

# Dijagnostika i liječenje diferenciranih karcinoma štitnjače

---

**Pavlić, Valentina**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2020**

*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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:019799>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-29**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Valentina Pavlić**

**Dijagnostika i liječenje diferenciranih karcinoma  
štitnjače**

**Diplomski rad**



**Zagreb, 2020.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkom Zavodu za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja KBC-a Zagreb pod vodstvom doc.dr.sc. Sanje Kusačić Kune i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019/2020.

Mentor: doc.dr.sc. Sanja Kusačić Kuna

## **POPIS KRATICA**

**PET/CT** - pozitronska emisijska tomografija/kompjutorska tomografija

**MR** - magnetska rezonancija

**PHD** - patohistološka dijagnostika

**ESMO** – European Society for Medical Oncology

**ATA** - American Thyroid Association

**TNM** - tumor-čvor-metastaza (Tumor-Nodus-Metastasis)

**FNA** – aspiracija tankom iglom (fine-needle aspiration)

# SADRŽAJ

## SAŽETAK

## SUMMARY

<b>1. UVOD.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. KARCINOM ŠTITNJAČE.....</b>	<b>1</b>
<b>1.2. Diferencirani karcinomi štitnjače.....</b>	<b>1</b>
<b>1.2.1. Papilarni karcinom.....</b>	<b>1</b>
<b>1.2.2. Folikularni karcinom.....</b>	<b>2</b>
<b>1.3. Epidemiologija.....</b>	<b>3</b>
<b>1.4. Etiologija.....</b>	<b>4</b>
<b>1.5. Patohistološka klasifikacija.....</b>	<b>5</b>
<b>2. DIJAGNOSTIKA.....</b>	<b>6</b>
<b>2.1 Ultrazvuk štitnjače.....</b>	<b>6</b>
<b>2.2. Ultrazvučni pregled vrata i regionalnih limfnih čvorova.....</b>	<b>7</b>
<b>2.3. Citološka punkcija pod kontrolom ultrazvuka.....</b>	<b>8</b>
<b>2.4. Scintigrafija štitnjače.....</b>	<b>9</b>
<b>2.5 Tiroglobulin u serumu .....</b>	<b>9</b>
<b>2.6. Ostale dijagnostičke pretrage .....</b>	<b>10</b>
<b>2.7. Potencijalni citološki markeri.....</b>	<b>11</b>

<b>3. PROGNOŠTIČKI KRITERIJI.....</b>	<b>11</b>
<b>4. LIJEČENJE.....</b>	<b>16</b>
<b>4.1. Kirurško liječenje.....</b>	<b>16</b>
<b>4.2. Terapija radoaktivnim jodom 131 .....</b>	<b>19</b>
<b>4.3. Ostali načini liječenja.....</b>	<b>22</b>
<b>5. ZAHVALE.....</b>	<b>23</b>
<b>6. LITERATURA.....</b>	<b>24</b>
<b>7. ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>29</b>

## SAŽETAK

### Dijagnostika i liječenje diferenciranih karcinoma štitnjače

Valentina Pavlić

Diferencirani karcinomi štitnjače su najčešći maligni tumori štitnjače koji nastaju iz folikularnog epitela štitnjače, a to su papilarni i folikularni tip. Papilarni karcinom je češći i nalazimo ga u 65-80% bolesnika. Najčešće se razvija u žena mlađe i srednje životne dobi, većinom je niskog stupnja malignosti i vrlo dobre prognoze. Na folikularni karcinom otpada oko 10-20% svih oblika malignih tumora štitnjače. Folikularni karcinomi su maligniji od papilarnih i šire se hematogeno, najčešće u pluća i kosti. U dijagnostici primarno koristimo ultrazvuk i ciljanu citološku punkciju, a preoperativno je ultrazvukom potrebno pregledati i cijeli vrat u cilju detekcije eventualno prisutnih metastaza u limfne čvorove kako bi se odredio opseg operacijskog zahvata. Liječenje se provodi totalnom tireoidektomijom nakon čega slijedi primjena radioaktivnog joda 131 u cilju uništenja ostatnog tkiva štitnjače tj. radiojodna ablacija, a potom se do potvrde remisije bolesti uvodi supresijska terapija levotiroksinom. Prognoza bolesnika je uglavnom dobra, a kontrole bolesnika se provode redovitim ultrazvučnim pregledima vrata uz određivanje tireoglobulina iz krvi bolesnika te po potrebi scintigrafijom cijelog tijela s malim dijagnostičkim dozama radiojoda. Od ostalih dijagnostičkih pretraga kod sumnje na proširenu bolest koriste se MSCT, PET-CT i MR.

**Ključne riječi:** papilarni karcinom, folikularni karcinom, tireoidektomija, radiojodna ablacija

## **SUMMARY**

### **Diagnosis and treatment of differentiated thyroid carcinoma**

Valentina Pavlić

Differentiated thyroid cancers are the most common malignant thyroid tumors arising from the follicular epithelium of the thyroid gland and include papillary and follicular types. Papillary carcinoma is more common and is found in 65-80% of patients. It most often develops in young and middle-aged women, is generally of low degree of malignancy and has a very good prognosis. Follicular carcinoma accounts for 10-20% of all forms of malignant thyroid tumors, they are more malignant than papillary and spread hematogenously, most often to the lungs and bones. In preoperative diagnosis, the procedure of choice is ultrasound of thyroid as well as whole neck echography with targeted fine needle aspiration biopsy in order to determine possible metastases in the neck. The initial treatment mainly involves total thyroidectomy followed by radioiodine ablation and then levothyroxine suppression therapy is introduced until the remission of the disease is confirmed. The prognosis is generally good, and monitoring of patients is carried out by regular ultrasound examinations of the neck with the determination of thyroglobulin from the patient's blood and, if necessary, whole body scintigraphy with diagnostic activities of iodine-131 is performed. If extended disease is suspected, additional tests such as MSCT, PET/CT and MRI could be performed.

