

UDK 616.441-006.6-08

ISSN 035-2899, 39(2014) br.4 p.176-183

## ZNAČAJ ODREĐIVANJA STIMULISANOG TIREOGLOBULINA U LEČENJU PACIJENTA SA DIFERENTOVANIM TIREOIDNIM KARCINOMOM

### THE ROLE OF STIMULATED TIREOGLOBULIN IN THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMA

*Marina Vlajković (1), Milena Rajić (1), Slobodan Ilić (1), Miloš Stević (1), Mila Zečević (1), Aleksandar Karanikolić (2), Radan Džodić (3), Milovan Matović (4), Vera Artiko (5)*

(1) CENTAR ZA NUKLEARNU MEDICINU, KLINIČKI CENTAR NIŠ, (2) KLINIKA ZA OPŠTU HIRURGIJU, KLINIČKI CENTAR NIŠ, (3) INSTITUT ZA ONKOLOGIJU I RADIOLOGIJU SRBIJE, KC SRBIJE, (4) CENTAR ZA NUKLEARNU MEDICINU, KLINIČKI CENTAR KRAGUJEVAC, (5) CENTAR ZA NUKLEARNU MEDICINE, KC SRBIJE

**Sažetak:** Cilj: Cilj ove studije je bio da ispita značaj stimulisanog tireoglobulina (sTg) kod pacijenata sa diferentovanim karcinomom štitaste žlezde nakon tireoidektomije u različitim fazama praćenja tokom i nakon inicijalnog lečenja, korelirajući nalaz sTg sa kliničkim nalazom, 131I-NaI dijagnostičkim (DxWBS) i postterapijskim skenom (TxWBS) celog tela. Ispitanici i metode: Retrospektivnom analizom je obuhvaćeno 164 DxWBS urađenih kod 93 pacijenta, od kojih je kod 40 urađen samo posthirurški sken, dok su kod ostalih urađeni i kontrolni skenovi. Nalaz je smatran pozitivnim ukoliko je u regionu vrata ili na drugom mestu bila vizualizovana fokalna akumulacija radiojoda, i negativnim, ukoliko je bila prisutna samo fiziološka akumulacija. Vrednosti sTg su smatrane pozitivnim ukoliko su bile iznad 2ng/ml. Rezultati: Negativna vrednost sTg je detektovana u 56 slučajeva negativnih DxWBS, dok je pozitivna vrednost sTg bila u skladu sa pozitivnim nalazom DxWBS u 78 slučajeva. Saglasni nalazi dva testa su bili prisutni u 82% slučajeva. Nesaglasni nalazi su detektovani u 30 slučajeva (18%), od kojih su kod 20 (12%) dobijeni pozitivni nalazi DxWBS i negativan nalaz sTg, a kod 10 (6%) slučajeva negativni nalazi DxWBS i pozitivne vrednosti sTg. Kod svih 30 pacijenata je urađena radiojodna ablacija/terapija. Nalaz na postterapijskom skenu je bio u skladu sa nalazom DxWBS kod 20 ispitanika sa pozitivnim DxWBS i negativnim sTg, i kod 3 ispitanika sa negativnim DxWBS i pozitivnim sTg. Međutim, kod 7 od 10 ispitanika sa negativnim DxWBS i pozitivnim sTg, nalaz TxWBS je ostao negativan. Zaključak: Rezultati ovoga rada su pokazali da nizak nivo sTg ne može pojedinačno biti pouzdan dijagnostički marker za praćenje toka bolesti kod nekih pacijenata sa diferentovanim tireoidnim karcinomom. Rezultati pokazuju da sken celog tela radiojodom uz vrednosti sTg ima izuzetno veliki značaj u dijagnostičkom algoritmu kod pacijenata sa DTC tokom različitih faza lečenja.

**Ključne reči:** scintigrafija celog tela, tireoglobulin, diferentovani tireoidni karcinom.

**Summary:** Aim: The aim of this study was to evaluate the value of stimulated tireoglobulin (sTg) in patients with differentiated thyroid carcinoma (DTC) after the surgery and during the follow up period comparing the findings with the diagnostic 131I-whole body scan (DxWBS), posttherapy 131I- scan (TxWBS) and clinical findings. Patients and methods: A retrospective review comprised 164 DxWBS of 93 patients of whom 40 patients had only postsurgical scan while in others control DxWBSs were included as well. Scan results were considered positive if any focal uptake in the neck or elsewhere was visible and negative if the physiological radioiodine accumulation persisted. Stimulated Tg is considered positive if higher than 2ng/ml. Results: Negative value of sTg was detected in 56 cases with negative DxWBS scan results and positive sTg was concordant with higher values of sTg in 78 cases. Overall concordant findings were detected in 82% of cases. Discordant findings were detected in 30 cases (18%) of which in 20 (12%) DxWBS scan was positive, while in 10 (6%) cases DxWBS scan was negative and sTg positive. All the patients with discordant findings received radioiodine ablation/therapy. Posttherapy whole body scan was concordant with the results of DxWBS in 20 patients with positive DxWBS and negative sTg and in 3 patients with negative DxWBS and positive sTg. However, negative TxWBS scan result was found in 7 of 10 patients with negative DxWBS and positive sTg. Conclusion: Our results showed that stimulated Tg cannot safely be used as a single marker for assessment of residual and recurrent disease in some patients with DTC. The results suggest that both DxWBS and sTg are of immense importance in a diagnostic algorithm in patients with DTC during different treatment phases.

