

# Tumori štitnjače - dijagnostika i liječenje

---

Čop, Josip

Master's thesis / Diplomski rad

2015

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:665978>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-19**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Josip Čop

TUMORI ŠTITNJAČE- DIJAGNOSTIKA I LIJEČENJE

Diplomski rad

Rijeka, 2015.

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Josip Čop

TUMORI ŠTITNJAČE- DIJAGNOSTIKA I LIJEČENJE

Diplomski rad

Rijeka, 2015.

Mentor rada: prof.dr.sc. Radan Starčević

Diplomski rad ocjenjen je dana \_\_\_\_\_ u/na

\_\_\_\_\_, pred povjerenstvom u

sastavu:

1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

Rad sadrži 41 stranicu, 0 slika, 0 tablica, 21 literaturni navod.

## SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
2. SVRHA RADA.....	2
3. ETIOPATOGENEZA .....	3
4. TUMORI ŠTITNJAČE .....	6
4.1. Adenomi štitnjače.....	6
4.2. Karcinomi štitnjače.....	7
4.2.2. Folikularni karcinom.....	9
4.2.3. Medularni karcinom.....	10
4.2.4. Anaplastični karcinom štitnjače .....	11
5. DIJAGNOSTIKA TUMORA ŠTITNJAČE .....	12
5.1. Anamneza .....	12
5.2. Fizikalni nalaz .....	13
5.3. Osnovne funkcijske pretrage štitnjače .....	13
5.4. Scintigrafija štitnjače .....	14
5.5. Dijagnostička scintigrafija sa I-131 .....	15
5.6. Ultrazvuk štitnjače.....	15
5.7. Citološka pretraga.....	18
5.8. Molekularna dijagnostika .....	19
6. LIJEČENJE TUMORA ŠTITNJAČE .....	20
6.1. Kirurška terapija .....	20
6.2. Radiojodna terapija (RAI) .....	22
6.3. Supresijska terapija L-tiroksinom .....	24
6.4. Zračenje i kemoterapija .....	24
7. RASPRAVA.....	25
8. ZAKLJUČAK .....	28
9. SAŽETAK.....	31
10. SUMMARY .....	32
11. POPIS LITERATURE.....	33
12. ŽIVOTOPIS .....	36

## 1. UVOD

Tumore štitnjače dijelimo na benigne i maligne novotvorevine. Novotvorevine štitnjače prezentiraju se od benignih adenoma do ekstremno agresivnih anaplastičnih karcinoma. Najčešći dijagnostički nalaz tumora štitnjače je čvor na žljezdanom tkivu koji je većinom benigne naravni. Srećom karcinomi štitnjače su puno rjeđi od benignih tvorbi. Manje od 5% nodularnih tvorbi štitnjače nakon dijagnostičke obrade su maligne prirode. Karcinom štitnjače spada u rjeđe maligne tumore te približno čini 1% svih malignih bolesti. Karcinom štitnjače je najčešći tumor endokrinog sustava u čovjeka. (1) U diferencijalnoj dijagnostici prirode nodularnih tvorbi pomažu nam klinički kriteriji. Solitarni noduli češće su maligni nego multipli, noduli u mlađih pacijenata češće su neoplastični nego u starijih, noduli u ženskih osoba češće su benigne prirode nego u muškaraca, anamnestički podaci prijašnjih zračenja glave i vrata povećavaju incidenciju neoplazmi štitnjače, također noduli koji bolje primaju radioaktivni jod su češće benigne prirode. Unatoč navedenim kriterijima konačnu prirodu tumora otkrivamo citologijom tankom iglom i citološkom analizom kombinirano sa histološkom analizom kirurški reseciranog parenhima. Ovaj rad pružit će pregled benignih i malignih neoplazmi štitnjače te posebno njihovu suvremenu dijagnostiku i liječenje. (2)

## **2. SVRHA RADA**

Svrha rada je upoznavanje sa suvremenom dijagnostikom i terapijom tumora štitnjače. Iako su tumori štitnjače uglavnom benigne prirode potrebno je dijagnostičko znanje kako bi ih razlikovali od malignih tumora. Pravilni dijagnostički kriteriji omogućuje nam pravilno liječenje, izlječenje ili duže preživljavanje pacijenta.

### 3. ETIOPATOGENEZA

U patogenezu malignih tumora štitnjače uključeni su okolišni i genetički faktori. Od genetičkih faktora u tumore štitnjače najčešće su uključeni dva onkogeni puta, MAP (mitogen activated protein) kinaze i PI-3K/AKT (phosphatidylinositol-3-kinase). U normalnoj stanici navedeni putevi su prolazno aktivni vezivanjem liganda na ekstracelularnu domenu tirozin kinaznog receptora. Nakon vezivanja dolazi do autofosforilacije citoplazmatskog dijela receptora te dolazi do interplazmatskog prijenosa signala u stanici. U tumorski promijenjenim stanicama navedeni signalni put konstantno je aktivan bez vezivanja liganda na ekstracelularnoj površini. Maligne tumore štitnjače možemo u grubo podijeliti na papilarni karcinom, folikularni, anaplastični i medularni.(2)

Za papilarni karcinom štitnjače (PTC) karakteristična je konstantna aktivacija puta MAP kinaza. Do navedene aktivacije može doći na dva načina, pregradnjom RET ili NTRK1 gena koji aktiviraju MAP kinaze. Drugi put je točkasta mutacija u BRAF genu koji kodira intermedijarni produkt u signalnom putu MAP kinaza. RET onkogen nije normalno eksprimiran u folikularnim stanicama štitnjače te nastaje promijenjen RET/PTC protein. RET/PTC je prisutan u 20-40% papilarnih karcinoma štitnjače. Zanimljivo je da je 70% PTC uzrokovanih černobilskom tragedijom imalo RET/PTC promjenu gena. Za razliku od RET/PTC, konstantna aktivnost NTRK1 onkogeni dovodi u 5-10% do konstantne aktivacije puta MAP kinaza. Točkasta mutacija na kodonu 600 BRAF gena dovodi do zamjene valina u glutamat. Navedena promjena dovodi do konstantne aktivacije kinaza. BRAF mutacija osim etiopatogenetskog značenja ima i prediktivnu vrijednost u liječenju PTC. PTC sa BRAF mutacijom ima lošiju prognozu, jer proporcijalno korelira sa agresivnošću i jod-rezistentnim fenotipovima. (3, 5)

Folikularni karcinom štitnjače (FTC) ima 1/3 do 1/2 slučajeva izraženu mutaciju u PI-3K/AKT signalnom putu. Navedena aktivacija uključuje mutaciju u PIK3CA, RAS onkogenu



i mutaciju u PTEN tumor-supresorkom genu. Također jedinstvena translokacija (2;3)(q13;p25) primjećena je u 1/3 do 1/2 slučajeva te dovodi do stvaranja fuzioniranog gena PAX8/PPARG koji nije dokumentiran u drugim podtipovima tumora štitnjače.(4)

Anaplastični karcinom štitnjače je jedan od najagresivnijih oblika karcinoma u ljudi, a nastaje rjeđe de novo i učestalije promjenom dobro diferenciranog papilarnog i folikularnog karcinoma. Anaplastični karcinom često uključuje genetičke promjene koje su prisutne u dobro diferenciranih malignih tumora štitnjače (DTC), ali u značajno većoj mjeri. U anaplastičnom karcinomu često se javlja inaktivacija p53 proteina te se pretpostavlja da navedena mutacija na p53 genu je trigger za prelazak DTC oblika karcinoma u anaplastični karcinom. (2)

Medularni karcinom štitnjače potječe od parafolikularnih C stanica štitnjače. U 70-75% slučajeva pojavljuje se sporadično, a ostatak se pojavljuje u sklopu MEN sindroma tipa 2A ili 2B, također pojavljuje se nasljedno nevezano za MEN sindrome. (6) Sporadični oblici te familijani oblici nevezani za MEN sindrome, pretežno se javljaju u osoba između 40-60 godina. Nasuprot navedenih oblika, MEN-2A i MEN-2B se javljaju u mlađih pacijenata. U nasljednih oblika prisutna je genetska promjena RET protuonkogen. Navedena promjena prisutna je i u sporadičnom obliku u oko 50% slučajeva. Navedena mutacija nije ista kao u papilarnom obliku karcinoma štitnjače. (7)

Karcinomi štitnjače u Sjedinjenim Američkim Državama su najbrže rastuća maligna bolest uključujući žene i muškarce. Porast u ostatku svijeta je nešto manji. Iako incidencija karcinoma štitnjače je porasla, smrtnost je smanjena za 25-30%. Porast incidencije možemo objasniti boljom dijagnostikom. Puno češće se detektiraju mikropapilarni karcinomi (<2cm) koji su često prije radi lošije dijagnostike ostajali neprepoznati. Najviše treba zahvaliti dijagnostici ultrazvukom i aspiracijskom punkcijom tankom iglom (Fine needle aspiration biopsies –FNA). Prisutan je i porast tumora veličine 1-2cm, 2-5cm i tumora >5cm tako da bolja detekcija mikropapilarnih tumora nije jedini uzrok porasta incidencije dobro diferenciranih

karcinoma štitnjače (DTC). (8) Smatra se da bi povećanu incidenciju moglo uzrokovati povećano izlaganje radijacijskim dijagnostičkim postupcima posebice glave i vrata, promjene u menstrualnom ciklusu, BMI-u, lijekovi za oplodnju. (9, 10)

