

Liječenje diferenciranih karcinoma štitne žlijezde: uloga 131I i nove smjernice

Novosel, Matilda

Master's thesis / Diplomski rad

2022

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:184:893357>

Rights / Prava: [Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International/Imenovanje-Nekomercijalno-Dijeli pod istim uvjetima 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-27**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Matilda Novosel

LIJEČENJE DIFERENCIRANIH KARCINOMA ŠTITNE ŽLIJEZDE: ULOGA ¹³¹I I NOVE SMJERNICE

Diplomski rad

Rijeka, 2022.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Matilda Novosel

LIJEČENJE DIFERENCIRANIH KARCINOMA ŠTITNE ŽLIJEZDE: ULOGA ¹³¹I I NOVE SMJERNICE

Diplomski rad

Rijeka, 2022.

Mentorica rada: izv. prof. dr. sc. Tatjana Bogović Crnčić, dr. med.

Diplomski rad ocijenjen je dana 27. lipnja 2022. godine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci, pred Povjerenstvom u sastavu:

1. doc. dr. sc. Manuela Avirović, dr. med. (predsjednica Povjerenstva)
2. prof. dr. sc. Svjetlana Grbac-Ivanković, dr. med
3. izv. prof. dr. sc. Franjo Lovasić, dr. med.

Rad sadrži 34 stranice, 2 tablice i 29 literaturnih navoda.

ZAHVALA

Zahvaljujem svojoj mentorici izv. prof. dr. sc. Tatjani Bogović Crnčić na iznimno velikom trudu i pomoći u pisanju ovog rada. Na dostupnosti, brzini i izdvojenom vremenu.

Zahvaljujem svojoj obitelji i prijateljima što su uvijek bili oslonac i podrška i dali beskrajno razumijevanje, a najviše svojim roditeljima koji su sve ovo omogućili.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. SVRHA RADA	4
3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU	5
3.1. METODE LIJEČENJA DIFERENCIRANIH KARCINOMA ŠTITNE ŽLIJEZDE	5
3.1.1. OPERATIVNO LIJEČENJE	5
3.1.2. RADIOJODNA TERAPIJA	8
3.1.3. SUPRESIVNA TERAPIJA LEVOTIROKSINOM	12
3.1.4. RADIOTERAPIJA VANJSKIM SNO POM	13
3.1.5. KEMOTERAPIJA	14
3.1.6. CILJANA TERAPIJA	14
3.2. LIJEČENJE OVISNO O STUPNJU PROŠIRENOSTI KARCINOMA	17
3.2.1. LIJEČENJE PRIMARNIH DIFERENCIRANIH KARCINOMA ŠTITNE ŽLIJEZDE	17
3.2.2. LIJEČENJE METASTATSKIH DIFERENCIRANIH KARCINOMA ŠTITNE ŽLIJEZDE	19
3.2.3. LIJEČENJE REKURENTNIH DIFERENCIRANIH KARCINOMA ŠTITNE ŽLIJEZDE	20
4. RASPRAVA	21
5. ZAKLJUČAK	25
6. SAŽETAK	26
7. SUMMARY	27
8. LITERATURA	28
9. ŽIVOTOPIS	32

POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

¹³¹I (engl. *iodine-131*) – jod-131

RAI (engl. *radioiodine therapy*) – radiojodna terapija

TSH (engl. *thyroid stimulating hormone*) – tireoidni stimulirajući hormon, tireotropin

rhTSH (engl. *recombinant human thyroid stimulating hormone*) – rekombinantni humani tireotropin

LT4 (engl. *levothyroxine*) – levotiroksin

DTC (engl. *differentiated thyroid cancer*) – diferencirani karcinom štitnjače

NIFTP - (engl. *non-invasive follicular thyroid tumour with papillary nuclear features*) – neinvazivna folikularna neoplazma štitnjače s papilarnim nuklearnim značajkama

EBRT (engl. *external beam radiation therapy*) – radioterapija vanjskim snopom

ATA (engl. *American Thyroid Association*) – Američka udruga za štitnjaču

NCCN (engl. *National Comprehensive Cancer Network*) – Nacionalna sveobuhvatna mreža za rak

NCDB (engl. *National Cancer Database*) – Nacionalna onkološka baza

BTA (engl. *British Thyroid Association*) – Britanska udruga za štitnjaču

ETA (engl. *European Thyroid Association*) – Europska udruga za štitnjaču

EANM (engl. *European Association of Nuclear Medicine*) – Europsko udruženje za nuklearnu medicinu

SNMMI (engl. *Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*) – Društvo nuklearne medicine i molekularne slikovne dijagnostike

UTZ – ultrazvuk

CT (engl. *computed tomography*) – kompjutorizirana tomografija

PET/CT (engl. *positron emission tomography/computed tomography*) – pozitronska emisijska tomografija/kompjutorizirana tomografija

SPECT/CT (engl. *single photon emission computed tomography/computed tomography*) – jednofotonska emisijska kompjutorizirana tomografija/kompjutorizirana tomografija

MR (engl. *magnetic resonance*) – magnetska rezonanca

PFS (engl. *progression free survival*) – preživljenje bez progresije bolesti

OS (engl. *overall survival*) – ukupno preživljenje

RET kinaza (engl. *Rearranged during Transfection*) – receptorska tirozin kinaza

NTRK (engl. *Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase*) – neurotropna tirozin receptorska kinaza

^{18}F -FDG – ^{18}F -fluorodeoksiglukoza

Na^{131}I – natrijev jodid

1. UVOD

Karcinomi štitne žlijezde deveti su po učestalosti karcinoma u svijetu i zadnjih godina su u kontinuiranom porastu (1,2). Tri su puta češći u ženskoj populaciji (1,2). Na području Europe, zemlje s najvišom godišnjom incidencijom novootkrivenih karcinoma štitnjače su Litva, Italija, Austrija, Hrvatska i Luksemburg (1). U odnosu na benigne tumore štitne žlijezde, karcinomi su vrlo rijetki zauzimajući svega 1% svih novotvorina štitnjače (3). Glavna četiri mikroskopska tipa karcinoma štitnjače su papilarni, folikularni, medularni i anaplastični (2-6). Papilarni i folikularni karcinom su najčešći i zajedno se sa karcinomom Hurthleovih stanica nazivaju diferencirani karcinomi štitnjače, (engl. *differentiated thyroid cancer*, DTC) i potiču iz folikularnog epitela štitne žlijezde (2-5,7,8). Papilarni karcinom je najčešći diferencirani karcinom štitnjače i najčešći tireoidni karcinom općenito, zauzimajući preko 85% slučajeva (3-5). Građen je od resica obloženih malignim epitelom, a javlja se većinom u žena i u srednjoj životnoj dobi (3,4). Papilarni karcinom se histološki dijeli na klasični tip i još 14 različitih varijanti (1,5). U skoro 50% slučajeva je multifokalan (4). U slučajevima kada je manji od 1 cm i povoljnih histoloških karakteristika naziva se i papilarni mikrokarcinom (1,3,4). Također, klinički se očituje bezbolnim čvorom na vratu sa ili bez uvećanih limfnih čvorova kamo najčešće metastazira (3,4). U više od 90% pacijenata prognoza je odlična, a prognostički su važni čimbenici dob i spol (3,4,8). U muškaraca i pacijenata starijih od 55 godina prognoza je lošija (1,3-5,9). Kao zasebna kategorija dodatno se izdvaja neinvazivna folikularna neoplazma štitnjače s papilarnim nuklearnim značajkama ili NIFTP (engl. *non-invasive follicular thyroid tumour with papillary nuclear features*) (1,5). Pacijenti s NIFTP imaju odličnu prognozu, a smatra se da bi čak do 20% karcinoma ranije klasificiranih kao folikularna varijanta papilarnog karcinoma moglo spadati u ovu kategoriju (5). Dijagnoza NIFTP postavlja se histološki, a s obzirom na odličnu prognozu, nakon operacije najčešće nije potrebna terapija radioaktivnim

jodom (¹³¹I) (1,5,10). Folikularni karcinom grade stanice koje nalikuju stanicama štitnjače i stvaraju folikule, a metastazira najčešće u pluća i kosti (1,3,4). Klinički se očituje uvećanjem štitnjače ili tek simptomima i znakovima metastaza, kao što su patološke frakture (1,3). Prognoza je varijabilna, ovisno o invazivnosti karcinoma (3). Karcinom Hurthleovih stanica smatrao se podvrstom folikularnog karcinoma, no 2017. godine Svjetska zdravstvena organizacija ga je zbog različite histopatologije i molekularnih razlika ustanovila kao zasebni karcinom koji dijeli mnoge karakteristike s folikularnim karcinomom, kao što su klinička slika i način metastaziranja (1,4,6). Iz tog razloga u nastavku teksta liječenje se neće razlikovati za karcinom Hurthleovih stanica. Danas se karcinom Hurthleovih stanica smatra novotvorinom koja je potekla od stanica folikularnog epitela i četvrti je po učestalosti svih karcinoma štitnjače (6,11).