**Key words:** papillary carcinoma, follicular carcinoma, thyroidectomy, radioiodine ablation



# **1. UVOD**

## **1.1. KARCINOMI ŠTITNJAČE**

Karcinomi štitnjače su maligni tumori koji potječu iz folikularnog epitela ili iz parafolikularnih C-stanica. Karcinomi koji nastaju iz folikularnog epitela su papilarni i folikularni, a zajednički spadaju u skupinu dobro diferenciranih te čine 90-95% svih karcinoma štitnjače. Prognoza im je značajno bolja nego slabo diferenciranih karcinoma. Anaplastični karcinom nastaje dediferencijacijom prethodno dobro diferenciranih karcinoma, čini manje od 2% karcinoma štitnjače i ima najlošiju prognozu. Medularni karcinom jedini nastaje iz parafolikularnih C-stanica (1).

## **1.2. Diferencirani karcinomi štitnjače**

Diferencirani karcinom štitnjače je pojam koji se odnosi na papilarni ili folikularni tip karcinoma koji zadržava funkciju sličnu onoj normalnih stanica štitnjače, pa kao i normalno tkivo štitnjače imaju sposobnost akumulacije I-131 (2).

### **1.2.1. Papilarni karcinom**

Papilarni karcinom je zloćudni tumor koji je građen od resica građenih od fibrovaskularne strome obloženih jednim ili više redova atipičnim kubičnim ili cilindričnim epitelnim stanicama. Također, imaju karakterističan izgled jezgara koje se uspoređuju s "mliječnim staklom". Takav izgled rezultat je fino raspršenog

kromatina u jezgri stanice (1). Mikroskopski, kod većine papilarnih karcinoma su prisutne papile koje mogu biti gusto poredane zbog čega tumor izgleda kao solidan. Makroskopski može biti solidan ili cističan, s ili bez čahure (1). Klinički se očituje kao bezbolni palpabilni čvor u štitnjači ili znakovima metastaza u vidu povećanih limfnih čvorova. Rano metastazira u regionalne vratne limfne čvorove. Najčešći je karcinom štitnjače (70-80%) s vrhom pojavnosti između 25. i 45. godine života (1). Češće se javlja u područjima gdje je povećan unos joda u prehrani (3). Odlične je prognoze i izlječenje je moguće u preko 90% liječenih bolesnika (1).

Papilarni karcinom veličine 1 cm ili manji se zove papilarni mikrokarcinom. Iako vrlo mali, mogu imati lokalne ili udaljene metastaze koje su ponekad i nekoliko puta veće od primarnog tumora (4).

### **1.2.2. Folikularni karcinom**

Folikularni karcinom je zloćudni tumor građen od stanica koje nalikuju na stanice štitnjače i stvaraju folikule, solidne nakupine stanica bez koloida ili tračke koji invadiraju kroz vezivnu čahuru tumora u okolno tkivo i u krvne žile. Čine 15 % svih karcinoma štitnjače, te se najčešće javljaju u pacijenata starijih od 40 godina. Kao i papilarni karcinom, triput je učestaliji u žena nego u muškaraca. Također je najčešći tumor u području endemske strume, te za razliku od papilarnog karcinoma, ionizirajuće zračenje nije rizični čimbenik za razvoj folikularnog karcinoma (3)..

Patohistološki, razlikujemo minimalno invazivni folikularni karcinom i široko invazivni folikularni karcinom. Kod minimalno invazivnog tumora, tumorske stanice invadiraju krvne žile ili su prodrle u vezivo čahure. Široko invazivni folikularni karcinom, za razliku od minimalno invazivnog, ima češće nepravilan oblik i nejasno je ograničen od okolnog parenhima. Tumorske stanice invadiraju krvne žile i okolno tkivo u većem opsegu. Folikularni karcinom češće metastazira hematogeno nego limfogeno, najčešće u kosti, pluća i jetru. Metastaze akumuliraju radioaktivni jod kao i normalna štitnjača. Obično imaju maligniji tijek od papilarnih karcinoma (1).

### **1.3. Epidemiologija**

Karcinom štitnjače čini oko 1% novodijagnosticiranih malignoma zbog čega se ubraja u rjeđe tumore. Tijekom posljednjih nekoliko desetljeća zabilježen je višestruki porast incidencije karcinoma štitnjače diljem svijeta (5). Rastuća incidencija se pretežno povezuje s boljim dijagnostičkim metodama, prvenstveno ultrazvukom vrata s ciljanom citološkom punkcijom. Također, poboljšan je pristup zdravstvenom sustavu kao i praćenje bolesnika koje omogućuje detekciju malih, subkliničkih papilarnih karcinoma (<1cm u promjeru) (6).

Čvorovi u štitnjači su čest klinički nalaz. Prevalencija palpabilnih čvorova štitnjače je oko 5% u žena i oko 1% u muškaraca koji žive u područjima s dovoljnom količinom joda u prehrani. Međutim, visokorezolucijskom ultrazvučnom dijagnostikom možemo detektirati čvorove u 19-68% slučajno odabranih osoba, s

većom učestalošću u žena i starijih. Većina čvorova su benignog karaktera, a klinički je važno razlikovati dobroćudni čvor od karcinoma, koji se javlja u oko 7-15% slučajeva, ovisno o dobi, spolu, obiteljskoj anamnezi kao i anamnezi izlaganja radijacijskom zračenju te drugim faktorima. Diferencirani karcinom štitnjače (DKC), koji uključuje papilarni i folikularni karcinom, čini preko 90% svih malignoma štitnjače. U Sjedinjenim Američkim državama se incidencija DKC-a utrostručila zadnjih trideset godina, a gotovo cjelokupno povećanje je uzrokovano porastom broja papilarnih karcinoma (7). Davies i suradnici su na osnovu provedene studije utvrdili da je od 1975. do 2009. godine incidencija raka štitnjače porasla s 4.9 na 100 000 na incidenciju od 14.3 na 100 000 odraslih stanovnika SAD-a. U žena je apsolutni porast incidencije karcinoma štitnjače bio gotovo četiri puta veći nego u muškaraca. Nadalje, mortalitet je u navedenom razdoblju ostao isti - oko 0.5 smrti na 100 000 stanovnika, što bi moglo sugerirati da je porast incidencije nastao zbog "predijagnosticanja" (8). Podaci koje prikuplja Europska mreža registara za rak pokazala je da je u 2012. godini najvišu incidenciju imala Litva s 15.5 slučajeva na 100 000 osoba, zatim Italija (13.5), Austrija (12.4), Hrvatska (11.4) i Luksemburg (11.1). Najniže incidencije imale su Makedonija (2.0), Albanija, Bosna i Hercegovina, Grčka (1.9). Iako se incidencije razlikuju među zemljama, mortalitet je sličan. Najniži je u Luksemburgu (0.1), a najviši u Rusiji (1.1) (9).

