

Utjecaj jodne dijete na nakupljanje radioaktivnog joda u stanicama dobro diferenciranog karcinoma štitnjače

Dobrenić, Margareta

Doctoral thesis / Disertacija

2023

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:105:127808>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-11**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Margareta Dobrenić

**Utjecaj jodne dijetе na nakupljanje
radioaktivnog joda u stanicama dobro
diferenciranog karcinoma štitnjače**

DISERTACIJA



Zagreb, 2023.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Margareta Dobrenić

**Utjecaj jodne dijete na nakupljanje
radioaktivnog joda u stanicama dobro
diferenciranog karcinoma štitnjače**

DISERTACIJA

Zagreb, 2023.

Disertacija je izrađena u Kliničkom zavodu za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja Kliničkog bolničkog centra Zagreb Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Voditelj rada: prof.dr.sc. Dražen Huić

Zahvaljujem se mentoru prof. dr.sc. Draženu Huiću na poticaju i uloženom trudu.

SADRŽAJ

| | |
|---|-----|
| Popis oznaka i kratica..... | III |
| 1. Uvod i svrha rada | 1 |
| 1.1. Jodna dijeta | 1 |
| 1.2. Metabolizam joda u štitnjači i njegova regulacija | 5 |
| 1.3. Dobro diferencirani karcinomi štitnjače..... | 8 |
| 1.3.1. Liječenje bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače | 17 |
| 1.3.2. Praćenje bolesnika s dobro diferenciranim karcinomom štitnjače | 20 |
| 1.3.2.1. Stimulacija s TSH | 21 |
| 1.3.2.2. Tireoglobulin i protutijela na tireoglobulin | 23 |
| 1.3.2.3. Scintigrafija s I-131 | 24 |
| 1.3.2.4. Ostale metode praćenja | 29 |
| 1.3.3. Biokemijski rezidualan tumor ili recidiv..... | 33 |
| 1.4. Pregled dosadašnjih istraživanja o učinkovitosti jodne dijete | 34 |
| 1.5. Svrha rada..... | 36 |
| 2. Hipoteza | 37 |
| 3. Ciljevi rada..... | 38 |
| 3.1. Opći cilj..... | 38 |
| 3.2. Specifični ciljevi | 39 |
| 4. Ispitanici, materijali i metode..... | 40 |
| 4.1. Ispitanici | 40 |
| 4.2. Materijali i metode | 43 |
| 4.2.1. Jodna dijeta..... | 43 |
| 4.2.2. Određivanje koncentracije joda u mokraći | 51 |
| 4.2.3. Scintigrafija cijelog tijela s I-131 | 52 |

| | |
|---|----|
| 4.2.4. Statistička analiza | 53 |
| 5. Rezultati..... | 54 |
| 5.1. Koncentracija joda u mokraći | 60 |
| 5.1.1. Koncentracija joda u mokraći nakon 2 tjedna jodne dijete | 60 |
| 5.1.2. Koncentracija joda u mokraći nakon 3 tjedna jodne dijete | 63 |
| 5.1.3. Razlika između 2 tjedna i 3 tjedna jodne dijete | 67 |
| 5.2. Scintigrami cijelog tijela s I-131 nakon jodne dijete | 70 |
| 6. Rasprava | 73 |
| 7. Zaključak | 80 |
| 8. Sažetak..... | 81 |
| 9. Summary | 83 |
| 10. Popis literature..... | 85 |
| 11. Životopis | 96 |

Popis oznaka i kratica

| | |
|----------|--|
| ATA | Američko društvo za štitnjaču (od eng. <i>American Thyroid Association</i>) |
| DIT | dijodtirozin |
| EKG | elektrokardiogram |
| ETA | Europsko društvo za štitnjaču (od eng. <i>European Thyroid Association</i>) |
| ESMO | Europsko društvo za medicinsku onkologiju (od eng. <i>European Society for Medical Oncology</i>) |
| F-18 FDG | fluor-18 fluorodeoksiglukoza |
| I-131 | jod-131 |
| keV | kilo elektronvolt, odnosno 1000 elektronvolta |
| LID | jodna dijeta (od eng. <i>low iodine diet</i>) |

| | |
|------------------------------------|--|
| MBq | mega Becquerel, odnosno 1000 000 Becquerela |
| mCi | mili Curie, odnosno 0.001 Curieja |
| MIT | monojodtirozin |
| CT | kompjuterizirana tomografija (od eng. <i>Computed Tomography</i>) |
| mU/l | milijedinice (od eng. <i>unit</i>) / litra, odnosno 0,001 jedinica / litra |
| NaI (TI) | natrij jodid (talij) |
| NIS | natrij/jodid simporter |
| Odjel Zavoda za nuklearnu medicinu | Klinički odjel Kliničkog zavoda za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja Kliničkog bolničkog centra Zagreb Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu |
| PET/CT | pozitronska emisijska tomografija / kompjuterizirana tomografija |

| | |
|-------------------|---|
| rh-TSH | rekombinantni humani tireotropni hormon |
| Tg | tireoglobulin |
| TgAt | protutijela na tireoglobulin |
| TNM klasifikacija | klasifikacija malignih tumora na temelju veličine tumora (T, od eng. <i>tumor</i>), zahvaćenosti limfnih čvorova (N, od eng. <i>node</i>) i prisutnosti udaljenih metastaza (M, od eng. <i>metastasis</i>) |
| TPO | tireoidna peroksidaza |
| TRH | tireotropin oslobađajući hormon (od eng. <i>thyrotropin-releasing hormone</i>) |
| TSH | tireotropni hormon, tireotropin (od eng. <i>thyroid-stimulating hormone</i>) |
| T3 | trijodtironin |
| T4 | tiroksin |
| $t_{1/2}$ | poluvrijeme |

UZV

ultrazvuk

1. Uvod i svrha rada

1.1. Jodna dijeta

Jodna dijeta je smanjen unos hrane bogate jodom, prvenstveno jodirane soli, mlijeka i mliječnih proizvoda, suhomesnatih proizvoda i morskih plodova (1).

Prema pravilniku Ministarstva poljoprivrede, ribarstva i ruralnog razvoja, u Republici Hrvatskoj se sol jodira s 15-23 mg joda/kg soli. Izuzetak čine soli čije jodiranje nije moguće ili je sol namijenjena posebnim nutritivnim ili vjerskim skupinama (npr. himalajska sol, košer sol, crna sol, cvijet soli, itd.) (2).

Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (eng. *World Health Organization*), preporučeni dnevni unos joda za adolescente starije od 12 godina i odrasle osobe je 150 µg, dok prosječan dnevni unos soli iznosi 10 g (3).

Osim hrane, izvor joda su i lijekovi poput amiodarona i levotiroksina te jodna kontrastna sredstva. Težinski udio joda u molekuli amiodarona iznosi 37%, pri čemu se dejodiranjem molekule lijeka kod doze od 200 mg dnevno oslobodi 7 mg joda (4). 200 µg levotiroksina sadrži oko 126 µg joda, odnosno oko 65% njegove molekularne mase (5). Intravensko jodno kontrastno sredstvo poput iohexola sadrži 46% joda (6).

Mokraćom se unutar 24-48 sati izluči 80-90% joda unesenog hranom (7).

Prema preporukama Svjetske zdravstvene organizacije, određivanje koncentracije joda u mokraći je dobar pokazatelj nedavnog unosa joda hranom. Potreban volumen mokraće za analizu je 0,5-1 ml, uzorci se u laboratoriju mogu čuvati mjesecima, bez potrebe za dodavanjem konzervansa. Zbog izbjegavanja neugodnog mirisa, uzorci se mogu čuvati u hladnjaku ili zamrzivaču i smiju se opetovano zamrzavati i odmrzavati (3).

Većina metoda za određivanje koncentracije joda u mokraći se temelji na Sandell-

Kolthoffljevoj reakciji u kojoj jod u obliku jodida djeluje kao katalizator u reakciji između spojeva cerija i arsena pri čemu dolazi do promjene njihove boje, od žute do bezbojne (3,8).

U tablici 1 su navedeni epidemiološki kriteriji Svjetske zdravstvene organizacije za utvrđivanje nutritivnog statusa joda na temelju određivanja koncentracije joda u mokraći (9).

Tablica 1. Epidemiološki kriteriji Svjetske zdravstvene organizacije za utvrđivanje nutritivnog statusa joda

| Jod u mokraći (µg/l) | Unos joda | Nutritivni status joda |
|----------------------|--------------------|---|
| < 20 | Nedostatan | Izrazita jodna deficijencija |
| 20-49 | Nedostatan | Umjerena jodna deficijencija |
| 50-99 | Nedostatan | Blaga jodna deficijencija |
| 100-199 | Primjeren | Adekvatan unos joda |
| 200-299 | Iznad preporučenog | Može predstavljati blagi rizik za posljedice povećanog unosa joda |
| > 300 | Prekomjeren | Rizik od neželjenih zdravstvenih posljedica (jodom inducirana hipertireoza, autoimuni poremećaji štitnjače) |

Nutritivni status joda je temeljen na medijanu koncentracije joda u mokraći kod školske djece starije od 6 godina.

Unos joda hranom kod stanovništva Republike Hrvatske je od 2002. godine adekvatan ili iznad preporučenog. U istraživanju u kojem su sudjelovala školska djeca starosti 7-10 godina iz svih četiriju velikih zemljopisnih regija Republike Hrvatske je ukupan medijan koncentracije joda u mokraći u razdoblju od 2002.-2009. godine iznosio 248 µg/l (10). Istraživanje objavljeno 2015. godine u kojem su sudjelovala školska djeca iz Zagreba i Jastrebarskog potvrđuje da je unos joda hranom u navedenim područjima i dalje adekvatan ili iznad preporučenog, s medijanom koncentracije joda u mokraći od 205 µg/l (11).

Jod koji se unosi hranom je stabilan izotop, I-127. Nestabilan (radioaktivan) izotop joda koji se koristi za radiojodnu terapiju je I-131. Teoretska osnova za preporuku provođenja jodne dijetete kod bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače je činjenica da smanjena koncentracija stabilnog joda u tijelu povećava ekspresiju gena za natrij/jodid simporter (NIS), glikoprotein koji aktivnim transportom prebacuje jod u obliku jodida iz krvi u stanice štitnjače.

Budući da diferencirani karcinomi štitnjače zadržavaju neke od osobina stanica zdravog tkiva štitnjače poput nakupljanja joda, smanjenje stabilnog joda u tijelu povećava ulazak radioaktivnog joda (I-131) u stanice ostatnog normalnog tkiva štitnjače i stanice diferenciranog karcinoma štitnjače (12). Stoga bi povećan ulazak I-131 u stanice diferenciranog karcinoma štitnjače mogao poboljšati oslikavanje tumorskog tkiva kod primjene I-131 u dijagnostičke svrhe, odnosno povećati učinak I-131 kod njegove terapijske primjene.

Većina smjernica koje se odnose na liječenje i praćenje bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače preporučuje jodnu dijetu prije primjene I-131 (13–18).

Hrvatsko društvo za štitnjaču preporučuje dnevni unos joda < 50 µg kroz 3 tjedna prije primjene I-131 u terapijske svrhe, osobito u osoba s velikim unosom joda hranom. Kod sumnje na kontaminaciju, tj. povećanu količinu joda u tijelu, se savjetuje određivanje koncentracije joda u mokraći (14). U smjernicama se ne navodi kako ostvariti plan dnevnog unosa joda < 50 µg.

Britansko društvo za štitnjaču (eng. *British Thyroid Association*) preporučuje jodnu dijetu u trajanju 1-2 tjedna prije ablacije ostatnog tkiva štitnjače ili terapije s I-131, uz napomenu da je stanovništvo u Britaniji relativno blago jodno deficitarno (15). Isto društvo preporučuje minimalan vremenski razmak od 8 tjedana od primjene intravenskog jodnog kontrastnog sredstva do primjene I-131, odnosno 12 mjeseci od završetka liječenja amiodaronom do ablacije ostatnog tkiva štitnjače ili liječenja s I-131. Potreba provjere provođenja dijete i način te provjere u smjernicama Društva nisu definirani.

Američko društvo za štitnjaču (ATA, eng. *American Thyroid Association*) navodi mogućnost, ali ne i preporuku, provođenja jodne dijete kroz 1-2 tjedna prije ablacije ostatnog tkiva štitnjače ili liječenja perzistentne bolesti s I-131 (16). Isto društvo navodi važnost anamnestičkog podatka o uzimanju lijekova bogatih jodom (npr. amiodarona) ili primjeni intravenskog jodnog kontrastnog sredstva i procjene optimalnog vremena za primjenu I-131 u dijagnostičke ili terapijske svrhe.

Spomenuto optimalno vrijeme za primjenu I-131 nije definirano, kao ni preporučen unos joda tijekom dijete ili način provjere provođenja jodne dijete.

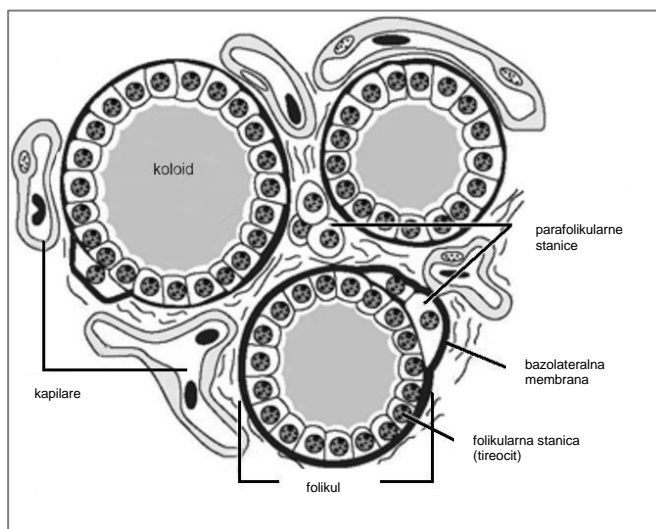
Europsko društvo za medicinsku onkologiju (ESMO, od eng. *European Society for Medical Oncology*) ne navodi jodnu dijetu u svojim smjernicama o diferenciranim karcinomima štitnjače (17).

1.2. Metabolizam joda u štitnjači i njegova regulacija

Jod je kemijski element koji se nalazi u tlu i vodi, u tijelo se unosi hranom, u probavnom sustavu se reducira u jodid i takav apsorbira u želucu i dvanaesniku (19). U tijelu zdrave odrasle osobe se nalazi oko 15-20 mg joda, od čega je 70-80% pohranjeno u štitnjači (20).

Klirens jodida iz krvi je prvenstveno putem štitnjače u kojoj se nakuplja i bubrega kojima se izlučuje. Uobičajeno poluvrijeme ($t_{1/2}$) jodida u plazmi je oko 10 sati, ali se ono smanjuje u stanjima prekomjernog rada štitnjače (20). U područjima s normalnim unosom joda, prosječan dnevni „obrtaj“ joda u odraslih osoba je 60-95 μg (19).

U kontekstu stvaranja hormona štitnjače, folikul je funkcionalna jedinica štitnjače koja se sastoji od epitelnih stanica zvanih tireociti i koloida (slika 1) (21). Tireociti aktivnim transportom nakupljaju jod, sintetiziraju tireoglobulin (Tg) i izlučuju hormone štitnjače. U koloidu se nalazi Tg, prekursor hormona štitnjače (22).



Slika 1. Shematski prikaz histološke građe štitnjače

Folikul čine tireociti i koloid. Parafolikularne ili C stanice stvaraju kalcitonin, hormon odgovoran za metabolizam kalcija, a nalaze se uz folikul unutar bazolateralne membrane ili između folikula.

Jod kao glavni sastavni element hormona štitnjače se aktivnim transportom u obliku jodida koncentrira u tireocitima. Glikoprotein zaslužan za aktivan transport jodida je natrij/jodid simporter (NIS) smješten na bazolateralnoj membrani tireocita (23). Stabilan jod ($I-127$) i radioaktivan jod ($I-131$) ulaze u stanice istim mehanizmom - natrij/jodid simporterom. Nakon ulaska u stanicu, jodid se prenosi do apikalne membrane tireocita i prebacuje u koloid pomoću nekoliko mehanizama, između ostalog transporterom zvanim pendrin (22). Na dodirnoj površini apikalne membrane i koloida jodid se oksidira u neutralan jod i veže za Tg, glikoprotein sastavljen od 70 molekula tirozina. Reakcija vezanja joda za tirozinske nastavke Tg-a se naziva organifikacija. Ovisno o broju atoma joda vezanih na tirozinske nastavke, jodiran Tg čine monojodtirozin (MID), dijodtirozin (DIT), trijodtironin (T3) i tiroksin (T4) (22). Većinu jodiranog Tg čine hormonski neaktivni oblici MID i DID, a tek manji dio hormoni štitnjače (T3 i T4). Jodirani Tg se pohranjuje u lumenu folikula u obliku koloida. Kod potrebe za hormonima štitnjače se koloid pinocitira, u lizosomima tireocita se Tg iz pinocitiranog koloida razgrađuje u T3 i T4 koji se potom otpuštaju u krv na bazolateralnoj membrani tireocita (22,24). Jod iz hormonski neaktivnih MID i DID nastalih razgradnjom Tg-a se ponovno iskorištava u reakciji organifikacije. Tireotropin (TSH, od eng. *thyroid stimulating hormone*) je hormon kojeg luči adenohipofiza, a koji regulira sve korake sinteze i metabolizma hormona štitnjače (23). TSH se veže na svoje receptore na bazolateralnoj membrani tireocita i povećava ulazak joda u stanice povećanjem ekspresije gena za NIS, povećanjem broja NIS-a na staničnoj membrani i regulacijom pravilnog smještaja NIS-a na bazolateralnoj membrani tireocita (25). Također, djelovanjem TSH se povećavaju razgradnja Tg-a i otpuštanje hormona štitnjače u krv.

Neovisno o TSH i suprotnog djelovanja od TSH, na ulazak joda u tireocite utječe i serumska koncentracija joda. U početku, povišena koncentracija joda u serumu dovodi do povišene koncentracije joda u tireocitima, pri čemu dolazi do inhibicije organifikacije i posljedično inhibicije sinteze hormona štitnjače. Naveden učinak je prolazan, traje 26-50 sati i naziva se akutni Wolff-Chaikoffljev efekt (26). U slučaju perzistiranja povišene serumske koncentracije joda, smanjenjem ekspresije NIS-a na tireocitima dolazi do prilagodbe na akutni Wolff-Chaikoffljev efekt. Posljedica smanjene ekspresije NIS-a je smanjen ulazak joda u tireocite, normalizacija koncentracije joda unutar tireocita i gotovo uredna sinteza hormona štitnjače (27).

U stanicama diferenciranih karcinoma štitnjače su promijenjena dva glavna koraka u metabolizmu joda - ulazak joda u stanice i organifikacija. Slaba ekspresija NIS-a na membrani tumorskih stanica može predstavljati ranu abnormalnost prilikom transformacije tireocita. Defekt organifikacije rezultira brzim izlaskom joda iz tumorskih stanica, kratkim efektivnim $t_{1/2}$ joda i smanjenom sintezom hormona štitnjače (25). Izostanak folikularne organizacije stanica karcinoma štitnjače također može pridonijeti smanjenoj ekspresiji NIS-a (28).

Istovjetno utjecaju TSH na ulazak stabilnog joda u štitnjaču, povišen serumski TSH pospješuje ulazak I-131 u stanice diferenciranog karcinoma štitnjače (29).

1.3. Dobro diferencirani karcinomi štitnjače

Čvorovi u štitnjači su česti, s prevalencijom u općoj populaciji od 19 - 35% prilikom ultrazvučnog pregleda štitnjače, odnosno 8-65% nakon obdukcijuskog nalaza (30). Njihovo kliničko značenje počiva na činjenici da je potrebno isključiti karcinom štitnjače. Ovisno o dobi, spolu, izloženosti vrata ionizirajućem zračenju i pozitivnoj obiteljskoj anamnezi za tumore štitnjače, karcinomi štitnjače se javljaju u 7-15% svih čvorova u štitnjači (16). Imajući na umu pojavnost svih malignih tumora u općoj populaciji, karcinomi štitnjače su rijetki i čine oko 1% tumora (31).

Među karcinomima štitnjače, njih 95% čine diferencirani karcinomi štitnjače (32). Diferencirani karcinomi štitnjače su tumori sličnih osobina kao i tireociti od kojih potječu - imaju sposobnost nakupljanja joda, sinteze tireoglobulina, sinteze hormona štitnjače i proliferacije pod utjecajem TSH (25,33).

