarelli C, Agate L, Elisei R, Pinchera A. Ablation of thyroid residues with 30 mCi I-131: a comparison in thyroid cancer patients prepared with recombinant human TSH or thyroid hormone withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(9):4063-4068.
42. Jana S, Abdel-Dayem HM, Young I. Nuclear medicine and thyroid cancer. *Eur J Nucl Med* 1999; 26:1528-1532.
43. Haugen BR. Patients with differentiated thyroid carcinoma benefit from radioiodine remnant ablation. *J Clin Endocrin Metab* 2004; 89: 3665-3667.
44. Bierwaltes WH, Rabbani R, Dmuchowski C, Lloyd RV, Eyre P, Mallette S. An analysis of ablation of thyroid remnants with I-131 in patients from 1947-1984: experience at University of Michigan. *J Nucl Med* 1984; 25(12): 1287-1293.
45. Muratet JP, Daver A, Minier JF, Larra F. Influence of scanning doses of iodine-131 on subsequent first ablative treatment outcome in patients operated on for differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1998; 39(9): 1546-1550.
46. Rosario PW, Barroso AL, Rezende LL, Padrao EL, Fagundes TA, Reis JS, Purisch S. Outcome of ablation of thyroid remnants with 100 mCi (3.7GBq) iodine -131 in patients with thyroid cancer. *Ann Nucl Med* 2005; 19(3): 247-250.
47. Rosario PW, Barroso AL, Rezende LL, Padrao L, Borges MA, Fagundes TA, Prurisch S. Ablative treatment of thyroid cancer with high doses of 131 I without pre-therapy scanning. *Nucl Med Commun* 2005; 26(2): 129-132.
48. De Klerk JM, de Keizer B, Zelissen PM, Lips CM, Koppeschaar HP. Fixed dosage of 131I for remnant ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma without pre-ablative diagnostic 131I scintigraphy. *Nucl Med Commun* 2000; 21(6): 529-532.
49. Karam M, Gianoukakis A, Feustel PJ, Cheema A, Postal ES, Cooper JA. Influence of diagnostic and therapeutic doses on thyroid remnant ablation rates. *Nucl Med Commun* 2003; 24(5): 489-495.
50. Arslan N, Ilgan S, Serdengeci M, Ozguven MA, Bayhan H, Okuyucu K et al. Post-surgical ablation of thyroid remnants with high-dose I-131 in patients with differentiated carcinoma. *Nucl Med Commun* 2001; 22(9):1021-1027.
51. Doi SA, Woodhouse NJ, Thalib L, Onitilo A. Ablation of the thyroid remnant and I-131 dose in differentiated thyroid cancer: a meta-analysis revisited. *Clin Med Res* 2007; 5 (2): 87-90.
52. Johansen K, Woodhouse NJ, Odugbesan O. Comparison of 1073 MBq and 3700 MBq iodine-131 in postoperative ablation of residual thyroid tissue in patients with differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med* 1991; 32(2):252-254.
53. McCowen KD, Adler RA, Ghaed N, Verdon T, Hofeldt FD. Low dose radioiodine thyroid ablation in postsurgical patients with thyroid cancer. *Am J Med* 1976; 61(1):52-58.