#### **1.4. Etiologija**

Kao i kod većine neoplazmi, etiologija je uglavnom nepoznata. Međutim, čimbenici koji utječu na pojavu raka su prvenstveno ionizirajuće zračenje u području glave i vrata, pretilost, pušenje, pojačano lučenje TSH te smanjen ili povećan unos joda u prehrani. Također, za neke karcinome štitnjače postoji genetska predispozicija, kao što je obiteljski medularni karcinom koji je povezan s mutacijom protoonkogene *RET*, ali i pojedine forme papilarnog koje se češće javljaju u nekim obiteljima (10, 11).

### **1.5. Patohistološka klasifikacija**

Najčešće maligne novotvorine koje potječu od štitnjače su dobro diferencirani karcinomi koji se patohistološki klasificiraju prema WHO-u (*World Health Organization*) klasifikaciji iz 2017. godine (12,13). Papilarni karcinomi obuhvaćaju oko 80% karcinoma štitnjače, a dijele se na više podvrsta koje klasični papilarni karcinom, folikularni tip papilarnog karcinoma, inkapsulirani tip papilarnog karcinoma, papilarni mikrokarcinom, te malignije varijante poput varijante visokih stanica (Tall cell varijanta), varijante cilindričnih stanica (Columnar cell), difuznu sklerozirajuću varijanta te onkocitni tip papilarnog karcinoma (14). Folikularni karcinom prema novoj klasifikaciji uključuje minimalno invazivni folikularni karcinom, inkapsulirani angioinvazivni folikularni karcinom, široko invazivni folikularni karcinom te kao podvrstu folikularnog karcinoma i onkocitni *Hürthle cell* karcinom (14). Trebalo bi spomenuti i skupinu graničnih (*borderline*) tumora štitnjače koji označavaju tumore koji još nisu prešli u rak, te su ekvivalentni

terminu *carcinoma in situ* u drugim organima. Nalaze se između folikularnog adenoma i folikularne varijante papilarnog karcinoma (12). Granični (borderline) tumori štitnjače su: 1) folikularni tumor nejasnog malignog potencijala, 2) dobro diferencirani tumori nejasnog malignog potencijala, 3) NIFTP – neinvazivni folikularni s osobinama jezgre papilarnog karcinoma (12,13,14).

## **2. DIJAGNOSTIKA**

Rana dijagnoza tumora štitnjače od iznimne je važnosti za uspješno liječenje. Povećanje štitnjače je uglavnom netumorske naravi, a najčešći uzroci su difuzna i nodularna struma, te autoimune bolesti štitnjače poput Gravesove bolesti i Hashimoto tireoiditisa (1). Klinički pristup bolesniku sastoji se od adekvatno uzete anamneze, fizikalnog pregleda, laboratorijskih nalaza i ultrazvučnog pregleda.

### **2.1 Ultrazvuk štitnjače**

Ultrazvuk visoke rezolucije (uporabom sonde frekvencije 7,5-10 MHz) smatra se najosjetljivijom metodom u procjeni čvorova štitnjače te zlatnim standardom za otkrivanje promjena građe štitnjače (7,15). Ultrazvučno vizualizirani hipoehogeni čvor u štitnjači, nepravilnih kontura sa sitnim kalcifikatima, uz diskretnu akustičnu sjenu unutar čvora ili uz rub suspektan je na karcinom. U rjeđim slučajevima karcinomi se mogu ehografski prikazati kao izoehogeni čvorovi uslijed očuvane folikularne građe (16). Solidni solitarni čvorovi su suspektiji na malignitet, nego

multipli (1). Svaki čvor suspektan na malignitet neophodno je ciljano citološki punktirati pod kontrolom ultrazvuka kako bi se isključila ili potvrdila dijagnoza karcinoma u štitnjači (16).

## **2.2 Ultrazvučni pregled vratne regije i regionalnih limfnih čvorova**

Karcinomi štitnjače, posebice papilarni često metastaziraju u područje limfnih čvorova vrata i nije neobično da se metastaze nađu već kod otkrivanja bolesti. Metastaze u limfnim čvorovima su relativno česte, ovisno o metodi detekcije se kreću od 30 do 80% u pacijenata s diferenciranim karcinomom štitnjače. Također su rizični faktor za povrat bolesti, najčešće u prvih pet godina postoperativno, a razlog može biti i u tome da nisu uočene i resecirane pri inicijalnom kirurškom zahvatu (17). Stoga je prije operacijskog zahvata potrebno ultrazvukom pregledati područje vrata, od submandibularnih do supraklavikularnih regija u cilju detekcije eventualnih metastaza. Iako ne postoje sasvim sigurni kriteriji za razlikovanje benignih od malignih lezija, ipak se na temelju ehografskih karakteristika čvora može s relativnom točnošću pretpostaviti priroda patološkog procesa u limfnom čvoru uz odabir čvora kojeg je neophodno ciljano citološki punktirati za potvrdu metastaze u limfnom čvoru (16). Pozitivni limfni čvorovi odnosno metastaze se razlikuju od normalnih prema veličini, obliku, ehogenosti, vaskularnosti, gubitku hilarne arhitekture, te prisutnosti kalcifikata. Preoperativna UZV evaluacija centralnih i lateralnih limfnih čvorova vrata potrebna je kod svih bolesnika s citološki verificiranim malignim tumorom u štitnjači (16).

### 2.3. Citološka punkcija pod kontrolom ultrazvuka

Ultrazvučni prikaz, koji pobuđuje sumnju na malignitet, jedan je od glavnih indikacija za citološku punkciju čvora - *fine needle aspiration* (FNA) (10). Punkcija se izvodi tako da se pod kontrolom ultrazvuka tankom iglom aspirira sadržaj čvora, a aspirat se potom citološki analizira kako bi se ustanovilo o kojem tipu tumora štitnjače se radi. S velikom sigurnošću se na ovaj način dijagnosticiraju papilarni, medularni i anaplastični karcinomi. Međutim, za razlikovanje folikularnog adenoma i visokodiferenciranog folikularnog karcinoma često je potreban operacijski zahvat s patohistološkom analizom bioptata (15,16,17).

