



ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

SIMPOZIJ O NODUSIH V ŠČITNICI

ELEKTRONSKI ZBORNIK
ZNANSTVENIH PRISPEVKOV



SIMPOZIJ O NODUSIH V ŠČITNICI

Elektronski zbornik znanstvenih prispevkov

UREDNIKA:

doc. dr. **Barbara Perić**, dr. med., spec. spl. krg.,
doc. dr. **Andraž Perhavec**, dr. med., spec. spl. krg.

RECENZIJ:

prof. dr. **Nikola Bešić**, dr. med., spec. spl. krg.,
prof. dr. **Simona Gaberšček**, dr. med. spec. nukl. med.

ORGANIZACISJKI ODBOR:

doc. dr. **Barbara Perić**, dr. med., spec. spl. krg.,
doc. dr. **Andraž Perhavec**, dr. med., spec. spl. krg.,
prof. **Veronika Kloboves Prevodnik**, dr. med., spec. citopatologije

STROKOVNI ODBOR:

doc. dr. **Barbara Perić**, dr. med., spec. spl. krg.,
doc. dr. **Andraž Perhavec**, dr. med., spec. spl. krg.,
prof. dr. **Veronika Kloboves Prevodnik**, dr. med., spec. citopatologije,
prof. dr. **Katja Zaletel**, dr. med., spec. nukl. med.

ZALOŽNIK

Onkološki inštitut Ljubljana

Lektoriranje: Soglasnik, jezikovna zadruga

Oblikovanje: Barbara Bogataj Kokalj

V Ljubljani, 2025

Kataložni zapis o publikaciji (CIP) pripravili
v Narodni in univerzitetni knjižnici v Ljubljani
COBISS.SI-ID 226444803
ISBN 978-961-7029-97-0 (PDF)

Elektronska publikacija je brezplačno dostopna na spletnih straneh
Onkološkega inštituta
[https://www.onko-i.si/publikacije-in-posnetki-predavanj-s-](https://www.onko-i.si/publikacije-in-posnetki-predavanj-s-strokovnih-dogodkov)
strokovnih-dogodkov



SIMPOZIJ O NODUSIH V ŠČITNICI

ELEKTRONSKI ZBORNIK
ZNANSTVENIH PRISPEVKOV

Urednika
Barbara Perić
Andraž Perhavec

Ljubljana, 2025

KAZALO

Eva Cedilnik Gorup in Veronika Vežjak Od zatrdline na vratu do nodusa ščitnice v ambulantni družinske medicine	6
Gašper Zupan in Jakob Meglič Vloga radiologa pri diagnostiki ščitničnih nodusov – TIRADS	14
Gašper Zupan Radiološke značilnosti lokoregionalnega širjenja in oddaljenega metastaziranja pri raku ščitnice	22
Jan Jamšek Vloga specialista nuklearne medicine pri opredelitvi ščitničnih nodusov	28
Simona Gaberšček Pomen odkrivanja nodusov	44
Katja Zaletel Pomen celostne opredelitve nodusov	51
Veronika Kloboves Prevodnik, Lea Ivanovska, Živa Ledinek, Barbara Perić in Katja Zaletel Zanesljivost citološke diagnostike ščitničnih nodusov in možnosti za izboljšanje diagnostične zanesljivosti	59
Katica Bajuk Studen Pomen spremljanja nodusov v ščitnici	70
Nikola Bešić Pregled kirurškega zdravljenja folikularnih neoplazem	77
Petra Škerl in Srdjan Novaković Molekularna diagnostika pri folikularnih neoplazmah ščitnice	89
Andreja Klevišar Ivančič Histološka opredelitev folikularnih neoplazem ščitnice	103

Lea Ivanovska	
Rezultati kirurškega zdravljenja folikularnih neoplazem na OI LJ	111
Ana Mavko	
Kirurško zdravljenje benignih nodusov ščitnice in zapleti operativnega zdravljenja	125
Tomaž Kocjan	
Pooperativni hipoparatiroidizem	130
Irena Hočevar Boltežar in Nataša Prebil	
Okvara povratnega grlnega živca	139
Barbara Vidergar – Kralj	
Radiojodno zdravljenje bolnikov z diferenciranim rakom ščitnice	150
Cvetka Grašič Kuhar	
Novosti v sistemskeem zdravljenju diferenciranega raka ščitnice	161

Od zatrdline na vratu do nodusa ščitnice v ambulantni družinske medicine



**doc. dr. Eva Cedilnik Gorup,
dr. med., spec., druž. med.**

Katedra za družinsko medicino, Medicinska fakulteta Univerze
v Ljubljani

Zdravstveni dom Vrhnika



**asist. Veronika Vezjak,
dr. med., spec, druž. med.**

Katedra za družinsko medicino, Medicinska fakulteta Univerze
v Ljubljani

Zdravstveni dom Vrhnika

Povzetek

Zatrddline v predelu vratne regije so pogost vzrok obiska v ambulantni družinske medicine. Najpogostejši vzrok je cervikalna limfadenopatija ob virusni ali bakterijski okužbi. Ob subakutnih in kroničnih zatrdlinah bolnika napotimo na nadaljnjo diagnostiko. Nodusi v ščitnici se pojavljajo pri približno 60 % populacije, od tega jih je približno 5 % malignih. Palpacija nodusov, manjših od 1 cm, je nezanesljiva.

Ključne besede: zatrdlina v predelu vratu, hipotiroza, hipertiroza

Uvod

Simptomi in znaki v predelu vratu so v ambulantni zdravniku družinske medicine pogost vzrok obiska. Bolniki pridejo v ambulanto zaradi različnih vzrokov, bodisi zatipajo zatrdlino, jih nanjo opozorijo drugi, ali pa imajo občutek tiščanja oziroma cmoka v grlu. Večkrat se srečamo tudi z bolniki, ki zaradi nespecifičnih simptomov, kot so utrujenost, izpadanje las, splošno slabo počutje, pridobivanje telesne mase ipd., sami posumijo na patologijo v predelu ščitnice. Vse pogostejši pa so tudi obiski zaradi naključno najdenih najdb z ultrazvočno preiskavo na menedžerskih pregledih ali drugih plačljivih preventivnih pregledih.

Nodusi ščitnice so zelo pogosti. Po nekaterih raziskavah naj bi se pojavljali tudi pri več kot 60 % splošne populacije, le majhen delež od tega pa je malignih (1). V zadnjih letih prevalenca raste predvsem zaradi boljših slikovnih metod odkrivanja. Ob palpaciji najdemo noduse v ščitnici pri približno 5 % ljudi v splošni populaciji. Pogostejši so pri starejših in ženskah, pri bolnikih s pomanjkanjem joda, pri tistih z metaboličnim sindromom, arterijsko hipertenzijo, povečano telesno maso in nealkoholno steatotično boleznijo jeter (2).

Velika večina nodusov je asimptomatskih. Najdemo jih naključno ob preiskovanju oziroma obravnavi zaradi različnih simptomov v predelu vratu. Le redko so dovolj veliki, da povzročajo težave – vidno zatrdlino na vratu, občutek cmoka v grlu ali težav pri požiranju, bolečine v predelu vratu, ali simptome, do katerih pride zaradi (redkih) motenj v nivoju ščitničnih hormonov.

Simptomi in znaki ščitničnih nodusov v ambulantni družinske medicine

Zatrdlina na vratu

V ambulantni družinske medicine je obisk zaradi zatrdline na katerikoli vratni regiji obravnava, kar pri bolnikih povzroča veliko stisk in strahu. Z vidika družinskega zdravnika pa v večini primerov zahteva nadaljnjo obravnavo. Najpogostejši vzrok zatrdlin na vratu je cervikalna limfadenopatija. Po indijski raziskavi, kjer so analizirali vse tipno povečane zatrdline na vratu, napotene v bolnišnico, so ugotovili, da je nekaj čez 40 % povezanih z bezgavkami, 46 % s patologijo ščitnice, preostanek pa je izviral iz drugih vratnih struktur (3).

Akutno nastale zatrdline na vratu so najpogostejše reaktivne bezgavke – večinoma je vzrok virusna okužba, lahko pa so vzroki tudi odontogeni, bakterijski ... Če zatrdlina vztraja več kot šest tednov, bolnika napotimo na nadaljnjo slikovno diagnostiko. Če gre za zatrdlino v predelu ščitnice, bolnika povprašamo o simptomih hiper- in hipotiroze, ga napotimo v laboratorij za odvzem ščitničnih hormonov in v primeru odstopanj napotimo k tirologu.

V primeru subakutnih ali kroničnih zatrdlin na vratu je etiologija široka. V odrasli dobi se lahko izrazijo tireoglosalne ciste, ki so bile v raziskavi prisotne pri 7 % neizbrane populacije in so bile klinično neme. V skoraj polovici primerov povzroča tipno zatrdlino na vratu ščitnična patologija. Difuzno povečana ščitnica je lahko posledica avtoimunskega tiroiditisa, pomanjkanja joda, prevelikega odmerjanja litija itn. (4). Obravnava in odločitev o napotitvi sta podobna kot pri akutnih zatrdlinah v vratu.

Za napotitev se prej odločimo v primeru hitrorastočih zatrdlin v ščitnici, še posebej, če je ob tem prisotna tudi limfadenopatija. Večjo možnost za rakavo spremembo v ščitnici imajo bolniki, ki poročajo o disfagiji, nedavno nastali hripavosti ali bolečini v sprednjem delu vratu, in pri katerih je rezistenca v ščitnici trša in nepremakljiva. Z anamnezo in kliničnim

pregledom težko ločimo benigno spremembo v ščitnici od sicer redkih malignih sprememb (5).

Občutek faringealnega globusa

Občutek faringealnega globusa oz. občutek cmoka v grlu je pogostejši pri ženskah, sicer pa se pri zdravih posameznikih pojavlja do 46 % populacije. Globus ima široko etiologijo; v preteklosti so ga pripisovali psihološkim vzrokom, t. i. globus hystericus. Danes vemo, da so psihološki vzroki seveda možni, vendar redkejši, kot so mislili v preteklosti. Najpogostejši vzrok za globus je gastroezofagealna refluksna bolezen, lahko pa je tudi posledica gastroezofagealne bolezni ali laringofaringealnega refluksa, motenj na nivoju ezofagealnega sfinktra, postnazalnega zatekanja, zmanjšane delovanja žlez slinavk ali antiholinergičnih zdravil oz. zdravil, ki imajo tudi antiholinergični učinek in za posledico kserostomijo ter občutek cmoka.

Občutek globusa pa je imela v raziskavah tudi tretjina bolnikov s ščitnično maso, še zlasti, če so spremembe večje od 3 cm in ležijo anteriorno od sapnika (6).

Če in za katere preiskave se bomo pri občutku cmoka v grlu odločili, je odvisno od bolnika in pridruženih simptomov ter znakov. Ob veliki verjetnosti gastroezofagealnega refluksa lahko sprva naredimo terapevtski poskus z inhibitorji protonske črpalke, ter nadaljujemo z diagnostiko, če se težave ne umirijo. Če pa menimo, da bi vzrok občutka cmoka v grlu lahko bile strukture na vratu, je praviloma dobra začetna preiskava ultrazvok vratu.

Simptomi in znaki hipo- in hipertiroze

Nodusi v ščitnici različne narave in etiologije lahko povzročajo simptome in znake tako hipo- kot hipertiroze. Ti simptomi so v ambulantni družinske medicine zelo pogosti, hkrati pa tudi nespecifični. Hipertiroza se lahko kaže z anksioznostjo, nespečnostjo, palpitacijami, hujšanjem, prebavnimi težavami, potenjem ipd., hipotiroza pa z utrujenostjo, letargijo, povečanjem telesne mase, zaprtjem, suho kožo in slabšo toleranco za mraz (7,8).

Če vemo, da se na primer v življenju anksioznost pojavi pri eni tretjini populacije, le pri zelo majhnem deležu pa je vzrok ščitnična bolezen, lahko razumemo, pred kako težavno nalogo se lahko znajde zdravnik, ki v ambulantni obravnava nespecifične simptome in išče ustrezno diagnozo (9). Podobno je s palpitacijami, o katerih naj bi poročalo 16 % pacientov, ki obiščejo zdravnika družinske medicine. Skoraj polovica palpitacij naj bi bilo kardialnega izvora, približno tretjina duševnega izvora, manj kot 10 % pa vse ostalo, med drugim tudi boleznimi ščitnice (10).

Ščitnično obolenje izključujemo tudi pri obravnavi utrujenosti. Ocenjujejo, da je v ambulantni družinske medicine 5–10 % obiskov povezanih z utrujenostjo, prevalenca utrujenosti v populaciji pa je verjetno še precej višja. V veliki večini primerov (77 %) vzroka utrujenosti ne najdemo; v 10 % je vzrok depresija, v manj kot 3 % anemija, v manj kot enem odstotku pa druge somatske bolezni razen raka, kar vključuje tudi bolezni ščitnice (11).

Najdbe ščitničnih nodusov pri obravnavi teh simptomov so zato izjema in večinoma slučajne.

Ob najdbi neustreznega delovanja ščitnice (subkliničnega ali kliničnega hipo- oziroma hipertiroidizma) bolnike napotimo na nadaljnjo obravnavo k tirologu. Hitrost napotitve je odvisna od stopnje laboratorijskih odstopanj in od prisotnosti simptomov in znakov.

Naključna najdba

V ambulantni družinske medicine je vedno pogostejša uporaba obpostelnega ultrazvoka, kar lahko vključuje tudi pregled ščitnice, čeprav ta preiskava trenutno še ni del priporočenih indikacij za obposteljni ultrazvok v ambulantni družinske medicine. Raziskava uporabe obpostelnega ultrazvoka na primarnem nivoju v Južni Koreji je pokazala, da ob porastu uporabe ultrazvoka narašča tudi incidenca ščitničnih nodusov in citološke punkcije sprememb (12,13).

Opažamo tudi, da narašča pogostost laboratorijskih in slikovnih preiskav ščitnice pri različnih samoplačniških preventivnih in t. i. managerskih

pregledih, kjer izvajalci preiskovanje ščitnice predstavijo kot dodano vrednost svojega pregleda. Zdravniki družinske medicine se nato soočamo z obravnavo naključnih slikovnih najdb pri praviloma dotlej asimptomatskih bolnikih. Praviloma naj bi radiolog glede na videz nodusa že podal priporočilo glede nadaljnje obravnave. Sicer pa je ob naključni slikovni najdbi nodusa v ščitnici smiselno opraviti laboratorijski pregled ščitničnih hormonov in v primeru vrednosti izven referenčnih mej bolnika napotiti k tirologu. Kadar je zdravnik družinske medicine glede smiselnosti in hitrosti napotitve v dvomu, je primerna pot e-posvet s specialistom tirologom, ki je v UKC Ljubljana zgledno urejen.

Pri obravnavi zatrdlin na vratu moramo pomisliti tudi na prekomerno diagnosticiranje in zdravljenje (ang. overdiagnosis) nodusov z nizkim tveganjem. To so zatrdline, ki nikoli ne bi povzročile bolezni ali smrti bolnika. Ko bolnika pošljemo po poti obravnave, mu s tem po nepotrebnem povzročimo stisko in stres, poleg tega pa ga izpostavimo pretirani diagnostiki in zdravljenju z morebitnimi zapleti. Tako preventivne preiskave in uporaba obpostelnega ultrazvoka pri bolnikih, ki nimajo tveganja za karcinom ščitnice, niso smiselne. Previdnost in ocena smiselnosti nadaljnje obravnave je potrebna pri obravnavi ščitničnih nodusov, ki so manjši od 1 cm (13,14).

Zaključek

V ambulantni družinske medicine velikokrat pomislimo na ščitnico kot vzrok bolnikovim težavam. Mnogokrat je vključena tudi v sam nabor diagnostičnih preiskav pri obravnavi drugih bolezni, vse od arterijske hipertenzije do demence. Tako vse pogosteje najdemo odklone od normalnih vrednosti, še preden se bolezen klinično manifestira. Na primarnem nivoju predstavlja velik izziv tudi časovno ustrezen odvzem krvi za laboratorijsko določitev vrednosti TSH. Mnogi laboratoriji zahtevajo določitev vrednosti na tešče, hkrati pa je možnost odvzema časovno omejena in ne sledi dnevnemu nihanju izločanja TSH. Bolnika pred napotitvijo v laboratorij povprašamo tudi o prehranskih dopolnilih, posebej o dodatku selena, joda in vitamina B7, ter mu ustrezno svetujemo

glede prenehanja jemanja dopolnila in odvzema krvi. Nodusi v ščitnici so v ambulantni družinske medicine velikokrat slučajna najdba, ki zahteva presojo glede nadaljnje obravnave. Kadar se za to odločimo, je praviloma nadaljnja pot napotitev k tirologu, upoštevajoč klinični status, pridružene (kronične) bolezni in morebitno nosečnost. Nadaljnja pot obravnave je dobro podprta z dobrim sodelovanjem s tirologi, torakalnimi kirurgi in onkologi. Bolnika po specialistični obravnavi redno klinično spremljamo v dogovorjenih intervalih z morebitnim odvzemom krvi za določitev TSH, ter obravnavamo pridružene simptome, ki so posledica bolezni in zdravljenja.



Literatura

1. Durante C, Grani G, Lamartina L, Filetti S, Mandel SJ, Cooper DS. The Diagnosis and Management of Thyroid Nodules: A Review. JAMA. 2018 Mar 6;319(9):914–24. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2673975>
2. Grani G, Sponziello M, Filetti S, Durante C. Thyroid nodules: diagnosis and management. Nature Reviews Endocrinology 2024 20:12. 2024 Aug 16;20(12):715–28. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41574-024-01025-4>
3. Gupta A, Sharma S, Qureshi S, Jadia S. Neck Masses: Clinico-Radio-Pathological Evaluation. Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery. 2021 Dec 1;74(Suppl 3):6054. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9895209/>
4. HAYNES J, ARNOLD KR, AGUIRRE-OSKINS C, CHANDRA S. Evaluation of Neck Masses in Adults. Am Fam Physician. 2015 May 15;91(10):698–706. Available from: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2015/0515/p698.html>
5. Venkatesh N, Ho JT. Investigating thyroid nodules. Aust Prescr. 2021 Dec 1;44(6):200. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8671014/>
6. Järvenpää P, Arkkila P, Aaltonen LM. Globus pharyngeus: a review of etiology, diagnostics, and treatment. Vol. 275, European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. Springer Verlag; 2018. p. 1945–53.

7. Lee SY, Pearce EN. Hyperthyroidism: A Review. JAMA [Internet]. 2023 Oct 17;330(15):1472–83. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2810692>
8. Jansen HI, Boelen A, Heijboer AC, Bruinstroop E, Fliers E. Hypothyroidism: The difficulty in attributing symptoms to their underlying cause. Front Endocrinol (Lausanne). 2023 Feb 6;14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36814580/>
9. Bandelow B, Michaelis S. Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. Dialogues Clin Neuroscience. 2015;17(3):327–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26487813/>
10. Goyal A, Robinson KJ, Katta S, Sanchack KE. Palpitation. Mayo Clinic Medical Manual. 2023 Apr 17;233–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK436016/>
11. Dukes JC, Chakan M, Mills A, Marcaurd M. Approach to Fatigue: Best Practice. Medical Clinics of North America. 2021 Jan 1;105(1):137–48.
12. Ebell M. Point-of-Care Ultrasonography: An Effective Tool When Used Appropriately. Am Fam Physician. 2019 Feb 1;99(3):143–143. Available from: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2019/0201/p143.html>
13. Kitahara CM. The growing global burden of thyroid cancer overdiagnosis. Lancet Diabetes Endocrinol. 2024 Nov 1;12(11):780–2. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S2213858724002699/fulltext>
14. Grani G, Sponziello M, Pecce V, Ramundo V, Durante C. Contemporary Thyroid Nodule Evaluation and Management. J Clin Endocrinol Metab. 2020 Sep;105(9):2869. Available from: <https://pmc-ncbi-nlm-nih-gov.nukweb.nuk.uni-lj.si/articles/PMC7365695/>

Vloga radiologa pri diagnostiki ščitničnih nodusov – TIRADS



asist. dr. Gašper Zupan, dr. med.

Oddelek za radiologijo, Onkološki inštitut Ljubljana

gzupan@onko-i.si



Jakob Meglič, dr. med.

Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta

Izvleček

TI-RADS (Thyroid Imaging Reporting and Data System) klasifikacije predstavljajo pomembno orodje za ultrazvočno oceno ščitničnih nodusov, saj omogočajo standardizirano in med centri primerljivo diagnostiko nodusov. Razvili so jih, da bi olajšali odločanje o potrebi po tankoigelnih aspiracijski biopsiji (TIAB) ter zmanjšali število nepotrebnih biopsij. ACR-TIRADS in EU-TIRADS temeljita na značilnostih nodusov, kot so sestava, ehogenost, oblika, rob in prisotnost kalcinacij. Medtem ko ACR TIRADS uporablja točkovni sistem, ki temelji na petih ključnih značilnostih, EU-TIRADS oceni celoten videz nodusa. Obe klasifikaciji zagotavljata visoko občutljivost in imata primerljivo specifičnost, vendar je zmanjšanje nepotrebnih biopsij večje pri ACR-TIRADS. Poleg tega ACR-TIRADS vključuje jasna navodila za sledenje, če se ne odločimo za TIAB.

Uvod

Incidenca raka ščitnice je ocenjena na okoli 9 na 100.000. Najpogostejši histološki tip je papilarni rak ščitnice, ki predstavlja okoli 80 % vseh primerov raka ščitnice, njegov potek pa je po navadi neagresiven. Med 10 in 20 % rakov ščitnice so folikularni karcinomi. Medularni in anaplastični karcinom sta redka tipa raka ščitnice, ki pa sta po svoji naravi bistveno agresivnejša kot papilarni in folikularni karcinom. Papilarni, folikularni in medularni karcinom ščitnice spadajo v diferencirane rake ščitnice, nediferenciran pa je anaplastični karcinom.

Glavno radiološko orodje za ocenjevanje suspektnih ščitničnih nodusov je ultrazvok (UZ), ki omogoča tudi citološko verifikacijo s tankoigelnimi aspiracijsko biopsijo (TIAB). Ščitnica je praktično v vseh primerih odlično dostopna ultrazvočni preiskavi, prikaz same ščitnice in lože ščitnice pa opravimo z visokofrekvenčnimi sondami, kar omogoča odlično prostorsko resolucijo. Vloga CT- in MR-preiskav pri karakterizaciji ščitničnih nodusov je močno omejena, obratno pa velja za odkrivanje ekstratiroidnega širjenja v predele, ki so slabše dostopni UZ-preiskavi (proti traheji, požiralniku in v traheoezofagealnem žlebu, kjer se nahaja povratni laringealni živec), ter za zasevke v bezgavke, globoke prostore vratu in odkrivanje oddaljenih zasevkov.

Pri odraslih se ščitnični nodusi na UZ-preiskavi pojavijo pri 20–75 % populacije, kar korelira tudi s postmortem raziskavami. Velika večina teh nodusov je benignih, zato je pomembno razlikovanje med malignimi in benignimi nodusi v izogib pretirani dodatni diagnostiki.

Klasifikacije TI-RADS

Klasifikacija TI-RADS (angl. Thyroid Imaging Reporting and Data System) je bila razvita z namenom pridobitve standardizirane, primerljive ter verificirane metode, ki bi bila v pomoč pri opredeljevanju ščitničnih nodusov. Poleg tega se lahko zdravnik na podlagi meril TI-RADS utemeljeno odloči za sledenje ali biopsijo nodusa, s čimer pa TI-RADS pripomore tudi k zmanjšanju števila nepotrebnih TIAB pri objektivno nesuspektnih nodusih. Nenazadnje gre pri tovrstnih klasifikacijah tudi za sistem »check-list«, enega od varnostnih mehanizmov, ki zagotavlja, da katere od pomembnih lastnosti ne bi spregledali. Obstaja več klasifikacij TI-RADS: ACR-TIRADS (angl. American College of Radiology), EU-TIRADS (angl. European Thyroid Association) in korejska ter kitajska klasifikacija (K-TIRADS oziroma C-TIRADS). Poleg različic TI-RADS obstajajo še druga merila za obravnavno ščitničnih nodusov, kot so na primer smernice ATA (angl. American Thyroid Association).

ACR-TIRADS

ACR-TIRADS je najuporabnejši klasifikacijski sistem za ščitnične noduse pri UZ-preiskavi. Kategorije ščitničnih nodusov po sistemu ACR-TIRADS so v velikih študijah dobro korelirale s tveganjem za malignost. Glede na objavljene študije je bilo malignih med 6 in 13 % nodusov, ki so bili citološko verificirani po merilih ACR-TIRADS.

V klasifikaciji se upošteva pet značilnosti ščitničnih nodusov: sestava, ehogenost, oblika, rob in prisotnost ehogenih vključkov. Vsaka posamezna značilnost je ocenjena s točkami, te pa se seštejejo in tako določimo kategorijo TI-RADS.

Noduse glede na sestavo delimo v štiri kategorije: pretežno cističen ali spongiformen (0 točk), mešano cističen/soliden (1 točka) in soliden (2 točki).

Glede na ehogenost so lahko anehogeni (torej cistični, 0 točk), hiper- ali izoehogeni (1 točka), hipoehogeni (2 točki) ali zelo hipoehogeni (3 točke).

Glede na obliko so lahko bolj široki kot visoki (0 točk) ali obratno (3 točke).

Rob nodusa je lahko gladek ali slabo omejen (0 točk), lobuliran ali nepravilen (2 točki) ali pa ima ekstratiroidno ekstenzijo (3 točke).

Znotraj nodusa so lahko prisotni hiperehogeni vključki. Nodus je lahko brez vključkov ali ima velike »comet-tail« artefakte (0 točk), lahko so prisotne makrokalcinacije (1 točka), robne kalcinacije (2 točki) ali točkasta ehogena žarišča, torej majhni »comet-tail« artefakti (3 točke).

Točke za klasifikacijo v posamezno kategorijo in verjetnost za malignost nodusa so predstavljene v tabeli 1.

Tabela 1: Kategorije klasifikacijskega sistema ACR-TIRADS, potrebne točke za klasifikacijo v posamezno kategorijo, verjetnost malignosti in mejne velikosti za priporočeno tankoigelnno aspiracijsko biopsijo (TIAB) ali spremljanje.

Kategorija	Točke	Tveganje za malignost	Meja za TIAB	Meja za spremljanje
TR1	< 2	Benigno (0,3 %)	/	/
TR2	2	Ni suspektno (1,5 %)	/	/
TR3	3	Blago suspektno (4,8 %)	≥ 2,5 cm	≥ 1,5 cm (kontrola čez eno leto, tri leta in pet let)
TR4	4-6	Zmerno suspektno (9,1 %)	≥ 1,5 cm	≥ 1 cm (kontrola čez eno leto, dve leti, tri leta in pet let)
TR5	≥ 7	Zelo suspektno (35 %)	≥ 1 cm	≥ 0,5 cm (kontrola na eno leto pet let)

Nodusi, manjši od 5 mm, ne potrebujejo nadaljnega spremljanja ne glede na kategorijo TI-RADS, ker je verjetnost, da bi vozlič, manjši od 5 mm, postal klinično pomemben, izredno majhna.

Mejna vrednost za TIAB pri blago suspektnih nodusih (TR3) je 2,5 cm. Študije kažejo, da manjši nodusi v kategoriji TR3 ne vplivajo na preživetje.

Definicija rasti pri ACR-TIRADS je enaka kot v smernicah ATA. Za rast se šteje za več kot 20 % večji premer v dveh dimenzijah (in vsaj 2 mm) ali povečanje volumna za več kot 50 %. Vedno je treba primerjavo izvesti z najstarejšo dostopno preiskavo. Če nodus v petih letih ne zraste, sledenje ni več potrebno. Če v primeru rasti nodus ne dosega meril za TIAB, je kontrola priporočena po enem letu, ne glede na kategorijo TI-RADS.

V primeru več nodusov naj se več kot štirih nodusov ne bi klasificiralo. TIAB je priporočen za največ dva suspektna nodusa. Biopsija se izvede na TI-RADS najbolj suspektne nodusu, ki ni nujno največji.

EU-TIRADS

Podobno kot ACR-TIRADS je bil sistem EU-TIRADS razvit z namenom standardizacije UZ-preiskave ščitnice in priporočil glede potrebe po TIAB. Sistem ne vključuje priporočil za kontrolo, če se za TIAB ne odločimo.

Za razliko od ACR-TIRADS pri tem sistemu noduse razvrščamo glede na celostni videz nodusa – torej ni ločenih kategorij in seštevavanja točk, temveč gre za ocenjevanje prisotnosti določenih suspektnih značilnosti nodusov. Merila za posamezne kategorije, tveganje za malignost in priporočila za TIAB so prikazani v tabeli 2.

Tabela 2: Kategorije klasifikacijskega sistema EU-TIRADS, značilnosti nodusa za klasifikacijo v posamezno kategorijo, verjetnost malignosti in mejne velikosti za priporočeno tankoigelnno aspiracijsko biopsijo (TIAB).