54. Pacini F, Schlumberger M, Harmer C, Berg GG, Cohen O, Duntas L, et al. Post-surgical use of radioiodine (<sup>131</sup>I) in patients with papillary and follicular thyroid cancer and the issue of remnant ablation: a consensus report. *Eur J Endocrinol* 2005; 153: 651-659.
55. Gawkowska-Suwinska M, Turska M, Roskosz J, Puch Z, Jurecka TB, Handkiewicz-Junak D et al. Early evaluation of treatment effectiveness using <sup>131</sup>I iodine radiotherapy in patients with differentiated thyroid cancer. *Wiad Lek* 2001; 54 (suppl 1): 278-288.
56. Doi SA, Woodhouse NJ. Ablation of the thyroid remnant and <sup>131</sup>I dose in differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol* 2000; 52: 765-773.
57. Pilli T, Brianzoni E, Capocchetti F, Castagna MG, Fattori S, Poggiu A et al., A comparison of 1850 MBq (50 mCi) and 3700 MBq (100 mCi) <sup>131</sup>I-iodine administered doses for recombinant TSH-stimulated postoperative thyroid remnant ablation in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3542-3546.
58. Reiners Ch. Differences in European and American guidelines for management of patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Acta Clin Croat* 2007; 46 (Suppl 2): 78-80.
59. Huic D, Medvedec M, Dodig D, Popovic S, Ivancevic D, Pavlinovic Z et al. Radioiodine uptake in thyroid cancer patients after diagnostic application of low-dose <sup>131</sup>I. *Nucl Med Commun* 1996; 17: 839-842.
60. Medvedec M, Huic D, Zuvic M, Grosev D, Popovic S, Dodig D, Pavlinović Z. I-<sup>131</sup>I total body burden in postsurgical patients with thyroid cancer. *Radiol Oncol* 1998; 32(3): 281-287.
61. Medvedec M. Dozimetrijska studija radiojodne terapije karcinoma štitnjače.(Disertacija). Zagreb: Medicinski fakultet, 2006.
62. Medvedec M, Dodig D. Has come the day to do away with thyroid remnant ablation targeting 300 gray (Gy)? *J Nucl Med* 2007;48(suppl 2):16P.
63. Medvedec M, Dodig D. High ablation success rate achieved by the lowest I-<sup>131</sup>I activity to date. *J Nucl Med* 2008;49(suppl 2): 8P.
64. Powell C, Newbold K, Harrington KJ, Bhide SA, Nutting CM. External beam radiotherapy for differentiated thyroid cancer. *Clinical Oncology* 2010; 22(6): 456-463.
65. Van Tol KM, Hew JM, Jager PL, Vermey A, Dullaart RP, Links TP. Embolization in combination with radioiodine therapy for bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol* 2000; 52: 653-659.
66. Eustatia Rutten CF, Romijn JA, Guijt MJ, Vielvoye GJ, van den Berg R, Corssmit EPM, et al. Outcome of palliative embolization of bone metastases in differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3184-3189.

67. Posteraro AF, Dupuy DE, Mayo-Smith WW. Related radiofrequency ablation of bone metastatic disease. *Clin Radiol* 2004; 59: 803-811.
68. Tomić-Brzac H. Ultrazvuk u praćenju bolesnika s rakom štitnjače. *Acta Clin Croat* 2007; 46 (suppl 2), 66-68.
69. Lewis BD, Hay ID, Charboneau JW, McIver B, Reading CC, Goellner JR. Percutaneous ethanol injection for treatment of cervical lymph node metastases in patients with papillary thyroid carcinoma. *Am J Roentgenol* 2002; 178: 699-704.
70. Lim ChY, Yun JS, Lee J, Nam KH, Chung WY, Park ChS. Percutaneous ethanol injection therapy for locally recurrent papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2007; 17: 347-350.
71. Monchik JM, Donatini G, Iannuccilli J, Dupuy DE. Radiofrequency ablation and percutaneous ethanol injection treatment for recurrent local and distant well-differentiated thyroid carcinoma. *Ann Surg* 2006; 244: 296-304.
72. Braga B, Ringel M. Beyond radioiodine: a review of potential new therapeutic approaches for thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 99: 1947-1960.
73. Simon D, Korber C, Krausch M, Segering J, Groth P, Gorges R, et al. Clinical impact of retinoids in redifferentiation therapy of advanced thyroid cancer: final results of a pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imag* 2002; 29: 775-782.
74. Deshpande HA, Gettinger SN, Sosa JA. Novel chemotherapy options for advanced thyroid tumors: small molecules offer great hope. *Curr Opin Oncol* 2008; 20(1):19-24
75. Sherman SI. Advances in chemotherapy off differentiated epithelial and medullary thyroid cancers. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(5):1493-9.
76. Dietlein M, Dressler J, Farahati J, Grunwald F, Leisner B, Moser E, et al. German Society of nuclear medicine. Procedure guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer (version 2). *Nuklearmedizin* 2004; 43: 115-120.
77. European Association of Nuclear Medicine. EANM procedure guidelines for therapy with iodine-131. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: BP27-31.
78. Meier DA, Brill DR, Becker DV, Clarke SE, Silberstein EB, Royal HD, et al; Society of Nuclear Medicine. Procedure guideline for therapy of thyroid disease with iodine-131. *J Nucl Med* 2002; 43:856-861.
79. Phannenstiel P, Hotze LA, Saller B. *Schilddruesenkrankheiten-diagnose und therapie*. 3 izd. Berlin: BMV Berliner Medizinische Verlaganstalt; 1997, str.382.
80. Robbins J. Pharmacology of bovine and human thyrotropin: an historical perspective. *Thyroid* 1999; 9: 451-453.
81. Pacini F, Ladenson W, Schlumberger M, Driedger A, Luster M, Kloos RT, et al. Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human