Najveći udio malignih neoplazija štitne žlijezde, između čak 90% i 95%, zauzimaju diferencirani karcinomi štitne žlijezde (2,3,5,7,8,12). U stalnom su porastu i najčešći su karcinomi endokrinog sustava (12). Diferencirani karcinomi štitne žlijezde imaju dobru prognozu u odnosu na medularni i anaplastični, koji ima najlošiju prognozu zbog svojeg vrlo niskog stupnja diferencijacije, točnije zbog nediferenciranosti stanica (3-5,7,8). Anaplastični i medularni karcinomi su vrlo rijetki (3,4,7). Anaplastični karcinom, kao što i sama riječ kaže, građen je od anaplastičnih stanica i ima vrlo lošu prognozu jer brzo raste, a pacijenti s tim karcinomom umiru unutar dvije godine od postavljanja dijagnoze (3,4,6). Smatra se da može nastati i primarno i progresijom iz diferenciranih varijanti karcinoma (3,4). Medularni karcinom javlja se u ili sporadičnom, češćem, obliku koji se uglavnom prezentira kao jedan čvor na vratu te najčešće pogađa populaciju stariju od 50 godina (3), ili u nasljednom obliku, obično sa multiplim čvorovima na vratu i u mlađoj dobi (3). Oba oblika povisuju razinu kalcitonina u krvi

jer nastaju iz parafolikularnih C-stanica čija je zadaća lučenje kalcitonina i imaju srednje dobru prognozu (3,4,7).

U rjeđim slučajevima, u štitnjači se također mogu razviti i drugi primarni tumori koji nemaju porijeklo iz tireocita, kao što su sarkomi, limfomi, epidermoidni karcinom i teratom (4). Štitna žlijezda također može biti zahvaćena metastazama drugih tumora, naročito pluća, dojki i bubrega (4).

Navedeni podaci većinom su rezultat češćeg i brojnijeg dijagnosticiranja (1,8,12). Porast incidencije karcinoma uglavnom se odnosi na papilarni karcinom, dok ostali karcinomi, uključujući i anaplastični i medularni, imaju uglavnom stabilne brojke novootkrivenih slučajeva zadnjih 30-ak godina (1,8,12). Obzirom da su karcinomi štitnjače u najvećem broju slučajeva diferencirani, niskog rizika i spore ili minimalne progresije, postavlja se pitanje opravdanosti sadašnjeg načina dijagnosticiranja i liječenja (1,5,7,12). Pretjerana dijagnostika praćena je posljedično i prekomjernim liječenjem karcinoma štitnjače te se počinje smatrati da je rizik povezan s time možda i veći od potencijalne koristi liječenja svakog subkliničkog niskorizičnog karcinoma (1,5,8,13,14). Pažnja se usmjerava na konzervativniji pristup liječenju karcinoma, odnosno prema tzv. aktivnom nadzoru (engl. *watchful waiting*) (1,12-15).

Diferencirani karcinomi štitne žlijezde najčešće se liječe operativno i terapijom radiojodom, odnosno jodom-131 (¹³¹I) (engl. *radioiodine therapy*, RAI), no manji broj takvih karcinoma, između 5% i 15%, rezistentan je na terapiju jodom-131 i ima lošiju prognozu, stoga postoje i druge opcije liječenja kao što su radioterapija vanjskim snopom ili EBRT (engl. *external beam radiation therapy*), ciljana terapija i kemoterapija koje će biti objašnjene u nastavku (1,2,4,7,8,12,15).

2. SVRHA RADA

Svrha rada je prikazati sve danas najvažnije i raspoložive metode liječenja diferenciranih karcinoma štitne žlijezde, naglasiti važnost i ulogu radionuklidne terapije jodom-131 te dati pregled najnovijih smjernica u liječenju ove bolesti.

3. PREGLED LITERATURE

3.1. METODE LIJEČENJA DIFERENCIRANIH KARCINOMA ŠTITNE ŽLIJEZDE

Kao i kod svake maligne bolesti, glavni ciljevi liječenja pacijenta s diferenciranim karcinomom štitne žlijezde su izlječenje, produljenje preživljenja uz očuvanje dobre kvalitete života te sprječavanje recidiva bolesti (1,4,5,15). Ovisno o proširenosti i tipu karcinoma štitne žlijezde, postoji šest različitih mogućnosti liječenja, to su kako slijedi: operativno liječenje, koje uključuje ili totalnu tireoidektomiju ili lobektomiju, terapija jodom-131, odnosno radiojodna terapija, supresivna terapija levotiroksinom (LT4), radioterapija vanjskim snopom, a zatim za teže oblike bolesti ciljana terapija i kemoterapija (1,4,15). Svakako treba naglasiti da se primarno i temeljno liječenje diferenciranih karcinoma štitne žlijezde bazira na operativnoj terapiji te potom primjeni ¹³¹I (1,4,15). U nastavku će svaki oblik terapije biti posebno opisan, a zatim će biti opisan proces liječenja primarnog, metastatskog i rekurentnog karcinoma. Pacijenti se mogu i samo pratiti, u smislu aktivnog nadzora, ukoliko njihovo stanje ne uzrokuje neposrednu opasnost po zdravlje i preživljenje (1,12,15). To su pacijenti koji imaju diferencirani unifokalni papilarni karcinom manji od 1 cm i bez ekstratireoidnog širenja ili metastaza u limfne čvorove (1,4). Takvi pacijenti prate se svakih 6 do 12 mjeseci (1). Ukoliko dođe do promjene ili pojačanja simptoma i znakova tada se kreće u aktivno liječenje (15).

3.1.1. OPERATIVNO LIJEČENJE

Primarni papilarni karcinom može se ukloniti lobektomijom ili totalnom tireoidektomijom (1,4,5,15,16).

Lobektomija je uklanjanje jednog režnja štitne žlijezde u kojem se nalazi tumor, a odstranjeni mogu biti i pripadajući limfni čvorovi (15). Postojeće smjernice Američke udruge za štitnjaču

(engl. *American Thyroid Association, ATA*) iz 2015. godine nalažu da su indikacije za lobektomiju kao početni zahvat u pacijenata s diferenciranim papilarnim karcinomom štitne žlijezde: unifokalna, intratireoidna promjena manja ili jednaka 1 cm, bez ekstratireoidnog širenja, bez kliničkih ili radioloških metastaza u limfne čvorove, u pacijenta koji nema u obiteljskoj anamnezi karcinom štitne žlijezde, niti u povijesti bolesti zračenje glave i vrata (4,16). Lobektomija se također preporuča za pacijente koji imaju karcinom veći od 1 cm i manji ili jednak 4 cm, ako nemaju ekstratireoidno širenje, niti metastaze u limfne čvorove te ako imaju diferencirane papilarne ili folikularne karcinome niskog rizika (16). Smjernice američke Nacionalne sveobuhvatne mreže za rak (engl. *National Comprehensive Cancer Network, NCCN*) iz 2016. godine, sukladne su ovim smjernicama uključujući tumore manje ili jednake 4 cm (1,4). Lobektomija ima manji rizik od postoperativnih komplikacija, ali između 5% i 10% pacijenata zadobije recidiv bolesti nakon ovog operativnog zahvata (1,4). Tijekom zahvata patološki limfni čvorovi uklanjaju se ako se pronađu intraoperativnom biopsijom, no mogu se ukloniti i naknadno ako se pokažu pozitivnima na patohistološkoj analizi, dok radikalna disekcija vrata uglavnom nije potrebna (4,16). Uklanjanje limfnih čvorova smanjuje incidenciju recidiva bolesti, no ne povećava ukupno preživljenje (1,4). Budući da folikularni karcinom ima tendenciju metastazirati u pluća i kosti, lobektomija nije najbolji izbor, obzirom na lošiju prognozu ovog karcinoma te zbog toga što će preostalo zdravo tkivo štitnjače u procesu radiojodnog liječenja bolje i više akumulirati ¹³¹I u odnosu na tumorsko tkivo na udaljenim mjestima, stoga se pri liječenju folikularnog karcinoma preferira totalna tireoidektomija (1,4,5).