Kategorija	Značilnosti nodusa	Tveganje za malignost	Meja za TIAB
EU-TIRADS 1	Brez nodusov	Normalno (0 %)	/
EU-TIRADS 2	Povsem cističen Povsem spongiformen	Benigno ($\cong$ 0 %)	/
EU-TIRADS 3	Ovoiden, gladek, izo-/hiperehogen Brez visokosuspektnih znakov	Nizko (2–4 %)	> 2 cm
EU-TIRADS 4	Ovoiden, gladek, blago hipoehogen Brez visokosuspektnih znakov	Zmerno (6–17 %)	> 1,5 cm
EU-TIRADS 5	Vsaj eden izmed navedenih visokosuspektnih znakov: Nepravilna oblika Nepravilen rob Mikrokalcinacije Soliden, znatno hipoehogen	Visoko (26–87 %)	> 1 cm

V primerjavi z ACR-TIRADS so nodusi pogosteje klasificirani kot bolj suspekti, saj je prisotnost le ene suspektne značilnosti dovolj, da je nodus klasificiran kot visokosuspektan.

Primerjava klasifikacij TI-RADS

Klasifikacije TI-RADS so med seboj primerljive, senzitivnost tako ACR kot EU-TIRADS pa se giblje med okoli 70–90 %; specifičnost obeh je sicer nekoliko nižja, vendar medsebojno primerljiva. Posamezne študije navajajo tudi pomembne razlike med obema klasifikacijama: stopnja nepotrebnih TIAB je bila najnižja pri ACR-TIRADS (17,3 %), medtem kot je pri

EU-TIRADS znašala 25,2 %. Retrospektivna primerjava ACR-TIRADS in smernic ATA je pokazala, da je bil delež benignih nodusov, ki so po klasifikacijah imeli priporočilo za TIAB, najnižji pri ACR-TIRADS (47,1 %), bistveno nižji v primerjavi s smernicami ATA (78,1 %). Ena od študij je poročala, da se je ACR-TIRADS izognil največjemu deležu nepotrebnih biopsij (53,4 %), EU-TIRADS pa je v tem primeru dosegel vrednost 30,7 %.

Zaključek

Klasifikacije TI-RADS omogočajo standardizirano in med centri primerljivo oceno ščitničnih nodusov. Glede na karakteristike nodusov klasifikacije ponujajo priporočila, kdaj se odločiti za TIAB, nekatere pa tudi priporočila za sledenje. ACR-TIRADS in EU-TIRADS imata visoko občutljivost, primerljivo specifičnost, vendar je pri ACR-TIRADS najmanj nepotrebnih biopsij. Poleg tega ACR-TIRADS vsebuje tudi jasna navodila za sledenje, če se za TIAB ne odločimo.



Literatura

1. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, Hoang JK, Berland LL, Teefey SA, et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. Journal of the American College of Radiology 2017;14:587–95. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2017.01.046>.
2. Russ G, Bonnema SJ, Erdogan ME, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. Eur Thyroid J 2017;6:225–37. <https://doi.org/10.1159/000478927>.
3. Hoang JK, Middleton WD, Tessler FN. Update on ACR TI-RADS: Successes, Challenges, and Future Directions, From the AJR Special Series on Radiology Reporting and Data Systems. American Journal of Roentgenology 2021;216:570–8. <https://doi.org/10.2214/ajr.20.24608>.

4. Grani G, Lamartina L, Ascoli V, Bosco D, Biffoni M, Giacomelli L, et al. Reducing the Number of Unnecessary Thyroid Biopsies While Improving Diagnostic Accuracy: Toward the “Right” TIRADS. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2018;104:95–102. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01674>
5. Borges AP, Antunes C, Caseiro-Alves F, Donato P. Analysis of 665 thyroid nodules using both EU-TIRADS and ACR TI-RADS classification systems. *Thyroid Res* 2023;16. <https://doi.org/10.1186/s13044-023-00155-7>.

Radiološke značilnosti lokoregionalnega širjenja in oddaljenega metastaziranja pri raku ščitnice



**asist. dr. Gašper Zupan, dr. med.,
specialist radiologije**

Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek za radiologijo

gzupan@onko-i.si

Izvleček

Ultrazvok (UZ) predstavlja ključno orodje za diagnostiko raka ščitnice, saj omogoča odlično tkivno resolucijo in iskanje patološko povečanih bezgavk na vratu. Ima tudi pomembno vlogo pri diagnostiki lokoregionalnega recidiva. Številni radiološki znaki omogočajo zanesljivo prepoznavo povečanih oz. spremenjenih bezgavk. CT- in MR-preiskave so prav tako pomembne za odkrivanje lokoregionalnih in oddaljenih metastaz, vendar pri karakterizaciji ščitničnih nodusov nimajo odločilne vloge. Oddaljene metastaze, ki se najpogosteje pojavijo v pljučih in kosteh, nimajo specifičnega radiološkega videza. Radiološke metode so ključne za spremljanje bolezni, prepoznavanje potencialnih recidivov ter oceno razširjenosti bolezni v napredovalih fazah.

Uvod

Incidenca raka ščitnice je ocenjena na okoli 9 na 100.000. Najpogostejši histološki tip je papilarni rak ščitnice, ki predstavlja okoli 80 % vseh primerov raka ščitnice. V večini primerov je ta tip raka neagresiven in ima tendenco zasevanja v bezgavke. Med 10 in 20 % rakov ščitnice so folikularni karcinomi, med katere sodi tudi agresivnejši podtip Hurtle-cell karcinoma, in imajo tendenco hematogenega razsoja, folikularni karcinom pa se relativno redko širi limfogeno (v okoli 10 %). Medularni in anaplastični karcinom sta redka tipa raka ščitnice, ki pa sta po svoji naravi bistveno agresivnejša kot papilarni in folikularni karcinom. Papilarni, folikularni in medularni karcinom ščitnice spadajo v diferencirane rake ščitnice, nediferenciran pa je anaplastični karcinom. Pri slednjem pogosto že v začetku bolezni odkrijemo lokoregionalne in oddaljene zasevke, pričakovano preživetje bolnikov pa je kratko (do približno 12 mesecev).

Glavno radiološko orodje za ocenjevanje suspektnih nodusov v ščitnici je ultrazvok (UZ), ki omogoča tudi UZ-vodeno citološko verifikacijo. Ščitnica je praktično v vseh primerih odlično dostopna ultrazvočni preiskavi, prikaz same ščitnice in lože ščitnice pa opravimo z visokofrekvenčnimi sondami, kar omogoča odlično tkivno resolucijo. UZ omogoča tudi

oceno ekstratiroidnega širjenja, ki najpogosteje zajame sprednje mišice infrahoidnega vratu in povratni laringealni živec. Vloga CT- in MR-preiskav pri karakterizaciji ščitničnih nodusov je močno omejena, obratno pa velja za odkrivanje ekstratiroidnega širjenja v predele, ki so slabše dostopni UZ-preiskavi (proti traheji, požiralniku in v traheoezofagealnem žlebu, kjer se nahaja povratni laringealni živec), ter za zasevke v bezgavke, globoke prostore vratu in odkrivanje oddaljenih zasevkov.

Lokoregionalno širjenje v bezgavke na vratu

Med 40 in 60 % pacientov z diferenciranim rakom ščitnice ima ob času diagnoze zasevke v bezgavkah. Najpogostejše mesto zasevanja v bezgavke na vratu predstavljajo bezgavke v regiji VI (centralni kompartment), drugo najpogostejše mesto pa bezgavke v lateralnem kompartmentu (regiji III in IV). Pri napredovali bolezni pogosto vidimo širjenje v zgornji mediastinum in ostale bezgavčne lože, redko, a možno je tudi zasevanje v retrofaringealne bezgavke.

Radiološki znaki patološko spremenjenih bezgavk na vratu so:

- prečni premer preko 10 mm z izjemo jugulodigastričnih bezgavk, kjer je ta meja postavljena na 15 mm;
- okrogla oblika bezgavke;
- izguba maščobnega hilusa;
- atipičen vzorec prekrvavitve na dopplerski UZ-preiskavi (hiperemija korteksa);
- zadebeljen korteks bezgavke (več kot 3 mm) ali jasne asimetrične zadebelitve iz korteksa bezgavke;
- spremenjena morfološka struktura bezgavke (najpogosteje hipoehogena ali heterogena struktura, cistični ali nekrotični vključki);
- jasni znaki ekстранodalnega širjenja.

Pri papilarnem karcinomu lahko na UZ pričakujemo tudi prisotnost kalcinacij in hiperehogeno strukturo bezgavke, slednje verjetno zaradi intranodalnih depozitov tiroglobulina.

Na MR-preiskavi restrikcija difuzije ni povezana z maligno infiltracijo bezgavke. Pomembno je poudariti, da zgoraj navedeni znaki niso nujno specifični za prisotnost zasevkov v bezgavkah, saj se lahko nekateri pojavijo tudi pri vnetnih procesih. V teh primerih pride v poštev UZ-vodena punkcija suspektne bezgavke ali časovno kratko UZ-sledenje, odločitev pa je treba sprejeti v povezavi s klinično sliko. Poudariti je treba, da je »cut-off« velikost patološko povečanih bezgavk določena arbitrarno, zato se lahko ob drugih suspektih karakteristikah bezgavke za citološko punkcijo odločimo že pri prečnih velikostih bezgavke pod 10 mm.

Zasevki v globokih vratnih prostorih

Zasevki raka ščitnice v globokih vratnih prostorih so izredno redki, zasevki v retrofaringealnem prostoru se pojavijo le v okoli 0,5 %. V literaturi so na voljo poročila o posameznih primerih zasevkov raka ščitnice v parafaringealnem prostoru. Kljub temu je pomembno vedeti, da gre za zasevke, ki simptome povzročajo pozno, v nekaterih primerih niso tipični in tudi niso vidni v sklopu endoskopskega pregleda žrela, saj ne gre za spremembe na sluznici, globoki vratni prostori pa so pri odraslih izredno slabo pregledni z UZ. Zasevki so večinoma hipervaskularni in dobro omejeni, papilarni karcinom pa pogosto vsebuje tudi mikrokalcifikacije. Če je z radiološkimi metodami nemogoče opredeliti tip tumorja v globokem vratnem prostoru, pride v poštev tudi CT-vodena punkcija.

Tako lokalno kot regionalno razširjen rak ščitnice lahko povzroči nevarne zaplete, kot sta signifikantna zožitev lumna traheje in disfagija. V napredovali fazi bolezni lahko pride do kompresije in (zelo redko) invazije v vaskularne strukture; pogostejše kot karotidna arterija je prizadeta notranja jugularna vena.

Lokalni recidivi raka ščitnice

Recidiv raka ščitnice po zdravljenju se deli na recidiv lokoregionalno (na vratu in v zgornjem mediastinumu) in na pojav oddaljenih metastaz. Recidiv je lahko biokemični (porast tiroglobulina ali anti-Tg protiteles) ali strukturni (klinični ali radiološki). Glede na lokacijo je lahko lokoregionalni recidiv na vratu bodisi v loži odstranjene ščitnice bodisi v priležnih bezgavčnih kompartmentih. Pri diferenciranih tipih raka ščitnice je recidiv najpogostejši v bezgavkah na vratu. Recidiv v loži odstranjene ščitnice je pogostejši, če je bilo prisotno ekstratiroidno širjenje, če so bile invadirane druge sosednje strukture, pri agresivnejših histoloških podtipih, ob prisotnosti oddaljenih zasevkov ali zasevkov v bezgavkah pred zdravljenjem in, seveda, ob nepopolni resekciji. V primeru iskanja potencialnega recidiva na UZ-preiskavi po zdravljenju za sumljive bezgavke upoštevamo mejo 8 mm v centralnem in 10 mm v lateralnem kompartmentu, seveda pa moramo pri tem iskati še morebitne druge sumljive znake. Če s slikovno diagnostiko zaznamo suspektne bezgavke, je priporočljiva citološka verifikacija.

Oddaljeni zasevki raka ščitnice

Oddaljeni zasevki pri diferenciranem raku ščitnice so relativno redki, v povprečju se pojavijo pri 4–21 % primerov. Najpogostejše oddaljene zasevke najdemo v pljučih in kosteh, redkeje pa v jetrih, možganih, nadledvičnicah in drugih organih. Kostni zasevki so povezani z znatno znižanim pričakovanim preživetjem. Zasevki nimajo specifičnega radiološkega videza: v kosteh so najpogostejše prisotne osteolitične lezije, v možganih pa so zasevki raka ščitnice pogosto hemoragični.

Zaključek

Rak ščitnice se pojavlja relativno redko, pri čemer papilarni karcinom predstavlja večino primerov. Čeprav so povečini manj agresivni, obstajajo tudi nevarnejši, kot sta medularni in anaplastični karcinom. Radiološke

metode, predvsem UZ, imajo ključno vlogo pri diagnostiki ščitničnih nodusov, odkrivanju lokoregionalnega širjenja ter spremljanju bolnikov po zdravljenju. Med izhodiščnim diagnostičnim procesom in na kontrolnih pregledih lahko naletimo na spremenjene bezgavke, pri čemer ni absolutnih diagnostičnih meril, ki bi lahko razlikovala reaktivne in patološko spremenjene bezgavke. V teh primerih nam je v veliko pomoč UZ-vodena citološka punkcija. Vloga CT- in MR-preiskav je predvsem v iskanju lokoregionalnih in oddaljenih zasevkov.



Literatura

1. King AD. Imaging for staging and management of thyroid cancer. *Cancer Imaging*. 2008;8(1):57-69.
2. Hoang JK, Branstetter BF, Gafton AR, Lee WK, Glastonbury CM. Imaging of thyroid carcinoma with CT and MRI: approaches to common scenarios. *Cancer Imaging*. 2013;13(1):128-39.
3. Ahuja AT, Ying M, Ho SY, Antonio G, Lee YP, King AD, et al. Ultrasound of malignant cervical lymph nodes. *Cancer Imaging*. 2008;8(1):48-56.
4. Coca-Pelaz A, Rodrigo JP, Shah JP, Nixon IJ, Hartl DM, Robbins KT, et al. Recurrent Differentiated Thyroid Cancer: The Current Treatment Options. *Cancers (Basel)*. 2023;15(10).
5. Shindo ML, Caruana SM, Kandil E, McCaffrey JC, Orloff LA, Porterfield JR, et al. Management of invasive well-differentiated thyroid cancer: an American Head and Neck Society consensus statement. *AHNS consensus statement*. *Head Neck*. 2014;36(10):1379-90.
6. Kamaya A, Gross M, Akatsu H, Jeffrey RB. Recurrence in the thyroidectomy bed: sonographic findings. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;196(1):66-70.
7. Cavalheiro BG, Shah JP, Randolph GW, Medina JE, Tufano RP, Zafereo M, et al. Management of Recurrent Well-Differentiated Thyroid Carcinoma in the Neck: A Comprehensive Review. *Cancers (Basel)*. 2023;15(3).

Vloga specialista nuklearne medicine pri opredelitvi ščitničnih nodusov



**asist. Jan Jamšek, dr. med.,
FEBNM, specialist nuklearne medicine**

UKC Ljubljana

jan.jamsek@kclj.si

Povzetek

Ščitnični nodusi so pogosta klinična entiteta, saj jih najdemo pri več kot polovici populacije, med njimi pa je približno 5–15 % malignih. Natančna opredelitev ščitničnih nodusov zahteva integracijo morfoloških in funkcijskih značilnosti nodusa, kar presega zmožnosti radioloških ali citoloških tehnik. Nuklearna medicina (NM) ima ključno vlogo pri oceni funkcijskega statusa ščitničnih nodusov, zlasti s pomočjo scintigrafije in hibridnih slikovnih metod, kot sta SPECT/CT in PET/CT. S scintigrafskimi tehnikami lahko natančno določimo funkcijski status nodusa ter ločimo med »scintigrafsko vročimi« – benignimi in »scintigrafsko hladnimi« – potencialno malignimi nodusi. NM-tehnike omogočajo metabolično karakterizacijo nodusov, kar je pomembno pri oceni tveganja pri citološko nedoločljivih nodusih in pri usmerjanju terapije, zlasti pri recidivu raka ščitnice. Dodatna specifičnost se doseže z uporabo posebnih radiofarmakov, kot so ^{68}Ga]Ga-DOTATATE, ^{18}F]FDOPA in ^{18}F]FCH, zlasti pri diagnostiki medularnega raka ščitnice. Integracija teh metod v obravnavo ščitničnih nodusov prispeva k izboljšanju diagnostične učinkovitosti in zmanjšanju števila nepotrebnih kirurških posegov. NM tako zagotavlja funkcijski vpogled, ki pomembno dopolnjuje morfološko diagnostiko in omogoča boljše klinično usmeritev ter celovitejšo obravnavo bolnikov s ščitničnimi nodusi.

Ključne besede: ščitnični nodus, nuklearna medicina, scintigrafija, SPECT, PET

Uvod

Ščitnični nodusi predstavljajo pomemben klinični izziv zaradi visoke razširjenosti in potencialnega tveganja malignosti. Sodobne radiološke in citološke tehnike sicer zagotavljajo podrobne morfološke in citološke podatke o nodusu, vendar lahko privedejo do nejasnih rezultatov, sploh če jih interpretiramo brez funkcijskega tirološkega statusa, zato se priporoča, da se vsakega bolnika z novoodkritim ščitničnim nodusom napoti v tirološko ambulantno, da ga pregleda specialist nuklearne medicine ali tirolog.

Nuklearna medicina (NM) nam omogoča funkcijski vpogled v metabolizem ščitničnih nodusov, pri čemer se zadnje čase vse bolj uveljavlja vloga hibridne slikovne diagnostike. Diagnostični radiofarmaki, ki jih najpogosteje uporabljamo pri konvencionalni planarni scintigrafiji in enofotonski emisijski računalniški tomografiji (angl. *single-photon emission computer tomography*, SPECT), se uporabljajo zlasti pri ocenjevanju funkcijskega statusa nodusa, redkeje pa tudi pri ocenjevanju mitohondrijske gostote v ščitničnem tkivu. Diagnostika s PET-radiofarmaki (pozitronska emisijska tomografija), kot je ^{18}F -fluorodeoksiglukoza (^{18}F FDG), ki omogoča presnovno karakterizacijo nodusov, lahko dopolni oceno tveganja pri citološko nedoločljivih nodusih in usmerja terapevtske načrte zlasti v primerih recidiva ščitničnega raka. Redkeje uporabljeni PET-radiofarmaki, kot so ^{68}Ga -dodekantetraacetična-kislina-tirozin-3-oktreotat (^{68}Ga Ga-DOTATATE), ^{18}F -dihidroksifluorofenilalanin (^{18}F FDOPA) in ^{18}F -fluoroholin (^{18}F FCH), omogočajo dodatno specifičnost, predvsem pri diagnostiki medularnega raka ščitnice.

V nadaljevanju bo predstavljena klinična uporabnost diagnostičnih SPECT- in PET-radiofarmakov pri obravnavi ščitničnih nodusov.

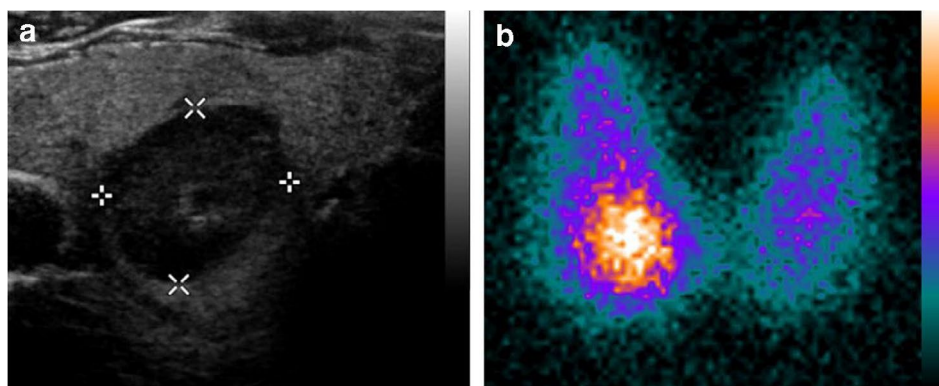
Vloga nuklearne medicine pri opredelitvi ščitničnih nodusov

NM je veja medicine, ki uporablja odprte vire sevanja za diagnostiko in terapijo. S pomočjo NM-preiskovalnih metod lahko prikažemo fiziološke in patofiziološke procese, ki se odvijajo v telesu preiskovanca, tj. funkcijo tkiv, organov in organskih sistemov. Ker nam NM omogoča vpogled v molekularne procese v telesu, jo imenujemo tudi molekularna slikovna diagnostika. Na splošno velja, da so NM-metode visokoobčutljive in nekoliko manj specifične, pri čemer lahko specifičnost izboljšamo z uporabo hibridnih slikovnih metod (SPECT/CT, PET/CT, PET/MRI ...).

Ščitnični nodusi so pogosti, saj so prisotni v do 65 % populacije, zgolj 5 do 15 % vseh ščitničnih nodusov pa je malignih. Letno v Sloveniji odkrijemo več kot 2.000 novih bolnikov z nodusom v ščitnici, incidenca raka ščitnice v Sloveniji pa se giblje med 9 in 13 novih primerov na 100.000 prebivalcev.

Zaradi navedenega je treba ugotoviti, kateri nodusi nosijo pomembno tveganje za malignost in zahtevajo nadaljnjo tirolško obravnavo. Ultrazvok (UZ) omogoča natančno oceno morfoloških značilnosti nodusa, tudi z uporabo standardiziranih sistemov, kot je npr. TI-RADS (angl. *Thyroid Imaging Reporting and Data System*). Različni sistemi TI-RADS (EU-TIRADS, ACR TI-RADS, K-TIRADS) so bili razviti za stratifikacijo nodusov na podlagi UZ-značilnosti, kot so oblika, robovi, ehogenost, sestava in mikrokalcifikacije. TI-RADS klasifikacija nam lahko pomaga pri odločanju o uporabi tankoigelné aspiracijske biopsije (TIAB) za citološko analizo punktata, vendar pa se pri uporabi izključno TI-RADS klasifikacije, brez upoštevanja funkcijskega statusa žleze, pogosto pripeti, da se TIAB neustrezno izvede pri velikem deležu avtonomnih hiperfunkcijskih ščitnični nodusov (AHŠN) (27 % do 90 %, odvisno od sistema TI-RADS) (slika 1). AHŠN imajo od 96- do 99-% negativno napovedno vrednost (NNV) za malignost, vendar imajo velikokrat nespecifične citološke značilnosti, zato se uporaba TIAB v teh primerih odsvetuje, saj lahko privede do nepotrebnih diagnostičnih kirurških posegov. Zaradi tega se priporoča, da se ščitnični nodus opredeli na podlagi morfoloških in funkcijskih značilnosti, kar nam omogočajo različne NM-metode.

Slika 1: Primer hiperfunkcijskega nodusa v spodnjem polu desnega režnja ščitnice. A – Na UZ viden hipoehogen nodus, pri katerem bi po ACR-TIRADS klasifikaciji potreboval UZ-vodeno punkcijo. B – Na scintigrafiji s ^{99m}Tc -pertehnetatom je nodus »scintigrafsko vroč« oz. hiperfunkcijski (bele in rumene barve na barvni skali), zato biopsija nodusa ni indicirana. Vir: Noto B, et al. EJNMML. 2020. <https://doi.org/10.1007/s00259-020-04740-y>



Ocena funkcijskega statusa ščitničnega nodusa – scintigrafija ščitnice

Funkcijski status ščitničnega nodusa lahko ocenimo s scintigrafijo ščitnice, ki nam prikaže prisotnosti in delovanja Na⁺/I⁻ simporterja (NIS) na membrani tirocitov. Prisotnost in aktivnost NIS lahko opredelimo z izotopi (¹²³I) ali analogi (^{99m}TcO₄) joda, kar nam omogoča učinkovito razlikovanje med pretežno benignimi – »scintigrafsko vročimi«, hipofunkcijskimi in potencialno malignimi – »scintigrafsko hladnimi«, hipofunkcijskimi nodusi. Organifikacijo joda lahko *in vivo* ocenimo s scintigrafijo ščitnice z ¹²³I, izotopom joda, ki se prek NIS transportira v folikularne celice ščitnice, kjer se organificira v ščitnična hormona tiroksin (T4) in trijodotironin (T3). Biodistribucijo ¹²³I v ščitnici lahko prikažemo na planarni gama kameri ali v tridimenzionalnem hibridnem slikovnem načinu s pomočjo SPECT-/CT-kamere (slika 2). V klinični praksi se funkcijski status ščitničnega nodusa zaradi nižje cene in boljše dostopnosti pogosteje oceni kar z analogom joda ^{99m}TcO₄ (pertehnetatom), ki se v ščitnico sicer transportira prek NIS, vendar se ne organificira in se iz nje tudi dokaj hitro splavi. Kljub temu lahko z ^{99m}TcO₄ zadovoljivo ocenimo funkcijski status večine ščitničnih nodusov, zato se scintigrafija z ¹²³I uporablja zgolj v nekaterih primerih (npr. opredeljevanje multinodozne retrosternalne golše, pred odločitvijo o terapiji z ¹³¹I ipd.). Nodusi, ki ^{99m}TcO₄ ali ¹²³I intenzivno kopičijo (tj. »scintigrafsko vroči nodusi«), imajo od 96- do 99-% negativno napovedno vrednost (NNV) za izključitev malignosti in jih zato ni priporočljivo punktirati.

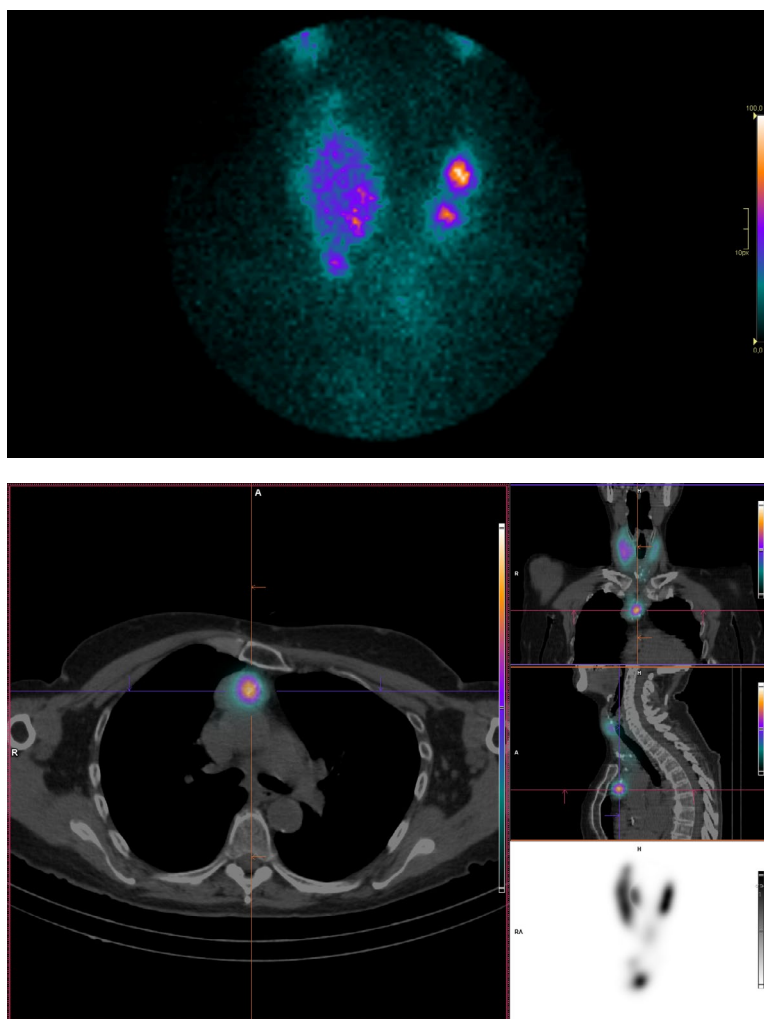
Če je ščitnični nodus afunkcijski (»scintigrafsko hladen«), se lahko glede na sumljive UZ-značilnosti (npr. hipoehogen videz, makro- in mikrokalcinacije, nehomogena zgradba nodusa, geometrijska oblika ...) odločimo za TIAB- in citopatološko analizo punktata. Citopatološko analizo šifriramo skladno s klasifikacijo po Bethesda (tabela 1), ki je dokaj natančna pri odkrivanju ali izključevanju malignosti v večini ščitničnih nodusov. Na žalost je do 25 % nodusov po Bethesda klasificiranih kot »neopredeljena folikularna lezija ali neopredeljena atipija folikularnih celic« (Bethesda III) in »folikularna neoplazma ali sumljivo za folikularno neoplazmo« (Bethesda IV), pri katerih je tveganje za malignost med 10 in 50 %. Zaradi navedenega se pogosto izvedejo diagnostične lobektomije/tiroidektomije, čeprav je večina odstranjenih nodusov na koncu benignih.

Tabela 1: Citološka klasifikacija po Bethesda, tveganje za malignom in priporočilo o kliničnih ukrepih.