- thyrotropin in differentiated thyroid carcinoma: results of an international, randomized, controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 926-932.
82. Pacini F, Molinaro E, Lippi F, Castagna MG, Agate L, Ceccarelli C, et al. Prediction of disease status by recombinant human TSH-stimulated serum Tg in the postsurgical follow-up of differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(12):5686-5690.
  83. Pacini F, Castagna MG. Diagnostic and therapeutic use of recombinant human TSH (rhTSH) in differentiated thyroid cancer. *Best Pract Res* 2008; 22 (6): 1009-1021.
  84. Haugen BR, Pacini F, Reiners Ch, Schlumberger M, Ladenson PW, Sherman SI et al. A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer (from clinical research centers). *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(11):3877-3885.
  85. Feldt-Rasmussen U. Changing trends in laboratory evaluation of thyroid cancer patients. *Acta Clin Croat* 2007; 46 (Suppl 2): 75-78.
  86. Luster M, Felbinger R, Dietlein M, Reiners Ch. Thyroid hormone withdrawal in patients with differentiated thyroid carcinoma: a one hundred thirty patient pilot survey on consequences of hypothyroidism and a pharmaco-economic comparison to recombinant thyrotropin administration. *Thyroid* 2005; 15 (10): 1147-1155.
  87. Lippi F, Capezzone M, Angelini F, Taddei D, Molinaro E, Pinchera A, Pacini F. Radioiodine treatment of metastatic thyroid cancer in patients on L-thyroxine, using recombinant human TSH. *Eur J Endocrinol* 2001; 144: 5-11.
  88. Luster M, Lippi F, Jarzab B, Perros P, Lassmann M, Reiners Ch, Pacini F. Rh TSH-aided radioiodine ablation and treatment of differentiated thyroid carcinoma: a comprehensive review. *Endocr Relat Cancer* 2005. 12(1): 49-64.
  89. Luster M, Lassmann M, Haenscheid H, Michalowski U, Incerti C, Reiners Ch. Use of recombinant human thyrotropin before radioiodine therapy in patients with advanced differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(10): 3641-3645.
  90. Barbaro D, Boni G. Radioiodine ablation of post surgical thyroid remnants after preparation with recombinant human TSH: Why, how and when. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33(5): 535-540.
  91. Robbins RJ, Tuttle RM, Sonenberg M, Shaha A, Sharaf R, Robbins H, et al. Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotropin. *Thyroid* 2001;11:865-9.
  92. Rubino C, de Vathaire F, Dottorini ME, Hall P, Schwartz C, Couette JE, et al. Second primary malignancies in thyroid cancer patients. *Br J Cancer* 2003; 89: 1638-1644.
  93. Medvedec M. Thyroid stunning in vivo and in vitro. *Nucl Med Commun* 2005; 26: 731-735.

