Uvodnik
Leading article

DIJAGNOSTIČKE I TERAPIJSKE SMJERNICE ZA DIFERENCIRANI KARCINOM ŠTITNJAČE HRVATSKOG DRUŠTVA ZA ŠTITNJAČU

CROATIAN THYROID SOCIETY GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH DIFFERENTIATED THYROID CANCER

ZVONKO KUSIĆ, TOMISLAV JUKIĆ, NINA DABELIĆ, MAJA FRANCESCHI*

Deskriptori: Tumori štitnjače – dijagnostika, patologija, liječenje; Karcinom – dijagnostika, patologija, liječenje; Čvor štitnjače – dijagnostika, patologija, liječenje; Smjernice

Sažetak. Uvođenjem ultrazvuka i citološke punkcije početkom 80-ih godina prošlog stoljeća nastale su dramatične promjene u kliničkoj percepciji bolesti štitnjače, osobito čvorova štitnjače i karcinoma štitnjače. Prevalencija čvorova štitnjače u populaciji temeljem nalaza ultrazvuka iznosi 20–50%, a oko 5% čvorova štitnjače je maligno. Tijekom proteklih desetljeća incidencija karcinoma štitnjače značajno je porasla diljem svijeta, uglavnom zbog porasta incidencije papilarnog karcinoma štitnjače, vjerojatno zbog poboljšane dijagnostike. Mnoga društva za štitnjaču razvila su vlastite smjernice za zbrinjavanje bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače. Interdisciplinarni tim stručnjaka Hrvatskog društva za štitnjaču proučio je postojeće smjernice drugih društava za štitnjaču i relevantnu literaturu te poštujući našu tradiciju i kliničku praksu, razvio je dijagnostičke i terapijske smjernice za diferencirani karcinom štitnjače. Smjernice su objavljene na stranici Hrvatskog društva za štitnjaču *www.štitnjača.org,* za otvorenu raspravu i preporuke, a potom su prihvaćene.

Descriptors: Thyroid neoplasms – diagnosis, pathology, therapy; Carcinoma – diagnosis, pathology, therapy; Thyroid nodule – diagnosis, pathology, therapy; Practice guidelines as topic

Summary. With the introduction of ultrasound and fine-needle aspiration biopsy at the beginning of 1980s, dramatic changes in the clinical perception of thyroid diseases happened, especially thyroid nodules and thyroid cancer. The prevalence of thyroid nodules in the population according to ultrasound findings ranges from 20–50%, while around 5% of thyroid nodules harbour cancer. During the past decades significant increase in the incidence of thyroid cancer was recorded worldwide, mainly due to increase in the incidence of papillary thyroid cancer, probably due to improved diagnostics. Many thyroid societies developed guidelines for the management of patients with differentiated thyroid cancer. An interdisciplinary team of experts of the Croatian Thyroid Society studied guidelines of other thyroid societies and international publications, and according to our tradition and clinical practice developed the Guidelines for the Management of Patients with Differentiated Thyroid Cancer. The guidelines were published at Croatian Thyroid Society web page – *www.štitnjača.org,* for open discussion and recommendations. Finally, the guidelines were accepted.

Liječ Vjesn 2008;130:213–227

Tijekom posljednja tri desetljeća došlo je do dramatične promjene u kliničkom pristupu dijagnostici i liječenju bolesti štitnjače, a glavni razlozi su poboljšanje senzitivnosti i specifičnosti laboratorijskih testova procjene funkcije štitnjače te uvođenje ultrazvuka i citološke punkcije u kliničku praksu. Ultrazvučna dijagnostika presudno je utjecala na promjenu kliničke percepcije o tome što je normalna štitnjača, a širokom primjenom te metode, došlo je do značajnih promjena u kliničkoj praksi. Čvorovi štitnjače su danas čest klinički problem. Prevalencija palpabilnih čvorova štitnjače u područjima s dostatnim unosom joda iznosi oko 5% u žena i 1% u muškaraca.[1,2] Međutim, u 20–50% osoba ultrazvučno se mogu naći čvorovi, čak i kada je štitnjača palpacijski uredna, s većom učestalošću u žena i starijih osoba.[3,4] To zahtijeva jasne smjernice za obradu bolesnika s čvorovima štitnjače radi uspješnog suočavanja s pojavom »epidemije«, kako nodularne guše tako i karcinoma štitnjače.[5,6] Tijekom posljednjih desetljeća zabilježen je višestruki porast incidencije karcinoma štitnjače diljem svijeta[7] pa tako i u Hrvatskoj. Dobno standardizirana stopa incidencije karcinoma štitnjače porasla je u Hrvatskoj u razdoblju od 1968. do 2004. godine 8,6 puta u žena i 3,6 puta u muškaraca. Karcinomi štitnjače su najčešće maligne neoplazme endokrinog sustava. Oko 90% karcinoma štitnjače su diferencirani karcinomi, uglavnom papilarni karcinomi koji su niskog stupnja malignosti i vrlo dobre prognoze. U posljednje vrijeme zbog poboljšane dijagnostike sve se češće otkrivaju okultni papilarni karcinomi, tzv. papilarni mikrokarcinomi štitnjače čija je prevalencija u populaciji temeljem obdukcijskih nalaza čak 5–35%.[8–10] Zbog potrebe usuglašavanja stavova i racionalnog pristupa dijagnostici i liječenju karcinoma štitnjače, Američko društvo za štitnjaču (engl. Ameri-

* **Hrvatsko društvo za štitnjaču, Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu, Klinička bolnica »Sestre milosrdnice«, Zagreb** (akademik Zvonko Kusić; mr. sc. Tomislav Jukić, dr. med.; Nina Dabelić, dr. med.; prim. dr. sc. Maja Franceschi, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Akademik Z. Kusić, Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu, Klinička bolnica »Sestre milosrdnice«, Vinogradska 29, 10 000 Zagreb. e-mail: zvonko.kusic@zg.t-com.hr

Primljeno 12. rujna 2008., prihvaćeno 15. rujna 2008.

can Thyroid Association; ATA),[11] a ubrzo nakon toga i Europsko društvo za štitnjaču (engl. European Thyroid Association; ETA)[12] objavili su smjernice za obradu i liječenje bolesnika s čvorom štitnjače i diferenciranim karcinomom štitnjače. Pojedine europske zemlje poput Velike Britanije objavile su vlastite smjernice kod diferenciranog karcinoma štitnjače.[13] Proučili smo i smjernice Američkog udruženja kliničkih endokrinologa[14,15] i Azijsko-pacifičke smjernice za diferencirani karcinom štitnjače.[16] Smjernice se definiraju kao preporuke za provođenje ili izostavljanje specifičnih postupaka dobivene rigoroznim metodološkim pristupom koji uključuje određivanje primjerenih kriterija, kao što su učinkovitost, dobit za populaciju, zadovoljstvo bolesnika, uz reviziju literature radi određivanja snage dokaza (dijelom utemeljene na dizajnu studija) u vezi s navedenim kriterijima. Glavne karakteristike kvalitetnih smjernica kliničke prakse su: valjanost, reproducibilnost, pouzdanost, klinička primjenjivost, klinička fleksibilnost, dobar omjer učinka i troškova, jasnoća, multidisciplinarnost, plan revizije i dokumentacija.[17] Hrvatsko društvo za štitnjaču osnovano je 30. studenoga 2005. godine u Zagrebu. U izradi smjernica i algoritama sudjelovali su vodeći hrvatski stručnjaci svih specijalnosti koji se bave područjem dijagnostike i liječenja karcinoma štitnjače. Osnovana je radna skupina Hrvatskog društva za štitnjaču HLZ-a na čelu s akademikom Kusićem, predsjednikom društva.

RADNA SKUPINA
HRVATSKOG DRUŠTVA ZA ŠTITNJAČU
ZA IZRADU DIJAGNOSTIČKIH
I TERAPIJSKIH SMJERNICA
ZA DIFERENCIRANI KARCINOM ŠTITNJAČE

Zvonko Kusić[1]
Tomislav Jukić,[1] Nina Dabelić,[1] Maja Franceschi,[1] Neven Mateša,[1] Sanja Ronèević,[1] Antonija Balenović,[1] Ljerka Lukinac,[1] Damir Dodig,[2] Zdenka Bence-Žigman,[2] Hrvojka Tomić-Brzac,[2] Mladen Belicza,[3] Hrvoje Čupić,[3] Vlado Petric,[4] Davor Džepina,[4] Krešo Zurak,[4] Ante Punda,[5] Darijo Radović,[5] Vinko Marković,[5] Ivo Glunčić,[6] Ivan Mihaljević,[7] Ivan Karner,[7] Juraj Smoje,[7] Aleksandar Smokvina,[8] Boris Bonefačić,[8] Franjo Škreb,[9] Milan Vrkljan,[10] Drago Prgomet,[11] Josip Žmire,[12] Edita Žokvić[13]

[1] Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu, Klinička bolnica »Sestre milosrdnice«; [2] Klinički zavod za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja, Klinički bolnički centar Zagreb; [3] Klinički zavod za patologiju »Ljudevit Jurak«, Klinička bolnica »Sestre milosrdnice«; [4] Klinika za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata, Klinička bolnica »Sestre milosrdnice«; [5] Odjel za nuklearnu medicinu, Klinički bolnički centar Split; [6] Klinika za bolesti uha, nosa i grla s kirurgijom glave i vrata, Klinički bolnički centar Split; [7] Odjel za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja, Klinička bolnica Osijek; [8] Odjel za nuklearnu medicinu, Klinički bolnički centar Rijeka; [9] Zavod za nuklearnu medicinu, Klinička bolnica Dubrava; [10] Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinička bolnica »Sestre milosrdnice«; [11] Klinika za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata, Klinički bolnički centar Zagreb, [12] Sveučilišna klinika »Vuk Vrhovac«; [13] Odjel za citologiju, Klinička bolnica »Sestre milosrdnice«.

U tehničkoj potpori sudjelovali su *Josip Staničić* i *Marin Prpić* iz Klinike za onkologiju i nuklearnu medicinu Kliničke bolnice »Sestre milosrdnice«.

Radna skupina proučila je postojeće smjernice poznatih svjetskih društava za štitnjaču, relevantnu literaturu, poštujući našu tradiciju i kliničku praksu, te je održala više sastanaka s iscrpnim i korisnim raspravama. Smjernice je akademik Zvonko Kusić predstavio na 1. kongresu Hrvatskog društva za štitnjaču s međunarodnim sudjelovanjem »Rak štitnjače«, koji je održan u Splitu, 26.–28. listopada 2007, a potom su objavljene na stranici Hrvatskog društva za štitnjaču *www.štitnjača.org,* za otvorenu raspravu i preporuke.

Ove smjernice predstavljaju znanstveno utemeljenu preporuku za optimalnu i racionalnu obradu i liječenje bolesnika, a temelje se na kritički revidiranim i primjenjivim dokazima (»evidence based medicine«). Smjernice i algoritmi nisu namijenjeni kao rigidni standard; kod svakog bolesnika nuždan je individualni pristup dijagnostici i liječenju diferenciranog karcinoma štitnjače.

Dijagnostičke i terapijske smjernice kod čvora u štitnjači

Klinička obrada bolesnika s čvorom štitnjače

Čvor u štitnjači definira se kao promjena koja se palpacijski i/ili ultrazvučno razlikuje od tkiva štitnjače koje ju okružuje. Pojavljuje se kao klinička manifestacija različitih bolesti štitnjače: benignih i malignih. Benigne bolesti štitnjače koje se klinički prezentiraju čvorovima jesu: multinodularna guša, Hashimotov tireoiditis, ciste (koloidna i hemoragijska) i folikularni adenomi, a maligne bolesti štitnjače: papilarni i folikularni karcinom i njihove podvrste, medularni karcinom, slabo diferencirani i anaplastični karcinom, primarni limfom štitnjače i metastatski rak štitnjače (najčešće metastaze melanoma, karcinoma dojke i bubrega).[2,18] Klinički problem čvora u štitnjači uglavnom je problem raka štitnjače i potrebe kirurškog zahvata ako se obradom postavi sumnja na malignom. Oko 5% čvorova štitnjače je maligno, neovisno o tome radi li se o solitarnom čvoru štitnjače, čvoru u multinodularnoj guši ili malom nepalpabilnom čvoru koji je slučajno otkriven ultrazvukom.[5] Samo 10% čvorova štitnjače je palpabilno, a uvođenje ultrazvuka radikalno je promijenilo pristup patologiji i dijagnostičkoj obradi bolesti štitnjače. Prevalencija čvorova registriranih ultrazvukom ili obdukcijom linearno raste s dobi od približno 0% s 15 godina, 30% do 50 godina, pa čak 50% u dobi od 60 do 65 godina.[2,3,19] Slučajno otkriveni čvorovi štitnjače nazivaju se incidentalomi, a nakon njihova otkrivanja potrebna je daljnja obrada.[5,6]

Povijest bolesti i fizikalni pregled u evaluaciji čvora štitnjače

Prvi koraci u kliničkoj obradi bolesnika s čvorom štitnjače jesu anamneza i fizikalni pregled. Čimbenici koji upućuju na povećan rizik od malignosti u čvoru štitnjače jesu pozitivna obiteljska anamneza raka štitnjače, izloženost zračenju – osobito u djetinjstvu, nagli rast čvora, promuklost, tvrda, nepravilna konzistencija čvora, zahvaćenost limfnih čvorova vrata i fiksacija čvora za ekstratiroidno tkivo (tablica 1).

Laboratorijska obrada

Prvi korak u obradi bolesnika s čvorom/čvorovima štitnjače jest određivanje tireotropina (TSH) u serumu. Ako je TSH nizak ili nemjerljiv, nužno je odrediti slobodni tiroksin (FT4) i slobodni trijodtironin (FT3) u serumu te učiniti scintigrafiju štitnjače. Kalcitonin u serumu također se može odrediti u inicijalnoj evaluaciji čvorova štitnjače.[12] Povišene vrijednosti kalcitonina u serumu upućuju na medularni karcinom štitnjače.[12,20,21] Određivanje tireoglobulina ne preporuča se u dijagnostičkoj obradi čvorova štitnjače[22] (tablica 2).

Scintigrafija štitnjače

Scintigrafijom štitnjače utvrđuje se je li čvor funkcionalan (»vrući« ili »topli« čvor) ili nefunkcionalan (»hladni«

Tablica 1. Čimbenici koji upućuju na povećan rizik od malignosti u čvoru štitnjače
Table 1. *Factors suggestive of increased risk of malignancy in thyroid nodule*

Pozitivna obiteljska anamneza raka štitnjače / Positive family history of thyroid cancer
Izloženost zračenju – osobito u djetinjstvu / Exposure to ionizing radiation – especially in childhood
Nagli rast čvora, promuklost / Rapid growth of nodule, hoarseness
Tvrda, nepravilna konzistencija / Hard and irregular consistency
Zahvaćenost limfnih čvorova vrata / Cervical lymph node involvement
Fiksacija čvora za ekstratiroidno tkivo / Nodule fixation to extrathyroidal tissue

Tablica 2. *Laboratorijska obrada*
Table 2. *Laboratory evaluation*

TSH/TSH

čvor).[23] Scintigrafija štitnjače nužna je kada je serumski TSH nizak ili nemjerljiv i u bolesnika s multinodularnom gušom (tablica 3). Funkcionalni čvorovi, koji su čest nalaz kod niskog TSH**,** izrazito rijetko su maligni i ne zahtijevaju citološku punkciju. Na tablici 3. prikazane su indikacije za scintigrafiju štitnjače.