Kategorija	Tveganje za malignom	Priporočilo o kliničnih ukrepih
Nediagnostično ali neuporabno (Bethesda I): – Vsebina ciste brez epitelijskih celic – Acelularen vzorec – Drugo (nepregledno zaradi krvi, celice ujete med krvne strdke ...)	1–4 %	Ponoviti tankoigelnno biopsijo; če je UZ-slika sumljiva, natančno spremljanje bolnika ali kirurški poseg.
Benigno (Bethesda II): – Benigen folikularen nodus (adenomatoidni nodus, koloidni nodus ...) – Limfocitni (Hashimoto) tiroiditis (ob primernem kliničnem kontekstu) – Granulomski (subakutni) tiroiditis – Drugo (akutni tiroiditis ...)	0–3 %	Nadaljnja diagnostika ni potrebna.
Atipija folikularnih celic, neopredeljena ali folikularna lezija, neopredeljena (Bethesda III)	5–15 %	Ponovimo citološko punkcijo; sledenje ali pa diagnostični kirurški poseg glede na klinične dejavnike tveganja, UZ-značilnosti tumorja in bolnikove želje.

Kategorija	Tveganje za malignom	Priporočilo o kliničnih ukrepih
Folikularna neoplazma ali sumljivo za folikularno neoplazmo (Bethesda IV)	15–30 %; onkocitne celice 15–45 %	Napotitev na posvet o nadaljnjem zdravljenju h kirurgu.
Sumljivo za malignom (Bethesda V): – Sumljivo za papilarni karcinom – Sumljivo za medularni karcinom – Sumljivo za metastatski karcinom – Sumljivo za limfom – drugo	60–75 %	Napotitev na posvet o nadaljnjem zdravljenju h kirurgu.
Maligno (Bethesda VI): – Papilarni karcinom ščitnice – Slabo diferenciran karcinom – Medularni karcinom ščitnice – Nediferenciran (anaplastični) karcinom ščitnice – Ploščatocelični karcinom ščitnice – mešani tip karcinoma – Metastatski karcinom – Limfom – Drugo	97–99 %	Napotitev na posvet o nadaljnjem zdravljenju h kirurgu.

Slika 2: Primer retrosternalne nodozno spremenjene ščitnice pri bolnici z bazedovko (TSH 0,01 mIU/l, pT3 10,6 pmol/l, pT4 27,4 pmol/l, anti-TSH-R 15,2 IU/l, Tg 267 µg/l). Zgoraj – planarna scintigrafija z ^{99m}Tc -pertechnetatom prikazuje dva hiperfunkcijska fokusa v levem režnju ščitnice in večje območje v srednjem delu desnega režnja, istmično in v spodnjem polu levega režnja, kjer je kopičenje odsotno. Nakazano kopičenje radiofarmaka pod ščitnico nakazuje na retrosternalno širjenje golše. Spodaj – tomografsko SPECT/CT slikanje z ^{123}I potrdi prisotnost retrosternalne golše s hiper- (prikazano na sliki) in hipofunkcijskimi področji (ni prikazano). Zaradi navedenega je bila gospa napotena na operativno zdravljenje k torakalnim kirurgom. Vir: KNM.



Ocena malignega potenciala ščitničnega nodusa – scintigrafija z [^{99m}Tc]Tc-MIBI in PET/CT z [^{18}F]FDG

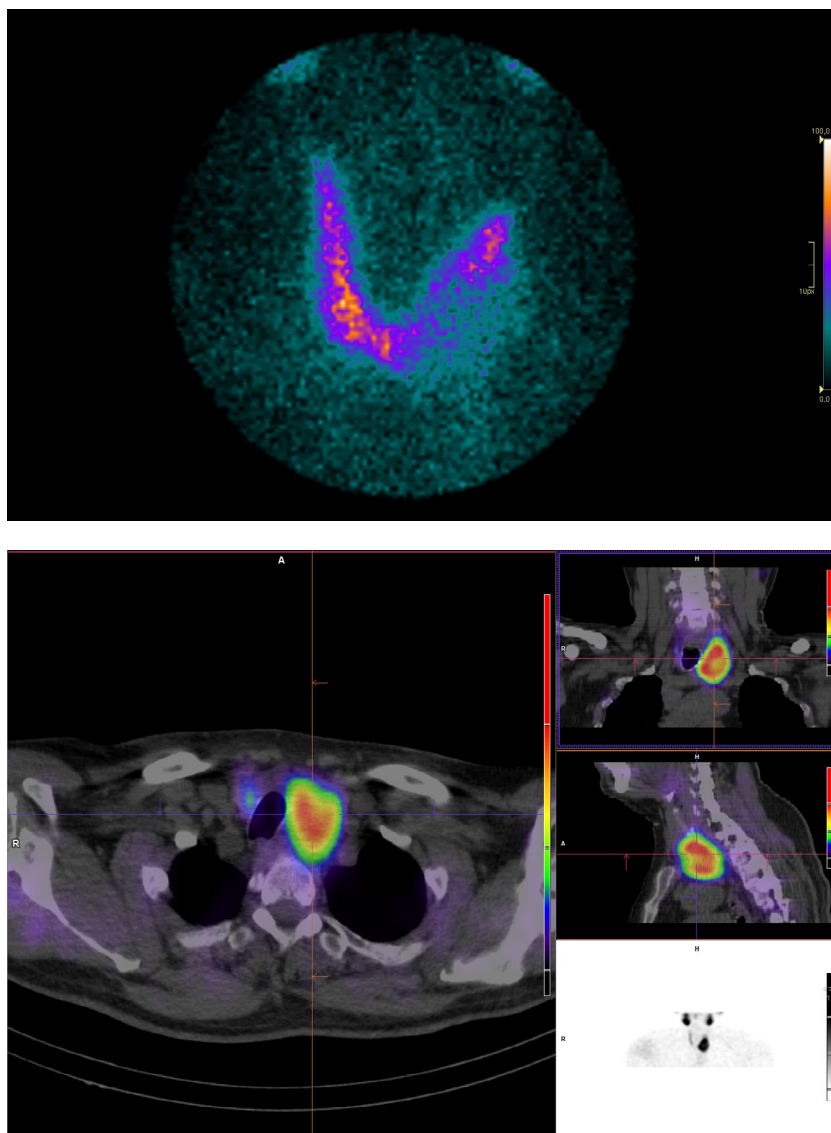
Informacije, ki nam jih podajo UZ, scintigrafija ščitnice z $^{99m}\text{TcO}_4$ ali ^{123}I in TIAB nodusa, lahko dopolnimo še z drugimi NM-preiskavami, ki nam prikažejo rastni oz. proliferacijski potencial nodusa, s čimer se lahko izognemo potencialno nepotrebnim diagnostičnim kirurškim posegom.

S SPECT-radiofarmaki, kot je npr. [^{99m}Tc]Tc-MIBI, lahko dodatno izboljšamo diagnostično dilemo, ki jo predstavljajo hipofunkcijski nodusi z nejasno citološko sliko. Radiofarmak se nabira v celicah, bogatih z mitohondriji, ki so pogosto prisotne v hiperplastičnih spremembah, malignih tumorjih in obščitničnih adenomih. Tveganje za malignost je najmanjše pri nodusih, ki [^{99m}Tc]Tc-MIBI ne kopičijo (tj. ujemanje med vizualno analizo scintigrafije z $^{99m}\text{TcO}_4$ ali ^{123}I in [^{99m}Tc]Tc-MIBI), saj je NNV scintigrafije z [^{99m}Tc]Tc-MIBI za malignost > 97 % (slika 3). Po drugi strani je pozitivna napovedna vrednost (PNV) metode slabša in bistveno bolj variabilna ter redko presega več kot 61 %.

Podobne diagnostične značilnosti ima tudi PET/CT z [^{18}F]FDG. [^{18}F]FDG je analog glukoze, presnova katere je povečana v celicah s povišano glikolitično aktivnostjo, kar je navadno značilno za maligne procese. Tako kot scintigrafija z [^{99m}Tc]Tc-MIBI ima tudi PET/CT z [^{18}F]FDG visoko NNV za izključevanje malignosti, saj imajo [^{18}F]FDG negativni nodusi zgolj 0- do 5-% tveganje za malignost. Po drugi strani je pozitivna napovedna vrednost [^{18}F]FDG pozitivnih nodusov podobno nizka kot pri scintigrafiji z [^{99m}Tc]Tc-MIBI in je lahko prisotna tudi pri benignih tumorskih raščah, kot so npr. Hürthlovi adenomi.

Obe preiskavi sta torej primerni zlasti za izključevanje malignega potenciala nodusov, dokončno potrditev suma na maligno naravo nodusa pa lahko v nekaterih primerih opravimo samo po natančni patohistološki analizi.

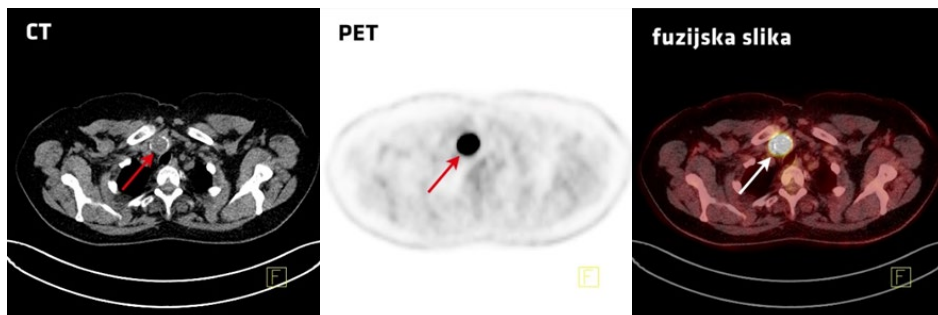
Slika 3: Primer UZ-suspektnega (ni prikazano) nodusa velikosti 45 x 21 x 47 mm v levem režnju ščitnice. Zgoraj – glede na scintigrafijo ščitnice z ^{99m}Tc -pertehnetatom je nodus hipofunkcijski, zato so opravili UZ-vodeno biopsijo, ki je pokazala atipijo celic (Bethesda III). Spodaj – za dodatno opredelitev nodusa smo opravili še SPECT-/CT-scintigrafijo z ^{99m}Tc -MIBI, ki je pokazala, da je nodus hipermetabolen (sumljivo za maligno neoplazmo). Bolnik je bil napoten na zdravljenje na OI Ljubljana. Vir: KNM.



Pomen ščitničnih incidentalomov, odkritih na PET/CT z [^{18}F]FDG

Naključno kopičenje radiofarmaka [^{18}F]FDG v ščitnici (ščitnični incidentalomi) zasledimo na preiskavi PET-CT pri 0,2 do 8,9 % vseh preiskovancev. Vzorec kopičenja [^{18}F]FDG v ščitnici je lahko difuzen ali žariščen. Difuzno povečano kopičenje [^{18}F]FDG v ščitnici je največkrat posledica avtoimunskega tiroiditisa (Hashimotovega tiroiditisa), redkeje Gravesove bolezni. Žariščni vzorec povečanega kopičenja radiofarmaka v ščitnici je v nekaterih primerih znak malignega procesa in je običajno povezan z večjim standardiziranim privzemom radiofarmaka v ščitnici (angl. *Standardized Uptake Value*, SUV) (4,7–10). Ker je lahko po navedbah v literaturi do 33 % žariščnih sprememb v ščitnici malignih, je smiselno vse naključno ugotovljene žariščne lezije v ščitnici dodatno opredeliti v tirološki ambulanti pod stopnjo nujnosti ZELO HITRO. Difuzni vzorec kopičenja radiofarmaka je po drugi strani praktično vedno povezan z benignimi avtoimunimi obolenji, kjer je dodatna opredelitev pri tirologu potrebna zgolj, ko ščitnična bolezen ni znana.

Slika 4: Naključno ugotovljen hipermetabolni incidentalom ščitnice pri 64-letni bolnici, ki je bila na PET/CT napotena zaradi suma na recidiv kolorektalnega karcinoma. Prikazane so CT-, PET- in fuzijske PET-/CT-slike prek nivoja spodnjega pola ščitnice, kjer puščica kaže na izrazito žariščno povečano kopičenje [^{18}F]FDG v ščitničnem nodusu. Bolnico so operirali na OI Ljubljana, kjer je histopatološka analiza pokazala papilarni rak ščitnice. Vir: KNM.



Vloga PET/CT z [^{18}F]FDG in drugimi radiofarmaki pri raku ščitnice

PET/CT z [^{18}F]FDG se vsakodnevno uporablja v diagnostiki onkoloških, vnetnih, nevroloških in kardioloških obolenj. V osnovi nam preiskava pomaga oceniti razširjenost maligne bolezni, njen odziv na zdravljenje, pomaga nam izbrati optimalne lezije za biopsijo, uporabna je pri načrtovanju radioterapije, poda dodatne informacije o napovedi bolnikov ter omogoča sledenje bolnikov po zaključenem zdravljenju.

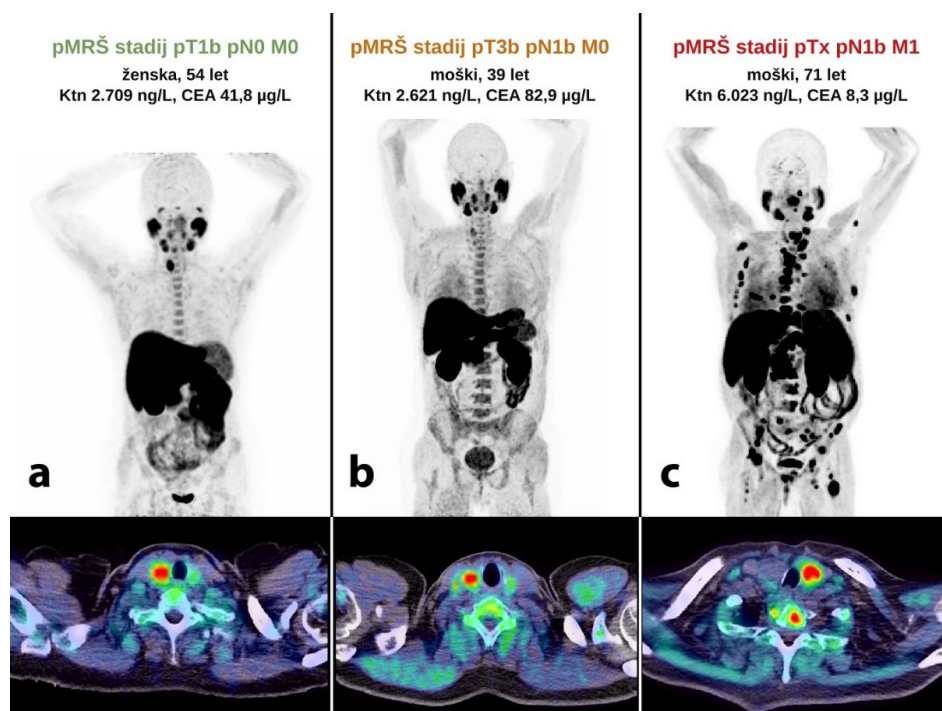
Pri dobro diferenciranem raku ščitnice (papilarni in folikularni karcinom) nam PET/CT z [^{18}F]FDG lahko pomaga pri odkrivanju ostanka ali recidiva bolezni po primarnem kirurškem zdravljenju. Tehnika je še zlasti uporabna pri bolnikih, ki imajo povišane postoperativne vrednosti tiroglobulina (Tg) in negativno scintigrafijo z ^{131}I . PET/CT z [^{18}F]FDG lahko odkrije oddaljene metastaze in pomaga pri ocenjevanju bolnikov, ki so izgubili jedno avidnost, kar odraža prehod tumorja na presnovo glukoze, ki je navadno povezan s slabšo napovedjo. Veliko študij je poročalo, da ima metoda visoko občutljivost (do 85 %) in specifičnost (do 95 %) za odkrivanje oddaljenih zasevkov, zlasti pri vrednostih Tg > 10 ng/ml.

Podobno velja za Hürthlov karcinom, agresivni podtip raka ščitnice s slabim privzemom joda, ki je prav tako izrazito hipermetabolen na PET/CT z [^{18}F]FDG. PET/CT z [^{18}F]FDG učinkovito odkriva metastaze in zagotavlja prognostične informacije na podlagi privzema [^{18}F]FDG, kar pomaga zlasti pri načrtovanju kirurškega in radioterapevtskega zdravljenja. Študije poročajo o dosledno visokih občutljivostih in specifičnostih (preko 90 %) pri tem podtipu raka ščitnice.

V diagnostiki medularnega raka ščitnice (MRŠ), redkega nevroendokrinega tumorja ščitnice, so do danes preizkusili že številne radiofarmake, najboljši rezultati so bili doseženi z uporabo pozitronskega radiofarmaka ^{18}F -dihidroksifluorofenilalanina ([^{18}F]FDOPA). Razpon občutljivosti PET/CT z [^{18}F]FDOPA za zaznavo zasevkov medularnega raka ščitnice je 47–83 %, pri podanalizi za detekcijo zasevkov po vratnih kompartmentih pa so študije poročale celo o 100-% občutljivosti. Drugi radiofarmaki, ki jih lahko uporabimo pri diagnostiki MRŠ, so še [^{68}Ga]Ga-DOTATATE in

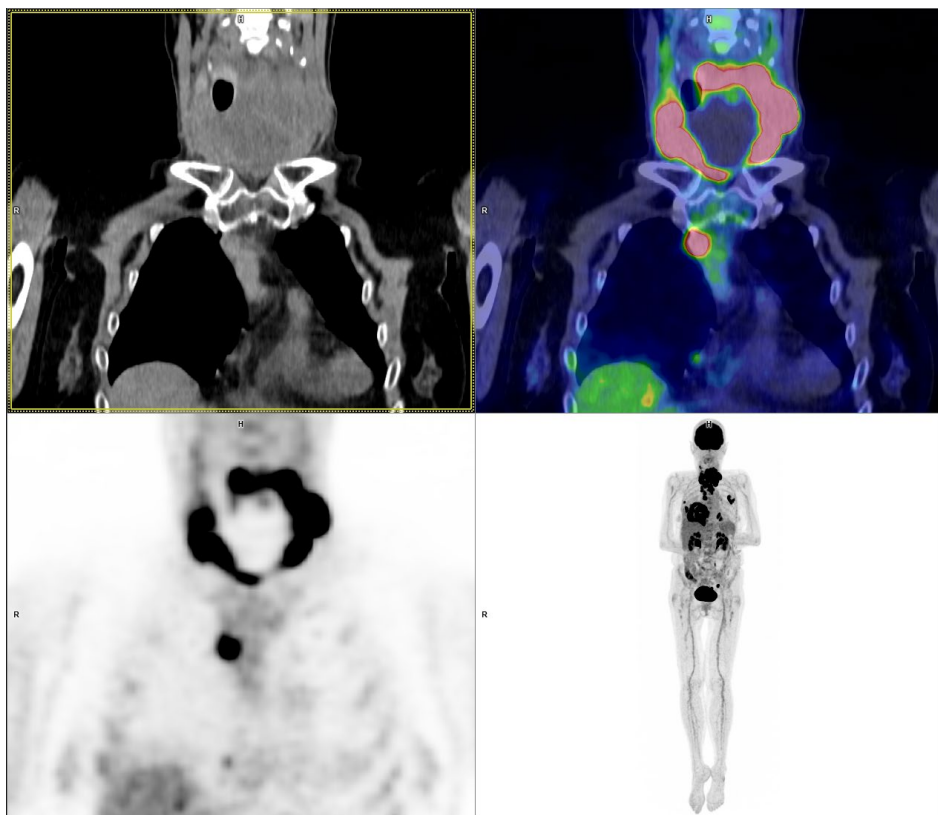
[¹⁸F]FDG, naša raziskovalna skupina pa je nedavno testirala diagnostično vrednost [¹⁸F]FCH pri tem redkem malignomu (slika 6). PET/CT nam pri MRŠ pomaga pri odkrivanju področnih in oddaljenih zasevkov, usmerja terapevtske posege in poda informacijo o napovedi bolnikov. Preiskava PET/CT je zlasti uporabna v primerih biokemičnega recidiva po primarnem kirurškem zdravljenju.

Slika 5: PET/CT z [¹⁸F]FCH pri zaznavi medularnega raka ščitnice. Prikazane so PET MIP slike celega telesa in fuzijske aksialne PET-/CT-slike prek nivoja ščitnice. a – lokalizirana maligna bolezen, b – področni zasevki maligne bolezni, c – oddaljeni zasevki maligne bolezni. MIP – angl. maximal intensity projection. Vir: KNM (objavljeno v Jamšek, et al. ANM, 2021).



Anaplastični karcinom ščitnice je redek, vendar izjemno agresiven rak ščitnice z omejenimi možnostmi zdravljenja (slika 7). PET/CT zagotavlja napovedne informacije in pomaga pri odkrivanju metastaz, čeprav je klinična uporabnost pogosto omejena zaradi hitrega napredovanja bolezni. Privzem [^{18}F]FDG lahko prikaže celotno breme tumorja in poda dodatne informacije, ki pomagajo oceniti težo obolenja.

Slika 6: Metastatski anaplastični rak ščitnice. Primarni tumor je robno izrazito metabolno aktiven, centralno je nekrotičen, vrašča v okolna tkiva in odriva trahejo v desno prek mediane linije (zgoraj levo in desno ter spodaj levo). Na MIP-posnetkih (angl. maximum intensity projection) celega telesa (spodaj desno) so vidni področni in oddaljeni zasevki v vratnih in mediastinalnih bezgavkah ter v pljučih. Vir: KNM.



Zaključek

Specialist NM igra ključno vlogo v diagnostiki ščitničnih nodusov. Z uporabo različnih slikovnih NM-metod lahko dopolnimo morfološko oceno nodusa s funkcijskimi in presnovnimi podatki. Uporaba slikovnih tehnik, kot sta SPECT/CT in PET/CT, z različnimi radiofarmaki omogoča boljše razumevanje funkcijskega statusa in malignega potenciala nodusov, kar lahko pripomore k zmanjšanju števila nepotrebnih biopsij in operativnih posegov. Integracija morfoloških in funkcijskih preiskav omogoča natančnejšo opredelitev nodusov, izboljšano diagnostično učinkovitost ter boljšo usmeritev terapevtskih pristopov, kar pomembno prispeva k optimalni obravnavi bolnikov s ščitničnimi nodusi.



Literatura

1. Giovanella, L., Avram, A. M., Iakovou, I., Kwak, J., Lawson, S. A., Lulaj, E., ... Wolin, E. (2019). EANM practice guideline/SNMMI procedure standard for RAIU and thyroid scintigraphy. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. doi:10.1007/s00259-019-04472-8
2. Muzahir S, Grady EE. Nuclear Imaging and Therapy of Thyroid Disorders. In: Hall LT. editor. *Molecular Imaging and Therapy*. Brisbane (AU): Exon Publications. Online first 04 Oct 2023.
3. Giovanella L, Avram A, Clerc J. Molecular Imaging for Thyrotoxicosis and Thyroid Nodules. *J Nucl Med*. 2021 Jul;62(Suppl 2):20S-25S. doi: 10.2967/jnumed.120.246017. PMID: 34230069.
4. Yordanova A, Mahjoob S, Lingohr P, Kalff J, Türlér A, Palmedo H, Biersack HJ, Kristiansen G, Farahati J, Essler M, Ahmadzadehfah H. Diagnostic accuracy of [99mTc]Tc-Sestamibi in the assessment of thyroid nodules. *Oncotarget*. 2017 Oct 17;8(55):94681-94691. doi: 10.18632/oncotarget.21866. PMID: 29212258; PMCID: PMC5706904.
5. Gaberšček, Simona (2019). Najpogostejše bolezni ščitnice. *Farmacevtski vestnik, letnik 70, številka 2*, str. 75-79. URN:NBN:SI:DOC-FYABCQ70 from <http://www.dlib.si>

6. Charles Marcus, Pat W. Whitworth, Devaki S. Surasi, Sara I. Pai, and Rathan M. Subramaniam. PET/CT in the Management of Thyroid Cancers. *American Journal of Roentgenology* 2014 202:6, 1316-1329
7. Skoura E. Depicting medullary thyroid cancer recurrence: the past and the future of nuclear medicine imaging. *Int J Endocrinol Metab* [Internet]. 2013 Oct [cited 2022 Jan 15];11(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24719630/>
8. Giovanella L, Treglia G, Iakovou I, Mihailovic J, Verburg FA, Luster M. EANM practice guideline for PET/CT imaging in medullary thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2019 Sep 4; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00259-019-04458-6>
9. Treglia G, Rufini V, Salvatori M, Giordano A, Giovanella L. PET Imaging in Recurrent Medullary Thyroid Carcinoma. *Int J Mol Imaging* [Internet]. 2012;2012:1–9. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/ijmi/2012/324686/>
10. Jamsek J, Hocevar M, Bergant D, Zaletel K, Rep S, Lezaic L. Diagnostic value of [18F]Fluorocholine PET/CT in detection of primary medullary thyroid cancer. *Ann Nucl Med*. 2021 Apr;35(4):429-437. doi: 10.1007/s12149-021-01579-7. Epub 2021 Feb 5. PMID: 33544320.

Pomen odkrivanja nodusov



prof. dr. Simona Gaberšček, dr. med.

Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični
center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta,
Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

simona.gaberscek@kclj.si

Izvleček

Ščitnični nodus je najpogostejša ščitnična bolezen. Z aktivnim iskanjem s pomočjo ultrazvočne preiskave ščitnice bi jih odkrili pri skoraj polovici odrasle populacije. Čeprav so ščitnični nodusi tako pogosti, so redko klinično pomembni. Ščitnični nodusi so klinično pomembni, če povzročajo lokalne težave na vratu, ali če so sumljivi za raka ščitnice. Klinično pomembne noduse pogosto odkrijemo že z anamnezo in kliničnim pregledom, ki vključuje inspekcijo in palpacijo ščitnice ter vratu. Napotni zdravniki lahko ob kliničnem sumu na ščitnični nodus bolnika brez predhodnih slikovnih ali laboratorijskih preiskav napotijo k tirologu. Pri odkrivanju ščitničnih nodusov ne smemo pozabiti na tveganje prediagnosticiranja, ki mu lahko sledi prekomerno zdravljenje, temu pa včasih tudi zapleti, ki pomembno poslabšajo bolnikovo kakovost življenja.

Ključne besede: ščitnični nodus, rak ščitnice, prediagnosticiranje

Uvod

Ščitnični nodus je omejena tvorba v ščitnici, ki jo lahko odkrijemo s kliničnim pregledom, še pogosteje pa z eno od slikovnih metod, najpogosteje z ultrazvočno preiskavo. Ščitnični nodusi so zelo pogosti. Klinično pomembnih ščitničnih nodusov je malo. Veliko število relativno malo pomembnih nodusov predstavlja izziv za vse, ki odkrivajo in obravnavajo noduse.

Ščitnični nodusi

Pojavnost ščitničnih nodusov

Znano je, da ima 50–60 % odraslih ščitnične noduse, kar so ugotovili z ultrazvočno preiskavo pri naključnih posameznikih, pa tudi z avtopsijami. S palpacijo pa lahko odkrijemo ščitnične noduse le pri nekaj odstotkih ljudi. Na reprezentativnem vzorcu slovenske populacije smo z epidemiološko raziskavo ultrazvočno odkrili ščitnične noduse pri 45 % preiskovancev, povprečno starih 56 let. En nodus je imelo 25,5 % preiskovancev, dva ali več nodusov pa 19,5 % preiskovancev. Že dolgo je znano, da pojavnost ščitničnih nodusov narašča s starostjo, kar smo dokazali tudi z raziskavo pri slovenskih ženskah v rodni dobi. Ščitnične noduse smo odkrili pri 4,1 % mlajših od 24 let in pri 31,2 % starejših od 35 let. V letu 1999 smo v Sloveniji odkrili 600 novih bolnikov z enim ali več nodusi na 1.000.000 prebivalcev, v letu 2009 pa že 1000 novih bolnikov na 1.000.000 prebivalcev. Menimo, da povečanje števila bolnikov z nodusi ni posledica večje pojavnosti, ampak bolj učinkovitega odkrivanja nodusov. V zadnjih dveh desetletjih se je zelo povečala pogostnost ultrazvočnih preiskav vratu in s tem pojavnost naključnih najdb v ščitnici. V zadnjih letih opažamo, da ščitničnih nodusov ne odkrivajo samo radiologi, ampak tudi nevrologi, internisti in drugi specialisti pri ultrazvočnem pregledu vratnih žil. Z aktivnim iskanjem lahko odkrijemo veliko število ščitničnih nodusov, ki jih je nato treba obravnavati pri tirologu in morda celo zdraviti. Z diagnostično obravnavo poskuša tirolog izključiti oziroma potrditi raka ščitnice ter omogočiti odločitev glede morebitnega zdravljenja ali spremljanja. Zaradi različne velikosti in narave nodusov so načini zdravljenja zelo raznoliki: operacija ščitnice, različne oblike onkološkega zdravljenja, neinvazivni načini zdravljenja nodusov (na primer lasersko zdravljenje), zdravljenje z radioaktivnim jodom, spremljanje nodusov pri tirologu. Najpogostejše pa zdravljenje ali spremljanje nodusov nista potrebna. Nekateri oblike zdravljenja so povezane tudi z določenim tveganjem za zaplete in za poslabšanje kakovosti bolnikovega življenja. Zato se moramo spraševati o smiselnosti aktivnega odkrivanja ščitničnih nodusov, ki jih ima skoraj polovica odrasle slovenske populacije.