Sa sigurnošću možemo reći da radijacija je značajan faktor koji povećava incidenciju benignih i malignih novotvorevina štitnjače. Četiri godine nakon černobilskog incidenta u Ukrajini primjećen je velik porast incidencije (80 puta ) benignih i malignih novotvorevina štitnjače posebice u djece i adolescenata. (9) Faktor koji utječe na maligne tvorbe štitnjače je i prehrana. PTC se pojavljuje češće pojavljuje u zemljama sa visokim unosom joda kao što je Island u kojoj stanovnici imaju prehranu bogatu ribom i mlijekom. FTC se češće pojavljuje u zemljama sa smanjenim unosom joda. (10) Vjerojatno manji ili veći unos joda u navedenim slučajevima neće zasebno uzrokovati značajno veću incidenciju malignih promjena, ali zajedno sa drugim karcinogenim uzrocima će povećati šansu. Također visoki TSH je povezan sa povećanim rizikom razvoja malignih promjena iz benignih nodularnih tvorbi štitnjače. Teško je razlučiti koliko navedeni okolišni faktori zasebno utječu na razvoj malignih promjena štitnjače, a koliko je uključena genetika i etnička pripadnost. (11)

## 4. TUMORI ŠTITNJAČE

### 4.1. Adenomi štitnjače

Adenomi štitnjače su benigne novotvorevine koje potječu od folikularnog tkiva žlijezde, te u literaturi se može pojavljivati naziv folikularni adenomi. Folikularni adenomi su česte novotvorevine te se pojavljuju u 3-7% odraslih osoba. Pojavljuju se češće u mlađih odraslih osoba te su 7 puta učestaliji u žena, nego u muškaraca. Rizični čimbenici za razvitak adenoma su nejasni. Uglavnom su solitarni te ih je teško razlikovati od dominantnog nodula u multinodularnoj strumi ili od folikularnog karcinoma. Tipični adenom komprimira susjedno tkivo štitnjače te je sferičnog oblika. Važno je naglasiti da adenom karakterizira intaktna, dobro ograničena kapsula, solitarnost, u prosjeku su 2-3cm u promjeru, ali mogu biti i do 10 cm, na prerezu su mekani, sivkasti, izbočuju se iznad rezne plohe čahure. Karakteristike kapsule tipičnog adenoma su važne kako bi ih razlikovali od multinodularne strume i folikularnog karcinoma. U multinodularne strume čahura je nepotpuna i ne vrši pritisak na okolno tkivo štitnjače. Stanice folikularnog adenoma su na mikroskopskom preparatu organizirane u folikule koji sadrže koloid. Adenomi mogu pokazivati histološke razlike pa ih možemo podijeliti na normofolikularne (jednostavne), makrofolikularne (koloidne), mikrofolikularne (fetalne), trabekularne/solidne (embrionalne). Adenomi građeni od onkocita nazivaju se adenomima onkocitnih (Hurthlerovih) stanica. Iako histološke razlike mogu varirati, biološka priroda uvijek je dobroćudna, stoga razlikovanje histoloških tipova klinički nije bitno.(2)

U kliničkoj slici bolesnik obično nema nikakvih subjektivnih simptoma, simptomi se obično jave kada velika masa adenoma vrši kompresiju na vratne organe. Izraz „hladni“ čvor se odnosi na novotvorevinu koja ne prima radioaktivni jod. „Tople“ čvorove obično proizvode toksični adenomi koji sintetiziraju hormone štitnjače. (2)

## 4.2. Karcinomi štitnjače

Karcinomi štitnjače su maligne tvorevine štitnjače koje potječu od folikularnog epitela ili parafolikularnih C-stanica. Također u maligne tvorbe štitnjače možemo ubrojiti sarkome i limfome koji su jako rijetki. Zloćudni tumori štitnjače su rijetki te su češći u žena 2-3 puta nego u muškaraca. Kao što je već rečeno u poglavlju o etiopatogenezi, etiologija tumora štitnjače nije sasvim jasna. Najvažniji rizični čimbenici su radioaktivno zračenje, genetski faktori, manjak i višak joda. Papilarne i folikularne karcinome štitnjače nazivamo dobro diferenciranim karcinomima (DTC). Osim navedenih karcinoma štitnjače, sljedeća najčešća maligna tvorba u štitnjači su limfomi i metataze. Mogući su i mezenhimalni tumori (sarkomi, fibrosarkomi, angiosarkomi), ali su izuzetno rijetki. (2, 9)

### 4.2.1 Papilarni karcinom

Papilarni karcinom je zloćudni tumor štitnjače kojeg na patohistološkom nalazu karakteriziraju resice obložene zloćudnim kubičnim ili cilindričnim stanicama. Papilarni karcinom je najčešći oblik karcinoma štitnjače i pojavljuje se u 70-80% slučajeva. Triput je učestaliji u žena nego u muškaraca te se pojavljuje između 25-45 godina. (5)

U patohistološkoj slici prisutna je solidna masa koja je mikroskopski nepotpuno ograničena od normalnog parenhima. Iako se često nalazi jedna solidna masa ponekad su prisutna i multipla žarišta koja su u većini slučajeva vidljiva mikroskopski, a rijetko makroskopski. Papilarni karcinomi imaju izgled resica koje su građene od fibrovaskularne strome. Stanice imaju tipičan izgled jezgara koje se uspoređuju sa mliječnim staklom. Tumorske stanice imaju malu količinu citoplazme. U vezivnom dijelu karcinoma mogu se naći kalciferiti (psamomska tjelešca). Nekroza tumora je rijetka, mogu biti prisutna područja ovapnjenja i cistične degeneracije. Papilarni karcinom štitnjače možemo podijeliti na uobičajni tip, folikularni, solidni ili trabekularni, difuzno sklerozirajući, visokostanični, onkocitni, Warthin-like. (2, 5)

Papilarni karcinom štitnjače najčešće se prezentira kao bezbolni čvor u štitnjači. Ponekad se palpabilno na štitnjači ne može ustanoviti čvor te se očituje povećanjem vratnih limfnih čvorova. Papilarni karcinom ima odlično preživljavanje koje se može postići u više od 90% posto operiranih bolesnika. Prognoza ovisi o spolu, dobi, veličini i diferenciranosti tumora. Navedeni karcinom rano metastazira u vratne limfne čvorove, ali navedena karakteristika ne mijenja prognozu. U malom broju slučajeva tumor pokazuje agresivnost koja se očituje udaljenim metastazama i lokalnim recidivima. 10-godišnje preživljavanje iznosi približno 96%, a 20-godišnje 95%. (2) Lokalna invazija tumora u strukture na vratu kao što su traheja i jednjak signaliziraju lošiju prognozu. Metastaze papilarnog karcinoma osnovni su uzrok smrti. Najčešće zahvaćeni organi sa metastazama su pluća, a rjeđe kosti, CNS, jetra i drugi organi. Iako postoje udaljene metastaze postoji mogućnost dugotrajnog preživljavanja u mlađih osoba. Papilarni karcinom štitnjače često stvara multipla žarišta tumora. Povećana incidencija multiplih žarišta karcinoma uzrokovana je savršenijim patološkim tehnikama, boljim ultrazvučnim aparatima, a zamjećuje se sa učestalošću do 18%-46%. Perilimfatičko širenje tumorskih stanica ili istovremena multicentrična transformacija folikularnog epitela su teorije kojima se objašnjavaju nastanci multiplih žarišta papilarnog karcinoma. Istraživanja pokazuju da multipla žarišta utječu na brže metastaziranje (regionalno i sistematsko), ali da nakon totalne tireoidektomije i nakon aplikacije radiojoda navedeni oblik nema utjecaja na preživljavanje pacijenata. Koplja se također lome oko mikrokarcinoma štitnjače (podtip) oko terapijskog pristupa i praćenja bolesnika. Mikrokarcinom je prognostički odličnog ishoda. Mortalitet za navedeni oblik iznosi od 0,25%-4%. Povećanje učestalosti papilarnog karcinoma najviše je uzrokovano povećanjem incidencije mikropapilarnog podtipa koji se sve češće dijagnosticira zbog napretka dijagnostičkih tehnika i opreme. (1) Postoje razne vrste klasifikacije pacijenata prema rizičnosti, ali su uglavnom sve pokazale lošu vrijednost procjenjivanja rizičnosti

pacijenata te niti jedan klasifikacijski sustav ne uzima u obzir varijante papilarnog karcinoma.