Tablica 3. *Indikacije za scintigrafiju štitnjače*
Table 3. Indications for thyroid scintigraphy

Serumski TSH nizak ili nemjerljiv / Serum TSH low or undetectable
Multinodularna guša / Multinodular goiter

Ultrazvučna dijagnostika štitnjače

Ultrazvučna dijagnostika je najpreciznija slikovna dijagnostička metoda za otkrivanje čvorova štitnjače.[24–27] Ultrazvučni pregled vrata nužno je učiniti u svih bolesnika s palpabilnim čvorom štitnjače ili kada je čvor slučajno otkriven drugim metodama slikovnog prikaza. Ultrazvučna obilježja čvora koja upućuju na malignost jesu hipoehogenost, mikrokalcifikati, nepravilni rubovi, anteroposteriorni promjer čvora veći od transverzalnoga, na kolornom dopleru (CD) pojačana prokrvljenost unutar čvora[28] (tablica 4). Ultrazvučnom pretragom vrata također se može postaviti sumnja na metastatski promijenjene limfne čvorove.

Tablica 4. *Ultrazvučna obilježja koja upućuju na maligni čvor štitnjače*
Table 4. *Ultrasonographic features suggestive of malignant thyroid nodule*

Hipoehogenost / Hypoechogenecity
Mikrokalcifikati / Microcalcifications
Nepravilni rubovi / Irregular borders
Anteroposteriorni promjer > transverzalni / Anteroposterior diameter > transversal
Na CD-u pojačana prokrvljenost unutar čvora / Increased intranodular vascularity on CD

Citološka punkcija čvorova štitnjače

Citološka punkcija je »zlatni standard« za dijagnostiku čvorova štitnjače.[24,25,29–31] Punkciju čvorova štitnjače nužno je izvoditi pod kontrolom ultrazvuka.[32] Indicirana je kod svih čvorova štitnjače većih od 1 cm, osim u multinodularnoj guši gdje se uzimaju u obzir i drugi parametri (npr. ultrazvučna obilježja čvora i scintigrafski nalaz). Čvorovi manji od 1 cm punktiraju se ako imaju više ultrazvučno suspektnih obilježja (tablica 5).

Tablica 5. *Indikacije za punkciju čvora štitnjače pod kontrolom ultrazvuka*
Table 5. *Indications for US guided fine needle aspiration biopsy*

Čvor ≥ 1 cm (osim u multinodularnoj guši gdje se uzimaju u obzir i drugi parametri, npr. UZ i scintigrafski nalaz) / Nodule ≥ 1 cm (exception in multinodular goiter where FNA is performed according to the results of US and thyroid scan)
Čvor < 1 cm + više UZ suspektnih obilježja / Nodule < 1 cm + several US suspicious findings

Na slici 1. prikazan je algoritam racionalne dijagnostike čvorova štitnjače, a na slici 2. algoritam citološke obrade čvorova štitnjače.

Smjernice za racionalnu dijagnostiku čvora u štitnjači – praćenje

Na tablici 6. prikazane su smjernice za praćenje bolesnika s čvorom štitnjače.

Tablica 6. *Smjernice za dijagnostiku čvora u štitnjači – praćenje*
Table 6. *Guidelines for diagnostics of thyroid nodule – follow up*

Preporuka: punkcija čvorova štitnjače obvezno pod kontrolom ultrazvuka / Recommendation: sonography – guided – fine-needle aspiration biopsy
Ne preporučuje se uključivanje ultrazvuka štitnjače u sistematske preglede bez kliničke indikacije / Not recommended: thyroid ultrasound in regular check-up examination without clinical indications
Ne preporučuje se rutinski probir opće populacije ultrazvukom štitnjače / Not recommended: routine screening of general population with thyroid ultrasound
Prvi put – temeljit ultrazvučni pregled štitnjače / First time: precise ultrasound examination of thyroid gland
Ultrazvučni kontrolni pregledi svake 2–3 godine, a češće u slučaju kliničke indikacije / Ultrasound follow-up every two to three years, more often if clinically indicated
Društvo za štitnjaču predlaže da se posebno educiraju stručnjaci koji se bave ultrazvukom štitnjače / Croatian Thyroid Society recommends education of experts in thyroid ultrasound

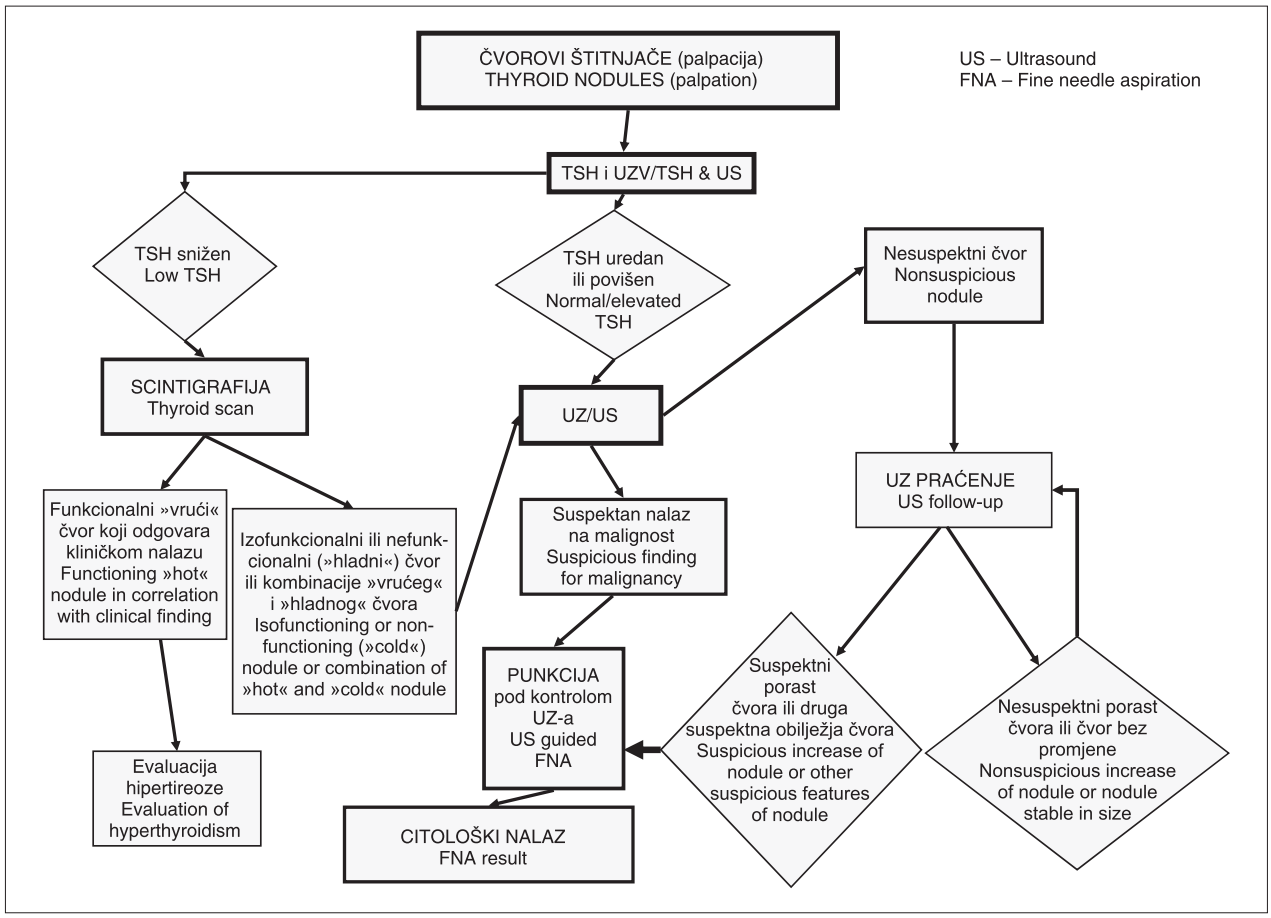
Dijagnostičke i terapijske smjernice za diferencirani karcinom štitnjače

Preoperacijska evaluacija stupnja proširenosti bolesti

Prije kirurškog zahvata nuždan je ultrazvučni pregled limfnih čvorova vrata. Sekundarizmi u limfnim čvorovima vrata mogu se naći u 30–50% bolesnika s papilarnim karcinomom štitnjače uz povećanu učestalost u bolesnika s većim primarnim tumorom i u slučaju širenja tumora izvan kapsule štitnjače. Sekundarizmi u limfnim čvorovima vrata mogu se sa sigurnošću potvrditi citološkom punkcijom uz određivanje tumorskog biljega tireoglobulina (Tg) u punktatu. Ostale dijagnostičke pretrage provode se prema kliničkoj indikaciji (npr. u slučaju velikog, invazivnog i brzo rastućega diferenciranog karcinoma štitnjače sa zahvaćanjem okolnih struktu-

Tablica 7. *Preoperacijska evaluacija stupnja proširenosti bolesti*
Table 7. *Preoperative staging*

UZ pregled limfnih čvorova vrata / US of cervical lymph nodes
Citološka punkcija i Tg u punktatu / Fine- needle aspiration biopsy with Tg measurement in the aspirate
Ostale pretrage po potrebi (CT i dr.) / Other imaging studies if needed (CT and other)



Slika 1. *Algoritam racionalne dijagnostike čvorova štitnjače: Prvi korak u obradi bolesnika s palpabilnim čvorom štitnjače je određivanje TSH u serumu i ultrazvuk štitnjače. Ako je TSH snižen, tada je potrebno učiniti scintigrafiju štitnjače. Ako scintigrafijom štitnjače registriramo funkcionalni čvor koji odgovara kliničkom i/ili ultrazvučnom nalazu, tada je nužna obrada hipertireoze jer takav nalaz upućuje na autonomni čvor ili toksični adenom. Ako scintigrafijom štitnjače registriramo izofunkcionalni ili nefunkcionalni čvor ili kombinaciju nefunkcionalnog i funkcionalnog čvora, tada je potrebno postupiti prema nalazu ultrazvuka štitnjače, kao i u slučaju urednog ili povišenog TSH. Ako ultrazvukom štitnjače utvrdimo čvor, suspektan temeljem ultrazvučnih obilježja na malignom, tada je potrebno učiniti citološku punkciju čvora pod kontrolom ultrazvuka. Ako ultrazvučno čvor ne izgleda suspektno, tada je potrebno ultrazvučno praćenje veličine i obilježja čvora. U slučaju suspektnog porasta čvora (porast volumena čvora više od 15% do 20%) ili pojave drugih suspektnih obilježja čvora, potrebno je učiniti citološku punkciju čvora pod kontrolom ultrazvuka. Ako je ultrazvučnim praćenjem čvor bez promjene ili porast čvora nije suspektan, tada se čvor dalje prati ultrazvukom štitnjače.*

Figure 1. *Algorithm for rational diagnostics of thyroid nodule: First step in the evaluation of patient with palpable thyroid nodule is serum TSH determination and neck ultrasound (US). In the case of low TSH, thyroid scan has to be performed. If thyroid scan reveals functioning »hot« nodule that match clinical and/or ultrasound finding, evaluation of hyperthyroidism is warranted because such finding is indicative of autonomously functioning nodule or toxic thyroid adenoma. If thyroid scan reveals isofunctioning or nonfunctioning nodule, or combination of »hot« and »cold« nodule, further evaluation according to ultrasound finding is necessary, as in the case of normal/elevated TSH. If thyroid US reveals suspicious finding for malignancy, US-guided FNA is indicated. If thyroid nodule is US nonsuspicious, follow-up of nodule by US is indicated. If there is US suspicious increase of nodule (increase in nodule volume more than 15%–20%) or other US – suspicious features of nodule are present, US guided FNA is indicated. If there is nonsuspicious increase of nodule or nodule is stable in size, further follow-up with US is warranted.*

ra vrata potrebno je učiniti kompjuteriziranu tomografiju ili magnetnu rezonanciju) (tablica 7).

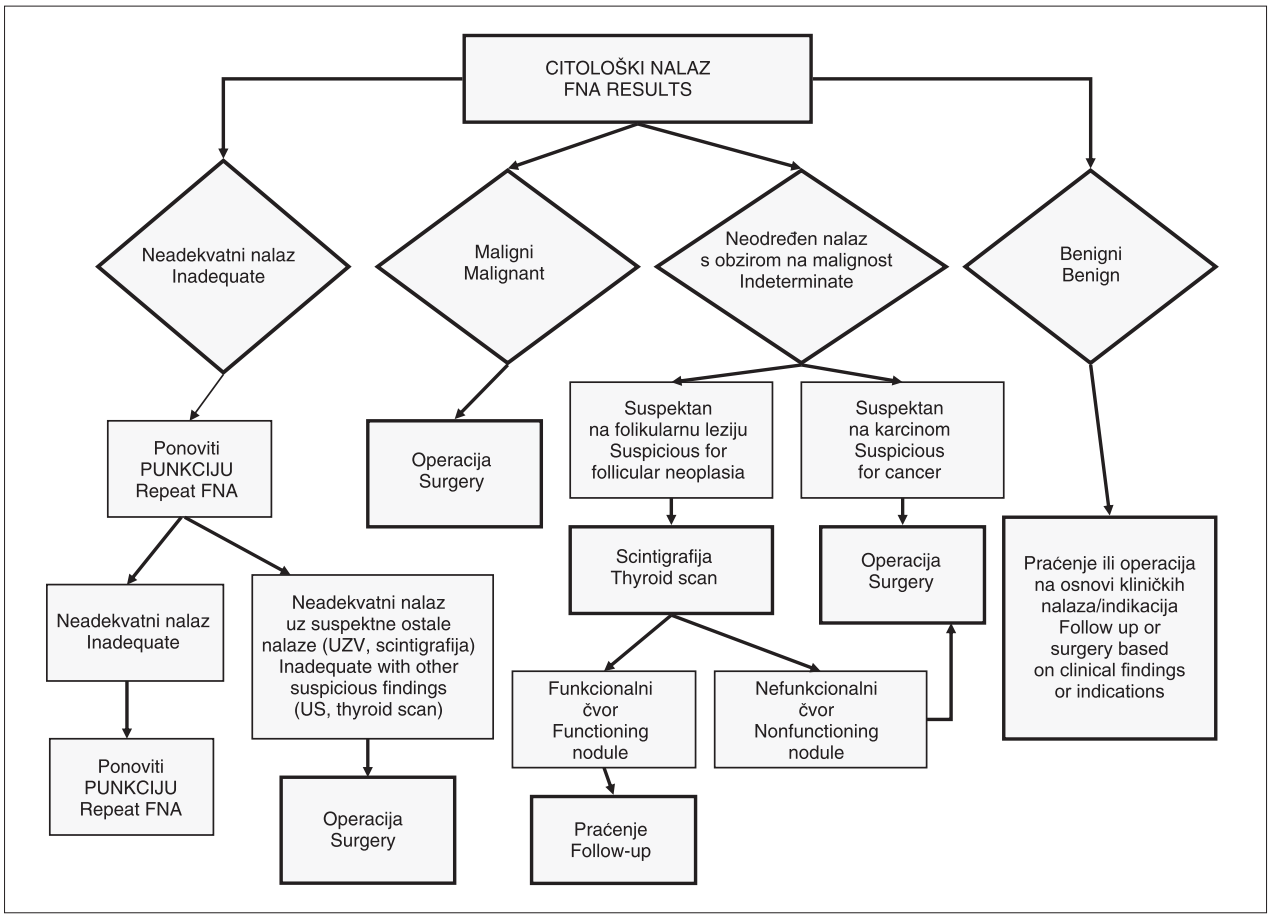
Kirurško liječenje

Kirurško liječenje diferenciranog karcinoma štitnjače je totalna (gotovo totalna) tireoidektomija.[33–38] Uz totalnu tireoidektomiju indicirana je disekcija vrata koja uključuje regije VI i VII, a prema potrebi može uključivati i modificiranu radikalnu disekciju vrata (tip I, II, III). Kod invazivnijeg oblika bolesti može biti indicirana i radikalna (proširena) disekcija vrata uz odstranjenje dodatnih nelimfatičkih struktura.[39–49] Kod kirurškog zahvata zbog benignih promjena, ako se intraoperativnim patohistološkim nalazom kao slučajan nalaz otkrije karcinom, također se izvodi totalna tireoidektomija. Od dovršenja kirurškog zahvata (reoperacije) mogu se izuzeti niskorizični bolesnici s izoliranim papilarnim karcinomom manjim od 1 cm bez zahvaćenosti limfnih čvorova i proboja kapsule štitnjače. Kao alternativa dovršetku kirurškog zahvata (totalna odnosno gotovo totalna tireoidektomija) može se provesti radiojodna ablacija ostatnog tkiva štitnjače.[50,51] U tablici 8. prikazane su smjernice za kirurško liječenje diferenciranog karcinoma štitnjače.