Histološki podtipovi diferenciranih karcinoma štitnjače su papilarni i folikularni karcinom, pri čemu je papilarni tip karcinoma zastupljen u oko 85-90 % slučajeva (34,35). Premda podtipovi diferenciranih karcinoma štitnjače imaju različito biološko ponašanje - papilarni karcinom je često multicentričan i sklon limfogenom metastaziranju u limfne čvorove vrata, dok folikularni karcinom zbog hematogenog rasapa češće daje udaljene metastaze, oba podtipa imaju dobru prognozu, s 10-godišnjim preživljenjem od 85% (36).

Diferencirani karcinomi štitnjače su 2-4 puta češći u žena, njihova incidencija raste (prvenstveno zbog ranog otkrivanja malih, klinički beznačajnih tumora), ali smrtnost povezana s karcinomom je stabilno niska (37).

Najčešća klinička prezentacija diferenciranih karcinoma štitnjače je čvor u štitnjači, sa ili bez metastaza u limfne čvorove vrata. Do 15% bolesnika s

diferenciranim karcinomom štitnjače ima udaljene metastaze u trenutku dijagnoze, dok se kod 6-20% bolesnika metastaze javljaju tijekom praćenja (38).

Postoji nekoliko klasifikacija za procjenu stadija diferenciranih karcinoma štitnjače. Najčešće korištena je TNM klasifikacija temeljena na veličini tumora (T, od eng. *tumor*), zahvaćenosti regionalnih limfnih čvorova (N, od eng. *node*) i postojanja udaljenih metastaza (M, od eng. *metastasis*). U tablici 2 je navedeno 7. izdanje TNM klasifikacije za diferencirane karcinome štitnjače (16).

Tablica 2. Stadiji bolesti na temelju TNM klasifikacije diferenciranih karcinoma štitnjače, 7. izdanje. Preuzeto iz smjernica Američkog društva za štitnjaču (ATA) za čvorove u štitnjači i diferencirane karcinome štitnjače u odraslih, objavljenih 2016. godine

| Definicija | |
|------------|--|
| T0 | bez dokaza primarnog tumora |
| T1a | tumor ≤ 1 cm, bez širenja izvan štitnjače |
| T1b | tumor > 1 cm, ali ≤ 2 cm u najvećoj dimenziji, bez širenja izvan štitnjače |
| T2 | tumor > 2 cm, ali ≤ 4 cm u najvećoj dimenziji, bez širenja izvan štitnjače |
| T3 | tumor > 4 cm u najvećoj dimenziji, ograničen na štitnjaču ili tumor bilo koje veličine s minimalnim širenjem izvan štitnjače (npr. u sternotireoidni mišić ili meka tkiva uz štitnjaču) |
| T4a | tumor bilo koje veličine koji se širi izvan kapsule štitnjače i invadira potkožna meka tkiva, grkljan, dušnik, jednjak ili povratni grkljanski živac (lat. <i>nervus laryngeus recurrens</i>) |
| T4b | tumor bilo koje veličine koji invadira prevertebralnu fasciju ili okružuje karotidnu arteriju ili medijastinalne krvne žile |
| N0 | bez metastaza u limfnim čvorovima |

| | | | |
|---|--|-------------|----|
| N1a | metastaze u limfnim čvorovima vrata regije VI (pretrahealno, paratrahealno, prelaringealno) | | |
| N1b | metastaze u unilateralne, kontralateralne ili bilateralne limfne čvorove vrata regija I, II, III, IV ili V ili u retrofaringealne limfne čvorove ili u gornje medijastinalne limfne čvorove (regija VII) | | |
| M0 | bez udaljenih metastaza | | |
| M1 | udaljene metastaze | | |
| Bolesnici mlađi od 45 godina u vrijeme dijagnoze | | | |
| Stadij I | bilo koji T | bilo koji N | M0 |
| Stadij II | bilo koji T | bilo koji N | M1 |
| Bolesnici stariji od 45 godina u vrijeme dijagnoze | | | |
| Stadij I | T1a | N0 | M0 |
| | T1b | N0 | M0 |
| Stadij II | T2 | N0 | M0 |
| Stadij III | T1a | N1a | M0 |
| | T1b | N1a | M0 |
| | T2 | N1a | M0 |
| | T3 | N0 | M0 |
| | T3 | N1a | M0 |
| Stadij IVa | T1a | N1b | M0 |
| | T1b | N1b | M0 |
| | T2 | N1b | M0 |
| | T3 | N1b | M0 |
| | T4a | N0 | M0 |
| | T4a | N1a | M0 |
| | T4a | N1b | M0 |

| | | | |
|-------------------|-------------|-------------|----|
| Stadij IVb | T4b | bilo koji N | M0 |
| Stadij IVc | bilo koji T | bilo koji N | M1 |

Novije, 8. izdanje TNM klasifikacije se primjenjuje u kliničkoj praksi kod bolesnika s diferenciranim karcinomima štitnjače od siječnja 2018. godine, ali još nije navedeno ni u jednim trenutno važećim nacionalnim smjernicama ili smjernicama vodećih društava za štitnjaču.

Većina preinaka u 8. izdanju se odnosi na svrstavanje bolesnika u niži stadij bolesti zbog pomicanja dobne granice s 45 na 55 godina, izostavljanjem metastaza u regionalne limfne čvorove vrata kao faktora koji utječe na preživljenje i uklanjanjem mikroskopskog ekstratireoidnog širenja karcinoma iz definicije T3 bolesti (39).

Nadalje, u 8. izdanju TNM klasifikacije se ponovno naglašava prognostički nepovoljno opsežno ekstratireoidno širenje karcinoma.

Na temelju 8. izdanja TNM klasifikacije, svi bolesnici mlađi od 55 godina i bez udaljenih metastaza svrstani su u stadij I bolesti, s očekivanim 10-godišnjim preživljenjem od 98%.

U tablici 3 prikazana je usporedba 7. i 8. izdanja TNM klasifikacije za diferencirane karcinome štitnjače (39).

Tablica 3. Usporedba 7. i 8. izdanja TNM klasifikacije za diferencirane karcinome štitnjače

| | Stadij | 7. izdanje - opis | 7. izdanje - očekivano 10-godišnje preživljenje | 8. izdanje - opis | 8. izdanje - očekivano 10- godišnje preživljenje |
|------------------------------|-----------|--|--|--|---|
| Mlađi bolesnici | I | < 45 godina Svi bolesnici bez udaljenih metastaza neovisno o veličini tumora, statusu limfnih čvorova ili ekstratireoidnom širenju karcinoma | 97 - 100 % | < 55 godina Svi bolesnici bez udaljenih metastaza neovisno o veličini tumora, statusu limfnih čvorova ili ekstratireoidnom širenju karcinoma | 98 - 100 % |
| | II | < 45 godina Udaljene metastaze | 95 - 99% | < 55 godina Udaljene metastaze | 85 – 95 % |
| Stariji bolesnici | I | ≥ 45 godina Tumor ≤ 2 cm Tumor ograničen na štitnjaču | 97 - 100 % | ≥ 55 godina Tumor ≤ 4 cm Tumor ograničen na štitnjaču | 98 – 100 % |
| | II | ≥ 45 godina Tumor 2-4 cm | 97 - 100 % | ≥ 55 godina Tumor > 4 cm | 85 - 95 % |

| | | | | | |
|--|------------|--|-----------|---|-----------|
| | | Tumor ograničen na štitnjaču | | Ili tumor bilo koje veličine s metastazama u limfnim čvorovima vrata Ili širenje tumora u poprečno prugaste mišiće | |
| | III | ≥ 45 godina Tumor > 4 cm Ili minimalno ekstratireoidno širenje tumora Ili metastaze u paratrahealne limfne čvorove na vratu | 88 – 95 % | ≥ 55 godina Tumor bilo koje veličine s opsežnim ekstratireoidnim širenjem u potkožno tkivo, grkljan, dušnik, jednjak ili grkljanski povratni živac | 60 – 70 % |
| | IV | ≥ 45 godina Opsežno ekstratireoidno širenje tumora Ili metastaze u limfne čvorove lateralnih dijelova vrata | 50 – 75 % | ≥ 55 godina Tumor bilo koje veličine, neovisno o statusu limfnih čvorova, s opsežnim širenjem u prevertebralnu | < 50 % |

| | | | | | |
|--|--|------------------------|--|---------------------------------------|--|
| | | Ili udaljene metastaze | | fasciju, okružujući velike krvne žile | |
| | | | | Ili udaljene metastaze | |

TNM klasifikacijom i određivanjem stadija bolesti se predviđa preživljenje bolesnika povezano s diferenciranim karcinomom štitnjače, ali ne i rizik za povrat bolesti (17). Stoga su Američko društvo za štitnjaču i Europsko društvo za štitnjaču (ETA, od eng. *European Thyroid Association*) osmislili 3 kategorije rizika za povrat bolesti na temelju podataka o tumoru (histološki tip i TNM klasifikacija) i kliničkih informacija, uključujući nalaz scintigrafije s I-131 i vrijednosti serumskog Tg-a (16,40). Kategorije rizika za recidiv karcinoma prema Izvješću europskog konsenzusa (eng. *European Consensus Report*) su prikazane u tablici 4 (40), a Američkog društva za štitnjaču u tablici 5 (16).

Tablica 4. Podjela u skupine rizika za recidiv diferenciranih karcinoma štitnjače prema Izvješću europskog konsenzusa (eng. *European Consensus Report*)

| | |
|-------------------------|---|
| Vrlo nizak rizik | <ul style="list-style-type: none"> • Intratireoidan tumor ($T1 \leq 1$ cm) • Nije agresivan histološki tip tumora • Nema lokalnih ili udaljenih metastaza • Opseg operacije: totalna tireoidektomija |
| Nizak rizik | <ul style="list-style-type: none"> • Intratireoidan tumor ($T1 > 1$ cm i T2) • Agresivan histološki tip tumora • Nema lokalnih ili udaljenih metastaza |

| | |
|--------------------|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Opseg operacije: nije totalna tireoidektomija |
| Visok rizik | <ul style="list-style-type: none"> • Intratireoidan tumor (T3) • Mikro- i makroskopska invazija (T3 – T4) • Lokoregionalne metastaze • Udaljene metastaze • Nepotpuna resekcija tumora |

Tablica 5. Podjela na skupine rizika za recidiv diferenciranog karcinoma štitnjače prema Američkom društvu za štitnjaču (ATA)

| | |
|--------------------|--|
| Nizak rizik | <ul style="list-style-type: none"> • Papilarni karcinom štitnjače (sa svim navedenim karakteristikama) <ul style="list-style-type: none"> ➤ Bez lokalnih ili udaljenih metastaza ➤ Makroskopski je tumor u cijelosti resecirano ➤ Bez tumorske invazije lokoregionalnih tkiva ili struktura ➤ Nije agresivan histološki tip ➤ Ako je primijenjena radiojodna terapija, nema nakupljanja I-131 izvan ležišta štitnjače na prvom postterapijskom scintigramu ➤ Nema vaskularne invazije ➤ Klinički N0 ili ≤ 5 limfnih čvorova s metastazama < 0,2 cm u najvećoj dimenziji • Intratireoidna, inkapsulirana folikularna varijanta papilarnog karcinoma • Intratireoidan, dobro diferenciran folikularni karcinom štitnjače s kapsularnom invazijom, bez ili sa minimalnom (< 4 žarišta) vaskularnom invazijom • Intratireoidan, papilarni mikrokarcinom, unifokalan ili multifokalan |
| | |

| | |
|---|--|
| <p>Srednji rizik (bilo koja od navedenih karakteristika)</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Mikroskopska invazija tumora u okolna meka tkiva štitnjače • Nakupljanje I-131 u metastazama na vratu na prvom postterapijskom scintigramu • Agresivan histološki tip tumora • Papilarni karcinom štitnjače s vaskularnom invazijom • Klinički N1 ili > 5 N1 (svi zahvaćeni limfni čvorovi najveće dimenzije do 3 cm) • Multifokalan papilarni mikrokarcinom |
| <p>Visok rizik (bilo koja od navedenih karakteristika)</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Makroskopska tumorska invazija okolnih mekih tkiva štitnjače • Nepotpuna resekcija tumora • Udaljene metastaze • Postoperativan serumski Tg koji govori u prilog metastaza • N1 sa zahvaćenim limfnim čvorovima najveće dimenzije > 3 cm • Folikularni karcinom štitnjače s opsežnom vaskularnom invazijom (> 4 žarišta) |

Na temelju skupina rizika za recidiv karcinoma štitnjače definiranih od strane Američkog društva za štitnjaču, bolesnici u skupini niskog rizika imaju $\leq 5\%$ rizik za recidiv, oni u skupini srednjeg rizika 5-20%, a bolesnici u skupini visokog rizika > 20% rizika za recidiv karcinoma štitnjače (32).

1.3.1. Liječenje bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače

Liječenje diferenciranih karcinoma štitnjače počinje operacijom štitnjače, najčešće totalnom tireoidektomijom i, ovisno o indikaciji, disekcijom limfnih čvorova vrata. Budući da gotovo 50% bolesnika s papilarnim karcinomom u trenutku dijagnoze ima metastaze u paratrahealnim limfnim čvorovima vrata, prije operacije štitnjače je svakako potrebno učiniti ultrazvučni (UZV) pregled limfnih čvorova vrata, uz citološku punkciju sumnjivih čvorova i određivanje Tg u punktatu (41).

Ovisno o skupini rizika za recidiv karcinoma štitnjače, nakon operacije se donosi odluka o potrebi terapije s I-131 (zване radiojodna ablacija) i nadomjesno-supresivnog liječenja sa sintetskim oblikom hormona štitnjače (41).

Teoretska osnova za primjenu radiojodne ablacije je višestruka – uništavanje eventualnog ostatnog tkiva štitnjače, adjuvantno liječenje okultnih tumorskih žarišta i prevencija povrata bolesti (42,43). Radiojodna ablacija je oblik radioterapije kod koje I-131 uzrokuje smrt stanica emitiranjem ionizirajućih β zraka, u tkivu dosega 1-2 mm (38).

Načelno, bolesnici u skupini niskog rizika (podjela po ATA) odnosno vrlo niskog rizika (podjela skupina rizika po ETA) ne trebaju primiti radiojodnu ablaciju (16,41,44).

Bolesnici s udaljenim metastazama i opsežnim širenjem karcinoma izvan štitnjače (skupina visokog rizika) trebaju primiti radiojodnu ablaciju. Kod onih koji ne pripadaju u gore navedene skupine su podaci o koristi radiojodne ablacije proturječni i nema konsenzusa pa je njena primjena individualizirana, ovisna o institucionalnim ili nacionalnim smjernicama, iskustvu kliničara i sklonosti bolesnika tom obliku liječenja. U tablici 6 su navedene indikacije za radiojodnu ablaciju (40).

Tablica 6. Indikacije za radiojodnu ablaciju nakon operacije štitnjače po preporukama Europskog društva za medicinsku onkologiju

| Nema indikacije za radiojodnu ablaciju | Indikacija za radiojodnu ablaciju | Vjerojatna indikacija za radiojodnu ablaciju |
|---|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Totalna tireoidektomija • Povoljan histološki tip karcinoma • Unifokalan tumor ≤ 1 cm, N0, M0 • Bez ekstratireoidnog širenja karcinoma | <ul style="list-style-type: none"> • Udaljene metastaze • ili nepotpuna resekcija tumora • ili potpuna resekcija tumora, ali visok rizik od recidiva / smrtnosti povezane s karcinomom: ekstratireoidno širenje tumora (T3 ili T4), zahvaćenost limfnih čvorova | <ul style="list-style-type: none"> • Subtotalna tireoidektomija • ili nije učinjena disekcija limfnih čvorova vrata • ili dob < 18 godina • ili T1 > 1 cm, T2, N0, M0 • ili nepovoljne histološke karakteristike karcinoma (papilarni tip: karcinom visokih stanica, difuzno sklerozirajući, karcinom kolumnarnih stanica. Folikularni tip: široko invazivan, slabo diferenciran) |

Dodatan argument za totalnu tireoidektomiju i radiojodnu ablaciju je povećana osjetljivost i specifičnost serumskog Tg i scintigrama cijelog tijela s I-131 u praćenju bolesnika (43,45).

Budući da su hormoni štitnjače nužni za metabolizam, rast i razvoj, nakon operacije štitnjače, svi bolesnici doživotno trebaju uzimati sintetski oblik T4, odnosno levotiroksin (46). Doza levotiroksina može biti nadomjesna, s ciljnom vrijednosti TSH u donjoj polovini normalnog raspona (0,5-2 mU/l) ili nadomjesno-supresivna, s

ciljnom vrijednosti TSH $\leq 0,1$ mU/l (17). Razlog nadomjesno-supresivnog liječenja i posljedičnog sniženog TSH je kontrola rasta stanica diferenciranih karcinoma štitnjače (32). Nadomjesno - supresivno liječenje levotiroksinom se preporučuje kod bolesnika s perzistentnim ili metastatskim karcinomom štitnjače (47).

Kod ostalih bolesnika se, bez obzira na njihov inicijalan rizik za povrat bolesti, preporučuje samo nadomjesno liječenje levotiroksinom (41).

Zbog izvrsne prognoze bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače, opseg i intenzitet potrebnog liječenja u tih bolesnika je kontroverzan (33).

Prijepor postoji na svakom koraku u liječenju - od opsega operacije štitnjače i potrebe za radiojodnom ablacijom, do trajanja nadomjesno - supresivnog liječenja levotiroksinom i ciljnih vrijednosti TSH (16,44,48–51).

Klinički izazov je naći ravnotežu i poštediti niskorizične bolesnike nepotrebnog liječenja ne ugrožavajući pritom njihovu prognozu, odnosno prepoznati one s povećanim rizikom za lokalno uznapredovalu ili metastatsku bolest i omogućiti im agresivnije liječenje i praćenje.

1.3.2. Praćenje bolesnika s dobro diferenciranim karcinomom

štitnjače

Dobro diferencirani karcinomi štitnjače zadržavaju neke od bioloških osobina normalnih stanica štitnjače, poput nakupljanja joda i sinteze Tg, osobina koje kasnije koristimo za liječenje i praćenje bolesnika s karcinomom štitnjače (52).

1.3.2.1. Stimulacija s TSH

Diferencirani karcinomi štitnjače imaju smanjenu ekspresiju NIS-a, i posljedično tome, smanjen ulazak joda u stanice. Da bi se povećala ekspresija NIS-a, prije primjene I-131 je potrebna stimulacija s povišenim serumskim TSH (53).

Osim što pospješuje ulazak I-131 u tumorske stanice, povišen TSH povećava i sintezu Tg-a u stanicama diferenciranog karcinoma štitnjače (29).

Stimulacija s TSH se koristi prije svake primjene I-131 i u određenoj skupini bolesnika kod određivanja serumskog Tg.

Povišen TSH s ciljnom vrijednosti TSH > 30 mU/l se može se postići na dva načina – izostavljanjem liječenja levotiroksinom ili primjenom rekombinantnog humanog TSH (rh-TSH) (29,54). Spomenuta ciljna vrijednost TSH proizlazi iz istraživanja iz kasnih 1970-ih godina u kojem je primijećeno da bolesnici s TSH < 30 mU/l imaju manji uspjeh radiojodne ablacije (42). Od tada se ciljna vrijednost TSH > 30 mU/l citira u literaturi i većini kliničkih smjernica vezanih za liječenje i praćenje bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače.

Izostavljanjem levotiroksina se postižu povišena vrijednost TSH i hipotireoza s nizom simptoma poput umora, smetnji koncentracije i spavanja, netolerancije hladnoće, promuklosti, konstipacije i natečenosti lica i šaka (29,43).

Alternativa hipotireozi je intramuskularna primjena rh-TSH u dozi od 0,9 mg kroz 2 uzastopna dana (33). Bolesnici koji primaju rh-TSH ne prekidaju liječenje s levotiroksinom (25). U tablici 7 je prikazan redoslijed primjene rh-TSH, primjene I-131 u dijagnostičke svrhe i određivanja serumskog Tg .

Tablica 7. Shema primjene rh-TSH, dijagnostičke primjene I-131 i određivanja serumskog Tg-a u vremenskom razdoblju od 5 uzastopnih dana

| 1. dan | 2.dan | 3. dan | 4. dan | 5. dan |
|----------------|----------------|-----------------|--------|---|
| •0,9 mg rh-TSH | •0,9 mg rh-TSH | •primjena I-131 | | •određivanje Tg-a •scintigrafija s I-131 |

1.3.2.2. Tireoglobulin i protutijela na tireoglobulin

Tireoglobulin (Tg) je protein kojeg sintetiziraju samo tireociti i stanice diferenciranog karcinoma štitnjače koje potječu od tireocita. Nakon operacije štitnjače i radiojodne ablacije, jedine stanice koje luče Tg su stanice diferenciranog karcinoma štitnjače, stoga se serumski Tg u praćenju bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače koristi kao tumorski marker (55).