(3)

#### 4.2.2. Folikularni karcinom

Folikularni karcinom je maligni tumor koji stvara folikule i tračke te stanice nalikuju na stanice štitnjače te je drugi po učestalosti nakon papilarnog karcinoma u malignim bolestima štitnjače. Učestaliji je u žena nego u muškaraca te se pojavljuje češće u bolesnika starijih od 40 godina. Primjećeno je da radioaktivno zračenje ne utječe na njegov razvoj te da je češći u područjima endemske strume. Razlikujemo dva patološka oblika karcinoma, minimalno invazivni folikularni karcinom i široko invazivni folikularni karcinom. Minimalno invazivni oblik nalikuje na folikularni adenom, učajuren je i razlikuje se od okolnog tkiva štitnjače, ali infiltrira krvne žile i čahuru. Široko invazivni oblik građen je od solidnih otočića i tračaka te je nepravilnog oblika i neoštro ograničen od okolnog tkiva. Metastazira najčešće u rameni obruč, sternum, zdjelicu, lubanju, pluća te se zbog toga klinički često prezentira povećanjem štitnjače i frakturama, metastazama u plućima. Minimalno invazivni oblik ima bolju prognozu sa desetogodišnjim preživljavanjem od 85%, a širokoinvazivni oblik sa 45%. (2, 6)

Folikularni karcinom najčešće se prezentira kao asimptomatska masa ili čvor koji se može palpirati na vratu. Neki pacijenti prezentiraju se kliničkom slikom perzistentnog kašlja, dispnejom, teškoćom gutanja. Puno rjeđe folikularni karcinom se prezentira boli, stridorom, paralizom glasnica, hemoptizom, rapidnim povećanjem mase na vratu. U vrijeme dijagnoze 20-15% pacijenata već ima udaljene metastaze u kostima i plućima. (2, 9)

#### 4.2.3. Medularni karcinom

Medularni karcinom štitnjače je maligni karcinom koji nastaje iz parafolikularnih C- stanica štitnjače koje produciraju hormon kalcitonin. Sporadični oblik se pojavljuje u 75% slučajeva, a ostatak doprinose nasljedni oblici koji mogu biti povezani sa MEN sindromima ili nepovezani nasljedni oblici. Sporadični oblik je tipično unilateralan i nije povezan sa promjenama na drugim endokrinim žlijezdama. Pojavnost mu je između 40-60 godina, a pojavljuje se u omjerima 3:2 u korist ženskog roda te će se prezentirati tvrdokornim proljevima zbog hipermotiliteta gastrointestinalnog sustava uzrokovanog povećanim hormonima koje producira tumor. Tumor često producira hormone kao što su kalcitonin, prostanglandine, serotonin, VIP. (2, 7)

MEN II-A ili multipla endokrina neoplazija je sindrom koji je karakteriziran bilateralnim medularnim karcinomom ili hiperplazija C stanica, feokromocitomom i hiperparatireodizmom. Genetski defekt uzrokuje autosomno dominantnu bolest sa vrhom pojavnosti u tridesetoj godini života. Žene i muškarci su jednako zahvaćeni.(2, 7)

MEN II-B karakteriziran je medularnim karcinomom i feokromocitomom te se rijetko pojavljuje hiperparatireodizam za razliku od MEN II-A. Također karakterizira ga mukozni ganglioneurom u ustima i marfaoidni izgled. Može se nasljeđivati autosomno dominantno ili pojavljivati sporadično. Žene i muškarci su jednako zahvaćeni. (2, 7)

Četvrti oblik je nasljedni medularni karcinom bez endokrinopatija koji je najmanje od agresivan od navedenih tipova medularnog karcinoma. Najčešće se pojavljuje između 40-50 godine.(2)

#### 4.2.4. Anaplastični karcinom štitnjače

Anaplastični karcinom štitnjače je najmanje učestali oblik i najmaligniji. Najčešće se pojavljuje u starijoj životnoj dobi iznad 65 godina. Često se klinički očituje kao veliko povećanje na vratu. Izuzetno je malign oblik te većina ljudi sa dijagnozom umire unutar jedne godine. Anaplastični karcinomi nastaju transformacijom iz bolje diferenciranih oblika karcinoma štitnjače ili de novo mutacijama. Može se razvijati u prosjeku 20 godina do početka ubrzanog širenja i kliničkih simptoma. U više od 90% slučajeva pojavljuju se metastaze u cervikalnim limfnim čvorovima. Osim regionalnih metastaza u limfne čvorove vrata prisutne su i udaljene metastaze u pluća (50%), lokalno širenje u traheu (25%). Zbog lokalnog širenja u strukture vrata brzo daje simptome kao što su dispneja, hemoptiza, odinofagija. Dijagnoza anaplastičnog karcinoma često za pacijenta znači inoperabilno stanje zbog velike zahvaćenosti vratnih struktura te je 3-godišnje preživljavanje manje od 10%. (2, 17)



## 5. DIJAGNOSTIKA TUMORA ŠTITNJAČE

Karcinom štitnjače se najčešće prezentira kao čvor na vratu te ga je potrebno diferencijalno dijagnostički razlikovati od puno učestalijih benignih tvorbi na vratu. Dijagnostika uključuje anamnezu, fizikalni nalaz, osnovne funkcijske pretrage štitnjače, ultrazvuk štitnjače, citološku punkciju čvora pod kontrolom ultrazvuka, ultrazvučni pregled vrata, imunocitokemijske metode, molekularnu dijagnostiku, komjuteriziranu tomografiju, vrijednost tireoglobulina u serumu, određivanje serumske koncentracije kalcitonina, supresiju TSH levotiroksinom. Dijagnostika tumora štitnjače može biti kompleksna jer ponekad se pojavljuju tumori za koje niti nakon citološke i patohistološke obrade ne možemo procijeniti da li se radi o benignom ili malignom tumoru. Nakon ustanovljene dijagnoze malignog tumora štitnjače histološka slika često nije u skladu sa kliničkom prezentacijom i ponašanjem tumora. (2, 14)

### 5.1. Anamneza

Osim standardnih stavki anamneze potrebno je posvetiti pažnju obiteljskoj anamnezi, epidemiološkim karakteristikama karcinoma štitnjače, geografskoj lokaciji pacijenta, osobito činjenicama ako postoji gušavost u obitelji, karcinom štitnjače u obitelji, medularni karcinom, MEN II sindrom. Iako su etiološki faktori nastanka karcinoma i adenoma štitnjače nejasni, izloženost radioaktivnom zračenju, osobito u području vrata i glave zajedno sa fizikalnim nalazom čvora može nas usmjeravati u smjeru dijagnoze maligne tvorbe štitnjače. Kod diferencijacije čvora na štitnjači u obzir treba uzeti dob, spol i brzinu rasta čvora. Karcinomi štitnjače češće se pojavljuju u dobi mlađoj od 20 godina i starijih od 60 godina te posebno je potrebno naglasiti da 50% čvorova na štitnjači u mlađih od 14 godina su karcinomi. Iako pojava čvora na štitnjači je češća u žena, u muškaraca se češće radi o dijagnozi karcinoma. Podatak o

brzom rastu čvora koji smo dobili od pacijenta također nam upućuje na malignu prirodu promjene na vratu. (1, 15)

## **5.2. Fizikalni nalaz**

Fizikalni nalaz uključuje inspekciju i palpaciju štitnjače te limfnih čvorova. Čvor na vratu koji je tvrd, neravan, srastao sa podlogom, veći od 4 cm često puta upućuje na malignu prirodu promjene. Unilateralna cervikalna limfadenopatija također jedan od fizikalnih nalaza koji se pojavljuje kod pacijenata sa karcinom štitnjače te nam diferencijalno dijagnostički može pomoći u razlikovanju maligne od upalne etiologije. Simptomi i znakovi kompresije okolnih vratnih struktura prisutni su u uznapredovalim stadijima karcinoma štitnjače. Neki od navedenih simptoma mogu biti paraliza glasnica, dispneja, odinofagija, disfagija. U fizikalnom pregledu pacijenta posebnu pažnju potrebno je posvetiti čvoru na vratu koji je u većini slučajeva benigne prirode. (1, 15)