Pojavnost raka ščitnice

Približno 5–10 % ščitničnih nodusov je malignih. Več kot 90 % rakov ščitnice predstavlja diferencirani rak ščitnice, ki vključuje papilarni in folikularni rak. V Sloveniji smo v letu 2020 odkrili 175 novih bolnikov z rakom ščitnice, kar je več kot leta 2009, ko smo jih odkrili 149 in več kot leta 1999, ko smo jih odkrili 97. Izsledki retrospektivne raziskave, v katero smo vključili medicinsko dokumentacijo več kot 6.000 bolnikov, so pokazali, da ima raka ščitnice 15,2 % bolnikov z žariščnim kopičenjem na pozitronski emisijski tomografiji z računalniško tomografijo z ^{18}F -fluorodeoksiglukoza (*angl.* positron emission tomography/computed tomography, PET/CT). V Združenih državah Amerike (ZDA) se je med letoma 2003 in 2017 skupna stopnja incidence papilarnega raka ščitnice povečala z 9,9 na 16,1/100.000, vrh dosegla leta 2015 in nato začela upadati za 2,8 % letno. Zakaj je stopnja incidence papilarnega raka ščitnice v ZDA začela upadati prav leta 2015? V tem letu so se spremenila priporočila Ameriškega tirološkega združenja za citološko punkcijo nodusov. Pred letom 2015 so priporočali punkcijo nodusov, večjih od 0,5 cm, po letu 2015 pa punkcijo nodusov, večjih od 1 cm. To je bil eden od razlogov za zmanjšanje incidence papilarnega raka ščitnice. Drugi razlog pa je bila sprememba klasifikacije neinvazivne inkapsulirane folikularne različice papilarnega raka ščitnice (*angl.* noninvasive encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma, noniEFVPTC) v neinvazivno folikularno neoplazmo ščitnice z jedri, podobnimi kot pri papilarnemu karcinomu (*angl.* noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features, NIFTP), za katero je značilno zelo nizko tveganje za neugoden izid in ni več klasificirana kot malignom. Zanimivo je, kako lahko majhna sprememba v klasifikaciji vpliva na klinične posledice, povezane z diagnozo. Med letoma 1998 in 2012 sta se v Južni Koreji povečevala pojavnost in prediagnosticiranje raka ščitnice, bolj pri ženskah kot pri moških. Južna Koreja je bila država z najvišjo stopnjo pojavnosti in prediagnosticiranja raka ščitnice, ker so bolezen aktivno iskali. Pojavnost raka ščitnice se je začela zmanjševati leta 2012, verjetno zaradi spremenjenih smernic za obravnavo ščitničnih nodusov. Umrljivost zaradi raka ščitnice pa je začela upadati že leta 2003. Zaključili so, da lahko prediagnosticiranje povzroči prekomerno zdravljenje in nepotrebne zaplete, zato ga je treba omejiti.

Pomen raka ščitnice

Iz letnega poročila Rak v Sloveniji 2020, ki so ga pripravili sodelavci Registra raka Republike Slovenije, izhaja, da je bilo v letu 2020 enoletno preživetje zaradi raka ščitnice s 95 % intervalom zaupanja 95,7 (92,8–98,7) za moške in 97,0 (95,7–98,4) za ženske, petletno preživetje s 95 % intervalom zaupanja pa 87,6 (79,6–96,5) za moške in 97,0 (94,8–99,2) za ženske. V ZDA so ugotovili, da je bila 20-letna kumulativna stopnja umrljivosti v skupini bolnikov z diferenciranim rakom ščitnice, manjšim od 4 cm, 0,6 % zaradi raka ščitnice, 4,6 % zaradi drugih malignomov in 3,9 % zaradi srčno-žilnih bolezni. Stopnja umrljivosti zaradi diferenciranega raka ščitnice je torej nizka. Vendar pa so ugotovili tudi, da je tveganje za specifično umrljivost zaradi papilarnega raka ščitnice pomembno manjše, če je papilarni rak odkrit naključno kot nenaključno.

Odkrivanje ščitničnih nodusov

Napotni zdravniki lahko klinično pomembne ščitnične noduse odkrijejo pogosto **že** z anamnezo in kliničnim pregledom, ki vključuje inspekcijo in palpacijo ščitnice ter vratu. Pri anamnezi moramo biti pozorni na podatek o raku ščitnice v družini, o morebitnem obsevanju vratu ali glave v otroštvu zaradi neke druge bolezni, o pojavu zatrdline na vratu, o rasti zatrdline na vratu, hripavosti, težavah s požiranjem ali dihanjem. Pri kliničnem pregledu lahko opazimo oteklino na področju ščitnice, zatipamo nodus v ščitnici ali sumljive vratne bezgavke. Če posumimo, da ima bolnik ščitnični nodus, ga lahko napotimo k tirologu brez predhodnih slikovnih ali laboratorijskih preiskav. Kadar ščitnični nodus odkrije radiolog pri ultrazvočni preiskavi vratu, običajno opiše njegovo velikost, lokacijo in ultrazvočne značilnosti. Nekatere ultrazvočne značilnosti so povezane z večjim tveganjem za raka ščitnice. Z laboratorijskimi meritvami si pri odkrivanju ščitničnih nodusov ne moremo veliko pomagati. Pri večini bolnikov s ščitničnimi nodusi je delovanje ščitnice normalno. Bolniki z medularnim rakom ščitnice, ki izhaja iz parafolikularnih celic C, pa imajo v serumu zvišano koncentracijo kalcitonina. Smernice ne priporočajo rutinskega merjenja kalcitonina pri vseh bolnikih s ščitničnimi nodusi, predvsem zato, ker je bolezen redka in

ni povsem opredeljen način obravnave pri mejnih vrednostih kalcitonina. Z metaanalizo so ugotovili, da verjetnost medularnega raka ščitnice narašča pri koncentracijah kalcitonina nad 20 pg/ml.

Zaključek

Aktivno iskanje ščitničnih nodusov z ultrazvočno preiskavo ščitnice ni ne priporočljivo ne koristno, saj lahko povzroči prediagnosticiranje, čemur lahko sledi prekomerno zdravljenje, temu pa morebitni zapleti in zato slabša kakovost življenja. Za odkrivanje klinično pomembnih nodusov velikokrat zadoščata že usmerjena anamneza ter klinični pregled z inspekcijo in palpacijo ščitnice ter vratu.



Literatura

1. Zaletel K, Gabersček S, Pirnat E, Krhin B, Hojker S. Ten-year follow-up of thyroid epidemiology in Slovenia after increase in salt iodization. *Croat Med J.* 2011;52(5):615–21.
2. Jamsek J, Zagar I, Gaberscek S, Grmek M. Thyroid lesions incidentally detected by (18)F-FDG PET-CT – a two centre retrospective study. *Radiol Oncol.* 2015;49(2):121–7.
3. Tran TVT, Schonfeld SJ, Pasqual E, Haymart MR, Morton LM, Kitahara CM. All-cause and cause-specific mortality among low-risk differentiated thyroid cancer survivors in the United States. *Thyroid.* 2024;34(2):215–24.
4. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force and thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2016;26(1):1–133.

5. Wu L, Vaccarella S, Feng CY, Maso LD, Chen Y, Liu WW, et al. Mortality among papillary thyroid cancer patients by detection route: a hospital-based retrospective cohort study. *Eur Thyroid J* 2023;12(6):e230127.
6. Li Y, Che W, Yu Z, Zheng S, Xie S, Chen C, et al. The incidence trend of papillary thyroid carcinoma in the United States during 2003–2017. *Cancer Control*. 2022;29:10732748221135447.
7. Lin Y, Wu Y. Trends in incidence and overdiagnosis of thyroid cancer in China, Japan, and South Korea. *Cancer Sci*. 2023;114(10):4052–62.
8. Oh CM, Jung YS, Kim Y, Jung KW, Hong S, Won YJ. Decreasing trends in thyroid cancer incidence in South Korea: what happened in South Korea? *Cancer Med*. 2021;10(12):4087–96.
9. Piticchio Z, Frasca F, Trimboli P. Prevalence and significance of indeterminate calcitonin values in patients with thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis. *Rev Endocr Metab Disord*. 2023;24(4):685–94.
10. Zadnik V, Gašljević G, Hočevan M, Jarm K, Pompe-Kirn V, Strojani P, et al. Rak v Sloveniji 2020. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2023. Available from: https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/rrs/lp/letno_porocilo_2020.pdf

Pomen celostne opredelitve nodusov



**Izr. prof. dr. Katja Zaletel, dr. med.,
spec. interne medicine in nuklearne medicine**

katja.zaletel@kclj.si

Izvleček

Nodusi v ščitnici so zelo pogosti. Med njimi jih je približno 10 % avtonomnih, 5–10 % pa malignih. Celostna opredelitev nodusa ščitnice mora vključevati usmerjeno anamnezo, klinični pregled, laboratorijske preiskave, ultrazvok (UZ) in scintigrafijo ščitnice ter UZ-vodeno tankoigelnno biopsijo. Z UZ lahko dokaj zanesljivo ocenimo prisotnost, število, velikost in lego nodusov ter dodatne UZ značilnosti, kot so ehogenost, struktura, oblika, robovi, prisotnost kalcinacij in prekrvljenost. UZ ocena je otežena pri bolnikih z avtoimunskimi boleznimi ščitnice, ki so v populaciji zelo pogoste. Z UZ tudi ni mogoče razlikovati avtonomnih nodusov, ki so praviloma benigni, od drugih benignih ali malignih nodusov. Poleg UZ je zato ključna slikovna metoda scintigrafija ščitnice, ki je indicirana pri nodusih, večjih od 1 cm. UZ-vodena tankoigelnna biopsija pride v poštev le pri izbranih bolnikih s scintigrafsko hladnimi nodusi, ki imajo anamnestične, klinične ali UZ značilnosti, povezane z večjim tveganjem za raka ščitnice, pa tudi pri bolnikih z visoko serumsko koncentracijo tiroglobulina ali kalcitonina. Pristop k celostni opredelitvi nodusov v ščitnici, opredeljen v nacionalnih priporočilih, zagotavlja strokovno ustrezno obravnavo bolnikov.

Ključne besede: nodus, ultrazvok, scintigrafija, tankoigelnna biopsija, celostna opredelitev

Uvod

Na pojavnost in značilnosti nodusov ščitnice vplivajo demografske značilnosti populacije, preskrba z jodom in občutljivost medicinske opreme, s katero odkrivamo noduse. Ocenjujejo, da je prevalenca nodusov, odkritih z ultrazvokom (UZ), med 20 % in 68 %. Med njimi jih je približno 10 % avtonomnih, 5–10 % pa malignih. Tveganje, da je klinično pomemben nodus malignen, je večje pri mlajših. Pojavnost in velikost nodusov sicer naraščata s starostjo in indeksom telesne mase, pogostejši pa so pri ženskah. V nosečnosti je pojavnost nodusov okoli 30 %, pri čemer se njihova pojavnost in velikost v tretjem trimestru značilno povečata. Slabša jedna preskrba je povezana z večjo pojavnostjo nodusov,

po izboljšanju jodne preskrbe pa so volumni ščitnic in število nodusov v populaciji manjši (1, 2).

V Sloveniji, ki je že 25 let področje zadostnega vnosa joda, je prevalenca ščitničnih nodusov 45 %. Prevalenca klinično pomembnih nodusov, večjih od 1 cm, znaša 14 %. Pojavnost nodusov se značilno poveča po 25. letu, število nodusov, večjih od 0,5 cm, pa se značilno poveča po 40. letu (3). Ob visoki prevalenci nodusov je prepoznavanje bolnikov z rakom ščitnice v Sloveniji velik izziv, saj želimo pravočasno prepoznati in obravnavati bolnike, ki zdravljenje potrebujejo, ne da bi pri tem obremenili zdravstveni sistem s tistimi, ki zdravljenja ne potrebujejo.

Pasti ultrazvočnega odkrivanja in opredelitve nodusov

Če je ščitnica zdrava in je njena UZ zgradba izoehogena in homogena, lahko z UZ preiskavo dokaj zanesljivo ocenimo prisotnost, število, velikost in lego nodusov in tudi dodatne UZ značilnosti, kot so ehogenost, struktura, oblika, robovi, prisotnost kalcinacij in prekrvljenost. Ocena nodusov pa je lahko velik izziv, če ima bolnik sočasno eno od oblik avtoimunske bolezni ščitnice. Pri teh bolnikih ima žleza pogosto hipoehogeno in nehomogeno zgradbo s hipoehogenimi lisami in hiperehogenimi trakastimi odboji, ki predstavljajo limfocitne infiltrate z okolno fibrozo. Takšne morfološke spremembe je treba razlikovati od nodusov (2). Včasih se lahko zgodi, da zaradi hipoehogene in nehomogene strukture žleze ne odkrijemo nodusa, ki je prav tako hipoehogene strukture in ima neostre robove. V takšnih primerih je celostna opredelitev ključna, saj ocena tveganja in odločitev za UZ vodeno tankoigelnno biopsijo temeljita na drugih preiskovalnih metodah, kot sta palpacija in scintigrafija ščitnice (4). Z izzivi pri UZ odkrivanju in opredelitvi nodusov se soočamo pri številnih bolnikih, saj je pojavnost avtoimunskih bolezni ščitnice na področjih z zadostnim vnosom joda približno 18 %, pri ženskah pa celo nad 25 %. V Sloveniji vsako leto odkrijemo približno 2000 bolnikov z avtoimunsko boleznijo ščitnice na 1.000.000 prebivalcev, številni pa imajo poleg avtoimunske bolezni tudi enega ali več nodusov v ščitnici (5).

Ključne značilnosti, povezane z rakom ščitnice, vključujejo hipoehogeno zgradbo, višjo kot širšo in nepravilno obliko, nepravilne robove nodusa ter prisotnost mikrokalcinacij. Pri razlikovanju med benignimi in malignimi nodusi je treba upoštevati kombinacijo različnih značilnosti nodusa (2). Pomoč pri opredelitvi tveganja za malignost ščitničnega nodusa predstavljajo smernice za slikovno diagnostiko ščitnice, poročanje in podatkovni sistem (*angl.* Thyroid Imaging, Reporting and Data System, TIRADS), ki so jih oblikovala različna strokovna združenja. Višje kategorije TIRADS so povezane z večjo verjetnostjo malignosti. Pri najbolj sumljivih nodusih smernice priporočajo tankoigelnno bipsijo, kadar so večji od 1 cm (6, 7). Čeprav so smernice TIRADS uporabne za izbrano skupino nodusov, pa ne naslavljajo pomembne podskupine praviloma benignih avtonomnih nodusov, pri katerih tankoigelnna biopsija ni utemeljena (8,9). Avtonomni nodusi nimajo specifičnih UZ značilnosti, ki bi jih razlikovale od drugih nodusov. Pomemben delež avtonomnih nodusov se celo uvršča v višje kategorije TIRADS, po aplikaciji radioaktivnega joda, ki je prva linija zdravljenja takšnih nodusov, pa se delež tistih, ki sodijo v višjo kategorijo TIRADS, še poveča. Opredelitev avtonomnih nodusov brez celostne obravnave, ki vključuje scintigrafijo ščitnice, ni možna (2).

Vloga scintigrafije ščitnice

Scintigrafija ščitnice je poleg UZ preiskave ključna slikovna metoda za oceno nodusov (2). Preiskava, ki jo običajno izvedemo s Tc-99m pertehnetatom in redkeje z jodom-123, omogoča oceno izraženosti natrijevega-jodidnega simporterja (NIS) na površini tirocitov. Izraženost NIS v avtonomnem tkivu je povečana, zato takšni nodusi intenzivneje nakopičijo Tc-99m pertehnetat ali jod-123 in so scintigrafsko »vroči« (10). Pri njih tankoigelnna biopsija ni indicirana. Zanimivo je, da smernice Ameriškega in Evropskega tirološkega združenja priporočajo scintigrafijo ščitnice le pri tistih bolnikih, ki imajo znižano koncentracijo tirotropina (*angl.* thyroid-stimulating hormone, TSH) (6, 7). Takšen pristop onemogoča ustrezno prepoznavanje avtonomnih nodusov, saj njihova prisotnost v ščitnici ni nujno povezana z znižano koncentracijo TSH (8, 9). Naša retrospektivna analiza je na primer pokazala, da ima skoraj polovica bolnikov z avtonomnim tkivom v ščitnici

normalno koncentracijo TSH (10). Nacionalna priporočila zato svetujejo scintigrafijo ščitnice v diagnostični opredelitvi vseh nodusov, ki so večji od 1 cm, kar se sklada tudi s priporočili Evropskega združenja za nuklearno medicino (9, 11). Pri scintigrafsko hladnih nodusih, ki imajo sumljive UZ značilnosti, je indicirana tankoigelna biopsija (4, 11).

Ob napotitvi bolnika na scintigrafijo ščitnice je treba upoštevati dejavnike, ki vplivajo na aktivnost in izraženost NIS. Čezmeren vnos joda, ki je povezan z jemanjem amiodarona ali z aplikacijo jodnega kontrasta v tednih pred predvideno scintigrafijo ščitnice, zmanjša število molekul NIS v membrani tirocitov, zato je pri takšnih bolnikih slikovna ocena nodusov v ščitnici otežena. Tudi jemanje preparata L-tiroksina pomembno zmanjša kakovost scintigrafske ocene. Pri bolnikih z laboratorijsko hipotirozo zato uvedba preparata L-tiroksina pred napotitvijo k tirologu pomembno oteži celostno tirološko obravnavo in strokovno ni utemeljena.

Pristop k celostni opredelitvi nodusov

Celostna opredelitev nodusa ščitnice mora vključevati anamnezo, klinični pregled, laboratorijske preiskave, UZ in po potrebi scintigrafijo ščitnice ter UZ vodeno tankoigelno biopsijo. Usmerjena anamneza nudi pomembne informacije o dedni nagnjenosti, dejavnikih tveganja, kot je na primer obsevanje v predelu vratu v otroštvu, ter o simptomih, kot so pojav otekline na vratu, težave s požiranjem ali dihanjem in hripavost. S kliničnim pregledom skušamo opredeliti mesto, velikost, čvrstost, občutljivost in premakljivost nodusov v ščitnici ter oceniti morebitne povečane vratne bezgavke. Z laboratorijskimi preiskavami preverimo delovanje žleze ter izmerimo koncentracijo tiroglobulina, ki je napovedni dejavnik za raka ščitnice pri folikularni in onkocitni neoplazmi, ob sumu na medularnega raka ščitnice pa izmerimo tudi koncentracijo kalcitonina. Sledi UZ ocena velikosti, lege in značilnosti nodusa, pri tistih, ki so večji od 1 cm, pa tudi scintigrafska ocena. UZ-vodena tankoigelna biopsija pride v poštev le pri izbranih bolnikih. Običajno so to bolniki s scintigrafsko hladnimi nodusi, ki imajo anamnestične, klinične ali UZ značilnosti, povezane z večjim tveganjem za raka ščitnice, pa tudi bolniki z visoko serumsko koncentracijo

tiroglobulina ali kalcitonina. Če je nodusov v ščitnici več, indikacijo za preiskavo ocenjujemo za vsak nodus posebej (11).

V retrospektivno analizo, ki smo jo izvedli na Kliniki za nuklearno medicino Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani, smo v obdobju med januarjem 2019 in aprilom 2021 vključili 2167 citoloških vzorcev, ki smo jih pridobili z UZ vodeno tankoigelnno biopsijo ščitničnih nodusov. Odločitev za izvedbo tankoigelnne biopsije je temeljila na celostni klinični, laboratorijski in slikovni oceni, citoloških vzorcev preprostih cist pa nismo vključili v raziskavo. Poseg je izvajalo sedem specialistov tirologov, en izkušen citolog pa je izvedel citopatološki pregled in napisal izvid v skladu s klasifikacijo po Bethesda. Med pregledanimi citološkimi vzorci je bilo 168 (7,7 %) vzorcev nediagnostičnih ali neuporabnih (Bethesda I), 1.750 (80,8 %) benignih (Bethesda II), 37 (1,7 %) neopredeljenih atipij folikularnih celic ali neopredeljenih folikularnih lezij (Bethesda III), 119 (5,5 %) folikularnih neoplazem ali sumljivih za folikularno neoplazmo (Bethesda IV), 25 (1,2 %) sumljivih za malignom (Bethesda V) in 68 (3,1 %) malignih (Bethesda VI) (12).

Zaključek

Ob visoki pojavnosti nodusov v ščitnici je celostna opredelitev ključna za prepoznavo nodusov, pri katerih je indicirana UZ vodena tankoigelnna biopsija. Treba se je zavedati, da nekatera mednarodna priporočila za tankoigelnno biopsijo nodusov temeljijo zgolj na UZ oceni velikosti in značilnosti nodusov, kar pomeni, da ne upoštevajo pomembnih podskupin, kot so avtonomni nodusi in nodusi pri veliki podskupini bolnikov z avtoimunskimi boleznimi ščitnice. Kakovostna celostna obravnava nodusov, ki sledi nacionalnim priporočilom, zagotavlja varno in strokovno ustrezno opredelitev pri vseh bolnikih z nodusi.



Literatura

1. Dean DS, Gharib H. Epidemiology of thyroid nodules. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008;22(6):901–11.
2. Jarc A, Gabersček S, Zaletel K. Ultrazvok ščitnice. *Medicinski razgledi.* In press 2025.
3. Radevska T, Pirnat E, Hribar M, Gregorič M, Blaznik U, Kušar A, et al. Prevalenca morfoloških sprememb v ščitnici na območju z ustrezno preskrbo z jodom. In: Fras Z, Košnik M, ur. *Zbornik prispevkov: 63. Tavčarjevi dnevi; 2021; Ljubljana, Slovenija.* V Ljubljani: Medicinska fakulteta; 2021. p. 107–8.
4. Gabersček S. Povečana ščitnica-golša. In: Gabersček S, Zaletel K, ur. *Zbornik prispevkov: Bolezni ščitnice; 2019; Logarska dolina, Slovenija.* V Ljubljani: Slovensko združenje za nuklearno medicino; 2019. p. 25–7.
5. Zaletel K, Gabersček S, Pirnat E, Krhin B, Hojker S. Ten-year follow-up of thyroid epidemiology in Slovenia after increase in salt iodization. *Croat Med J.* 2011;52:615–21.
6. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 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;26(1):1-133.
7. Durante C, Hegedüs L, Czarniecka A, Paschke R, Russ G, Schmitt F, et al. 2023 European Thyroid Association Clinical Practice Guidelines for thyroid nodule management. *Eur Thyroid J.* 2023;12(5):e230067.35.
8. Verburg FA, Aktolun C, Chiti A, Frangos S, Giovanella L, Hoffmann M, et al. Why the European association of nuclear medicine has declined to endorse the 2015 American thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43(6):1001–5.
9. Kreissl MC, Ovčariček PP, Campenni A, Vrachimis A, Tuncel M, Giovanella L. The European Association of Nuclear Medicine (EANM)'s Response to the 2023 European Thyroid Association (ETA) clinical practice guidelines for thyroid nodule management and nuclear medicine: a deliberate oversight? *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2024;51(6):1678–81.

10. Gabersček S, Bajuk V, Zaletel K, Pirnat E, Hojker S. Beneficial effects of adequate iodine supply on characteristics of thyroid autonomy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;79(6):867-73.
11. Bešić N, Grošel A, Perhavec A, Doma A, Schwarzbartl-Pevac A, Klevišar Ivančič A, et al. Posodobljena priporočila diagnostike in zdravljenja diferenciranega raka ščitnice. *Onkologija*. 2022;1:76–106.
12. Vendramin A, Zupanc D, Pirnat E, Zaletel K, Bedernjak-Bajuk N, Bajuk-Studen K, et al. Incidence of non-diagnostic and undetermined cytologies in ultrasoundguided fine needle aspiration biopsy specimens of thyroid nodules – a single-center cohort. *Endocrine abstracts*. 2022; 84: PS2–10–92.

Zanesljivost citološke diagnostike ščitničnih nodusov in možnosti za izboljšanje diagnostične zanesljivosti



Izr. prof. dr. Veronika Kloboves Prevodnik

Oddelek za citopatologijo, Onkološki inštitut Ljubljana
Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru



Lea Ivanovska

Sektor operativnih dejavnosti, Onkološki inštitut Ljubljana



asist. Živa Ledinek

Oddelek za patologijo, Univerzitetni klinični center Maribor
Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru



doc. dr. Barbara Perić

Sektor operativnih dejavnosti, Onkološki inštitut Ljubljana
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani



izr. prof. dr. Katja Zaletel

Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Izvleček

V številnih državah, kjer v citopatološki diagnostiki ščitničnih nodusov uporabljajo Klasifikacijo po Bethesda, se je zanesljivost citopatoloških diagnoz izboljšala. Klasifikacijo uporabljamo tudi v Sloveniji. Leta 2023 smo dobili tretjo, prenovljeno izdajo Klasifikacije, ki je prinesla naslednje novosti: i) diagnostične kategorije imajo po novem le eno ime: nediagnostično; benigno; atipija folikularnih celic, neopredeljena (AFC-N); folikularna neoplazma; sumljivo za malignom in maligno; ii) podatki o tveganju za malignost so posodobljeni; iii) diagnostična kategorija AFC-N ima le še dve podkategoriji (AFC-N-jedrna in AFC-N-zaradi drugih vzrokov); iv) strokovni izrazi v Klasifikaciji so usklajeni z zadnjo histološko Klasifikacijo ščitničnih neoplazem; vi) razširjeno poglavje o nodusih v ščitnici pri otrocih in maldostnikih; vii) poglavje o klinični obravnavi pacientov in o dodatnih metodah v citopatologiji. Podatkov o zanesljivosti citopatološke diagnostike nodusov v ščitnici v Sloveniji žal nimamo ali pa niso javno dostopni. V prispevku zato predstavljamo novosti v Klasifikaciji po Bethesda in preliminarne rezultate retrogradne analize zanesljivosti citopatološke diagnostike ščitničnih nodusov na Onkološkem inštitutu Ljubljana.

Ključne besede: ščitnični nodus, UZ-ABTI, Klasifikacija po Bethesda, tveganje za malignost

Uvod

V citopatološki diagnostiki ščitničnih nodusov v svetu in tudi Sloveniji uporabljamo Klasifikacijo po Bethesda. Klasifikacija temelji na splošno sprejetih in uveljavljenih diagnostičnih kriterijih, ki so temelj za zanesljivo diagnostiko in pripravo standardiziranih izvidov. Patološke spremembe v ščitnici so v Klasifikaciji po Bethesda razdeljene v šest diagnostičnih kategorij (Tabela 1). Za vsako diagnostično kategorijo so navedene tudi smernice za nadaljnjo obravnavo pacientov in tveganje za malignost (angl. *risk of malignancy*, ROM). V številnih državah, kjer uporabljajo Klasifikacijo po Bethesda, se je zanesljivost citopatoloških diagnoz ščitničnih nodusov

izboljšala. Klasifikacija omogoča jasno in preprosto komunikacijo med citopatologi, tirologi in kirurgi ter enotno obravnavo pacientov, pri katerih je indicirana ultrazvočno vodena aspiracijska biopsija s tanko iglo (UZ-ABTI) (1, 2).

Tabela 1: Diagnostične kategorije v Klasifikaciji po Bethesdi iz leta 2023

Nedignostično (Bethesda I)	Vsebina ciste brez epiteljskih celic
	Acelularen vzorec
Benigno (Bethesda II)	Drugo (nepregledno zaradi krvi, celice ujete med krvne strdke, neustrezna fiksacija in barvanje ...)
	Benigna folikularna nodularna bolezen* (hiperplastični nodus, adenomatoidni nodus, koloidni nodus ...)
	Kronični limfocitni (Hashimotov) tiroiditis
	Granulomatozni (subakutni) tiroiditis
Atipija folikularnih celic, neopredeljena (AFC-N) (Bethesda III)	Jedrna
	Drugo (arhitekturna, onkocitna, limfocitna, psamomska telesca ...)
Folikularna neoplazma (Bethesda IV)	Navedi, če so prisotne onkocitne celice**
Sumljivo za malignom (Bethesda V)	Sumljivo za papilarni karcinom ščitnice
	Sumljivo za medularni karcinom ščitnice
	Sumljivo za metastatski karcinom
	Sumljivo za limfom
	Drugo

Maligno (Bethesda VI)	Papilarni karcinom ščitnice
	Karcinom folikularnih celic visokega gradusa (neanaplastični)
	Medularni karcinom ščitnice
	Nediferenciran (anaplastični) karcinom ščitnice
	Ploščatocelični karcinom
	Mešani karcinom ščitnice (npr. papilarni in medularni)
	Metastatska bolezen
	NeHodgkinov limfom
	Drugo

Opomba: * – v WHO Klasifikaciji tumorjev endokrinih organov se za multifokalne benigne proliferacije z nodularno hiperplazijo uporablja pojem "folikularna nodularna bolezen ščitnice", ki so ga prevzeli tudi avtorji tretje izdaje Klasifikacije po Bethesda "benigna folikularna nodularna bolezen"; ** – v WHO Klasifikaciji tumorjev endokrinega sistema so pojem Hürthlove celice zamenjali za onkocitne celice, kar je prevzeto tudi v tretji izdaji Klasifikacije po Bethesda.