Povišene vrijednosti Tg-a govore u prilog biokemijski nepotpunog odgovora na liječenje odnosno perzistentnog karcinoma štitnjače (56).

Serumski Tg određen uz uredne ili snižene vrijednosti TSH i liječenje levotiroksinom se naziva bazalni Tg, dok se Tg određen uz povišen TSH (> 30 mU/l) naziva stimulirani Tg. Stimulacija s TSH se može postići izostavljanjem liječenja levotiroksinom ili primjenom rh-TSH.

Ako je kod evaluacije odgovora na inicijalno liječenje stimulirani Tg bio nemjerljivo nizak, u daljnjim kontrolama se može određivati bazalni Tg (57). Nemjerljivo niska vrijednost stimuliranog Tg (< 1 ng/ml) ima negativnu prediktivnu vrijednost za povrat bolesti od 99,5 % (58).

Zbog stimulacije sinteze Tg-a u tumorskim stanicama, vrijednost serumskog Tg-a određenog uz TSH > 30 mU/l se najčešće povisi u većine bolesnika s perzistentnom bolesti (25) pa se kod tih bolesnika u praćenju određuje stimulirani Tg.

Protutijela na tireoglobulin (TgAt) su prisutna u 25% bolesnika i mogu utjecati na izmjerene vrijednosti Tg-a (59). Povišena vrijednost serumskog TgAt-a može uzrokovati lažne, najčešće lažno niske rezultate serumskog Tg-a pa se kod svih bolesnika uz Tg određuju i TgAt (59).

1.3.2.3. Scintigrafija s I-131

Scintigrafija je nuklearno medicinska metoda kojom se snima raspodjela radiofarmaka u tijelu, u ovom slučaju raspodjela I-131.

Kod primjene I-131 u dijagnostičke svrhe, bolesnici piju 2-10 mCi (74-370 MBq) I-131 u obliku nekoliko gutljaja bezbojne prozirne tekućine neutralnog mirisa i okusa.

Snimanje scintigrama cijelog tijela traje oko 30 minuta, a izvodi se pomoću gama kamere 2-5 dana nakon primjene I-131. Kod bolesnika koji se zbog diferenciranog karcinoma štitnjače liječe i prate u Zavodu za nuklearnu medicinu KBC Zagreb, primijenjena aktivnost I-131 u dijagnostičke svrhe iznosi 5 mCi (185 MBq), a snimanje scintigrama cijelog tijela izvodi se 2 dana nakon primjene I-131.

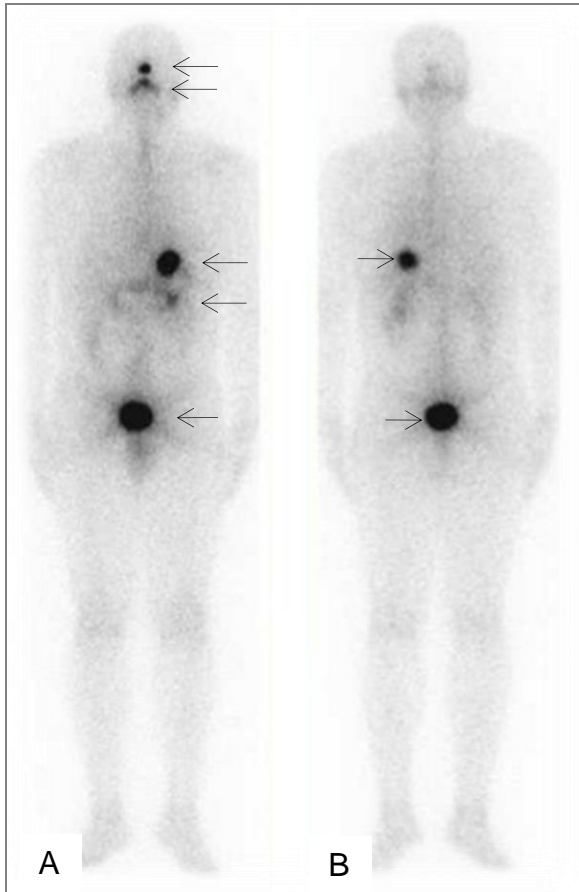
U tablici 8 prikazane su fizikalne osobine I-131 i način izvođenja scintigrafije s I-131.

Tablica 8. Fizikalne osobine I-131 i način izvođenja scintigrafije s I-131

| | |
|---|---|
| Fizikalno $t_{1/2}$ I-131 | 8.04 dana |
| Vrsta zračenja i energija zračenja I-131 | |
| beta (β) | 606 keV |
| gama (γ) | 364 keV |
| Doseg β zraka u tkivu | 1-2 mm |
| Primijenjena aktivnost za dijagnostičku scintigrafiju cijelog tijela s I-131 | 2-10 mCi (74-370 MBq) U Zavodu za nuklearnu medicinu KBC Zagreb se primjenjuje 5 mCi (185 MBq) |
| Način primjene I-131 | Peroralno |
| Snimanje dijagnostičkog scintigrama cijelog tijela s I-131 | 2-5 dana nakon primjene I-131 |

| | |
|--|---|
| | U Zavodu za nuklearnu medicinu KBC Zagreb se snima 2 dana nakon primjene I-131 |
|--|---|

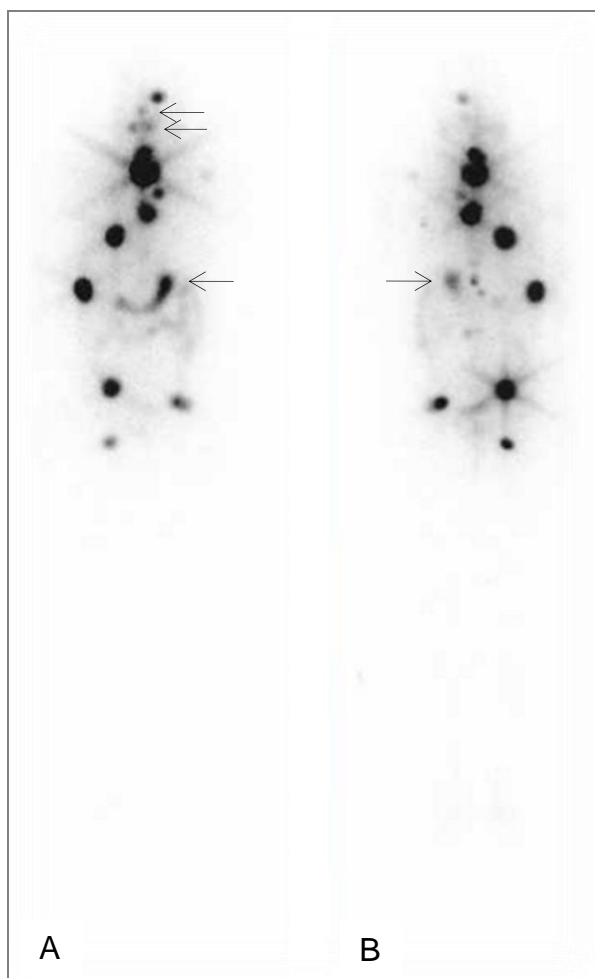
Fiziološki se I-131 nakuplja u stanicama koje imaju NIS, a to su tireociti, duktalne stanice žlijezda slinovnica, žljezdane stanice suzne žlijezde i dojki, stanice sluznice želuca i tankog crijeva te stanice koroidnog pleksusa (53,60). Prikaz nakupljanja I-131 u nosu je zbog drenaže suza u kojima se nalazi I-131, u ustima i jednaku zbog sline u kojoj se nalazi I-131, u jetri zbog fagocitoze jodoproteina, a u mokraćnom mjehuru zbog fiziološkog izlučivanja I-131 mokraćnim sustavom (25) (slika 2).



Slika 2. Planarni scintigrami cijelog tijela učinjeni s I-131. Fiziološko nakupljanje I-131

A. Planarni scintigram cijelog tijela, anteriorna projekcija. B. Planarni scintigram cijelog tijela, posteriorna projekcija. Fiziološko nakupljanje I-131 u nosnoj i usnoj šupljini, želucu, crijevima i mokraćnom mjehuru (strelice).

Nakupljanje I-131 na mjestima koja ne odgovaraju njegovoj fiziološkoj raspodjeli govori u prilog postojanja stanica diferenciranog karcinoma štitnjače sposobnih za nakupljanje I-131 (slika 3).



Slika 3. Planarni scintigrami cijelog tijela učinjeni s I-131. Prikaz fiziološkog nakupljanja I-131 i nakupljanja I-131 u stanicama diferenciranog karcinoma štitnjače
A. Planarni scintigram cijelog tijela, anteriorna projekcija. B. Planarni scintigram cijelog tijela, posteriorna projekcija. Fiziološko nakupljanje I-131 u nosnoj i usnoj šupljini te u želucu je označeno strelicama. Ostala područja nakupljanja I-131 odgovaraju nakupljanju I-131 u tkivu metastaza diferenciranog karcinoma štitnjače.

Ulazak I-131 u stanice ostatnog tkiva štitnjače ili stanice diferenciranog karcinoma štitnjače i izgled scintigrama ovise o nekoliko čimbenika, između ostalog stimulaciji s TSH, odgovarajućoj ekspresiji NIS-a na stanicama karcinoma, dostatnoj aktivnosti I-131, snimanjem scintigrama 2-5 dana nakon primjene I-131 i količini stabilnog joda u tijelu.

Priprema za scintigrafiju cijelog tijela s I-131 svakako zahtijeva stimulaciju s TSH (TSH > 30 mU/l), a po većini smjernica i jodnu dijetu (14–16,29,40,41,43,61,62).

Farmakološki gledano, stabilan jod je kompetitivan inhibitor I-131 pa je osim smanjenog unosa hrane bogate jodom, potrebno izbjegavati i jodna kontrastna sredstva i lijekove/pripravke bogate jodom (npr. amiodaron, multimineralni pripravci s jodom) barem 3 mjeseca prije primjene I-131 i snimanja scintigrama (42,43).

1.3.2.4. Ostale metode praćenja

U rutinskom praćenju bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače se osim određivanja Tg i scintigrafije s I-131 izvode biokemijska analiza krvi i mokraće, UZV pregled vrata i rendgenogram srca i pluća. Ovisno o simptomima i nalazima prethodno spomenutih pretraga, dijagnostička obrada može obuhvaćati i citološku punkciju lezija sa ili bez određivanja Tg u punktatu, scintigrafiju kosti, CT pregled (najčešće vrata i prsišta) uz primjenu intravenskog kontrastnog sredstva i F-18 FDG PET/CT (62). Mogu se koristiti neke ili sve od navedenih pretraga, ovisno o stadiju bolesti, riziku za povrat bolesti i rezultatima drugih, prethodno učinjenih pregleda. UZV pregledom vrata se dobiva uvid u status regionalnih limfnih čvorova vrata i ležišta štitnjače.

CT pregled je tomografski prikaz gustoće tkiva kojim se dobivaju podaci o veličini i izgledu lezije te njenim anatomskim odnosima s okolnim strukturama (62).

F-18 FDG PET/CT je metoda hibridnog oslikavanja kojom se dobivaju podaci o metabolizmu te izgledu i veličini lezije. PET je tomografski (trodimenzionalni) prikaz raspodjele F-18 FDG i daje podatke o metabolizmu, dok se CT-om dobiva informacija o veličini i izgledu lezije te njenim anatomskim odnosima s okolnim strukturama.

F-18 FDG je radiofarmak fluorodeoksiglukoza (FDG) obilježena s F-18, analog glukoze koji ulazi u stanice koje imaju pojačanu utilizaciju glukoze, u pravilu je to većina tumorskih stanica. F-18 FDG se fiziološki nakuplja u mozgu (intenzivno), srcu (promjenjivim intenzitetom), crijevima (promjenjivim intenzitetom i lokalizacijom), a izlučuje se mokraćnim sustavom (62).

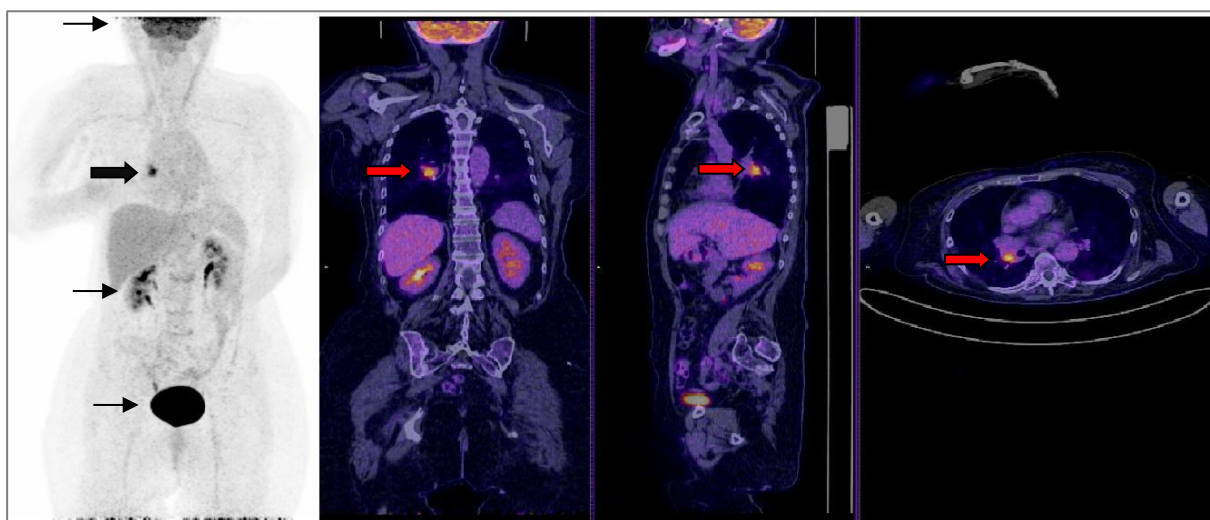
Kod bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače, F-18 FDG PET/CT se koristi kod stimuliranog Tg > 10 ng/ml i negativnog scintigrama cijelog tijela s I-131 (63).

Osim dijagnostičke vrijednosti analize metabolizma i anatomskih odnosa tumorskog

tkiva, F-18 FDG PET/CT ima i prognostičko značenje. Naime, F-18 FDG PET/CT je osjetljiviji za otkrivanje lezija kod agresivnijih oblika diferenciranih karcinoma štitnjače koji imaju lošiju prognozu (63).

PET/CT s F-18 FDG-om se može izvoditi tijekom liječenja s levotiroksinom uz uredan ili snižen TSH, ali je pretraga osjetljivija ako je TSH povišen, odnosno > 30 mU/l (25).

Na slici 4 je prikazan F-18 FDG PET/CT s metastazom u limfnom čvoru u hilusu desnog pluća.



Slika 4. F-18 FDG PET/CT. Fiziološko nakupljanje F-18 FDG-a i metastaza u limfnom čvoru u hilusu desnog pluća

Fiziološko nakupljanje F-18 FDG-a u prikazanom dijelu mozga i mokraćnom sustavu (tanke strelice).

Metastaza u limfnom čvoru u hilusu desnog pluća (crna debela strelica i crvena strelica).

Prema preporukama Europskog društva za štitnjaču, evaluacija bolesti 6-12 mjeseci nakon inicijalnog liječenja je najvažnija jer se njome dobiva uvid u odgovor na liječenje i nanovo procjenjuje rizik za povrat bolesti. Budući da je 60 - 75 % recidiva karcinoma štitnjače lokalizirano u limfnim čvorovima vrata, a 20 % njih u

ležištu štitnjače, bolesnicima se na prvoj kontroli nakon inicijalnog liječenja radi UZV pregled vrata uz određivanje stimuliranog serumskog Tg (64).

Kod bolesnika koji nisu primili radiojodnu ablaciju (prvenstveno skupina vrlo niskog rizika za povrat bolesti po ETA), evaluacija bolesti može biti bez stimulacije s TSH.

Kod bolesnika koji nisu primili radiojodnu ablaciju nakon operacije štitnjače, jedna vrijednost serumskog Tg ima ograničenu kliničku korist, ali praćenjem dinamike Tg-a i njegovim porastom se može postaviti sumnja na povrat bolesti (62).

Kao što kliničke i patološke osobine diferenciranih karcinoma štitnjače nakon operacije definiraju liječenje, odgovor bolesnika na liječenje određuje plan njihovog praćenja. Kao i kod liječenja, i kod praćenja bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače je cilj naći ravnotežu – potrebno je naći i odgovarajuće liječiti one s perzistentnom bolesti ili povratom bolesti, dok se bolesnike s dobrim odgovorom na liječenje može pratiti manje intenzivno.

Već je spomenuto da se nakon operacije štitnjače na temelju procjene rizika za povrat bolesti odlučuje je li potrebna radiojodna ablacija i nadomjesno-supresivno liječenje s levotiroksinom. Inicijalno procijenjen rizik za povrat bolesti se može promijeniti ovisno o odgovoru na liječenje (tablica 9) (32).

Tablica 9. Rizik za povrat diferenciranog karcinoma štitnjače ovisno o odgovoru na liječenje

| Tg (ng/ml) | Slikovne dijagnostičke metode | Odgovor na liječenje | Rizik za povrat bolesti |
|--|--|---------------------------------|------------------------------------|
| Bazalni Tg < 0,2 ili stimuliran Tg < 1 | negativan nalaz | dobar | 1 - 4 % |
| Bazalni Tg 0,2 - 1 ili stimuliran Tg 1 – 10 | negativan nalaz | neodređen | 15 - 20 % |
| bazalni Tg > 1 ili stimuliran Tg > 10 | negativan nalaz | biokemijski nepotpun odgovor | 20% |

Slikovne dijagnostičke metode se odnose na UZV pregled vrata, scintigrafiju cijelog tijela s I-131, CT pregled i F-18 FDG PET/CT.

1.3.4. Biokemijski rezidualan tumor ili recidiv

Biokemijski nepotpun odgovor na liječenje je vidljiv u 15 -20 % svih bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače nakon učinjene totalne tireoidektomije i ablacije s I-131, a definiran je s Tg > 1 ng/ml bez stimulacije ili Tg > 10 ng/ml kod stimulacije s TSH (16).

Uzimajući u obzir podjelu bolesnika u tri skupine na temelju procjene rizika za recidiv karcinoma štitnjače Američkog društva za štitnjaču, biokemijski nepotpun odgovor na liječenje se uočava kod 11 - 19 % bolesnika niskog rizika, 21 - 22 % bolesnika srednjeg rizika i 16 - 18 % bolesnika visokog rizika (16). Većina bolesnika s biokemijski nepotpunim odgovorom na liječenje tijekom praćenja postigne remisiju, često bez dodatnog kirurškog liječenja ili primjene radiojodne terapije. Kod 56 - 68 % bolesnika je na koncu bolest klasificirana kao remisija, 19 – 27 % bolesnika tijekom praćenja ima perzistentno povišene vrijednosti Tg, ali bez morfološkog korelata, dok 8 -17 % bolesnika razvija i morfološki definiranu bolest tijekom praćenja kroz 5-10 godina (65).

1.4. Pregled dosadašnjih istraživanja o učinkovitosti jodne dijete

Poznato je i dokazano da smanjen unos joda hranom smanjuje koncentraciju joda u mokraći (66–70). Međutim, učinak jodne dijete na učinkovitost liječenja s I-131 ili oslikavanje nakupljanja I-131 u stanicama diferenciranih karcinoma štitnjače je i dalje kontradiktoran.

Sawka i suradnici su u svom preglednom članku objavljenom 2010. godine analizirali 8 istraživanja u koja su bili uključeni bolesnici s diferenciranim karcinomom štitnjače i prethodno učinjenom totalnom tireoidektomijom, koji su provodili jodnu dijetu 5 dana do 4 tjedna prije primjene I-131 u dijagnostičke ili terapijske svrhe (66). Zaključak preglednog članka je da smanjen unos joda hranom smanjuje koncentraciju joda u mokraći. I dalje je nejasno je li izlučivanje joda mokraćom nakon jodne dijete različito u hipotireozu i kod primjene rh-TSH. Nije ni dokazano ni opovrgnuto da jodna dijeta povećava djelotvornost radiojodne ablacije ostatnog tkiva štitnjače ili radiojodne terapije kod udaljenih metastaza diferenciranih karcinoma štitnjače (66).