Totalna tireoidektomija je zahvat kojim se uklanja tkivo štitnjače u potpunosti, sa ili bez priležućih limfnih čvorova koji idu na patohistološku dijagnostiku (15). Ovaj zahvat češće se koristi zbog velike učestalosti multicentričnosti tumora i zahvaćenosti oba režnja žlijezde,

također i zbog mogućnosti da se u tkivu štitnjače nalaze okultna tumorska žarišta (4,16). Totalnom tireoidektomijom smanjuje se vjerojatnost recidiva i mogućnost dediferencijacije zaostalog papilarnog ili folikularnog karcinoma prema anaplastičnom (4). Prema američkoj Nacionalnoj onkološkoj bazi (engl. *National Cancer Database*, NCDB), totalna tireoidektomija predstavlja manji rizik od recidiva za sve tumore veće od 1 cm u odnosu na lobektomiju, dok su se za tumore manje od 1 cm i totalna tireoidektomija i lobektomija pokazale jednako uspješnima (4,5,16). Smjernice američke Nacionalne sveobuhvatne mreže za rak i Britanske udruge za štitnjaču (engl. *British Thyroid Association*, BTA) navode sljedeće indikacije za totalnu tireoidektomiju papilarnog karcinoma: tumor veći od 4 cm, pozitivnih reseksijskih rubova, potvrđena intravaskularna invazija, makroskopska multifokalna žarišta, bilateralni karcinom, značajna ekstratireoidna ekstenzija, zahvaćenost više od 3 do 5 limfnih čvorova ili limfni čvor veličine veće od 0.5 cm te pozitivna obiteljska anamneza i udaljene metastaze (16). Preporuča se u slučaju invazivnog folikularnog karcinoma većeg od 4 cm i karcinoma Hurthle stanica s vaskularnom invazijom većeg od 1 cm, a u nekim slučajevima i za minimalno invazivne oblike s manjom vaskularnom ili kapsularnom invazijom i u pacijenata starijih od 45 godina te zahvaćenosti limfnih čvorova ili prisutnosti udaljenih metastaza (16). Postojanje regionalnih metastaza i hematogene diseminacije bolesti, tj. postojanje udaljenih metastaza nije kontraindikacija za operativno liječenje (1,4,16).

Totalna tireoidektomija je opsežniji zahvat i nosi približno dva puta veći rizik od postoperativnih komplikacija u odnosu na lobektomiju (1). Oštećenje n. laryngeusa recurrensa prisutno je u 2.5% slučajeva, a privremeni ili trajni hipoparatiroidizam u 8.1% slučajeva (1).

U liječenju metastatskog i rekurentnog karcinoma operacija može biti korisna u smislu resekcije ograničenih simptomatskih metastaza ili regionalnih limfnih čvorova, pogotovo kada je tumor rezistentan na liječenje jodom-131 (1,4). U približno polovice pacijenata s rekurentnim diferenciranim karcinomom štitnjače drugi operativni zahvat će značiti izlječenje od bolesti (4). Za metastaze u kostima udova operativni zahvat nakon kojeg slijedi radioterapija vanjskim snopom pokazala se kao najbolje rješenje ukoliko je moguće (1).

3.1.2. RADIOJODNA TERAPIJA

U ljudskom tijelu samo stanice štitnjače nakupljaju i metaboliziraju jod, uključujući i dobro diferencirane karcinome štitnjače, stoga je terapija radioaktivnim jodom-131 poštena za sva ostala tkiva jer ga druge stanice neće akumulirati niti metabolizirati (15). Jod-131 je radioaktivni izotop joda koji svojim raspadom emitira ionizirajuće beta-minus čestice i gama zrake (17). Beta-minus čestice koje nastaju imaju biološki učinak na tkivo štitnjače i sa svojim kratkim dometom do 3 mm ionizacijom razaraju stanice žlijezde što se koristi u terapijske svrhe. Gama-zrake imaju zanemariv biološki učinak, ali zbog svog velikog dometa i prodornosti koriste se u dijagnostici, točnije u scintigrafiji i tomografiji gama-kamerom (17). Radiojodna terapija primarno se primjenjuje u liječenju diferenciranih karcinoma štitne žlijezde, nakon totalne tireoidektomije, kako bi uništila sve preostale stanice zdravog i malignog tkiva štitnjače koje nije bilo uklonjeno operacijom, bilo to tumorsko tkivo samo suspektno, potvrđeno ili recidiv bolesti (4,15,18).

Tri su glavna cilja primjene terapije jodom-131 u liječenju pacijenta oboljelog od karcinoma štitne žlijezde: ablacija zaostalog tkiva štitnjače nakon totalne tireoidektomije, adjuvantna terapija i terapija poznate perzistentne ili recidivne bolesti (9,18). Ablacija je uobičajeni terapijski postupak kojim se primjenom joda-131 postiže uništenje ostatnog tkiva štitnjače

nakon totalne tireoidektomije, a provodi se iz više razloga (19). Prije svega, ablacija smanjuje mogućnost pojave recidiva bolesti destrukcijom mogućih mikrometastaza na vratu ili udaljenih metastaza (1,4,5,8). Osim toga, radiojodna ablacija povećava senzitivnost tireoglobulina kao specifičnog tumorskog markera u praćenju bolesnika, jer je ostatno tkivo štitnjače mogući izvor ovog proteina (19). Tireoglobulin je protein u štitnjači koji služi kao skladište sintetiziranih hormona (19). Smješten je u lumenu folikula, u koloidu, i osnova je za sintezu hormona štitnjače (19). Tireoglobulin se stvara jedino u stanicama štitnjače, a kada se ošteti stanična membrana, dopijeva u cirkulaciju gdje ga razgrađuju proteolitički enzimi (19). Normalni je sastojak seruma, a njegova koncentracija može biti povišena i u benignih promjena u štitnjači, dok mu se kod diferenciranih karcinoma štitne žlijezde koncentracija dodatno povećava (19). Tek nakon uklanjanja tkiva štitnjače i ablacije jodom-131, tireoglobulin postaje nemjerljiv u serumu zbog uništenja tireocita, a njegovo ponovno povećanje ukazuje na moguć razvoj metastaza ili recidiv bolesti što ga čini visoko specifičnim tumorskim biljekom (19). Tireoidni stimulirajući hormon, odnosno tireotropin (engl. *thyroid stimulating hormone*, TSH) stimulira izlučivanje tireoglobulina iz stanica karcinoma i na taj način povećava osjetljivost pretrage (1,4,19). Prisutnost cirkulirajućih antitijela na tireoglobulin otežava praćenje koncentracije tireoglobulina u serumu (19). Ablacija jodom-131, također povećava senzitivnost scintigrama cijelog tijela s jodom-131 u detekciji metastaza, uništenjem ostatnih, normalnih tireocita koji bi kompetirali eventualnim metastazama ili stanicama recidiva u nakupljanju radiojoda (1,19). Pojam adjuvantna terapija odnosi se na postupak primjene joda-131 nakon operacije primarnog tumora kako bi se uništilo potencijalno mikroskopsko zaostalo tkivo i suspektna metastatska žarišta te smanjila mogućnost recidiva (18,20). U terapiji poznate bolesti ¹³¹I se primjenjuje kako bi se uništila dokazana, perzistentna žarišta ili recidiv bolesti, a u najtežim slučajevima može se

primjenjivati i palijativno kako bi se umanjila bol (1,9,18). Jod-131 uzima se oralno u obliku kapsule ili tekućine u formi natrijeva jodida (Na^{131}I) (17,19). Prije uzimanja terapijske aktivnosti, pacijentu se također može aplicirati i testna dijagnostička doza ^{131}I kako bi se ustanovilo nakupljaju li stanice tumora ^{131}I ili su rezistentne (15).

Primjena terapije joda-131 nije uvijek neophodna nakon totalne tireoidektomije, no poslije kirurškog zahvata potrebno je svakako pratiti pacijenta, koji je na terapiji levotiroksinom, i izmjeriti serumski tireoglobulin (1,18). Prema najnovijim smjernicama Europske udruge za štitnjaču (engl. *European Thyroid Association*, ETA) iz 2022. godine, ako je tireoglobulin nemjerljiv ili nizak i stabilan, a pacijent je imao tumor niskog rizika, nije potrebno odmah primjenjivati jod-131 i dovoljno je u početku intenzivno pratiti pacijenta svakih 6 do 12 mjeseci (1,18). Do sada jedini konsenzus Europske udruge za štitnjaču, Američke udruge za štitnjaču, Europskog udruženja za nuklearnu medicinu (engl. *European Association of Nuclear Medicine*, EANM) i Društva nuklearne medicine i molekularne slikovne dijagnostike (engl. *Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, SNMMI) bio je da nema još dovoljno dokaza da je praćenje pacijenata s niskorizičnim tumorom štitnjače ravnopravno postoperativnoj terapiji jodom-131, točnije da nema još dokaza za ili protiv korištenja joda-131 u niskorizičnih pacijenata, a najveći broj pacijenata je upravo niskorizičan (1,5,18). Nove ETA smjernice iz 2022. zaključuju da se odluka o primjeni postoperativne terapije jodom-131 treba odlučiti individualno na osnovu procjene rizika svakog pacijenta (Tablica 1.) (1,18,21). U onih visokorizičnih češće će se koristiti visoke aktivnosti ^{131}I od 3.7 GBq, kao i u pacijenata koji primaju adjuvantnu terapiju ili se liječe od perzistentne ili recidivirajuće bolesti (1,18,20). U pacijenata srednjeg rizika radiojodna terapija je najvjerojatniji izbor koji je potrebno uvijek razmotriti, no svakako treba uzeti u obzir individualne karakteristike pacijenta i njegovog zdravstvenog stanja (18,20). Individualni pristup za procjenu primjene joda-131 u pacijenata

treba uključivati prognostičke čimbenike vezane uz određeni diferencirani karcinom štitne žlijezde, patohistološki nalaz odstranjenog tkiva te postoperativni serumski tireoglobulin i postoperativni ultrazvuk vrata (1,18). Nove smjernice navode i da je za terapiju niskorizičnih pacijenata s diferenciranim karcinomom dovoljna niža aktivnost ^{131}I od 1110 MBq, odnosno da je jednako učinkovita kao i veće aktivnosti uspoređujući postotke izlječenja i recidiva bolesti, a imaju manji morbiditet (18,20). Morbiditeti uključuju nove tumorske tvorbe, sijaloadenitis i disfunkciju žlijezda slinovnica i suznih žlijezda (4).