Postoperacijska primjena radiojoda (ablacija ostatnog tkiva štitnjače)

Ablacija ostatnog tkiva štitnjače je postupak postoperativne primjene radiojoda s ciljem uništavanja ostatnog tkiva štitnjače. Primjena radiojoda temelji se na sljedećim postavkama:[33,34,52–54]

1. Uništavanje mikroskopskih žarišta tumora jodom-131 (^{131}I) zaostalih nakon kirurškog zahvata čime se može



Slika 2. *Algoritam citološke obrade čvorova štitnjače: Ako citološkom punkcijom čvora pod kontrolom ultrazvuka dobijemo nalaz koji upućuje na malignom, tada je potrebno bolesnika uputiti na kirurški zahvat i patohistološku dijagnostiku. Ako punkcijom dobijemo neadekvatan nalaz, tada je potrebno ponoviti punkciju. Ako je nalaz i nadalje neadekvatan, a čvor je klinički, ultrazvučno i scintigrafski suspektan na malignom, tada je potrebno bolesnika uputiti na kirurški zahvat. Ako je citološki nalaz neodređen s obzirom na malignost, tada je u slučaju nalaza suspektnog na karcinom potreban kirurški zahvat, a ako je nalaz suspektan na folikularnu leziju, tada je potrebno učiniti scintigrafiju štitnjače. Ako je čvor scintigrafski funkcionalan, tada je potrebno daljnje praćenje. Ako je čvor scintigrafski nefunkcionalan, tada je potrebno bolesnika uputiti na kirurški zahvat. Ako citološki nalaz upućuje na benigni čvor štitnjače, tada je potrebno daljnje praćenje čvora ultrazvukom, a u slučaju kliničkih indikacija potreban je kirurški zahvat.*

Figure 2. *Algorithm for fine-needle aspiration biopsy: If FNA reveals finding suspicious for malignancy, surgery with pathohistology is indicated. If FNA reveals inadequate finding, it is necessary to repeat FNA. If FNA finding is still inadequate, and nodule is according to clinical, US and thyroid scan findings suspicious for malignancy, surgery is indicated. If FNA finding is indeterminate, surgery is indicated in the case of finding suspicious for malignancy, while thyroid scan is indicated in the case of FNA finding suspicious for follicular lesion. If thyroid scan reveals functioning nodule, follow-up is warranted. If thyroid scan reveals nonfunctioning nodule, surgery is indicated. If FNA finding is indicative of benign thyroid nodule, US follow-up is warranted, with surgery if there is clinical indication.*

Tablica 8. *Kirurško liječenje diferenciranog karcinoma štitnjače*
Table 8. *Surgical treatment of differentiated thyroid cancer*

Totalna (gotovo totalna) tireoidektomija uz disekciju vrata (regije VI i VII) / Total (near-total) thyroidectomy with neck dissection (compartments VI, VII)
Prema potrebi modificirana radikalna disekcija vrata (tip I, II, III) / Modified radical neck dissection if indicated (type I, II, III)
Kod invazivnijeg oblika bolesti radikalna disekcija vrata uz odstranjenje dodatnih nelimfatičkih struktura / In case of locally invasive cancer radical neck dissection with removal of additional non-lymphatic structures
Kod kirurškog zahvata zbog benignih promjena, ako se intraoperativnim patohistološkim nalazom utvrdi karcinom, također se izvodi totalna tireoidektomija / If pathohistology reveal carinoma during thyroid surgery due to benign disease, total thyroidectomy is also indicated
Od dovršenja kirurškog zahvata (reoperacije) mogu se izuzeti niskorizični bolesnici s izoliranim papilarnim karcinomom manjim od 1 cm bez zahvaćenosti limfnih čvorova i proboja kapsule štitnjače / Low risk patients with solitary papillary thyroid carcinoma less than 1 cm in diameter with no evidence of regional metastases and extrathyroidal extension may be operated by less than total thyroidectomy
Alternativa dovršetku kirurškog zahvata (totalna odnosno gotovo totalna tireoidektomija): radiojodna ablacija ostatnog tkiva štitnjače / An alternative for completion thyroidectomy: radioiodine remnant ablation

smanjiti lokalni i regionalni recidiv bolesti, a vjerojatno i smrtnost od karcinoma štitnjače.

2. Ablacija ostatnog tkiva štitnjače omogućava rano otkrivanje recidiva bolesti koje se temelji na praćenju serumske vrijednosti tumorskog biljega tireoglobulina (Tg) i scintigrafiji cijelog tijela ^{131}I.
3. Primjena visoke aktivnosti ^{131}I omogućava izvođenje postterapijske scintigrafije cijelog tijela 5–8 dana nakon primjene ^{131}I, čime se značajno povećava osjetljivost pretrage u otkrivanju novih žarišta tumora.

Ablacija ^{131}I indicirana je u svih bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače, osim za skupinu vrlo niskog rizika (tablica 9).[11,12,55]

Skupina vrlo niskog rizika obuhvaća bolesnike s diferenciranim karcinomom štitnjače u kojih je proveden potpuni kirurški zahvat, s unifokalnim tumorom manjim od 1 cm, bez regionalnih i udaljenih metastaza, bez širenja tumora izvan kapsule štitnjače i s povoljnim histološkim nalazom.

Visokorizična skupina obuhvaća bolesnike s udaljenim metastazama (M1) ili u kojih primarni tumor nije potpuno odstranjen, ili ako je tumor potpuno odstranjen, ali u bolesnika postoji visok rizik od recidiva ili mortaliteta – tumor se širi izvan kapsule štitnjače (T3 ili T4) ili su zahvaćeni limfni čvorovi (N1) ili je nepovoljan histološki nalaz. U visokorizičnoj skupini indicirana je upotreba visoke aktivnosti ^{131}I: 3,7 – 7,4 GBq (100 – 200 mCi) uz prekid hormonske supresijske terapije L-tiroksinom (bez L-T4).

Niskorizična skupina obuhvaća sve ostale bolesnike. U niskorizičnoj skupini indicirana je upotreba niskih ili visokih aktivnosti ^{131}I: 1,1; 1,85; 2,78 ili 3,7 GBq (30, 50, 75 ili 100 mCi) uz prekid hormonske supresijske terapije L-T4 ili uz rekombinantni humani TSH (rhTSH) kada se preporučuje upotrijebiti aktivnost ^{131}I od 3,7 GBq (100 mCi). Na tablici 9. prikazane su indikacije za ablaciju ostatnog tkiva štitnjače jodom-131.

Dijagnostička scintigrafija cijelog tijela radiojodom

Dijagnostička scintigrafija cijelog tijela izvodi se uz primjenu 37-111 MBq (1–3 mCi) aktivnosti ^{131}I, a snima se gama-kamerom 2–3 dana kasnije. Danas se često izbjegava dijagnostička scintigrafija cijelog tijela prije terapije ^{131}I, jer su pojedini autori uočili negativan učinak dijagnostičke primjene ^{131}I na kasniju terapiju ^{131}I, u anglosaksonskoj literaturi »stunning«.[56,57] Taj je učinak osobito zabilježen kod primjene viših dijagnostičkih doza ^{131}I (5–10 mCi).[56] Dijagnostička scintigrafija ^{131}I nije rutinski indicirana u praćenju bolesnika bez znakova bolesti, a u niskorizičnih bolesnika s negativnim stimuliranim tireoglobulinom (Tg) i urednim ultrazvukom vrata nakon provedene ablacijske terapije ^{131}I često se ne preporučuje.[58] Uspješno provedena ablacija definira se nemjerljivo niskom vrijednošću Tg-a nakon stimulacije s TSH i urednim ultrazvukom vrata.[59] Dijagnostička scintigrafija cijelog tijela ^{131}I primjenjuje se prije ablacije kada je upitan opseg provedenoga kirurškog zahvata ili kada je nalaz potreban za odluku o terapiji ili dozi radiojoda. Na tablici 10. prikazane su indikacije za dijagnostičku scintigrafiju cijelog tijela ^{131}I.

Preporuke za liječenje radiojodom

Razlikujemo tri pristupa terapiji ^{131}I: empirijske fiksne doze, najviše sigurne doze temeljene na dozimetriji cijelog tijela i krvi i kvantitativnu tumorsku dozimetriju.[52,53] Do danas nema sigurnih dokaza prednosti jedne metode određivanja doze ^{131}I pred drugom.[52] Nedostaju dokazi za preporuku primjene rhTSH u liječenju metastatske bolesti radiojodom. Dijeta s malo joda preporučuje se u periodu 3 tjedna prije terapijske primjene radiojoda (manje od 50 µg/dan), osobito u osoba s velikim unosom joda. Kod sumnje na kontaminaciju jodom savjetuje se određivanje izlučivanja joda u urinu.[11,12,52,53,60] Postterapijska scintigrafija cijelog tijela izvodi se 5–8 dana nakon terapijske primjene radiojoda i znatno je osjetljivija nego dijagnostička scintigrafija cijelog tijela. U slučaju prekida supresijske terapije, L-T4 se ponovno uvodi drugi do treći dan nakon primjene radiojoda. Litij može biti korisno pomoćno sredstvo uz radiojodnu terapiju u bolesnika s udaljenim metastazama.[61,62] U tablici 11. prikazane su preporuke za liječenje radiojodom.

Tablica 9. *Indikacije za ablaciju ostatnog tkiva štitnjače – rizične skupine*
Table 9. *Indications for thyroid remnant ablation – risk stratification*

Skupina vrlo niskog rizika / Very low risk group	Niskorizična skupina / Low risk group	Visokorizična skupina / High risk group
Nije indicirana ablacija / No indication for ablation	Niska ili visoka aktivnost 131-I / Low or high activity of 131-I	Visoka aktivnost 131-I (bez L-T4) / High activity of 131-I (off L-T4)
Potpuni kirurški zahvat Complete surgery	Svi ostali bolesnici / All other patients	Nepotpuno odstranjenje tumora / Incomplete tumor resection
Unifokalni tm (≤ 1cm), N0, M0 / Unifocal tm (≤ 1cm), N0, M0	T1>1 cm, T2, N0, M0	Udaljene ili regionalne metastaze / Distant or regional metastases (M1, N1)
Nema proboja kapsule štitnjače / No extrathyroidal extension	T1 višežarišni / T1 multifocal	Proboj kapsule štitnjače (T3,T4) / Extrathyroidal extension (T3, T4)
Povoljan histološki nalaz / Favorable histology		Nepovoljan histološki nalaz / Unfavorable histology

Napomena: prema TNM-klasifikaciji UICC iz 2002. godine

Tablica 10. *Indikacije za dijagnostičku scintigrafiju cijelog tijela*
Table 10. *Indications for diagnostic whole body scan (WBS)*

Nije rutinski indicirana u praćenju bolesnika bez znakova bolesti / Not routinely indicated in follow-up of patients if there are no signs of disease
Poslije prve postterapijske scintigrafije, nakon ablacije u niskorizičnih bolesnika s negativnim stimuliranim tireoglobulinom (Tg) i ultrazvukom vrata, često se ne preporučuje dijagnostička scintigrafija cijelog tijela / After the first post-treatment scan, following ablation in low-risk patients with undetectable stimulated thyroglobulin and negative neck US, diagnostic WBS is usually not recommended
Uspješno provedena ablacija: nemjerljiva vrijednost Tg-a nakon stimulacije s TSH i uredan UZ vrata / Successful ablation: undetectable Tg following TSH stimulation and normal neck US
Primjenjuje se prije ablacije kada je upitan opseg provedenog kirurškog zahvata ili kada je nalaz potreban za odluku o terapiji ili dozi radiojoda (1–3 mCi ^{131}I) / It can be useful before ablation when the extent of surgical resection cannot be accurately ascertained, or when the results would alter either the decision to treat or the activity of radioiodine that is administered (1–3 mCi ^{131}I))

Stimulacija tireotropinom

Stimulacija TSH je nužna za terapijsku primjenu ^{131}I, praćenje bolesnika scintigrafijom cijelog tijela ^{131}I i određivanje tumorskog biljega tireoglobulina. Porast TSH može se postići prekidom supresijske terapije tiroksinom u trajanju od četiri tjedna ili se primjena radiojoda izvodi četiri tjedna nakon odstranjenja štitnjače. U slučaju stimulacije TSH prekidom supresijske terapije L-T4, alternativno se može posljednja tri tjedna umjesto T4 uvesti T3, a potom prekinuti T3 dva tjedna prije primjene radiojoda. Prije primjene radiojoda potrebno je odrediti TSH u serumu koji mora biti veći od 30 mU/L.[63,64] Upotrebom rekombinantnoga humanog TSH (rhTSH, Thyrogen®, Genzyme Transgenic Corporation, Cambridge, MA) može se postići zadovoljavajuća stimulacija TSH za dijagnostičku scintigrafiju cijelog tijela ^{131}I i određivanje tumorskog biljega Tg-a, a da bolesnici ne

Tablica 11. *Preporuke za liječenje radiojodom*
Table 11. *Recommendations for radioiodine therapy*