Tala Jury i suradnici su u svoje istraživanje uključili bolesnike s diferenciranim karcinomom štitnjače kojima je preporučeno da 4 tjedna prije primjene I-131 ne uzimaju lijekove ili nadomjesne preparate koji sadrže jod (68). Bolesnici su stimulaciju TSH postigli ili izostavljanjem levotiroksina ili primjenom rh-TSH. U navedenom istraživanju su primijenjene različite aktivnosti I-131 za ablaciju ostatnog tkiva štitnjače. Rezultati su pokazali da nema razlike u uspješnosti radiojodne ablacije kod bolesnika koji su smanjili unos joda i imali smanjenu koncentraciju joda u mokraći od onih koji se nisu pridržavali nikakvih dijetetskih uputa.

Lee i suradnici su ispitivali učinkovitost jodne dijete u trajanju 1 tjedan i 2 tjedna i njen utjecaj na uspješnost radiojodne ablacije ostatnog tkiva štitnjače (71).

Zaključili su da nema bitne razlike u medijanu koncentracije joda u mokraći kod jodne dijete u trajanju 1 tjedan i 2 tjedna. Bez obzira na trajanje jodne dijete, smanjenje joda u mokraći nije utjecalo na uspješnost radiojodne ablacije ostatnog tkiva štitnjače.

Do sada nije učinjeno istraživanje utjecaja jodne dijete kod bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače koji su nakon totalne tireoidektomije i radiojodne ablacije imali biokemijski neodređen (stimuliran Tg 1-10 ng/ml) ili nepotpun odgovor na liječenje (stimuliran Tg > 10 ng/ml).

1.5. Svrha rada

Tijekom posljednjih 15 godina se počeo mijenjati pristup liječenju i praćenju bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače, s naglaskom na individualiziranom pristupu osnovanom na riziku za povrat bolesti.

Bolesnici s povišenim Tg i negativnim scintigramom s I-131 mogu predstavljati dijagnostički i terapijski izazov. Premda većina tih bolesnika tijekom praćenja spontano normalizira vrijednost Tg-a, trenutni stav liječnika Kliničkog zavoda za nuklearnu medicinu KBC Zagreb je da se svi bolesnici sa stimuliranim serumskim Tg > 2 ng/ml kontroliraju u bolničkim uvjetima.

Budući da se kod kontrole u bolničkim uvjetima na Odjelu zavoda za nuklearnu medicinu KBC Zagreb kod svih bolesnika izvodi dijagnostički scintigram s I-131 za kojeg je potrebna vrijednost serumskog TSH > 30 mU/l, gotovo svi bolesnici su u hipotireozu jer 4 tjedna prije hospitalizacije ne uzimaju levotiroksin. Stimulacija TSH s rh-TSH je u pravilu rezervirana za one koji teško podnose hipotireozu ili hipotireoza može pogoršati njihovo stanje uzrokovano drugim pridruženim bolestima (npr. stanje nakon transplantacije organa, neurološke bolesti, kardiološke bolesti).

Kod svih bolesnika sa stimuliranim Tg > 2 ng/ml koji se kontroliraju na Odjelu zavoda za nuklearnu medicinu KBC Zagreb je preporučena i jodna dijeta, u skladu s nacionalnim smjernicama i smjernicama većine vodećih društava za bolest štitnjače. S obzirom da jodna dijeta zahtijeva promjene u dijetetskim navikama bolesnika, njeno pridržavanje je zamorno i za bolesnika i članove njegovog kućanstva.

Svrha ovog rada je utvrditi mijenja li jodna dijeta dijagnostički ili terapijski pristup kod bolesnika s biokemijskim znakovima karcinoma štitnjače.

2. Hipoteza

Smanjen unos stabilnog joda hranom (jodna dijeta) povećava ulazak I-131 u tumorske stanice porijekla tireocita i time pospješuje oslikavanje lokalizacije tumorskog tkiva.

3. Ciljevi rada

3.1. Opći cilj

Utvrđiti učinkovitost jodne dijeta i posljedične jodne deficijencije na nakupljanje I-131 u tumorskim stanicama štitnjače kod bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače.

3.2. Specifični ciljevi

- 1) Utvrditi je li 2 tjedna jodne dijeta dovoljno za razvoj jodne deficijencije kod bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače i biokemijskim znakovima maligne bolesti.

- 2) Utvrditi postoji li razlika u postizanju jodne deficijencije kod jodne dijeta u trajanju 2 tjedna i 3 tjedna.

- 3) Ispitati utjecaj razine jodne deficijencije na prikaz aktivnog tumorskog tkiva nakon primjene I-131 u dijagnostičke svrhe.

4. Ispitanici, materijali i metode

4.1. Ispitanici

Istraživanje se odvijalo u Kliničkom zavodu za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja Kliničkog bolničkog centra Zagreb i u njega su bili uključeni bolesnici stariji od 18 godina s dobro diferenciranim karcinomom štitnjače (papilarni i folikularni tip karcinoma) i učinjenom totalnom tireoidektomijom i radiojodnom ablacijom, kojima su tijekom redovite hospitalne kontrole u Kliničkom odjelu zavoda za nuklearnu medicinu KBC Zagreb nađeni stimulirani serumski tireoglobulin $Tg > 2 \text{ ng/ml}$, negativna TgAt ($TgAt < 20 \text{ mU/l}$) i negativan dijagnostički scintigram cijelog tijela s I-131 (osim fiziološkog, nema nakupljanja I-131 u drugim lokalizacijama).

Bolesnicima je prije sljedeće redovne hospitalne dijagnostičke obrade bila preporučena jodna dijeta u trajanju 2 tjedna ili 3 tjedna (molim pogledati pod „Jodna dijeta“), a tijekom svake hospitalizacije su bile učinjene standardne pretrage u sklopu sumnje na perzistentnu malignu bolest – dijagnostički scintigram cijelog tijela s I-131, stimuliran serumski Tg uz TgAt, ultrazvučni pregled vrata, rendgenogram srca i pluća i/ili CT vrata i prsnog koša te biokemijska analiza krvi i mokraće. Vrijeme pridržavanja jodne dijete i izvođenje navedenih pretraga tijekom svake hospitalizacije su prikazani u tablicama 10 i 11. Po potrebi je bila učinjena i dodatna dijagnostička obrada, ovisno o nalazima, simptomima i kliničkoj slici bolesnika. O planiranim pretragama i analizama uzoraka krvi i mokraće bolesnici su bili informirani.

Tablica 10. Vremenski prikaz hospitalne dijagnostičke obrade kod bolesnika koji su provodili jodnu dijetu 2 tjedna

| | tjedan | tjedan | tjedan | tjedan | dan | dan | dan |
|--|--------|--------|--------|--------|-----|-----|-----|
| 1. dan hospitalizacije | | | | | | | |
| Izostavljanje levotiroksina | | | | | | | |
| Jodna dijeta (eng. <i>low iodine diet</i> , LID) | | | | | | | |
| Uzorak mokraće nakon LID | | | | | | | |
| Određivanje TSH | | | | | | | |
| Određivanje Tg i TgAt | | | | | | | |
| Uzimanje uzorka krvi i mokraće za rutinsku biokemijsku analizu | | | | | | | |
| UZV pregled vrata | | | | | | | |
| Rendgenogram srca i pluća | | | | | | | |
| Peroralna primjena I-131 | | | | | | | |
| Scintigrafija s I-131 | | | | | | | |

Tablica 11. Vremenski prikaz hospitalne dijagnostičke obrade kod bolesnika koji su provodili jodnu dijetu 3 tjedna

| | tjedan | tjedan | tjedan | tjedan | dan | dan | dan |
|--|--------|--------|--------|--------|-----|-----|-----|
| 1. dan hospitalizacije | | | | | | | |
| Izostavljanje levotiroksina | | | | | | | |
| Jodna dijeta (eng. <i>low iodine diet</i> , LID) | | | | | | | |
| Uzorak mokraće nakon LID | | | | | | | |
| Određivanje TSH | | | | | | | |
| Određivanje Tg i TgAt | | | | | | | |
| Uzimanje uzorka krvi i mokraće za rutinsku biokemijsku analizu | | | | | | | |
| UZV pregled vrata | | | | | | | |
| Rendgenogram srca i pluća | | | | | | | |
| Peroralna primjena I-131 | | | | | | | |
| Scintigrafija s I-131 | | | | | | | |

Svi bolesnici uključeni u istraživanje su prije primjene I-131 i određivanja Tg i TgAt imali povišen TSH (> 30 mU/l) zbog izostavljanja terapije levotiroksinom kroz 4 tjedna prije prvog dana hospitalizacije.

U istraživanje nisu bili uključeni bolesnici koji su povišen TSH postigli primjenom rh-TSH.

4.2. Materijali i metode

4.2.1. Jodna dijeta

Imajući u vidu prehrambene navike stanovništva Republike Hrvatske, upute za jodnu dijetu su pripremljene i odobrene od strane liječnika Zavoda za nuklearnu medicinu KBC Zagreb i dio su rutinske pripreme bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače i stimuliranim $Tg > 2$ ng/ml prije primjene I-131.

Svi bolesnici kojima je prvi put preporučena jodna dijeta su dobili upute za provođenje dijetete u trajanju od 2 tjedna (tablica 12).

Tablica 12. Upute bolesnicima za provođenje 2 tjedna jodne dijetete

Klinički zavod za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja

Klinički bolnički centar Zagreb

Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb

UPUTE BOLESNICIMA KOJI ĆE PRIMITI RADIOAKTIVNI JOD U TERAPIJSKE ILI DIJAGNOSTIČKE
SVRHE - JODNA DIJETA

Svrha jodne dijetete je smanjenje rezervi joda u tijelu, čime se povećava djelotvornost radioaktivnog joda.

Dijeta traje 2 tjedna i počinje 2 tjedna prije primjene radioaktivnog joda.

Molim počnite s dijetom 2 tjedna prije datuma hospitalizacije.

Namirnice koje se smiju koristiti:

MESO (najbolje je koristiti svježe meso kupljeno u mesnici – takvo meso nije soljeno jodiranom soli)

POVRĆE (osim velikih količina špinata i brokule)

VOĆE

RIŽA, PALENTA

ULJE

KAVA i ČAJ (bez dodatka mlijeka, šlaga ili vrhnja)

ŠEĆER, MED, BISTRI VOĆNI SOKOVI

DOMAĆI KRUH i PECIVO (bez jodirane soli, mlijeka, maslaca, margarina, žumanjka)

TJESTENINA (bez jaja)

KONZERVIRANE BRESKVE, KRUŠKE I ANANAS

BJELANJAK JAJA

Povrće i meso se pripremaju na ulju, posoljeno nejodiranom soli

Namirnice koje treba izbjegavati:

JODIRANA SOL (i dodaci hrani koji sadrže mnogo soli, npr. Vegeta)

SUHOMESNATI PROIZVODI (slanina, šunka, pršut, kulen, čvarci, kobasice)

MESO VEĆ PRIPREMLJENO ZA POHANJE I ROŠTILJ (posoljeno je jodiranom soli)

MLIJEČNI PROIZVODI (mlijeko, sir, jogurt, maslac, margarin, kiselo i slatko vrhnje, vrhnje za kuhanje, sladoled)

PEKARSKI PROIZVODI (kruh, pecivo, kolači - radi uporabe jodirane soli, maslaca, margarina, žumanjka i mlijeka)

MORSKA HRANA (ribe, školjke, rakovi, lignje, sipe, hobotnice, alge, tablete koje sadrže morske alge i trave)

ČOKOLADA, BOMBONI, LIKERI, KOKTELI

ŽUMANJAK JAJA

GRAH

SUŠENO VOĆE, KANDIRANO VOĆE I KONZERVIRANO POVRĆE

MULTIVITAMINSKI I MULTIMINERALNI PREPARATI koji sadrže jod (pročitati sastav takvih pripravaka!)

LIJEKOVI: Rocaltrol 0,5 zamijeniti Rocaltrolom 0,25 u istoj dozi, Betadine

NAPOMENA: Sol koja nije jodirana, a koju smijete trošiti za vrijeme jodne dijete, možete kupiti u bolje opskrbljenim samoposlugama (npr. himalajska ružičasta sol) ili nekim ljekarnama (tražite natrij klorid).

U skladu s dogovorom liječnika Zavoda za nuklearnu medicinu KBC Zagreb, cilj jodne dijeta je bio postizanje umjerene jodne deficijencije (koncentracija joda u mokraći 20-49 $\mu\text{g/l}$).

Bolesnici su se pridržavali jodne dijeta do prvog dana hospitalizacije kad im je uzet uzorak mokraće za određivanje koncentracije joda u mokraći. Istog dana su peroralno primili dijagnostičku aktivnost I-131 od 5 mCi (185 MBq).

Zbog organizacijskih razloga, bolesnici se tijekom hospitalizacije nisu mogli pridržavati jodne dijeta.

Ako bolesnici nakon provođenja 2 tjedna jodne dijeta nisu bili umjereno jodno deficijentni, ali su i dalje imali stimuliran Tg $> 2 \text{ ng/ml}$ i negativan scintigram cijelog tijela s I-131, prije sljedeće redovne hospitalne obrade uz dijagnostičku primjenu I-131 su dobili upute za pridržavanje jodne dijeta u trajanju od ukupno 3 tjedna (tablica 13).

Tablica 13. Upute bolesnicima za provođenje 3 tjedna jodne dijete

Klinički zavod za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja

Klinički bolnički centar Zagreb

Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb

UPUTE BOLESNICIMA KOJI ĆE PRIMITI RADIOAKTIVNI JOD U TERAPIJSKE ILI DIJAGNOSTIČKE SVRHE - JODNA DIJETA

Svrha jodne dijete je smanjenje rezervi joda u tijelu, čime se povećava djelotvornost radioaktivnog joda.

Dijeta traje 3 tjedna i počinje 3 tjedna prije primjene radioaktivnog joda.

Molim počnite s dijetom 3 tjedna prije datuma hospitalizacije.

Namirnice koje se smiju koristiti:

MESO (najbolje je koristiti svježe meso kupljeno u mesnici – takvo meso nije soljeno jodiranom soli)

POVRĆE (osim velikih količina špinata i brokule)

VOĆE

RIŽA, PALENTA

ULJE

KAVA i ČAJ (bez dodatka mlijeka, šlaga ili vrhnja)

ŠEĆER, MED, BISTRI VOĆNI SOKOVI

DOMAĆI KRUH i PECIVO (bez jodirane soli, mlijeka, maslaca, margarina, žumanjka)

TJESTENINA (bez jaja)

KONZERVIRANE BRESKVE, KRUŠKE I ANANAS

BJELANJAK JAJA

Povrće i meso se pripremaju na ulju, posoljeno nejodiranom soli

Namirnice koje treba izbjegavati:

JODIRANA SOL (i dodaci hrani koji sadrže mnogo soli, npr. Vegeta)

SUHOMESNATI PROIZVODI (slanina, šunka, pršut, kulen, čvarci, kobasice)

MESO VEĆ PRIPREMLJENO ZA POHANJE I ROŠTILJ (posoljeno je jodiranom soli)

MLIJEČNI PROIZVODI (mlijeko, sir, jogurt, maslac, margarin, kiselo i slatko vrhnje, vrhnje za kuhanje, sladoled)

PEKARSKI PROIZVODI (kruh, pecivo, kolači - radi uporabe jodirane soli, maslaca, margarina, žumanjka i mlijeka)

MORSKA HRANA (ribe, školjke, rakovi, lignje, sipe, hobotnice, alge, tablete koje sadrže morske alge i trave)

ČOKOLADA, BOMBONI, LIKERI, KOKTELI

ŽUMANJAK JAJA

GRAH

SUŠENO VOĆE, KANDIRANO VOĆE I KONZERVIRANO POVRĆE

MULTIVITAMINSKI I MULTIMINERALNI PREPARATI koji sadrže jod (pročitati sastav takvih pripravaka!)

LIJEKOVI: Rocaltrol 0,5 zamijeniti Rocaltrolom 0,25 u istoj dozi, Betadine

NAPOMENA: Sol koja nije jodirana, a koju smijete trošiti za vrijeme jodne dijeta, možete kupiti u bolje opskrbljenim samoposlugama (npr. himalajska ružičasta sol) ili nekim ljekarnama (tražite natrij klorid).

Osim hrane, izvor joda su i lijekovi, multimineralni pripravci i intravenska jodna kontrastna sredstva. Stoga je kod svih bolesnika uključenih u ovo istraživanje anamnestički isključeno izvođenje CT pregleda uz primjenu intravenskog jodnog kontrastnog sredstva 3 mjeseca prije planirane hospitalizacije i primjene I-131. Nadalje, u preporukama za jodnu dijetu je navedeno da tablete Rocaltrol® od 0,5 µg budu zamijenjene Rocaltrolom od 0,25 µg u istoj dozi. Razlog tome je eritrozin, u Europskoj uniji poznat kao E127, bojilo lijekova i hrane bogato jodom koje se nalazi u tabletama Rocaltrola od 0,5 µg (72). Rocaltrol® 0,25 µg ne sadrži eritrozin.

Na kućnu adresu su u pisanom obliku bolesnicima dostavljene informacije o jednoj dijete, načinu njenog pridržavanja i upute za uzimanje uzoraka mokraće. U uputama su bili navedeni brojevi telefona i liječnici koje bolesnici mogu kontaktirati u slučaju nejasnoća (tablice 14 i 15).

Tablica 14. Upute bolesnicima za uzimanje uzoraka mokraće kod jodne dijete u trajanju 2 tjedna

Klinički zavod za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja

Klinički bolnički centar Zagreb

Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb

Upute za uzimanje uzoraka mokraće

_____ (ime i prezime bolesnika)

Poštovani,

dobili ste upute o provođenju jodne dijete u trajanju od 2 tjedna.

Da bi se utvrdila učinkovitost dijete potrebno je u dva navrata odrediti vrijednosti joda u mokraći (svaki uzorak mokraće minimalno 0,5 ml). Jod u mokraći se određuje dan prije početka dijete i dan nakon završetka dijete (tj. 15. dan od početka provođenja dijete).

Potrebno je prvu jutarnju mokraću staviti u bočicu za uzorke mokraće (može se kupiti u ljekarni) te je staviti u zamrzivač (lednicu).

Vaš termin za sljedeću bolničku kontrolu na Odjelu Zavoda za nuklearnu medicinu je _____(datum).

Molim da dana _____(datum) prvu jutarnju mokraću stavite u bočicu za uzorke mokraće i pohranite je u zamrzivač. Na bočici napišite svoje ime i prezime te datum.

Od _____(datum) do dana hospitalizacije provodite jodnu dijetu prema uputama.

Molim ponesite sa sobom uzorak mokraće iz zamrzivača u bolnicu i predajte ga medicinskim sestrama na Odjelu Zavoda za nuklearnu medicinu.

Drugo uzimanje uzorka mokraće će biti na dan hospitalizacije.

U slučaju nejasnoća, molim javite se na tel. 01 2388563 (tražite dr. Dobrenić) ili 01 2388668 (Odjel).

Tablica 15. Upute bolesnicima za uzimanje uzoraka mokraće kod jodne dijete u trajanju 3 tjedna

Klinički zavod za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja

Klinički bolnički centar Zagreb

Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb

Upute za uzimanje uzoraka mokraće

_____ (ime i prezime bolesnika)

Poštovani,

dobili ste upute o provođenju jodne dijete u trajanju od 3 tjedna.

Da bi se utvrdila učinkovitost dijete potrebno je u dva navrata odrediti vrijednosti joda u mokraći (svaki uzorak mokraće minimalno 0,5 ml). Jod u mokraći se određuje dan prije početka dijete i dan nakon završetka dijete (tj. 22. dan od početka provođenja dijete).

Potrebno je prvu jutarnju mokraću staviti u bočicu za uzorke mokraće (može se kupiti u ljekarni) te je staviti u zamrzivač (lednicu).

Vaš termin za sljedeću bolničku kontrolu na Odjelu Zavoda za nuklearnu medicinu je

_____ (datum)

Molim da dana _____ (datum) prvu jutarnju mokraću stavite u bočicu za uzorke mokraće i pohranite je u zamrzivač. Na bočici napišite svoje ime i prezime te datum.

Od _____ (datum) do dana hospitalizacije provodite jodnu dijetu prema uputama.

Molim ponesite sa sobom uzorak mokraće iz zamrzivača u bolnicu i predajte ga medicinskim sestrama na Odjelu Zavoda za nuklearnu medicinu.