Leta 2023 smo dobili tretjo, prenovljeno Klasifikacija po Bethesda. Najpomembnejše novosti v prenovljeni Klasifikaciji so:

1. Vsakadiagnostična kategorija ima ponovno ime: i) nediagnostično, ii) benigno, iii) atipija folikularnih celic, neopredeljena (AFC-N), iv) folikularna neoplazma, v) sumljivo za malignom, vi) maligno (Tabela 1). V predhodnih izdajah Klasifikacije, iz leta 2010 in 2017, se je za tri od šestih diagnostičnih kategorij uporabljalo več različnih imen, kar je vnašalo precej zmede pri razumevanju in interpretaciji citopatoloških izvidov, zato se ne priporoča več. Uporaba numeričnih diagnostičnih kategorij (Bethesda I-VI) je še vedno sprejemljiva, vendar le pod pogojem, da jo zapišemo za imenom diagnostične kategorije, npr. atipija folikularnih celic, neopredeljena (Bethesda III) (1,2).
2. Podatki o tveganju za malignost so posodobljeni z rezultati raziskav, ki so bile objavljene po letu 2017, ko je bila izdana druga izdaja Klasifikacije po Bethesda. Za prikaz tveganja za malignost se po novem poleg razpona uporablja še povprečno tveganje (Tabela 2).

3. Število diagnostičnih podkategorij se je v diagnostični kategoriji AFC-N zmanjšalo na dve: i) AFC-jedrna ii) AFC-zaradi drugih vzrokov (arhitekturna, onkocitna, limfocitna, psamoska telesca, drugi vzroki ...). Avtorji prenovljene Klasifikacije po Bethesdi so se za zmanjšanje števila diagnostičnih podkategorij odločili zaradi novih podatkov o tveganju za malignost in rezultatov molekularnega profiliranja. Tveganje za malignost je največje za jedrno atipijo, ker gre za citološke vzorce z nekaterimi značilnostmi papilarnega karcinoma ščitnice (Tabela 1). Pojem jedrna atipija se nanaša na blago povečanje jeder, bled kromatin in iregularne jedrne membrane. V prejšnjih izdajah Klasifikacije po Bethesdi se je namesto pojma jedrna atipija uporabljal pojem celična atipija (1,2).
4. Novost je poglobljena in obsežna diskusija o patoloških spremembah v ščitnici pri otrocih, njihovem tveganju za malignost in priporočilih za nadaljnjo obravnavo. Otroci imajo večje tveganje za malignost kot odrasli, zato se priporočila za nadaljnjo obravnavo razlikujejo od priporočil za odrasle (1,2).
5. Nomenklatura o boleznih ščitnice je v prenovljeni izdaji Klasifikacije po Bethesdi usklajena s peto izdajo histološke WHO Klasifikacije tumorjev endokrinih organov (angl. *WHO Classification of Tumors of Endocrine Organs*), ki jo je izdala Svetovna zdravstvena organizacija leta 2022 (1–3).
6. Dodani sta dve novi poglavji o klinični obravnavi pacientov s ščitničnimi nodusi in dodatnih preiskavah v citopatologiji. Zaradi multidisciplinarnega pristopa v diagnostiki in zdravljenju ščitničnih nodusov so podatki o kliničnih značilnostih in rezultatih slikovne diagnostike za citopatologa vse bolj pomembni. Pomembna je tudi uporaba dodatnih preiskav, ki vpliva na zanesljivost in specifičnost citopatološke diagnoze. Pri bolnikih s sumom na zasevek ali limfom lahko z imunocitokemičnimi in pretočno citometričnimi preiskavami postavimo zanesljivo in specifično diagnozo. Z molekularnim testiranjem pacientov z mejnimi citopatološkimi diagnozami (AFC-N, folikularna neoplazma in sumljivo za malignom) lahko zmanjšamo število nepotrebnih operacij (1,2).

Tabela 2: Diagnostične kategorije, tveganje za malignost in priporočila za obravnavo pacientov v Klasifikaciji po Bethesdi iz leta 2023.

Diagnostična kategorija	ROM*, povprečno % (razpon)	Priporočila za nadaljnjo obravnavo
Nediagnostično	13 (5–20)	Ponovna UZ-ABTI
Benigno	4 (2–7)	Klinično in ultrazvočno spremljanje
Atipija folikularnih celic, neopredeljena (AFC-N)	22 (13–30)	Ponovna UZ-ABTI, molekularne preiskave, diagnostična lobektomija ali aktivno sledenje
Folikularna neoplazma	30 (23–34)	Molekularne preiskave, diagnostična lobektomija
Sumljivo za malignom	74 (67–83)	Molekularne preiskave, lobektomija ali skoraj totalna tiroidektomija
Maligno	97 (97–100)	Lobektomija ali skoraj totalna tiroidektomija

Opomba: * ROM – tveganje za malignost (angl. risk of malignancy);
UZ-ABTI – ultrazvočno vodena aspiracijska biopsija s tanko iglo.

Posodobljena priporočila diagnostike in zdravljenja diferenciranega raka ščitnice, ki so trenutno v veljavi v Sloveniji in so bila nazadnje posodobljena leta 2022 (4), so usklajena v Klasifikacijo po Bethesdi iz leta 2017 (5). Vsi slovenski citopatološki laboratoriji, ki izvajajo citopatološko diagnostiko nodusov v ščitnici, uporabljajo Klasifikacijo po Bethesdi. Podatkov o zanesljivosti citopatološke diagnostike nodusov v ščitnici v Sloveniji žal nimamo ali pa niso javno dostopni. Zaradi zagotavljanja kakovosti zato pripravljamo retrogradno analizo o zanesljivost citopatološke diagnostike nodusov v ščitnici na Oddelku za citopatologijo Onkološkega inštituta Ljubljana (OIL). Izračunati želimo tudi tveganje za malignost in preveriti podatke o nadaljnji obravnavi pacientov, pri katerih je bila narejena UZ-ABTI nodusa v ščitnici.

Zanesljivost citopatološke diagnostike ščitničnih nodusov

Naši preliminarni rezultati kažejo, da smo v enoletnem obdobju (od oktobra 2022 do oktobra 2023) pregledali 1338 vzorcev UZ-ABTI nodusov v ščitnici pri 1258 pacientih. V skladu s Klasifikacijo po Bethesda smo citopatološke diagnoze razvrstili v šest diagnostičnih kategorij: nediagnostično (323/24,1 %), benigno (806/60,3 %), AFC-N (72/5,4 %), folikularna/onkocitna neoplazma (63/4,7 %), sumljivo za malignom (33/2,5 %) in maligno (41/3,1 %).

V primerjavi s podatki v literaturi (9,3 % – 15,1 %) je bil delež nediagnostičnih vzorcev v našem laboratoriju (24,1%) sorazmerno visok (3). Razlogov zato je lahko več. Na delež lahko vplivajo tako značilnosti pacientov (debelost, antikoagulantna terapija) kot tudi značilnosti ščitničnih nodusov, ki jih punktiramo (velikost, struktura (cistična degeneracija), lega, npr. globoko ležeči nodusi, ipd.) ter nenazadnje usposobljenost zdravnika, ki izvaja UZ-ABTI. Punkcije majhnih, solidnih ali povsem cističnih ščitničnih nodusov so najpogostejši razlog za nediagnostične vzorce. Delež nediagnostičnih vzorcev lahko pomembno zmanjšamo s hitrim pregledom citološkega vzorca (angl. *rapid on site evaluation*, ROSE) takoj po končani punkciji. ROSE lahko napravimo ob bolniku ali s pomočjo telecitologije. Če ROSE ni na voljo, včasih pomaga večkratna punkcija nodusa, (npr. 3x), kar ni optimalna rešitev. Večkratna punkcija je smiselna predvsem za noduse, ki so v premeru večji od 3 cm, saj je znano, da je iz velikih nodusov težko pridobiti diagnostični vzorec (2). Molekularno testiranje za nediagnostične vzorce ni indicirano (1,2).

Ščitnične noduse z nediagnostično citopatološko oceno je treba v skladu s smernicami ponovno punktirati, razen v primeru, če je nodus popolnoma cističen. V naši skupini pacientov je bila UZ-ABTI na Kliniki za nuklearno medicino na Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana ponovljena pri 87 (30,4 %) bolnikih z nediagnostično citopatološko oceno. Ponovna UZ-ABTI je pri 50,5 % bolnikih pokazala benignen proces, pri 2,3 % AFC-N in pri 4,6 % folikularno neoplazmo. V 36,8 % primerih je bil tudi rezultat ponovne UZ-ABTI nediagnostičen. Po podatkih v literaturi je rezultat

ponovne UZ-ABTI benigni v 60–80 % (2). Zanimivi pa so rezultati kanadske raziskave, kjer je ponovna UZ-ABTI v 65 % primerih pokazala drugačno diagnostično kategorijo kot prva punkcija. Rezultati ponovne UZ-ABTI so bili v njihovem primeru: 35 % nediyagnostično, 37 % benigno, 26 % AFC-N, folikularna neoplazma, ali sumljivo in 2 % maligno (6).

Nizek delež citopatoloških diagnoz AFC-N in folikularna neoplazma sta pokazatelja dobrega dela laboratorija, ki pregleduje UZ-ABTI ščitničnih nodusov (7). Naši preliminarni rezultati kažejo, da je bil v našem laboratoriju delež vzorcev s citopatološko diagnozo AFC-N in folikularna neoplazma 5,4 % in 4,7 %. Rezultati so skladni s podatki v literaturi (AFC-N: 6,1–9,9 %; folikularna neoplazma: 4,5–7,7 %) in so pokazatelj dobrega dela našega laboratorija (7).

Podatke o napotitvi in nadaljnji obravnavi smo pridobili za 406 (32,2 %) pacientov, ki smo jih vključili v našo analizo kakovosti. Pridobili smo podatke za 86 (30,1 %) pacientov s citopatološko diagnozo nediyagnostično, 164 (20,1 %) pacientov z benigno diagnozo, 36 (54,5 %) pacientov z AFC-N, 56 % (80,0 %) s folikularno, 30 (96,8 %) pacientov z diagnozo sumljivo za malignom in 34 (89,5 %) pacientov z maligno diagnozo. Sto triinpetdeset pacientov (37,6 %) je bilo operiranih. Pri 85 (55,5 %) pacientih je histološka preiskava pokazala karcinom ali nizkorizične neoplazme.

Za operirane paciente s citopatološko diagnozo APC-N, folikularna neoplazma, sumljivo za malignom in maligno smo preliminarno ocenili tveganje za malignost (31,8 %, 36,6 %, 88,9 % in 100 %), ki je skladno s priporočili v Klasifikaciji po Bethesda (13–30 %, 23–34 %, 23–84 %, 97–100 %). Več kot polovica (61,1 %) pacientov s citopatološko diagnozo AFC-N in 76,8 % pacientov z diagnozo folikularna neoplazma je bilo operiranih, kar je več, kot je navedeno v podatkih v literaturi (29,9–45,5 % in 54,5–66,5 %) (7). Razlike v rezultatih med našo raziskavo in objavami v literaturi so posledica različne obravnave pacientov. V Sloveniji paciente s citopatološko oceno AFC-N in folikularna neoplazma sledimo ali operiramo, v zahodnem svetu pa paciente triažirajo z molekularnim testiranjem, s čimer zmanjšajo število nepotrebnih operacij. Na podlagi rezultatov molekularnega testiranja operirajo le paciente, pri katerih je tveganje za malignost visoko. Z molekularnim testiranjem paciente s citopatološko

diagnozo AFC-N razdelimo na skupino z visokim tveganjem, ki potrebuje operacijo, in na skupino z nizkim tveganjem, kjer paciente lahko sledimo. Molekularne aberacije, ki so značilne za bolnike z visokim tveganjem za malignost, vključujejo mutacije *BRAFV600E*, fuzije *RET*, *ALK* in *NTRK* ter mutacije *TP53*. Za paciente z nizkim ali srednjim tveganjem za malignost so značilne mutacije *BRAFK601E* in *RAS* ter fuzije *PAX8-PPARG* in *THADA*. Za molekularno testiranje so na voljo številni komercialni testi. V Združenih državah Amerike (ZDA) se največ uporabljata Afirma® (Veracyte) in ThyroSeq® (Sonic Healthcare) (8). Podobno z uporabo molekularno diagnostičnih tehnik lahko ustrezno triažiramo paciente in pomembno zmanjšamo število operacij pri pacientih s citopatološko diagnozo folikularna neoplazma (8).

Večina pacientov s citopatološko diagnozo sumljivo za malignom in maligno je bilo operiranih, kar je skladno s podatki v literaturi (7). Le trije pacienti s sumom na papilarni karcinom ščitnice se na zdravljenje na OIL niso zglasili. Predvidevamo, da so bili obravnavani v eni od drugih slovenskih bolnišnic. Osem pacientov ni bilo operiranih, ker so imeli anaplastični karcinom ščitnice ali metastatsko bolezen. Histološka preiskava je pokazala malignom ščitnice pri 88,9 % pacientih s citopatološko diagnozo sumljivo za malignom in pri 100 % operiranih pacientih s citopatološko diagnozo maligno. Tveganje za malignost je bilo za paciente s sumljivo diagnozo za malignom kot tudi s citopatološko diagnozo maligno skladno s priporočili v Klasifikaciji po Bethesdi (1,2)

Zaključki

Rezultati preliminarne retrospektivne analize kažejo, da je citopatološka diagnostika ščitničnih nodusov na OIL zanesljiva in se izvaja v skladu s slovenskimi in mednarodnimi priporočili. Odstopa delež nediagnostičnih vzorcev, ki je višji kot v mednarodni literaturi in najverjetneje odraža dejstvo, da iz analize niso bili izključeni bolniki z enostavnimi cistami ali pretežno cističnimi nodusi, pri katerih je nediagnostična kategorija pričakovana. Z uporabo dodatnih molekularnih testov bi lahko bolje opredelili tveganje za malignost pri bolnikih s citopatološkimi diagnozami AFC-N in folikularna neoplazma in tako zmanjšali delež nepotrebnih operacij.



Literatura:

1. Ali SZ, Baloch ZW, Cochand-Priollet B, Schmitt FC, Vielh P, VanderLaan PA. The 2023 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. 2023;33(9):1039–44.
2. Ali SZ, VanderLaan PA. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. Definitions, Criteria, and Explanatory Notes, 3rd ed. Springer, 2023.
3. Bychkov A, Jung CK. What's new in thyroid pathology 2024: updates from the new WHO classification and Bethesda system. *JPTM*. 2002;58:98–101.
4. Bešić N, Grošel A, Perhavec A, Doma A, Schwarzbartl-Pevce A, Klevišar Ivančič A, et al. Posodobljena priporočila diagnostike in zdravljenja diferenciranega raka ščitnice. *Onkologija*. 2022;1:76–106.
5. Ali SZ, Cibas E. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. Definitions, Criteria, and Explanatory Notes, 2nd ed. Springer, 2018.
6. Allen L, Al Afif A, Rigby MH, Bullock MJ, Trites J, Taylor SM, et al. The role of repeat fine needle aspiration in managing intermediate thyroid nodules. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019;48(1):16.

7. Bychkov A, Suzuki A. Thyroid & parathyroid Cytology. Bethesda system. Bethesda system diagnostic categories. 2022. Parthology Outlines.com (<https://www.pathologyoutlines.com/topic/thyroiddiagnostic.html>).
8. Han M, Fan F. Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology - An Updated Review. JCTP. 2023;3 (2):84–98.

Pomen spremljanja nodusov v ščitnici



Doc. dr. Katica Bajuk Studen, dr. med.

Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana.

Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana.

katica.bajuk@kclj.si

Izвлеček

Nodusi v ščitnici so zelo pogosti, vendar jih je velika večina asimptomatskih, benignih in hormonsko neaktivnih. V večini primerov bolniki z nodusom v ščitnici zdravljenja ali spremljanja ne potrebujejo. S kakovostno prvo obravnavo bolnikov z nodusom v ščitnici lahko identificiramo manjšo podskupino, pri katerih sta indicirana zdravljenje ali spremljanje. Zaenkrat v svetu ni konsenza glede optimalnih intervalov spremljanja, v prispevku so na kratko predstavljena priporočila Evropskega tirolskega združenja. Če se odločimo za spremljanje bolnikov z nodusom v ščitnici, moramo ob kontrolnih ultrazvočnih pregledih vedno upoštevati tako morfološke značilnosti nodusa kot tudi hitrost rasti.

Ključne besede: nodus v ščitnici, spremljanje, benigni nodus, rak ščitnice, avtonomno tkivo

Uvod

Nodusi v ščitnici so zelo pogosti, večina od njih je benignih. V zadnjih desetletjih jih veliko odkrijemo naključno – kot incidentalome v sklopu radioloških preiskav, ki so bile opravljene zaradi druge indikacije. Z ustrezno diagnostično obravnavo moramo opredeliti, ali gre za raka ščitnice, ali je velikost nodusa (četudi je benign) tolikšna, da povzroča simptome in znake zaradi pritiska na okolne strukture, in ali gre za avtonomni nodus v ščitnici, ki lahko povzroči hipertirozo. Trenutno v svetu ni konsenza glede optimalne obravnave oziroma zdravljenja bolnikov s ščitničnimi nodusi in nodozno golšo.

Nodusi v ščitnici, ki ne potrebujejo zdravljenja ali spremljanja

Ker je večina nodusov benignih, asimptomatskih in hormonsko neaktivnih, ne potrebujejo zdravljenja. Takšnih bolnikov ne spremljamo, temveč jim damo navodilo, da je potrebna ponovna obravnava v primeru rasti ščitnice ali lokalnih težav na vratu.

Ustreznost tega pristopa smo preverili na kohorti 118 bolnikov, ki smo jih zaradi nodusa v ščitnici obravnavali v našem centru, in pri katerih je bilo po diagnostični obravnavi zaključeno, da zdravljenje ni indicirano. Bolnike smo po petih letih aktivno povabili na ponovno obravnavo. Ugotovili smo, da v tem obdobju pri 51,2 % nodusov ni prišlo do pomembne spremembe v velikosti, pri 28,6 % je prišlo do pomembnega povečanja nodusa (definiranega kot povečanje za 2 mm v vsaj dveh dimenzijah nodusa in povečanje za vsaj 20 % največjega izhodiščnega premera), 13,3 % se jih je zmanjšalo, 6,9 % pa izginilo. Na novo je bilo ugotovljenih 26 nodusov pri 16 bolnikih. Ugotovili smo, da je večja verjetnost za rast nodusov pri tistih bolnikih, ki so imeli že izhodiščno več kot 1 nodus v ščitnici (multinodularnost). Nato smo preverili še klinični pomen teh najdb in ugotovili, da je bilo po 5 letih zdravljenje indicirano le pri 5,9 % bolnikov od celotne skupine. Pri nobenem od bolnikov po 5 letih nismo na novo ugotovili raka ščitnice. Na osnovi teh izsledkov smo zaključili, da je v obravnavi bolnikov z nodusom v ščitnici bistvenega pomena kakovostna prva obravnava, pri kateri se identificira manjšo podskupino bolnikov, ki zaradi malignoma, kompresijskih simptomov in znakov ali avtonomije potrebujejo nadaljnjo obravnavo, za veliko večino bolnikov pa zdravljenje ali spremljanje nodusov ni potrebno.

Kot omejitev naše raziskave smo navedli tri podskupine bolnikov z nodusi, ki niso bile vključene v raziskavo (bolniki z avtoimunsko boleznijo ščitnice, pri katerih obstaja možnost postopnega razvoja hipotiroze in naraščanja TSH kot stimulacijskega dejavnika za rast nodusov; bolniki s sumljivimi ultrazvočnimi značilnostmi nodusov; bolniki z nekonkluzivnim izvidom citološke preiskave). Prav takšni bolniki predstavljajo tisto podskupino, pri katerih je potreben razmislek o spremljanju; pri bolnikih z avtoimunsko boleznijo ščitnice je potrebno dolgoročno redno spremljanje ščitnične funkcije.

Spremljanje nodusov v ščitnici

Glede spremljanja nodusov obstaja več odprtih vprašanj, zaenkrat v svetu ni konsenza glede optimalnih intervalov spremljanja. Najnovejše smernice Evropskega tirolskega združenja (angl. European Thyroid Association) dajejo usmeritve za spremljanje nodusov glede na ultrazvočno oceno morfoloških značilnosti nodusa po EU-TIRADS (European Thyroid Imaging and Reporting Data System) in izvid citološke punkcije, ki temelji na klasifikaciji po Bethesda. Ob tem je treba opozoriti, da so se strokovnjaki, ki so pripravljali priporočila, v 100 % strinjali z opombo, da je treba ultrazvočni in citološki izvid vedno interpretirati v korelaciji s klinično sliko in laboratorijskimi izvidi.

Za noduse z oceno EU-TIRADS 2 in 3, ki so manjši od 10 mm, dodatnega spremljanja ali punkcije ne priporočajo, za tiste, ki so večji od 10 mm, pa ponovno oceno po 3–5 letih. Za noduse z oceno EU-TIRADS 3, ki so veliki 10–20 mm, prav tako priporočajo ponovno oceno čez 3–5 let, za večje pa tankoigelnno biopsijo. Za noduse EU-TIRADS 4, manjše od 15 mm, pri katerih se nismo odločili za punkcijo, svetujejo ponovno oceno po enem letu; če pa smo jih punktirali in je bil citološki izvid po Bethesda ocenjen kot benigni, svetujejo ponovno oceno čez 3–5 let. Za noduse z oceno EU-TIRADS 5, manjše od 10 mm, svetujejo spremljanje na 6–12 mesecev (pri nodusih takšne velikosti je tankoigelnna biopsija indicirana le v posameznih primerih).

Pri nodusih, ki so bili punktirani in je citološki izvid po klasifikaciji po Bethesda nediyagnostičen, priporočajo za noduse z ultrazvočno oceno EU-TIRADS 3, ki so večji od 20 mm, za noduse EU-TIRADS 4, večje od 15 mm, in EU-TIRADS 5, večje od 10 mm, ponovno punkcijo. Za noduse, ki so po Bethesda ocenjeni kot benigni, priporočajo ponovno oceno po 3–5 letih za tiste z ultrazvočno oceno EU-TIRADS 3, ki so večji od 2 cm, in EU-TIRADS 4, ki so večji od 15 mm. Če pa takšen izvid dobimo pri nodusih z oceno EU-TIRADS 5, ki so večji kot 10 mm, svetujejo ponovno punkcijo. Za noduse z UZ oceno EU-TIRADS 3, večje od 10 mm, z dvema zaporednima citološkima izvidoma, ki sta po Bethesda opredeljena kot atipija nedoločenega pomena, priporočajo ponovno reevaluacijo po 1 letu.

Eno od omejitev takšnega pristopa k spremljanju nodusov predstavlja dejstvo, da zgoraj predstavljena priporočila združenja ETA ne predvidevajo scintigrafije nodusov, večjih od 1 cm, z ^{99m}Tc -pertehnetatom (ali ^{123}I) pri bolnikih z normalno funkcijo ščitnice, pri katerih so prav tako lahko navzoči avtonomno delujoči nodusi. Številni avtonomno delujoči nodusi imajo namreč ultrazvočne značilnosti, povezane z večjo verjetnostjo malignosti, citološki izvid pa je zaradi proliferacije tirocitov pogostejše označen kot atipičen. To ima za posledico nepotrebno dodatno diagnostiko, spremljanje ali celo kirurško zdravljenje takšnih nodusov. Na ta problem je opozorilo tudi Evropsko združenje za nuklearno medicino (angl. European Association of Nuclear Medicine) v svojem odgovoru na te smernice.

V prihodnosti lahko pričakujemo posodobitev priporočil glede spremljanja nodusov, saj je bil lani v sodelovanju več mednarodnih tiroloških združenj objavljen posodobljen ultrazvočni leksikon (International Thyroid Imaging and Reporting Data System, I-TIRADS) z namenom priprave enotnih mednarodnih priporočil o statifikaciji tveganja za malignom pri bolnikih z nodusom v ščitnici.

Pri tistih nodusih, kjer smo se odločili za spremljanje, moramo ob kontrolnem ultrazvočnem pregledu ponovno oceniti tako morfološke značilnosti nodusa kot tudi stopnjo rasti. Tako benigni kot maligni nodusi v ščitnici imajo določen biološki potencial za rast. Številne raziskave so doslej potrdile, da se tudi benigni nodusi s časom lahko postopno povečujejo. Naravni potek klinično pomembnih (>1 cm) malignih nodusov v ščitnici pa je težko raziskovati, saj je večina bolnikov operiranih in je podatkov zelo malo. Doslej je bila objavljena le ena raziskava, v kateri so želeli preveriti, ali se klinično pomembni (>1 cm) benigni in maligni nodusi v ščitnici razlikujejo po hitrosti rasti v obdobju vsaj 6 mesecev. Vključili so 1363 bolnikov s citološko opredeljenimi benignimi nodusi in 126 bolnikov z malignimi nodusi, pri katerih je bilo operativno zdravljenje zaradi različnih kliničnih razlogov odloženo za vsaj 6 mesecev (mediani čas spremljanja za benigne noduse je bil 21,8 meseca, za maligne 20,9 mesecev). Ugotovili so, da je bila rast >2 mm/leto verjetnejša za maligne noduse v primerjavi z benignimi in da so imeli tisti maligni nodusi, ki so zrasli za več kot >2 mm/leto, bolj agresiven podtip na patohistološki preiskavi. Pokazali so tudi, da je za tiste noduse, pri katerih je bilo ob sledenju ugotovljeno, da so se zmanjšali za 2 mm ali več, verjetnost malignoma zelo majhna.

Zaključek

Ker so nodusi v ščitnici zelo pogosti, velika večina pa jih je asimptomatskih, benignih in hormonsko neaktivnih, je za njihovo racionalno obravnavo bistvenega pomena prva obravnavna. Če je ta izpeljana kakovostno, lahko identificiramo tisto manjšo podskupino, pri katerih je indicirano spremljanje. Če se odločimo za spremljanje bolnikov z nodusom v ščitnici, moramo ob kontrolnih ultrazvočnih pregledih upoštevati tako morfološke lastnosti nodusa kot tudi stopnjo rasti. Na osnovi nedavno objavljenega leksikona, katerega namen je poenotenje ultrazvočnih izvidov različnih preiskovalcev, lahko v prihodnosti pričakujemo poenotenje mednarodnih priporočil različnih strokovnih združenj, ki se zaenkrat med seboj delno razlikujejo.



Literatura

1. Bajuk Studen K, Domagała B, Gabersček S, Zaletel K, Hubalewska-Dydejczyk A. Diagnosing and management of thyroid nodules and goiter - current perspectives. *Endocrine*. 2024. doi: 10.1007/s12020-024-04015-8. E-pub ahead of print.
2. Bajuk Studen K, Gabersček S, Pirnat E, Zaletel K. Five-year follow-up and clinical outcome in euthyroid patients with thyroid nodules. *Radiol Oncol*. 2021;55(3): 317-322.
3. Angell TE, Vyas CM, Medici M, Wang Z, Barletta JA, Benson CB, et al. Differential Growth Rates of Benign vs. Malignant Thyroid Nodules. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(12): 4642-4647.
4. Durante C, Hegedüs L, Czarniecka A, Paschke R, Russ G, Schmitt F, et al. 2023 European Thyroid Association Clinical Practice Guidelines for thyroid nodule management. *Eur Thyroid J*. 2023;12(5): e230067.
5. Kreissl MC, Ovčariček PP, Campenni A, Vrachimis A, Tuncel M, Giovannella L. The European Association of Nuclear Medicine (EANM)'s Response to the 2023 European Thyroid Association (ETA) clinical practice guidelines for thyroid nodule management and nuclear medicine: a deliberate oversight? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2024;51(6): 1678-1681.

6. Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J*. 2017;6(5): 225-237.
7. Ali SZ, Baloch ZW, Cochand-Priollet B, Schmitt FC, Vielh P, VanderLaan PA. The 2023 Bethesda System for reporting thyroid cytopathology. *J Am Soc Cytopathol*. 2023;12(5):319-325.
8. Durante C, Hegedüs L, Na DG, Papini E, Sipos JA, Baek JH, et al. International Expert Consensus on US Lexicon for Thyroid Nodules. *Radiology*. 2023;309(1): e231481.

Pregled kirurškega zdravljenja folikularnih neoplazem



Prof. dr. Nikola Bešić, dr. med., spec. kirurgije

nbesic@onko-i.si

Izvleček

Citološka diagnoza folikularna neoplazma odraža omejitve ščitnične citologije in vključuje tako benigne kot maligne tumorje. Razlikovanje med benignim tumorjem in malignomom s citološko preiskavo vzorca iz ščitnice ni mogoče in je možno le s pregledom histološkega materiala. Diagnozo karcinoma postavi patolog z dokazom kapsularne in/ali vaskularne invazije. Glede obsega operativne odstranitve ščitnice nam pomagajo napovedni dejavniki: starost bolnika, koncentracija tiroglobulina, solitarnost tumorja in molekularno-biološke značilnosti tumorja. Na obseg operativne odstranitve ščitnice vpliva stopnja tveganja za malignom, prisotnost ekstratiroidnega širjenja izven ščitnice, prisotnost zasevkov v vratnih bezgavkah, druge spremembe v ščitnici (velikost, kompresivna simptomatika, prisotnost drugih sumljivih tumorjev), velikost tumorja, prisotnost bazedovke, obsevanje vratu v otroštvu, dedna predispozicija za raka ščitnice, molekularno-biološke značilnosti tumorja (če so znane) in pričakovana življenjska doba pacienta. Upoštevamo tudi spremljajoče bolezni, ki bi lahko vplivale na splošno anestezijo, kirurški poseg in/ali zdravljenje z radiojodom in seveda želje bolnika. Pri diagnostični operaciji je najmanjši dovoljen poseg lobektomija na strani sumljivega tumorja in istmektomija. Lobektomijo naredimo pri bolnikih s prognostično ugodnimi dejavniki, totalno tiroidektomijo pa pri večini bolnikov s prognostično neugodnimi dejavniki.