Primjena joda-131 u liječenju slijedi nakon jedne od dvije moguće metode stimulacije TSH, a to su endogena ili egzogena stimulacija (19). Endogena stimulacija TSH podrazumijeva provođenje postupka s jodom-131 4 do 6 tjedana nakon totalne tireoidektomije, bez uvođenja supstitucijske terapije što postupno dovodi pacijenta u stanje hipotireoze ili ukidanjem terapije levotiroksinom kroz 4 do 5 tjedana, ukoliko je pacijentu već ranije uvedena supstitucija (1,19). Egzogena stimulacija TSH provodi se davanjem 0.9 mg rekombinantnog humanog TSH (engl. *recombinant human thyroid stimulating hormone*, rhTSH), intramuskularno tijekom dva dana bez prekidanja supstitucije levotiroksinom, a potom se treći dan aplicira ^{131}I (19). U oba slučaja stimulacije provodi se dijeta oskudna jodom, a cilj je postići vrijednost TSH veću od 30 mIU/L (1,4,18). Prema najnovijim smjernicama prednost se daje rhTSH, osim kod pacijenata s metastatskom bolešću, kada se preferira endogena stimulacija tj. ukidanje levotiroksina (1,18). Prednost egzogene stimulacije TSH je da pacijent ne mora biti u stanju hipotireoze prije provođenja terapije jodom-131. Po primjeni radiojodne terapije pacijenti se upućuju na scintigram cijelog tijela s jodom-131 kako bi se procijenio stadij i prognoza bolesti (1,4). Pacijenti s metastatskom bolešću trebaju primiti veće aktivnosti ^{131}I , između 3.7 i 7.4 GBq, koje se daju svakih 6 mjeseci kroz 2 godine, nakon čega se terapija

može prorijediti i individualno podesiti. Između terapija pacijent treba nastaviti s levotiroksinom (1,4).

Otpribliže jedna trećina pacijenata će biti izliječena nakon terapije metastatske bolesti jodom-131 i to su najčešće mlade osobe s dobro diferenciranim karcinomom (1). Kod pacijenata čiji tumori i/ili metastaze ne akumuliraju jod-131 zbog lošije diferenciranosti stanica, odnosno refrakterni su na ^{131}I , a takvih pacijenata je oko 25% u ovoj skupini, ne možemo provesti dijagnostiku, niti terapiju jodom-131 te se u dijagnostici koriste druge metode kao što su ultrazvuk (UTZ), pozitronska emisijska tomografija/kompjutorizirana tomografija (engl. *positron emission tomography/computed tomography*, PET/CT), kompjutorizirana tomografija (engl. *computed tomography*, CT) ili magnetska rezonanca (engl. *magnetic resonance*, MR) (1,4,13). Ovi pacijenti kandidati su za klinička ispitivanja za druge vrste terapija i trenutno su u procesu istraživanja lijekovi koji bi povratili stanicama mogućnost nakupljanja radiojoda (1,4). Zasad je njihovo preživljenje procijenjeno na 5 godina za manje od 50% pacijenata (4).

3.1.3. SUPRESIVNA TERAPIJA LEVOTIROKSINOM

Nakon operativnog zahvata totalne tireoidektomije i radiojodne ablacije/terapije, svim pacijentima mora se uvesti nadomjesna monoterapija levotiroksinom (LT4) zbog hipotireoze nakon odstranjenja štitnjače te kako bi se suprimiralo lučenje TSH (8,12). Naime, TSH kao hormon koji stimulira funkciju tireocita, može potaknuti i rast preostalih malignih stanica diferenciranog karcinoma ili eventualnih metastaza, ukoliko postoje (8,12). Primjena LT4 korisna je i u pacijenata čiji karcinom nije osjetljiv na ^{131}I , kao i u pacijenata s perzistentnom strukturalnom bolešću (1,4). Visina doze koju će pacijent uzimati ovisi o njegovom riziku za recidiv bolesti i komorbiditetima (1,4). Terapija levotiroksinom poboljšava preživljenje bez

progresije bolesti (engl. *progression free survival*, PFS), ali nema dokaza da poboljšava ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS) (1,4,18). Točnu dozu, trajanje i nužnost nadomjesne terapije levotiroksinom treba tek individualno ustanoviti (8,12). Razine TSH trebaju se u početku provjeravati svakih 6 do 8 tjedana (8). Sadašnje smjernice predlažu titriranje terapije prema stupnju rizika ustanovljenog nakon prvotne terapije. Za pacijente visokog rizika TSH bi trebao biti manji ili jednak 0.1 mU/L; za pacijente srednjeg rizika između 0.1 i 0.5 mU/L; a za pacijente niskog rizika TSH može biti u uobičajenom intervalu od 0.5 do 2 mU/L (8). Pacijentima s komorbiditetima, kao što su osteopenija i osteoporoza te atrijska fibrilacija, treba pristupiti individualizirano uzimajući u obzir omjer štete i koristi uvođenja supresivne terapije, posebice u grupi pacijenata starijih od 60 godina (7,8,12).

3.1.4. RADIOTERAPIJA VANJSKIM SNOPI

Radioterapija vanjskim snopom je vrsta radioterapije primjenjena izvana pomoću stroja koji usmjerava visokoenergetski snop zraka prema ciljnom tkivu, tj. malignom tkivu, s ciljem uništenja njegovih stanica (15). Može se primjenjivati i u tijeku operacije i tada se naziva intraoperativna radioterapija (15). Radioterapija vanjskim snopom koristi se najviše u pacijenata čiji je karcinom neresektabilan, metastazirao ili čije stanje zahtijeva palijativnu terapiju zbog uznapredovale bolesti (4,7). Primjenjuje se u lokaliziranih recidiva karcinoma kako bi olakšala simptome bolesti, na primjer u karcinomima proširenima u dišni i gastrointestinalni sustav ili metastazama u kosti (4,7). Korisna je i u slučajevima karcinoma refrakternog na terapiju jodom-131 kao adjuvantna terapija, ako je nakon operativnog zahvata poznato da je zaostalo rezidualnog tkiva, ili u liječenju lokaliziranih refrakternih metastaza (4,7,8). Zasad ne postoje istraživanja koja bi ustanovila točne kriterije za odabir pacijenata za liječenje radioterapijom vanjskim snopom, stoga se odluka treba donijeti na

osnovu kliničke procjene stručnjaka i retrospektivnih podataka o terapiji (4,7). Treba uzeti u obzir i da postoji mogućnost da neke lezije postanu refrakterne na ¹³¹I nakon liječenja radioterapijom vanjskim snopom (7).

3.1.5. KEMOTERAPIJA

Kemoterapija je vrsta liječenja u kojoj se koriste lijekovi koji zaustavljaju rast stanica tumora tako što zaustavljaju životni ciklus i dijeljenje (15). Može se primijeniti oralno, intravenski ili intramuskularno, regionalno ili sistemski i može se davati sama ili u kombinaciji s drugim, prethodno navedenim, oblicima liječenja (15). Na koji način će se kemoterapija primjenjivati ovisi o stadiju i tipu karcinoma (15). Kemoterapija može biti korisna u pacijenata koji boluju od recidiva te kao palijativna terapija kako bi olakšala simptome i podigla kvalitetu života (4,15). Sistemska citostatska kemoterapija uglavnom nije davala zadovoljavajuće rezultate zbog ograničene učinkovitosti, a velike toksičnosti (7,8). Od svih kemoterapeutika, doksorubicin pokazao se najučinkovitijim, no i dalje kod diferenciranih karcinoma ne daju zadovoljavajući odgovor (7). Ta činjenica potakla je istraživanja i proizvodnju lijekova za ciljanu terapiju (7). U tijeku su klinička istraživanja kemoterapeutika koji bi liječili metastatski karcinom štitnjače refrakteran na jod-131 (4,15). U nekim slučajevima je kod metastatskog karcinoma kemoterapija dovela do potpunog i dugotrajnog odgovora, no uglavnom se ne preporuča, osim ako ne postoje druge opcije (1,4).