94. Lassmann M, Luster M, Hänscheid H, Reiners Ch. Impact of <sup>131</sup>I diagnostic activities on the biokinetics of thyroid remnants. *J Nucl Med* 2004; 45: 619-625.
95. Lees W, Mansberg R, Roberts J, Towson J, Chua E, Turtle J. The clinical effects of thyroid stunning after diagnostic whole body scanning with 185 MBq <sup>131</sup>I. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30(3): 475-476.
96. Smallridge RC, Meek SE, Morgan MA, Gates GS, Fox TP, Grebe S, et al. Monitoring Thyroglobulin in a Sensitive Immunoassay Has Comparable Sensitivity to Recombinant Human TSH-Stimulated Thyroglobulin in Follow-Up of Thyroid Cancer Patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(1):82-87.
97. Zélia F, Schlumberger M. Serum thyroglobulin determination in thyroid cancer patients. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008; 22 (6): 1039-1046.
98. Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, Braverman LE, Pacini F, Wartofsky L, et al. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88 (4): 1433–1441.
99. Eustatia-Rutten CF, Smit JW, Romijn JA, van der Kleij-Corssmit EP, Pereira AM, Stokkel MP, et al. Diagnostic value of serum thyroglobulin measurements in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma, a structured meta-analysis. *Clin Endocrinol* 2004; 61: 61-74.
100. Park HM, Park YH, Zhou XH. Detection of thyroid remnant/metastasis without stunning: an ongoing dilemma. *Thyroid* 1997; 7: 277-280.
101. Verburg F, Verkooijen R, Stokkel M, van Isselt J. The succes of <sup>131</sup>I ablation in thyroid cancer patients is significantly reduced after a diagnostic activity of 40 MBq <sup>131</sup>I. *Nuklearmedizin* 2009; 48(4): 138-142.
102. Antonelli A, Miccoli P, Ferdeghini M, Di Coscio G, Alberti B, Iacconi P, et al. Role of neck ultrasonography in the follow-up of patients operated on for thyroid cancer. *Thyroid* 1995; 5(1):25-28.
103. Franceschi D. Multimodality approach in thyroid cancer imaging. *Acta Clin Croat* 2007; 46 (2): 94-97.
104. Solter M. Bolesti štitnjače-klinička tireoidologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2007: str. 183-207.
105. Santacroce L, Gagliardi S, Kennedy AS. Thyroid, Papillary Carcinoma. *Contineous Medical Education. eMedicine Oncology* 2009. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/overview>
106. Al-Brahim N, Asa SL. Papillary thyroid carcinoma: an overview. *Arch Pathol Lab Med.* Jul 2006;130(7):1057-62.
107. Ceccareli C, Pacini F, Lippi F, Elisei R, Arganini M, Miccoli P, et al. Thyroid cancer in children and adolescents. *Surgery* 1988; 104: 1143-1148.

108. Petric V, Zurak K, Džepina D. Kirurško liječenje diferenciranog karcinoma štitnjače. *Acta Clin Croat* 2007; 46 (suppl 2):50-52
109. Katoh R, Sasaki J, Kurihara H, Suzuki K, Lida Y, Kawaoi A. Multiple thyroid involment (intraglandular metastasis) in papillary thyroid carcinoma: A clinicopathologic study of 105 consecutive patients. *Cancer* 1992; 70(6): 1585-1590.
110. Lee Clark R, White EC, Russelll WO. Total Thyroidectomy for Cancer of the Thyroid: Significance of Intraglandular Dissemination. *Ann Surg* 1959; 149(6); 858-866.
111. 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
112. Mazzaferri EL. Thyroid carcinoma: papillary and follicular. In Mazzaferri EL, Samaan N, ed. *Endocrine tumors*. Cambridge: Blackwell scientific publications inc; 1993: 278-333.
113. Massin JP, Savoie JC, Garnier H, Guirandrom G. Pulmonary metastases in differentiated thyroid carcinoma. Study of 58 cases with implications for primary tumour treatment. *Cancer* 1984; 53: 982-992.
114. Amdur RJ, Mazzaferri EL, ed. *Essentials of thyroid cancer management*. 1th ed. New York: Springer Verlag; 2005: p.231-251.
115. Verburg FA, de Keizer B, Lips CJ, Zellisen PM, de Klerk JM. Prognostic significance of succesful ablation with radioiodine of differentiated thyroid cancer patients. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 33-37.
116. Pacini F. Current controversies in treatment and follow-up of patients with thyroid cancer. *Acta Clin Croat* 2007; 46 (2): 58-61.
117. Alexander C, Bader JB, Schaefer A, Finke C, Kirsch CM. Intermediate and long-term side effects of high-dose radioiodine therapy for thyroide carcinoma. *J Nucl Med* 1998; 39: 1551-1554.
118. Puxeddu E, Filetti S. The 2009 American Thyroid Association Guidelines for management of thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: progress on the road from consensus to evidence-based practice. *Thyroid* 2009; 19(11): 1145-1151.
119. Pacini F, Castagna MG, Brilli L, Pentheroudakis G. ESMO Guidelines Working Group. Differentiated thyroid cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009; 20 (4):143-6.
120. Hegedus L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med* 2004; 351: 1764-1771.
121. Bal CS, Kumar A, Pant GS. Radioiodine dose for remnant ablation in differentiated thyroid carcinoma: a randomized clinical trial in 509 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(4): 1666-1673.