Ključne besede: folikularna neoplazma, diagnostika, napovedni dejavniki, kirurgija, zdravljenje

Uvod

Citološka diagnoza folikularna neoplazma (FN) odraža omejitve ščitnične citologije in vključuje tako benigne kot maligne tumorje [1]. Razlikovanje med benignim tumorjem in malignomom s citološko preiskavo vzorca iz ščitnice ni mogoče in je možno le s pregledom histološkega materiala [2]. Diagnozo karcinoma postavi patolog z dokazom kapsularne in/ali vaskularne invazije [2]. Glede obsega operativne odstranitve ščitnice

nam pomagajo napovedni dejavniki: starost bolnika, koncentracija tiroglobulina, solitarnost tumorja in molekularno-biološka analiza. Pri odločitvi o obsegu operativnega posega pa nam pomagajo tudi bolnikove želje in značilnosti.

Definicija folikularne neoplazme

Ultrazvočno (UZ) vodena aspiracijska biopsija s tanko iglo in citološka preiskava (ABTICP) je najpomembnejša predoperativna diagnostična metoda za opredelitev tumorjev ščitnice oziroma za oceno morfolologije ščitničnih nodusov [8,9]. Ena od omejitev ABTICP je nezmožnost razlikovanja benignega folikularnega ali onkocirnega tumorja od malignega [10–12]. Citološka diagnoza FN odraža omejitve ščitnične citologije in vključuje tako benigne kot maligne tumorje [1]. Razlikovanje med benignim tumorjem in malignomom s citološko preiskavo vzorca iz ščitnice ni mogoče [1] in je možno le s pregledom histološkega materiala [2]. Diagnozo folikularnega karcinoma postavi patolog z dokazom kapsularne in/ali vaskularne invazije. Ker pregled z zaledenelim rezom ni zanesljiv [13,14], se mora kirurg že pred operativnim posegom s pacientom dogovoriti glede obsega odstranitve ščitnice.

Citološka klasifikacija tumorjev ščitnice po Bethesda

Citologi tumor ščitnice opredelijo s klasifikacijo po Bethesda. Bethesda I pomeni nedignostičen vzorec (verjetnost malignosti 13 %), Bethesda II benigne spremembe (verjetnost malignosti 4 %), Bethesda III atipijo nedoločenega pomena (verjetnost malignosti 22 %), Bethesda IV folikularno ali onkocitno neoplazmo (verjetnost malignosti 30 %), Bethesda V sum na malignost (verjetnost malignosti 74 %), Bethesda VI pa pomeni malignom (verjetnost malignosti 97 %) [15]. V preglednem članku Rotondi in sod. [3] poročajo, da imajo bolniki z Bethesda III ali IV manj agresiven klinični potek kot bolniki z Bethesda V ali VI tumorji.

Napovedni dejavniki za raka pri neoplazmi ščitnice

Napovedni dejavniki za raka ščitnice pri folikularni neoplazmi

Med 388 bolniki (314 žensk, 74 moških; povprečna starost 50 let, razpon 9–81 let) s FN, ki so bili na Onkološkem inštitutu v Ljubljani kirurško zdravljeni v obdobju od 1988 in 2009 je histološka preiskava pokazala karcinom v 127 (33 %), adenom v 126 (32 %) in benigno golšo v 135 (35 %) primerih [4]. Z multivariatno logistično regresijo smo ugotovili, da so bili neodvisni napovedni dejavniki za malignom starost bolnikov (razmerje obetov 1,88; $p = 0,008$), solitarni tumor (razmerje obetov 1,72; $p = 0,037$) in koncentracija tiroglobulina (Tg) (razmerje obetov 2,36; $p = 0,001$). Karcinom je bil pogostejši pri bolnikih, mlajših od 45 let, s solitarnim tumorjem in s predoperativno serumsko koncentracijo Tg nad 400 ng/mL. V Tabeli 1 so prikazane koncentracije tiroglobulina glede na velikost benignega tumorja in raka, v Tabeli 2 pa pri različnih histoloških diagnozah bolnikov s citološko ugotovljeno FN.

Tabela 1: Koncentracija tiroglobulina glede na velikost benignega tumorja in raka pri bolnikih s folikularno neoplazmo.

Velikost tumorja (cm)	Število bolnikov	Koncentracija Tg mg/mL mediana (razpon)	
		Benigni tumor	Rak
0,5 do 1	20	11 (1–113)	17 (2–441)
1,01 do 2	78	72 (5–1026)	88 (3–3429)
2,01 do 3	112	138 (2–9020)	290 (8–10602)
3,01 do 4	71	332 (2–2829)	453 (13–13400)
4,01 do 6	84	519 (22–16300)	1181 (22–18640)
6,01 do 8	8	2046 (2016)	3094 (588–9930)

Tabela 2: Koncentracija tiroglobulina pri različnih histoloških diagnozah bolnikov s folikularno neoplazmo.

Histologija	Število bolnikov	Koncentracija Tg mg/mL mediana	Koncentracija Tg mg/mL razpon
Rak	127	407	2–18640
Folikularni	33	684	2–18560
Onkocitni	3	42	5–2925
Papilarni – klasični tip	17	333	1–9930
Papilarni – folikularni tip	71	294	3–18640
Papilarni – solidni/ trabekularni tip	1	22	22
Slabo diferenciran	3	1485	10574–18589
Adenom	126	128	1–9020
Benigna golša	135	214	2–16300

Napovedni dejavniki za raka ščitnice pri onkocitni neoplazmi

Med 279 bolniki (241 žensk, 38 moških; mediana starost 55 let, razpon 15–86 let) z onkocitno neoplazmo, ki so bili na Onkološkem inštitutu v Ljubljani kirurško zdravljeni v obdobju od 1990 do 2007, je histološka preiskava pokazala karcinom v 71 (25 %), benigno golšo v 68 (25 %) in adenom v 140 (50 %) primerih [5]. Z multivariatno logistično regresijo smo ugotovili ($p < 0,001$), da sta bila neodvisna napovedna dejavnika za malignom starost bolnikov in koncentracija Tg. Karcinom je bil pogostejši pri bolnikih, starejših od 65 let (razmerje obetov 2,88), in pri bolnikih s koncentracijo Tg nad 1000 ng/ml (razmerje obetov 2,11). V Tabeli 3 so prikazane koncentracije tiroglobulina pri različnih histoloških diagnozah bolnikov z onkocitno neoplazmo.

Tabela 3: Koncentracija tiroglobulina pri različnih histoloških diagnozah bolnikov z onkocitno neoplazmo.

Histologija	Število bolnikov	Koncentracija Tg mg/mL mediana	Koncentracija Tg mg/mL razpon
Rak	71	194	1–12000
Onkocitni	45	255	2–12000
Folikularni	8	823	90–3685
Papilarni – folikularni tip	8	80	1–1100
Papilarni – klasični tip	7	61	1–644
Papilarni – onkocitni tip	3	38	4–5680
Adenom	140	125	0,1–15790
Benigna golša	68	121	0,2–10000

Napovedni dejavniki za raka ščitnice pri folikularni ali onkocitni neoplazmi, velikosti 2 cm ali manj

Med 244 bolniki (214 žensk, 30 moških, starostni razpon od 9 do 82 let, mediana starost 52 let) s FN ali onkocitno neoplazmo velikosti 2 cm ali manj, ki so bili na Onkološkem inštitutu v Ljubljani kirurško zdravljeni v obdobju od 1988 do 2013, je histološka preiskava pokazala karcinom v 62 (25,5 %), adenom v 67 (27,5 %) in benigno golšo v 115 (47 %) primerih [6]. Z multivariatno logistično regresijo smo ugotovili, da so bili neodvisni napovedni dejavniki za malignom moški spol (razmerje obetov 2,57; $p = 0,02$) in koncentracijo Tg nad 80 ng/ml (razmerje obetov 2,35; $p = 0,005$). V Tabeli 4 so prikazane koncentracije tiroglobulina glede na velikost benignega tumorja in raka, v Tabeli 5 pa pri različnih histoloških diagnozah pri FN ali onkocitni neoplazmi, veliki 2 cm ali manj.

Tabela 4: Koncentracija tiroglobulina glede na velikost benignega tumorja in raka pri folikularni neoplazmi velikosti 2 cm ali manj.

Velikost tumorja (cm)	Število bolnikov	Koncentracija Tg mg/mL mediana (razpon)		p-vrednost
		Benigni tumor	Rak	
0,01 do 0,5	9	12 (11-27)	60 (1-974)	-
0,51 do 1	46	18 (1-839)	32 (2-441)	
1,01 do 1,5	83	41 (2-1026)	119 (3-3424)	
1,51 do 2	106	62 (3-860)	90 (1-1757)	

Tabela 5: Koncentracija tiroglobulina pri različnih histoloških diagnozah pri folikularni ali onkocitni neoplazmi, veliki 2 cm ali manj.

Histologija	Število bolnikov	Koncentracija Tg mg/mL mediana	Koncentracija Tg mg/mL razpon
Rak	62	86	1-3424
Folikularni	10	72	2-3424
Onkocitni	11	106	1-1757
Papilarni – klasični tip	9	85	1-974
Papilarni – folikularni tip	31	90	1-540
Papilarni – onkocitni tip	1	4	4
Benigni tumor	182	41	1-1203
Adenom	115	32	1-1026
Benigna golša	67	54	1-839

Molekularni biološki napovedni dejavniki za raka ščitnice pri folikularni neoplazmi

V zadnjem desetletju predvsem v Združenih državah Amerike pogosto uporabljajo molekularno-biološke napovedne teste za oceno, če gre v FN za raka ščitnice. S testom lahko s precejšno gotovostjo ocenijo odsotnost malignoma v vzorcu, težava pa je, da so preverjeni testi zelo dragi in niso zelo zanesljivi. Tako je test »ThyroSeq v3« pri bolnikih z Bethesda III ali IV tumorjem imel pozitivno napovedno vrednost 78,2 % in negativno napovedno vrednost 75,9 % [7].

V Evropi strokovna združenja uporabe testov za zdaj ne svetujejo in zdravstvene zavarovalnice ne financirajo komercialnih molekularno-bioloških testiranj. Testiranja pa izvajajo v raziskovalne namene v posameznih institucijah z uporabo različnih panelov molekularno-bioloških testov, ki pa niso verificirani na zadostnem številu bolnikov.

Obseg operativnega posega pri raku ščitnice

Na obseg operativne odstranitve ščitnice vpliva stopnja tveganja za malignom, prisotnost ekstratiroidnega širjenja izven ščitnice, prisotnost zasevkov v vratnih bezgavkah, druge spremembe v ščitnici (velikost, kompresivna simptomatika, prisotnost drugih sumljivih tumorjev), velikost tumorja, prisotnost basedovke, obsevanje vratu v otroštvu, dedna predispozicija za raka ščitnice, molekularno-biološke značilnosti tumorja (če so znane) in pričakovana življenjska doba pacienta. Upoštevamo tudi spremljajoče bolezni, ki bi lahko vplivale na splošno anestezijo, kirurški poseg in/ali zdravljenje z radiojodom in seveda želje bolnika [5,7]. Dejstvo je, da je povečana ščitnica zaradi benigne golšavosti zdaj redkejša kot pred nekaj desetletji. Incidentalomi, ki jih zdaj pogosto zaznamo in diagnosticiramo zaradi radioloških in nuklearnomedcinskih preiskav (UZ vratu, računalniška tomografija in pozitronska izsevalna tomografija), so manjši kot klinično zaznavni tumorji [16], kakršne smo diagnosticirali

pred nekaj desetletji. Prav zato zdaj pride v poštev pogostejše odstranitev le obolelega režnja ščitnice v diagnostični ali terapevtski namen.

Privsaki diagnostični operaciji je treba odstraniti vse patološko spremenjeno tkivo ščitnice, da se izognemo kasnejšim preiskavam preostanka ščitnice in ponovni operaciji. Pri diagnostični operaciji je najmanjši dovoljeni poseg lobektomija na strani sumljivega tumorja in istmektomija [5]. Na ta način se v primeru, da histološka preiskava potrdi raka, izognemo ponovni operaciji na strani tumorja in preprečimo pooperativne zaplete pri ponovni operaciji, ki nastanejo celo v 20 %, kadar moramo operirati na področju brazgotine. Primerni čas za ponovni operativni poseg je v prvih sedmih dneh ali po več kot treh mesecih od prve operacije, zato da se izognemo operiranju v vnetno spremenjenem tkivu, ki zelo rado krvavi.

Odstranitev enega režnja ščitnice imenujemo lobektomija, odstranitev obeh režnjev pa tiroidektomija, ki je lahko totalna, skoraj totalna (ostanek do 2 ml) ali subtotalna (ostanek več od 2 ml). Lobektomijo naredimo pri bolnikih s prognostično ugodnimi dejavniki: pri papilarnem mikrokarcinomu ali minimalno invazivnem foliklarnem raku ali onkocitnem raku ščitnice [5]. Novejše raziskave so pokazale, da za veliko večino bolnikov s papilarnim rakom ščitnice (solitarni, brez vraščanja v okolne strukture, ugoden histološki podtip, manjši od 4 cm, in brez zasevkov v vratnih bezgavkah ali oddaljenih organih) zadošča zgolj lobektomija. Lobektomija ščitnice je zadosten kirurški poseg tudi za bolnike z minimalno invazivnim folikularnim ali onkocitnim rakom. Že pred lobektomijo opozorimo pacienta, da je zelo verjetno, da bo moral imeti vse življenje nadomestno zdravljenje z levotiroksinom.

Prednosti totalne ali skoraj totalne tiroidektomije pred manj obsežno operacijo so, da odstranimo vse ščitnično tkivo z morebitnimi multicentričnimi fokusi in tako zmanjšamo možnost ponovitve raka v ščitnici in možnost za razvoj nediferenciranega karcinoma iz diferenciranega v ostanku ščitnice. Tiroidektomija omogoči zdravljenje z radiojodom, večjo senzitivnost pooperativne scintigrafije z radioaktivnim jodom in tumorskega markerja tiroglobulina pri nadzoru bolnikov glede ponovitve in/ali razsoja raka. Pri prognostično ugodnih tumorjih bolnik jemlje hormone v nadomestnih odmerkih, pri prognostično neugodnih pa v zavornih odmerkih [5].

Aktivno sledenje bolnika

Na odločitev, ali naj ne operiramo pacienta s folikularno neoplazmo, vplivajo številni faktorji: pričakovana življenjska doba pacienta, spremljajoče bolezni, ki bi lahko vplivale na splošno anestezijo, kirurški poseg in/ali zdravljenje z radiojodom, stopnja tveganje za malignom, druge spremembe v ščitnici (velikost, kompresivna simptomatika, prisotnost drugih sumljivih tumorjev, prisotnost bazedovke), molekularno-biološke značilnosti tumorja in želja bolnika. Kadar se ne odločimo za kirurški poseg, naredimo UZ preiskavo vratu, da izključimo povečanje tumorja, morebitno rast izven ščitnice in/ali prisotnost zasevkov v bezgavkah. Preiskavo ponavljamo najprej na pol leta, po enem ali dveh letih pa jo delamo na 1–2 leti. Nikakor pa ne smemo bolnika spremljati toliko časa, da se diferencirani rak razširi v oddaljene organe, začne rasti v okolne organe (sapnik, požiralnik, povratni živec) ali iz diferenciranega raka nastane anaplastični rak ščitnice.

Zaključek

FN je še vedno diagnostični in terapevtski izziv. UZ vodena ABTICP je najpomembnejša predoperativna diagnostična metoda za opredelitev tumorjev ščitnice. Napovedni dejavniki za prisotnost raka so: starost bolnika, koncentracija tiroglobulina, solitarnost tumorja in molekularno-biološka analiza. Pomagajo nam pri odločitvi o obsegu kirurške odstranitve ščitnice. Na obseg operativne odstranitve ščitnice vpliva stopnja tveganja za malignom, prisotnost ekstratiroidnega širjenja izven ščitnice, prisotnost zasevkov v vratnih bezgavkah, druge spremembe v ščitnici (velikost, kompresivna simptomatika, prisotnost drugih sumljivih tumorjev), velikost tumorja, prisotnost bazedovke, obsevanje vratu v otroštvu, dedna predispozicija za raka ščitnice, molekularno-biološke značilnosti tumorja (če so znane) in pričakovana življenjska doba pacienta. Upoštevamo tudi spremljajoče bolezni, ki bi lahko vplivale na splošno anestezijo, kirurški poseg in/ali zdravljenje z radiojodom in seveda želje bolnika. Pri diagnostični operaciji je najmanjši dovoljen poseg lobektomija na strani sumljivega tumorja in istmektomija. Lobektomijo naredimo pri bolnikih s prognostično ugodnimi dejavniki, totalno tiroidektomijo pa pri večini bolnikov s prognostično neugodnimi dejavniki.



Literatura

1. Baloch ZW, LiVolsi VA: Fine-needle aspiration of the thyroid: Today and tomorrow. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008;22:929–39.
2. Rosai J: Tumors of thyroid gland. In: Rosai J, Carcangiu ML, Delellis RA, editors. *Atlas of tumor pathology.* Washington: Armed Forces Institute of Pathology; 1992. pp. 31–50.
3. Rotondi M, Endo M, Teliti M, et al.: Beyond malignancy risk stratification: FNAC report anticipates thyroid cancer staging. Insights from recent studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2024 Oct 1: (Online ahead of print)
4. Petric R, Perhavec A, Gazic B, Besic N. Preoperative serum thyroglobulin concentration is an independent predictive factor of malignancy in follicular neoplasms of the thyroid gland. *J Surg Oncol.* 2012;4:351–6.
5. Strazisar B, Petric R, Sesek M, Zgajnar J, Hocevar M, Besic N. Predictive factors of carcinoma in 279 patients with Hurthle cell neoplasm of the thyroid gland. *J Surg Oncol.* 2010;7:582–6.
6. Petric R, Besic H, Besic N. Preoperative serum thyroglobulin concentration as a predictive factor of malignancy in small follicular and Hurthle cell neoplasms of the thyroid gland. *World J Surg Oncol.* 2014;12:282.
7. Sirotnikov S, Griffith CC, Zhang C et al. ThyroSeq overview on indeterminate thyroid nodules: An institutional experience. *Diagnostic Cytopathology.* 2024;52:353–61.
8. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al.: Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2009;19:1167–214.
9. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, et al.: European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol.* 2006;154:787–803.
10. Baloch ZW, LiVolsi VA: Our approach to follicular-patterned lesions of the thyroid. *J Clin Pathol.* 2007;60:244–50.
11. DeMay RM: Follicular lesions of the thyroid. *Am J Clin Pathol.* 2000;114:681–3.

12. Mihai R, Parker AJ, Roskell D, Sadler GP: One in four patients with follicular thyroid cytology (THY3) has a thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2009;19:33–7.
13. Lumachi F, Borsato S, Tregnaghi A, et al.: FNA cytology and frozen section examination in patients with follicular lesions of the thyroid gland. *Anticancer Res*. 2009;29:5255–7.
14. Udelsman R, Westra WH, Donovan PI, et al.: Randomized prospective evaluation of frozen-section analysis for follicular neoplasms of the thyroid. *Ann Surg*. 2001;233:716–22.
15. Ali SZ, Baloch ZW, Cochand-Priollet B, Schmitt FC, Vielh P, VanderLaan PA. The 2023 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *J Am Soc Cytopathol*. 2023;5:319–25.
16. Jansen T, Stikkelbroeck N, van de Ven A, et al. Clinical characteristics, diagnostic approach and outcome of thyroid incidental findings vs. clinically overt thyroid nodules: An observational single-centre study. *Cancers (Basel)*. 2023;8:2350.

Molekularna diagnostika pri folikularnih neoplazmah ščitnice

➤ **dr. Petra Škerl, univ. dipl. biol.**

Oddelek za molekularno diagnostiko,
Onkološki inštitut Ljubljana

pskerl@onko-i.si

➤ **znan. svet., dr. Srdjan Novaković,
univ. dipl. biol., spec. lab. med. gen.**

Oddelek za molekularno diagnostiko,
Onkološki inštitut Ljubljana

snovakovic@onko-i.si

Izvleček

Glede na priporočila mednarodnih strokovnih združenj (ESMO, NCCN, ASCO) je pri karcinomih ščitnice molekularna diagnostika ključna za načrtovanje tarčnega, bolniku prilagojenega zdravljenja. Še posebej to velja v primeru napredovale in/ali metastatske bolezni, ob izčrpanem predhodnem zdravljenju in pri bolnikih z anaplastičnim karcinomom ščitnice. Genetsko testiranje zajema opredelitev klinično pomembnih biomarkerjev, kot so *BRAF V600E*, genskih fuzij *RET*, *NTRK* in *ALK*, ter določanje t. i. vzorcev mutacij v tumorju, kot sta mikrosatelitska nestabilnost (MSI) in mutacijsko breme tumorja (TMB). Molekularne značilnosti tumorjev so lahko v pomoč pri boljši opredelitvi nekaterih podtipov folikularnih neoplazem ščitnice ter pri spremljanju poteka bolezni. Rezultat genotipizacije je treba obravnavati v sklopu morfoloških, patohistoloških in citoloških značilnostih tumorja ter klinične slike bolnika.

Ključne besede: folikularne neoplazme, karcinom ščitnice, molekularna diagnostika, genetsko testiranje, tarčno zdravljenje, molekularni biomarkerji, *BRAF V600E*, *RET* fuzije, *NTRK* fuzije, MSI, TMB, *ALK* fuzije, genski panel, sekvenciranje druge generacije

Uvod

Večina karcinomov ščitnice (razen medularnega karcinoma ščitnice) nastane iz folikularnih epitelijskih celic ščitnice in jih uvrščamo v skupino folikularnih neoplazem ščitnice. Večino folikularnih neoplazem predstavljajo benigne folikularne neoplazme, kot so folikularni adenomi ščitnice in drugi benigni tumorji ščitnice. Karcinomov ščitnice je približno 1 % vseh folikularnih neoplazem.

Glede na WHO klasifikacijo so glavni in najpogostejši podtipi malignih neoplazem ščitnice: papilarni karcinom ščitnice (>85 % vseh karcinomov ščitnice), folikularni karcinom ščitnice (5 do 15 % vseh karcinomov ščitnice) in anaplastični (nediferencirani) karcinom ščitnice (<5 % vseh karcinomov ščitnice). Vsak podtip folikularnih neoplazem ščitnice ima

svojevrstne (tipične) molekularne značilnosti, ki so poleg morfoloških, citoloških in patohistoloških značilnosti lahko v pomoč pri natančnejši opredelitvi podtipa folikularnih neoplazem. Nekatere molekularne značilnosti folikularnih neoplazem lahko uporabimo kot molekularne biomarkerje pri načrtovanju bolniku prilagojenega zdravljenja (Tabela 1).

Tabela 1: Molekularne značilnosti folikularnih neoplazem.

Podtip folikularne neoplazme	Molekularni biomarkerji
Folikularni adenom ščitnice (FA)	<i>RAS</i> (20–40 %), fuzije <i>PPARG</i> (5–10 %), <i>EZH1</i> (30 %), <i>TSHR</i> in <i>GNAS</i> (pri 50–80 % hiperfunkcionalnih/ toksičnih FA)
Neinvazivna folikularna različica papilarnega karcinoma ščitnice – NIFTP	<i>RAS</i> (52 %), <i>BRAF</i> V601E (4 %), fuzije <i>PPARG</i> in <i>THADA</i> , <i>EIF1AX</i> (6–17 %)
Tumorji ščitnice z nejasnim malignim potencialom	<i>RAS</i> (30–40 %), <i>EIF1AX</i> , <i>TSHR</i> , redko fuzija <i>PAX8::PPARG</i>
Hialinizirajoči trabekularni tumor (<i>angl.</i> Hyalinizing trabecular tumor)	Fuzije <i>GLIS</i> (<i>PAX8::GLIS1</i> in <i>PAX8::GLIS3</i>)
Papilarni karcinom ščitnice	<i>BRAF</i> V600E (40–65 %), fuzije <i>RET</i> (5–10 %)(<i>CCDC6::RET</i> (60–70 %) in <i>NCOA4::RET</i> (20–30 %)), fuzije <i>NTRK</i> (3–5 %)(najpogosteje <i>ETV6::NTRK3</i>), <i>TERT</i> -promotor (10 %), fuzije <i>ALK</i> , spremembe v ekspresiji različnih mikroRNA
Invazivna folikularna različica papilarnega karcinoma ščitnice – IEFVPTC (<i>angl.</i> Invasive encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma)	<i>RAS</i> (30 %), fuzija <i>PAX8::PPARG</i> , <i>BRAF</i> V601E, <i>EIF1AX</i> , <i>TSHR</i> , fuzija <i>THADA::IGF2BP3</i> , <i>TERT</i> -promotor (<5 %)
Folikularni karcinom ščitnice	<i>RAS</i> (30–50 %) – najpogosteje <i>NRAS</i> , fuzija <i>PAX8::PPARG</i> (10–40 %), fuzija <i>CREB3L2::PPARG</i> , <i>EIF1AX</i> (5 %), <i>PIK3CA</i> mutacije (8 %), <i>PIK3CA</i> amplifikacije (30 %), <i>PTEN</i> (10 %), <i>DICER1</i> , <i>NF1</i> , <i>TSHR</i> , <i>TERT</i> -promotor (metastaze)

Podtip folikularne neoplazme	Molekularni biomarkerji
Onkocitni karcinom ščitnice	Abnormalna mtDNA
Slabo diferencirani karcinom ščitnice (<i>angl.</i> High-grade follicular cell-derived non-anaplastic thyroid carcinoma)	<i>RAS</i> , <i>BRAF V600E</i> , fuzije <i>RET</i> , fuzije <i>ALK</i> , <i>TP53</i> , <i>TERT</i> -promotor, <i>SWI/SNF</i> chromatin remodeling complex
Anaplastični karcinom ščitnice	<i>RAS</i> , <i>BRAF V600E</i> , <i>TP53</i> , <i>TERT</i> -promotor, <i>CTNNB1</i> , <i>PIK3CA</i> , <i>PTEN</i> , <i>ATM</i> , <i>EIF1AX</i> , <i>NF1</i> , <i>NF2</i> , <i>CDKN2A</i> , <i>CDKN1B</i> , <i>CDKN2C</i> , <i>SWI/SNF</i> , <i>MLH1</i> , <i>MLH3</i> , <i>MSH5</i> , <i>MSH6</i> , <i>USH2A</i> , fuzije <i>ALK</i> , fuzije <i>RET</i> , fuzije <i>NTRK</i> , spremembe v ekspresiji različnih mikroRNA

Opombe: Podtipi folikularnih neoplazem so opisani v skladu z WHO klasifikacijo. S krepkim tiskom so označeni molekularni biomarkerji, ki so pomembni pri uvedbi tarčnega zdravljenja.

Opredelitev folikularnih neoplazem na podlagi molekularnih značilnosti

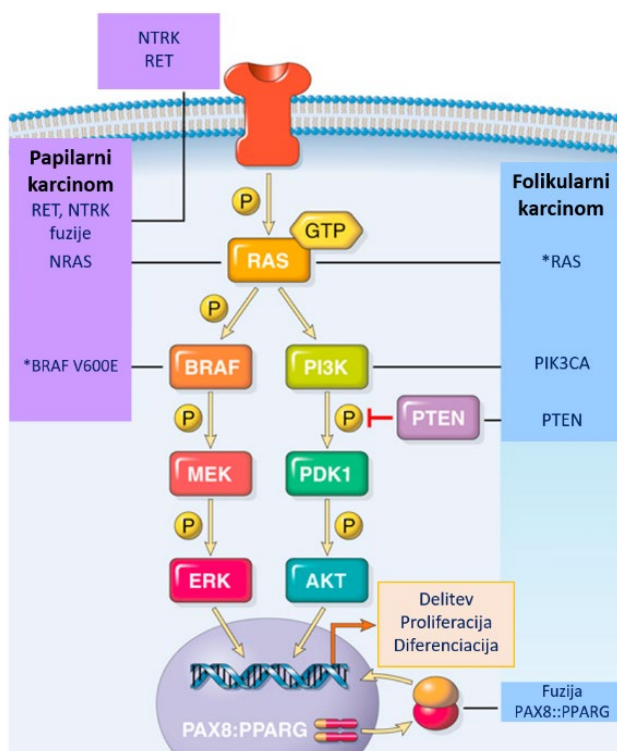
Opredelitev folikularnih neoplazem temelji na morfoloških, citoloških, patohistoloških in radiografskih značilnostih. V zadnjem desetletju je razvoj molekularno-genetskih metod, predvsem sekvenciranja druge generacije (NGS), omogočilo opredelitev molekularnih značilnosti folikularnih neoplazem ter odprlo možnosti uporabe genetskega testiranja pri opredelitvi nekaterih podtipov folikularnih neoplazem. Genetsko testiranje vzorcev tanko-igelnih biopsij (FNA) je lahko v pomoč pri oceni malignosti citološko neopredeljivih (*angl.* indeterminate) folikularnih neoplazem. Za doseg želenih diagnostičnih molekularnih kriterijev za pomoč pri oceni malignosti FNA vzorcev mora genetsko testiranje zajeti širši nabor molekularnih biomarkerjev, ki so značilni za različne folikularne neoplazme (Tabela 1). Potrebna je zelo previdna interpretacija rezultatov genetskega testiranja vzorcev FNA, ki mora biti v sklopu kliničnih, radiografskih in citoloških značilnosti posameznega bolnika. Večina

sumljivih folikularnih neoplazem je dokončno opredeljenih z morfološkim in patohistološkim pregledom vzorcev po kirurški odstranitvi.