3.1.6. CILJANA TERAPIJA

Ciljana terapija (engl. *targeted therapy*) je oblik liječenja u kojem se primjenjuju lijekovi koji ciljaju točno određene stanice, u ovom slučaju stanice karcinoma, čime se umanjuje šteta u zdravim stanicama ostalih tkiva i nosi manje nuspojava (15). Ciljani lijekovi pogađaju proteine, enzime ili druge molekule aktivne u životnom ciklusu tumorske stanice i zadužene za širenje

karcinoma ili pomažu imunom sustavu čovjeka da se bori protiv malignih stanica i u konačnici ih ubije (15). Lijekovi su ili male molekule ili monoklona protutijela (15). Ciljni proteini su tirozin kinaze (engl. *tyrosine kinase*), RET (engl. *Rearranged during Transfection*) kinaze i NTRK (engl. *Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase*) geni (22-26). Tirozin kinaza je medijator signalnih kaskada u stanici i ima ključnu ulogu u rastu, diferencijaciji, metabolizmu i apoptozi stanice ovisno o vanjskim i unutrašnjim stimulansima (23). Tirozin kinaze također imaju ulogu u patofiziologiji nastanka karcinoma kada mutiraju, pojačano se izražavaju ili su pojačano stimulirane (23). Upravo tu djeluju inhibitori tirozin kinaze prekidajući onkogenu aktivaciju stanice (23). Stoga se u liječenju karcinoma štitnjače refrakternih na ¹³¹I koriste inhibitori tirozin kinaze: sorafenib, lenvatinib i cabozantinib (2,4,15). RET kinaza je transmembranska tirozin kinaza koja se eksprimira u centralnom i perifernom živčanom sustavu i stanicama poteklim iz neuralnog grebena, kojima pripadaju i stanice štitnjače (24). Mutacije RET kinaze česte su u karcinoma štitne žlijezde i potiču njihovu malignu proliferaciju (25). U istraživanju su inhibitori RET kinaze: selpercatinib i pralsetinib (4,15). NTRK geni kodiraju receptore na staničnim membranama koji su zaduženi za proliferaciju, diferencijaciju i preživljenje stanice (26,27). Nalaze se na raznim organima, uključujući i štitnjaču (27). Kada se zbog translokacija dogode fuzije NTRK gena stvaraju se abnormalni proteini koji potiču onkogenezu (26,27). Kao i za RET kinaze, u tijeku su istraživanja inhibitora fuzije NTRK gena: larotrectinib i entrectinib (4,15). Ciljana terapija koristi se u težim oblicima bolesti, u slučaju proširene bolesti, recidiva ili metastaza karcinoma štitnjače koji su refrakterni na jod-131 ili ako su se pojavili nakon ablativne terapije jodom-131 (1,2,4,7). Prva linija sistemske ciljne terapije su inhibitori tirozin kinaze sorafenib i lenvatinib (1). Zasad ne postoje istraživanja koja bi usporedila ova dva lijeka međusobno (12). Ako lenvatinib i sorafenib ne daju rezultate, u terapiju se kao druga linija uvodi cabozantinib, odobren 2022. godine (2,4). Cabozantinib je

pokazao 78% manji rizik progresije bolesti i smrti u odnosu na placebo i to je prvi lijek odobren kao druga linija terapije diferenciranog karcinoma štitnjače refrakternog na ¹³¹I (2). Za rekurentne karcinome štitne žlijezde, osim inhibitora tirozin kinaze, istražuju se i prethodno navedeni inhibitori RET kinaze i inhibitori fuzije NTRK gena (4).

Tablica 1. Rizik recidiva diferenciranog karcinoma štitne žlijezde, ATA 2015. (adaptirano prema: Schlumberger M, Lebouilleux S. Current practice in patients with differentiated thyroid cancer. Nature Reviews Endocrinology. 2021 Mar;17(3):176-88.)

Rizik recidiva	Definicija	Procjena rizika (%)
Papilarni karcinom štitne žlijezde		
Niski	<ul style="list-style-type: none"> ○ Intratireoidni tumori < 4 cm; izostanak značajne ekstratireoidne ekstenzije ○ Pet ili manje mikroskopskih (<2 mm) metastaza u limfne čvorove ○ Izostanak agresivne histologije ○ Izostanak vaskularne invazije ○ Niska postoperativna razina serumskog tireoglobulina 	≤ 5
Folikularni karcinom štitne žlijezde		
Niski	<ul style="list-style-type: none"> ○ Dobro diferenciran ○ Izolirana kapsularna invazija ili manje od četiri žarišta vaskularne invazije 	≤ 5
Svi diferencirani karcinomi štitne žlijezde		
Srednji	<ul style="list-style-type: none"> ○ Agresivna histologija ○ Klinički vidljive metastaze u limfne čvorove (<3 cm) ili više od pet mikroskopskih (<2 mm) metastaza u limfne čvorove ○ Multifokalni papilarni karcinom sa BRAF^{V600E} mutacijom 	> 5 - 20
Visoki	<ul style="list-style-type: none"> ○ Makroskopska invazija peritireoidnog tkiva i/ili struktura ○ Metastaze u limfne čvorove ≥ 3 cm ○ Folikularni karcinom s ekstenzivnom vaskularnom invazijom ○ Slabo diferenciran karcinom štitne žlijezde ○ Povišena postoperativna razina serumskog tireoglobulina 	> 20

3.2. LIJEČENJE OVISNO O STUPNJU PROŠIRENOSTI KARCINOMA

3.2.1. LIJEČENJE PRIMARNOG DIFERENCIRANOG KARCINOMA ŠTITNE ŽLIJEZDE

Primarni diferencirani karcinom štitne žlijezde liječi se operativno, a potom ovisno o patohistološkom nalazu, radiojodnom terapijom te supresivnom terapijom levotiroksinom, a po potrebi i radioterapijom vanjskim snopom (1,4,5,8). Prva linija liječenja je operativni zahvat (1,4,5,8). Mogućnosti su lobektomija i totalna tireoidektomija (1,4,5,15,16). Odluka se donosi ovisno o proširenosti bolesti, zahvaćenosti regionalnih limfnih čvorova, potencijalnih udaljenih metastaza, a najvažniji čimbenici su veličina čvora i dob pacijenta (4). Dob pacijenta koja se uzima kao granica između bolje i lošije prognoze, odnosno između bolesti niskog i visokog rizika je 55 godina i vrijedi za sve stadije diferenciranog karcinoma (1,4,5,9,15). U čak do 50% slučajeva, papilarni karcinom je multifokalan, o čemu također treba razmišljati pri donošenju odluke o opsegu operativnog zahvata (4). Svrha operacije je ukloniti cijeli karcinom sa što manje postoperativnih nuspojava i po potrebi pripremiti pacijenta za radiojodnu terapiju ako se ustanovi da je potrebna (4,5,8,12).

Niskorizični pacijenti s mikrokarcinomima manjima od 1 cm i povoljnim patohistološkim karakteristikama imaju odličnu prognozu i nakon same operacije pa primjena joda-131 nije uvijek nepohodna već ovisi o individualnoj procjeni (4,16,18). Ako pacijentovo stanje zahtijeva terapiju jodom-131, prvo se mora učiniti totalna tireoidektomija kako bi se uklonila cijela štitnjača da bi se dobio konačni patohistološki nalaz te da bi se odstranilo zdravo tkivo štitnjače koje nakuplja jod-131 većim afinitetom od malignog tkiva, tako da poslije primjene ¹³¹I preostanu samo potencijalne maligne stanice koje će onda nesmetano akumulirati ¹³¹I i biti ozračene (4,18,20). Kao što je već spomenuto, u slučaju primarnog diferenciranog karcinoma, postoperativna primjena joda-131 naziva se ablativna radiojodna terapija ili kraće

ablacija (9,18). Nekoliko dana nakon aplikacije radiojodne ablacije provodi se slikovna hibridna dijagnostika: scintigram cijelog tijela s ^{131}I uz jednofotonsku emisijsku kompjutoriziranu tomografiju/kompjutoriziranu tomografiju (engl. *single photon emission computed tomography/computed tomography*, SPECT/CT), da bi se procijenila količina ostatnog tkiva i isključilo postojanje udaljenih metastaza (1,4). Totalnom tireoidektomijom i radiojodnom ablacijom se također omogućuje specifičnost i točnost vrijednosti serumskog tireoglobulina, koji bi u suprotnom, bez ablacije ili nakon lobektomije, bio povišen i pacijentov status ne bi se mogao objektivno procijeniti (1,4). Primjena ablativne radiojodne terapije daje dobre rezultate u visokorizičnih pacijenata smanjujući broj recidiva diferenciranih karcinoma (9,18,20). Optimalno je primijeniti ju nakon potpunog uklanjanja štitne žlijezde te ili endogene stimulacije TSH bez hormonske supstitucije ili egzogene stimulacije TSH uz primjenu rekombinantnog humanog TSH i uz uveden levotiroksin u terapiji (4,9).