Nema sigurne prednosti jedne metode određivanja doze radiojoda pred drugom (empirijska, dozimetrija i opterećenje koštane srži) / None of the methods for radioiodine therapy has advantages over another (empiric, dosimetry or bone marrow dosimetry)
Nedostaju dokazi za preporuku primjene rhTSH u liječenju metastatske bolesti radiojodom / Evidences for the application of rhTSH in the treatment of metastatic disease with ^{131}I are insufficient
Dijeta s malo joda preporučuje se u periodu 3 tjedna prije terapijske primjene radiojoda (manje od 50 μg/dan), osobito u osoba s velikim unosom joda. Kod sumnje na kontaminaciju jodom savjetuje se određivanje izlučivanja joda u urinu / A low iodine diet should be advised for a period of 3 weeks before ^{131}I administration (less than 50 μg/day), especially in persons with increased iodine intake. If iodine contamination is suspected, urinary iodine excretion should be measured
Postterapijska scintigrafija cijelog tijela 5–8 dana nakon primjene radiojoda / Post-treatment WBS 5–8 days after the administration of ^{131}I
U slučaju prekida supresijske terapije, L-T4 se ponovno uvodi drugi do treći dan nakon primjene radiojoda / In case of thyroid hormone withdrawal, L-T4 is introduced 2nd to 3rd day after the administration of ^{131}I
Litij može biti korisno pomoćno sredstvo uz radiojodnu terapiju u bolesnika s udaljenim metastazama diferenciranog karcinoma štitnjače / Lithium may be useful adjuvant for radioiodine therapy of metastatic well differentiated thyroid carcinoma

prekidaju supresijsku terapiju L-T4.[65,66] Primjena rhTSH također je odobrena za ablacijsku terapiju ostatnog tkiva štitnjače ^{131}I u niskorizičnih bolesnika uz 100 mCi ^{131}I[67] (EMEA 2005, Hrvatska 2007). Prilikom primjene rhTSH, po jedna intramuskularna injekcija od 0,9 mg rhTSH aplicira se bolesniku dva dana za redom i potom se daje radiojodna terapija 24 sata nakon druge injekcije. Primjena rhTSH kod liječenja metastatske bolesti radiojodom može biti indicirana u sljedećih bolesnika: ne može se postići endogeni porast TSH u serumu, kontraindiciran je dulji prekid liječenja L-T4, prekid se teško podnosi ili bi odgađanje liječenja bilo štetno.[68] U rijetkih bolesnika s pritiskom metastaza na leđnu moždinu ili metastazama u mozgu potrebna je kratka primjena kortikosteroida radi izbjegavanja pogoršanja neuroloških simptoma. Na tablici 12. prikazane su preporuke za stimulaciju TSH.

Supresijska terapija L-tiroksinom

Stanice diferenciranog karcinoma štitnjače imaju na staničnoj membrani receptore za TSH. Supresijskom terapijom L-tiroksinom održava se TSH na niskoj razini s ciljem sma-

Tablica – Table 12. *Stimulacija TSH / TSH stimulation*

Terapijska primjena radiojoda – četiri tjedna nakon kirurškog zahvata ili prekida supresijske terapije / Therapeutic application of radioiodine – four weeks after operation or off L-T4
Alternativno se može posljednja tri tjedna umjesto T4 uvesti T3, a potom prekinuti T3 dva tjedna prije primjene radiojoda / Alternatively, T4 may be switched to T3 for three weeks, and than T3 is withdrawn for two weeks
Prije primjene radiojoda potrebno je odrediti TSH u serumu, koji treba biti iznad 30 mU/L / Serum TSH should be maeasured prior to radioiodine administration and be above 30 mU/L
Primjena rhTSH odobrena je za ablaciju ostatnog tkiva štitnjače u niskorizičnih bolesnika uz 100 mCi ^{131}I (EMEA 2005, Hrvatska 2007) / rhTSH was approved for radioiodine remnant ablation in low risk patients with 100 mCi ^{131}I (EMEA 2005, Croatia 2007)
Prilikom primjene rhTSH, po jedna im. injekcija od 0,9 mg rhTSH aplicira se bolesniku dva dana za redom i potom daje radiojodna terapija 24 sata nakon druge injekcije / When using rhTSH, the patients should receive one i.m. injection of 0.9 mg rhTSH on 2 consecutive days and receive radioiodine 24 h after the second injection
Primjena rhTSH kod liječenja metastatske bolesti radiojodom može biti indicirana u sljedećih bolesnika: ne može se postići endogeni porast TSH u serumu, kontraindiciran je dulji prekid liječenja L-T4, prekid se teško podnosi ili bi odgađanje liječenja radiojodom bilo štetno / rhTSH mediated treatment of metastatic disease with radioiodine my be indicated in following patients: unable to raise endogenous serum TSH, prolonged L-T4 withdrawal is contraindicated, withdrawal is poorly tolerated or delay in therapy might be deleterious
U rijetkih bolesnika s pritiskom metastaza na leđnu moždinu ili metastazama u mozgu potrebna je kratka primjena kortikosteroida radi izbjegavanja pogoršanja neuroloških simptoma / In sporadic patients with spinal cord compression or brain metastases, a short course of corticosteroioids may be indicated to avoid worsening of neurological symptoms

Tablica 13. *Terapija supresije tireotropina*
Table 13. *Thyrothropin suppressive therapy*

U niskorizičnih bolesnika potrebno je održavati TSH ≤ 0,1 mU/L do potvrde remisije, a potom se supresijska terapija zamjenjuje nadomjesnom (TSH 0,5 – 2,0 mU/L) / In low risk patients TSH should be kept ≤ 0.1 mU/L until complete remission. When complete remission is assessed, suppressive therapy can be shifted to replacement therapy (TSH 0.5 – 2.0 mU/L).
U visokorizičnih bolesnika potrebno je održavati TSH ≤ 0,1 mU/L do postizanja potpune remisije, a potom 0,1–0,5 mU/L sljedećih 5 godina / In high risk patients TSH should be kept ≤ 0.1 mU/L until complete remission. Following complete remission, TSH should be kept in the range 0.1–0.5 mU/L in next 5 years.
Supresijska terapija (serumski TSH ≤ 0,1 mU/L) obvezna je u bolesnika s potvrđenom stalno prisutnom bolesti, uključujući i bolesnike s mjerljivom razinom Tg-a i bez drugih znakova bolesti / Suppressive therapy (serum TSH ≤ 0.1 mU/L) is mandatory in patients with confirmed persistent disease including patients with elevated serum Tg and without other signs of disease
TSH se mjeri najmanje tri mjeseca nakon početka liječenja, a potom FT4 i TSH svakih 6–12 mjeseci / TSH should be measured at least three months following initial treatment, and FT4 and TSH every 6–12 months thereafter
U starijih bolesnika s poznatom bolesti srca ne preporučuje se supresijska terapija / In elderly patients with known cardiac disease suppressive therapy is not recommended
U trudnoći je potrebna prilagodba doze L-T4 ovisno o vrijednosti TSH / It is necessary to adjust L-T4 dose in pregnancy in relation to TSH value

njenja rizika recidiva.[69] U niskorizičnih bolesnika potrebno je održavati TSH ≤ 0,1 mU/L do potvrde remisije, a potom se supresijska terapija zamjenjuje nadomjesnom (TSH 0,5 – 2,0 mU/L). U visokorizičnih bolesnika potrebno je održavati TSH ≤ 0,1 mU/L do postizanja potpune remisije, a potom 0,1 – 0,5 mU/L slijedećih 5 godina. Supresijska terapija (serumski TSH ≤ 0,1 mU/L) obvezna je u bolesnika s potvrđenom stalno prisutnom bolesti, uključujući i bolesnike s mjerljivom razinom Tg-a i bez drugih znakova bolesti.[59] Tireotropin se mjeri najmanje tri mjeseca nakon početka liječenja, a potom FT4 i TSH svakih 6–12 mjeseci. U starijih bolesnika s poznatom bolesti srca ne preporučuje se supresijska terapija. U trudnoći je potrebna prilagodba doze L-T4 ovisno o vrijednosti TSH (u oko 30% bolesnica potrebno je u trudnoći povišenje doze L-T4). Na tablici 13. prikazane su preporuke za supresiju TSH.

Ultrazvuk vrata u praćenju

Ultrazvuk vrata uz određivanje Tg-a u serumu ima ključnu ulogu u praćenju bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače.[70,71] Uz ultrazvučni pregled ležišta štitnjače, analiziraju se ultrazvučna obilježja limfnih čvorova vrata, a kod

ultrazvučno suspektnih čvorova nužna je citološka punkcija pod kontrolom ultrazvuka s određivanjem tireoglobulina u punktatu. Bolesnike s vrlo niskim rizikom u kojih je učinjena lobektomija potrebno je kontrolirati periodično – ultrazvukom vrata i mjerenjem Tg-a uz nadomjesnu terapiju L-T4 (tablica 14).

Tablica 14. *Ultrazvuk vrata u praćenju*
Table 14. *Neck ultrasound (US) in follow up*

Analiza ležišta štitnjače i ultrazvučnih obilježja limfnih čvorova vrata uz citološku punkciju suspektnih čvorova pod kontrolom ultrazvuka uz određivanje tireoglobulina u punktatu / Neck US analysis of the thyroid bed and lymph nodes and US guided fine-needle aspiration biopsy of suspicious lymph nodes with Tg measurement in the aspirate
Bolesnike s vrlo niskim rizikom u kojih je učinjena lobektomija potrebno je kontrolirati periodično – ultrazvukom vrata i mjerenjem Tg-a uz nadomjesnu terapiju / Low risk patients treated with lobectomy alone are followed-up periodically with neck US and Tg on L-T4

Određivanje serumske razine tireoglobulina (Tg)

Tireoglobulin je specifični tumorski biljeg diferenciranih karcinoma štitnjače. Određivanje tireoglobulina u serumu ima visoku osjetljivost i specifičnost u otkrivanju diferenciranog karcinoma štitnjače u bolesnika u kojih je provedena totalna tireoidektomija i radiojodna ablacija ostatnog tkiva štitnjače, osobito nakon prekida hormonske supresijske terapije L-T4 ili uz rhTSH.[72] Određivanje Tg-a uz supresiju TSH nije dovoljno osjetljiva metoda za otkrivanje recidiva ili stalno prisutne bolesti u bolesnika s malom količinom tumorskog tkiva.[59] Pri svakom određivanju Tg-a potrebno je odrediti TSH i protutijela na Tg. Funkcionalna osjetljivost metode određivanja Tg-a mora biti < 1 ng/mL.[12] Nakon totalne ablacije operacijom i radiojodom, Tg mora biti nemjerljivo nizak.[58] U slučaju prekida supresijske terapije L-T4, Tg je nužno mjeriti neposredno prije primjene radiojoda, a u slučaju pripreme s rhTSH treći dan nakon druge injekcije. Stimulirana vrijednost Tg-a nakon primjene rhTSH je obično niža u odnosu na vrijednost Tg-a nakon prekida L-T4.[73] Pojava lažno negativnog nalaza Tg-a uglavnom je rezultat metastaza u malim limfnim čvorovima vrata koji se registriraju ultrazvukom.[71] Određivanje serumske vrijednosti Tg-a također ima manju osjetljivost kod slabije diferenciranih tumora.[74–76] U bolesnika s vrlo niskim rizikom u kojih nije provedena radiojodna ablacija, praćenje se temelji na određivanju Tg-a tijekom liječenja L-T4 i ultrazvukom vrata.[12] Vrijednost Tg-a uz TSH supresiju ili stimulaciju koja s vremenom raste, pokazatelj je bolesti koja će vjerojatno postati klinički izražena.[77] U bolesnika u kojih je učinjena poštednija operacija ili nije izvršena radiojodna ablacija, vrijednost Tg-a veća od 2 ng/mL koja s vremenom raste također upućuje na recidiv. U bolesnika s pozitivnim antitireoglobulinskim protutijelima vrijednost Tg-a je nepouzdana, pa se praćenje temelji na dijagnostičkoj scintigrafiji cijelog tijela radiojodom i ultrazvuku vrata (po potrebi: CT, MR, ^{18}F-FDG-PET). Nestanak anti-Tg-protutijela tijekom praćenja može se smatrati znakom remisije.[78] Nužno je dugoročno rabiti istu metodu određivanja Tg-a kako bi se osigurao kontinuitet praćenja bolesnika. Druge laboratorijske metode praćenja bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače nisu ušle u svakodnevnu primjenu.[79] Na tablici 15. prikazane su preporuke za određivanje serumske razine Tg-a, na tablici 16. vrijednosti Tg-a uz supresiju TSH, a na tablici 17. vrijednosti Tg-a uz stimulaciju TSH.

Tablica 15. *Određivanje serumske razine tireoglobulina*
Table 15. *Serum thyroglobulin measurement*

Pri svakom određivanju Tg-a potrebno je odrediti TSH i anti-Tg-protutijela / Serum TSH and Tg antibodies should always be measured with Tg
Funkcionalna osjetljivost metode određivanja Tg-a mora biti < 1 ng/mL / Functional sensitivity of method for Tg determination should be < 1 ng/mL
Nakon totalne ablacije operacijom i radiojodom, Tg mora biti nemjerljivo nizak / After total ablation with surgery and radioiodine Tg should be undetectable
U slučaju prekida supresijske terapije, Tg je nužno mjeriti neposredno prije primjene radiojoda, a u slučaju pripreme s rhTSH treći dan nakon druge injekcije / In case of LT4 withdrawal, Tg should be measured just before radioiodine therapy, while in case of rhTSH mediated TSH stimulation Tg should be measured the 3rd day after the 2nd injection
Pojava lažno negativnog nalaza Tg-a u serumu uglavnom je rezultat metastaza u malim limfnim čvorovima vrata koji se registriraju UZ-om / False negative serum Tg is mainly due to small cervical lymph node metastases that are detected by US
U bolesnika s vrlo niskim rizikom u kojih nije provedena radiojodna ablacija, praćenje se temelji na određivanju Tg-a u serumu tijekom liječenja L-T4 i UZ-om vrata / In very low-risk patients, not submitted to radioiodine ablation, follow up is based on serum Tg determination during L-T4 treatment and neck US
Stimulirana vrijednost Tg-a u serumu nakon primjene rhTSH obično je niža u odnosu na vrijednost Tg-a nakon prekida L-T4 / Stimulated serum Tg level following rhTSH is usually lower than after LT4 withdrawal
Određivanje serumske vrijednosti Tg-a ima manju osjetljivost u bolesnika sa slabije diferenciranim tumorom / Serum Tg measurements are less sensitive in patients with less differentiated cancer
U bolesnika u kojih je učinjena poštednija operacija ili nije izvršena radiojodna ablacija, vrijednost Tg-a veća od 2 ng/mL koja s vremenom raste, upućuje na recidiv / In patients who had undergone surgery less than total thyroidectomy or not submitted to radioiodine ablation, Tg level greater than 2 ng/ml that increases over time may represent recurrent disease
Bolesnike s pozitivnim anti-Tg-protutijelima potrebno je pratiti dijagnostičkom scintigrafijom cijelog tijela radiojodom i ultrazvukom vrata (po potrebi: CT, MR, ^{18}F-FDG-PET) / Patients with positive Tg antibodies should be followed-up by diagnostic WBS and neck US (CT, MRI, ^{18}F-FDG-PET, if indicated)
Nestanak anti-Tg-protutijela tijekom praćenja može se smatrati znakom remisije / Disappearance of Tg antibodies during time may be regarded as a sign of remission