Drugo uzimanje uzorka mokraće će biti na dan hospitalizacije.

U slučaju nejasnoća, molim javite se na tel. 01 2388563 (tražite dr. Dobrenić) ili 01 2388668 (Odjel).

4.2.2. Određivanje koncentracije joda u mokraći

Radi provjere učinkovitosti jodne dijeta na smanjenje joda u tijelu su potrebna dva uzorka mokraće - dan prije početka dijeta i nakon 2 tjedna (ili 3 tjedna) provođenja jodne dijeta. Upute o uzimanju uzoraka mokraće su u pisanom obliku svakom bolesniku bile dostavljene na kućnu adresu.

Iako se uzorak mokraće može uzeti u bilo koje doba dana, radi praktičnosti je preporučeno da to bude prva jutarnja mokraća. Potrebno je nekoliko mililitara (ml) mokraće za analizu, minimalno 0,5 ml.

Prvi uzorak mokraće je bolesnik uzeo kod kuće i držao ga u zamrzivaču (lednici) do prvog dana hospitalizacije na Odjelu zavoda za nuklearnu medicinu KBC Zagreb.

Drugi uzorak mokraće je bio uzet na dan hospitalizacije na Odjelu zavoda za nuklearnu medicinu KBC Zagreb, 15. dan (ili 22. dan) od početka provođenja jodne dijeta.

Oba uzorka mokraće od svakog bolesnika su bila skladištena u zamrzivaču laboratorija Zavoda za nuklearnu medicinu KBC Zagreb do vremena analize.

Koncentracija joda u mokraći je analizirana Sandell-Kolthoffljevom redukcijskom reakcijom, spektrofotometrom Camspect M350 Double Beam i bila izražena u $\mu\text{g/l}$.

Budući da je u ovom istraživanju cilj jodne dijeta bio postizanje umjerene jodne deficijencije, u interpretaciji koncentracije joda u mokraći su korištene tri skupine: optimalno ($<49 \mu\text{g/l}$), suboptimalno, ali prihvatljivo ($50-99 \mu\text{g/l}$) i neadekvatno ($>100 \mu\text{g/l}$).

4.2.3. Scintigrafija cijelog tijela s I-131

Bolesnici su u sklopu redovne bolničke obrade zbog diferenciranog karcinoma štitnjače peroralno primili 5 mCi (185 MBq) I-131, a dijagnostički scintigrami cijelog tijela i dodatni scintigrami vrata i prsnog koša su bili učinjeni 2 dana nakon primjene I-131.

Za snimanje je korištena dvoglava gama kamera SYMBIA E (Siemens Gammasonics, Inc.Hoffmann Estates, IL) s pravokutnim vidnim poljem dimenzija 53,3x38,7 mm, NaI (TI) detektorskim kristalom debljine 9,5 mm i visokoenergetskim kolimatorom.

Analiza scintigrama je bila vizualna. Scintigrafski nalaz je na temelju raspodjele I-131 bio opisan kao pozitivan ili negativan, pri čemu je negativan scintigram onaj na kojem je bila vidljiva samo fiziološka raspodjela I-131 (u nosnoj i usnoj šupljini, slinovnicama, sluznici želuca i mokraćnom mjehuru). Kod pozitivnog scintigrafskog nalaza je nakupljanje I-131 bilo prisutno i na mjestima koja ne odgovaraju fiziološkoj raspodjeli I-131.

4.2.4. Statistička analiza

Podaci su prikazani tablično i grafički. Opisna statistika je prikazana kroz odgovarajuće udjele i apsolutne frekvencije za kategorijske varijable, dok su kontinuirane vrijednosti prikazane kroz pripadajuće medijane i interkvartilne raspone. Smirnov-Kolmogorov test je korišten u analizi normalnosti raspodjele kontinuiranih vrijednosti te su se shodno dobivenim rezultatima u većini analitičkih postupaka koristili parametrijski testovi (nezavisni t-test, u jednom slučaju t-test za zavisne uzorke). Neparametrijski test (Mann-Whitney U test) je korišten kod analize razine tireoglobulina. Razlike u kategorijskim varijablama analizirane su X^2 testom, odnosno Fisherovim egzaktnim testom u slučaju da je broj ispitanika po podgrupi bio manji od 10.

U analizi je korištena programska podrška IBM SPSS Statistics verzija 21.0 (www.spss.com), a sve P vrijednosti manje od 0,05 su smatrane značajnima.

5. Rezultati

U istraživanje je bilo uključeno ukupno 111 bolesnika starijih od 18 godina s dobro diferenciranim karcinomom štitnjače (papilarni i folikularni tip), inicijalno liječenih totalnom tireoidektomijom i radiojodnom ablacijom, kod kojih su tijekom praćenja zbog karcinoma štitnjače nađeni stimuliran serumski Tg >2 ng/ml, TgAt <20 mU/l i negativan scintigram cijelog tijela s I-131.

Ispitivanu skupinu je činio 61 bolesnik koji je prije primjene dijagnostičke aktivnosti I-131 u sklopu redovne hospitalne obrade zbog diferenciranog karcinoma štitnjače provodio jodnu dijetu u trajanju 2 tjedna ili 2 i 3 tjedna.

Preostalih 50 bolesnika je činilo kontrolnu skupinu koju su činili bolesnici stariji od 18 godina s dobro diferenciranim karcinomom štitnjače (papilarni i folikularni tip), inicijalno liječeni s totalnom tireoidektomijom i radiojodnom ablacijom, kojima su tijekom praćenja zbog karcinoma štitnjače nađeni stimuliran serumski Tg >2 ng/ml, TgAt <20 mU/l i negativan scintigram cijelog tijela s I-131. Bolesnici iz kontrolne skupine prije primjene I-131 u sklopu hospitalne obrade zbog karcinoma štitnjače nisu bili voljni provoditi jodnu dijetu.

Usporedba osnovnih obilježja (spol, dob, vrijednost stimuliranog serumskog Tg i tip karcinoma) između ispitivane i kontrolne skupine je prikazana u tablicama 16,17,18 i 19 i slikama 5 i 6.

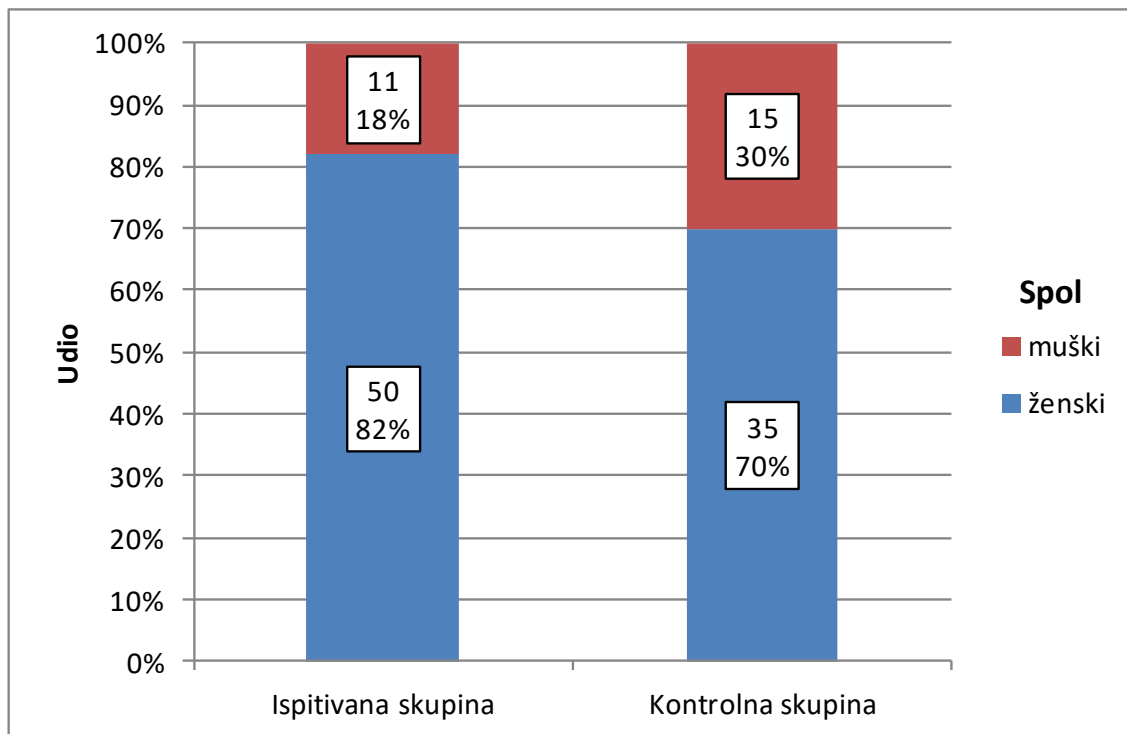
Razlike u spolnoj raspodjeli između ispitivane i kontrolne skupine prikazane su na tablici 16 i slici 5. U ispitivanoj skupini je bilo 4 puta više žena nego muškaraca (82% naprema 18%). Iako je u ispitivanoj skupini bilo više žena, ta razlika, u odnosu na kontrolnu skupinu nije bila značajna ($P=0,178$).

Tablica 16. Razlike u spolnoj raspodjeli između ispitivane i kontrolne skupine

| | | | Skupina | | Ukupno |
|--------|--------|-----------------------|--------------------|-------------------|---------------|
| | | | Ispitivana skupina | Kontrolna skupina | |
| Spol | Ženski | N % unutar skupine | 50 82,0% | 35 70,0% | 85 76,6% |
| | Muški | N % unutar skupine | 11 18,0% | 15 30,0% | 26 23,4% |
| Ukupno | | N % unutar skupine | 61 100,0% | 50 100,0% | 111 100,0% |

X2 testovi

| | Vrijednost | df | Asimptomatska značajnost (P) | Exact P (2-sided) | Exact P (1-sided) |
|------------------------|------------|----|------------------------------|-------------------|-------------------|
| Pearsonov X2 test | 2,194 | 1 | 0,139 | 0,178 | 0,105 |
| Korekcija po Yatesu | 1,577 | 1 | 0,209 | | |
| Fisherov egzaktni test | | | | | |
| Ukupno ispitanika | 111 | | | | |



Slika 5. Razlike u spolnoj raspodjeli između ispitivane i kontrolne skupine

Također, između ispitivane i kontrolne skupine nije bilo značajnih razlika u dobi ($51,4 \pm 14,9$ godina naprema $50,6 \pm 14,9$ godina; $P=0,78$) (tablica 17) kao ni u razini Tg (medijan 6 (interkvartilni raspon - IQR: 3,2 - 20) naprema 5,4 (IQR: 2,9 - 19,1); $P=0,84$) (tablica 18).

Tablica 17. Razlike u prosječnoj dobi ispitanika između ispitivane i kontrolne skupine; nezavisni t test

| Skupina | N | Aritmetička sredina | SD | SEM | t | df | P |
|------------------------------|----|---------------------|-------|------|------|-----|------|
| Dob Ispitivana skupina | 61 | 51,38 | 14,87 | 1,90 | 0,27 | 109 | 0,78 |
| ispitanika Kontrolna skupina | 50 | 50,60 | 14,86 | 2,10 | | | |

Tablica 18. Razlike u prosječnoj razini Tg između ispitivane i kontrolne skupine; Mann-Whitney U test

| Skupina | N | Minimum | Maksimum | Centili | | | P |
|-----------------------|----|---------|----------|---------|------------------|-------|------|
| | | | | 25. | 50. (Medijan) | 75. | |
| Tg Ispitivana skupina | 61 | 2,10 | 277,80 | 3,20 | 6 | 20 | 0,84 |
| Kontrolna skupina | 50 | 2,10 | 329,50 | 2,95 | 5,40 | 19,13 | |

Nije bilo značajnih razlika ni prema tipu karcinoma između ispitivane i kontrolne skupine (Fisherov egzaktni test, P=1,000).

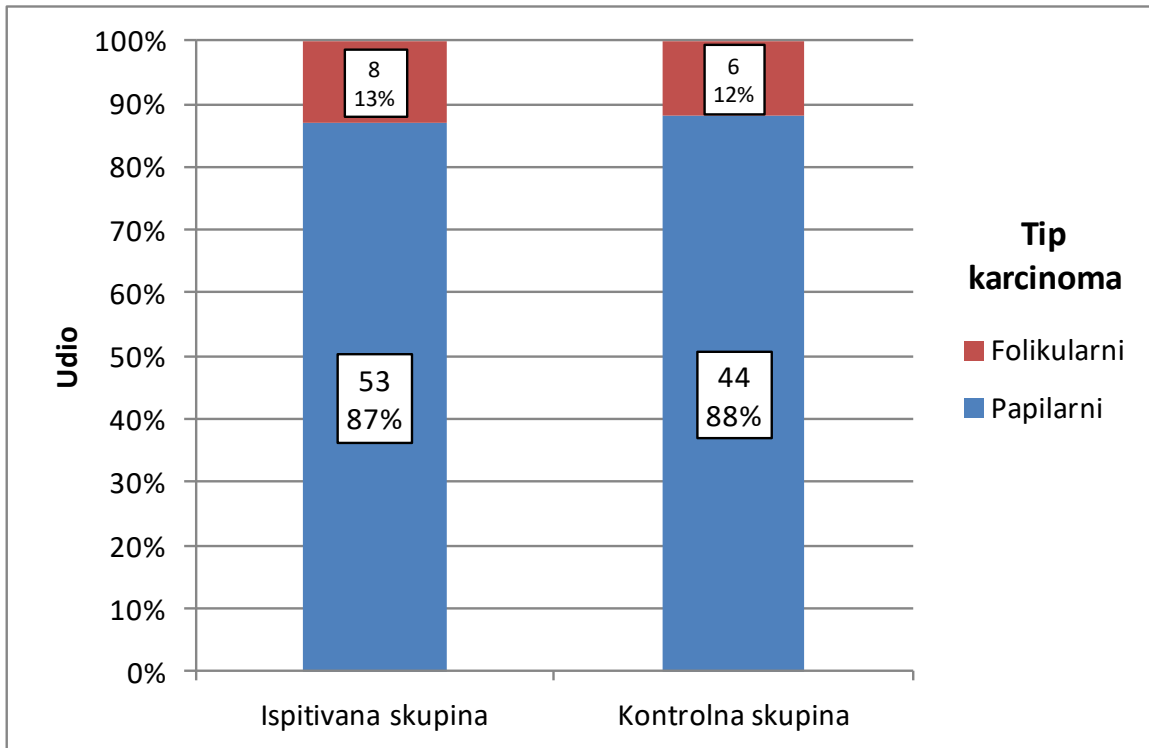
U većini slučajeva (>87,0%) se radilo o papilarnom karcinomu štitnjače (tablica 19 i slika 6).

Tablica 19. Razlike prema tipu karcinoma između ispitivane i kontrolne skupine

| | | Skupina | | Ukupno | |
|---------------|------------------|--------------------|-------------------|--------|-------|
| | | Ispitivana skupina | Kontrolna skupina | | |
| Tip karcinoma | Papilarni | N | 53 | 44 | 97 |
| | | % unutar skupine | 86,9% | 88,0% | 87,4% |
| | Folikularni | N | 8 | 6 | 14 |
| | | % unutar skupine | 13,1% | 12,0% | 12,6% |
| Ukupno | N | 61 | 50 | 111 | |
| | % unutar skupine | 100,0% | 100,0% | 100,0% | |

X2 testovi

| | Vrijednost | df | Asimptomatska značajnost (P) | Exact P (2-sided) | Exact P (1-sided) |
|------------------------|------------|----|------------------------------|-------------------|-------------------|
| Pearsonov X2 test | 0,031 | 1 | 0,860 | 1,000 | 0,547 |
| Korekcija po Yatesu | 0,031 | 1 | 0,860 | | |
| Fisherov egzaktni test | | | | | |
| Ukupno ispitanika | 111 | | | | |



Slika 6. Razlike prema tipu karcinoma između ispitivane i kontrolne skupine

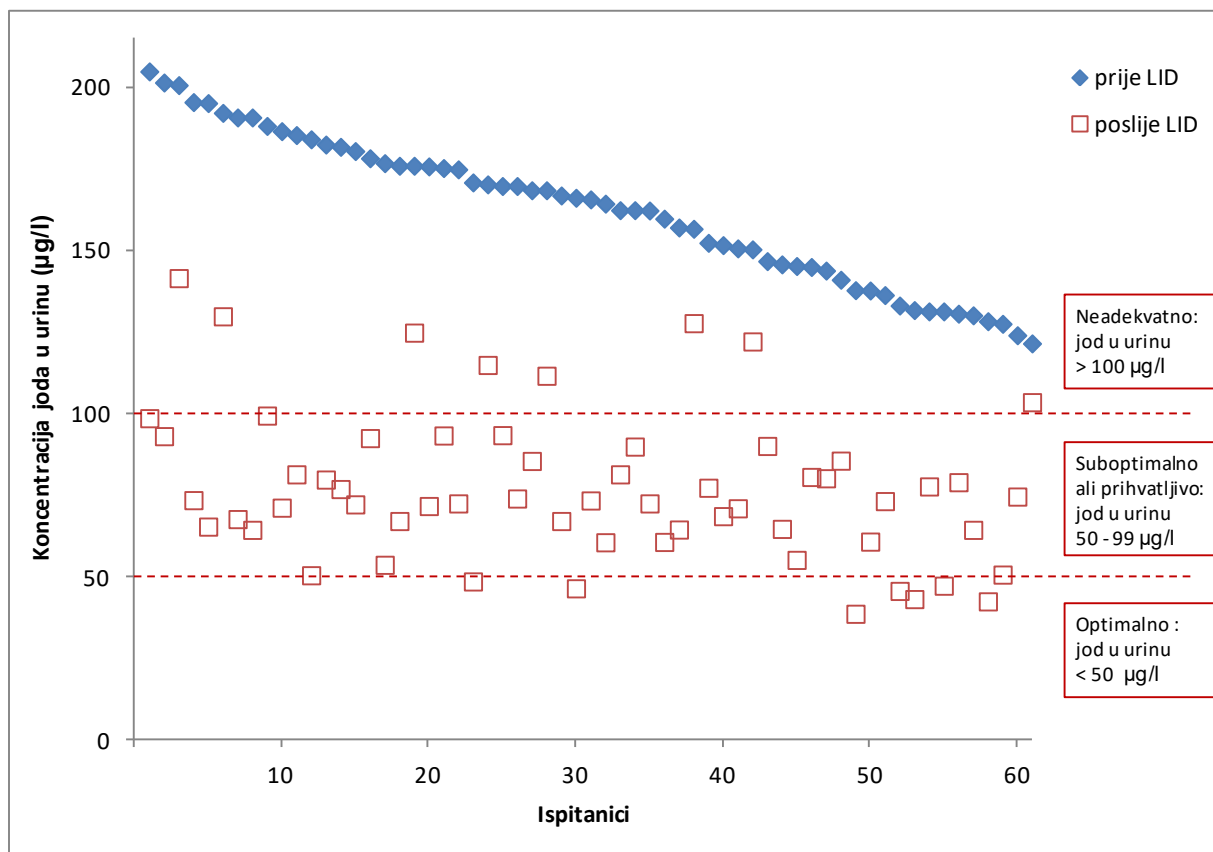
5.1. Koncentracija joda u mokraći

5.1.1. Koncentracija joda u mokraći nakon 2 tjedna jodne dijetе

Svi bolesnici uključeni u istraživanje su provodili jodnu dijetu u trajanju od 2 tjedna.

Dinamika promjene koncentracije joda u mokraći s obzirom na vrijednosti prije i poslije 2-tjedne jodne dijetе prikazana je na slici 7 i u tablici 20. Razvidno je da su svi ispitanici prije jodne dijetе imali koncentraciju joda u mokraći $>100 \mu\text{g/l}$, odnosno njihov je unos joda hranom bio primjeren (koncentracija joda u mokraći $100\text{-}199 \mu\text{g/l}$) ili iznad preporučenog ($200\text{-}299 \mu\text{g/l}$).

Nakon 2-tjedne dijetе većina je ispitanika (86,9%) bila jodno deficijentna (koncentracija joda u mokraći $<99 \mu\text{g/l}$), pri čemu je njih 46 (75,4%) bilo blago jodno deficijentno ($50\text{-}99 \mu\text{g/l}$), a 7 (11,5%) ispitanika je postiglo ciljnu umjerenu jodnu deficijenciju ($20\text{-}49 \mu\text{g/l}$). Premda su provođenjem dijetе smanjili koncentraciju joda u mokraći, 8 ispitanika (13,1%) je i nakon 2-tjedne dijetе imalo koncentraciju joda u mokraći koja je govorila u prilog primjerenog unosa joda hranom ($>100 \mu\text{g/l}$).