**Key words:** whole body scan, thyreoglobulin, differentiated thyroid carcinoma

**Adresa autora:** Marina Vlajković, Centar za nuklearnu medicinu, Klinički Centar Niš, Bul. dr Zorana Đinđića 48; 18 000 Niš, Srbija;

Rad primljen: 31. 7. 2014. Rad prihvaćen: 1. 8. 2014. Elektronska verzija objavljena: 17. 11. 2014.

[www.tmg.org.rs](http://www.tmg.org.rs)

### UVOD

Diferentovani tireoidni karcinom (DTK) je bolest sa relativno dobrom prognozom kod većine obolelih. Smatra se da je ishod lečenja povoljan ukoliko je kod pacijenata urađena totalna ili skoro totalna tireoidektomija sa radiojodnom ablacijom. U prilog povoljnom ishodu, takođe, ide odsustvo kliničkih znakova za prisustvo maligne bolesti, kao i odsustvo limfnih nodusa na vratu na ultrazvučnom pregledu. Odsustvo fokusa patološke akumulacije, osim u projekciji tireoidnog pupoljka na radiojodnom skenu, negativne vrednosti tireoglobulina (Tg) tokom supresije i stimulacije tireotropnog hormona (TSH), kao i odsustvo anti-tireoglobulinskih antiteta (TgAb) u serumu, smatraju se pouzdanim pokazateljima remisije bolesti.

Praćenje pacijenata sa DTK nakon inicijalnog lečenja je vremenski neograničen period regularnih kliničkih i dijagnostičkih pregleda, i predstavlja osnovu kontrole bolesti. Osnovne dijagnostičke metode koje se koriste u praćenju bolesnika nakon inicijalnog lečenja su: određivanje serumskog Tg, ultrazvučni pregled vrata, kao i scintigrafija celog tela sa niskim dijagnostičkim dozama  $^{131}\text{I-NaI}$  (DxWBS). Primena savremenih dijagnostičkih procedura i optimalan terapijski pristup u sveobuhvatnom sagledavanju bolesnika sa DTK umnogome su doprineli niskoj učestalosti pojave rekurentne bolesti [3].

Prisustvo rekurentne bolesti na vratu ili udaljenih metastaza kod pacijenata sa tireoidnim karcinomom ima najveći prognostički značaj na ishod i preživljavanje. Kod pacijenata bez lokoregionalne proširenosti ili udaljenih metastaza, te stoga sa manjom tumorskom masom, nakon sprovedenog tretmana se očekuje potpuno izlečenje, dok je kod pacijenata sa prisustvom ekstenzivne bolesti, čak i nakon sprovođenja agresivnog tretmana, prognoza veoma loša, a preživljavanje nisko [1, 2]. Zato je razumljiva potreba primene visoko senzitivne i specifične metodologije koja omogućava ranu detekciju perzistentne ili rekurentne bolesti, pa je cilj ove studije bio da ispita značaj stimulisano tireoglobulina (sTg) kod pacijenata sa diferentovanim karcinomom štitaste žlezde nakon tireoidektomije u različitim fazama praćenja tokom i nakon inicijalnog lečenja, korelirajući nalaz sTg sa kliničkim nalazom,  $^{131}\text{I-NaI}$  dijagnostičkim i postterapijskim skenom (TxWBS) celog tela.

### MATERIJAL I METODE

Retrospektivnom analizom je obuhvaćeno 93 pacijenta sa DTK, koji su upućeni, nakon

hirurške intervencije ili tokom praćenja bolesti, Centru za nuklearnu medicinu Kliničkog centra u Nišu, u periodu od 2007. do 2011. godine. Kod svih pacijenata je prethodno urađena totalna tireoidektomija sa disekcijom centralnih limfnih nodusa vrata, a kod nekih je rađena i disekcija limfnih nodusa u lateralnom kompartmanu vrata nakon pozitivnog nalaza metastaza u sentinel limfnom nodusu.

Kod svih ispitanika je uređen DxWBS i određen serumski sTg nakon postizanja endogene tireostimulacije. Ukupno je analizirano 164 skena celog tela i vrednosti sTg, i to: kod 40 pacijenata jedan posthirurški sken, 4-6 nedelja nakon operacije, dok su kod 36 analizirana 2, kod 16 pacijenata 3 i kod 1 pacijenta 4 skena celog tela tokom praćenja bolesti. Praćenje toka bolesti je obuhvatalo period od 6 meseci do 12 godina nakon operacije.

Nakon sagledavanja svih nalaza i u skladu sa indikacijama za lečenje, pacijenti su upućivani na radiojodnu ablaciju ili terapiju u Centar za nuklearnu medicinu, Klinički centar Kragujevac ili u Zdravstveni centar Čuprija. Postterapijski sken celog tela je rađen u Centru za nuklearnu medicinu KC Niš 1-3 dana nakon otpusta kod svih ispitanika.

### ISPITANICI

Od ukupno 93 ispitanika (prosečna starost  $51,5 \pm 11,4$  god, rang 17-82 god), 76 su bile ženskog pola, starosti  $50,7 \pm 11,5$  god. (rang 17-82 god), i 17 muškaraca, starosti  $55,7 \pm 10,5$  god (rang 30-70 godina). Dvadeset tri ispitanika, 21 žena i 2 muškarca, je bilo ispod 45 godina starosti.