## **5.3. Osnovne funkcijske pretrage štitnjače**

Nalaz palpabilnog čvora na štitnjači zahtijeva obradu. Laboratorijski nalaz razine hormona štitnjače i TSH nas može usmjeriti u daljnjoj obradi čvora. Osim izmjerenih vrijednosti T3 i T4 hormona štitnjače bitna nam je vrijednost TSH. T3, T4, TSH štitnjače u karcinomima su uglavnom normalnih vrijednosti. Normalne i povišene vrijednosti TSH uz nalaz palpabilnog čvora prema dijagnostičkim smjernicama zahtijevaju daljnju ultrazvučnu obradu. Ako je prisutan suspektan ultrazvučni nalaz pacijent se upućuje na citološku punkciju pod kontrolom ultrazvuka. Ako je TSH snižen, pacijentu je potrebna scintigrafska pretraga u kojoj nalaz hladnog nefunkcionalnog čvora ili izofunkcionalnog čvora ili kombinacija vrućeg i hladnog čvora zahtijeva ultrazvučnu provjeru kojom se suspektan nalaz dalje obrađuje citološkom punkcijom. Osim što nas osnovne funkcijske pretrage mogu usmjeravati u daljnju

preoperativnu dijagnostiku, navedene pretrage mogu nam biti od koristi u postoperativnom praćenju. Nakon kirurškog uklanjanja štitnjače zbog dijagnoze raka štitnjače pacijent uzima doživotnu nadomjesnu terapiju levotiroksina. Osim nadomjene terapije koja je potrebna pacijentu za normalan život levotiroksin se dozira kako bi se spustila razina TSH mehanizmom negativne kontrolne sprege na manje razine kako bi se spriječio razvoj i rast karcinoma. (9, 15)

Tireoglobulin (Tg) je protein koji proizvodi jedino štitnjača te je izuzetno bitan zbog navede karakteristike u praćenju postoperativnih bolesnika. Pozitivan Tg nakon tireoidektomije može značiti neodstranjeno tumorsko tkivo. Prisutnost tireoglobulina ne mora značiti uvijek neodstranjeno tumorsko tkivo, nego normalno tkivo štitnjače koje je zaostalo tijekom tireoidektomije. Važno je naglasiti da se Tg ne uspoređuje za vrijeme supresije TSH sa nalazima bez supresije. Tg ima i preoperativnu važnost jer ako je Tg preoperativno visok, rast tumora je spor i poslijeoperativno je puno senzitivniji marker. Ako je preoperativno Tg nizak, nemjerljivi tireoglobulin postoperativno ima manje pozitivno značenje za pacijenta. Postoperativni uzorak krvi za mjerenje se uzima dok je TSH nizak. Važno je zbog ispravnosti mjerenja da se mjerenje razine Tg odvija uvijek u istom laboratoriju. 25% pacijenta ima tireoglobulinska antitijela te može dolaziti do pogreški u mjerenjima. Tg je koristan u mjerenjima koja se odnose na papilarne i folikularne karcinome. (9)

#### **5.4.Scintigrafija štitnjače**

Scintigrafija štitnjače je nuklearnomedicinska pretraga. Važna je u dijagnostici zbog prikaza anatomije i fiziologije štitnjače. Za pretragu koristimo tehnećij-99m pertehnetat. Scintigrafijom dobivamo podatke o veličini i položaju štitnjače, funkciji čvorova, zaostalom tkivu nakon tireoidektomije, te o prisutnosti ektopičnog tkiva. Difuzna hipertireoza štitnjače scintigrafski je prikazana kao uvećana, jednakomjernog rasporeda nakupljanja aktivnosti i intenzivnijeg je prikaza. Nehomogenim i slabim nakupljanjem tehnećija-99m pertehnetata se

očituje hipotireoza. Subakutni tireoiditis nema prikaza. Scintigrafski nalaz čvora može biti „topli čvor“ koji je funkcionalan, a „hladni čvor“ je nefunkcionalan. Toksični adenom nakuplja radiofarmak jače od ostatka tkiva štitnjače. „Hladni čvor“ je nefunkcionalan. Multinodozna toksična struma je karakterizirana prikazom i hladnih i toplih čvorova. Većina malignih čvorova prezentira kao „hladni čvor“. Maligno ponašanje afunkcionalnog hladnog čvora nije učestalo nego je zapravo 90% navedenih čvorova benigno. Vrući čvor uglavnom je benigne naravi. Možemo zaključiti da scintigrafskom pretragom ne možemo razlikovati maligne od benignih tvorbi. Scintigrafijom ne možemo diferencirati benigne od malignih tvorbi. Potrebna je daljnja ultrazvučna pretraga, a nakon toga i citološka punkcija suspektog čvora. Scintigrafijom se ne mogu vidjeti čvorovi manji od 1cm te se ne može utvrditi multinodularnost koja nije vidljiva na scintigrafiji. (2, 9, 18)

### **5.5. Dijagnostička scintigrafija sa I-131**

Dijagnostička scintigrafija sa I-131 cijelog tijela provodi se prije terapijskog postupka sa I-131 u slučajevima kada nismo sigurni da li je tijekom operacije odstranjeno kompletno tkivo štitnjače. Slikovnim prikaz nam pomaže oko odluke o terapiji i njezinoj dozi. Također primjenjuje se nakon ablacije rizičnih pacijenata uz nemjerljive vrijednosti tireoglobulina, nakon stimulacije TSH-om uz uredan nalaz ultrazvuka. Postterapijsku scintigrafiju primjenjujemo 5-8 dana nakon primjene radiojoda. (15)

### **5.6. Ultrazvuk štitnjače**

Ultrazvuk štitnjače je dostupna i raširena tehnika koja se koristi za detekciju nodularnog čvora štitnjače nakon fizikalnog pregleda. Karakteristike čvora na ultrazvučnoj slici koje povezujemo sa malignošću su hipoehogenost, mikrokalcifikacije, nepravilni rubovi, odsutnost perifernog haloa, čvrsta konzistencija, intranodularna prisutnost krvi te oblik čvora koji kod

malignih čvorova je češće viši nego širi. Svi navedeni ultrazvučni prikazi su slabo prediktivni u dijagnozi. Na ultrazvučnoj slici kod karcinoma i limfoma štitnjače uobičajno se pojavljuje čvrst i hipoehogen čvor. Ovakav nalaz ima relativno visoku senzitivnost i malu specifičnost jer se ovakav prikaz pojavljuje kod 55% slučajeva kod benignih tvorbi. (2, 13)

Kalcifikacije se mogu pojavljivati u benignim i malignim tumorima. Kalcifikacije dijelimo na mikrokalcifikacije, periferne i grube kalifikacije. Mikrokalcifikacije štitnjače nazivamo još psamomska tjelešca. Mikrokalcifikacije su jedna od najspecifičnijih karakteristika kod tumora štitnjača. Njihova specifičnost iznosi do 95%. Pojavljuju se najčešće u papilarnim, ali su opisana kod folikularnim i anaplastičnim karcinomima. Osim malignih tumora, pojavljuju se u benignim stanjima kao što su adenomi i Hashimotov tireoiditis. Na ultrazvučnoj slici vide se kao hiperehogena žarišta bez akustične sjene. Grube kalcifikacije najčešće se pojavljuju u medularnim karcinomima te se mogu pojavljivati zajedno sa mikrokalcifikacijama u papilarnim karcinomima. Za razliku od mikrokalcifikacija grube kalcifikacije uzrokuju stražnju akustičku sjenu. Periferne kalcifikacije nisu toliko učestale u karcinomima. (19)

Ultrazvukom se može pratiti tumor koji je lokalno metastazirao u lokalne strukture i limfne čvorove. Lokalna invazija karakteristična je za agresivnije tipove tumora kao što su anaplastični karcinom, limfomi i sarkomi. Sumnjivi limfni čvorovi uključuju ultrazvučnu sliku koja sadrži čvorove većih veličina, nepravilnih rubova, prisutnost kalcifikacija, heterogenu ehostrukturu, cistične tvorbe, neovaskularizacija na dopler prikazu. (2)

Benigne tumorske tvorbe imaju potpuno fibroznu kapsulu koja se na ultrazvučnom prikazu očituje kao uniformni halo koji je visoko specifičan (95%). Iako ima veliku senzitivnost halo je odsutan u više od pola benignih tvorbi te može biti prisutan kod papilarnog karcinoma do 24% slučajeva. Loše definiran nodul smatramo kada granica nije jasno vidljiva na više od 50% čvora. Također jedna zanimljiva karakteristika koja je znanstvenom studijom utvrđena da nodul koji je viši nego širi ima specifičnost 93% za malignost. (13, 19)

Povećani unutarnji nodularni vaskularni protok pojavljuje se do 74% slučajeva te upućuje na malignost ali nije dovoljno specifičan za maligne tumore jer se pojavljuje u 50% benignih lezija. Osim unutarnjeg nodularnog protoka, razlikujemo perinodularni protok koji je karakterističniji za benigne lezije dok je u malignih prisutan u 22%. Perinodularni protokom definira se ako je zahvaćeno 25% cirkumferencije nodula. Možemo zaključiti da nodul koji nema unutarnjeg potoka te je avaskularan da je vrlo vjerojatno benigna tvorba. (13, 19)

Jedan od nespecifičnih ultrazvučnih markera kod detekcije diferencijacije tumora štitnjače je veličina nodula. Veličini nodula se često pridodaje velika važnost, iako su radiološke studije pokazale da su puno bitnije karakteristike nodula kao što su njegovi rubovi, oblik, vaskularizacija, kalcifikacije, cistične formacije. Veća je vjerojatnost da noduli koji su veći od 4 cm da su malignog karaktera, ali stopa detekcije je puno manja ako se ne uzimaju u obzir strukturalne karakteristike. Benigni čvorovi također mogu izrasti u tvorbe veće od 4cm te navedena veličina nije rijetkost. Veći noduli su generalno lošije prognoze nego manji.(19)