Nakon totalne tireoidektomije i radiojodnog liječenja, ali ne i nakon lobektomije, pacijentu se mora uvesti supresivna terapija levotiroksinom (4). U početku u supraterapeutskim dozama, a potom se doza podešava prema procijenjenom individualnom riziku za povratak bolesti i komorbiditetima (4).

Radioterapija vanjskim snopom ne koristi se često za primarne diferencirane tumore (4,7). Primjena ovog oblika liječenja korisna je za ciljanje rezidualnih žarišta karcinoma za koje se sumnja ili je potvrđeno da su refrakterni na jod-131, no zasad ne postoje određene smjernice za izbor tih pacijenata već se odluka temelji na kliničkoj procjeni i retrospektivnim podacima istraživanja (4).

3.2.2. LIJEČENJE METASTATSKOG DIFERENCIranOG KARCINOMA ŠTITNE ŽLIJEZDE

Metastatski diferencirani karcinom javlja se u manje od 10% oboljelih pacijenata, a u samo u polovice tih pacijenata metastaze se pronađu zajedno s primarnim tumorom (1). Najčešća mjesta zahvaćena metastazama su pluća i kosti (1,4). Liječenje udaljenih metastaza češće je palijativno nego kurativno (4,7).

Kao prvi korak liječenja novootkrivenog metastatskog diferenciranog karcinoma štitnjače radi se totalna tireoidektomija, nakon koje obično slijedi radiojodna terapija i supresivna terapija levotiroksinom (4,7). Međutim, u uznapredovalim stadijima bolesti može se pojaviti i karcinom rezistentan na jod-131 pa njegovu liječenju treba drugačije pristupiti (1,4,13). U tom slučaju metastatsku bolest ne možemo dijagnosticirati korištenjem ^{131}I , već drugim metodama, kao što su PET/CT s radiofarmakom ^{18}F -fluorodeoksiglukozom (^{18}F -FDG), ultrazvuk, MR ili CT (1,4,5,8,12). Što se tiče liječenja, supresivna terapija levotiroksinom korisna je i u slučaju rezistencije na jod-131 (9,18,20). Nakon toga može se započeti ciljanu terapiju jednim od dva inhibitora tirozin kinaze, sorafenibom ili lenvatinibom kao prvom linijom (4,5,7). Za drugu liniju ciljane terapije odobren je novi inhibitor tirozin kinaze, cabozantinib (2).

Lokalno liječenje simptomatskih metastaza rezistentnih na ^{131}I može se raditi operativno, radioterapijom vanjskim snopom ili, ako se radi o koštanim metastazama, mogu se primijeniti bisfosfonati i denosumab (1,4). Bisfosfonati su inhibitori resorpcije kosti i mogu se davati u kombinaciji s denosumabom svaka 4 tjedna ili sami svaka 3 mjeseca (1). Denosumab je monoklonalno protutijelo koje inhibira aktivnost osteoklasta (28,29). U toku uzimanja terapije bisfosfonata i/ili denosumaba treba nadomještati i vitamin D i kalcij (1). Trenutno za lokalno liječenje metastaza najbolje rezultate pokazuju kombinacija operativnog zahvata i potom

zračenja radioterapijom vanjskim snopom (1). U slučajevima progresivne bolesti ili rezistencije na jod-131 pacijentu se može dati i kemoterapija, a korisno bi bilo napraviti i genetsko testiranje na RET i NTRK gene za čije mutacije postoje ciljani lijekovi te po mogućnosti uključiti pacijenta u klinička istraživanja za nove lijekove (4,7).

3.2.3. LIJEČENJE REKURENTNOG DIFERENCIRANOG KARCINOMA ŠTITNE ŽLIJEZDE

Pacijenti koji su liječeni zbog diferenciranog karcinoma štitnjače redovito se kontroliraju uz obavezno praćenje vrijednosti serumskog tireoglobulina, rade se periodičke slikovne pretrage, UTZ vrata, scintigram tijela s ^{131}I i procjenjuje se njihov rizik od povratka bolesti (1,4,5). Nakon inicijalnog liječenja u 10% do 30% pacijenata pojavit će se recidiv bolesti ili metastaze (4). U najvećem broju takvih slučajeva, oko 80%, bolest će se javiti u vratu, dok će ostatak imati udaljene metastaze i to najčešće u plućima (1,4). Medijan preživljenja tih pacijenata je 5 godina, neovisno o tipu karcinoma (4,8). Bolju prognozu imaju pacijenti čiji je karcinom osjetljiv na jod-131 (1,4,8). Odluka o daljnjem liječenju ovisi o osjetljivosti tumora na ^{131}I , tipu karcinoma, mjestu pojave recidiva, prijašnjim metodama liječenja, individualnim karakteristikama pacijentova slučaja i prisutnosti genskih mutacija kao što su aktivirajuća RET mutacija ili NTRK fuzija gena (4,5,7,8,12).

Prvo se mora razmotriti je li recidiv moguće operirati jer će oko polovice pacijenata nakon drugog operativnog zahvata biti izliječeno (4). Lezije koje su klinički nevidljive, ali vidljive na scintigramu s ^{131}I , mogu se liječiti primjenom radiojoda i imaju odličnu prognozu (1,4,5,8). Ako je potrebno, lokalno liječenje recidiva može se upotpuniti primjenom radioterapije vanjskim snopom (1). Do četvrtine pacijenata s recidivom bolesti imat će karcinom neosjetljiv na jod-131 stoga, ukoliko je tireoglobulin u porastu, a scintigram cijelog tijela s ^{131}I uz SPECT/CT negativan, pacijenta treba uputiti na ultrazvuk, PET/CT s ^{18}F -fluorodeoksiglukozom, CT ili MR

te ukoliko neka od tih pretraga bude pozitivna, treba razmotriti uvođenje ciljane terapije ili uključivanje u klinička istraživanja za nove lijekove (4,9,13,18,20). Sistemska primjena kemoterapije u nekim se slučajevima pokazala učinkovitom, no učinak na bolest imao je kratko trajanje (4). Prva linija ciljane terapije su inhibitori tirozin kinaze sorafenib i lenvatinib, a ako oni ne daju rezultate, kao druga linija uvodi se cabozantinib (1,2,4). U tijeku su istraživanja za inhibitore RET kinaze, selpercatinib i pralsetinib, i inhibitore NTRK, larotrectinib i entrectinib, koji bi se isto koristili kao ciljane terapije u pacijenata s karcinomom rezistentnim na jod-131 (4).

4. RASPRAVA

Dva glavna histološka tipa diferenciranih karcinoma štitne žlijezde su papilarni i folikularni tumor sa svojim podtipovima, te karcinom Hurthleovih stanica koji ima mnoge zajedničke karakteristike s folikularnim karcinomom (6,11,12,15). Ove tumore, kao dobro diferencirane, karakterizira sposobnost akumulacije joda te lučenja proteina tireoglobulina (19). Stoga se njihovo liječenje temelji na operativnom zahvatu, najčešće totalnoj tireoidektomiji te potom terapiji radioaktivnim jodom-131 (1,4,5,8,12). Jod je neophodan tireocitima za sintezu hormona štitnjače, a upravo to selektivno svojstvo akumulacije i metaboliziranja u folikularnim stanicama štitnjače koristi se kao osnova za liječenje karcinoma (19). Naime, radioaktivni ¹³¹I ulazi u stanice kao i obični, stabilni jod, aktivnim transportom putem NaI simportera, koncentrira se u tireocitima, ali za razliku od njega zbog emisije ionizirajućeg zračenja u konačnici dovodi do destrukcije i nekroze stanica (17,19). Kod primarnih diferenciranih karcinoma radi se lobektomija ili totalna tireoidektomija, ovisno o karakteristikama novotvorine (1,4,15,16). U slučaju totalne tireoidektomije, pacijentu se zatim aplicira ablativna terapija jodom-131 radi uništenja ostatnog tkiva štitnjače i u najvećem broju slučajeva ovi postupci znače izlječenje od bolesti (1,4,9,18,20). Poslije totalne tireoidektomije i terapije jodom-131 treba uvesti supresivnu terapiju levotiroksinom (1,4,5,15). U slučaju metastatskog ili rekurentnog diferenciranog karcinoma operativnim zahvatom može se lokalno ukloniti recidiv ili metastatsko žarište ako je operabilno te primijeniti terapija jodom-131 (1,4,7,12,15). Uz operaciju u bilo kojem obliku karcinoma može se koristiti i radioterapija vanjskim zrakama (1,4,12). Ove osnovne metode liječenja diferenciranih karcinoma štitnjače osjetljivih na ¹³¹I najuspješnije su i primjenjuju se već desetljećima, međutim, u pacijenata s dediferenciranim i agresivnijim te histološki nepovoljnijim varijantama karcinoma koje karakterizira gubitak sposobnosti akumulacije