### PLAN ISTRAŽIVANJA I PRIPREMA PACIJENATA

Priprema pacijenata za izvođenje DxWBS je bila strogo standardizovana, a pacijentima je davano i pisano uputstvo o načinu pripreme. Tireosupstitucionna terapija je bila obustavljena 4-6 nedelja da bi se pacijenti uveli u endogeni hipotireoidizam. Dve poslednje nedelje pacijentima je preporučivana niskojodna dijeta, odnosno uzimanje namirnica sa niskim sadržajem joda (izostavljanje posoljene hrane, brze hrane, crveno obojenih napitaka, lekova itd). Uputstvo o izboru namirnica koje pacijenti smeju i ne smeju da uzimaju, kao i količina hrane i pića, pacijentima je dato u pisanoj formi.

Dva dana pre zakazanog termina snimanja, pacijentima je u jutarnjim satima uzimana krv za određivanje TSH, sTg i TgAb. Zatim je pacijentima aplikovana kapsula dijagnostičke doze  $^{131}\text{I-NaI}$  (111MBq, 185MBq ili 370MBq) čija je aktivnost bila prilagođena vrsti dijagnostičkog skena koji se

izvodio kod pacijenata. Vrednosti TSH pre aplikovanja radiojoda su bile iznad 30 mU/L. Analizirani su samo pacijenti sa negativnim nalazom TgAb.

### **Scintigrafija celog tela sa 131I-NaI**

Snimanja su rađena na dvoglavoj gama kameri „Siemens”. Rađen je anteriorni i posteriorni sken celog tela uz korišćenje visokoenergetskih paralelnih kolimatora, dok je za sken vrata u pojedinim slučajevima korišćen i pinhole kolimator. Ciljani scintigrami su rađeni u regijama sa suspektnim fokalnim lezijama, i to sakupljanjem 10-minutnih scintigrama. Interpretacija scintigrama je bila kvalitativna. Odsustvo akumulacije u regionu tireoidne lože i vrata, kao i u drugim regijama – „prazan sken” – smatran je negativnim nalazom. Pojačano nakupljanje u tireoidnoj loži, kao i prisustvo fokusa pojačane akumulacije van regija fiziološke akumulacije radiojoda, smatran je pozitivnim nalazom. U interpretaciji nalaza su učestvovala dva iskusna lekara, specijalista nuklearne medicine.

Određivanje tireotropina (DELFA TSH Ultra assay, LKB-Wallac, Turku, Finland) je rađeno DELFIA metodom (*Dissociation Enhanced Lanthanide Fluoro Immuno Assay*), korišćenjem europijuma sa dugim vremenom fluorescencije za obeležavanje. Za određivanje koncentracije TSH su se koristila dva monoklonska antitela, od kojih je jedno vezano u reaktivnom rastvoru, usmereno ka antigenom mestu specifične p-subjedinice TSH, a drugo obeleženo europijumom, te prepoznaje antigeno mesto obe subjedinice TSH. U reakciji sa uzorkom, nakon dodavanja pojačavajućeg rastvora, dolazi do disocijacije europijuma sa antitela vezanog za TSH i njegove transformacije u helat sa dugim vremenom fluorescencije koji je meren u fluorometru LKB-Wallac, Turku, Finland. Funkcionalna senzitivnost ultrasenzitivnog TSH je 0.007 $\mu$ U/mL.

Određivanje tireoglobulina (THYRO, CIS biointernational, YVETTE CEDEX/France) je rađeno imunoradiometrijskom metodom (IRMA). Radioaktivnost je merena na gama brojaču LKB GAMMA Wallac. Kit sadrži 4 monoklonska anti-tireoglobulinska antitela fiksirana za zid epruvete. Peto antitireoglobulinsko antitelo, obeleženo 125I se koristilo kao traser; ovo antitelo prepoznaje različite epitope od onih koje prepoznaju vezana antitela. Veoma je važno naglasiti da ovaj kit sadrži obeleženo antitelo koje je usmereno na specifične epitope i ne vezuje se za različita autoantitela prisutna u mnogim tireoidnim bolestima, tako da je

određivanje koncentracije tireoglobulina pouzdano i u prisustvu većine autoantitela.

Analitički detekcioni limit testa je 0,2ng/ml, a funkcionalna senzitivnost testa 0,7ng/ml. Pozitivnom su smatrane vrednosti Tg preko 2ng/ml.

Određivanje antitireoglobulinskih antitela (TGAB ONE STEP, CIS biointernational, YVETTE CEDEX/France) je rađeno kompetitivnim radioimunoesejem (RIA). Metoda se bazira na kompeticiji monoklonskog antitireoglobulinskog antitela solidne faze sa TgAb uzorka za specifična mesta trasera-125I, obeleženi tireoglobulin. Radioaktivnost je merena na gama brojaču LKB GAMMA Wallac. Negativnim su smatrane vrednosti ispod 30 IU/ml.

Radiojodna ablacija/terapija rađena je pod istim uslovima kao i dijagnostički sken, u submaksimalnoj endogenoj tireostimulaciji i nakon najmanje dvonedeljne dijeta siromašne jodom, nedelju do dve nakon dijagnostičkog skena. Aplikovana aktivnost je bila 3,7GBq i 5,5GBq, ili 7,4 GBq, u zavisnosti od indikacija za svakog pojedinačnog pacijenta.

### **STATISTIČKA ANALIZA**

Statistička obrada podataka je rađena u programu SPSS for Windows 12. Korišćena je deskriptivna statistika.