Multinodularni nalaz nikad ne treba proglasiti važnim znakom dobroćudnosti jer se nerijetko pojavljuju nalazi zloćudnosti u histološkim nalazima. Puno češće se pronađe nalaz nalaz folikularnog karcinoma u multinodularnim štitnjačama, ali na sreću navedeni oblik karcinoma je puno rjeđi od papilarnog. Kod selekcije čvora za aspiracijsku biopsiju tankom iglom (FNAB) izabire se jedan ili više čvorova te je najvažniji kriteriji su ultrazvučne karakteristike čvora, klinička slika i rizični faktori pacijenta. FNAB je nepotrebna kod pacijenata kod kojih je prisutno multinodularno difuzno povećanje štitnjače sa normalnim kliničkim i ultrazvučnim karakteristikama čvorova. Tireoidektomija se preporučuje pacijentima sa hipertireoidizmom, kompresijskim sindromom, sumnjom na malignost. Unatoč negativnom nalazu FNA preporučuje se tireoidektomija pacijentima sa anamnezom izloženosti radijacije. Brzina rasta čvora nije najbolji dijagnostički znak malignosti te nema veliku važnost osim u anaplastičnim karcinomima, lifomima i sarkomima. (2, 13, 20)

Današnja stajališta oko dijagnostike asimptomatskog čvora su dvojbena. Treba uzeti u obzir kod evaluacije čvora njegove ultrazvučne karakteristike, veličinu, nisku incidenciju karcinoma i visoku benignih tvorbi i malu smrtnost od dobro diferenciranih karcinoma štitnjače. Ultrazvučna dijagnostika svakako pomaže kod evaluacije čvora na štitnjači iako postoje preklapanja u karakteristikama. Treba dobro odvagati sve navedene karakteristike, njihove specifičnosti i senzitivnosti kako bi se odlučilo pravilno o daljnjoj dijagnostici. (13, 20)

### **5.7. Citološka pretraga**

Citološka punkcija tankom iglom (FNAB) izvodi se pod kontrolom ultrazvuka. Izuzetna je važna pretraga u diferencijalnoj dijagnozi čvora na štitnjači. Iako je navedena tehnika invazivna zapravo se izvodi lako te ponekada nije potreban lokalni anestetik. Izuzetno je jednostavna metoda jer pacijent nakon dijagnostičke radnje odlazi iz ordinacije kao da nije bio na postupku. Izvodimo je tako da se pod kontrolom ultrazvuka uvodi tanka igla. Obično se uzima više uzoraka iz različitih dijelova kako bi se postavila što preciznija dijagnoza. Navedena metoda traži iskustvo zbog uzimanja kvalitetnog uzorka. Nakon uzimanja uzorka navedeni tkivni materijal se stavlja na predmetno stakalce te nakon toga slijedi bojenje. Mikroskopskom analizom citologa odlučuje se o karakteru stanica. Osim što je navedena metoda važna u diferencijalnoj dijagnozi čvora štitnjače, dijagnosticiramo metastaze limfnih čvorova i kronični tireoiditis. (2,9)

Nalaz palpabilnog čvora je benigni u 80% biopsija. Znanstvene studije su pokazale da je 3% benignih nalaza biopsija neprepoznati rak štitnjače. Benigni čvor ne treba uklanjati ako ne uzrokuje gušenje i teško gutanje. Potrebno je ultrazvučno pratiti čvor, pogotovo čvor sa brzim rastom. Maligni rezultat se pronađe u 5% biopsija i najčešće je to papilarni karcinom koji je najučestaliji oblik tumora štitnjače. Suspektan nalaz biopsije čvora ima 50-75% rizik za karcinom štitnjače. Ovakav nalaz zahtjeva kirurško uklanjanje štitnjače. U 20% slučajeva

pronalazimo nalaz koji se klasificira kao neodređen te se opisuje kao folikularna lezija. Citološki pregled ne može klasificirati nalaz biopsije kao dobroćudan niti kao malignan. Navedeni noduli kancerogeni su u 20-30% slučajeva. Dijagnoza se može potvrditi jedino operacijom. Obično se samo odstrani strana koja je zahvaćena suspektnim čvorom, ako se intraoperativnom patohistološkom analizom potvrdi dijagnoza karcinoma odstranjuje se cjelokupna štitnjača. Biopsija može biti neadekvatna ili rezultat može biti bez dijagnoze. Obično je uzrokovan nedovoljnom količinom stanica za pretragu. Učestali krajnji rezultat kod navedenih slučajeva je cista. Ovakvi čvorovi zahtijevaju ponovnu obradu sa FNAB ili se uklanjaju kirurški ovisno o procjeni doktora. (21)

### **5.8. Molekularna dijagnostika**

Za razliku od prije navedenih tehnika, molekularna dijagnostika nije širokodostupna. Novije tehnike uključuju istraživanje genetske agresivnosti tumora koji je prisutan u nodulu. Najviše nam molekularne tehnike mogu pomoći kod neodređenog uzorka odnosno folikularne lezije. (2)



## 6. LIJEČENJE TUMORA ŠTITNJAČE

Sve čvorove na štitnjači koji su maligni ili su suspekti potrebno je ukloniti kirurški. Čvorovi na štitnjači koji su proglašeni nakon FNAB benignim ili su premali za biopsiju, ultrazvučno se prate svakih 6 do 12 mjeseci uz fizikalni pregled doktora. Ponekad se odstranjivanje preporuča za benigni čvor koji nastavi rasti. Kirurška resekcija čvora, parcijalna resekcija štitnjače ili totalno uklanjanje štitnjače (tireoidektomija) predstavljaju prvu liniju liječenja karcinoma štitnjače. Liječenje radioaktivnim jodom predstavlja način liječenja zaostalog tumorskog tkiva nakon tireoidektomije. Za uznapredovale karcinome štitnjače sa metastazama ili oblike koji su rezistentni na radiojodnu terapiju koristimo zračenje sa fokusiranim snopom x-zraka na područje na kojima je prisutna maligna tvorba. Zračenje može u potpunosti ukloniti zaostali tumor i metastaze ili usporiti njihov rast. Ako je tumor znatno proširen zahtjeva dodatnu terapiju. Novi kemoterapeutici pokazuju obećanje u liječenju bolesti. Rijetko postižu izlječenje, ali svakako usporavaju širenje bolesti. (1, 2)

### 6.1. Kirurška terapija

Primarna terapija za sve oblike tumora štitnjače je kirurško liječenje. Kirurška metoda kojom se uklanja cijela štitnjača zove se tireoidektomija. Limfni čvorovi se uklanjaju pacijentima kojima se bolest proširila na limfne čvorove, vrat ili gornji dio toraksa, zajedno sa štitnom žlijezdom. Rak štitnjače se uglavnom potpuno izliječi tireoidektomijom ako je male veličine. Veći karcinomi, visok rizik za remisiju, metastaze u limfnim čvorovima, visok rizik za metastatsko širenje razlog su za radioaktivnu jodnu terapiju koja uništava zaostalo tumorsko tkivo koje nije odstranjeno kirurškim putem. (14)

Kirurška terapija se preporučava dijagnosticiranom karcinomu, suspektnim karcinomima, nejasnim biopsijama. Za papilarne i folikularne karcinome, ali ne sve preporučuje se totalna ili subtotalna tireoidektomija ovisno o procjeni malignosti. Ponekad se kirurška terapija karcinoma preporučuje benignim nodulima koji stvaraju kompresivne simptome (bol, teškoću gutanja...) te imaju brz rast. Prije operacije potrebno je utvrditi stupanj proširenosti bolesti. Mnoge smjernice preporučuju tireoidektomiju ili subtotalnu tireoidektomiju u slučajevima ako je PTC, FC, MTC, HCC veći od 10 mm u diametru, ako je postojalo prijašnje zračenje, udaljene metastaze. Lobektomija može biti preporučena reaktivne jednostrane nodule, benigne nodule koji uzrokuju simptome. Za agresivne oblike karcinoma i za medularni karcinom preporučava se proširena disekcija limfnih čvorova kako bi se umanjila mogućnost za metastaze. Osim benignih i malignih tvorbi kirurgija je ponekad opcija za pacijente sa hipertireodizmom, multinodularnom strumom ili strumom koja uzrokuje kompresivne simptome. Totalna ili subtotalna tireoidektomija se može preporučiti i pacijentima sa Gravesovom bolesti. Totalna tireoidektomija u većini slučajeva se preporučuje zbog bolje efektivnosti radioaktivne jodne terapije (I-131), povećava preživljavanje i smanjuje povratak bolesti, povećava specifičnost tireoglobulina kao markera. Disekcija vrata uključuje regije V i VI, a prema ocjeni kirurga zbog proširenosti bolesti može uključivati i radikalnu disekciju vrata (tip I, II, III). Invazivniji oblici mogu indicirati radikalnu disekciju koja uključuje odstranjenje dodatnih nelimfatičkih struktura. Ponekad operacijom nemalighnih struktura otkriva se slučajan nalaz karcinoma te se tada također izvodi totalna tireoidektomija.(15)