Prema pojedinim autorima citološka punkcija se ne preporuča za čvorove koji su jednaki ili manji od 1 cm te za cistične čvorove bez solidnih komponenti (7). Prema ATA (*American Thyroid Association*) smjernicama (14), citološka punkcija preporuča se za čvorove veće od 1 cm, solidne i hipoehogene uz jednu ili više suspektnih karakteristika koje uključuju prisutne mikrokalcifikacije, nepravilne rubove, oblik čvora koji je viši nego širi, te prisutnu ekstratiroidnu invaziju.

Ultrazvučna dijagnostika vrata kombinirana s rezultatima FNA i nalaza tireoglobulina u punktatu može postići točnost od gotovo 100 posto. Točnost će ovisiti o iskustvu liječnika, adekvatnoj vizualizaciji dubljih struktura, kao i izostanku prikaza metastaza skrivenih ispod kosti ili zraka koji otežavaju analizu (14). U slučaju nejasnog citološkog nalaza može se provesti biopsija. Kirurška biopsija uključuje intraoperativno uzimanje uzorka, najčešće suspektnog čvora u štitnjači,



te daljnju mikroskopsku analizu patologa s imunohistokemijskom analizom. Postavljanje točne dijagnoze omogućuje bolje planiranje kirurškog zahvata (18).

## **2.4 Scintigrafija štitnjače**

Scintigrafija štitnjače omogućuje procjenu funkcionalnog tkiva korištenjem  $^{99m}\text{Tc}$ -pertehnetata koji se koncentrira u dijelovima štitnjače sposobnim za akumulaciju joda. Maligne tvorbe prikazuju se gotovo uvijek kao „hladni“, hipofunkcionalni čvorovi, iako je svega 5-15% „hladnih“ čvorova maligno. Nasuprot tome, „vrući“ čvorovi gotovo sigurno isključuju sumnju na malignitet. (19).

## **2.5. Tireoglobulin u serumu**

Tireoglobulin je normalan sastojak seruma kod postojanja tkiva štitnjače, a njegova koncentracija može biti povišena kod raznih stanja ili bolesti npr. u trudnoći, kod postojanja difuznih autoimunih bolesti štitnjače poput Gravesove i Hashimotove bolesti, te nodoznih struma. Upravo zato, njegovo određivanje nije potrebno prije operacijskog zahvata uklanjanja štitnjače. Tireoglobulin u serumu je osjetljiv i specifičan biljeg samo nakon uklanjanja tkiva štitnjače. Nakon uspješnog liječenja, što podrazumijeva totalnu tireoidektomiju i radiojodnu ablaciju, tireoglobulin bi trebao biti nemjerljiv. Tireoglobulinska antitijela (TgAt) se također određuju, budući da mogu interferirati s određivanjem tireoglobulina, što može dovesti do lažno negativnog ili pozitivnog nalaza. Potrebno ga je određivati samo postoperativno i koristi se isključivo u svrhu postoperativnog praćenja bolesnika kada postaje važan

tumorski biljeg (7, 20). Tireoglobulin u serumu može biti određivan tijekom terapije levotiroksinom ili nakon endogene ili egzogene TSH stimulacije. Endogena stimulacija TSH podrazumijeva prestanak terapije levotiroksinom, a egzogena TSH stimulacija podrazumijeva primjenu rekombinantnog TSH. Povišene vrijednosti tireoglobulina u serumu nakon operacije i provedene radiojodne ablacije upućuju na perzistentnu ili rekurentnu malignu bolest štitnjače (14).

## **2.6 Ostale dijagnostičke pretrage**

Druge slikovne metode kao što su kompjutorizirana tomografija (CT) sa ili bez kontrasta, te magnetska rezonancija (MR) se koriste u slučajevima proširenih tumora kada je potrebno utvrditi invaziju tumorskog tkiva u okolne strukture, odnos tumora ili metastaza s krvnim žilama te dijagnosticirati inferiorno i posteriorno smještene limfne čvorove iza klavikule ili iza dušnika budući kost i sadržaj zraka u dušniku mogu onemogućiti detekciju takvih metastaza. Ove metode se preoperativno provode samo prema kliničkoj indikaciji, a bitne su za utvrđivanje proširenosti bolesti što je bitno za samu prognozu, ali i za kirurga koji pristupa operacijskom zahvatu (16). Pozitronska emisijska tomografija (PET) ili PET/CT se rijetko koristi u preoperativnoj obradi bolesnika, a korisna je u postoperativnom praćenju bolesnika s uznapredovalom malignom bolešću, u slučajevima rekurentne bolesti s povišenim tireoglobulinom, a negativnim scintigramom cijelog tijela s I-131 (15).

## **2.7. Potencijalni citološki markeri**

U uzorcima FNA ekspresija gena HMGA2 bi se mogla koristiti kao citološki marker u preoperativnom razlikovanju malignog od benignog čvora štitnjače. Ima visoku osjetljivost (91.9%) i specifičnost (84.5%) (21). Također, markeri maligniteta mogu biti proteini koji se uobičajeno pojačano ekspimiraju u tumorima kao što su HBME1 ili galektin-3, te molekularne alternacije povezane s malignitetom (BRAF mutacije, RET fuzije) (14).

## **3. PROGNOŠTIČKI SUSTAVI**

Cilj prognostičkih sustava je identifikacija čimbenika agresivnijeg ponašanja karcinoma i podjela bolesnika na niskorizične i visokorizične u pogledu pojave recidiva i smtnosti. Iako postoje brojni prognostički i klasifikacijski sustavi, većina stručnih društava kao i Međunarodno udruženje za karcinom (*Union International Contre Cancer*, UICC) i Američki udruženi odbor za karcinom (*American Joint Committee on Cancer*, AJCC) prihvatili su TNM klasifikaciju zbog njene jednostavnosti. TNM klasifikacija se primarno koristi za solidne tumore i značajna je za prognozu bolesti, a inicijalno daje tri bitne informacije o tumoru: veličinu primarnog tumora i njegov lokalni rast (T), zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova tumorom (N) te postojanje udaljenih metastaza (M) (22, 23, 24).