joda-131, prognoza je nepovoljnija (7,13). Budući da su kemoterapija i radioterapija vanjskim snopom slabijeg učinka, u slučaju refrakternih karcinoma, uznapredovale bolesti i recidiva istražuju se i uvode u terapiju novi oblici liječenja, odnosno ciljane terapija inhibitorima tirozin kinaze kojima je cilj produljenje preživljenja i očuvanje kvalitete života (1,4,7). Od inhibitora tirozin kinaze u prvoj liniji liječenja su lenvatinib i sorafenib, dok je cabozantinib u drugoj liniji (2,7,10,13). Pacijent se može liječiti i kemoterapijom, no zasad nije polučila veliki uspjeh (1,4,5,12). U tijeku su istraživanja novih pametnih lijekova inhibitora RET kinaze i NTRK gena (4,10,25,26). Pregled svih metoda liječenja prikazan je u Tablici 2. Kao zasebna kategorija izdvaja se neinvazivna folikularna neoplazma štitnjače s papilarnim nuklearnim značajkama ili NIFTP kod koje se, zbog odlične prognoze, najčešće provodi samo operativno liječenje: totalna tireoidektomija ili lobektomija (1,4,10). No, još uvijek nema dovoljno dokaza za ili protiv primjene joda-131 nakon totalne tireoidektomije u ovih pacijenata (1,4,16).

U zadnje vrijeme bilježi se porast učestalosti diferenciranih karcinoma štitne žlijezde, prvenstveno papilarnog tipa, a smatra se da je to dijelom posljedica povećane ultrazvučne dijagnostike štitne žlijezde (1,4,13,14). Obzirom da se prvenstveno radi o karcinomima niskog rizika u ranom stadiju ili mikrokarcinomima, novijim se smjernicama nastoji smanjiti pretjerano dijagnosticiranje i prilagoditi opseg liječenja, budući da ne utječe na preživljenje pacijenata (13,14). Svjetska udruženja za bolesti štitnjače, kao što su ETA, ATA, EANM i SNMMI, na temelju rezultata brojnih ispitivanja nastoje postići zajednički konsenzus (1,5,18). Velike nedoumice postoje i u vezi liječenja pacijenata sa srednjim rizikom, budući da još uvijek postoje različita mišljenja o tome koliko intenzivno ih treba liječiti ili pratiti (1,4,21). Nova istraživanja sa ciljem boljeg poznavanja biologije tumora na temelju eksperimentalnih podataka i kliničkih studija, mogu pomoći u odabiru pacijenata s niskim ili srednjim rizikom kod kojih bi moglo doći do progresije bolesti te također do odabira individualno prilagođenih

i optimalnih metoda liječenja pacijenata s uznapredovalom bolesti (5). Svakako su potrebne daljnje prospektivne studije (1,5). Zaključno, kao i kod liječenja drugih malignih bolesti, svakom pacijentu s karcinomom štitnjače treba pristupiti individualno, kroz multidisciplinarne timove te imajući u vidu najnovije smjernice (1,4,5,8).

Tablica 2. Status bolesti i metode liječenja diferenciranog karcinoma štitne žlijezde (adaptirano prema: Cancer.gov [Internet]. Bethesda, MD: PDQ® Adult Treatment Editorial Board. PDQ Thyroid Cancer Treatment (Adult). National Cancer Institute. [ažurirano 18.2.2022.; citirano 19.6.2022.] Dostupno na: <https://www.cancer.gov/types/thyroid/hp/thyroid-treatment-pdq>. [PMID: 26389164])

Status bolesti	Mogućnost liječenja
Primarni diferencirani karcinom štitne žlijezde	Operativni zahvat – lobektomija
	Operativni zahvat – totalna tireoidektomija
	Radiojodna ablacija/terapija
	Supresivna terapija levotiroksinom
	Radioterapija vanjskim snopom
Metastatski diferencirani karcinom štitne žlijezde	OSJETLJIV NA JOD:
	Radiojodna terapija
	Supresivna terapija levotiroksinom
	NEOSJETLJIV NA JOD:
	Supresivna terapija levotiroksinom
	Ciljana terapija
	Operativni zahvat – lokoregionalna kontrola
	Radioterapija vanjskim snopom
Rekurentni diferencirani karcinom štitne žlijezde	Operativni zahvat – lokoregionalna kontrola, sa ili bez radiojodne terapije
	Ciljana terapija
	Radioterapija vanjskim snopom
	Kemoterapija

5. ZAKLJUČAK

Diferencirani karcinomi štitne žlijezde deveti su po učestalosti karcinoma u svijetu. Prognoza im je dobra i postoje razne metode liječenja od kojih su najvažnije operacija i terapija jodom-131, nakon kojih je većina pacijenata izliječena. Nakon ovih zahvata pacijent će trebati supresivnu terapiju levotiroksinom i kontinuirano, najčešće doživotno, praćenje. Operativni zahvat može se upotpuniti radioterapijom vanjskim snopom, posebice u slučaju metastaza. U do 15% pacijenata terapija jodom-131 neće djelovati zbog pojave refrakternih oblika karcinoma. Takvi oblici karcinoma liječe se ili kemoterapijom, koja ne pokazuje veliku učinkovitost, ili ciljanom terapijom čija su istraživanja u tijeku i koja zasad obećava velik uspjeh.

6. SAŽETAK

Karcinomi štitne žlijezde u stalnom su porastu. Papilarni i folikularni su najčešća varijanta i sa karcinomom Hurthleovih stanica nazivaju se diferencirani karcinomi štitne žlijezde te imaju bolju prognozu u odnosu na medularni i anaplastični. Ovisno o proširenosti i tipu karcinoma, postoji šest različitih metoda liječenja: operativno liječenje, terapija jodom-131, supresivna terapija levotiroksinom, radioterapija vanjskim snopom, ciljana terapija i kemoterapija. Temeljno liječenje diferenciranih karcinoma čine operativna terapija i potom primjena ¹³¹I. Primarni karcinom može se ukloniti lobektomijom ili totalnom tireoidektomijom. Totalna tireoidektomija češće se koristi zbog velike učestalosti multicentričnosti tumora i zahvaćenosti oba režnja žlijezde te je pokazala manji rizik od recidiva tumora većih od 1 cm. U liječenju metastatskog i rekurentnog karcinoma operacija je korisna kod resekcije ograničenih simptomatskih metastaza ili regionalnih limfnih čvorova, posebice kada je tumor refrakteran na ¹³¹I. Radiojodna terapija primjenjuje se nakon totalne tireoidektomije kako bi uništila sve preostale stanice zdravog i tumorskog tkiva štitnjače, bilo malignog ili suspektnog, te recidiva bolesti. Radioterapija vanjskim snopom i kemoterapija koriste se najviše u pacijenata čiji je karcinom neresektabilan, metastazirao ili čije stanje zahtijeva palijativnu terapiju zbog uznapredovale bolesti. Kemoterapija uglavnom ne daje zadovoljavajuće rezultate. Ciljana terapija je noviji modalitet liječenja koji daje odlične rezultate i sve se više koristi u slučaju proširene bolesti, recidiva ili metastaza koji su refrakterni na ¹³¹I. Prva linija sistemske ciljane terapije su inhibitori tirozin kinaze, čija primjena ima poseban značaj u liječenju karcinoma štitne žlijezde refrakternih na jod-131.