Totalna tireoidektomija je široko prihvaćen kirurški zahvat u liječenju dobro diferenciranih karcinoma štitnjače. Potrebno je tijekom operacije očuvati paratireoidne žlijezde i povratni živac. Zbog boljih ultrazvučnih uređaja i biopsije tankom iglom incidencija mikropapilarnih karcinoma koji su manji od 10 mm u dijametri se povećala, te postoje mišljenja da je za naveden karcinome dovoljna lobektomija sa istmektomijom. U limfnim

čvorovima mogu postojati metastaze te je potrebno osim potpunog uklanjanja štitnjače izvesti disekciju vratnih struktura (II-V) koje su zahvaćene tumorom. Navedene metastaze moraju biti dokazane ultrazvukom i citološkom punkcijom. Disekcija paratrahealne regije omogućuje određivanje točne proširenosti bolesti, ali se ne izvodi profilaktički ako nema preoperativnih dokaza. Prisutnost regionalnih i udaljenih metastaza ne znači kontraindikaciju za tireoidektomiju. Od operacije se odustaje samo kod velikog operacijskog rizika ili inoperabilnosti tumora zbog velike zahvaćenosti osjetljivih vratnih struktura. Inoperabilnost je često prisutna u agresivnih oblika karcinoma kao što je anaplastični i medularni karcinom.(15)

## **6.2. Radiojodna terapija (RAI)**

Štitnjača se nalazi između osjetljivih struktura na vratu. Kirurg kod tireoidektomije pažljivo odstranjuje tkivo štitnjače. Kako bi bili sigurni da nije zaostalo maligno tkivo štitnjače pacijent prima radiojodnu terapiju. U medicinske svrhe koristi se I-123, ali navedeni oblik služi samo za vizualizaciju štitnjače dok se I-131 koristi za uništenje stanica. Metoda se osim vizualizacije koristi za uništenje hiperaktivnog tkiva štitnjače ili uništenje tumorskih stanica. Za karcinome štitnjače koriste se veće doze I-131. Terapijske doze daju se kao fiksne te se procjenjuju prema gramu štitnjače ili čvora. Za RAI da bi bila efektivna potrebno je da budu visoke razine TSH. Visoke razine TSH stimuliraju tkivo štitnjače na unos radioaktivnog joda u štitnjaču. Postoje dva načina kako povećati razinu TSH. Jedan od načina je da poslije tireoidektomije pacijent ne uzima nekoliko tjedana nadomjesnu terapiju sa hormonima štitnjače. Ovaj privremeni hipotireoidizam ponekad uzrokuje simptome pospanosti, slabosti, depresije, povećanja težine, smanjene koncentracije, bolove u mišićima. Sljedeći način za povisiti razinu TSH je terapija tireotropinom te tada nije potrebno uskraćivati nadomjesnu terapiju. Lijek se daje dnevno dva dana i zajedno sa RAI treći dan. Mnogi doktori također preporučuju prehranu sa malom količinom joda kao što je hrana sa crvenom bojom, mliječni

proizvodi, jaja, plodovi mora, soja, jodirana sol. Radioterapija jodom se ponavlja do krajnjeg poboljšanja, ali se ne smije ponavljati 6. mjeseci od prethodne doze. Kod terapije radioaktivnim jodom možemo podijeliti pacijente sa vrlo niskim, niskim i visokim rizikom. Kod skupine vrlo niskog rizika radioaktivna jodna ablacija nije potrebna jer se radi o pacijentima sa unifokalnim tumorom koji je manji od 1cm, nema metastaza u limfnim čvorovima te nema udaljenih metastaza. U visokorizičnu skupinu spadaju pacijenti sa udaljenim metastazama, nemogućnost kirurškog odstranjivanja tumora ili nemogućnost cjelovitog odstranjivanja tumora. Osim navedenih karakteristika treba uzeti u obzir da u ovu skupinu spadaju pacijenti koji imaju visoki rizik recidiva bolesti i mortaliteta te da postoji prisutnost metastaza u limfnim čvorovima i širenje tumora izvan čahure. Niskorizična skupina su svi ostali pacijenta te često oko navedene skupine postoji dvojba u liječenju navedenih bolesnika. (15)

Dijagnostička scintigrafija sa I-131 cijelog tijela provodi se prije terapijskog postupka sa I-131 u slučajevima kada nismo sigurni dali je tijekom operacije odstranjeno kompletno tkivo štitnjače. Slikovnim prikaz nam pomaže oko odluke o terapiji i njezinoj dozi. Također primjenjuje se nakon ablacije rizičnih pacijenata uz nemjerljive vrijednosti tireoglobulina, nakon stimulacije TSH-om uz uredan nalaz ultrazvuka. Postterapijsku scintigrafiju primjenjujemo 5-8 dana nakon primjene radiojoda. (17)

Radiojodna terapija je kontraindicirana kod trudnica i dojilja. Kako bi smanjili izloženost zračenju mogu se za crijeva primjenjivati laksativi i velika hidracija za očuvanje mjehura i gonada. Ne preporuča se začće barem 4 mjeseca od terapije. (2)

### **6.3. Supresijska terapija L-tiroksinom**

L-tiroksinom povratnom spregom suprimiramo TSH. Kod niskorizničnih pacijenata TSH se održava na razini  $\leq 0,1\text{mU/L}$ . Navedena razina se održava do potvrde remisije. Nakon remisije supresijska terapija se zamjenjuje nadomjesnom. Također kod visokorizičnih pacijenata potrebno je održavati TSH na razini  $\leq 0,1\text{mU/L}$ , a narednih 5 godina između 0,1-0,5 mU/L. Supresijsku terapiju je potrebno provoditi pacijentima koji imaju mjerljivu razinu tireoglobulina i potvrđenu prisutnost bolesti. (14)

### **6.4. Zračenje i kemoterapija**

Tipovi karcinoma kao što su medularni karcinom i anaplastični imaju puno lošiju prognozu od dobro diferenciranih oblika te se liječe terapijom koja uključuje vanjsko zračenje i kemoterapiju. Često neoperabilni, nepotpuno resektabilni, agresivni oblici karcinoma zahtijevaju terapiju zračenjem vanjskim snopom. Također u navedenu skupinu spadaju tumori koji ne nakupljaju jod. (9)

Kemoterapija se kao i zračenje koristi kod neoperabilnih pacijenata te pacijenata kojima ne pomaže radiojodna terapija. Najčešće se koristi doksorubicin koji je ujedno i najučinkovitiji ili se kombinira sa citostaticima kao što su bleomicin, vinkristin. Navedeni lijekovi uglavnom djeluju više tumorostatski, manje tumorocidno te zapravo samo usporavaju bolest. Osim navedenih metoda istražuju se lijekovi koji su inhibitori tirozin kinaza, angiogeneze, onkogeni i imonomodulatori te genska terapija. (2, 9, 17 )

## 7. RASPRAVA

Nalaz čvora na vratu svakako može uznemiriti pacijenta zbog njegove sumnje na malignost, ali navedena pretpostavka je obično neopravdana jer nakon dijagnostičke obrade manje od 5% čvorova je maligne prirode. Zbog mogućnosti da je čvor maligne prirode potrebno ga je dijagnostički obraditi. Pravi dobroćudni tumor štitnjače je adenom koji je izlječiv, ima dobru prognozu i rijetko prelazi u maligni oblik. Čvor na štitnjači je uglavnom asimptomatski. Dobroćudni adenom može biti izvor pretjerane produkcije tiroidnih hormona i uzrokovati hipertireozu, ponekad i tireotoksikozu. Adenom je obično bezbolan čvor koji ima polagani rast koji traje godinama, a simptomi koji dovode pacijenta doktoru uzrokovani su povećanim stvaranjem hormona štitnjače koji potiskuju TSH. (2, 9)

Etiopatogeneza nastanka tumora štitnjače je nejasna. Sa sigurnošću možemo zaključiti da maligni tumori štitnjače su puno učestaliji kod prethodnih izlaganja radioaktivnom zračenju. Ostali kancerogeni učinci kao što su genska podloga, dugotrajna povećana i smanjena količina joda u prehrani, visoka razina TSH vjerojatno doprinose incidenciji karcinoma štitnjače.(3)