Tablica 16. *Tireoglobulin uz supresiju TSH*
Table 16. *Thyroglobulin during TSH supression*

Nemjerljiv / Undetectable	< 1 ng/mL
Mjerljiv / Detectable	1–2 ng/mL
Povišen / Elevated	> 2 ng/mL

Tablica 17. *Tireoglobulin uz stimulaciju TSH*
Table 17. *TSH stimulated thyroglobulin*

	bez LT4 / off LT4	rhTSH
Uredan / Normal	< 2 ng/mL	< 2 ng/mL
Blago povišen / Mildly elevated	2 – 10 ng/mL	2 – 5 ng/mL
Povišen / Elevated	> 10 ng/mL	> 5 ng/mL

Empirijska primjena radiojoda u bolesnika s porastom Tg-a

U bolesnika s porastom tumorskog biljega tireoglobulina, a negativnom dijagnostičkom scintigrafijom cijelog tijela, vrlo se često primjenjuje terapijska doza ^{131}I, obično 3,7–7,4 GBq (100 – 200 mCi), jer se neke metastaze mogu registrirati samo na postterapijskim scintigramima.[52,53,80] Može se primijeniti u bolesnika s povišenim Tg-om kada je Tg > 10 ng/mL uz prekid supresijske terapije L-T4 ili uz Tg > 5 ng/mL i uz rhTSH,[52,80–82] ili kada je registriran porast Tg-a.[83] Ovim pristupom ponekad se može otkriti mjesto tumora, a time usmjeriti daljnja obrada i liječenje.[81,82] Ponovna terapijska primjena ^{131}I dolazi u obzir u slučaju pozitivnog

Tablica 18. *Empirijska primjena radiojoda u bolesnika s porastom Tg-a*
Table 18. *Empiric administration of radioiodine in patients with rising Tg*

Radiojodna terapija empirijskom dozom od 100 do 200 mCi može se primijeniti u bolesnika s povišenim Tg-om kada je Tg > 10 ng/mL bez L-T4, ili je Tg > 5 ng/mL uz rhTSH, ili je registriran porast Tg-a / Empiric radioiodine therapy with 100–200 mCi might be considered in patients with elevated Tg level: Tg > 10 ng/mL off L-T4, or Tg > 5 ng/mL with rhTSH, or Tg level that is rising
Ponovna terapijska primjena radiojoda u slučaju pozitivnog učinka terapije i/ili pada vrijednosti Tg-a / Repeated radioiodine therapy in case of positive therapeutic outcome or decrease in serum Tg level
Ne preporučuje se ponovna primjena visoke aktivnosti radiojoda u bolesnika s negativnom posttherapijskom scintigrafijom cijelog tijela / In patients with negative posttreatment WBS, administration of high activity of radioiodine should not be repeated
Ako se aplikacijom radiojoda (100–200 mCi) ne utvrdi mjesto tumora, preporučuje se učiniti ^{18}F-FDG-PET, posebice kod vrijednosti Tg-a iznad 10–20 ng/mL / If empiric dose of radioiodine (100–200 mCi) fails to localise persistent disease, ^{18}F-FDG-PET scanning should be considered, especially in patients with Tg more than 10–20 ng/mL

učinka terapije i/ili pada vrijednosti Tg-a.[81,82] Ne preporučuje se ponovna primjena visoke aktivnosti radiojoda u bolesnika s negativnom posttherapijskom scintigrafijom cijelog tijela. Ako se aplikacijom radiojoda (100–200 mCi) ne utvrdi mjesto tumora, preporučuje se učiniti ^{18}F-FDG-PET, posebice kod vrijednosti Tg-a iznad 10–20 ng/mL.[83,84] Na tablici 18. prikazane su preporuke za empirijsku primjenu radiojoda u bolesnika s porastom Tg-a.

Terapija u bolesnika s porastom Tg-a i negativnom posttherapijskom radiojodnom scintigrafijom

U bolesnika s prisutnom bolešću, a negativnim nalazom posttherapijske radiojodne scintigrafije cijelog tijela, mogu se, ovisno o indikaciji, primjenjivati različiti oblici onkološkog liječenja ili se u slučaju stabilne bolesti indicira samo praćenje, a onkološka terapija u slučaju progresije bolesti. ^{18}F-FDG-PET koristan je za otkrivanje tumorskih žarišta u bolesnika s povišenom razinom Tg-a i negativnom radiojodnom scintigrafijom cijelog tijela (tablica 19). Metastaze diferenciranog karcinoma štitnjače koje su ^{18}F-FDG-PET-pozitivne obično su slabije diferencirane i ne nakupljaju ^{131}I, a takvi bolesnici imaju lošiju prognozu.[84–86]

Tablica 19. *Terapija u bolesnika s porastom Tg-a i negativnom posttherapijskom scintigrafijom cijelog tijela*
Table 19. *Therapy in patients with rising Tg and negative posttreatment WBS*

U bolesnika s prisutnom bolešću, a negativnim nalazom posttherapijske radiojodne scintigrafije cijelog tijela, mogu se, ovisno o indikaciji, primjenjivati različiti oblici onkološkog liječenja, ili se, u slučaju stabilne bolesti, indicira samo praćenje, a onkološka terapija u slučaju progresije bolesti / Patients with persistent disease and negative posttreatment WBS can be managed with different oncological treatment if there is evidence of progressive disease or followed-up without additional therapy if stable
^{18}F-FDG-PET koristan je za otkrivanje tumorskih žarišta u bolesnika s povišenom razinom Tg-a i negativnom radiojodnom scintigrafijom cijelog tijela / ^{18}F-FDG-PET scanning is useful for detection of tumor foci in patients with elevated Tg level and negative posttreatment WBS

Lokalni i regionalni recidiv

Liječenje lokalnog i regionalnog recidiva diferenciranog karcinoma štitnjače provodi se kombinacijom kirurškog liječenja i radiojodne terapije ako tumorsko tkivo nakuplja radiojod. Uporaba intraoperativne sonde može poboljšati uspješnost kirurškog zahvata. Kada nije moguće potpuno kirurško odstranjenje tumora, a nakupljanje radiojoda u tumoru nije dostatno, indicirana je primjena zračenja vanjskim snopom.[12] Na tablici 20. prikazane su smjernice za liječenje lokalnog i regionalnog recidiva diferenciranog karcinoma štitnjače.

Tablica 20. *Liječenje lokalnog i regionalnog recidiva*
Table 20. *Treatment of local and regional recurrence*

Kombinacija kirurškog liječenja i radiojodne terapije ako tumorsko tkivo nakuplja radiojod / Combination of surgery and radioiodine if tumor tissue is radioiodine avid
Korištenje inraoperativne sonde može poboljšati uspješnost kirurškog zahvata / The use of an intraoperative probe may improve the success rate of surgery
Kada nije moguće potpuno kirurško odstranjenje tumora, a nakupljanje radiojoda u tumoru nije dostatno, indicirana je primjena zračenja vanjskim snopom / When complete surgical resection is not possible and radioiodine uptake in tumor is insufficient, external beam radiotherapy is indicated

Plućne metastaze

Plućne metastaze diferenciranog karcinoma štitnjače koje nakupljaju radiojod liječe se empirijskim aktivnostima ^{131}I u rasponu od 100 do 200 mCi[12,52,53] ili aktivnostima određenima dozimetrijom[87] uz ograničenje retencije za cijelo tijelo od 80 mCi nakon 48 sati i ozračenje od 200 cGy na koštanu srž. Radiojodna terapija se ponavlja u rasponu od 6 do 12 mjeseci do postizanja remisije ili dok traje odgovor na terapiju.[11] Osobito se dobro liječe difuzne milijarne plućne metastaze u mlađih bolesnika koje se mogu registrirati samo scintigrafijom cijelog tijela ^{131}I, a ne radiološkim metodama.[88,89] Konzervativno praćenje uz supresivnu terapiju indicirano je kod minimalnih dokaza radiološke ili simptomatske progresije. Ostale mogućnosti liječenja plućnih metastaza diferenciranog karcinoma štitnjače su operacija, laserska ablacija, zračenje vanjskim snopom i drenaža izljeva (tablica 21).

Tablica 21. *Liječenje plućnih metastaza*
Table 21. *Treament of pulmonary metastases*

Aktivnost radiojoda za plućne metastaze određena empirijski (100–200 mCi) ili dozimetrijom uz ograničenje retencije za cijelo tijelo od 80 mCi nakon 48 sati i ozračenje od 200 cGy na koštanu srž / The activity of radioiodine for pulmonary metastases can be empiric (100–200 mCi) or estimated by dosimetry to limit whole body retention to 80 mCi at 48 hours and 200 cGy to the bone marrow
Radiojodna terapija se ponavlja u rasponu od 6 do 12 mjeseci do postizanja remisije ili dok traje odgovor na terapiju / Radioiodine therapy should be repeated every 6–12 months until complete remission is achieved or as long as disease continues to respond
Konzervativno praćenje uz supresivnu terapiju kod minimalnih dokaza radiološke ili simptomatske progresije / Patients can be followed-up conservatively on TSH suppressive therapy with minimal evidence of radiographic or symptomatic progression
Ostale mogućnosti liječenja: operacija, laserska ablacija, zračenje vanjskim snopom, drenaža izljeva / Other treatment options: surgery, laser ablation, external beam radiation, drainage for effusion

Koštane metastaze

Koštane metastaze diferenciranog karcinoma štitnjače liječe se kombinacijom kirurškog zahvata (ako je moguć) i radiojoda, ako ga metastaze nakupljaju, te zračenja vanjskim snopom kod prijeteće patološke frakture ili za kontrolu boli.[90–93] Aktivnosti radiojoda mogu se odrediti empirijski (150–300 mCi) ili procijeniti dozimetrijom.[94] Liječenje bolnih neresektabilnih lezija može se provesti jednom vrstom liječenja ili kombinacijom, ovisno o indikaciji: radiojodna terapija, različiti oblici palijativnog onkološkog liječenja kao što su zračenje vanjskim snopom, embolizacija,[95,96] bifosfonati, injekcije »cementa«, aplikacije 89-stroncija ili 153-samarija[97] ili radiofrekvencijska ablacija.[98] Na tablici 22. prikazane su

Tablica 22. *Liječenje koštanih metastaza*
Table 22. *Treatment of bone metastases*

Kombinacijom kirurškog zahvata (ako je moguć) i radiojoda, ako ga metastaze nakupljaju, te zračenja vanjskim snopom kod prijeteće patološke frakture ili za kontrolu boli / Combination of surgery (if possible) and radioiodine therapy if uptake is present in the metastases, and exernal beam radiotherapy for pathologic fracture or pain control
Aktivnosti radiojoda mogu se odrediti empirijski (150–300 mCi) ili dozimetrijom / Activity of radioiodine can be empiric (150–300 mCi) or estimated by dosimetry
Liječenje bolnih neresektabilnih lezija – jednom vrstom liječenja ili kombinacijom (ovisno o indikaciji): radiojodna terapija, različiti oblici palijativnog onkološkog liječenja (zračenje vanjskim snopom, embolizacija, injekcije »cementa«, bifosfonati, aplikacije 89-stroncija ili 153-samarija ili radiofrekvencijska ablacija) / Painful lesions that cannot be resected can be treated with single modality or in combination, depending on indication: radioiodine therapy, different modalities of palliative oncological treament (external beam radiation, embolization, cement injections, bisphosphonates, applications of strontium-89 or samarium-153 or radiofrequency ablation)

smjernice za liječenje koštanih metastaza diferenciranog karcinoma štitnjače.

Moždane metastaze

Bolesnici s metastazama u mozgu su rijetki i imaju lošu prognozu.[99,100] Prednost u liječenju ima kirurška resekcija metastaza, neovisno o nakupljanju radiojoda. Za neresektabilne lezije može se primijeniti standardno zračenje vanjskim snopom ili metode ciljanog pristupa (radiokirurgija).[11] Za multiple metastaze primjenjuje se zračenje cijelog mozga. Ako metastaze nakupljaju radiojod, može se primijeniti radiojodna terapija kojoj prethodi vanjsko zračenje cijelog mozga uz antiedematoznu terapiju.[68] Na tablici 23. prikazane su smjernice za liječenje moždanih metastaza diferenciranog karcinoma štitnjače.

Tablica 23. *Liječenje moždanih metastaza*
Table 23. *Treatment of brain metatases*

Prednost u liječenju ima kirurška resekcija metastaza – neovisno o nakupljanju radiojoda / Surgical resection of metastases is preferred – regardless of radioiodine uptake
Za neresektabilne lezije može se primijeniti standardno zračenje vanjskim snopom ili metode ciljanog pristupa (radiokirurgija) / Lesions that are not amenable to surgery should be considered for external beam radiotherapy or very targeted approach (radiosurgery)
Za multiple metastaze primjenjuje se zračenje cijelog mozga / Whole brain irradition should be considered if multiple metastases are present
Ako metastaze u mozgu nakupljaju radiojod, može se primijeniti radiojodna terapija, kojoj prethodi vanjsko zračenje cijelog mozga uz antiedematoznu terapiju / If brain metastases do concentrate radioiodine, radioiodine therapy should be considered. However, prior to radioiodine therapy external beam radiotherapy and antiedematous therapy is recommended

Uloga lokoregionalnog zračenja vanjskim snopom

Zračenje vrata primjenjuje se kod lokalno neresektabilnih ili nepotpuno resektabilnih tumora, osobito ako ne nakupljaju radiojod, te stalnih lokalnih recidiva, dok je uloga adjuvantnog zračenja u visokorizičnih bolesnika kontroverzna, no njegova se primjena može razmotriti (tablica 24).

Uloga citotoksične kemoterapije i eksperimentalnih terapija

Primjena kemoterapije ograničena je na bolesnike s progresijom inoperabilne bolesti, koja ne odgovara na radiojodnu terapiju. Najučinkovitijim lijekom smatra se doksorubicin, sam[101,102] ili u kombinaciji s drugim citostaticima[103] (spojevi platine, taksani, bleomicin, vinkristin...). Od novih lijekova, u kliničkim studijama intenzivno se istražuju inhibitori tirozin-kinaze i ostalih molekula duž signalnog puta uključenih u angiogenezu i proliferaciju (primjenom tzv. *antisense* tehnologije ili spojeva koji djeluju kao protutijela, receptorski antagonisti, multikinazni inhibitori ili stimulatori apoptoze). Također se ispituju različite metode genske terapije, a već dulje vrijeme pokušava se, uglavnom primjenom retinske kiseline, postići rediferencijacija stanica dediferenciranih tumora[104] (tablica 25).

Tablica 24. *Uloga lokoregionalnog zračenja vanjskim snopom*
Table 24. *The role of locoregional external beam radiotherapy*

Zračenje vrata primjenjuje se kod lokalno neresektabilnih ili nepotpuno resektabilnih tumora, osobito ako ne nakupljaju radiojod, te stalnih lokalnih recidiva, dok je uloga adjuvantnog zračenja u visokorizičnih bolesnika kontroverzna, no može se razmotriti / External beam radiotherapy of the neck should be used in the management of unresectable or partialy resectable tumors, especially if there is no radioiodine uptake, and in case of persistent local recurrence, while the role of adjuvant external beam radiotherapy is controversial but can be considered.