### **REZULTATI**

U tabeli 1 je prikazana učestalost tipova DTK i stadijum bolesti. Najzastupljeniji je bio papilarni karcinom, dok je učešće ostalih tipova tumora štitaste žlezde bilo znatno niže. Kod 2 ispitanika su bile prisutne agresivnije forme papilarnog karcinoma, i to kod jednog, difuzno sklerozirajuća forma, a kod drugog, visoko ćelijska forma tumora. Najveći broj, 38 ispitanika, bilo je u I stadijumu bolesti, 20 u II i 31 u III stadijumu bolesti. Među ispitanicima je bilo troje u stadijumu IVA, i to zbog zahvaćenosti limfnih nodusa u lateralnom kompartmanu vrata ili medijastinalnih limfnih nodusa, odnosno zbog prisustva metastaze na plućima. Jedan ispitanik je bio u stadijumu bolesti 4C.

U tabeli 2 je prikazana komparacija nalaza 131I-NaI-DxWBS i nalaza sTg. Negativan sTg je u 56 slučajeva korelirao sa negativnim nalazom 131I-DxWBS i kliničkim statusom, dok je pozitivan nalaz skena korelirao sa povišenim vrednostima sTg u 78 slučajeva. Ukupno, saglasni nalazi su detektovani kod 134 nalaza (82%).

Tabela 1. Tip diferentovanog tireoidnog karcinoma i klinički stadijum bolesti.  
The types of differentiated thyroid carcinomas and clinical stadium of the disease.

Tip DTK. The type of DTC.	Stadijum bolesti. Clinical stadium.					Ukupno. Total
	I	II	III	IVA	IVC	
Papilarni karcinom. Papillary thyroid carcinoma	25	16	24	1	1	67 (72%)
Papilarni karcinom – folikularni oblik. Papillary thyroid carcinoma-follicular variant	9	1	3	-	-	13 (14%)
Folikularni karcinom. Follicular thyroid carcinoma	2	2	1	1	-	6 (6,5%)
Hurtle ćelijski karcinom. Hurthle cell carcinoma	2	1	2	-	-	5 (5,4%)
Drugi. Other	-	-	1	1	-	2 (2,2%)
Ukupno. Total	38	20	31	3	1	93

Tabela 2. Komparacija nalaza 131I-DxWBS i stimulisano Tg kod pacijenata sa DTK.  
Comparison of 131I-DxWBS scan results and sTg values in patients with DTC.

131I-DxWBS nalaz. 131I-DxWBS scan result	Stimulisani Tg. Stimulated Tg		Ukupno. Total
	Negativan. Negative	Pozitivan. Positive	
Negativan. Negative	56	10	66
Pozitivan. Positive	20	78	98
Ukupno. Total	76	88	164

Nesaglasni nalazi dve metode su detektovani kod 30 (12%) bolesnika sa DTK, i to pozitivan nalaz 131I-DxWBS i negativan sTg (WBS+Tg-) kod 20 (12%), i negativan nalaz DxWBS, a pozitivan sTg (WBS-Tg+) u 10 (8%) slučajeva.

Na slici 1A je prikazan nalaz dijagnostičkog skena kod pacijenta sa papilarnim karcinomom iz grupe WBS+Tg-, gde je na prednjoj strani vrata, u regionu tireoidne lože i gornjeg medijastinuma prikazan fokus patološkog nakupljanja radiojoda, dok su vrednosti stimulisano Tg iznosile 1,7ng/ml. Na slici 2A je prikazan kontrolni nalaz kod ispitanika sa DTK, papilarnim karcinomom III stadijuma (T1N1aM0), kod koga je DxWBS nalaz bio negativan, a vrednosti stimulisano Tg iznosile su 74ng/ml, pri vrednosti TSH od 77  $\mu$ U/ml.

Od 30 pacijenata sa nesaglasnim nalazima 131I-DxWBS i stimulisano Tg, 14 je bilo posthirurških, a 16 kontrolnih skenova u različitim fazama nakon lečenja. Pozitivan nalaz na dijagnostičkom 131I-DxWBS skenu i negativan stimulisani Tg je detektovan kod 12 pacijenata nakon operacije i kod 8 tokom praćenja bolesti. Negativan nalaz na dijagnostičkom 131I-DxWBS i pozitivna vrednost stimulisano Tg je nađena kod 2 pacijenta posthirurški i kod 8 tokom praćenja bolesti. Kod svih ispitanika ovih grupa sa nesaglasnim nalazima, kod kojih je bio pozitivan ili DxWBS ili sTg, bila je indikovana radiojodna ablacija/terapija. Komparacija nalaza postterapijskog 131I-TxWBS i dijagnostičkog 131I-DxWBS, i nalaza stimulisano Tg su prikazani u tabeli 3.

Tabela 3. Komparacija nalaza 131I-TxWBS i 131I-DxWBS i stimulisano tireoglobulina.  
Comparison of 131I-TxWBS and 131I-DxWBS scan results and sTg values in patients with DTC.