Dijagnostika adenoma i karcinoma štitnjače je važna jer je potrebno razlikovati navedene dvije tvorbe. Dijagnozu dobivamo nakon anamneze, fizikalnog nalaza, osnovnih funkcijskih pretraga, scintigrafije štitnjače, ultrazvuka štitnjače i vrata, citološkom punkcijom čvora tankom iglom. CT, MR, PET molekularna dijagnostika, imunocitokemijske metode uglavnom se koriste kod liječenja proširene bolesti. CT, MR, PET pomažu boljoj lokaciji, identifikaciji primarnog tumora ili njegovih metastaza. Iako su CT, MR, PET odlične dijagnostičke metode nisu praktične za svakodnevnu evaluaciju pacijenata zbog nedostupnosti i skupoće pretraga te ih većinom koristimo kada je dijagnoza tumora već postavljena jednostavnijim metodama. Uvođenjem modernih ultrazvuka i FNAB incidencija benignih i malignih tvorbi štitnjače je porasla zbog bolje detekcije čvorova koji nisu palpabilni, stoga

navedene dvije tehnike predstavljaju okosnicu dijagnostike tumora štitnjače. Iako nam navedene tehnike znatno bolje omogućavaju detekciju suspektih čvorova, konačna dijagnoza se dobiva patohistološkim nalazom na kojem je vidljivo postoji li proboj kapsule, invazija krvnih žila koji su apsolutni dokaz malignosti. (1)

Kirurška terapija malignog tumora definitivno je najbitniji korak u liječenju pacijenata sa karcinomom štitnjače. Široko je rasprostranjeno mišljenje da je potrebna potpuna ili totalna tireoidektomija zajedno sa disekcijom vratnih struktura u kojima je dokazana prisutnost metastaza u limfnim čvorovima. Pojavom modernih ultrazvuka i FNAB incidencija mikropapilarnih karcinoma je narasla te jedan dio znanstvene populacije smatra da je dovoljna lobektomija. Ostatak smatra da je i u navedenim slučajevima potrebna potpuna tireoidektomija zbog veće mogućnosti povratka bolesti koja je uzrokovana lokalnom diseminacijom. Lokalna diseminacija nije jedini razlog, praćenje bolesnika kod kojih je učinjena potpuna tireoidektomija je bolja zbog bolje uspješnosti radiojodne ablacije, boljeg scintigrafskog i biokemijskog praćenja. (12, 15, 16)

Radiojodnom ablacijom sa I-131 uništavamo zaostale tumorske stanice štitnjače, ali i metastaze koje nakupljaju jod. Postoje mišljenja da je radiojod potrebno dozirati prema veličini tumora i poluraspadu I-131. Navedena metoda je komplicirana za rutinsku primjenu pa većina medicinskih centara primjenjuje empirijske doze. U većine pacijenata nije opravdano davati velike količine I-131 osim kod tumora koji pokazuju agresivnost. (15, 16) U bolesnika sa inoperabilnim tumorima, velikom proširenosti bolesti, nemogućnosti radiojodne ablacije zbog nenakupljanja I-131 koristimo vanjsko zračenje. Medularni karcinomi sa proširenom bolesti i anaplastični karcinomi uz vanjsko zračenje zahtijevaju kemoterapiju.

Kemoterapija primjenjuje se na pacijentima kod kojih su iskorištene sve metode liječenja. Doksorubicin je pokazao najbolju učinkovitost te se može koristiti zajedno sa ostalim kemoterapeutima sa kojima ima bolje rezultate. Navedeno liječenje ima jako malu

učinkovitost. Novi onkološki lijekovi koji su specifični za inhibiranje rasta i širenja tumora obećavaju povećanje preživljavanja pacijenata sa agresivnim karcinomima štitnjače. Nažalost smo jako daleko da možemo govoriti o izlječenju navedene skupine pacijenata. (11)



## 8. ZAKLJUČAK

Tumore štitnjače možemo podijeliti na benigne i maligne. Ova podjela je preguba jer razvojem molekularne dijagnostike otkriveno je da određeni podtipovi benignih tumora štitnjače imaju određeni maligni potencijal kao što je onkocitni, embrionalni i fetalni tumor. Dijagnostika tumora štitnjače započinje kao slučajni ultrazvučni nalaz vrata ili nalaz palpabilnog čvora na štitnjači koji je najčešće bezbolan. Evaluacijom čvora na štitnjači manje od 5% nodularnih tvorbi nakon dijagnostičke obrade je maligne prirode. Etiopatogeneza tumora štitnjače nije potpuno istražena iako postoji veliki broj radova na navedenu temu, jasno je samo da izlaganje radioaktivnom zračenju doprinosi nastanku tumora štitnjače kao i povećana dugotrajna razina TSH. Benigni tumori štitnjače su puno češće tvorbe od karcinoma. Najčešći oblik benignog tumora štitnjače je folikularni adenom koji na autopsiji pronalazimo u 3-7% odraslih. Folikularni adenom je citološki teško razlikovati od folikularnog karcinoma, stoga se kao liječenje preporuča lobektomija sa istmektomijom, te zatim patohistološkom analizom možemo ustanoviti da li se radi o benignoj ili malignoj tvorbi. Folikularni karcinom možemo razlikovati od folikularnog adenoma ako postoji invazija krvnih žila i prodor kroz kapsulu u okolno tkivo.

U dijagnozi tumora koristimo anamnezu, fizikalni pregled, osnovne funkcijske pretrage štitnjače, ultrazvuk štitnjače i vrata, citološku punkciju čvora pod kontrolom ultrazvuka, vrijednost tireoglobulina u serumu, serumsku koncentraciju kalcitonina, supresiju lučenja tireotropinom. U dijagnostiku sve više ulaze metode poput molekularne dijagnostike i imunocitokemije koje nam mogu pomoći u prognozi i procjeni agresivnosti maligne bolesti. CT i MR se također koriste u određivanju veličine i strukture tumora i njegovih metastaza, ali najčešće kod proširenih oblika bolesti. Navedeni slikovni prikazi mogu biti od koristi kirurgu zbog prikaza zahvaćenosti vratnih struktura te prikazu retrofaringealnih limfnih čvorova koji

nisu vidljivi na ultrazvučnom prikazu. Scintigrafijom štitnjače tehnecij-99m pertehnetatom većina tumora se prikazuje kao hladni čvor, ali ipak 90% hladnih čvorova je benigne prirode. Scintigrafijom ne možemo detektirati čvorove manje od 1cm. Scintigrafijom ne možemo razlučiti da li se radi o malignom ili dobroćudnom čvoru, stoga se radi ultrazvučni prikaz te FNAB pod kontrolom ultrazvuka. Ultrazvuk i FNAB uz kontrolu ultrazvuka unaprijedili su dijagnostiku tumora štitnjače, pogotovo manjih od 1cm. Nedostatak je FNAB što ne može razlikovati folikularne adenome od folikularnih karcinoma, ali je svakako jako važna karika u dijagnostici tumora štitnjače. Definitivna dijagnoza donosi se nakon odstranjenja tumorskog tkiva patohistološkom analizom te se na temelju nalaza određuje daljnja terapija i dijagnostika. Kod ultrazvučnog pregleda čvora na štitnjači uzimaju se u obzir ultrazvučne karakteristike čvora kao što su hipoehogenost, kalcifikacije, nepravilni rubovi, odsutnost perifernog haloa, čvrsta konzistencija, intranodularna prisutnost krvi te oblik čvora. Ultrazvučne karakteristike i analiza citološkog nalaza dobivenog FNAB pomažu nam u selekciji pacijenata i opsegu kirurške terapije.

Benigni folikularni adenom liječi se lobektomijom i istmuskotomijom jer je nemoguće razlikovati folikularni adenom od folikularnog karcinoma sa FNAB. Patohistološkom dijagnozom postavlja se dijagnoza. Ako se zaista radi o benignoj tvorbi, nije potrebna radiojodna ablacija. Ostali benigni tumori liječe se na isti način kao i folikularni adenom, ako postoji prodor kapsule i invazija krvnih žila na patohistološkom nalazu izvršit će se totalna tireoidektomija. Sve dijagnoze karcinoma liječe se totalnom tireoidektomijom. Postoje li metastaze u limfnim čvorovima obavlja se disekcija zahvaćenih vratnih struktura. Tijekom izvođenja operacije treba paziti na očuvanje doštitne žlijezde i rekurentnog živca. Poslije obavljene operacije radi se scintigrafija cijelog tijela sa I-131 te ako je potrebno provodi se radiojodna ablacija za koju se koriste veće doze I-131 kako bi se uništilo zaostalo tumorsko tkivo koje nije odstranjeno operacijom. Nakon ablacije pacijentima se uvodi tireosupresijska

terapija levotiroksinom. Navedenom terapijom suprimiramo TSH koji može potaknuti ponovno stvaranje tumora. Terapija se provodi u pacijenata koji imaju mjerljivu razinu tireoglobulina u serumu i potvrđenu prisutnost bolesti. Bitno nam je postoperacijsko praćenje bolesnika. Metode praćenja uključuju razinu TSH, tireoglobulina, ultrazvuk vrata, kontrolnu scintigrafiju cijelog tijela. Tg je protein koji je bitan u postoperacijskom i postablacijskom praćenju jer je specifičan jedino za stanice štitnjače. Prošireni i agresivni karcinomi liječe se o zračenjem i kemoterapijom. Budućnost je okrenuta razvitku lijekova koji djeluju na specifični mehanizam širenja, rasta i razvitka tumorskih stanica koji trenutno nisu dostupni svim pacijentima u uznapredovalim stadijima bolesti zbog skupoće liječenja.