Tablica 25. *Uloga citotoksične kemoterapije i eksperimentalnih terapija*
Table 25. *The role of cytotoxic chemotherapy and experimental therapies*

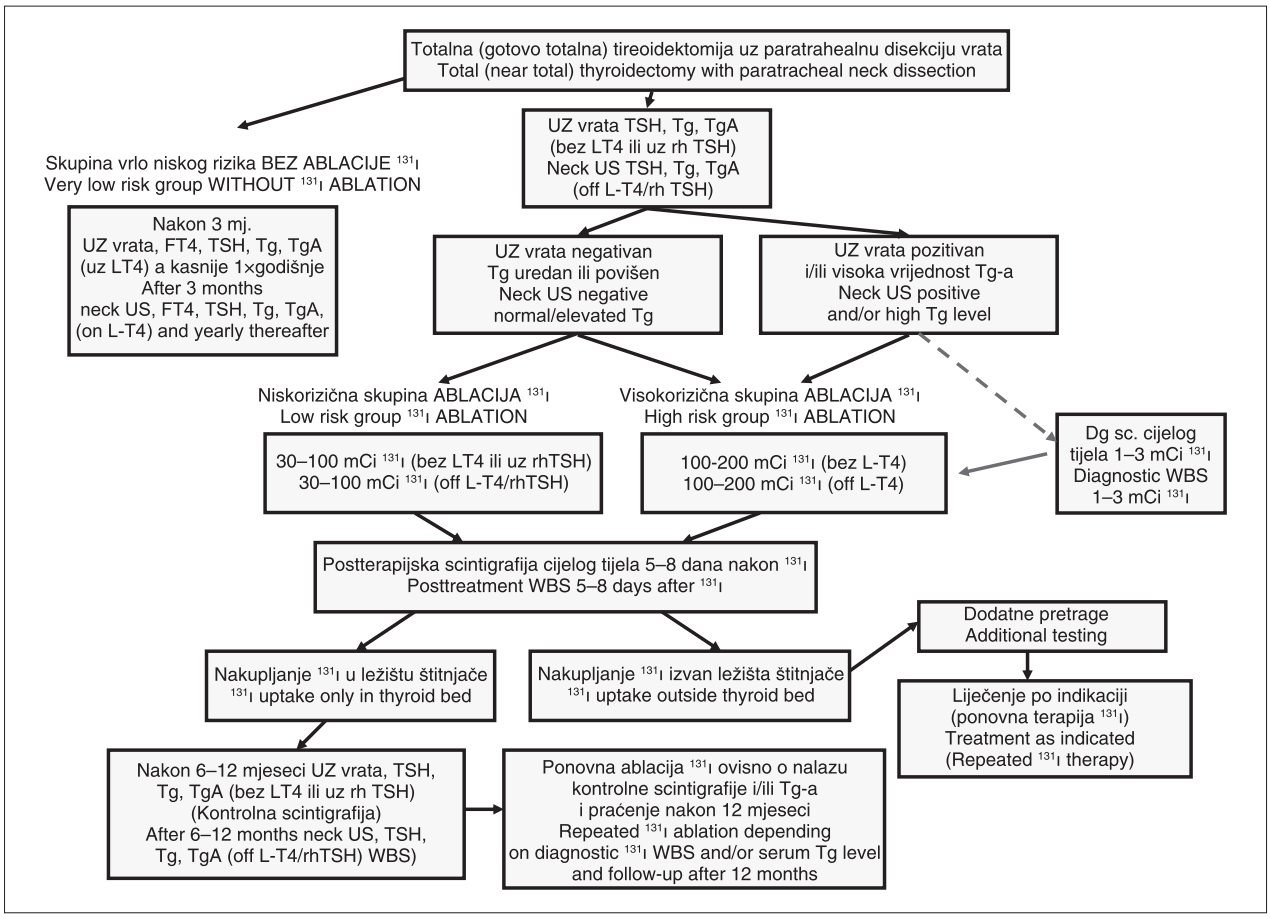
Primjena kemoterapije ograničena je na bolesnike s progresijom inoperabilne bolesti, koja ne odgovara na radiojodnu terapiju / The use of chemotherapy is restricted to patients with progressive inoperable disease uncontrolled by radioiodine therapy
Najučinkovitijim lijekom smatra se doksorubicin, sam ili u kombinaciji s drugim citostaticima (spojevi platine, taksani, bleomicin, vinkristin...) / The most successful drug is doxorubicin alone or in combination with other cytostatic agents (platinum agents, taxans, bleomycin, vinkristin…)
Od novih lijekova, u kliničkim studijama intenzivno se istražuju inhibitori tirozin-kinaze i ostalih molekula duž signalnog puta uključenih u angiogenezu i proliferaciju (primjenom tzv. *antisense* tehnologije ili spojeva koji djeluju kao protutijela, receptorski antagonisti, multikinazni inhibitori ili stimulatori apoptoze). Također se ispituju različite metode genske terapije, a već dulje vrijeme pokušava se, uglavnom primjenom retinske kiseline, postići rediferencijacija stanica dediferenciranih tumora / Ongoing clinical trials of new drugs include research of tyrosine-kinase inhibitors and other molecules along the signal pathway included in angiogenesis and prolypheration (by using *antisense* technology and compounds working as antibodies, receptor antagonists, multikinase inhibitors or stimulators of apoptosis). Different methods of gene therapy are also investigated, along with attempts for redifferentiation of the cells of dedifferentiated tumors, mostly with retinoic-acid

Štetni učinci terapijske primjene radiojoda

Liječenje ^{131}I sigurna je i ciljana terapija, a najčešće nuspojave su prolazne. Štetne učinke možemo podijeliti na

Tablica 26. *Štetni učinci terapijske primjene radiojoda*
Table 26. *Adverse effects of radioiodine therapy*

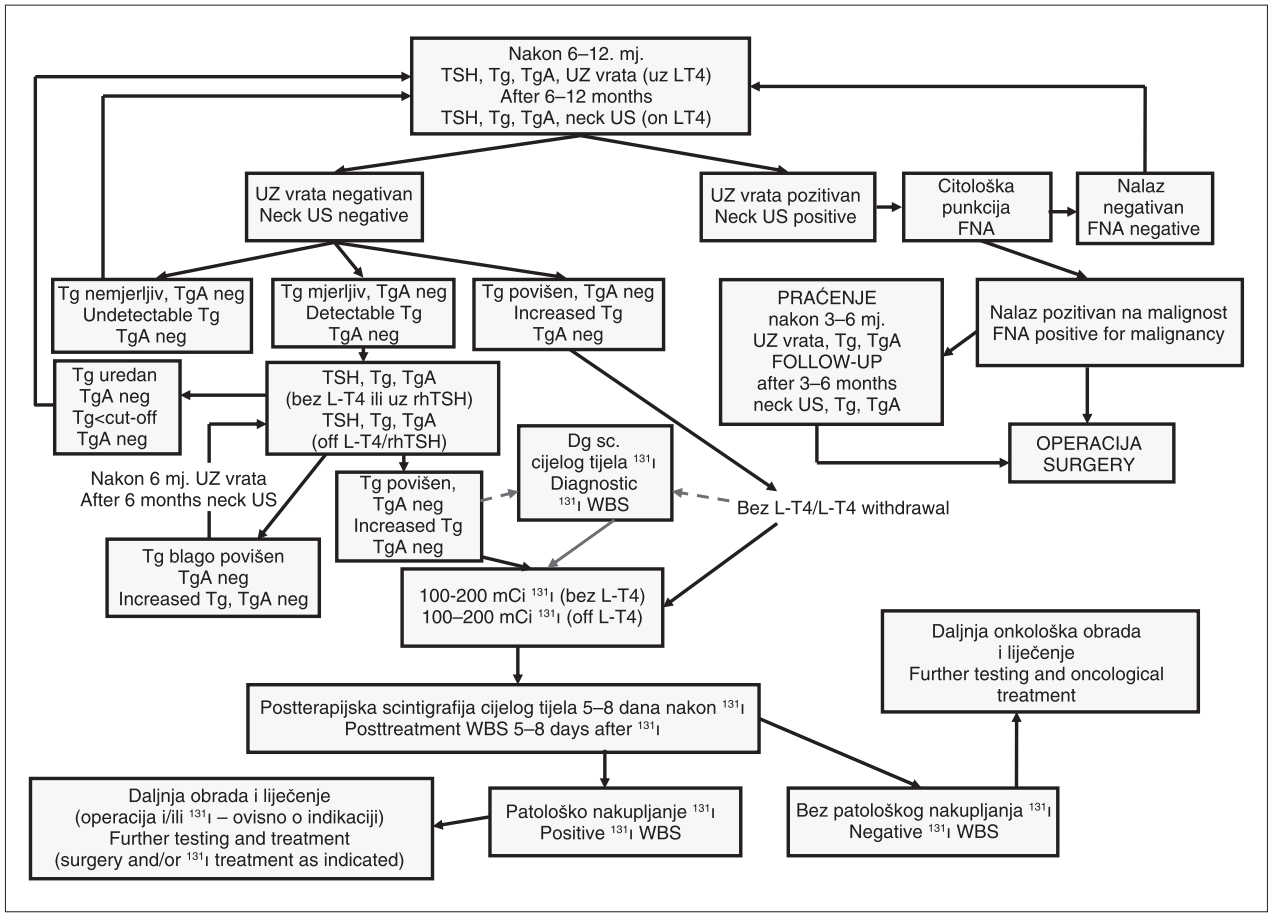
Radiojodna terapija ne smije se provoditi u trudnica i dojilja / Radioiodine therapy should not be applied in pregnant and breast feeding woman
Radijacijska izloženost mjehura i gonada može se smanjiti obilnom hidracijom, a crijeva primjenom laksativa / Radiation exposure to the bladder and gonads may be limited by good hydration and colon exposure by laxative treatment
U žena, trudnoća se mora odgoditi najmanje šest mjeseci nakon liječenja radiojodom, a po mogućnosti godinu dana / In women, pregnancy should be postponed a minimum of six months after radioiodine treatment, or after one year if possible
U muškaraca, začeće treba odgoditi minimalno četiri mjeseca nakon primjene radiojoda kako bi se omogućio životni ciklus stanice spermija / In men, conception should not occur before a minimum of four months after radioiodine treatment as this allows for the life span of a sperm cell
Ponuditi mogućnost pohrane sjemena u banku sperme muškarcima kod kojih se planiraju multiple aplikacije radiojoda / Pre-treatment sperm banking should be offered to male patients if multiple applications of radioiodine are planned



Slika 3. *Algoritam liječenja diferenciranog karcinoma štitnjače: Kirurško liječenje diferenciranog karcinoma štitnjače je totalna (gotovo totalna) tireoidektomija uz paratrahealnu disekciju vrata. U skupini bolesnika vrlo niskog rizika nije indicirana postoperacijska ablacijska terapija ^{131}I, već se bolesnicima odmah uvodi L-T4, a prva kontrola je 3 mjeseca nakon kirurškog zahvata kada će se bez prekidanja supstitucijske terapije L-T4 učiniti UZ vrata, FT4, TSH, Tg i TgA. Potom se bolesnici redovito prate jednom na godinu. U niskorizičnoj i visokorizičnoj skupini nužno je učiniti postoperacijski UZ vrata i Tg, TgA uz TSH stimulaciju. Ako bolesnici pripadaju niskorizičnoj skupini, a postoperacijski UZ vrata je negativan uz uredan ili povišen Tg, tada je indicirana ablacija ^{131}I u dozi 30–100 mCi (uz prekid L-T4 ili uz rhTSH). Ako bolesnici pripadaju visokorizičnoj skupini, ili je postoperacijski UZ vrata pozitivan i/ili visoka vrijednost Tg-a, tada je indicirana ablacija ^{131}I u dozi 100–200 mCi uz prekid L-T4. U slučaju pozitivnog UZ vrata ili visoke vrijednosti Tg-a, može se prije ablacije ^{131}I učiniti dijagnostička scintigrafija cijelog tijela u dozi 1–3 mCi ^{131}I, a temeljem toga nalaza može se odrediti terapijska doza ^{131}I. Postterapijska scintigrafija cijelog tijela ^{131}I izvodi se 5–8 dana nakon terapijske primjene ^{131}I. Ako se na postoperacijskim scintigramima cijelog tijela ^{131}I registrira nakupljanje samo u ležištu štitnjače, tada se bolesnici prate nakon 6 mjeseci do godinu dana kontrolnim UZ vrata, TSH, Tg, TgA i kontrolnom scintigrafijom cijelog tijela ^{131}I uz prekid L-T4 ili uz rhTSH. Ovisno o nalazu kontrolne scintigrafije cijelog tijela i Tg-a, indicirana je ponovna ablacijska terapija ^{131}I uz daljnje praćenje nakon 12 mjeseci. Ako se na postoperacijskim scintigramima cijelog tijela ^{131}I registrira nakupljanje izvan ležišta štitnjače, potrebne su dodatne pretrage i daljnje liječenje prema indikaciji (ponovna terapija ^{131}I).*

Figure 3. *Treatment of differentiated thyroid carcinoma: Surgical treatment of differentiated thyroid carcinoma is total (near total) thyroidectomy with paratracheal neck dissection. In very low risk patients thyroid remnant ablation is not indicated and L-T4 therapy has to be introduced immediately after surgery with first control after 3 months on L-T4 therapy performing neck US, FT4, TSH, Tg and TgA, and with regular follow-up yearly thereafter. In low and high risk patients, postoperative neck US, TSH, Tg, TgA is obligatory off L-T4 therapy. If patients are in low risk group and postoperative neck US is negative with normal or elevated Tg, thyroid remnant ablation with ^{131}I (off L-T4 or with rhTSH) is indicated with the activity 30–100 mCi. If patients are in high risk group or postoperative neck US is positive and/or serum Tg is high, thyroid remnant ablation with ^{131}I (off L-T4) is indicated with the activity of 100–200 mCi. In the case of positive neck US or high serum Tg, diagnostic WBS can be used before ablation with the activity of 1–3 mCi ^{131}I, and according to finding, the amount of administered activity of ^{131}I can be determined. Posttreatment WBS is done 5–8 days after therapeutic ^{131}I administration. If posttreatment WBS reveals ^{131}I uptake only in thyroid bed, these patients are followed-up after 6–12 months with neck US, TSH, Tg, TgA and diagnostic WBS (DxWBS). Repeated ^{131}I ablation is indicated depending on DxWBS finding and serum Tg with further follow up after 12 months. If posttreatment WBS reveals uptake outside thyroid bed, additional testing is mandatory and treatment as indicated (repeated ^{131}I therapy).*

akutne i kronične. Najčešće akutne nuspojave su radijacijski sijaloadenitis, a u slučaju velikog ostatnog tkiva štitnjače radijacijski tireoiditis. Neki bolesnici mogu imati mučninu i povraćanje koji se javljaju nekoliko sati nakon primjene ^{131}I i ubrzo se smiruju. Mogu se također javiti poremećaji okusa i mirisa koji su prolazni.[105] Kao prevencija sijaloadenitisa savjetuje se pojačan unos tekućine te davanje limunova soka 24 sata nakon primjene radiojoda.[106,107] Akutni tireoiditis može se ublažiti primjenom kortikosteroida tijekom nekoliko dana. Kronični sijaloadenitis može se javiti kod viših primljenih doza ^{131}I, a tegobe su suhoća usta i povećan rizik od razvoja zubnog karijesa.[105,106] Akutni učinici radiojoda na koštanu srž odnosno hematopoezu zanemarivi su ako je primljena doza na koštanu srž manja od 200 cGy.[87] Uočeno je samo neznatno prolazno smanjenje broja leukocita i trombocita. Preporučuje se u svih bolesnika prije terapijske