Nalazi dijagnostičkog 131I-DxWBS i stimulisano Tg. Diagnostic 131I-DxWBS and sTg results.	Nalaz postterapijskog 131I-TxWBS. Posttherapy 131I-TxWBS scan result		
	TxWBS+	TxWBS-	Ukupno
DxWBS+Tg-	20	-	20
DxWBS-Tg+	3	7	10
Ukupno. Total	23	7	30

Kod svih 20 ispitanika sa pozitivnim nalazom jednog ili više fokusa patološke akumulacije radiojoda u regionu tireoidnog pupoljka ili na vratu, detektovanih na

dijagnostičkom skenu, a kod kojih je detektovana negativna vrednost stimulisano Tg, kao i kod 3 ispitanika sa negativnim nalazom 131I-DxWBS i povišenim vrednostima stimulisano Tg,

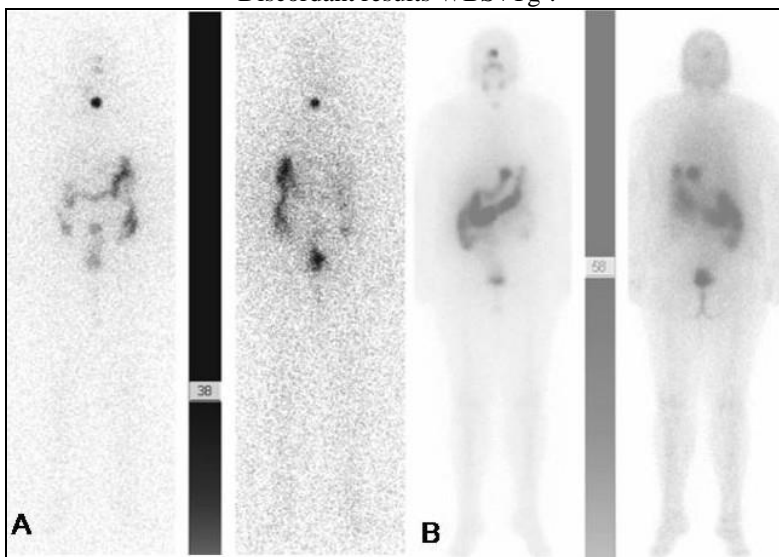
vizualizovan je jedan ili više fokusa patološke akumulacije radiojoda na postterapijskom skenu.

Na slici 1B je prikazan postterapijski 131I-TxWBS sken sa fokusom pojačane akumulacije, identičan nalazu na dijagnostičkom 131I-DxWBS skenu kod pacijenta sa niskom vrednošću sTg (slika 1A). Na slici 2A je prikazan negativan nalaz na dijagnostičkom 131I-DxWBS skenu i nalaz 3 fokusa pojačane akumulacije na postterapijskom 131I-TxWBS skenu (slika 2B) kod pacijenta sa pozitivnim sTg.

Međutim, kod 7/10 pacijenata sa pozitivnim stimulisanim Tg i negativnim nalazom

na dijagnostičkom 131I-DxWBS skenu je dobijen negativan nalaz nakon primenjenog radiojodnog lečenja. Na slici 3A je prikazan TxWBS kod pacijenta sa multicentričnim, invazivnim papilarnim karcinomom (IVA stadijum) nakon inicijalnog lečenja, posle hirurške intervencije uz sTg 12ng/ml i TxWBS 5 god. nakon lečenja uz sTg 38ng/ml (slika 3B). Kod ovih pacijenata su sprovedene ostale dijagnostičke metode (slika 3C), u prvom redu pozitronska emisija tomografija sa 18F-deoksiglukozom (18F-FDG PET/CT sken) i terapijske procedure po protokolu za dediferentovane tireoidne karcinome.

Slika 1. Nesaglasni nalazi 131I -WBS+Tg-.  
Discordant results WBS+Tg-.



A: Pozitivan dijagnostički 131I DxWBS sken sa fokalnom akumulacijom u regionu tireoidne lože kod pacijenta sa papilarnim karcinomom T2N0M0 (II stadijum) i vrednostima stimulisano Tg od 1.8ng/ml. Positive diagnostic 131I DxWBS scan result with focal iodine akumulation in the region of thyroid bed in a patient with papillary thyroid carcinoma T2N0M0 (CS II). B: Fokalna akumulacija u tireoidnoj loži na postterapijskom 131I-TxWBS skenu, identična nalazu DxWBS. Focal iodine akumulation in the region of thyroid bed on 131I-TxWBS posttherapy scan.

#### DISKUSIJA

Dijagnostička scintigrafija celog tela sa radiojodom i određivanje koncentracije serumskog tireoglobulina za praćenje toka bolesti kod pacijenata sa diferentovanim tireoidnim karcinomom je uvedeno u kliničku praksu početkom osamdesetih godina prošlog veka.

Serumski tireoglobulin, kao biološki marker, smatra se najpouzdanijim pokazateljem statusa obolelog od DTK nakon sprovedenog inicijalnog lečenja. Veća dijagnostička pouzdanost je postignuta dobrom funkcionalnom senzitivnošću koja se kreće od 1ng/ml, kada se radi konvencionalnim esejima, i još nižom, kada se radi esejima najnovije generacije. Ovaj marker je

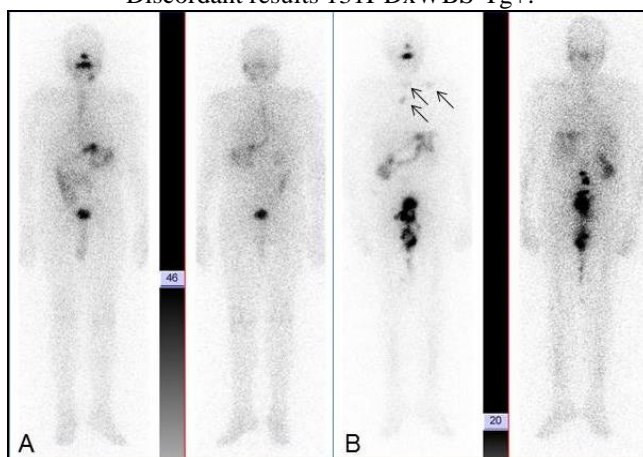
povišen kod više od 95% pacijenata sa udaljenim metastazama tokom terapije levotiroksinom [3]. Senzitivnost za detekciju bolesti se povećava kada se Tg određuje iz seruma nakon obustavljanja tireosupstitucione terapije ili nakon aplikacije rekombinantnog humanog tireotropina (rhTSH) [4].