Slika 7. Koncentracija joda u mokraći prije i nakon 2 tjedna jodne dijete, poredano po padajućoj koncentraciji joda u mokraći prije dijete

LID = jodna dijeta (od eng. *low iodine diet*).

Tablica 20. Broj i udio ispitanika u pojedinim kategorijama jodne deficijencije nakon 2 tjedna jodne dijete

| | Dostatan unos joda hranom (koncentracija joda u mokraći >100 µg/l) | Blaga jodna deficijencija (koncentracija joda u mokraći 50-99 µg/l) | Umjerena jodna deficijencija (koncentracija joda u mokraći 20-49 µg/l) | Ukupno |
|-------------------------------|--|---|--|---------------|
| Broj ispitanika (udio) | 8 (13,1%) | 46 (75,4%) | 7 (11,5%) | 61 (100%) |

Nakon 2 tjedna jodne dijeta, prosječno smanjenje koncentracije joda u mokraći je iznosilo 52,1% (tablica 21).

Tablica 21. Prosječno smanjenje i raspon smanjenja koncentracije joda u mokraći nakon 2 tjedna jodne dijeta

| | Minimalna | Prosječna | Maksimalna |
|--|------------------|------------------|-------------------|
| Promjena koncentracije joda u mokraći | -14,8% | -52,1% | -72,4% |

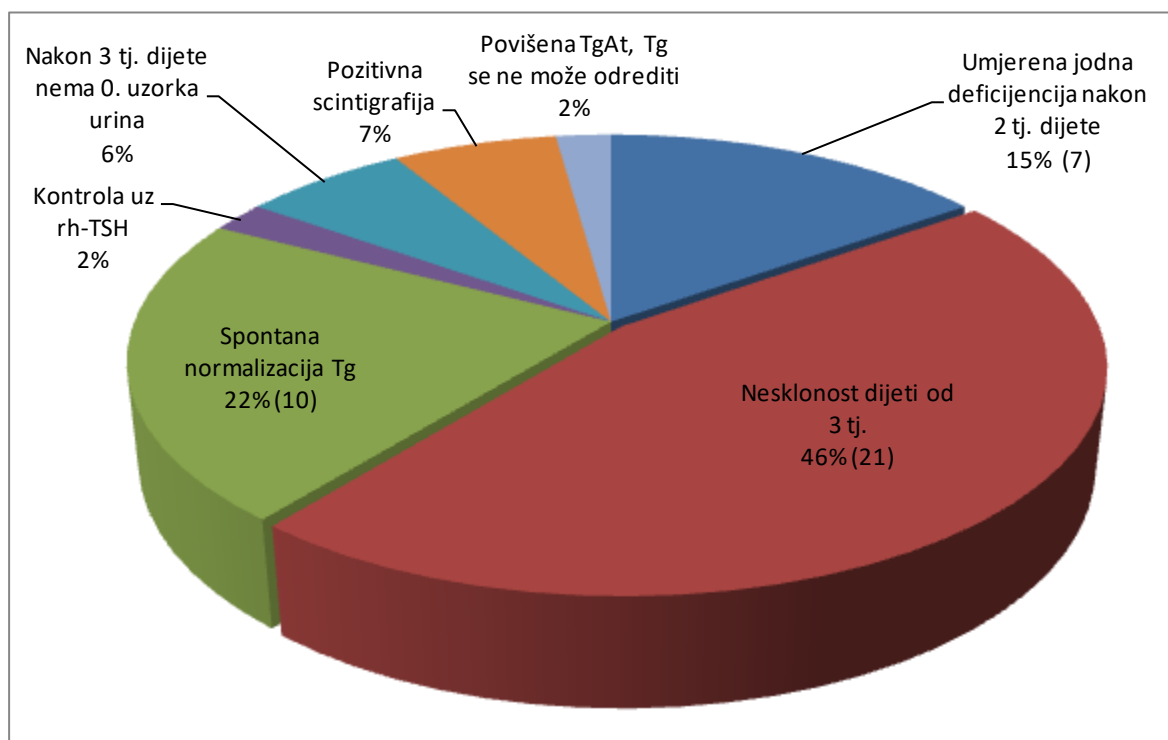
5.1.2. Koncentracija joda u mokraći nakon 3 tjedna jodne dijetе

Od 61 bolesnika koji su provodili jodnu dijetu u trajanju 2 tjedna, njih 15 (24,6%) je prije sljedeće redovne hospitalne kontrole zbog karcinoma štitnjače bilo i na jodnoj dijeti u trajanju od ukupno 3 tjedna.

Svih 15 bolesnika koji su provodili 3-tjednu jodnu dijetu su imali stimuliran serumski Tg >2 ng/ml, TgAt <20 mU/l, negativnim scintigramom cijelog tijela s I-131 i nisu postigli ciljnu umjerenu jodnu deficijenciju nakon provedena 2-tjedne jodne dijetе prije prethodne redovne hospitalne obrade zbog karcinoma štitnjače.

Od ukupno 61 bolesnika uključenih u ovo istraživanje, njih 46 (75,4%) nije provodilo 3-tjednu jodnu dijetu zbog različitih razloga (slika 8). Najčešći razlog zbog kojeg se bolesnici nisu pridržavali 3-tjedne jodne dijetе je bila njihova nesklonost provođenju iste (46%). Kod 22% bolesnika koji su provodili jodnu dijetu u trajanju 2 tjedna se u međuvremenu spontano normalizirao stimuliran serumski Tg zbog čega više nisu zadovoljavali uvjete za daljnje sudjelovanje u ovom istraživanju. Nakon 2-tjedne jodne dijetе je 7 bolesnika (15%) postiglo ciljnu umjerenu jodnu deficijenciju pa nije bilo potrebna 3-tjedna jodna dijeta. Nakon 2-tjedne jodne dijetе je 7% bolesnika imalo pozitivnu scintigrafiju cijelog tijela s I-131 zbog čega nisu zadovoljavali uvjete za preporuku provođenja 3-tjedne dijetе. Kod 6% bolesnika nije bio dostupan uzorak mokraće prije početka navodnog provođenja 3-tjedne dijetе pa učinkovitost dijetе nije mogla biti analizirana. Po 2% bolesnika je imalo TgAt > 20 mU/l, odnosno sljedeća hospitalna kontrola je bila uz stimulaciju TSH s rh-TSH. U oba slučaja bolesnici nisu

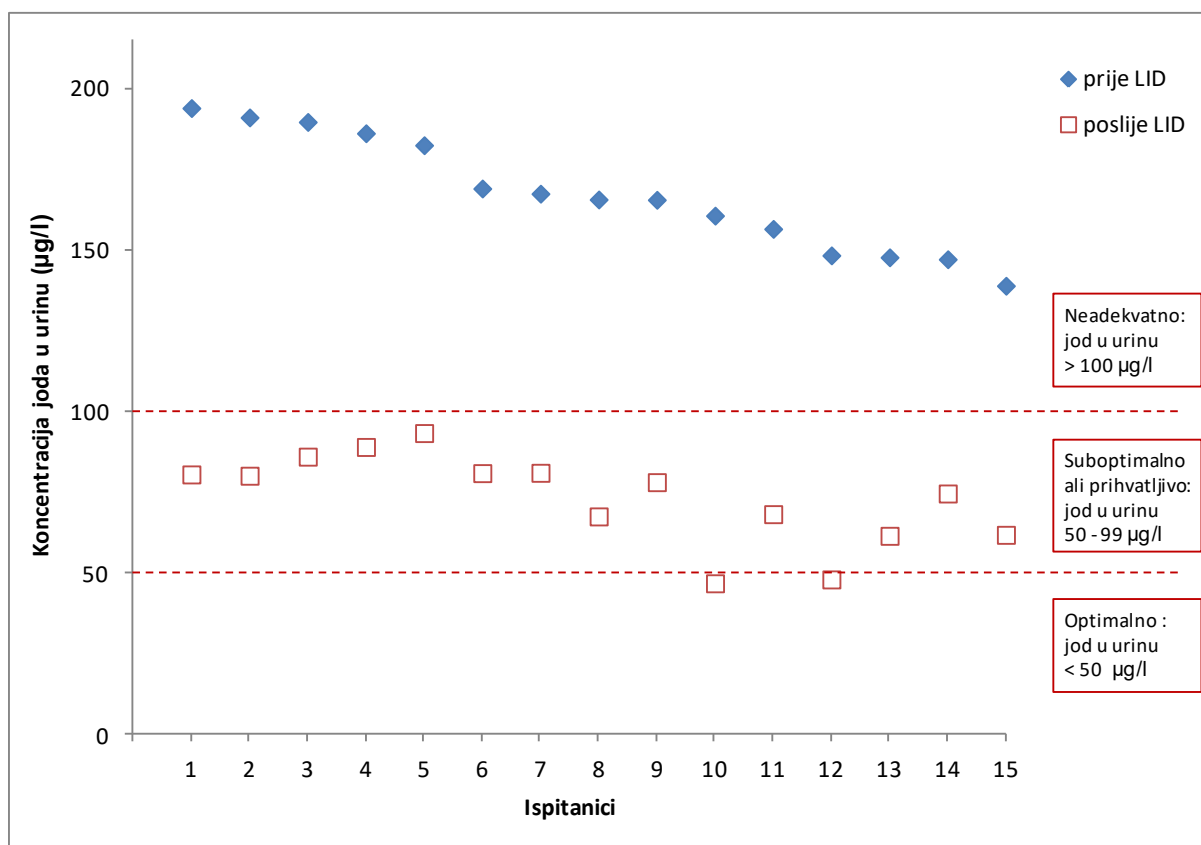
zadovoljavali uvjete za preporuku provođenja 3-tjedne jodne dijeta.



Slika 8. Razlozi neprovođenja 3-tjedne jodne dijeta

Unutar zagrada je naveden ukupan broj bolesnika unutar skupine.

Nakon 3-tjedne jodne dijeta su svi bolesnici imali koncentraciju joda u mokraći <99 $\mu\text{g/l}$, dakle bili su jodno deficitarni, pri čemu je njih 13 (86,7%) bilo blago jodno deficitarno (50-99 $\mu\text{g/l}$), dok su 2 (13,3%) ispitanika postigla umjerenu jodnu deficitarnost (20-49 $\mu\text{g/l}$) (slika 9 i tablica 22).



Slika 9. Koncentracija joda u mokraći prije i nakon 3 tjedna jodne dijeta, poredano po padajućoj koncentraciji joda u mokraći prije dijeta

Tablica 22. Broj i udio bolesnika u pojedinim kategorijama jodne deficijencije nakon 3 tjedna jodne dijeta

| | Dostatan unos joda hranom (koncentracija joda u mokraći >100 µg/l) | Blaga jodna deficijencija (koncentracija joda u mokraći 50-99 µg/l) | Umjerena jodna deficijencija (koncentracija joda u mokraći 20-49 µg/l) | Ukupno |
|-------------------------------|--|---|--|---------------|
| Broj ispitanika (udio) | 0 | 13 (86,7%) | 2 (13,3%) | 15 (100%) |

Prosječno smanjenje koncentracije joda u mokraći nakon 3 tjedna jodne dijeta je iznosilo 56,3% (tablica 23).

Tablica 23. Prosječno smanjenje i raspon smanjenja koncentracije joda u mokraći nakon 3 tjedna jodne dijeta

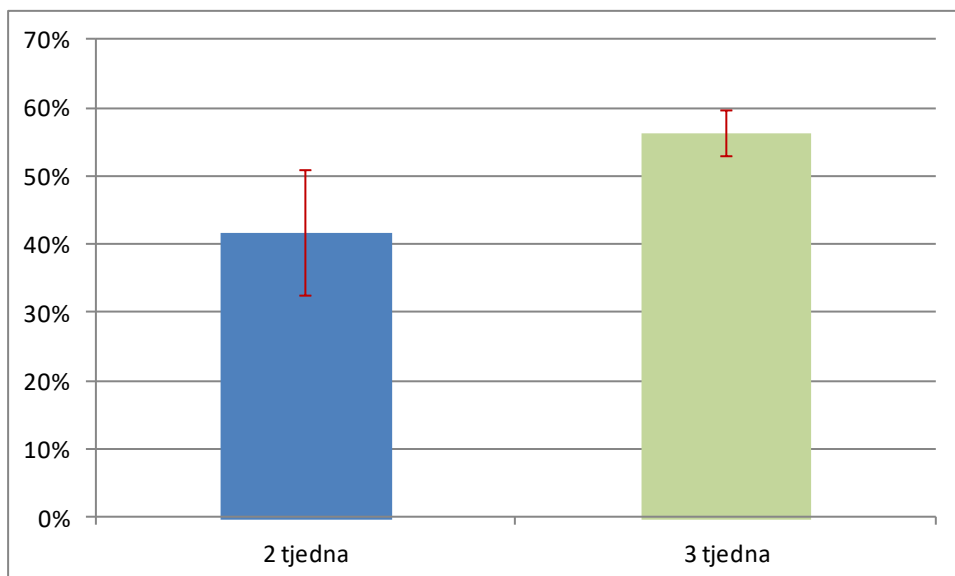
| | Minimalna | Prosječna | Maksimalna |
|--|------------------|------------------|-------------------|
| Promjena koncentracije joda u mokraći | -48,8% | -56,3% | -70,7% |

5.1.3. Razlika između 2 tjedna i 3 tjedna jodne dijete

Unutar podgrupe od 15 bolesnika koji su bili na dijeti od 2 tjedna, a zatim i na dijeti od 3 tjedna, prosječno smanjenje koncentracije joda u mokraći nakon dijete od 3 tjedna je bilo statistički značajno veće u odnosu na smanjenje nakon dijete od 2 tjedna ($-41,7\% \pm 16,5\%$ za 2 tjedna dijete naprema $-56,3\% \pm 6,2\%$ za 3 tjedna dijete) (tablica 24 i slika 10).

Tablica 24. Smanjenje joda u urinu s obzirom na trajanje jodne dijete: t-test za zavisne uzorke

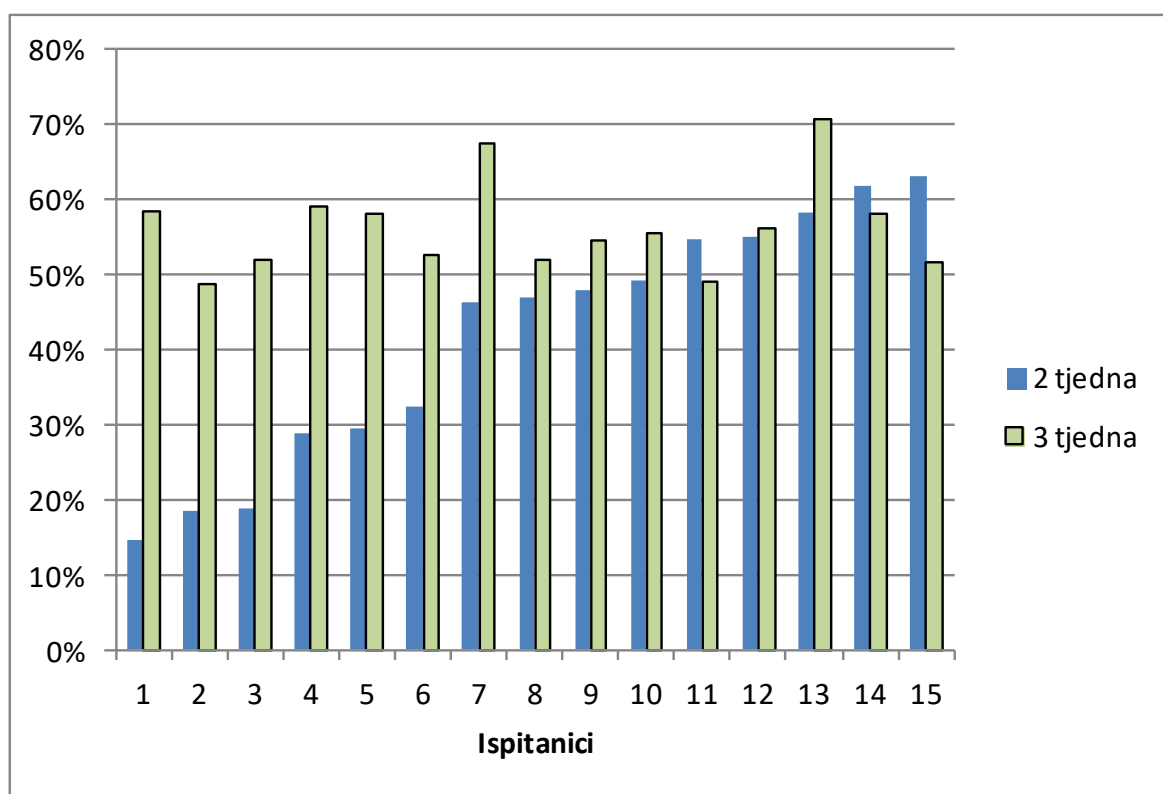
| Trajanje LID | N | Aritmetička sredina | SD | SEM | t | df | P |
|--------------------------------------|----|---------------------|--------|-------|-------|----|---------------|
| Smanjenje joda u urinu nakon LID (%) | 15 | -41,74% | 16,53% | 4,27% | 3,423 | 14 | 0,0041 |
| 2 tjedna | | | | | | | |
| 3 tjedna | | -56,30% | 6,18% | 1,60% | | | |



Slika 10. Smanjenje koncentracije joda u mokraći s obzirom na trajanje jodne dijete kod bolesnika koji su proveli i 2-tjednu i 3-tjednu jodnu dijetu

Raspon označava \pm 95% interval pouzdanosti (95% CI)

Slika 11 prikazuje usporedbu smanjenja koncentracije joda u mokraći nakon jodne dijete od 2 tjedna i 3 tjedna. Uočljivo je da se nakon 3 tjedna jodne dijete varijanca smanjenja vrijednosti koncentracije joda u mokraći smanjuje – ujednačuje se pad koncentracije joda u mokraći kod svih bolesnika, ali maksimalno postignuto smanjenje koncentracije joda u mokraći nakon 3 tjedna dijete je tek minimalno veće od onoga nakon 2-tjedne dijete.

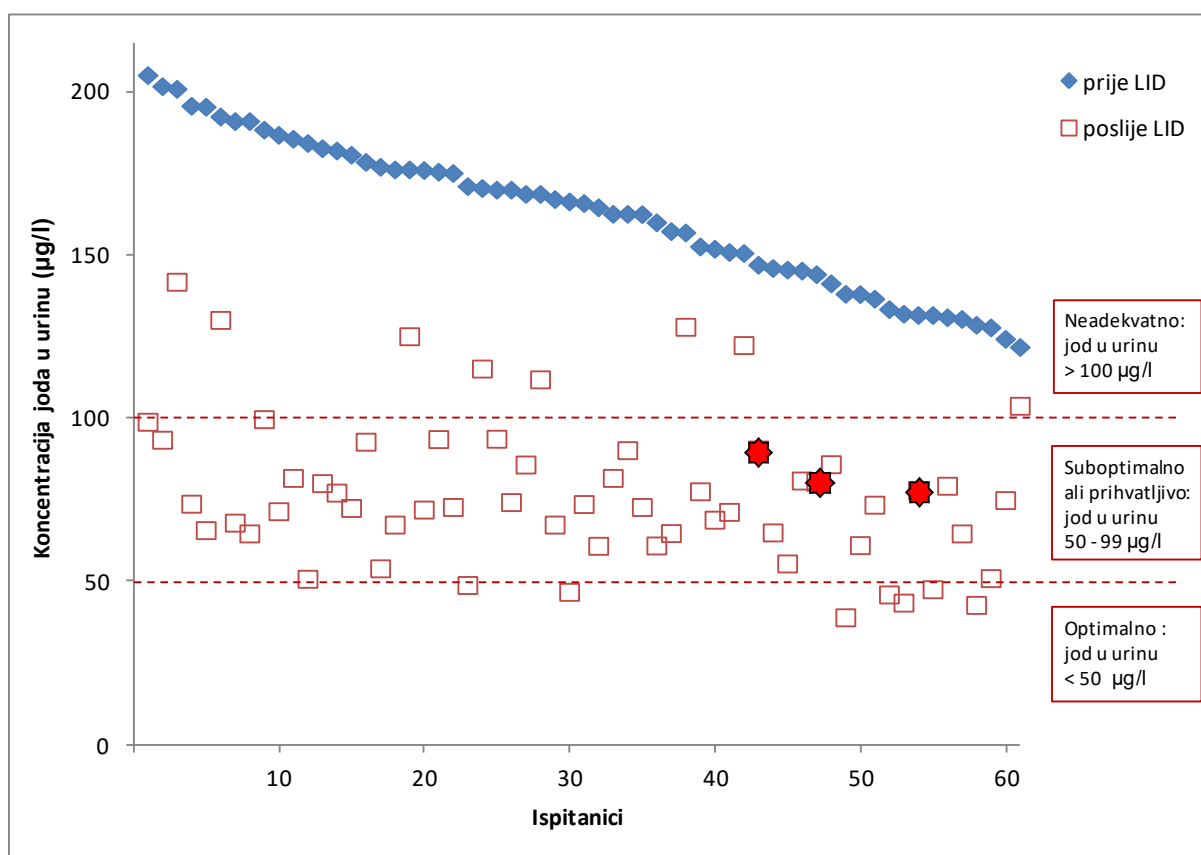


Slika 11. Smanjenje koncentracije joda u mokraći nakon jodne dijete u odnosu na trajanje jodne dijete (viši stupac = izraženije smanjenje)

Prikazane su vrijednosti onih bolesnika koji su proveli jodne dijete od 2 tjedna i 3 tjedna, poredane po padu koncentracije joda u mokraći nakon jodne dijete od 2 tjedna.