## 9. SAŽETAK

Tumori štitnjače se mogu podijeliti na benigne i maligne neoplazme. Najčešća benigna neoplazma je folikularni adenom. Maligne neoplazme su papilarni, folikularni, medularni i anaplastični karcinom, limfom i sarkom. Papilarni karcinom je najučestaliji oblik malignih neoplazmi. Etiopatogeneza tumora štitnjače je nedovoljno istražena. Radioaktivno zračenje svakako utječe na stvaranje neoplazmi štitnjače.

Dijagnostika uključuje anamnezu, fizikalni pregled, osnovne funkcijske pretrage štitnjače, ultrazvuk vrata i štitnjače, biopsiju tankom iglom uz kontrolu ultrazvukom, CT, MR, serumsku razinu tireoglobulina i kalcitonina, razinu TSH te konačnu patohistološku analizu tijekom operacije, kojom se postavlja konačna dijagnoza čvora na štitnjači. Čvor na štitnjači je najčešći početni nalaz koji se dijagnostički obrađuje kako bi isključili njegovu malignost.

Tumore štitnjače liječimo operacijski, najčešće totalnom tireoidektomijom, postoperacijsko radiojodnom ablacijom, kemoterapijom i vanjskim zračenjem. Kemoterapiju i zračenje koristimo kada su iscrpljene ostale mogućnosti liječenja, najčešće kod uznapredovalih tumora koji su neoperabilni. Budućnost donosi lijekove koji su specifični za mehanizme širenja i rasta tumora štitnjače.

Ključne riječi: tumori štitnjače, biopsija tankom iglom, tireoidektomija

## 10. SUMMARY

Thyroid cancer can be divided into benign and malignant neoplasms. The most common benign neoplasm is follicular adenoma. Malignant neoplasms are papillary, follicular, medullary, anaplastic carcinoma, lymphoma and sarcoma. Papillary carcinoma is the most common form of malignant neoplasms. Etiopathogenesis of thyroid tumors is not enough explored. Radioactive radiation definitely affects on formation of thyroid neoplasms.

Diagnosis includes a medical history, physical examination, basic functional tests of thyroid, Ultrasound of neck and thyroid, ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy of the thyroid., CT, MRI, serum levels of thyroglobulin and calcitonin, serum TSH and finally histopathologic analysis during surgery, where we setting the final diagnosis of thyroid gland node. Thyroid node is the most common initial findings of diagnostic processes, when we want to turn off the malignancy.

Thyroid cancer is treated by surgery, usually total thyroidectomy, postoperative radioiodine ablation, chemotherapy and external - beam radiation. Chemotherapy, and external – beam radiation is used when all treatment options are exhausted. Usually, advanced tumors that are inoperable have this treatment. The future brings target drugs which have specific blocking mechanisms for the expansion and growth of thyroid cancer.

Keywords: thyroid neoplasm, fine-needle aspiration biopsy, thyroidectomy

## 11. POPIS LITERATURE

1. Steven R. Bomeli, Shane O. LeBeau, and Robert L Ferris, Evaluation of Thyroid Nodule, *Otolaryngol Clin North Am.* 2010 April ; 43(2): 229–238. doi:10.1016/j.otc.2010.01.002.
2. Chapter 20 in: Mitchell, Richard Sheppard; Kumar, Vinay; Abbas, Abul K.; Fausto, Nelson. *Robbins Basic Pathology*. Philadelphia: Saunders. ISBN 1-4160-2973-7. 8th edition
3. Xing M, Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer, *Nat Rev Cancer*. 2013 Mar;13(3):184-99. doi: 10.1038/nrc3431.
4. Moretti F, Nanni S, Pontecorvi A., Molecular pathogenesis of thyroid nodules and cancer, *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2000 Dec;14(4):517-39
5. James A Fagin, Genetics of Papillary Thyroid Cancer Initiation: Implications for Therapy, *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2005; 116: 259–271
6. James A. Fagin and Nicholas Mitsiades, Molecular pathology of thyroid cancer: diagnostic and clinical implications, *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008 December ; 22(6): 955–969. doi:10.1016/j.beem.2008.09.017
7. S.A. Boikos and C.A. Stratakis, Molecular mechanisms of medullary thyroid carcinoma: current approaches in diagnosis and treatment, *Histol Histopathol* (2008) 23: 109-116

8. Pacini , Vorontsova T, Molinaro E, Shavrova E, Agate L, Kuchinskaya E, Elisei R, Demidchik , Pinchera A. , Thyroid consequences of the Chernobyl nuclear accident, *Acta Paediatr Suppl.* 1999 Dec;88(433):23-7.
9. F. Pacini, M. G. Castagna, L. Brilli & G. Pentheroudakis, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group, Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology* 23 (Supplement 7): vii110–vii119, 2012 doi:10.1093/annonc/mds230
10. Xin Sun, Zhongyan Shan, and Weiping, Effects of Increased Iodine Intake on Thyroid Disorders, *Effects of Increased Iodine Intake on Thyroid Disorders*
11. Emily Peterson, Prithwish De and Robert Nuttall, BMI, Diet and Female Reproductive Factors as Risks for Thyroid Cancer: A Systematic Review, *PLoS One.* 2012; 7(1): e29177
12. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19: 1167–1214
13. Frederico F. R. Maia and Denise Engelbrecht Zantut-Wittmann, Thyroid nodule management: clinical, ultrasound and cytopathological parameters for predicting malignancy, *Clinics (Sao Paulo).* 2012 Aug; 67(8): 945–954.
14. <http://pubs.rsna.org/doi/pdf/10.1148/rg.273065038>
15. <http://www.stitnjaca.org/Smjernice%20DTC%20Split%202007.pdf>
16. Suhail A.R. Doi, Nicholas J. Woodhouse, Lukman Thalib, and Adedayo Onitilo, Ablation of the Thyroid Remnant and I-131 Dose in Differentiated Thyroid Cancer: A Meta-Analysis Revisited, *Clin Med Res.* 2007 Jun; 5(2): 87–90.
17. Pasiaka JL, Anaplastic thyroid cancer., *Curr Opin Oncol.* 2003 Jan;15(1):78-83.

18. Kusić Z, Becker DV, Saenger EL, Paras P, Gartside P, Wessler T, Spaventi S., Comparison of technetium-99m and iodine-123 imaging of thyroid nodules: correlation with pathologic findings, *J Nucl Med.* 1990 Apr;31(4):393-9.
19. Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, et al. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Radiology* 2005;237(3): 794 – 800.
20. Jenny K. Hoang, Wai Kit Lee, Michael Lee, MBBS, , Daryl Johnson and Stephen Farrell, US Features of Thyroid Malignancy: Pearls and Pitfalls, 1From the Departments of Medical Imaging (J.K.H., W.K.L., M.L.), Pathology (D.J.), and Surgery (S.F.), St Vincent's Hospital Melbourne, University of Melbourne, 41 Victoria Parade, Fitzroy 3065, Victoria, Australia. Recipient of a Certificate of Merit award for an education exhibit at the 2005 RSNA Annual Meeting. Received March 22, 2006; revision requested July 7 and received August 7; accepted August 14.
21. Tatić Svetislav B., Havelka Marija J., Sopta Jelena P., Božić Vesna D., Paunović Ivan R., Diklić Aleksandar Đ., Krgović Ksenija Lj., Živaljević Vladan R., Todorović Milena R., Kalezić Nevena K., Citološka evaluacija solitarnog nodusa štitaste žlezde, *Acta chirurgica iugoslavica* 2003, vol. 50, br. 3, str. 43-45



## **12. ŽIVOTOPIS**

Josip Čop je rođen 3.6.1989. u Karlovcu. Osnovnu školu Grabrik i osnovnu glazbenu školu završio je u Karlovcu 2003. godine. Srednješkolosko obrazovanje nastavlja u Gimnaziji Karlovac, opći smjer i Srednjoj glazbenoj školi Karlovac, teoretski odjel te završava 2007. godine. 2008. godine upisuje Medicinski fakultet u Rijeci.

## **Popis skraćenica i akronima**

MAP – mitogen aktivirajući protein

PI-3K/AKT – fosfatidil- inozitol – 3- kinaza

RET – receptor tirozin kinaza

NTRK – neurotropni tirozin kinaza

PTC – papilarni karcinom štitnjače

FTC – folikularni karcinom štitnjače

MTC – medularni karcinom

HCC - onkocitom

MEN – multipla endokrina neoplazija

TSH – tiroidni stimulirajući hormon

T3 – trijodtironin

T4 – tiroksin

Tg – Tireoglobulin

FNA/FNAB – biopsija tankom iglom

RAI – radiojodna ablacija

BMI – indeks tjelesne