Sken celog tela radiojodom je značajna dijagnostička procedura koja se primenjuje tokom lečenja i praćenja pacijenata sa diferentovanim tireoidnim karcinomom. Značaj ovog skena nakon operacije je da utvrdi distribuciju i količinu tireoidnog tkiva zaostalog nakon operacije, da odredi količinu radiojoda vezanu u zaostalom tireoidnom tkivu (stepen fiksacije radiojoda može imati uticaj na izbor doza koje se daju za ablaciju) i

da utvrdi eventualno prisustvo metastaza u udaljenim organima (cervikalni limfni nodusi, kosti, pluća, mozak). Slični stavovi su izneti u novijem izdanju preporuka Američke tireoidne asocijacije gde se jasno naglašava da posthirurški, tj. preterapijski sken celog tela radiojodom može biti od značaja u proceni veličine tiroidnog postoperativnog resta, kao i u donošenju odluke o

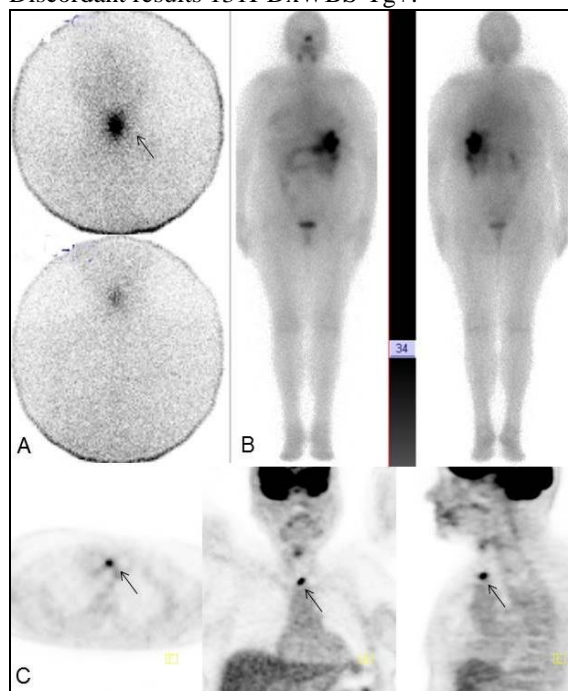
lečenju radiojodom i aplikovanoj dozi radiojoda [6]. Uloga ovog skena je danas predmet debate, tako da, iako se u najvećem broju institucija u kojima se leči DTK radi posthirurški DxWBS radiojodni sken, neki izostavljaju ovaj sken i nakon hirurškog tretmana i aplikuju empirijski određene fiksne ablativne doze radiojoda [5].

Slika 2. Nesaglasni nalazi 131I-DxWBS-Tg+.  
Discordant results 131I-DxWBS-Tg+.



A: Normalan nalaz dijagnostičkog skena 131I-DxWBS. Normal iodine distribution on 131I-DxWBS. B: Multiple metastases in the neck and mediastinum on posttherapy 131I-TxWBS in a patient with papillary thyroid carcinoma T3N1aM0 (III CS) and sTg 30ng/ml. Multiple metastases (black arrows) in the neck and mediastinum on posttherapy 131I-TxWBS in a patient with papillary thyroid carcinoma T3N1aM0 (III CS) and sTg 30ng/ml.

Slika 3. Nesaglasni nalazi 131I -DxWBS-sTg+.  
Discordant results 131I-DxWBS-Tg+.



A: Postterapijski sken 131I-TxWBS nakon inicijalnog lečenja – fokus intenzivne akumulacije u regionu tireoidne lože – *Ca papillare multicentricum invasivum* pT2N1bMx (IV A stadijum) uz sTg 12ng/ml. Focal accumulation in the region of thyroid bed after the initial treatment in a patient with papillary thyroid carcinoma, multicentric and invasive variant T2N1bMx (IV A CS) and sTg 12ng/ml.

B: Postterapijski TxWBS sa 131I (7,4GBq) 5 godina nakon lečenja sa normalnom distribucijom radiojoda, bez fokusa patološke akumulacije uz rastući sTg 38ng/ml. Normal distribution on posttherapy TxWBS after receiving 7.4GBq of iodine 5 years after the initial treatment with rising sTg of 38ng/ml.

C: 18F-FDG PET sken (370MBq) u uslovima maksimalne tireostimulacije (transverzalni, koronalni i sagitalni presek) sa kružnom, patološkom akumulacijom radiofarmaka substernalno-dediferencijacija tumora. 18F-FDG PETscan (370MBq) in maximal thyroid stimulation showing focal pathological accumulation of FDG in the substernal region- dedifferentiation.

Osim posthirurškog, sken celog tela radiojodom je sastavni deo algoritma dugogodišnjeg praćenja pacijenata sa DTK kod kojih je urađena totalna tireoidektomija i radiojodna ablacija. Izvodi se najčešće nakon 6 meseci do godinu dana od radiojodne ablacije, a u kasnijem toku praćenja periodično, u zavisnosti od prognoze bolesti, nalaza ultrazvučnog pregleda, vrednosti suprimiranog Tg. Značaj dijagnostičkog skena celog tela tokom dugogodišnjeg praćenja obolelih od diferentovanog karcinoma štitaste žlezde je da lokalizuje rekurentni kancer i metastaze radi odluke o daljim modalitetima lečenja, kao i da utvrdi da li tumorsko tkivo vezuje radiojod radi potencijalne terapije ovim izotopom. U nekim institucijama se ovaj sken ne preporučuje, već se prisustvo ili odsustvo rekurentne bolesti bazira na nalazu sTg i ultrazvučnom pregledu vrata [7, 8].