5.2. Scintigrami cijelog tijela s I-131 nakon jodne dijetе

Pozitivnu scintigrafiju nakon provođenja jodne dijetе je imalo 3 ispitanika, s nakupljanjem I-131 u ležištu štitnjače kod 2 bolesnika i u plućima kod jednog bolesnika. Sva 3 bolesnika su provodila 2 tjedna jodnu dijetu i svi su nakon jodne dijetе bili blago jodno deficijenti (koncentracija joda u mokraći 50-99 $\mu\text{g/l}$) (slika 12).



Slika 12. Na prikazu koncentracija joda u mokraći prije i nakon 2 tjedna jodne dijetе (poredano po padajućoj koncentraciji joda u mokraći prije dijetе) zvjezdicom su označeni ispitanici s pozitivnom scintigrafijom s I-131 nakon jodne dijetе

Razlike u nalazu pozitivne scintigrafije između ispitivane i kontrolne skupine

prikazane su na tablici 25 i slici 13.

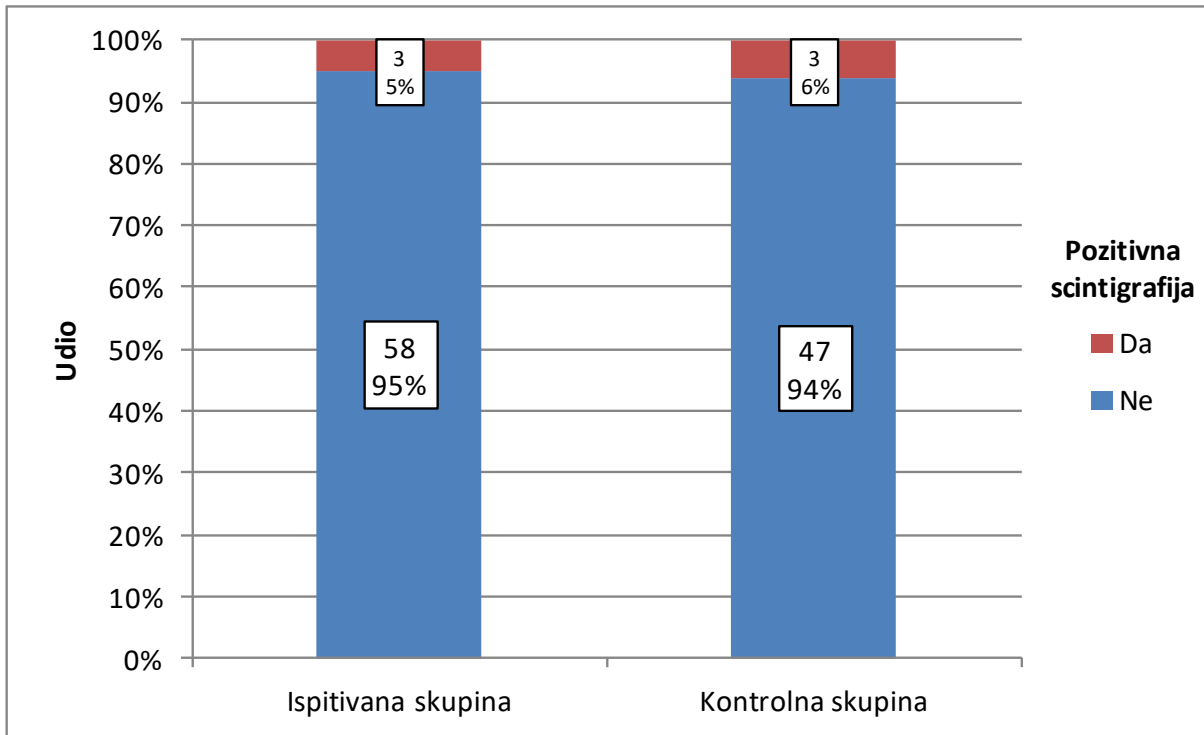
Nije bilo značajnih razlika, odnosno, pozitivni nalaz scintigrafije bio je podjednako zastupljen i u ispitivanoj i u kontrolnoj skupini (Fisherov egzaktni test, $P=1,000$).

Tablica 25. Razlike u nalazu pozitivne scintigrafije između ispitivane i kontrolne skupine

| | | | Skupina | | Ukupno |
|-------------------------|----|-----------------------|--------------------|-------------------|---------------|
| | | | Ispitivana skupina | Kontrolna skupina | |
| Pozitivna scintigrafija | Ne | N % unutar skupine | 58 95,1% | 47 94,0% | 105 94,6% |
| | Da | N % unutar skupine | 3 4,9% | 3 6,0% | 6 5,4% |
| Ukupno | | N % unutar skupine | 61 100,0% | 50 100,0% | 111 100,0% |

X2 testovi

| | Vrijednost | df | Asimptomatska značajnost (P) | Exact P (2-sided) | Exact P (1-sided) |
|------------------------|------------|----|------------------------------|-------------------|-------------------|
| Pearsonov X2 test | 0,063 | 1 | 0,802 | | |
| Korekcija po Yatesu | 0,063 | 1 | 0,802 | | |
| Fisherov egzaktni test | | | | 1 | 0,562 |
| Ukupno ispitanika | 111 | | | | |



Slika 13. Razlike u nalazu pozitivne scintigrafije između ispitivane i kontrolne skupine

6. Rasprava

U ovim istraživanju su sudjelovali bolesnici s dobro diferenciranim karcinomom štitnjače i biokemijskim znakovima maligne bolesti koji su provodili jodnu dijetu prije primjene I-131 u dijagnostičke svrhe. Upute za jodnu dijetu su svim bolesnicima u pisanom obliku poslane poštom na kućnu adresu, u uputama su bili navedeni brojevi telefona u slučaju potrebe konzultacije s liječnikom.

Između ispitivane i kontrolne skupine nije bilo značajne razlike u raspodjeli po dobi, spolu, tipu diferenciranog karcinoma štitnjače i vrijednosti serumskog stimuliranog Tg. Svim bolesnicima u ispitivanoj i kontrolnoj skupini je prethodno bila učinjena totalna tireoidektomija i provedena radiojodna ablacija, svima su tijekom redovitog praćenja na Odjelu Zavoda za nuklearnu medicinu KBC Zagreb nađeni serumski stimuliran Tg >2 ng/ml i negativan scintigram s I-131. Bolesnici u ispitivanoj skupini su provodili jodnu dijetu, a bolesnici u kontrolnoj skupini nisu provodili jodnu dijetu prije redovne hospitalne kontrole i dijagnostičke primjene I-131.

U ispitivanoj skupini je najveći broj bolesnika imao papilarni karcinom štitnjače (86,9%), s predominacijom diferenciranog karcinoma štitnjače kod ženskog spola (4 puta), što je sukladno već poznatim podacima o pojavnosti diferenciranih karcinoma štitnjače (35).

Iako bez definiranog trajanja jodne dijetu u postojećim smjernicama za liječenje i praćenje bolesnika s karcinomom štitnjače, zbog rezultata istraživanja Parka i suradnika da je nakon 2 tjedna jodne dijetu uz istovremeno izostavljanje liječenja levotiroksinom 78% ispitanika postiglo jodnu deficijenciju (73), svim bolesnicima u ovom istraživanju je najprije preporučena jodna dijeta u trajanju od 2 tjedna.

Neposredno prije početka provođenja 2 tjedna jodne dijetе su svi bolesnici imali dostatan jodni nutritivni status (jod u mokraći >100 µg/l), pri čemu je većina njih (86,9%) imala primjeren, a 3 (13,1%) bolesnika unos joda hranom iznad preporučenog (jod u mokraći >200 µg/l).

Svi bolesnici koji su provodili 3 tjedna jodnu dijetu su neposredno prije početka dijetе imali primjeren unos joda hranom.

Ovi rezultati su u skladu s podacima da je unos joda hranom kod stanovništva Republike Hrvatske od 2002. godine primjeren ili iznad preporučenog (10,11).

U ovom istraživanju je cilj jodne dijetе bio postizanje umjerene jodne deficijencije, s pretpostavkom da je ulazak radioaktivnog joda u tumorske stanice proporcionalan smanjenju stabilnog joda u tijelu.

Svi bolesnici su pridržavanjem jodne dijetе značajno smanjili koncentraciju joda u mokraći odnosno količinu joda u tijelu, pri čemu je većina bolesnika postigla blagu jodnu deficijenciju, njih 75,4% nakon 2 tjedna dijetе i 86,7% nakon 3 tjedna dijetе. Tek manji dio bolesnika je postigao ciljnu umjerenu jodnu deficijenciju, i to 11,5% bolesnika nakon 2 tjedna dijetе i 13,3% bolesnika nakon 3 tjedna jodne dijetе.

Premda su provođenjem dijetе smanjili koncentraciju joda u mokraći, 8 ispitanika (13,1%) je i nakon 2 tjedna dijetе imalo koncentraciju joda u mokraći koja je govorila u prilog primjerenog unosa joda hranom (>100 µg/l).

Prosječno smanjenje koncentracije joda u mokraći kod bolesnika koji su provodili 2 tjedna jodnu dijetu je bilo 52,1%. Unutar te skupine je podgrupa od 15 bolesnika koji su provodili jodnu dijetu 2 tjedna, a potom i 3 tjedna, pri čemu su nakon 2 tjedna jodne dijetе prosječno smanjili koncentraciju joda u mokraći za 41,7%. Podskupinu od 15 bolesnika su činili isključivo oni koji nakon 2 tjedna dijetе nisu postigli ciljnu umjerenu jodnu deficijenciju, stoga je njihovo manje prosječno smanjenje

koncentracije joda u mokraći u odnosu na cijelu skupinu od 61 bolesnika koji su provodili 2 tjedna jodnu dijetu (41,7% naprema 52,1%) očekivan rezultat.

U podskupini od 15 bolesnika prosječno smanjenje joda u mokraći nakon 3 tjedna dijeta je značajno veće u odnosu na prosječno smanjenje joda u mokraći nakon 2-tjedne jodne dijeta (41,7% naprema 56,3%), vjerojatno zbog duljeg trajanja dijeta, ali i prethodnog iskustva provođenja iste.

Rezultati našeg istraživanja su u skladu s već poznatim i opetovanim rezultatima prethodnih istraživanja da je jodna dijeta djelotvoran način smanjenja koncentracije joda u mokraći, odnosno smanjenja joda u tijelu (1,5,12,73).

Od 61 bolesnika koji su provodili 2 tjedna jodnu dijetu, 46% nije bilo sklono provoditi 3-tjednu jodnu dijetu prije sljedeće redovne bolničke kontrole i dijagnostičke primjene I-131. Praćenjem tih bolesnika kroz minimalno 2 godine su svi i dalje imali negativan scintigram s I-131, pri čemu je 33% bolesnika i dalje imalo povišen stimuliran Tg (raspon 2 - 14,9 ng/ml), ali s tendencijom pada vrijednosti Tg-a u odnosu na Tg prije provođenja jodne dijeta. Stacionarnu vrijednost blago povišenog stimuliranog Tg-a (raspon 2,2-3 ng/ml) je imalo 19% bolesnika, dok je tendencija porasta vrijednosti stimuliranog Tg-a zabilježena kod 14% bolesnika. Spontana normalizacija vrijednosti stimuliranog Tg-a ($Tg < 2$ ng/ml) je zabilježena kod 2 bolesnika (9,5%), a zbog u međuvremenu nađenih metastaza u limfnim čvorovima vrata je učinjena disekcija vrata i primijenjena radiojodna terapija kod 2 bolesnika kod kojih se nakon liječenja pratio pad vrijednosti stimuliranog Tg-a. Empirijska radiojodna terapija sa 100 mCi (3700 MBq) odnosno 150 mCi (5550 MBq) I-131 je primijenjena kod 2 bolesnika, kod jednog se u praćenju bilježio daljnji porast vrijednosti stimuliranog Tg-a, a kod drugog pad vrijednosti stimuliranog Tg-a.

Povišena protutijela (TgAt) i stoga nemogućnost određivanja Tg-a su zabilježena kod jednog bolesnika.

Kliničko iskustvo i podaci iz prethodnih istraživanja pokazuju da bolesnici mogu imati poteškoća u pridržavanju dijetetskih mjera kroz duže vrijeme, pri čemu jodna dijeta nije izuzetak (1). Ako je dijeta previše restriktivna i značajno se razlikuje od uobičajenih prehrambenih navika bolesnika, suradljivost bolesnika i njihova sklonost ustrajnom pridržavanju dijetete se mogu smanjiti (i najčešće se smanjuju) što je preporučeno trajanje dijetete dulje. Premda su recepti za pripremu jela sa smanjenim udjelom joda dostupni, oni su gotovo isključivo pisani na engleskom jeziku, pri čemu najopsežnije i osobama s karcinomom štitnjače prilagođene recepte na svojoj internetskoj stranici objavljuje Udruga preživjelih od karcinoma štitnjače (eng. *Thyroid Cancer Survivors' Association, Inc*; www.thyca.org) sa sjedištem u Sjedinjenim Američkim Državama (72). Recepti za pripremu jela dostupni na internetskim stranicama mogu značajno olakšati provođenje jodne dijetete, ali su od ograničene koristi bolesnicima koji ne znaju engleski jezik, nisu skloni ili ne znaju pretraživati internet i recepti nisu sukladni njihovim prehrambenim navikama i dostupnim namirnicama. Nadalje, previše detaljan popis namirnica koje se ne bi smjele konzumirati tijekom jodne dijetete bolesnicima može biti demoralizirajući.

Usporedba rezultata o učinku trajanja jodne dijetete na koncentraciju joda u mokraći odnosno postizanje stupnja jodne deficijencije našeg i prethodnih istraživanja je otežana različitim dizajnima istraživanja. U prethodnim istraživanjima je jodni nutritivni status ispitanika prije jodne dijetete bio raznolik, pri čemu su ispitanici iz Koreje i Japana u pravilu imali prekomjeren unos hrane bogate jodom (13,67), dok je stanovništvo u Ujedinjenom Kraljevstvu relativno blago jodno deficijentno (15); jodna dijeta je različito trajala (5 dana do 4 tjedna); koncentracija joda u mokraći je

izražavana na dva načina, $\mu\text{g/l}$ i $\mu\text{g/gCr}$, pri čemu se Cr odnosi na kreatinin koji se koristi za korekciju koncentracije joda u mokraći ovisno o unosu tekućine i bubrežnoj funkciji (5,66); za analizu koncentracije joda u mokraći se uzimao ili jutarnji uzorak mokraće volumena nekoliko mililitara ili mokraća skupljana kroz 24 sata (1,69–71); ciljna koncentracija joda u mokraći nakon dijete je različito definirana ($<100 \mu\text{g/gCr}$, $<100 \mu\text{g/l}$, $<50 \mu\text{g/gCr}$) (1,67,71,73); jodna dijeta je različito restriktivna, s rasponom od samo nekoliko namirnica koje treba izbjegavati do vrlo detaljnog popisa namirnica koje treba izbjegavati i onih koje se smiju konzumirati (5,68,73); u nekim istraživanjima su u svrhu pripreme bolesnika za jodnu dijetu omogućene najprije usmene konzultacije dijetetičara i bolesnika, potom su dane pisane upute o načinu provođenja dijete (69).

Ipak, jedan rezultat našeg istraživanja je usporediv s rezultatima svih prethodnih istraživanja - jodna dijeta smanjuje koncentraciju joda u mokraći odnosno količinu joda u tijelu.

Nema značajne razlike u nakupljanju I-131 u eventualnom tumorskom tkivu u ispitivanoj i kontrolnoj skupini bolesnika s biokemijskim znakovima diferenciranog karcinoma štitnjače, u obje skupine su po 3 bolesnika imala pozitivan scintigrafski nalaz.

Nakon provođenja jodne dijete je 3 bolesnika imalo pozitivan scintigrafski nalaz, s nakupljanjem I-131 u području ležišta štitnjače kod 2 bolesnika i plućima kod jednog bolesnika. Sva 3 bolesnika s pozitivnim scintigrafskim nalazom nakon jodne dijete su provodili dijetu kroz 2 tjedna i nakon dijete nisu postigli ciljnu umjerenu jodnu deficijenciju nego su bili blago jodno deficijentni (jod u mokraći 50-99 $\mu\text{g/l}$).

Bolesnik s nakupljanjem I-131 u plućima je tijekom sljedeće redovne hospitalizacije primio radiojodnu terapiju sa 150 mCi (5550 MBq) I-131, na postterapijskom

scintigramu cijelog tijela se također vidjelo nakupljanje I-131 u plućima. Godinu dana nakon radiojodne terapije se prvi puta vidjelo nakupljanje I-131 u otprije poznatom i veličinom stacionarnom čvoru promjera 0,6 cm u vratu uz jezičnu kost, bez citološke potvrde da se radi o metastazi. Tada i na svakom sljedećem dijagnostičkom scintigramu je opisivano nakupljanje I-131 u čvoru uz jezičnu kost, bez nakupljanja I-131 u plućima. Vrijednost stimuliranog Tg-a je imala tendenciju pada.

Bolesnik s nakupljanjem I-131 u vratu nakon jodne dijete je zbog tendencije blagog porasta vrijednosti stimuliranog Tg-a primio radiojodnu terapiju od 100 mCi (3700 MBq) I-131. Nakon terapije se bilježio blagi pad vrijednosti Tg-a.

Kod drugog bolesnika s nakupljanjem I-131 u vratu nakon jodne dijete nije provedeno nikakvo liječenje, tijekom praćenja je imao uredne ili tek diskretno povišene vrijednosti Tg-a (raspon 1- 2,2 ng/ml), uz negativne dijagnostičke scintigrame s I-131. U kontrolnoj skupini su također 3 bolesnika imala pozitivan scintigrafski nalaz, svi s nakupljanjem I-131 u području ležišta štitnjače.

Diferencirani karcinomi štitnjače najčešće zadržavaju receptore za TSH, a više od 70% karcinoma ima i ekspresiju NIS-a pa mogu nakupljati I-131 (53). Povišene vrijednosti Tg-a i pozitivan scintigram s I-131 govore u prilog perzistentnog ili metastatskog diferenciranog karcinoma štitnjače odnosno njegovog recidiva (74). S druge strane, povišene vrijednosti stimuliranog Tg-a i negativan scintigram s I-131 mogu biti posljedica zasićenja tijela stabilnim jodom, nedostatne TSH stimulacije na ulazak I-131 u tumorske stanice, dediferencijacije karcinoma kojom se smanjuje ekspresija NIS-a i ulazak I-131 u tumorske stanice, uz istovremeno zadržavanje sposobnosti sinteze Tg-a ili postojanja mikrometastaza koje su presitne da bi bile vidljive na scintigramu s I-131 (74).

U ovom istraživanju su svi bolesnici imali dostatno visoku vrijednost TSH (>30 mU/l) i

jodnom dijetom je značajno smanjena koncentracija joda u mokraći odnosno količina joda u tijelu. Razlog negativnog scintigrama s I-131 može biti dediferencijacija tumora ili postojanje mikrometastaza, prvenstveno kod visokih vrijednosti stimuliranog Tg-a. Kod interpretacije nalaza treba uzeti u obzir da većina bolesnika (56-68%) sa stimuliranim Tg > 10 ng/ml nakon totalne tireoidektomije i radiojodne ablacije tijekom praćenja postigne remisiju, njih 19 - 27 % tijekom praćenja ima perzistentno povišene vrijednosti Tg, ali bez morfološkog korelata, dok 8 -17 % bolesnika razvija i morfološki definiranu bolest tijekom praćenja kroz 5-10 godina (65).