Ključne riječi: papilarni karcinom, folikularni karcinom, totalna tireoidektomija, terapija jodom-131, ciljana terapija

7. SUMMARY

Thyroid cancers are on the rise. Papillary and follicular are the most common variants and with Hurthle cell cancer are called differentiated thyroid cancers. They have good prognosis compared to medullary and anaplastic. Depending on the extent and type of cancer, there are six different treatment methods: surgery, iodine-131 therapy, levothyroxine suppressive therapy, external beam radiotherapy, targeted therapy, and chemotherapy. The basic treatment consists of surgical therapy and the use of ^{131}I . Primary cancer can be removed by lobectomy or total thyroidectomy. Total thyroidectomy is more commonly used due to the high frequency of multicentric tumours of the gland and has shown lower risk of tumour recurrence greater than 1 cm. In the treatment of metastatic and recurrent cancer, surgery is useful in resection of limited symptomatic metastases or regional lymph nodes, especially when the tumour is refractory to ^{131}I . Radioiodine therapy is applied after total thyroidectomy to destroy all remnant cells and malignant thyroid tissue or recurrence of the disease. External beam radiotherapy and chemotherapy are mostly used in patients whose cancer is unresectable, metastatic, or whose condition requires palliative therapy due to advanced disease. Chemotherapy generally does not give satisfactory results. Targeted therapy is a newer treatment modality that gives excellent results and is increasingly used in case of extended disease, recurrence or metastasis that is refractory to ^{131}I . The first line of systemic targeted therapy are tyrosine kinase inhibitors, the use of which is of particular importance in the treatment of thyroid cancers refractory to ^{131}I .

Keywords: papillary cancer, follicular cancer, total thyroidectomy, radioiodine therapy, targeted therapy

8. LITERATURA

1. Filetti S, Durante C, Hartl D, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, Papotti MG, Berruti A. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2019 Dec 1;30(12):1856-83.
2. Lézard L. Ipsen: European Commission Approves Cabometyx® as a Second-Line Treatment for People Living With Radioactive Iodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer.
3. Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M. *Patologija*. 5. prerađeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Udžbenici Sveučilišta u Zagrebu, Medicinska naklada – Zagreb; 2018.
4. Cancer.gov [Internet]. Bethesda, MD: PDQ® Adult Treatment Editorial Board. PDQ Thyroid Cancer Treatment (Adult). National Cancer Institute. [ažurirano 18.2.2022.; citirano 19.6.2022.] Dostupno na: <https://www.cancer.gov/types/thyroid/hp/thyroid-treatment-pdq>. [PMID: 26389164]
5. Schlumberger M, Leboulleux S. Current practice in patients with differentiated thyroid cancer. *Nature Reviews Endocrinology*. 2021 Mar;17(3):176-88.
6. Fariduddin MM, Syed W. Hurthle Cell Thyroid Carcinoma. InStatPearls [Internet] 2022 Feb 17. StatPearls Publishing.
7. Tumino D, Frasca F, Newbold K. Updates on the management of advanced, metastatic, and radioiodine refractory differentiated thyroid cancer. *Frontiers in Endocrinology*. 2017 Nov 20;8:312.
8. Schmidbauer B, Menhart K, Hellwig D, Grosse J. Differentiated thyroid cancer—treatment: state of the art. *International journal of molecular sciences*. 2017 Jun 17;18(6):1292.

9. Mayson SE, Chan CM, Haugen BR. Tailoring the approach to radioactive iodine treatment in thyroid cancer. *Endocrine-Related Cancer*. 2021 Oct 1;28(10):T125-40.
10. Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G, Baloch ZW, Basolo F, Thompson LD, Barletta JA, Wenig BM, Al Ghuzlan A, Kakudo K, Giordano TJ. Nomenclature revision for encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a paradigm shift to reduce overtreatment of indolent tumors. *JAMA oncology*. 2016 Aug 1;2(8):1023-9.
11. Ahmadi S, Stang M, Sosa JA. Hürthle cell carcinoma: current perspectives. *OncoTargets and therapy*. 2016;9:6873.
12. Matrone A, Campopiano MC, Nervo A, Sapuppo G, Tavarelli M, De Leo S. Differentiated thyroid cancer, from active surveillance to advanced therapy: toward a personalized medicine. *Frontiers in endocrinology*. 2020 Jan 8;10:884.
13. Fugazzola L, Elisei R, Fuhrer D, Jarzab B, Leboulleux S, Newbold K, Smit J. 2019 European Thyroid Association guidelines for the treatment and follow-up of advanced radioiodine-refractory thyroid cancer. *European thyroid journal*. 2019 Oct 1;8(5):227-45.
14. Nickel B, Tan T, Cvejic E, Baade P, McLeod DS, Pandeya N, Youl P, McCaffery K, Jordan S. Health-related quality of life after diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer and association with type of surgical treatment. *JAMA otolaryngology–head & neck surgery*. 2019 Mar 1;145(3):231-8.
15. Cancer.gov [Internet]. Bethesda, MD: PDQ® Adult Treatment Editorial Board. PDQ Thyroid Cancer Treatment (Adult). National Cancer Institute. [ažurirano: 30.3.2022.; citirano: 19.6.2022.] Dostupno na: <https://www.cancer.gov/types/thyroid/patient/thyroid-treatment-pdq>. [PMID: 26389296]

16. Park JH, Yoon JH. Lobectomy in patients with differentiated thyroid cancer: indications and follow-up. *Endocrine-related cancer*. 2019 Jul 1;26(7):R381-93.
17. Giroto N, Bogović Crnčić T. *Nuklearna medicina za studente preddiplomskih studija*. 1. izd. Rijeka: Medicinski fakultet i Fakultet zdravstvenih studija Sveučilišta u Rijeci; 2022.
18. Pacini F, Fuhrer D, Elisei R, Handkiewicz-Junak D, Leboulleux S, Luster M, Schlumberger M, Smit JW. 2022 ETA Consensus Statement: What are the indications for post-surgical radioiodine therapy in differentiated thyroid cancer?. *European Thyroid Journal*. 2022 Jan 1;11(1).
19. Prpić M, Franceschi M, Romić M, Jukić T, Kusić Z. Thyroglobulin as a tumor marker in differentiated thyroid cancer—clinical considerations. *Acta Clinica Croatica*. 2018 Sep 1;57(3.):518-26.
20. James DL, Ryan EJ, Davey MG, Quinn AJ, Heath DP, Garry SJ, Boland MR, Young O, Lowery AJ, Kerin MJ. Radioiodine remnant ablation for differentiated thyroid cancer: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. 2021 Jun 1;147(6):544-52.
21. Haugen Bryan R, Alexander Erik K, Bible Keith C, Doherty Gerard M, Mandel Susan J, Nikiforov Yuri E, Randolph Gregory W, Sawka Anna M, Schuff Kathryn G, Sherman Steven I, Ann S. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2016 Jan 12.

22. Eszlinger M, Stewardson P, McIntyre JB, Box A, Khalil M, Hyrcza M, Koro K, Ruether D, Wu J, Paschke R. Systematic population-based identification of NTRK and RET fusion-positive thyroid cancers. *European Thyroid Journal*. 2022 Feb 1;11(1).
23. Paul MK, Mukhopadhyay AK. Tyrosine kinase—role and significance in cancer. *International journal of medical sciences*. 2004;1(2):101.
24. Mologni L. Development of RET kinase inhibitors for targeted cancer therapy. *Current medicinal chemistry*. 2011 Jan 1;18(2):162-75.
25. Asai N, Jijiwa M, Enomoto A, Kawai K, Maeda K, Ichihara M, Murakumo Y, Takahashi M. RET receptor signaling: dysfunction in thyroid cancer and Hirschsprung's disease. *Pathology international*. 2006 Apr;56(4):164-72.
26. Somwar R, Hofmann NE, Smith B, Odintsov I, Vojnic M, Linkov I, Tam A, Khodos I, Mattar MS, de Stanchina E, Flynn D. NTRK kinase domain mutations in cancer variably impact sensitivity to type I and type II inhibitors. *Communications biology*. 2020 Dec 16;3(1):1-3.
27. Cocco E, Scaltriti M, Drilon A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nature reviews Clinical oncology*. 2018 Dec;15(12):731-47.
28. Nervo A, Ragni A, Retta F, Gallo M, Piovesan A, Liberini V, Gatti M, Ricardi U, Deandreis D, Arvat E. Bone metastases from differentiated thyroid carcinoma: current knowledge and open issues. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2021 Mar;44(3):403-19.
29. Kato S, Demura S, Shinmura K, Yokogawa N, Shimizu T, Tsuchiya H. Current management of bone metastases from differentiated thyroid cancer. *Cancers*. 2021 Sep 2;13(17):4429.

9. ŽIVOTOPIS

Matilda Novosel rođena je 22. 10. 1997. u Zagrebu. Živi u Karlovcu. Osnovnu školu Dubovac upisuje 2004. godine. Potom upisuje opći smjer u Gimnaziji Karlovac 2012. godine te obje škole završava s odličnim uspjehom. Po završetku srednje škole, 2016. godine, upisuje Integrirani preddiplomski i diplomski studij Medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci. Na fakultetu dvije godine obnaša funkciju demonstratora na Zavodu za histologiju i embriologiju, dok na šestoj godini odrađuje demonstrature u Kabinetu vještina Katedre za anesteziologiju, reanimatologiju, hitnu i intenzivnu medicinu. Fakultet završava 2022. godine.