### Tablica 1. TNM klasifikacija diferenciranog tumora štitnjače

(preuzeto iz: Perrier ND, Brierley JD, Tuttle RM. Differentiated and anaplastic thyroid carcinoma: Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin. 2018;68(1):55-63) (18).

<b>PRIMARNI TUMOR (T)</b>
<b>T0:</b> nema dokaza primarnog tumora
<b>T1a:</b> tumor veličine $\leq 1$ cm, ograničen na štitnjaču
<b>T1b:</b> tumor veličine $> 1$ cm, $\leq 2$ cm, ograničen na štitnjaču
<b>T2:</b> tumor veličine 2 – 4 cm, ograničen na štitnjaču
<b>T3a:</b> tumor veličine $> 4$ cm ograničen na štitnjaču
<b>T3b:</b> tumor bilo koje veličine sa širenjem izvan štitnjače (okolno meko tkivo ili m. sternocleidomastoideus)
<b>T4a:</b> tumor bilo koje veličine koji prelazi čahuru štitnjače i invadira potkožno tkivo, grkljan, dušnik, jednjak ili n. laryngeus recurrens
<b>T4b:</b> tumor bilo koje veličine koji invadira prevertebralnu fasciju i oblaže karotidnu arteriju ili medijastinalne žile
<b>REGIONALNI LIMFNI ČVOROVİ (N)</b>
<b>N0:</b> nema dokazanih regionalnih metastaza
<b>N1a:</b> metastaze u limfnim čvorovima prednje vratne regije (VI)
<b>N1b:</b> metastaze u limfnim čvorovima regije I, II, III, IV, V ili VII unilateravno, bilateralno ili kontralateralno

<b>DISTALNE METASTAZE (M)</b>
<b>M0:</b> nema udaljenih metastaza
<b>M1:</b> postoje udaljene metastaze

**Tablica 2. Stadiji dobro diferenciranih karcinoma štitnjače u pacijenata mlađih od 55 godina.** (preuzeto iz: Perrier ND, Brierley JD, Tuttle RM. Differentiated and anaplastic thyroid carcinoma: Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin. 2018;68(1):55-63) (18).

		<b>Očekivano desetogodišnje preživljenje</b>
<b>Stadij I</b>	bilo koji T, bilo koji N, M0	98-100%
<b>Stadij II</b>	bilo koji T, bilo koji N, M1	85-95%

**Tablica 3. Stadiji dobro diferenciranih karcinoma štitnjače u pacijenata starijih od 55 godina.** (preuzeto iz: Perrier ND, Brierley JD, Tuttle RM. Differentiated and anaplastic thyroid carcinoma: Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin. 2018;68(1):55-63) (18).

		<b>Očekivano desetogodišnje preživljenje</b>
<b>Stadij I</b>	T1, T2, N0, M0	98-100%
<b>Stadij II</b>	T1, T2, T3, bilo koji N, M0	85-95%
<b>Stadij III</b>	T4a, bilo koji N, M0	60-70%
<b>Stadij IVA</b>	T4b, bilo koji N, M0	<50%
<b>Stadij IVB</b>	bilo koji T, bilo koji N, M1	

Smjernice za dugoročno praćenje diferenciranih karcinoma štitnjače uključuju slikovne metode i mjerenje serumskog tireoglobulina, hormonsku terapiju, dijagnostiku i liječenje recidiva i/ili metastatske bolesti, uzimajući u obzir klinička istraživanja i ciljanu terapiju (7).

AJCC/TNM sustav za klasifikaciju raka objavio je 2016. godine osmo izdanje koji predviđa preživljenje bolesnika s rakom (24).

Za procjenu rizika od pojave recidiva bolesti koriste se dodatni kliničko-patološki prognostički sustav koji dijeli bolesnike u tri skupine tj. niskog, srednjeg i visokog rizika za recidiv bolesti (7, 24). Visina rizika se može promijeniti uslijed promjena nalaza temeljenog na slikovnim metodama posebice ultrazvuka vrata, te razine tireoglobulina i anti-Tg protutijela u serumu (14). Praćenje bolesnika se provodi određivanjem tireoglobulina uz supresivnu terapiju levotiroksinom ili uz TSH stimulaciju, ultrazvukom vrata, te potrebi scintigramom cijelog tijela s I-131 (14). Kliničko praćenje uključuje korištenje oba sustava za procjenu vjerojatnosti preživljenja i vjerojatnosti recidiva bolesti (7, 24).

## 4. LIJEČENJE

Primarna terapija za diferencirane karcinome štitnjače je kirurška i to najčešće totalna tireoidektomija tj. operacijski zahvat kojim se uklanja cijela štitnjača, a potom slijedi radiojodna ablacija. Razlikujemo totalnu, gotovo-totalnu tireoidektomiju te unilateralnu lobektomiju s istmektomijom. Operativni pristup ovisi o proširenosti bolesti, dobi i prisutnosti komorbiditeta pacijenta.

### 4.1. Kirurško liječenje

Primarna terapija diferenciranih karcinoma je kirurška. Trenutno ne postoje jasni kriteriji koliko tkiva štitnjače treba biti uklonjeno u inicijalnom zahvatu. Razlikujemo dva kirurška pristupa liječenju diferenciranog karcinoma štitnjače: totalna ili gotovo totalna tireoidektomija te unilateralna lobektomija i istmektomija (25).

**Totalna tireoidektomija** podrazumijeva uklanjanje štitnjače u potpunosti, s ciljem očuvanja rekurentnog laringealnog živca i gornjeg laringealnog živca te vaskularne opskrbe paratireoidnih žlijezda (25).

**Gotovo totalna (*near-total*) tireoidektomija** je konzervativniji pristup tireoidektomiji s ciljem očuvanja stražnje tireoidne kapsule reznja koji je kontralateralan tumoru (25).

**Unilateralna lobektomija i istmektomija** podrazumijeva odstranjivanje jednog reznja i istmusa, bez zahvaćanja kontralateralne strane.



**Subtotalna tireoidektomija** je operacija koja uklanja većinu tkiva štitnjače, a ostavlja nekoliko grama tkiva skupa s posteriornom kapsulom bilateralno. Ne preporuča se budući da je uočena viša stopa komplikacija u slučaju da je potrebna dodatna operacija uklanjanja ostatnog tkiva štitnjače (25, 26).