Slika 4. *Postablacijsko praćenje i liječenje bolesnika: 6–12 mjeseci nakon provedene ablacije jodom-131 bolesnicima se određuje TSH, Tg, i TgA u serumu uz terapiju L-T4 i učini se UZ vrata. Ako je UZ vrata negativan, a Tg nemjerljivo nizak, tada se bolesnici dalje redovito prate svakih 6–12 mjeseci po istom protokolu. Ako je UZ vrata negativan, a Tg mjerljiv, tada je bolesnicima potrebno odrediti Tg uz stimulaciju TSH (bez L-T4 ili uz rhTSH) i ako je Tg uz stimulaciju TSH uredan, bolesnici se dalje prate svakih 6–12 mjeseci po istom protokolu, a ako je Tg uz stimulaciju TSH blago povišen, tada se bolesnici prate nakon 6 mjeseci UZ-om vrata uz određivanje Tg-a uz stimulaciju TSH. Ako je Tg uz stimulaciju TSH povišen ili je Tg uz L-T4 povišen, tada se preporučuje terapijska primjena ^{131}I (100–200 mCi) uz prekid terapije L-T4, a postterapijska scintigrafija cijelog tijela izvodi se 5–8 dana nakon terapijske primjene ^{131}I (alternativno se može u bolesnika s povišenim Tg-om uz terapiju L-T4 ili povišenim Tg-om uz stimulaciju TSH prije terapijske primjene ^{131}I učiniti dijagnostička scintigrafija cijelog tijela). Ako se na postterapijskim scintigramima cijelog tijela registrira patološko nakupljanje ^{131}I, tada je indicirana daljnja obrada i liječenje (operacija i/ili ^{131}I – ovisno o indikaciji). Ako se na postterapijskim scintigramima cijelog tijela ne registrira patološko nakupljanje ^{131}I, tada je indicirana daljnja onkološka obrada i liječenje.*

Ako je UZ vrata pozitivan, potrebno je učiniti citološku punkciju pod kontrolom UZ-a uz određivanje Tg-a u punktatu te ako je nalaz citološke punkcije i Tg-a u punktatu negativan na malignost tada se bolesnici dalje prate svakih 6–12 mjeseci UZ-om vrata uz određivanje TSH, Tg-a i TgA u serumu. Ako je nalaz citološke punkcije i/ili Tg-a u punktatu pozitivan na malignost, indiciran je kirurški zahvat ili daljnje praćenje UZ-om vrata nakon 3–6 mjeseci uz određivanje Tg-a i TgA u serumu.

Figure 4. *Follow-up and treatment of patients after remnant ablation: After 6–12 months following remnant ablation with iodine-131 patients are followed-up by TSH, Tg and TgA serum determination on L-T4 therapy and with neck US. If neck US is negative and serum Tg undetectable, patients are further followed-up every 6–12 months according to the initial protocol. If neck US is negative and serum Tg detectable, it is necessary to determine Tg under TSH stimulation (off L-T4 or with rhTSH), and if TSH stimulated Tg is below cut-off, patients are followed–up every 6–12 months according to the initial protocol. However, if TSH stimulated Tg is mildly elevated, these patients are followed-up after 6 months with neck US and TSH stimulated Tg. If TSH stimulated Tg is increased or if Tg on L-T4 is increased, ^{131}I therapy is recommended (100–200 mCi) after the L-T4 withdrawal and posttreatment WBS is done 5–8 days after therapeutic ^{131}I administration (alternatively, in patients with increased Tg on L-T4 therapy or increased TSH stimulated Tg, diagnostic ^{131}I WBS may be performed prior to radioiodine therapy). If posttreatment ^{131}I WBS reveals pathologic ^{131}I findings, further testing and treatment is indicated (surgery and/or ^{131}I – depending on indication). If posttreatment ^{131}I WBS is negative, further testing and oncological treatment is indicated.*

If neck US is positive, it is necessary to perform US-guided fine needle aspiration biopsy (FNA) with Tg measurement in the aspirate, and if FNA finding and Tg in the aspirate are negative for malignancy, patients are followed-up every 6–12 months with neck US and serum TSH, Tg and TGA determination. If FNA finding and/or Tg in the aspirate are positive for malignancy, surgery is indicated or further follow-up after 3–6 months with neck US and serum Tg, TgA determination.

primjene radiojoda učiniti kompletnu krvnu sliku te kreatinin radi procjene bubrežne funkcije. Smanjenje bubrežne funkcije povećava radijacijsku izloženost organizma uključujući višu dozu na koštanu srž.

Moguće kasne komplikacije radiojodne terapije su oštećenje gonada, koštane srži i pluća te razvoj drugih zloćudnih tumora. Rizik od razvoja drugih tumora nakon terapije jodom ^{131}I zanemariv je i uočen je samo kod visokih doza ^{131}I.[52] Zabilježen je povećan rizik od razvoja malignih tumora kosti i mekih tkiva, žlijezda slinovnica, leukemije i kolorektalnog karcinoma, koji je ovisan o primijenjenoj dozi.[108,109] Kod primljene kumulativne doze ^{131}I >1 Ci (37 GBq) zabilježena je povećana smrtnost od leukemije i karcinoma mokraćnog mjehura.[52] Radijacijska izloženost mje-

hura i gonada može se smanjiti obilnom hidracijom, a crijeva primjenom laksativa. U nekih bolesnika s plućnim metastazama koji su liječeni visokim dozama ^{131}I, zabilježena je plućna fibroza.

Radiojodna terapija ne smije se provoditi u trudnica i dojilja. U žena se trudnoća mora odgoditi najmanje šest mjeseci nakon liječenja radiojodom, a po mogućnosti godinu dana.[110]

Nakon radiojodne terapije u muškaraca, začeće treba odgoditi minimalno četiri mjeseca nakon primjene radiojoda kako bi se omogućio životni ciklus stanice spermija. Muškarcima u kojih se planiraju multiple aplikacije ^{131}I preporučuje se ponuditi mogućnost pohrane sjemena u banku sperme (tablica 26).

Na slici 3. prikazan je algoritam liječenja diferenciranog karcinoma štitnjače, a na slici 4. algoritam postablacijskog praćenja i liječenja bolesnika.

Sukob interesa

Svi autori Dijagnostičkih i terapijskih smjernica za diferencirani karcinom štitnjače Hrvatskog društva za štitnjaču potpisali su izjavu o nepristranosti i izostanku sukoba interesa sljedećeg sadržaja: »Ovom izjavom potvrđujem da je moj doprinos ovom radu temeljen na poznavanju stručnih i znanstvenih činjenica vezanih uz zbrinjavanje i liječenje bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače te je posve neopterećen utjecajem farmaceutske industrije ili osiguravajućeg društva i ne postoji nikakav drugi sukob interesa koji bi mogao utjecati na moje iznesene stavove.

Ovime također potvrđujem suglasnost za koautorstvo u ovom radu nakon uvida u konačnu verziju teksta prije tiskanja, uz mogućnost odustajanja ili davanja izdvojenoga dodatnog mišljenja.«

Zahvala

Zahvaljujemo svim članovima Radne skupine za izradu Dijagnostičkih i terapijskih smjernica za diferencirani karcinom štitnjače Hrvatskog društva za štitnjaču, kao i svima onima koji su svojim komentarima i prijedlozima pridonijeli izradi smjernica. Izrada smjernica financirana je dijelom iz sredstava Hrvatskog društva za štitnjaču HLZ-a, a dijelom iz sredstava projekta Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa Republike Hrvatske »Karcinogeneza u štitnjači i gušavost u Hrvatskoj« šifra projekta: 134-1342428-2430.

LITERATURA

1. *Tunbridge WMG, Evered DC, Hall R i sur.* The spectrum of thyroid disease in the community: The Whickham Survey. Clin Endocrinol 1977;7:481–93.
2. *Mazzaferri EL.* Management of a solitary thyroid nodule. N Engl J Med 1993;328:553–9.
3. *Horlocker TT, Hay JE, James EM, Reading CC, Charboneau JW.* Prevalence of incidental nodular thyroid disease detected during high-resolution parathyroid ultrasonography. U: Medeiros-Neto G, Gaitan E, ur. Frontiers in Thyroidology. V2. New York: Plenum Medical; 1985, str. 1309–12.
4. *Reiners C, Wegscheider K, Schicha H i sur.* Prevalence of Thyroid Disorders in the Working Population of Germany: Ultrasonography Screening in 96,278 Unselected Employees. Thyroid 2004;14(11):926–32.
5. *Ross DS.* Editorial: Nonpalpable Thyroid Nodules – Managing an Epidemic. J Clin Endocrinol Metab 2002;87(5):1938–40.
6. *Tan G, Gharib H.* Thyroid incidentalomas. Management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. Ann Intern Med 1997;126:226–31.
7. *Görges R.* The changing epidemiology of thyroid cancer. U: Biersack H-J, Grunwald F, ur. Thyroid Cancer. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2005, str. 3–27.
8. *Harach HR, Franssila KO, Wasenius VM.* Occult papillary carcinoma of the thyroid. A »normal« finding in Finland. A systematic autopsy study. Cancer 1985;56(3):531–8.
9. *Martinez-Tello F, Martinez-Cabruja R, Fernandez-Martin J, Lasso-Oria C, Ballestin-Carcavilla C.* Occult carcinoma of the thyroid. Cancer 1993;12:4022–9.
10. *Neuhold N, Kaiser H, Kaserer K.* Latent carcinoma of the thyroid in Austria: A systematic autopsy study. Endocr Pathol 2001;12:23–31.
11. *American Thyroid Association Guidelines Taskforce.* Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 2006;16:1–33.
12. *Pacini F, Schlumberger M, Dralle H i sur.* European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epitelium. Eur J Endocr 2006;154:787–803.
13. *British Thyroid Association Royal College of Physicians.* Guidelines for the management of thyroid cancer in adults. London: Royal College of Physicians; 2002.
14. *Thyroid Carcinoma Task Force.* AACE/AAES medical/ surgical guidelines for clinical practice: Management of thyroid carcinoma. American Association of Clinical Endocrinologists. Endocr Pract 2001;7:202–20.
15. *American Association of Clinical Endocrinologists.* Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. Endocr Pract 2006;12(1):63–102.
16. *Sundram F, Robinson BG, Kung A i sur.* Well-differentiated epithelial thyroid cancer management in the Asia Pacific region: A report and clinical practice guideline. Thyroid 2006;16(5):461–9.
17. *Twaddle S.* Clinical Practice guidelines. Singapore Med J 2005;46(12): 681–7.
18. *Pacini F, Burroni L, Ciuoli C i sur.* Management of thyroid nodules: a clinicopathological, evidencebased approach. Eur J Nucl Med Mol Imag 2004;31:1443–9.
19. *Mortensen JD, Woolner LB, Bennett WA.* Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. J Clin Endocrinol 1955;15: 1270–80.
20. *Elisei R, Bottici V, Luchetti F i sur.* Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: Experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:163–8.
21. *Hahm JR, Lee MS, Min YK i sur.* Routine measurement of serum calcitonin is useful for early detection of medullary thyroid carcinoma in patients with nodular thyroid diseases. Thyroid 2001;11:73–80.
22. *Guarino E, Tarantini B, Pilli T i sur.* Presurgical serum thyroglobulin has no prognostic value in papillary thyroid cancer. Thyroid 2005:15; 1041–5.
23. *Kusić Z, Becker DV, Saenger EL i sur.* Comparison of 99m-Tc and 123-I imaging of thyroid nodules: correlation with pathologic findings. J Nucl Med 1990;31:393–9.
24. *Hegedüs L, Bonnema JS, Bennedbaek FN.* Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. Endocr Rev 24(1): 102–32.
25. *Hegedus L.* Clinical practice. The thyroid nodule. N Engl J Med 2004: 351:1764–71.
26. *Hegedus L, Karstrup S.* Ultrasonography in the evaluation of cold thyroid nodules. Eur J Endocrinol 1998;138:30–1.
27. *Hegedus L.* Thyroid ultrasound. Endocrinol Metabol Clin N Amer 2001;30:339–60.
28. *Papini E, Guglielmi R, Bianchini A i sur.* Risk of Malignancy in nonpalpable thyroid nodules: Predictive value of ultrasound and color-doppler features. J Clin Endocrinol Metab 2002;87(5):1941–6.
29. *Gharib H, Goellner JR, Johnson DA.* Fine-needle aspiration cytology of the thyroid. A 12-year experience with 11,000 biopsies. Clin Lab Med 1993;13:699–709.
30. *Mateša N, Dabelić N, Tabain I, Kusić Z.* Fine needle aspiration of the thyroid. Acta Clin Croat 2002;41:123–31.
31. *Mateša N, Tabain I, Dabelić N, Petric V, Kusić Z.* Diagnostic Relevance of fine needle aspiration cytology for follicular lesions of the thyroid: Retrospective study. Croat Med J 2002;43:606–9.
32. *Tabain I, Mateša N, Kusić Z.* Accuracy of ultrasound guided fine needle aspiration in patients with nodular thyroid disease. Acta Clin Croat 2004;43:21–6.
33. *Mazzaferri EL, Jhiang SM.* Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. Am J Med 1994;97:418–28.
34. *Mazzaferri EL.* An overview of the management of papillary and follicular thyroid carcinoma. Thyroid 1999;9:421–7.
35. *Esnaola NF, Cantor SB, Sherman SI, Lee JE, Evans DB.* Optimal treatment strategy in patients with papillary thyroid cancer: A decision analysis. Surgery 2001;130:921–30.
36. *Friedman M, Pacella BL Jr.* Total versus subtotal thyroidectomy. Arguments, approaches, and recommendations. Otolaryngol Clin North Am 1990;23:413–27.
37. *Hay ID, Grant CS, Bergstralh EJ i sur.* Unilateral total lobectomy: is it sufficient surgical treatment for patients with AMES low-risk papillary thyroid carcinoma? Surgery 1998;124:958–66.
38. *Pacini F, Elisei R, Capezzone M i sur.* Contralateral papillary thyroid cancer is frequent at completion thyroidectomy with no difference in low- and high-risk patients. Thyroid 2001;11:877–81.