Molekularne značilnosti karcinomov ščitnice

V nastanek karcinomov ščitnice so vpletene številne signalne poti. Najpogostejše sta to MAPK-kinazna signalna pot in PI3K/AKT signalna pot, ki nadzirata rast, delitev in diferenciacijo celic (Slika 1). Ti sta običajno aktivirani z vezavo rastnih dejavnikov na receptorje tirozinskih kinaz. Nastanek genetskih sprememb, kot so gonilne (*angl.* driver) patogene različice (mutacije ali genske fuzije), v določenih genih vodijo v konstitutivno aktivacijo teh signalnih poti, sproži se proces karcinogeneze in nastanek (razvoj) karcinomov ščitnice.

Slika 1: Prikaz glavnih signalnih poti pri papilarnem in folikularnem karcinomu ščitnice.



Za papilarni karcinom je značilna aktivacija MAPK-signalne poti in BRAF V600E-molekularni profil, za folikularni karcinom je značilna aktivacija PI3K/AKT-signalne poti in RAS-molekularni profil. *najbolj pogoste patogene različice (mutacije).

Papilarni karcinom ščitnice

Za večino papilarnih karcinomov ščitnice je značilna aktivacija MAPK-kinazne signalne poti (Slika 1). Najpogostejši vzrok za konstitutivno aktivacijo MAPK-kinazne signalne poti so patogene različice (mutacije) v genu *BRAF* (40–65 % vseh papilarnih karcinomov). Najpogostejša je različica *BRAF V600E* (98–99 % vseh *BRAF* različic pri papilarnem karcinomu), zato jih v literaturi opisujejo kot folikularne neoplazme z *BRAF V600E*-molekularnim profilom (Slika 1). Pri papilarnih karcinomi so pogosto opisane tudi *RET* ali *NTRK* genske fuzije (10–20 % vseh papilarnih karcinomov) in aktivirajoče mutacije v genih *RAS*, najpogosteje v genu *NRAS* (10–30 % vseh papilarnih karcinomov) (Tabela 1). Mutacije v genih *RAS* so opisane pri folikularni različici papilarnega karcinoma ščitnice (*angl.* invasive encapsulated follicular variant of papillary carcinoma). Opisane mutacije so med seboj izključujejo in vse spadajo med gonilne (*angl.* driver) patogene različice (mutacije), saj nastanejo zelo zgodaj v procesu karcinogeneze.

Folikularni karcinom ščitnice

Folikularni karcinomi ščitnice imajo pogosto patogene različice (mutacije) v genih *RAS* (30–50 % vseh folikularnih karcinomov), zato jih v literaturi opisujejo kot folikularne neoplazme z *RAS*-molekularnim profilom. Posledično je za te neoplazme značilna aktivacija PI3K/AKT-signalne poti (Slika 1).

Skoraj polovica folikularnih karcinomov ima značilno gensko fuzijo *PPARG::PAX8* (10–40 % vseh folikularnih karcinomov). Gen *PAX8* (*angl.* paired homeobox) je pomemben pri razvoju ščitnice. Gen *PPARG* (*angl.* peroxisome proliferator-activated receptor), katerega produkt je receptor za jedrni hormon, je vključen v terminalno diferenciacijo epitelijskih celic ščitnice. Pri folikularnih karcinomi so pogoste tudi aktivirajoče patogene različice (mutacije) in amplifikacije v genu *PIK3CA*, ki kodira kinazo

PI3K, in patogene različice (mutacije) v tumor-supresorskem genu *PTEN*, ki je negativni regulator kinaze PI3K v PI3K/AKT signalni poti (Slika 1, Tabela 1). Mutacije v genih *RAS* in genska fuzija *PAX8::PPARG* se med seboj izključujejo in spadajo med gonilne (*angl.* driver) patogene različice (mutacije).

Patogene različice (mutacije) v genih *RAS* in *PIK3CA* so lahko prisotne tudi v benignih folikularnih adenomih in anaplastičnih karcinomih, kar nakazuje skupno histogenezo.

Majhen delež folikularnih karcinomov ima somatske mutacije v genu *DICER1* (imajo značilno makrofolikularno zgradbo) ali genu *NF1*, redko tudi aktivirajoče mutacije v genu *TSHR*.

Anaplastični karcinom ščitnice in slabo diferencirani karcinom ščitnice

Slabo diferencirani karcinomi ščitnice in anaplastični (nediferencirani) karcinomi ščitnice so najbolj agresivne folikularne neoplazme. Večinoma nastanejo s progresijo (napredovanjem) dobro diferenciranega papilarnega ali folikularnega karcinoma ščitnice v slabo diferencirano oziroma nediferencirano, agresivnejšo obliko. Redkeje nastanejo *de novo*. Molekularne značilnosti teh karcinomov so enake kot pri papilarnem ali folikularnem karcinomu, odvisno, iz katerega podtipa nastanejo, zato imajo lahko *RAS*- ali *BRAF V600E*-molekularni profil. Poleg primarnih, gonilnih patogenih različic (mutacij) imajo običajno prisotne tudi sekundarne patogene različice (mutacije) v genih *TP53*, *CTNNB1*, *PTEN*, *PIK3CA* in promotorski regiji gena *TERT*. Pri anaplastičnem karcinomu ščitnice se poleg gonilnih mutacij v genih *RAS* ali *BRAF V600E* najpogosteje pojavljajo sekundarne mutacije v tumor-supresorskem genu *TP53* in promotorski regiji gena *TERT*. Te prispevajo k agresivnejši naravi teh tumorjev in slabši prognozi.

Molekularni biomarkerji za načrtovanje tarčnega zdravljenja bolnikov s karcinomi ščitnice

Pri načrtovanju tarčnega zdravljenja bolnikov s karcinomi ščitnice genetsko testiranje temelji na priporočilih (smernicah), ki so jih izoblikovala mednarodna strokovna združenja ESMO (European Society for Medical Oncology), NCCN (National Comprehensive Cancer Network) in ASCO (American Society of Clinical Oncology). Glede na priporočila je genetsko testiranje indicirano v primeru napredovale in/ali metastatske bolezni, ob izčrpanem predhodnem zdravljenju ter pri vseh bolnikih z anaplastičnim karcinomom ščitnice. Genetsko testiranje zajema določanje univerzalnih (*angl. agnostic*) klinično pomembnih molekularnih biomarkerjev, kot so patogena različica (mutacija) *BRAF V600E*, genske fuzije *NTRK*, *RET* in *ALK*, določanje mutacijskega bremena tumorja (TMB) in določanje mikrosatelitske nestabilnosti (MSI). Zdravljenje na podlagi univerzalnih molekularnih biomarkerjev temelji na uporabi odobrenih tarčnih zdravil in njihove dokazane učinkovitosti ob prisotnosti specifičnih genetskih in molekularnih značilnosti tumorja, ne glede na vrsto raka (Tabela 2).

Tabela 2: Univerzalni molekularni biomarkerji in odobrena tarčna zdravila pri karcinomih ščitnice.

Molekularni biomarker	Tarčno zdravljenje	Leto odobritve FDA
BRAF V600E	Zaviralci BRAF/MEK (<i>Dabrafenib + Trametinib</i>)	2018 (ATC), 2022 (vsi solidni tumorji)
RET fuzije	Zaviralci RET (<i>Selpercatinib, Pralsetinib</i>)	2020 (TC in NSCLC), 2022 (vsi solidni tumorji)
NTRK fuzije	Zaviralci NTRK (<i>Larotrectinib, Entrectinib, Rapotrectinib</i>)	2018, 2019
Visok TMB	Zaviralci imunskih kontrolnih točk (<i>Pembrolizumab</i>)	2020
MSI/dMMR	Zaviralci imunskih kontrolnih točk (<i>Pembrolizumab, Dostarlimab</i>)	2017, 2022
ALK fuzije	Zaviralci ALK (<i>Crizotinib, Alectinib</i>)	2022, 2024 (za NSCLC, ne za TC)

Opomba: **ATC** – anaplastični karcinom ščitnice; **TC** – karcinomi ščitnice;
NSCLC – nedrobnocelični rak pljuč

BRAF V600E

Gen *BRAF* nosi zapis za serin/treoninsko kinazo, ki ima ključno vlogo v MAPK signalni poti (Slika 1). Ta je zaradi patogene različitve (mutacije) v genu *BRAF* prekomerno aktivirana, kar vodi v nekontrolirano celično rast in diferenciacijo. Patogena različica (mutacija) *BRAF* V600E je prisotna pri različnih vrstah raka, najpogosteje pri papilarnem karcinomu ščitnice (Tabela 1). Dokazana patogena različica (mutacija) *BRAF* V600E je univerzalni molekularni biomarker za odgovor na zdravljenje s kombinacijo zaviralcev BRAF/MEK bolnikov s solidnimi tumorji, ki imajo napredovalo ali metastasko bolezen ter izčrpano zdravljenje. Zdravljenje s kombinacijo zaviralcev BRAF/MEK je bilo pri bolnikih z anaplastičnim karcinomom ščitnice FDA odobreno že prej (odobritev leta 2018) kot pri ostalih solidnih tumorjih (odobritev leta 2022). Patogena različica (mutacija) *BRAF* V600E

je vključena v večino tarčnih genskih panelov in jo lahko zaznamo med testiranjem z NGS.

RET genske fuzije

Gen *RET* nosi zapis za transmembranski tirozin kinazni receptor, ki je vključen v aktivacijo signalnih poti RAS/ERK, RAS/MAPK in PI3K/AKT, ki so ključne za rast in delitev celic (Slika 1). Najbolj pogoste so *RET* fuzije pri papilarnem karcinomu ščitnice (5–10 % vseh papilarnih karcinomov ščitnice) (Tabela 1).

Pri solidnih tumorjih je dokazana *RET* genska fuzija univerzalni molekularni biomarker za odgovor na zdravljenje z zaviralci RET. Zdravljenje z zaviralci RET je bilo pri bolnikih z anaplastičnim karcinomom ščitnice s strani FDA odobreno prej (odobritev leta 2020) kot pri drugih solidnih tumorjih (odobritev leta 2022 za odrasle in otroke ≥ 12 let; leta 2024 dodatno še za pediatrične bolnike ≥ 2 let). V klinični raziskavi za prvo odobritev zaviralcev RET je bilo vključenih 19 bolnikov s karcinomi ščitnice z dokazano *RET* fuzijo (raziskava LIBRETTO-001). Za dokazovanje *RET* fuzij se uporabljajo različne metode, kot so imunohistokemija, FISH in NGS. Najbolj zanesljivo je sekvenciranje NGS na nivoju RNA, ki velja za visoko specifično in občutljivo metodo za določanje genskih fuzij.

NTRK genske fuzije

Geni *NTRK1*, *NTRK2* in *NTRK3* nosijo zapis za transmembranske tropomiozinske kinazne receptorje, ki so ključni za aktivacijo signalnih poti, kot so MAPK in PI3K/AKT/mTOR signalna pot (Slika 1). Te imajo pomembno vlogo pri celični diferenciaciji, preživetju celic, apoptozi in migraciji celic. Čezmerna in konstitutivna aktivacija teh signalnih poti vodi v delitev rakastih celic in njihovo preživetje. Klinično pomembne spremembe/okvare v genih *NTRK* so genske fuzije z različnimi partnerskimi geni.

NTRK genske fuzije so zelo redke pri večini vrst raka, saj so prisotne v manj kot 5 % vseh rakov. Nasprotno pa so zelo pogoste pri nekaterih redkih rakih, v več kot 90 % primerov pri sekretornem raku dojk, sekretornem raku žlez slinavk in infantilnem fibrosarkomu. Pri papilarnem karcinomu ščitnice so *NTRK* fuzije prisotne pri 3–5 %, predvsem fuzije *NTRK1* in *NTRK3* (Tabela 1).

Dokazana *NTRK* fuzija je univerzalni molekularni biomarker za odgovor na zdravljenje z zaviralci *NTRK* pri vseh solidnih tumorjih. Zdravljenje z zaviralci *NTRK* je opisano pri bolnikih s karcinomi ščitnice, vključno z anaplastičnim karcinomom (raziskave ALKA-371-001, STARTRK-1, STARTRK-2). Za dokazovanje *NTRK* fuzij se uporabljajo različne metode, kot so imunohistokemija, FISH in NGS. Najbolj zanesljivo je sekvenciranje NGS na nivoju RNA, ki velja za visoko specifično in občutljivo metodo za določanje genskih fuzij.

Mikrosatelitska nestabilnost (MSI/dMMR)

MSI v tumorskem tkivu je pokazatelj okvare delovanja mehanizmov za popravljanje neujemanj nukleotidnih baz na nivoju DNA (dMMR). Najpogostejše gre za okvaro delovanja oz. izražanja proteinov MLH1, MSH2, MSH6 ali PMS2.

Pri karcinomih ščitnice je MSI redka. Pri folikularnem karcinomu ščitnice je pogostnost MSI ocenjena na 2,5 %.

MSI je univerzalni molekularni biomarker za izbor bolnikov s solidnimi tumorji za zdravljenje z zaviralci imunskih kontrolnih točk (npr. pembrolizumabom). Pri bolnikih s papilarnim in folikularnim karcinomom ščitnice z dokazano MSI je bil dokazan primerljiv odgovor na zdravljenje z zaviralci imunskih točk (pembrolizumab, dostarlimab) kot pri drugih vrstah raka (raziskava KEYNOTE-158).

Molekularno genetsko testiranje za določanje MSI zajema uporabo različnih metod oziroma pristopov. Osnovni pristop k določanju MSI na molekularnem nivoju je z metodo PCR, kjer pomnožujemo, kot genetske označevalce, t. i. homopolimerne regije v tumorskem in netumorskem

tkivu istega bolnika. Najpogosteje se v diagnostiki uporabljata t. i. Bethesda panel 5 genetskih označevalcev (mononukleotidna markerja BAT25 in BAT26, dinukleotidni markerji D2S123, D5S346 in D17S250) ali t. i. Pentaplex panel, ki vključuje 5 mononukleotidnih genetskih označevalcev (BAT25, BAT26, NR21, NR24 in NR27). PCR metoda za določanje MSI velja za zlati standard določanja MSI pri raku debelega črevesa in danke ter raku endometrija. Pri drugih rakih, tudi pri karcinomi ščitnice, je lahko zanesljivost/občutljivost te metode manjša. Novejši pristop za določanje MSI na molekularnem nivoju je uporaba metode NGS. Pri uporabi tarčnih genskih panelov so v test vključene številne homopolimerne regije oziroma MSI-mesta, ki omogočajo določitev MSI. Prednost je, da pri analizi ne potrebujemo netumorskega tkiva. Izziv pa predstavlja interpretacija rezultatov, saj ni na voljo priporočil/smernic, in so potrebne obsežne validacije znotraj posameznega laboratorija.

Mutacijsko breme tumorja (TMB)

Mutacijsko breme tumorja (TMB) je opredeljeno kot število vseh različic v tumorju in je običajno podano kot število različic na milijon pregledanih nukleotidov oziroma kot število različic na eno megabazo (Mb). Običajno je visok TMB (TMB-H) opredeljen kot ≥ 10 različic/Mb. Visok TMB je univerzalni molekularni biomarker za odgovor na zdravljenje z zaviralci imunskih kontrolnih točk (npr. pembrolizumabom) pri vseh solidnih tumorjih. Metode za določanje TMB v rutinski diagnostiki običajno temeljijo na metodi NGS in uporabi velikih genskih panelov.

Pri bolnikih z diferenciranimi karcinomi ščitnice je povprečni TMB ocenjen na 0,2 do 1,7 različic/Mb. Zanimivo je, da ima večina papilarnih karcinomov ščitnice zelo nizek TMB, v povprečju 0,41 različic/Mb oziroma najnižji TMB med vsemi vrstami raka. Bolniki z anaplastičnim karcinomom ščitnice imajo v primerjavi z diferenciranimi folikularnimi neoplazmami višji TMB (povprečno 6 različic/Mb).

ALK genske fuzije

V strokovnih smernicah NCCN je opredeljeno tudi genetsko testiranje za dokazovanje *ALK* genskih fuzij. Pri karcinomi ščitnice so *ALK* genske fuzije redke, prisotne pri <1% vseh karcinomov ščitnice (Tabela 1). V primeru prisotne *ALK* genske fuzije, različne raziskave kažejo na dober odgovor bolnikov s karcinomi ščitnice na zdravljenje z zaviralci ALK (Crizotinib, Alectinib).

Zaključek

Naš cilj je, da izvajamo genetsko testiranje skladno z mednarodnimi in domačimi smernicami. Na ta način skrbimo, da je vsem slovenskim bolnikom s karcinomi ščitnice zagotovljena najsodobnejša molekularna diagnostika. Genski paneli, ki jih uporabljamo pri genetskem testiranju, zajemajo vse klinično pomembne gene, ki so opredeljeni v mednarodnih strokovnih smernicah, za uvedbo bolniku prilagojenega tarčnega zdravljenja. Prav tako je v genske panele zajeta večina diagnostično pomembnih molekularnih biomarkerjev za primer genetskega testiranja vzorcev FNA. Na samo izvedbo genetskega testiranja in zanesljivost rezultatov pa vplivata kakovost vzorca DNA in RNA ter delež tumorskih celic. V primeru, da je delež tumorskih celic manjši od 30 %, je genotipizacija tumorja manj zanesljiva.



Literatura

1. Robbins SL. (2023) Robbins & Kumar Basic Pathology. Eleventh edition. (Kumar V, Abbas AK, Aster JC, Deyrup AT, Das A, eds.). Elsevier.
2. WHO Classification of Tumours online: Endocrine and Neuroendocrine Tumours (5th ed.) //Thyroid tumours //Follicular cell-derived neoplasms (<https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/53/45>).

3. NCCN (2024) ,Thyroid Carcinoma', version 4.
4. Filetti, S. et al. (2019) Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up; *Annals of Oncology*, 30;12: 1856 – 1883.
5. Filetti, S. et al. (2022) ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of systemic therapy in advanced thyroid cancer; *Annals of Oncology*, 33;7: 674 – 684.
6. Sarimar Agosto Salgado et al. (2023) Management of Advanced Thyroid Cancer: Overview, Advances, and Opportunities. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 43, e389708. DOI:10.1200/EDBK_389708.

Histološka opredelitev folikularnih neoplazem ščitnice



**Andreja Klevišar Ivančič, dr. med.,
specialistka patologije**

aklevisar@onko-i.si

Izvleček

Izraz folikularna neoplazma uporabljamo predvsem za tiste vrste neoplazem v ščitnici, ki imajo pretežno folikularen vzorec rasti. Skupina folikularnih neoplazem je široka, glede na biološki potencial pa jo delimo v tri skupine: benigne, nizkorizične in maligne.

Ključne besede: folikularna neoplazma, neinvazivna folikularna neoplazma, folikularna varianta, folikularni karcinom, karcinom visokega gradusa

Uvod

Folikularna neoplazma v širšem pomenu besede pomeni vse neoplazme, ki vzniknejo iz folikularnih celic.

Izraz folikularna neoplazma torej vključuje različne vrste ščitničnih nodusov, ki jih glede na zadnjo, 5. izdajo klasifikacije tumorjev ščitnice Svetovne zdravstvene organizacije (angl. *World Health Organization, WHO*) iz leta 2022 razdelimo v tri skupine: benigne, nizko rizične in maligne (Tabela 1).

Tabela 1: WHO klasifikacija neoplazem folikularnih celic.

Benigne neoplazme	Folikularna nodularna bolezen ščitnice
	Folikularni adenom
	Folikularni adenom s papilarno arhitekturo
	Onkocitni adenom
Nizkorizične neoplazme	Neinvazivna folikularna neoplazma ščitnice z jedri, podobnimi kot pri papilarnem karcinomu (angl. <i>non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features, NIFTP</i>)
	Ščitnični tumor nejasnega malignega potenciala (angl. <i>thyroid tumor of uncertain malignant potential, TT-UMP</i>)
	Hialinizirajoči trabekularni tumor
Maligne neoplazme	Folikularni karcinom ščitnice
	Invazivna inkapsulirana folikularna varianta papilarnega karcinoma
	Papilarni karcinom ščitnice
	Onkocitni karcinom ščitnice
	Karcinom folikularnih celic visokega gradusa diferencirani karcinom ščitnice visokega gradusa slabo diferencirani karcinom ščitnice
	Anaplastični karcinom folikularnih celic ščitnice

V ožjem pomenu pa izraz folikularna neoplazma uporabljamo za vse tiste noduse v ščitnici, ki so glede na mikroskopski videz grajeni pretežno iz ščitničnih foliklov.

V nadaljevanju prispevka bodo opisane le najpogostejše folikularne neoplazme ščitnice v ožjem pomenu besede, celoten seznam in opis pa je v 5. izdaji WHO klasifikacije tumorjev ščitnice.

Benigni tumorji

V skupino benignih folikularnih neoplazem sodi **hiperplastičen nodus**. Folikli, ki ga tvorijo, so različnih velikosti, pogosto so prisotne regresivne spremembe, lahko jih obdaja vezivna kapsula, pri multinodozni hiperplaziji pa se hiperplastični nodusi pogosto med seboj zlivajo. Raziskave so pokazale, da so hiperplastični nodusi lahko tudi klonalni, kar pojasnjuje maligno transformacijo, do katere lahko pride v redkih primerih. Večje število hiperplastičnih nodusov v ščitnici se klinično odraža kot golša. Nova WHO klasifikacija predlaga za patohistološko diagnozo klinične diagnoze golša izraz »folikularna nodularna bolezen ščitnice«.

V skupino benignih folikularnih neoplazem sodi tudi **folikularni adenom**. Za razliko od hiperplastičnega nodusa je večinoma sestavljen iz foliklov, ki so podobne velikosti in dajejo mikroskopski vtis homogenosti. Folikularni adenom je značilno obdan s kapsulo, ki je lahko različne debeline, najpogosteje pa je zelo tanka.

V folikularnih celicah je pogosta onkocitna transformacija. Mikroskopsko gre za povečano količino citoplazme folikularnih celic, ki imajo drobno zrnčast videz, kar je posledica kopičenja disfunkcionalnih mitohondrijev zaradi molekularnih alteracij v mitohondrijskem genomu. Če je v nodusu, ki ga opredelimo kot adenom, več kot 75 % onkocitne transformacije folikularnega epitela, gre za **onkocitni adenom**. V preteklosti so ga imenovali tudi adenom Hürthlejevih celic, vendar je to napačno poimenovanje, saj je nemški histolog Karl Hürthle opisal celice C (iz katerih vznikne medularni karcinom) in ne onkocitno transformirane folikularne celice.

Nizko rizične neoplazme

Skupina folikularnih, nizkorizičnih neoplazem je vmesna skupina med benignimi in malignimi neoplazmami. Imajo sicer metastatski potencial, vendar je ta ekstremno nizek. V to skupino sodijo tri entitete: **neinvazivna folikularna neoplazma ščitnice z jedri, podobnimi kot pri papilarnem karcinomu** (angl. *non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features*, NIFTP), **ščitnični tumor nejasnega malignega**

potenciala (angl. *thyroid tumor of uncertain malignant potential, TT-UMP*) in **hialinizirajoči trabekularni tumor**. Od vseh treh naštetih je najpogostejši NIFTP, za katerega so dobro definirani patohistološki kriteriji: jasna omejenost tumorja brez invazije in jedrne karakteristike, značilne za papilarni karcinom, ki so večinoma izražene le v delu nodusa brez tvorjenja papil. Diagnoza NIFTP je bila uvedena leta 2016 in je bila že vključena v predhodno izdajo WHO klasifikacije tumorjev ščitnice iz leta 2017. Večina študij je pokazala, da pri bolnikih s patohistološko diagnozo NIFTP ni prišlo do napredovanja bolezni. Drugo entiteto, ki sodi v skupino nizko rizičnih neoplazem ščitnice, tj. ščitnični tumor nejasnega malignega potenciala (ang. *thyroid tumor of uncertain malignant potential, UMP*), razdelimo v dve podskupini, ki natančneje v tem prispevku ne bosta opisani. Od folikularnega adenoma in NIFTP se loči v tem, da je pri tovrstnem tumorju patohistološko suspektna bodisi kapsularna bodisi vaskularna invazija. Za vse tumorje, ki sodijo v skupino nizko rizičnih folikularnih neoplazem, velja, da sta lobektomija in kasnejše redno sledenje primeren in zadosten način obravnave.

Maligne neoplazme

Od vseh malignih neoplazem ščitnice je daleč najpogostejši **papilarni karcinom ščitnice**, ki ima značilne jedrne karakteristike in večinoma papilaren način rasti, obstaja pa tudi precej podtipov papilarnega karcinoma.

V skupini malignih folikuarnih neoplazem v ožjem pomenu besede, torej tistih, kjer prevladuje folikularen tip rasti, je najpogostejši **folikularni karcinom ščitnice**. Definiran je kot invazivno rastoči tumor folikularne morfologije z odsotnimi jedrnimi karakteristikami papilarnega karcinoma in brez značilnosti malignoma visokega gradusa. Glede na tip invazivnosti razlikujemo tri podtipe folikularnega karcinoma: 1. minimalno invazivni (prisotna je le transkapsularna invazija); 2. inkapsulirani angioinvazivni (prisotna je le vaskularna invazija); 3. široko invazivni. Prvi podtip spada v skupino z nižjim tveganjem za pojav razširjene bolezni, medtem ko druga dva podtipa sodita v skupino karcinomov ščitnice z višjim tveganjem.

Podobno kot pri adenomih lahko tudi pri karcinomih pride do onkocitne transformacije celic. Če je ta prisotna v več kot 75 %, karcinom folikularnega videza brez jedrnih karakteristik za papilarni karcinom opredelimo kot **onkocitni karcinom ščitnice**. Tudi pri onkocitnem karcinomu obstajajo enaki trije podtipi kot pri folikularnem karcinomu.

Naslednji tip karcinoma s folikularnim tipom rasti je **invazivna inkapsulirana folikularna varianta papilarnega karcinoma ščitnice**, ki jo nova WHO klasifikacija postavlja kot svojo skupino tumorjev ob bok folikularnemu, papilarnemu, onkocitnemu in drugim karcinomom ter ne le kot podtip papilarnega karcinoma. Zakaj? Ker je bila začetna klasifikacija tumorjev ščitnice narejena na podlagi histoloških značilnosti, z nadaljnjim raziskovanjem pa je bilo ugotovljeno, da je ta skupina karcinomov v grobem sestavljena iz karcinomov, ki so glede morfoloških značilnosti, predvsem načina invazije in delno tudi jedrnih karakteristik, ter tudi molekularnih značilnosti nekateri bolj podobni folikularnim karcinomom, nekatere pa bi lahko vseeno opredelili kot papilarne karcinome. Zato še vedno potekajo razprave o tem, ali bo ta entiteta v prihodnosti še obdržala svoje ime. Enako kot pri folikularnem karcinomu obstajajo isti trije podtipi glede invazivnosti. Prav je, da na tem mestu omenimo tudi infiltrativno folikularno varianto papilarnega karcinoma, ki jo WHO klasifikacija uvršča pod papilarni karcinom in je za razliko od zgoraj opisane invazivne inkapsulirane folikularne variante, kot že ime pove, brez kapsule, hkrati pa ima folikularen vzorec rasti in pogosto vsaj kakšno papilo.

Zadnja skupina malignih folikularnih neoplazem so karcinomi, ki glede na klinični potek spadajo v vmesno skupino, torej med skupino dobro diferenciranih karcinomov (papilarni, folikularni, onkocitni itd.) in skupino nediferenciranega/anaplastičnega karcinoma. Sprva je obstajala le skupina **slabo diferenciranih karcinomov**, kasneje pa so ugotovili, da lahko tudi karcinomi, ki sicer po večini kriterijev ustrezajo dobro diferenciranim karcinomom, klinično potekajo podobno kot slabo diferencirani karcinomi. Zato to skupino zdaj imenujemo **diferencirani karcinomi ščitnice visokega gradusa**. Oblikovanje te nove skupine v WHO klasifikaciji lahko upravičimo z ugotovitvijo, da pri tovrstnih karcinomih obstaja le 50 % verjetnost, da bodo kopicili radiojod, kar posledično sproža iskanje novih pristopov k načinu zdravljenja te skupine karcinomov, morda s pomočjo

molekularne genetike. Če torej govorimo o folikularnih neoplazmah v ožjem pomenu besede, v to skupino spada folikularni karcinom ščitnice visokega gradusa, patohistološko pa ga ločimo od dobro diferenciranega folikularnega karcinoma predvsem na podlagi višje mitotske aktivnosti in/ali prisotnosti nekroze.