ESMO kliničke smjernice za većinu karcinoma štitnjače preporučuju totalnu tireoidektomiju (14). Nasuprot ESMO smjernicama (14), ATA smjernice pacijentima s unilateralnim intratiroidalnim diferenciranim karcinomima (<10 mm) preporučaju lobektomiju s istmektomijom. Tridesetogodišnje preživljenje je gotovo stopostotno. Ako postoje jasne indikacije za uklanjanje kontralateralnog režnja, kao što su primjerice mikrokalcifikacije ili mali suspektni noduli veličine 3 do 4 mm, anamnestički podatak o radijaciji glave i vrata, pozitivnoj obiteljskoj anamnezi te anatomske abnormalnosti zbog koji bi praćenje bilo otežano, preporuča se totalna tireoidektomija (25). Za bolesnike s primarnim tumorom većim od 4 cm, ekstratiroidnim širenjem te metastazama u limfne čvorove ili udaljenim metastazama preporuka je totalna tireoidektomija (25).

Nakon tireoidektomije, zbog velikog rizika od hipokalcemije, potrebno je mjeriti koncentraciju kalcija u serumu nakon operacijskog zahvata. Komplikacije totalne tireoidektomije su ozljeda rekurentnog živca u 2,5% slučajeva, te prolazni ili trajni hipoparatiroidizam (8,5%) (14). Privremeni hipoparatiroidizam je češći, posljedica je ozljede paratiroidnih žlijezda pri operaciji, a u terapiji se primjenjuju preparati kalcija te aktivni metaboliti vitamina D. Oporavak može trajati od dva tjedna do dvije godine postoperativno (27). U oko 5 % slučajeva razvije se trajni hipoparatiroidizam koji zahtijeva trajno liječenje preparatima vitamina D.

Opstrukcija dišnog puta kao posljedica krvarenja je najteža poslijeoperativna komplikacija. Potrebna je hitna evakuacija hematoma koji utiskuje pars membranacea traheje u njen lumen (27).

Ukoliko se ultrazvučno i ciljanom citološom punkcijom dokažu metastatske promjene u limfnim čvorovima vrata radi se neka od disekcija vrata odnosno kirurška metoda potpunog uklanjanja limfnih čvorova s njima priležećim tkivom iz različitih regija na vratu. Prema indikaciji, disekcije se mogu podijeliti na kurativne (kod klinički pozitivnog vrata) i elektivne (kod klinički negativnog vrata) (28, 29).

**Radikalna disekcija vrata** uključuje uklanjanje limfnih čvorova regije I-V, ipsilateralni sternokleidni mišić, unutaraju jugularnu venu i XI. kranijalni živac (*n. accessorius*). **Modificirana radikalna disekcija** vrata uključuje čuvanje jedne ili više nelimfatičkih struktura. **Selektivna disekcija vrata** uključuje očuvanje jedne ili više skupina limfnih čvorova. **Proširena radikalna disekcija** vrata uključuje uklanjanje dodatne skupine limfnih čvorova ili neke dodatne nelimfatičke strukture (28).

**Kurativne ili terapijske disekcije** se provode ako su dijagnostički dokazane metastaze u centralne ili lateralne limfne čvorove (28,29). **Elektivna ili profilaktička disekcija** centralnih limfnih čvorova (regija VI) se preporuča za bolesnike s uznapredovalim primarnim tumorima ili sa zahvaćenim lateralnim limfnim čvorovima (stadij 2C) (14). Općenito, ne preporuča se rutinska profilaktička disekcija lateralnih limfnih čvorova, bez ultrazvučno i citološki dokazanih metastaza budući da nema dokaza da utječe na bolje preživljenje (27,28,29,30).

## 4.2. Terapija radioaktivnim jodom

Terapija diferenciranih karcinoma radioaktivnim jodom u primjeni je od 1941 godine. Tkivo štitnjače posjeduje specifičnu sposobnost preuzimanja joda iz krvi preko membranskog natrij-jodid transportera. Na isti način se radioaktivni jod prenosi i koncentrira u folikularne stanice štitnjače uzrokujući citotoksičnost stanice beta-radijacijom (31). Jod-131 je radionuklid čija je uloga uništenje ostatnog tkiva u ležištu, te potencijalnog mikroskopskog ostatnog tumora (32).

Radioaktivni jod ( $^{131}\text{I}$ ) se primjenjuje nakon tireoidektomije u bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače kako bi se uklonilo rezidualno normalno tkivo štitnjače, te eventualno prisutne mikrometastaze (32, 33). Odluka o primjeni radioaktivnog joda bazira se kliničko-patološkim karakteristikama pojedinog slučaja, a efikasnost ovisi o značajkama tumora, stadiju bolesti, pripremi bolesnika i primjenjenoj aktivnosti (34).

Diferencirani karcinomi u koje spadaju papilarni i folikularni akumuliraju radioaktivni jod u svojim stanicama, te su stoga jedini prikladni za liječenje radioaktivnim jodom. Za terapijsku primjenu radiojoda nužna je stimulacija TSH što se postiže izostavljenjem L-tiroksina iz terapije oko 4 tjedna ili uz primjenu rekombinantnog TSH (16). Teži se postizanju vrijednosti TSH u serumu viših od  $30 \mu\text{IU/mL}$ . Primjena rekombinantnog TSH (rhTSH) dovodi do kratkotrajnog povišenja TSH, ali bez neugodnih simptoma hipotireoze čime se značajno poboljšava kvaliteta života bolesnika (16). Primjena rekombinantnog TSH je indicirana u bolesnika s komorbiditetima kako bi lakše podnijeli stanje hipotireoze

koje bi za njih bilo potencijalno opasno te kod bolesnika koji ne mogu adekvatno povisiti TSH radi metastatske bolesti (7, 16).

Prema ATA (*American Thyroid Association*) smjernicama, indikacije za primjenu radiojodne ablacije su bolesnici umjerenog i visokog rizika. Za bolesnike niskog rizika (koji imaju unifokalni karcinom <1cm, bez ekstrakapsularnog širenja i bez metastaza u limfne čvorova) u novije vrijeme se radiojodna ablacija ne preporuča (7, 32). Bolesnicima sa srednjim rizikom (intratiroidno smješten rak veličine 1-4 cm bez drugih visokorizičnih karakteristika) nakon tireoidektomije se preporuča radiojodna ablacija budući da je kod takvih bolesnika dokazano bolje preživljenje (33, 34). Kod bolesnika visokog rizika (tumori veći od 4 cm, udaljene metastaze, vaskularna invazija, ekstratiroidno širenje) radiojodna terapija je apsolutno indicirana i provodi se rutinski s visokim ablacijskim aktivnostima (33,34).