122. Hackshaw A, Harmer C, Mallick U, Haq M, Franklyn JA. <sup>131</sup>I activity for remnant ablation in patients with differentiated thyroid cancer: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 28-38.
123. Rosario PW, Reis JS, Barroso AL, Rezende LL, Padrao EL. Efficacy of low and high <sup>131</sup>I doses for thyroid remnant ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma based on post-operative cervical uptake. *Nucl Med Commun* 2004; 25(11):1077-1081.
124. Laxman Parthasarathy K, Crawford ES. Treatment of thyroid carcinoma: emphasis on high-dose <sup>131</sup>I outpatient therapy. *J Nucl Med Technol* 2002; 30 (4): 165-171.
125. Park HM, Jang JW, Yang HC, Kim YG. Outpatient radioablation therapy for thyroid cancer patients with minimal radiation exposure to the family members. *Nucl Med Mol Imaging* 2007; 41(3): 218-225.
126. 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: 799-807.
127. Schlumberger M, Charbord P, Fragu P, Lambroso J, Parmentier C, Tubiana M. Circulating thyroglobulin and thyroid hormones in patients with metastases of differentiated thyroid carcinoma: relationship to serum thyrotropin levels. *J Clin Endocrinol Metabol* 1980; 51: 513-519.
128. Comtois R, Theriault C, Del Vecchio P. Assessment of the efficacy of iodine-131 for thyroid ablation. *J Nucl Med* 1993; 34(11): 1927-1930.
129. Van Wyngaarden M, Mc Dougall IR. What is the role of 1100 MBq (<30 mCi) radioiodine <sup>131</sup>I intreatment of patients with differentiated thyroid cancer? *Nucl Med Commun* 1996; 17(3): 199-207.
130. Marković V. Follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Acta Clin Croat* 2007; 46 (suppl 2):72.-75.
131. Dam HQ, Kim SM, Lin HC, Intenzo ChM. <sup>131</sup>I therapeutic efficacy is not influenced by stunning after diagnostic whole-body scanning. *Radiology* 2004; 232: 527-533.
132. Moris L, Waxman AD, Braunstein GD. The nonimpact of thyroid stunning: remnant ablation rates in I-131-scanned and nonscanned individuals. *J Clin Endocr Metab* 2001; 86(8): 3507-3511.
133. Schroeder PR, Haugen BR, Pacini F, Reiners Ch, Schlumberger M, Sherman SI. A comparison of short-term changes in health-related quality of life in thyroid carcinoma patients undergoing diagnostic evaluation with recombinant human thyrotropin compared with thyroid hormone withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(3): 878-884.
134. Elisei R, Schlumberger M, Driedger A, Reiners C, Kloos RT, Sherman SI, Haugen B, et al. Follow-up of low-risk differentiated thyroid cancer patients who underwent

- radioiodine ablation of postsurgical thyroid remnants after either recombinant human thyrotropin or thyroid hormone withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(11):4171-4179.
135. Mernagh P, Campbell S, Dietlein M, Luster M, Mazzaferri E, Weston AR. Cost-effectiveness of using recombinant human TSH prior to radioiodine ablation for thyroid cancer, compared with treating patients in a hypothyroid state: the German perspective. *Eur J Endocrinol* 2006. 155: 405-414.
  136. Duntas LH, Biondi B. Short-term hypothyroidism after levothyroxine-withdrawal in patients with differentiated thyroid cancer: clinical and quality of life consequences. . *Eur J Endocrinol* 2007; 156: 13-19.
  137. Dow KH, Ferrell BR, Anello C. Quality of life changes in patients with thyroid cancer after withdrawal of thyroid hormone therapy. *Thyroid* 1997; 7: 613-619.
  138. Menzel Ch, Kranert WT, Döbert N, Diehl M, Fietz Th, Hamscho N, et al. rhTSH stimulation before radioiodine therapy in thyroid cancer reduces the effective half-life of <sup>131</sup>I. *J Nucl Med* 2003; 44:1065-1068.
  139. Borget I, Remy H, Chevalier J, Ricard M, Alyn M, Schlumberger M, et al. Length and cost of hospital stay of radioiodine ablation in thyroid cancer patients: comparison between preparation with thyroid hormone withdrawal and thyrogen. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35(8):1457-1463.
  140. Robbins RJ, Larson SM, Sinha N, Shaha A, Divgi C, Pentlow KS, et al. A retrospective review of the effectiveness of recombinant human TSH as a preparation for radioiodine thyroid remnant ablation. *J Nucl Med* 2002; 43: 1482-1488.
  141. Barbaro D, Boni G, Meucci G, Simi U, Lapi P, Orsini P et al. Radioiodine treatment with 30 mCi after recombinant human thyrotropin stimulation in thyroid cancer: effectiveness for postsurgical remnants ablation and possible role of iodine content in L-thyroxine in the outcome of ablation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(9):4110-4115.
  142. Barbaro D, Boni G, Meucci G, Simi U, Lapi P, Orsini P et al. Recombinant human thyroid-stimulating hormone is effective for radioiodine ablation of post-surgical thyroid remnants. *Nucl Med Commun* 2006; 27(8): 627-632.
  143. Zanotti-Fregonara P, Duron F, Keller I, Khoury A, Devaux JY, Hindié. Stimulation test in the follow-up of thyroid cancer: Plasma rhTSH levels are dependent on body weight, not endogenously stimulated TSH values. *Nucl Med Commun* 2007; 28 (3):215-223.
  144. Cooper DS, Specker B, Ho M, Sperling M, Ladenson PW, Ross DS, et al. Thyrotropin suppression and disease progression in patients with differentiated thyroid cancer: results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry. *Thyroid* 1998; 8: 737-744.