U ovom radu je dijagnostički sken celog tela radiojodom urađen kod svih pacijenata nakon tireoidektomije radi donošenja odluke o potrebi lečenja i dozi radiojoda, 6-12 meseci nakon radiojodne ablacije/terapije, kao i u iregularnim terminima kod pacijenata sa patološkim nalazima drugih dijagnostičkih procedura koji su sugerisali prisustvo metastaza ili rekurentne bolesti.

U našoj grupi ispitanika je negativan nalaz sTg u 56 slučajeva korelirao sa negativnim nalazom na 131I-DxWBS, dok je pozitivan nalaz skena korelirao sa povišenim vrednostima sTg u 78 slučajeva. Ukupno, saglasni nalazi su detektovani kod 134 nalaza (82%). Slično našim rezultatima, i druga istraživanja su pokazala visoki stepen korelacije nalaza dijagnostičkog skena celog tela i vrednosti sTg nakon obustavljanja terapije levotiroksinom [10, 11]. Vrednosti sTg u većini slučajeva dobro koreliraju i sa nalazima postterapijskog skena celog tela u praćenju pacijenata sa dobro diferentovanim karcinomom štitaste žlezde [9, 11]. Nedetektabilan Tg uglavnom prati negativan DxWBS i sugerise kompletnu remisiju, dok detektabilan ili povišen nalaz sTg prati prisustvo pojačanog vezivanja radiojoda u lokalnim ili udaljenim metastazama [9-13].

Uprkos visokom procentu saglasnih nalaza dve metode, u našem radu su nesaglasni nalazi detektovani kod 30 ispitanika (12%), i to pozitivan nalaz DxWBS i negativan stimulisani Tg u 20 (12%), i negativan nalaz DxWBS, a pozitivan stimulisani Tg kod 10 (8%) ispitanika. Od 30 pacijenata sa nesaglasnim nalazima 131I-DxWBS i stimulisanog Tg, 14 je bilo posthirurških, a 16 kontrolnih skenova u različitim fazama nakon lečenja. Pozitivan nalaz na dijagnostičkom 131I-DxWBS skenu i negativan stimulisani Tg je

detektovan kod 12 pacijenata nakon operacije, i kod 8 tokom praćenja bolesti. Negativan nalaz na dijagnostičkom 131I-DxWBS i pozitivna vrednost stimulisanog Tg je nađena kod 2 pacijenta posthirurški i kod 8 tokom praćenja bolesti. Kod svih ispitanika ovih grupa sa nesaglasnim nalazima kod kojih je bio pozitivan ili DxWBS ili stimulisani Tg je bila indikovana radiojodna ablacija/terapija. Kod svih 20 ispitanika sa pozitivnim nalazom dijagnostičkog skena, uprkos negativnim vrednostima sTg, bila je indikovana radiojodna ablacija/terapije i kod svih je dobijen pozitivan nalaz na postterapijskom skenu, tj. detektovani fokusi na dijagnostičkom skenu su vezivali radiojod na postterapijskom skenu. Vezivanje radiojoda na postterapijskom skenu je detektovano i kod 3 od 10 pacijenata sa negativnim nalazom dijagnostičkog skena i povišenim stimulisanim tireoglobulinom. Mala veličina fokusa i niska doza radiojoda mogu kod manjeg procenta ispitanika da uslove izostanak detekcije na dijagnostičkom skenu, što je bio slučaj kod 3 od 10 ispitanika sa nesaglasnim nalazom dijagnostičkog skena i sTg. Međutim, kod 7/10 pacijenata sa pozitivnim stimulisanim Tg i negativnim 131I-DxWBS je dobijen negativan nalaz nakon primenjenog radiojodnog lečenja. Dobijeni rezultati su u skladu sa rezultatima drugih studija koje su ispitivale značaj dijagnostičkog skena u lečenju diferentovanih karcinoma štitaste žlezde, a kojima se potencira veliki značaj dijagnostičkog skena kod određenog procenta pacijenata kod kojih nema povišene sekrecije tireoglobulina i kod kojih bi izostavljanjem dijagnostičkog skena bilo uskraćeno lečenje radiojodom [14, 15]. U studiji Parka i saradnika su naglašena ograničenja i nedostaci metodologije praćenja pacijenata sa DTK koja je bazirana samo na sTg, posebno jer su nalazi sTg nedijagnostički u slučaju prisustva TgAb [15-17]. Niske vrednosti Tg kod pacijenata sa rezidualnim tireoidnim kancerom mogu biti posledica male tumorske mase, prisustva agresivnijih tumorskih formi i slabe diferencijacije tumora sa niskim kapacitetom sekrecije Tg, ili je sekretovani Tg u formi koja ne može biti prepoznata rutinskim imunoesejima [18, 19].