Radiojodna ablacija provodi se nakon totalne tireoidektomije već niz godina, ali unatoč bogatom iskustvu u primjeni i dalje, 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. Ako je primarni cilj uklanjanje normalnog ostatnog tkiva štitnjače, najčešće se koriste niže ili srednje terapijske aktivnosti 30-50 (1100 MBq). Manje aktivnosti joda <sup>131</sup> su prihvatljive za bolesnike nižeg rizika zbog zadovoljavajućeg ablacijskog učinka, 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. Više doze se mogu primjenjivati i kod bolesnika kojima je učinjena subtotalna tireoidektomija. Također, ako je glavni cilj adjuvantna terapija subkliničkih metastaza, koriste se aktivnosti od 75 do 150 mCi. Više doze od 100 do 200 mCi se primjenjuju kod proširene bolesti, rezidualnog karcinoma ili udaljenih metastaza (16,32).

Primjena I-131 je praćena scintigrafijom cijelog tijela (*whole-body scan*) kako bi se odredio stadij bolesti i akumulacija I-131 u lezijama. Postablacijski scintigram 3-5 dana nakon terapijske doze radiojoda je bitna pretraga zbog prikaza ostatnog tkiva štitnjače neposredno nakon operacijskog zahvata koje se uglavnom ne vidi UZV-om. Postablacijski scintigram treba razlikovati od kontrolnog dijagnostičkog scintigrama cijelog tijela, koji se obično provodi uz primjenu malih dijagnostičkih 1-5mCi (37-185 MBq) aktivnosti I-131, a snima se gamma kamerom 2-3 dana poslije. Prije planirane radiojodne ablacije se izbjegava primjena dijagnostičke doze joda-131 jer je uočena redukcija nakupljanja terapijske doze zbog prethodno primijenjene dijagnostičke doze radiojoda, tzv. ošamućenje (engl.stunning) (16).

Apsolutne kontraindikacije za radiojodnu terapiju su trudnoća i dojenje. Priprema bolesnika obuhvaća edukaciju o niskom unosu joda u prehrani barem tjedan dana prije terapije (2, 16, 31). Iako se terapija I-131 pokazala relativno sigurnom, povezana je s rizikom oštećenja žlijezda slinovnica, opstrukcije nazolakrimalnog kanala, nastanka karijesa i disfagije, te pojave eventualnih sekundarnih malignoma (7, 32)

### 4.3. Drugi načini liječenja

Prognoza bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače je uglavnom dobra, čak i u uznapredovalom stadiju. Jod 131 je zlatni standard u liječenju metastatske bolesti. Međutim, mnogi bolesnici s metastatskom bolešću ne odgovaraju adekvatno na primjenjenu terapiju, a razlog može biti dediferencijacija tumora i gubitak mogućnost koncentriranja I-131, što se često događa u bolesnika s multiplim i većim metastazama ili bolest napreduje uz nastanak novih i progresivnih lezija (19, 35). 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, u slučaju kompresije medule spinalis, obstrukcije gornje šuplje vene, patološke frakture, kod metastaza u mozgu ukoliko su druge metode liječenja bile neuspješne. Vanjsko zračenje u karcinoma štitnjače uključuje ležište štitnjače i limfne čvorove. Konvencionalna kemoterapija je ograničena samo za bolesnike s uznapredovalom bolešću u kojih su iscrpljeni drugi načini liječenja i nema veću efikasnost (najučinkovitiji je doksorubicin). U novije vrijeme primjenjuje se ciljana terapija inhibitorima tirozin kinaza koja je usmjerena na inhibiranje specifičnih molekula važnih u tumorskom rastu i progresiji. U kliničkim studijama se istražuju inhibitori angiogeneze, receptori epidermalnog faktora rasta i RET proteini, a neki od njih su odobreni za upotrebu i primjenjuju se u liječenju bolesnika s metastatskim diferenciranim karcinomom štitnjače refrakternim na radiojod poput sorafeniba i lenvatiniba (19, 35).

## **5. ZAHVALE**

Zahvaljujem mentorici, doc.dr.sc. Sanji Kusačić Kuni te članovima komisije doc.dr.sc. Lovorki Batelji Vuletić i prof.dr.sc. Draženu Huiću, na susretljivosti i stručnom vodstvu koje je pratilo pisanje ovog diplomskog rada.

Također, zahvaljujem svojim roditeljima i suprugu Borisu na razumijevanju i podršci tijekom studija.

## 6. LITERATURA

1. Damjanov I, Seiwert S, Jukić S, Nola M. Patologija. 4.izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. Str. 676-680.
2. Schlumberger M, Pacini F. Thyroid tumors. Paris: Edition Nucleon; 1999: 317.
3. Jukić T. Utjecaj unosa joda na epidemiološka i kliničko - patohistološka obilježja karcinoma štitnjače (disertacija). Zagreb. Medicinski fakultet, 2008.
4. Bence-Žigman Z. Ultrazvuk u otkrivanju malignih tumora štitnjače (<10 mm) i nepalpabilnih metastatskih čvorova na vratu. (Disertacija). Zagreb: Medicinski fakultet, 1993.
5. Kitahara CM, Sosa JA. The changing incidence of thyroid cancer. Nat Rev Endocrinol. 2016;12:646-653.
6. Vaccarella S, Franceschi S, Bray F, Wild CP, Plummer M, Dal Maso L. Worldwide Thyroid-Cancer Epidemic? The Increasing Impact of Overdiagnosis. N Engl J Med. 2016;375:614-617
7. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid. 2016;26(1):1-133.
8. Davies L, Welch HG. Current thyroid cancer trends in the United States. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2014;140(4):317-22