145. Van den Bruel AA, Decallonne B. Advances in the treatment of differentiated thyroid cancer. *Eur Endocr Disease* 2007; 1: 73-76.
146. Schlumberger M, Berg G, Cohen O, Duntas L, Jamar F, Jarzab B, et al. Follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European perspective. *Eur J Endocrinol* 2004; 150: 105-112..
147. Pacini F, Capezzone M, Elisei R, Ceccarelli C, Taddei D, Pinchera A. Diagnostic <sup>131</sup>-iodine whole body scan may be avoided in thyroid cancer patients who have undetectable stimulated serum Tg levels after initial treatment. *J Clin Endocrinol Metabol* 2002; 87 (4): 1499-1501.
148. Mäenpää H, Heikkonen J, Vaalavirta L, Tenhunen M, Joensuu H. Low versus high radioiodine activity to ablate the thyroid after thyroidectomy for cancer: a randomized study. *PLoS ONE* 2008; 3 (4): e1885.

## 11. ŽIVOTOPIS

Rođena 8. studenog 1964. godine u Splitu, gdje je završila osnovnu i srednju školu. Nakon završene srednje škole upisala se na Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu gdje je diplomirala 16. lipnja 1989. godine.

Obvezni liječnički staž obavila u Kliničkoj bolnici “Sestre milosrdnice” u Zagrebu, te je 15. rujna 1990. godine položila stručni ispit. Od 11. siječnja 1991. godine radi u Kliničkom Zavodu za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja Kliničkog bolničkog centra Zagreb, prvo u svojstvu liječnika-znanstvenog novaka, a potom na specijalizaciji iz nuklearne medicine. Specijalistički ispit iz nuklearne medicine položila 08. studenog 1995 godine. Na Medicinskom fakultetu u Zagrebu završila poslijediplomski studij: Ultrazvuk u kliničkoj medicini-smjer gastroenterologija i hepatologija, te je izradila magistarski rad pod naslovom: „Ultrazvučno razlikovanje benigne i maligne limfadenopatije vrata u bolesnika s karcinomom štitnjače“. Imenovani rad obranila je dana 10.06.2002 te time stekla akademski stupanj magistra znanosti, iz znanstvenog područja biomedicine i zdravstva. Radi u svojstvu liječnika-specijaliste za nuklearnu medicinu u Kliničkom zavodu za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja, KBC Zagreb.

Objavila je, kao autor i koautor, više radova, od kojih se 5 citira u Current Contents, te sudjelovala na raznim znanstvenim skupovima u zemlji i inozemstvu. Član je Hrvatskog liječničkog zbora, Hrvatske liječničke komore, Hrvatskog društva za nuklearnu medicinu, Hrvatskog društva za ultrazvuk, Europskog društva za nuklearnu medicinu te Europskog društva za primjenu ultrazvuka u medicini i biologiji.