Najzad, treba istaći da kod jednog broja obolelih od DTK nakon određenog perioda lečenja dolazi do dediferencijacije tumorskih ćelija i gubitka sposobnosti akumuliranja radiojoda. Iako su povišene vrednosti sTg, gubitak sposobnosti za vezivanje joda onemogućavaju kako studiranje, tako i lečenje ovih pacijenata primenom radiojoda. Dobro diferentovani karcinomi imaju veoma nizak stepen intraćelijske akumulacije FDG-glukoza-6-fosfata, ali se stepen akumulacije povećava sa

povećanjem stepena agresivnosti tumora, a stepen vezivanja FDG u DTK je obrnuto proporcionalan stepenu radiojodne akumulacije. Stoga je kod ovih pacijenata, kod kojih kancerski fokusi ne akumuliraju jod 18F-FDG-PET, sken nezamenjiva alternativa u lečenju, koja osim dijagnostičkog i prognostičkog značaja ima direktan uticaj na izbor terapijskih procedura [20-23].

#### ZAKLJUČAK

Rezultati ovoga rada su pokazali da nizak nivo sTg ne može pojedinačno biti pouzdan dijagnostički marker za praćenje toka bolesti kod nekih pacijenata sa diferentovanim tireoidnim karcinomom. Rezultati ukazuju da sken celog tela radiojodom uz vrednosti sTg ima izuzetno veliki značaj u dijagnostičkom algoritmu kod pacijenata sa DTK tokom različitih faza lečenja .

#### LITERATURA

- Durante C, Haddy N, Baudin E, et al. Long term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2892-9.
- Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1998; 338: 297-306.
- Eustatia-Rutten CFA, Smit JWA, Romijn JA, et al. Diagnostic value of serum thyroglobulin measurements in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma, a structured meta-analysis. *Clin Endocrinol* 2004; 61: 61-74.
- Haugen BR, Pacini F, Reiners C, et al. A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3877-85.
- Cooper DS, Doherty GM, Hangen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised American Thyroid Association Management Guideline for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2009; 19(11): 1167-1214.
- Pacini F, Lippi F, Formica N, et al. Therapeutic doses of iodine-131 reveal undiagnosed metastases in thyroid cancer patients with detectable serum thyroglobulin levels. *J Nucl Med* 1987; 28: 1888-1891.
- Cailleux AF, Baudin E, Travagli JP, Ricard M, Schlumberger M. Is diagnostic iodine-131 scanning useful after total thyroid ablation for differentiated thyroid cancer? *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 175-178.
- Wartofsky L. Management of low-risk well-differentiated thyroid cancer based only on thyroglobulin measurement after recombinant human thyrotropin. *Thyroid* 2002; 12: 583-590.
- Pacini F, Pinchera A, Giani C, Grasso L, Baschieri L. Serum thyroglobulin concentration and 131-I whole body scans in the diagnosis of metastases from differentiated thyroid carcinoma (after thyroidectomy). *Clin Endocrinol* 1980; 13: 107-110.
- Pacini F, Pinchera A, Giani C, et al. Serum thyroglobulin in thyroid carcinoma and other thyroid disorders. *J Endocrinol Invest* 1980; 3: 283-292.
- Charles MA, Dodson Jr LE, Waldeck N, et al. Serum thyroglobulin levels predict total body iodine scan findings in patients with treated well differentiated thyroid carcinoma. *Am J Med* 1980; 69: 401-407.
- Ashcraft MW, Van Herle AJ. The comparative value of serum thyroglobulin measurements and iodine 131 total body scans in the follow-up study of patients with treated differentiated thyroid cancer. *Am J Med* 1981; 71: 806-814.
- Schneider AB, Line BR, Goldman JM, Robbins J. Sequential serum thyroglobulin determination 131-I scan and 131-I uptakes after triiodothyronine withdrawal in patients with thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53:1199-1206.
- Salvatori M, Perotti G, Giovannella L, Dottorini ME. Can an undetectable value of TG and a negative neck ultrasound study be considered reliable methods to assess the completeness of thyroid ablation? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2010) 37:1039-1040.
- Park EK, Chung JK, Lim IH, Park DJ, Lee DS, Lee MC, Cho BY. Recurrent/metastatic thyroid carcinomas false negative for serum thyroglobulin but positive by posttherapy I-131 whole body scans. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2009) 36:172-179.
- Spencer CA. Challenges of serum thyroglobulin (Tg) measurement in the presence of Tg autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3702-3704.
- Rubello D, Casara D, Girelli ME, Piccolo M, Busnardo B. Clinical meaning of circulating antithyroglobulin antibodies in differentiated thyroid cancer: a prospective study. *J Nucl Med* 1992;33:1478-1480.
- Bachelot A, Cailleux AF, Klain M, Baudin E, Ricard M, Bellon N. Relationship between tumor burden and serum thyroglobulin level in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid* 2002; 12: 707-711.
- Brendel AJ, Lambert B, Guyot M, Jeandot R, Dubourg H, Roger P. Low levels of serum thyroglobulin after withdrawal of thyroid suppression therapy in the follow up of differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med* 1990; 16: 35-38.
- Grünwald, F, T Kaelicke, U Feine, et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in thyroid cancer: results of a multicentre study. *Eur J Nucl Med* 1999; 26(12): 1547-1552.
- Wang, W, SM Larson, M Fazzari, et al. Prognostic value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomographic scanning in patients with thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(3): 1107-1113.
- Filetti S, Damante G, Foti D. Thyrotropin stimulates glucose transport in cultured rat thyroid cells. *Endocrinology* 1987; 120: 2576-2581.
- Moog F, Linke R, Manthey N, et al. Influence of thyroid-stimulating hormone levels on uptake of FDG in recurrent and metastatic differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 2000; 41: 1989-1995.

Rezultati rada su prikazani na evropskom kongresu nuklearne medicine – EANM 2011 – Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine, October 15-19, 2011, Birmingham, UK.