9. European Network of Cancer Registries Factsheets [Internet]. Thyroid Cancer in Europe [pristupljeno 10.4.2020.]. Dostupno na: [https://www.encreu.org/sites/default/files/factsheets/ENCR\\_Factsheet\\_Thyroid\\_2017-2.pdf](https://www.encreu.org/sites/default/files/factsheets/ENCR_Factsheet_Thyroid_2017-2.pdf)
10. Schneider D, Chen H. New developments in the diagnosis and treatment of thyroid cancer. *CA Cancer J Clin.* 2014;63(6):374–94.
11. Sadeghi H, Rafei M, Bahrami M, Haghdoost A, Shabani Y. Attributable risk fraction of four lifestyle risk factors of thyroid cancer: a meta-analysis. *J Public Health (Oxf).* 2018;40(2)
12. Bychkov A. World Health Organization (WHO) classification. *PathologyOutlines.* Dostupno na: <http://www.pathologyoutlines.com/topic/thyroidwho.html>. Pristupljeno: 6.7. 2020.
13. Liu H, Lin F. Application of immunohistochemistry in thyroid pathology. *Arch Pathol Lab Med.* 2015;139(1):67-82
14. Filetti S, Durante C, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, Papotti MG, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019;30(12):1856-1883.
15. Yeh MW, Bauer AJ, Bernet VA, et al. American Thyroid Association statement on preoperative imaging for thyroid cancer surgery. *Thyroid.* 2015;25(1):3-14
16. Kusačić Kuna S. Usporedba različitih doza joda-131 u ablaciji ostatnog tkiva štitnjače zbog papilarnog karcinoma, te uloga rekombinantnog humanog

- tireotropina (rhTSH) kod ablacije. 2010. (disertacija). Medicinski fakultet, Zagreb
17. Stack BC Jr, Ferris RL, Goldenberg D et al. American Thyroid Association consensus review and statement regarding the anatomy, terminology, and rationale for lateral neck dissection in differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2012;22(5):501-508
  18. Opašić M. Kirurško liječenje papilarnog karcinoma štitnjače. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2017.
  19. Kusić Z, Bence Žigman Z, Franceschi M, Jukić T, Mateša N, Lukinac Lj, Kusačić Kuna S, Horvatić Herceg G. Dijagnostika i liječenje bolesti štitnjače. U: Dodig D, Kusić Z, ur. *Klinička nuklearna medicina*. Zagreb: Medicinska naklada, 2012; 53-109.
  20. Zelia F, Schlumberger M. Serum thyroglobulin determination in thyroid cancer patients. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008; 22: 1039-1046.
  21. Šamija I, Mateša N, Kožaj S, Majstorović I, Bolanča A, Kusić Z. HMGA2 Gene Expression in Fine-needle Aspiration Samples of Thyroid Nodules as a Marker for Preoperative Diagnosis of Thyroid Cancer. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2019;27(6):471-476
  22. Rosen RD, Sapra A. TNM Classification. StatPearls Publishing [Internet]. Treasure Island (FL);2020 -[ažurirano 16.1.2020.; pristupljeno 15.6.2020.] Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553187/>

23. Perrier ND, Brierley JD, Tuttle RM. Differentiated and anaplastic thyroid carcinoma: Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin. 2018;68(1):55-63.
24. Tuttle RM, Haugen B, Perrier ND. Updated American Joint Committee on Cancer/Tumor-Node-Metastasis Staging System for Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer (Eighth Edition): What Changed and Why? Thyroid. 2017;27(6):751-756
25. Tuttle RM. Differentiated thyroid cancer: Surgical treatment. UpToDate [Internet]. Waltham, MA;2019 [pristupljeno 10.10.2019.] Dostupno na: <http://www.uptodate.com>
26. Ark N, Zemo S, Nolen D, et al. Management of locally invasive well differentiated thyroid cancer. Surg Oncol Clin N. 2008;17:145
27. Drviš P. Otorinolaringologija s kirurgijom glave i vrata. Medicinska biblioteka. Split, 2019. Str. 192
28. Flint PW, Haughey BH, Lund VJ, Niparko JK, Robbins KT, Thomas JR, et al. 39 Cummings Otolaryngology: Head and Neck Surgery. Sixth edit. 2015.
29. Virag M, Lukšić I. Tumori glave i vrata. U: Sutlić Ž, Stanec Z, Tonković I, ur. Kirurgija. Zagreb: Naklada Lijevak; 2007, str. 1117-119.
30. Sippel RS, Chen H. Controversies in the surgical management of newly diagnosed and recurrent/residual thyroid cancer. Thyroid 2009;19:1373
31. Spitzweg C, Harrington KJ, Pinke LA, et al. Clinical review 132: The sodium iodide symporter and its potential role in cancer therapy. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:3327

32. Tuttle RM. Differentiated thyroid cancer: Radioiodine treatment. UpToDate [Internet]. Waltham, MA;2019 [pristupljeno 10.10.2019.] Dostupno na: <http://www.uptodate.com>
33. Nixon IJ, Ganly I, Patel SG, et al. The results of selective iodine on survival and on recurrence in the management of papillary thyroid cancer, based on Memorial Sloan-Kettering Cancer Center risk group stratification. *Thyroid*. 2013;23:683
34. Ruel E, Thomas S, Dinan M, et al. Adjuvant radioactive therapy is associated with improved survival for patients with intermediate-risk papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100:1529.
35. Molina-Vega M, Garcia-Aleman J, Sebastian-Ochoa A et al. Tyrosine kinase inhibitors in iodine-refractory differentiated thyroid cancer: experience in clinical practice. *Endocrine* 2018; 59(2): 395–401.

## 7. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 24.1.1996. u Splitu. Završila sam osnovnu školu profesora Filipa Lukasa u Kaštel Starom te potom 2. gimnaziju u Splitu. Medicinski fakultet u Zagrebu upisala sam akademske godine 2014./2015. Sudjelovala sam u internacionalnoj ljetnoj školi bioetike u Dubrovniku, u organizaciji Global Bioethics Initiative i Škole narodnog zdravlja “Andrija Štampa”, u kolovozu 2016. Također, studentskim radom s temom “Pravo na život” pod mentorstvom prof.dr.sc. Ane Borovečki osvojila sam treće mjesto na Svjetskom danu bioetike koje je organizirao Pravni fakultet Sveučilišta u Zagrebu u listopadu 2016. Kao volonter Hrvatskog Crvenog križa sudjelovala sam u pomoći starijima i nemoćnima. Aktivno govorim engleski jezik i posjedujem vozačku dozvolu B kategorije.