Kod naše skupine bolesnika nije potvrđena hipoteza da jodna dijeta pospješuje scintigrafsko oslikavanje lokalizacije tkiva dobro diferenciranog karcinoma štitnjače.

7. Zaključak

- Jodna dijeta je učinkovit način smanjenja koncentracije joda u mokraći.
- Kod bolesnika koji su provodili jodnu dijetu i 2 tjedna i 3 tjedna, prosječno smanjenje joda u mokraći je veće kod provođenja jodne dijetete u trajanju od 3 tjedna u odnosu na dijetu od 2 tjedna.
- Maksimalno smanjenje koncentracije joda u mokraći kod provođenja jodne dijetete tijekom 3 tjedna je minimalno veće u odnosu na dijetu od 2 tjedna.
- Jodna deficijencija u našoj skupini bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače i biokemijskim znakovima bolesti nije utjecala na prikaz tumorskog tkiva nakon primjene I-131 u dijagnostičke svrhe.

8. Sažetak

Uvod: Jodna dijeta odnosno smanjen unos joda hranom se preporučuje prije primjene I-131 kod bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače.

Iako većina smjernica preporučuje jodnu dijetu, njeno trajanje i učinkovitost, kao i ciljna koncentracija joda u mokraći nisu usuglašeni.

Cilj istraživanja: Cilj ovog istraživanja je utvrditi utjecaj jodne dijete na sadržaj stabilnog joda u tijelu i ulazak radioaktivnog joda u tumorske stanice kod bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače i biokemijskim znakovima bolesti.

Metode i materijali: U istraživanje je uključen ukupno 61 bolesnik s dobro diferenciranim karcinomom štitnjače, tireoglobulinom > 2 ng/l i negativnim scintigramom s I-131 koji su proveli jodnu dijetu prije primjene I-131. Kontrolnu skupinu je činilo 50 bolesnika s dobro diferenciranim karcinomom štitnjače, tireoglobulinom > 2 ng/l i negativnim scintigramom s I-131 koji prije primjene I-131 nisu provodili jodnu dijetu.

Svaki bolesnik je najprije provodio jodnu dijetu tijekom 2 tjedna, s ciljem postizanja umjerene jodne deficijencije. Onima koji nisu postigli ciljnu umjerenu jodnu je prije sljedeće primjene I-131 preporučeno provođenje jodne dijete tijekom ukupno 3 tjedna.

Zbog provjere učinkovitosti jodne dijete na smanjenje joda u tijelu su uzeta dva uzorka jutarnje mokraće kod svakog bolesnika, dan prije početka jodne dijete i 15. dan (ili 22.) nakon njenog početka.

Radi uvida u utjecaja jodne dijete na nakupljanje I-131 u tumorskim stanicama karcinoma štitnjače, scintigrami s I-131 prije i nakon jodne dijete su vizualno analizirani.

Rezultati: Provodeći jodnu dijetu su svi bolesnici značajno smanjili koncentraciju joda u mokraći.

Postoji značajna razlika u smanjenju koncentracije joda u mokraći kod jodne dijetu u trajanju 2 tjedna u odnosu na onu u trajanju od 3 tjedna.

Smanjena količina stabilnog joda u tijelu nema utjecaja na nakupljanje I-131 u tumorskim stanicama diferenciranog karcinoma štitnjače.

Zaključak: Jodna dijeta je učinkovit način smanjenja količine stabilnog joda u tijelu kod bolesnika s dobro diferenciranim karcinomom štitnjače prije primjene I-131.

Međutim, u bolesnika s biokemijskim znakovima bolesti, jodna deficijencija nema utjecaja na nakupljanje I-131 u tumorskim stanicama.

9. Summary

The impact of a low iodine diet on radioiodine uptake in cells of well differentiated thyroid cancer, Margareta Dobrenić, 2023.

Introduction: Low iodine diet is recommended to patients with differentiated thyroid cancer prior to I-131 administration.

Aim: Evaluation of the influence of low iodine diet on radioiodine avidity of tumor cells in patients with biochemically persistent disease.

Materials and methods: A total of 61 patients underwent a two-week low iodine diet, with the aim to achieve moderate iodine deficiency. Those who didn't accomplish moderate iodine deficiency after a two-week low iodine diet received a recommendation to follow three-week diet before the next I-131 administration. To evaluate the effectiveness of low iodine diet, urine iodine concentration was measured.

For the impact assessment of diet on radioiodine tissue avidity, whole body radioiodine scans were visually analysed.

Results: Following low iodine diet, all patients significantly reduced their total body iodine content.

Three-week low iodine diet is more effective in reducing total body iodine content than two-week diet.

There was no impact of reduced total body iodine content on radioiodine avidity of tumor cells in patients who underwent low iodine diet.

Conclusion: Low iodine diet reduced total body iodine content in patients with differentiated thyroid cancer prior to I-131 administration, but without

an effect on radioiodine avidity of tumor cells.

10. Popis literature

1. Morsch PE, Vanacor R, Weber Furlanetto T, Schmidt H. Two weeks of a low-iodine diet are equivalent to 3 weeks for lowering urinary iodine and increasing thyroid radioactive iodine uptake. *Thyroid*. 2011;21:61–7.
2. Pravilnik o soli. NN 89/2011; 2011 [pristupljeno 02.02.2023.]. Dostupno na: https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2011_07_89_1904.html
3. WHO/UNICEF/ICCIDD. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers. 3rd ed. Geneva: World Health Organization. 2007 [pristupljeno 02.02.2023.]. Dostupno na: http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241595827_eng.pdf
4. Jukić T, Punda M, Franceschi M, Staničić J, Granić R, Kusić Z. Amiodaron i funkcija štitnjače. *Liječ Vjesn*. 2015;137:181–8.
5. Li JH, He ZH, Bansal V, Hennessey JV. Low iodine diet in differentiated thyroid cancer: a review. *Clin Endocrinol*. 2016;84:3–12.
6. GE Healthcare Canada Inc. Omnipaque. Mississauga, Ontario; 2017 [pristupljeno 07.03.2019.]. Dostupno na: <http://www3.gehealthcare.ca/~media/documents/marketopdfsnoating/omnipaque-monograph.pdf>
7. Jahreis G, Hausmann W, Kiessling G, Franke K, Leiterer M. Bioavailability of iodine from normal diets rich in dairy products - results of balance studies in women. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2001;109:163–7.

8. Sandell EB, Kolthoff IM. Micro determination of iodine by a catalytic method. *Microchim Acta*. 1937;1:9–25.
9. WHO. Urinary iodine concentrations for determining iodine status in populations. Geneva: World Health Organization; 2013 [pristupljeno 02.02.2023.]. Dostupno na: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85972/1/WHO_NMH_NHD_EPG_13.1_eng.pdf
10. Kusić Z, Jukić T, Rogan SA, Jureša V, Dabelić N, Staničić J, i sur. Current status of iodine intake in Croatia – the results of 2009 survey. *Coll Antropol*. 2012;36:123–8.
11. Jukić T, Zimmermann MB, Granić R, Prpić M, Krilić D, Jureša V, i sur. Sufficient iodine intake in schoolchildren from Zagreb area: assessment with dried blood spot thyroglobulin as a new functional biomarker for iodine deficiency. *Acta Clin Croat*. 2015;54:424–31.
12. Chung JH. Low iodine diet for preparation for radioactive iodine therapy in differentiated thyroid carcinoma in Korea. *Endocrinol Metab*. 2013;28:157–63.
13. Sohn SY, Choi JY, Jang HW, Kim HJ, Jin SM, Kim SW, i sur. Association between excessive urinary iodine excretion and failure of radioactive iodine thyroid ablation in patients with papillary thyroid cancer. *Thyroid*. 2013;23:741–7.
14. Hrvatsko društvo za štitnjaču. Dijagnostičke i terapijske smjernice kod diferenciranog karcinoma štitnjače. Split: Hrvatsko društvo za štitnjaču; 2007

[pristupljeno 07.03.2019.]. Dostupno na: [http://www.stitnjaca.org/Smjernice DTC Split 2007.pdf](http://www.stitnjaca.org/Smjernice/DTC%20Split%202007.pdf)

15. Perros P, Boelaert K, Colley S, Evans C, Evans RM, Ba GG, i sur. British thyroid association guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol.* 2014;81:1–122.
16. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty KC, Mandel SJ, Nikiforov YE, i sur. 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;26:1–133.
17. Pacini F, Castagna MG, Brilli L, Pentheroudakis G. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012;23:111-9.
18. Yoo ID, Kim SH, Seo YY, Oh JK, O JH, Chung SK. The success rate of initial ¹³¹I ablation in differentiated thyroid cancer: comparison between less strict and very strict low iodine diets. *Nucl Med Mol Imaging.* 2012;46:34–40.
19. Chung HR. Iodine and thyroid function. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2014;19:8–12.
20. Zimmermann MB. Iodine deficiency. *Endocr Rev.* 2009;30:376–408.
21. Portulano C, Paroder-Belenitsky M, Carrasco N. The Na⁺/I⁻ symporter (NIS): mechanism and medical impact. *Endocr Rev.* 2014;35:106–49.

22. Bizhanova A, Kopp P. Minireview: the sodium-iodide symporter NIS and pendrin in iodide homeostasis of the thyroid. *Endo*. 2009;150:1084–90.
23. Spitzweg C, Morris JC. The sodium iodide symporter: its pathophysiological and therapeutic implications. *Clin Endocrinol*. 2002;57:559–74.
24. Ravera S, Reyna-Neyra A, Ferrandino G, Amzel LM, Carrasco N. The sodium /iodide symporter (NIS): molecular physiology and preclinical and clinical applications. *Annu Rev Physiol*. 2017;79:261–89.
25. Schlumberger M, Lacroix L, Russo D, Filetti S, Bidart JM. Defects in iodide metabolism in thyroid cancer and implications for the follow-up and treatment of patients. *Nat Clin Pr Endocrinol Metab*. 2007;3:260–9.
26. Eng PH, Cardona GR, Fang SL, Previti M, Alex S, Carrasco N, i sur. Escape from the acute Wolff-Chaikoff effect is associated with a decrease in thyroid sodium / iodide symporter messenger ribonucleic acid and protein. *Endo*. 1999;140:3404–10.
27. Katagiri R, Yuan X, Kobayashi S, Sasaki S. Effect of excess iodine intake on thyroid diseases in different populations: A systematic review and meta-analyses including observational studies. *PLoS One*. 2017;12:1–24.
28. Bernier-Valentin F, Trouttet-Masson S, Rabilloud R, Selmi-Ruby S, Rousset B. Three-dimensional organization of thyroid cells into follicle structures is a pivotal factor in the control of sodium /iodide symporter expression. *Endo*. 2006;147:2035–42.

29. Luster M, Felbinger R, Dietlein M, Reiners C. 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;15:1147–55.
30. Dean DS, Gharib H. Epidemiology of thyroid nodules. *Best Pr Res Clin Endocrinol Metab*. 2008;22:901–11.
31. Middendorp M, Grünwald F. Update on recent developments in the therapy of differentiated thyroid cancer. *Semin Nucl Med*. 2010;40:145–52.
32. Cabanillas ME, McFadden DG, Durante C. Thyroid cancer. *Lancet*. 2016;388:2783–95.
33. Luster M, Weber T, Verburg FA. Changes and open issues in the management of differentiated thyroid carcinoma: an overview. *Clin Transl Imaging*. 2013;1:145–8.
34. Grewal RK, Ho A, Schöder H. Novel approaches to thyroid cancer treatment and response assessment. *Semin Nucl Med*. 2016;46:109–18.
35. Katoh H, Yamashita K, Enomoto T, Watanabe M. Classification and general considerations of thyroid cancer. *Ann Clin Pathol*. 2015;3:1045-53.
36. Eustatia-Rutten CFA, Corssmit EPM, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA, Smit JW. Survival and death causes in differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:313–9.

37. Ahmadiéh H, Azar ST. Controversies in the management and followup of differentiated thyroid cancer: Beyond the guidelines. *J Thyroid Res.* 2012;2012:1–8.
38. Narayanan S, Colevas AD. Current standards in treatment of radioiodine refractory thyroid cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2016;17:2–22.
39. 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;27:1–18.
40. Pacini F, Castagna MG, Brilli L, Pentheroudakis G, ESMO Guidelines Working Group. Thyroid cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010;21:214–9.
41. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JWA, Wiersinga W, i sur. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol.* 2006;154:787–803.
42. Luster M, Pfestroff A, Hänscheid H, Verburg FA. Radioiodine Therapy. *Semin Nucl Med.* 2017;47:126–34.
43. Luster M, Clarke SE, Dietlein M, Lassmann M, Lind P, Oyen WJG, i sur. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008;35:1941–59.

44. Rondeau G, Tuttle RM. Similarities and differences in follicular cell-derived thyroid cancer management guidelines used in Europe and the United States. *Semin Nucl Med.* 2011;41:89–95.
45. Schmidbauer B, Menhart K, Hellwig D, Grosse J. Differentiated thyroid cancer-treatment: state of the art. *Int J Mol Sci.* 2017;18:1-17.
46. Moeller LC, Führer D. Thyroid hormone, thyroid hormone receptors, and cancer: a clinical perspective. *Endocr Relat Cancer.* 2013;20:19–29.
47. Sugitami I, Fujimoto Y. Does postoperative thyrotropin suppression therapy truly decrease recurrence in papillary thyroid carcinoma? A randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:4576–83.
48. Gambardella C, Tartaglia E, Nunziata A, Izzo G, Siciliano G, Cavallo F, i sur. Clinical significance of prophylactic central compartment neck dissection in the treatment of clinically node-negative papillary thyroid cancer patients. *World J Surg Oncol.* 2016;14:1-5.
49. Goldsmith SJ. To ablate or not to ablate: issues and evidence involved in 131I ablation of residual thyroid tissue in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Semin Nucl Med.* 2011;41:96–104.
50. Hughes DT, Doherty GM. Central neck dissection for papillary thyroid cancer. *Cancer Control.* 2011;18:83–8.
51. Iyer NG, Shaha AR. Controversies and challenges in the management of well-differentiated thyroid cancer. *Indian J Surg.* 2009;71:299–307.

52. Kukulska A, Krajewska J, Kolosza Z, Paliczka-Cieslik E, Puch Z, Gubala E, i sur. The role of FDG-PET in localization of recurrent lesions of differentiated thyroid cancer (DTC) in patients with asymptomatic hyperthyroglobulinemia in a real clinical practice. *Eur J Endocrinol*. 2016;175:379–85.
53. Kogai T, Brent GA. The sodium iodide symporter (NIS): Regulation and approaches to targeting for cancer therapeutics. *Pharmacol Ther*. 2012;135:355–70.
54. Luster M. Present status of the use of recombinant human TSH in thyroid cancer management. *Acta Oncol*. 2006;45:1018–30.
55. Lind P, Kohlfürst S. Respective roles of thyroglobulin, radioiodine imaging, and positron emission tomography in the assessment of thyroid cancer. *Semin Nucl Med*. 2006;36:194–205.
56. Carter WB, Tourtelot JB, Savell JG, Lilienfeld H. New treatments and shifting paradigms in differentiated thyroid cancer management. *Cancer Control*. 2011;18:96–103.
57. Lamartina L, Grani G, Durante C, Borget I, Filetti S, Schlumberger M. Follow-up of differentiated thyroid cancer – what should (and what should not) be done. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14:538–51.
58. Moon JH, Choi JY, Jeong WJ, Ahn SH, Lee WW, Kim KM, i sur. Recombinant human thyrotropin-stimulated thyroglobulin level at the time of radioactive iodine ablation is an independent prognostic marker of differentiated thyroid

- carcinoma in the setting of prophylactic central neck dissection. *Clin Endocrinol.* 2016;85:459–65.
59. Chaukar DA, Deshmukh AD, Dandekar MR. Management of thyroid cancers. *Indian J Surg Oncol.* 2010;1:151–62.
60. Dohan O, De la Vieja A, Paroder V, Riedel C, Artani M, Reed M, i sur. The sodium/iodide symporter (NIS): characterization, regulation, and medical significance. *Endocr Rev.* 2003;24:48–77.
61. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, i sur. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2009;19:1167–214.
62. Lamartina L, Deandreis D, Durante C, Filetti S. Imaging in the follow-up of differentiated thyroid cancer: current evidence and future perspectives for a risk-adapted approach. *Eur J Endocrinol.* 2016;175:185–202.
63. Leboulleux S, Bez IEI, Borget I, Elleuch M, Deandreis D, Ghuzlan AA, i sur. Postradioiodine treatment whole-body scan in the era of 18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for differentiated thyroid carcinoma with elevated serum thyroglobulin levels. *Thyroid.* 2012;22:832–8.
64. Leenhardt L, Erdogan MF, Hegedus L, Mandel SJ, Paschke R, Rago T, i sur. 2013 European thyroid association guidelines for cervical ultrasound scan and ultrasound-guided techniques in the postoperative management of patients with thyroid cancer. *Eur Thyroid J.* 2013;2:147–59.

65. Pacini F, Agate L, Elisei R, Capezzone M, Ceccarelli C, Lippi F, i sur. Outcome of differentiated thyroid cancer with detectable serum Tg and negative diagnostic ¹³¹I whole body scan: comparison of patients treated with high ¹³¹I activities versus untreated patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:4092–7.
66. Sawka AM, Ibrahim-Zada I, Galacgac P, Tsang RW, Brierley JD, Ezzat S, i sur. Dietary iodine restriction in preparation for radioactive iodine treatment or scanning in well-differentiated thyroid cancer: a systematic review. *Thyroid.* 2010;20: 1129–38.
67. Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, Ito Y, Miya A, Kobayashi K, i sur. Reevaluation of stringent low iodine diet in outpatient preparation for radioiodine examination and therapy. *Endocr J.* 2005;52:237–40.
68. Tala Jury HP, Castagna MG, Fioravanti C, Fioravanti C, Cipri C, Brianzoni E, i sur. Lack of association between urinary iodine excretion and successful thyroid ablation in thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:230–7.
69. Plujimen MJHM, Eustatia-Rutten C, Goslings BM, Stokkel M, Arias AMP, Diamant M, i sur. Effects of low-iodide diet on postsurgical radioiodide ablation therapy in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol.* 2003;58:428–35.
70. Morris LF, Wilder MS, Waxman AD, Braunstein GD. Reevaluation of the impact of a stringent low-iodine diet on ablation rates in radioiodine treatment of thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2001;11:749–55.

71. Lee M, Lee YK, Jeon TJ, Chang HS, Kim BW, Lee YS, i sur. Low iodine diet for one week is sufficient for adequate preparation of high dose radioactive iodine ablation therapy of differentiated thyroid cancer patients in iodine-rich areas. *Thyroid*. 2014;24:1289–96.
72. Prestwich RJ, Gerrard GE. Low-iodine diet before radioiodine uptake scans or therapy - flawed advice to UK patients. *Clin Oncol*. 2005;17:73–4.
73. Park JT, Hennessey JV. Two-week low iodine diet is necessary for adequate outpatient preparation for radioiodine rhTSH scanning in patients taking levothyroxine. *Thyroid*. 2004;14:57–63.
74. Van Tol KM, Jager PL, de Vries EGE, Piers DA, Boezen HM, Sluiter WJ, i sur. Outcome in patients with differentiated thyroid cancer with negative diagnostic whole-body scanning and detectable stimulated thyroglobulin. *Eur J Endocrinol*. 2003;148:589–96.

11. Životopis

Margareta Dobrenić je rođena u Sisku 12. studenog 1980. godine. U Sisku je završila osnovnu školu i opću gimnaziju. 2005. godine je diplomirala na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Nakon četverogodišnjeg specijalizantskog staža u Kliničkom zavodu za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja Kliničkog bolničkog centra Zagreb je 2011. godine položila specijalistički ispit iz nuklearne medicine i zaštite od zračenja. Od tada radi kao specijalistica nuklearne medicine i zaštite od zračenja u Kliničkom zavodu za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja Kliničkog bolničkog centra Zagreb. U siječnju 2017. godine izabrana je za asistenticu na Katedri za nuklearnu medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu u kumulativnom radnom odnosu.

Autorica je ili koautorica nekoliko znanstvenih radova indeksiranih u različitim bazama podataka znanstvene literature te više kongresnih sažetaka.