39. *Tisell LE, Nilsson B, Molne J i sur.* Improved survival of patients with papillary thyroid cancer after surgical microdissection. World J Surg 1996;20:854–9.
40. *Grebe SK, Hay ID.* Thyroid cancer nodal metastases: Biologic significance and therapeutic considerations. Surg Oncol Clin North Am 1996; 5:43–63.
41. *Scheumann GF, Gimm O, Wegener G, Hundeshagen H, Dralle H.* Prognostic significance and surgical management of locoregional lymph node metastases in papillary thyroid cancer. World J Surg 1994;18:559–68.
42. *Ito Y, Uruno T, Nakano K i sur.* An observation trial without surgical treatment in patients with papillary microcarcinoma of the thyroid. Thyroid 2003;13:381–87.
43. *Gimm O, Rath FW, Dralle H.* Pattern of lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma. Br J Surg 1998;85:252–4.
44. *Henry JF, Gramatica L, Denizot A, Kvachenyuk A, Puccini M, Defechereux T.* Morbidity of prophylactic lymph node dissection in the central neck area in patients with papillary thyroid carcinoma. Langenbecks Arch Surg 1998;383:167–9.
45. *Cheah WK, Arici C, Ituarte PH, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH.* Complications of neck dissection for thyroid cancer. World J Surg 2002;26:1013–6.
46. *Kupferman ME, Patterson M, Mandel SJ, LiVolsi V, Weber RS.* Patterns of lateral neck metastasis in papillary thyroid carcinoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2004;130:857–60.
47. *Kupferman ME, Patterson DM, Mandel SJ, LiVolsi V, Weber RS.* Safety of modified radical neck dissection for differentiated thyroid carcinoma. Laryngoscope 2004;114:403–6.
48. *Goropoulos A, Karamoshos K, Christodoulou A i sur.* Value of the cervical compartments in the surgical treatment of papillary thyroid carcinoma. World J Surg 2004;28:1275–81.
49. *Kouvaraki MA, Shapiro SE, Fornage BD i sur.* Role of preoperative ultrasonography in the surgical management of patients with thyroid cancer. Surgery 2003;134:946–54; discussion 954–5.
50. *Lin JD, Chao TC, Huang MJ, Weng HF, Tzen KY.* Use of radioactive iodine for thyroid remnant ablation in well differentiated thyroid carcinoma to replace thyroid reoperation. Am J Clin Oncol 1998;21:77–81.
51. *Randolph GW, Daniels GH.* Radioactive iodine lobe ablation as an alternative to completion thyroidectomy for follicular carcinoma of the thyroid. Thyroid 2002;12:989–96.
52. *Mazzaferri EL, Kloos RT.* Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86:1447–63.
53. *Robbins RJ, Schlumberger MJ.* The evolving role of 131-I for the treatment of differentiated thyroid carcinoma. J Nucl Med 2005;46:28S–37S.
54. *Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, Ebersold JR, Grant CS.* Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: Development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. Surgery 1993;114:1050–7; discussion 1057–8.
55. *Pacini F, Schlumberger M, Harmer C i sur.* Post surgical use of radioiodine (131-I) in patients with papillary and follicular thyroid cancer and the issue of remnant ablation. A consensus report. Eur J Endocrinol 2005;153:651–9.
56. *Park HM, Park YH, Zhou XH.* Detection of thyroid remnant/metastasis without stunning: An ongoing dilemma.Thyroid 1997;7:277–80.
57. *Lassmann M, Luster M, Hanscheid H, Reiners C.* Impact of 131-I diagnostic activities on the biokinetics of thyroid remnants. J Nucl Med 2004;45:619–25.
58. *Pacini F, Capezzone M, Elisei R i sur.* Diagnostic 131-iodine whole-body scan may be avoided in thyroid cancer patients who have undetectable stimulated serum Tg levels after initial treatment. J Clin Endocrinol Metabol 2002;87:1499–501.
59. *Schlumberger M, Berg G, Cohen O i sur.* Follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European perspective. Eur J Endocrinol 2004;150:105–12.
60. *Fatourechi V, Hay ID, Mullan BP i sur.* Are posttherapy radioiodine scans informative and do they influence subsequent therapy of patients with differentiated thyroid cancer? Thyroid 2000;10:573–7.
61. *Pons F, Carrio I, Estorch M, Ginjaume M, Pons J, Milian R.* Lithium as an adjuvant of iodine-131 uptake when treating patients with well-differentiated thyroid carcinoma. Clin Nucl Med 1987;12:644–7.
62. *Koong SS, Reynolds JC, Movius EG i sur.* Lithium as a potential adjuvant to 131-I therapy of metastatic, well differentiated thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:912–6.
63. *Schlumberger M, Charbord P, Fragu P, Lambroso J, Parmentier C, Tubiana M.* Circulating thyroglobulin and thyroid hormones in patients with metastases of differentiated thyroid carcinoma: relationship to serum thyrotropin levels. J Clin Endocrinol Metabol 1980;51:513–9.
64. *Edmonds CJ, Hayes S, Kermode JC, Thompson BD.* Measurement of serum TSH and thyroid hormones in the management of treatment of thyroid carcinoma with radioiodine. Br J Radiol 1977;50:799–807.
65. *Haugen BR, Pacini F, Reiners C i sur.* A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:3877–85.
66. *Mazzaferi EL, Robbins RJ, Spencer CA i sur.* A Consensus Report on the Role of Serum Thyroglobulin as a Monitoring Method for Low-Risk patients with Papillary Thyroid Cancer. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:1433–41.
67. *Pacini F, Landenson PW, Schlumberger M i sur.* Radioiodine Ablation of Thyroid Remnants after Preparation with Recombinant Human Thyrotropin in Differentiated Thyroid Carcinoma: Results of an International, Randomized, Controlled Study. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91(3):926–32.
68. *Luster M, Lippi F, Jarzab B i sur.* rhTSH aided radioiodine ablation and treatment of differentiated thyroid carcinoma: a comprehensive review. Endocrine-Related Cancer 2005;12:49–64.
69. *Cooper DS, Specker B, Ho M i sur.* Thyrotropin suppression and disease progression in patients with differentiated thyroid cancer: Results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry. Thyroid 1998;8:737–44.
70. *Franceschi M, Kusić Z, Franceschi D, Lukinac Lj, Rončević S.* Thyroglobulin determination, neck ultrasonography and iodine-131 whole-body scintigraphy in differentiated thyroid carcinoma. J Nucl Med 1996;37(3):446–51.
71. *Pacini F, Molinaro E, Castagna MG i sur.* Recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin combined with neck ultrasonography has the highest sensitivity in monitoring differentiated thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metabolism 2003;88:3668–73.
72. *Eustatia-Rutten CF, Smit JW, Romijn JA i sur.* Diagnostic value of serum thyroglobulin measurements in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma, a structured meta-analysis. Clin Endocrinol 2004;61:61–74.
73. *Pacini F, Molinaro E, Lippi F i sur.* Prediction of disease status by recombinant human TSH-stimulated serum Tg in the postsurgical follow-up of differentiated thyroid carcinoma. Journal Clin Enodocrinol Metab 2001;86:5686–90.
74. *Bachelot A, Cailleux AF, Klain M i sur.* Relationship between tumor burden and serum thyroglobulin level in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. Thyroid 2002;12:707–11.
75. *Robbins RJ, Srivastava S, Shaha A i sur.* Factors influencing the basal and recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin in patients with metastatic thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:6010–6.
76. *David A, Blotta A, Rossi R i sur.* Clinical value of different responses of serum thyroglobulin to recombinant human thyrotropin in the follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma. Thyroid 2005;15: 267–73.
77. *Baudin E, Do Cao C, Cailleux AF, Leboulleux S, Travagli JP, Schlumberger M.* Positive predictive value of serum thyroglobulin levels, measured during the first year of follow-up after thyroid hormone withdrawal, in thyroid cancer patients. J Clin Endocrinol Metab 2003;88: 1107–11.
78. *Chiovato L, Latrofa F, Braverman LE i sur.* Disappearance of humoral thyroid autoimmunity after complete removal of thyroid antigens. Ann Int Med 2003;139:346–51.
79. *Lukinac Lj, Franceschi M, Nöthig-Hus D i sur.* Endogenously Labeled Thyroid Hormones (131I-T3/T4) in Sera of Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma. Thyroid 1996;6(3):201–6.
80. *Schlumberger M, Mancusi F, Baudin E, Pacini F.* 131-I Therapy for elevated thyroglobulin levels. Thyroid 1997:7:273–6.
81. *Pacini F, Agate L, Elisei R i sur.* Outcome of differentiated thyroid cancer with detectable serum thyroglobulin and negative diagnostic (131)I whole body scan: Comparison of patients treated with high (131)I activities versus untreated patients. J Clin Endocrinol Metab 2001;86: 4092–7.
82. *Pineda JD, Lee T, Ain K, Reynolds JC, Robbins J.* Iodine-131 therapy for thyroid cancer patients with elevated thyroglobulin and negative diagnostic scan. J Clin Endocrinol Metab 1995;80:1488–92.
83. *Schaap J, Eustatia-Rutten CF, Stokkel M i sur.* Does radioiodine therapy have disadvantageous effects in non-iodine accumulating differentiated thyroid carcinoma? Clin Endocrinol 2002;57:117–24.
84. *Wang W, Macapinlac H, Larson SM i sur.* [18F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography localizes residual thyroid cancer in patients with negative diagnostic (131)I whole body scans and elevated serum thyroglobulin levels. J Clin Endocrinol Metab 1999;84: 2291–302.
85. *Helal BO, Merlet P, Toubert ME i sur.* Clinical impact of (18)F-FDG PET in thyroid carcinoma patients with elevated thyroglobulin levels and negative (131)I scanning results after therapy. J Nucl Med 2001; 42:1464–9.
86. *Chin BB, Patel P, Cohade C, Ewertz M, Wahl R, Ladenson P.* Recombinant human thyrotropin stimulation of fluoro-D-glucose positron emission tomography uptake in well-differentiated thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:91–5.
87. *Benua RS, Cicale NR, Sonenberg M, Rawson RW.* The relation of radioiodine dosimetry to results and complications in the treatment of metastatic thyroid cancer. Am J Radiol 1962;87:171–82.

88. *Ronga G, Filesi M, Montesano T i sur.* Lung metastases from differentiated thyroid carcinoma. A 40 years' experience. Q J Nucl Med Mol Imag 2004;48:12–9.
89. *Ilgan S, Karacalioglu AO, Pabuscu Y i sur.* Iodine-131 treatment and high-resolution CT: Results in patients with lung metastases from differentiated thyroid carcinoma. Eur J Nucl Med Mol Imag 2004;3: 825–30.
90. *Schlumberger M, Challeton C, De Vathaire F i sur.* Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma. J Nucl Med 1996;37:598–605.
91. *Zettinig G, Fueger BJ, Passler C i sur.* Long-term follow-up of patients with bone metastases from differentiated thyroid carcinoma – Surgery or conventional therapy? Clin Endocrinol 2002;56:377–82.
92. *Pittas AG, Adler M, Fazzari M i sur.* Bone metastases from thyroid carcinoma: Clinical characteristics and prognostic variables in one hundred forty-six patients. Thyroid 2000;10:261–8.
93. *Bernier MO, Leenhardt L, Hoang C i sur.* Survival and therapeutic modalities in patients with bone metastases of differentiated thyroid carcinomas. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:1568–73.
94. *Maxon HR, Thomas SR, Hertzberg VS i sur.* Relation between effective radiation dose and outcome of radioiodine therapy for thyroid cancer. N Engl J Med 1983;309:937–41.
95. *Van Tol KM, Hew JM, Jager PL, Vermey A, Dullaart RP, Links TP.* Embolization in combination with radioiodine therapy for bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. Clin Endocrinol 2000;52:653–9.
96. *Eustatia-Rutten CF, Romijn JA, Guijt MJ i sur.* Outcome of palliative embolization of bone metastases in differentiated thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:3184–9.
97. *Hellman RS, Krasnow AZ.* Radionuclide therapy for palliation of pain due to osteoblastic metastases. J Palliative Med 1998;1:277–83.
98. *Posteraro AF, Dupuy DE, Mayo-Smith WW.* Related radiofrequency ablation of bony metastatic disease. Clin Radiol 2004;59:803–11.
99. *Chiu AC, Delpassand ES, Sherman SI.* Prognosis and treatment of brain metastases in thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 3637–42.
100. *McWilliams RR, Giannini C, Hay ID, Atkinson JL, Stafford SL, Buckner JC.* Management of brain metastases from thyroid carcinoma: a study of 16 pathologically confirmed cases over 25 years. Cancer 2003;98:356–62.
101. *Pacini F, Vitti P, Martino E i sur.* Treatment of refractory thyroid cancer with adriamycin. Drug Exp Clin Res 1984;10:911–6.
102. *Gottlieb JA, Hill CS Jr.* Chemotherapy of thyroid cancer with adriamycin. Experience with 30 patients. N Engl J Med 1974;290:93–197.
103. *Haugen BR.* Management of the patient with progressive radioiodine non-responsive disease. Semin Surg Oncol 1999;16:34–41.
104. *Braga B, Ringel MD.* Beyond radioiodine: a review of potential new therapeutic approaches for thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:1947–60.
105. *Alexander C, Bader JB, Schaefer A, Finke C, Kirsch CM.* Intermediate and long-term side effects of high-dose radioiodine therapy for thyroid carcinoma. J Nucl Med 1998;39:1551–4.
106. *Mandel SJ, Mandel I.* Radioactive iodine and the salivary glands. Thyroid 2003;13:265–71.
107. *Nakada K, Ishibashi T, Takei T i sur.* Does lemon candy decrase salivary gland damage after radioiodine therapy for thyroid cancer? J Nucl Med 2005;46:261–6.
108. *Rubino C, de Vathaire F, Dottorini ME i sur.* Second primary malignancies in thyroid cancer patients. Br J Cancer 2003;89:1638–44.
109. *Edmonds CJ, Smith T.* The long-term hazards of the treatment of thyroid cancer with radioiodine. Br J Radiol 1986;59:45–51.
110. *Balenović A, Vlašić M, Sonicki S, Bodor D, Kusić Z.* Pregnancy outcome after treatment with radioiodine for differentiated thyroid carcinoma. Coll Anthropol 2006;30(4):315–9.

* * *

Vijesti
News

PRVI HRVATSKI KONGRES DILEMA U NEUROLOGIJI
s međunarodnim sudjelovanjem

8.—12. listopada 2008.
Opatija, Grand Hotel Adriatic, Hrvatska

Organizatori kongresa:
Klinika za neurologiju Medicinskog fakulteta i Kliničkog bolničkog centra Zagreb
Hrvatsko društvo za EEG i kliničku neurofiziologiju, HLZ
Hrvatsko neurobiološko društvo, HLZ
Hrvatsko društvo za neuromuskularne bolesti i EMNG, HLZ
Sekcija za intenzivnu neurologiju Hrvatskog neurološkog društva, HLZ
Referentni centar za epilepsije Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi RH
Referentni centar za neuromuskularne bolesti Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi RH
Referentni centar za demijelinizacijske bolesti središnjeg živčanog sustava Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi RH

Kontakt osoba: gđa Aleksandra Novosel, Klinika za neurologiju, Klinički bolnički centar Zagreb
Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb; tel. +385 1 2388 310, fax: +385 1 2421 846
e-mail: dileme2008@net.hr

Registracija i prijava sažetaka: www.dileme2008.com

Kotizacija: Do 1. srpnja 2008. 1500 Kn
Nakon 1. srpnja 2008. 2000 Kn
Za specijalizante 1000 Kn
Za osobe u pratnji 1000 kn
Za jedan dan kongresa 1000 Kn

Rok za slanje sažetaka: 1. srpnja 2008.