Vloga molekularno genetskih preiskav pri patohistološkem opredeljevanju folikularnih neoplazem

Z razvojem in širjenjem dostopnosti molekularno genetskih preiskav je tudi na področju ščitničnih neoplazem prišlo do mnogih odkritij. Ugotovljeno je bilo, da se določene molekularno genetske alteracije pogostejše pojavljajo pri določenih entitetah. Tako so pri papilarnem karcinomu pogostejše mutacije v genu *BRAF*, pojavljajo pa se tudi druge alteracije, kot so fuzije genov *RET*, *NTRK1/2/3*, *BRAF* in *ALK*. Za razliko od papilarnega karcinoma pa se pri folikularnem karcinomu najpogostejše pojavljajo mutacije v genih, ki spadajo v družino *RAS* (*NRAS*, *HRAS*, *KRAS*). Vendar na molekularnem nivoju prihaja še do številnih drugih sprememb, ki sprožajo poti za tumorsko proliferacijo, angiogenezo in migracijo (hipermetilacija genov, mutacije v genu za telomernazno reverzno transkriptazo – *TERT*, spremembe na nivoju mikroRNA). Predvsem se je s preiskavami želelo ugotoviti, katere molekularno genetske alteracije so povezane s klinično agresivnejšim potekom in rezistenco na radioaktivni jod. Poleg tega so izsledki molekularno genetskih preiskav dokazali, da se slabše diferencirani karcinomi folikularnih celic razvijejo iz preeksistentnih dobro diferenciranih karcinomov. Za nekatere najpogostejše molekularne alteracije obstajajo imunohehistokemični markerji, od katerih je najbolj razširjeno protitelo, specifično usmerjeno proti mutirani beljakovini BRAFV600E. V vsakodnevni praksi se za molekularno genetske preiskave redko odločamo, in sicer zaenkrat v dveh primerih: pri diagnostično težjih primerih, kjer tumorja le na podlagi patomorfoloških značilnosti ne moremo z gotovostjo opredeliti, in v primerih, kjer bi bilo testiranje v pomoč pri odločitvi o morebitni specifični tarčni terapiji.

Zaključek

Glede na to, da klasifikacija tumorjev ščitnice temelji na morfoloških karakteristikah, je patohistološka opredelitev osnova za postavitve diagnoze in posledično odločitev glede nadaljnje obravnave. Spremljanjem kliničnega poteka različnih vrst folikularnih neoplazem se je klinična pot obravnave sčasoma prilagodila, še vedno pa je v nekaterih primerih izziv sprejeti odločitev, ki ima najmanj tveganja in neželenih posledic za bolnike ter ima hkrati največjo korist. Da je odločitev optimalna, pa so vsi primeri bolnikov, ki jim postavimo patohistološko diagnozo iz skupin nizko rizičnih in malignih neoplazem predstavljeni na ščitničnem konziliju na Onkološkem inštitutu v Ljubljani.



Literatura

1. Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, Ghossein RA, Juhlin CC, Jung CK, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms. *Endocr Pathol*. 2022 Mar;33(1):27–63.
2. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. Vol 10. 4th ed. Lyon, France: WHO/IARC Press.
3. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Endocrine and neuroendocrine tumours [Internet]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2022 [cited 2024 10 10]. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 10). Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/53>.

Rezultati kirurškega zdravljenja folikularnih neoplazem na OI LJ



**Lea Ivanovska, dr. med.,
specializantka splošne kirurgije na OI**

livanovska@onko-i.si

Izvleček

Folikularne neoplazme ščitnice predstavljajo klinični izziv, saj se njihova stopnja malignosti giblje med 25 in 40 %. Ta negotovost postavlja vprašanje o optimalnem kirurškem pristopu, saj nepravilna izbira lahko vodi do neustrezne obravnave bolnikov in povečanega tveganja za zaplete.

Cilj naše analize je bil predstaviti demografske, klinične in patohistološke značilnosti bolnikov ter oceniti tveganje za malignost in zaplete, povezane z operativnim zdravljenjem folikularnih neoplazem ščitnice na Onkološkem inštitutu v obdobju od 2019 do 2023.

V raziskavo je bilo vključenih 425 bolnikov, od katerih je bilo 78,4 % žensk. Ugotovili smo, da je pri večjih nodusih (>40 mm) verjetnost malignih tumorjev višja (59 %), medtem ko so bili manjši nodusi (<40 mm) v 60 % benigni. Najpogosteje izvedena operacija je bila totalna tiroidektomija (47,5 %), benigne diagnoze pa so predstavljale 56,2 % vseh končnih histoloških izvidov. Zapleti so bili redki, v večini primerov so se pojavili po totalni tiroidektomiji.

Naša analiza poudarja ključno potrebo po nadaljnjem raziskovanju za natančnejšo predoperativno oceno tveganja za malignost, kar bi prispevalo k boljšemu usmerjanju terapevtskih pristopov in zmanjšanju zapletov.

Ključne besede: folikularne neoplazme, rak ščitnice, totalna tiroidektomija, lobektomija z istmektomijo, zapleti po operacijah ščitnice.

Uvod

Širok razpon stopnje malignosti v različnih raziskavah predstavlja težava pri odločanju o ustrezni obravnavi bolnikov s citopatološko diagnozo »folikularna neoplazma« (FN). Novejše raziskave, ki so neinvazivne folikularne neoplazme ščitnice z jedri, podobnimi kot pri papilarnem karcinomu (*angl.* non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features, NIFTP) reklasificirali kot nemaligna obolenja, poročajo o še nižji stopnji malignosti (22–30 %).

Po smernicah Ameriškega tirološkega združenja (*angl.* American Thyroid Association, ATA) iz leta 2015 je diagnostična lobektomija zlati standard pri obravnavi teh bolnikov. To je trenutno tudi edini način, da dokončno določimo, ali gre za maligno ali benigno neoplazmo, saj diagnoza temelji na prisotnosti kapsularne in/ali žilne invazije. V nekaterih državah se za oceno verjetnosti malignosti uporabljajo tudi molekularna testiranja, ki naj bi zmanjšala število operacij ter prilagodila obsežnost operacij glede na verjetnost za malignost. To v Sloveniji še ni običajna praksa. Glavna težava pri izbiri operativne tehnike je obsežnost operacije. Prekomerno zdravljenje benignih lezij s totalno tiroidektomijo (TT) nepotrebno povečuje tveganje za zaplete, medtem ko je lobektomija z istmektomijo (LI) lahko neustrezna za maligne bolezni, kar vodi v pogostejše ponovne operacije (sprva lobektomija in nato dokončanje totalne tiroidektomije, DTT), ki prav tako prinašajo višje tveganje za zaplete ter ponovne sprejeme bolnikov v bolnišnico in s tem dodatno obremenitev zdravstvenega sistema.

Cilj te analize je bilo bolj natančno opredeliti verjetnosti za malignom glede na specifične demografske in klinične parametre ter citopatološko opredelitev neoplazem na folikularne (FN) in onkocitne (ON). Poleg tega smo preučili tudi vrste operacij in zaplete po operacijah.

Materiali in metode

Izvedena je bila retrospektivna analiza 425 bolnikov, ki so bili kirurško zdravljeni na Onkološkem inštitutu (OI) s citopatološko diagnozo FN in ON v obdobju od 2019 do 2023. Bolniki, ki so začeli zdravljenje v prejšnjih letih in pri katerih se je diagnoza spremenila med predoperativno pripravo, so bili izključeni iz analize.

Podatki so bili pridobljeni iz informacijskih sistemov WebDoctor, Clinical in CRPP. Beležili smo zaplete, ki so temeljili na laboratorijskih vrednostih kalcija (Ca) in paratiroidnega hormona (PTH), potrebah po reoperacijah ter pooperativni oceni glasu ali pregledu pri otorinolaringologu (ORL) za oceno pareze povratnega grlnega živca (*angl.* recurrent laryngeal nerve, RLN). Pomembni dejavniki kakovosti obravnave so vključevali tudi

število odstranjenih bezgavk in obščitnic, čas hospitalizacije ter potrebe po ponovni hospitalizaciji bodisi zaradi zapletov bodisi zaradi potrebe po DTT.

Analiza podatkov je bila izvedena s testom Hi-kvadrat, analizo variance in t-testom za odvisna vzorca. Pri obdelavi podatkov je bil uporabljen program SPSS, verzija 26.

Rezultati

Demografski in klinični podatki

Od 425 bolnikov, vključenih v analizo, je bilo 333 žensk (78,4 %) in 92 moških (21,6 %). Povprečna starost moških je bila 58,5 leta, žensk pa 56,8 leta.

Več kot polovica bolnikov (52,5 %) je imela opravljen predoperativni ORL-pregled. Drugi pregleda niso opravili ali izvida ni bilo na voljo za analizo. Le en bolnik je imel predoperativno parezo RLN.

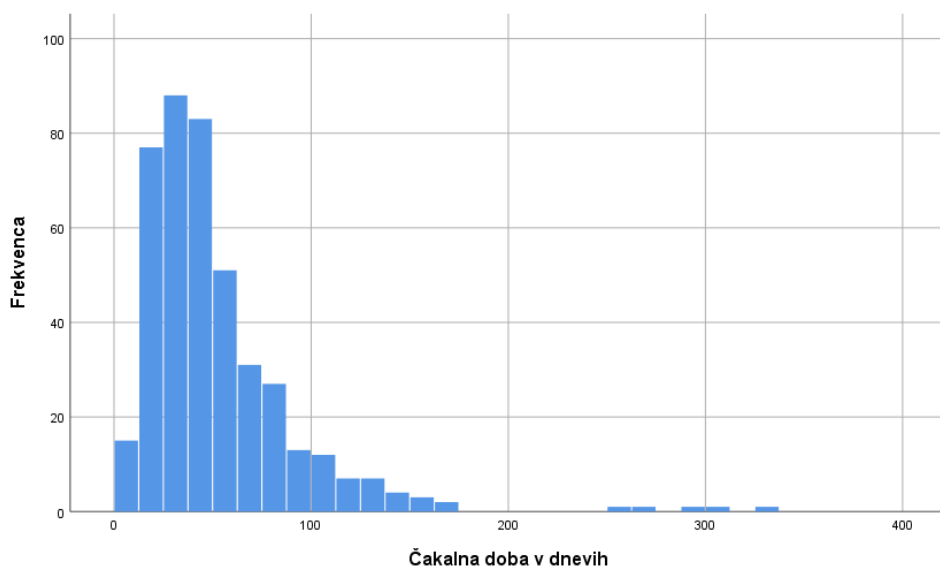
Pri 221 bolnikih (52 %) je bila predoperativna citopatološka diagnoza FN ali suspektno za FN. Pri 204 bolnikih (48 %) je bila postavljena diagnoza ON. Povprečna velikost nodusov pri FN je bila 28,9 mm, pri ON pa 29,9 mm.

Predoperativno oceno velikosti smo razdelili v tri kategorije. Med njimi je pri 46,6 % ugotovljenih nodusov velikost znašala 20–40 mm, 32,7 % nodusov je bilo manjših od 20 mm, medtem ko je bilo 20,7 % nodusov večjih od 40 mm.

Kirurško zdravljenje in končne patohistološke diagnoze

Povprečna čakalna doba na operacijo je bila 51,7 dneva, s standardnim odklonom 40,9 dneva. Minimalno število dni čakanja je bilo 10, maksimalno pa 328 dni.

Slika 1: Čakalna doba na operacijo v dnevih



Večina izvedenih operacij je bila TT, ki je predstavljala 47,5 % vseh posegov. Sledila je LI pri 40,9 %, medtem ko je bila v 11,5 % primerov bila potrebna DTT.

Več kot polovica končnih histoloških diagnoz je bilo benignih, vključno z benignimi nodusi, strumami in tiroiditisom (56,2 %). Sledili so dobro diferencirani karcinomi, pri čemer sta bila najpogostejši papilarni (21,9 %) in onkocitni (10,4 %) karcinom. Ostale diagnoze pa so se pojavljale redkeje (Tabela 1).

Tabela 1: Tip tumorja

	Frekvenca	Odstotek	Odstotek
Benigno (Benigni nodusi, strume in tiroiditisi)	239	56,2 %	-
Maligno	164	38,6 %	-
- Papilarni karcinom ščitnice	93	21,9 %*	56,7 %**
- Onkocitni karcinom ščitnice	44	10,4 %*	26,8 %**
- Folikularni karcinom ščitnice	20	4,7 %*	12,1 %**
- Slabo diferenciran karcinom ščitnice	5	1,2 %*	3,0 %**
- Medularni karcinom ščitnice	2	0,5 %*	1,2 %**
Drugo	22	5,2 %	-
- NIFTP	11	2,6 %	-
- Tumor z nejasnim malignim potencialnom	11	2,6 %	-
Skupaj	425	100 %	100 %

Opomba: NIFTP - neinvazivna folikularna neoplazma ščitnice z jedri, podobnimi kot pri papilarnem karcinomu (non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features); * - odstotek od vseh operiranih bolnikov; ** - odstotek od vseh malignomov.

Ugotavljali smo povezavo med spolom, predoperativno oceno velikosti nodusa, opredelitvijo nodusov na FN in ON in dokončno diagnozo s tipom operacije (Tabela 2). Bolniki z manjšimi nodusi (<20 mm) so v večini primerov imeli opravljeno LI, medtem ko so bolniki z večjimi nodusi (>20 mm) pogosteje imeli TT. Maligni tumorji so bili večinoma zdravljeni s TT, ostali tumorji pa pogosteje z LI. Nismo pa odkrili statistično značilne povezave med tipom operacije in predoperativno opredelitvijo lezij na FN in ON ter spolom.

Tabela 2: Tip operacije glede na spol, predoperativno oceno velikosti nodusov, porazdelitev na FN in ON in tip tumorja.

		TT (N=202)	LI (N=174)	DDT (N=49)	P
Spol	Ženske	161 (48,3 %)	140 (42 %)	32 (9,6 %)	0,061
	Moški	41 (44,6 %)	34 (37 %)	17 (18,5 %)	
Predoperativna ocena velikosti nodusov	< 20 mm	64 (46,3 %)	69 (50 %)	6 (3,7 %)	0,001
	20–40 mm	98 (49,9 %)	80 (40,4 %)	20 (9,7 %)	
	> 40 mm	40 (44,9 %)	25 (28 %)	23 (27,1 %)	
Opredelitev nodusov	FN	100 (45,3 %)	96 (43,4 %)	25 (11,3 %)	0,542
	ON	102 (50 %)	78 (38,2 %)	24 (11,8 %)	
Dokončna diagnoza	Benigno	113 (47,3 %)	126 (52,7 %)	0 (0 %)	0,001
	Maligno	82 (50 %)	36 (22 %)	46 (28,0 %)	
	TNMP	7 (31,8 %)	12 (54,5 %)	3 (13,6 %)	

Opomba: TT- totalna tiroidektomija; LI – lobektomija s istmusom; DDT – sprva lobektomija, nato dokončanje totalne tiroidektomije; P – statistična pomembnost; TNMP – tumorji nejasnega malignega potenciala, vključno z NIFTP.

Analiza je pokazala povezavo med predoperativno oceno velikosti nodusov in dokončno diagnozo (Tabela 3). Ugotovili smo, da pri večjih nodusih (>40 mm) obstaja večja verjetnost karcinoma ščitnice (59 %). Nasprotno so pri manjših nodusih (<40 mm) najpogostejše diagnoze benigne (60 %). Povezave med opredelitvijo nodusov na FN in ON ter spolum in dokončno diagnozo ni bilo.

Tabela 3: Tip tumorja glede na spol, porazdelitev na FN in ON in predoperativno oceno velikosti nodusov

		BN (N=239)	MLG (N=164)	TNMP (N=22)	P
Spol	Ženske	189 (54,3 %)	127 (40,2 %)	17 (5,5 %)	0,918
	Moški	50 (56,8 %)	37 (38,1 %)	5 (5,1 %)	
Opredelitev nodusov	FN	129 (58,4 %)	83 (37,6 %)	13 (4 %)	0,453
	ON	110 (53,9 %)	81 (39,7 %)	9 (6,4 %)	
Predoperativna ocena velikosti nodusov	< 20 mm	86 (61,8 %)	45 (32,3 %)	8 (5,8 %)	0,005
	20-40 mm	120 (60 %)	88 (44,4 %)	10 (2,6 %)	
	> 40 mm	33 (37,5 %)	52 (59,0 %)	3 (3,5 %)	

Opomba: **BN** – benigno; **MLG** – maligno; **TNMP** – tumorji nejasnega malignega potenciala vključno z NIFTP; **FN** – folikularna neoplazma; **ON** – onkocitna neoplazma; **P** – statistična pomembnost.

Ocena kakovosti in zapletov po kirurškem zdravljenju FN

Povprečno je bilo odstranjeno 0,25 obščitnice in 1,8 bezgavke. Analiza ni pokazala pomembnih razlik med številom odstranjenih obščitnic in/ali bezgavk in tipom operacije, dokončno diagnozo in predoperativno oceno velikosti nodusa.

Reoperacija je bila potrebna v 9 primerih (2,1 %). Pri 7 bolnikih (1,6 %) je bila reoperacija izvedena zaradi krvavitve ali hematoma, pri enem

bolniku (0,2 %) zaradi vnetja pooperativne rane, in pri eni bolnici (0,2 %) zaradi ileusa, ki se je pojavil med hospitalizacijo in ni bil vzročno povezan z operacijo ščitnice. Izvedena je bila pri šestih bolnikih po TT, pri dveh bolnikih po LI in pri enem bolniku po DTT. Reoperacija ni bila statistično povezana s tipom operacije ali predoperativno oceno velikosti nodusov (Tabela 4).

Tabela 4: Reoperacija glede na tip operacije in predoperativno oceno velikosti nodusov

		Reoperacija ni opravljena (N=416)	Reoperacija opravljena (9)	P
Tip operacije	TT	196 (97 %)	6 (3 %)	0,473
	LI	172 (98,9 %)	2 (1,1 %)	
	DDT	48 (98 %)	1 (2 %)	
Predoperativna ocena velikosti nodusa	< 20mm	135 (97,4 %)	4 (2,6 %)	0,675
	20-40mm	194 (97,9 %)	4 (2,1 %)	
	> 40mm	87 (98,7 %)	1 (1,3 %)	

Opomba: TT – totalna tiroidektomija; LI – lobektomija s istmusom; DDT – sprva lobektomija; nato dokončanje totalne tiroidektomija; P – statistična pomembnost.

Hipokalcemija je bila definirana kot serumska vrednost Ca <2,10 mmol/L, medtem ko je bil hipoparatiroidizem opredeljen kot serumska vrednost PTH <15 ng/L. Prehodna hipokalcemija in hipoparatiroidizem sta bili določeni kot znižane vrednosti Ca oziroma PTH do sedem mesecev po operaciji. Trajna hipokalcemija in hipoparatiroidizem (znižane vrednosti Ca in PTH od 7. meseca dalje) smo beležili pri dveh bolnikih po TT. Pri enem od teh bolnikov sta bili odstranjeni dve obščitnici, pri drugem pa ena (Tabela 5).

Tabela 5: Prehodna in trajna hipokalcemija in hipoparatiroidizem

	Frekvenca	Odstotek 1* (N=251)	Odstotek 2** (N=425)
Hipokalcemija do 31. dneva	92	36,6 %	21,6 %
Hipoparatiroidizem do 31. dneva	17	6,7 %	4 %
Hipokalcemija 2.–7. mesec	4	1,5 %	0,9 %
Hipoparatiroidizem 2.–7. mesec	5	1,99 %	1,1 %
Hipokalcemija od 7. meseca dalje	2	0,7 %	0,4 %
Hipoparatiroidizem od 7. meseca dalje	2	0,7 %	0,4 %

Opomba: * – Odstotek od bolnikov ki so imeli bodisi TT bodisi DTT; ** – Odstotek od vseh bolnikov, ki so bili operirani na OI zaradi FN.

Bolnik, ki je imel predoperativno parezo RLN, ni bil vključen v končno oceno zapletov. Prehodno parezo smo definirali kot parezo, potrjeno z ORL-pregledom do sedem mesecev po operaciji, medtem ko je bila trajna poškodba opredeljena kot pareza, potrjena z ORL-pregledom po 7. mesecu. Ena od dveh trajnih parez je nastala po TT, druga pri DTT. Ena prehodna pareza je bila prav tako po TT, druga pa po LI. Zabeležena je bila tudi ena pareza RLN po LI. Statistično pomembnih razlik med poškodbami živcev in tipom operacije nismo dokazali.

Tabela 6: Ocena poškodbe povratnega grlnega živca (angl. recurrent laryngeal nerve, RLN)

	Prehodna poškodba RLN (N=425)	Trajna poškodba RLN (N=425)	Trajna poškodba RLN* (N=202)
Ni opisa	109 (25,6 %)		
Glas klinično čist/ nespremenjen	95 (22,3 %)		
ORL – brez poškodbe	217 (51 %)		
ORL – pareza	4 (0,9 %)	2 (0,4 %)	2 (0,9 %)*

Opomba: * – Odstotek od vseh opravljenih TT.

Ponovni sprejem v bolnišnico je bil potreben pri petih bolnikih (1,2 %) zaradi simptomov hipokalcemije in pri enem bolniku (0,2 %) zaradi vnetja pooperativne rane. Naša analiza je pokazala povezanost ($p=0,035$) med ponovnim sprejemom in tipom operacije, pri čemer so imeli vsi bolniki, ponovno sprejeti zaradi zapletov, opravljeno TT. Povezave med ponovnim sprejemom in dokončno diagnozo nismo ugotovili. 49 bolnikov (11,5 %) je bilo ponovno sprejetih zaradi dokončanja totalne tiroidektomije.

Od 425 bolnikov je bilo 387 (91,3 %) odpuščenih prvi dan po operaciji, 23 bolnikov (5,4 %) drugi, 9 bolnikov (2,1 %) tretji, 3 bolniki (0,7 %) četrti dan, medtem ko sta bila 2 bolnika (0,5 %) odpuščena na dan operacije. En bolnik je bil hospitaliziran dlje časa (več mesecev) zaradi zapletov, ki niso bili povezani z operacijo ščitnice.

Naša analiza je pokazala povezanost med tipom operacije in dolžino hospitalizacije ($p=0,001$). Ugotovili smo, da je imelo 76 % bolnikov, ki so bili hospitalizirani več kot en dan po operaciji, opravljeno TT. Nismo pa odkrili povezanosti med dolžino hospitalizacije in definitivno diagnozo.

Razprava

Analiza je pokazala, da je bila večina bolnikov ženskega spola in srednjih let, kar se ujema z obstoječimi podatki o pogostosti bolezni ščitnice. Povprečna čakalna doba na operacijo je znašala 51,7 dneva, predoperativni ORL-pregled pa je imela le dobra polovica bolnikov. Povečan delež predoperativnih pregledov bi omogočil boljšo oceno operativnih tveganj in natančnejše predvidevanje zapletov.

Stopnja malignosti za vse FN je bila 38,6 %, kar je nekoliko višje od podatkov iz literature, kjer je odstotek okrog 30 %. To nakazuje, da je naša predoperativna ocena tveganja kakovostna, saj operiramo več bolnikov z malignimi obolenji. Velikost nodusov je pomemben napovednik malignoma; večji nodusi (>40 mm) so imeli večjo verjetnost malignih diagnoz (59 %), medtem ko so bili manjši nodusi (<20 mm) v 60 % benigni, kar je primerljivo z drugimi raziskavami.

Najpogostejša operacija je bila TT (47,5 %). Bolniki z večjimi nodusi so večinoma imeli opravljeno TT, kar pomeni, da so bili malignomi v večini primerov zdravljeni s TT; pri 28 % malignomov LI ni bila zadostno zdravljenje, zato je bila opravljeno še DTT. Naša ustanova izvaja približno 300 operacij ščitnice letno, kar nas uvršča med „high volume center.“ Ta izkušnja se odraža v nižji stopnji zapletov. Kljub redkim zapletom smo trajno hipokalcemijo in hipoparatiroidizem zabeležili izključno pri bolnikih po TT. Ponovni sprejem je bil potreben le pri 1,4 % bolnikov, kar kaže na dobro pooperativno obravnavo.

Povezava med ponovnim sprejemom in tipom operacije kaže, da imajo večji operativni posegi večjo verjetnost za zaplete. Povprečna dolžina hospitalizacije je bila daljša za bolnike po TT, saj je bilo 76 % bolnikov hospitaliziranih vsaj en dan. Nasprotno pa je naša analiza pokazala, da dokončna diagnoza ni imela vpliva na dolžino hospitalizacije.

Zaključek

Naša analiza je osvetlila ključne demografske, klinične in patohistološke značilnosti bolnikov s folikularnimi neoplazmami ščitnice. Ugotovili smo, da verjetnost malignomov narašča z velikostjo nodusov. Dokazali smo tudi, da sta tip operacije in predoperativna velikost nodusov povezana. Zapleti, kot so hipoparatiroidizem in poškodbe RLN, so relativno redki. Ponovni sprejemi zaradi zapletov so bili prav tako redki, kar je znak dobre kakovosti kirurškega dela. Ponovni sprejemi za DTT predstavljajo socioekonomsko težavo, ki jo je mogoče zmanjšati z natančnejšo oceno tveganja za malignom. Zaradi pomanjkljivosti naše analize so potrebne nadaljnje raziskave, ki bi zajemale večje in bolj raznolike skupine bolnikov ter dolgotrajno spremljanje kakovosti življenja po operaciji. Razmisliti je treba tudi o vključitvi molekularnih preiskav in spremljajočih bolezni v analizo, kar bi lahko vplivalo na izid zdravljenja.



Literatura:

1. Bešić N, Grošel A, Perhavec A, Doma A, Schwarzbartl-Pevce AA, Klevišar Ivančič A, et al. Posodobljena priporočila diagnostike in zdravljenja diferenciranega raka ščitnice. Onkološki inštitut Ljubljana; 2022. p. 76–106.
2. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 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*. January 2016;26(1):1–133.
3. Ali SZ, VanderLaan PA, Baloch ZW, Cochand-Priollet B, Schmitt FC, Vielh P, ed. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: Definitions, Criteria, and Explanatory Notes. 3rd ed. Cham: Springer International Publishing AG; 2023. p. 81–113
4. Carty SE, Ohori NP, Hilko DA, McCoy KL, French EK, Manroa P, et al. The Clinical Utility of Molecular Testing in the Management of Thyroid Follicular Neoplasms (Bethesda IV Nodules). *Ann Surg*. October 2020;272(4):621–7.

5. Li W, Sciallis A, Lew M, Pang J, Jing X. Implementing noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features may potentially impact the risk of malignancy for thyroid nodules categorized as AUS/FLUS and FN/SFN. *Diagn Cytopathol*. February 2018;46(2):148–53.
6. Patel KN, Yip L, Lubitz CC, Grubbs EG, Miller BS, Shen W, et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for the Definitive Surgical Management of Thyroid Disease in Adults. *Ann of Surg*. 2020;271(3).
7. Conzo G, Calò PG, Gambardella C, Tartaglia E, Mauriello C, Della Pietra C, et al. Controversies in the surgical management of thyroid follicular neoplasms. Retrospective analysis of 721 patients. *Int J Surg*. August 2014;12: S29–34.
8. Staubitz JI, Musholt TJ. Current surgical management of follicular thyroid carcinoma. *Ann Thyroid*. December 2020; 5:23–23.
9. Grussendorf M, Ruschenburg I, Brabant G. Malignancy rates in thyroid nodules: a long-term cohort study of 17,592 patients. *Eur Thyroid J*. 1. August 2022;11(4): e220027.
10. Lorenz K, Raffaeli M, Barczyński M, Lorente-Poch L, Sancho J. Volume, outcomes, and quality standards in thyroid surgery: an evidence-based analysis—European Society of Endocrine Surgeons (ESES) positional statement. *Langenbecks Arch Surg*. June 2020;405(4):401–25.

Kirurško zdravljenje benignih nodusov ščitnice in zapleti operativnega zdravljenja



Ana Mavko, dr.med.

KO za torakalno kirurgijo, UKC Ljubljana

Izvleček

Operacija gomoljasto spremenjene ali povečane ščitnice je v izkušenih rokah rutinski in varen poseg z malo zapleti. Indikacije za operacijo benigno povečane ščitnice so predvsem kompresivne simptomatike ali z zdravili neobvladane hipertiroze.

Najpogostejši poseg sta enostranska lobektomija ali totalna tiroidektomija. Možni zapleti operativnega zdravljenja so poškodbe povratnega živca, obščitnic ali pooperativna krvavitev.

Uvod

Prisotnost nodulov v ščitnici je v splošni populaciji visoka, tudi do 60 %, zelo redki pa so maligni. Povečana pojavnost malignih obolenj ščitnice je lahko povezana z izpostavljenostjo dejavnikom okolja, napredkom diagnostičnih metod ter večji dostopnosti slikovnim preiskavam.

Slikovno in laboratorijsko diagnostiko bolniki običajno opravijo v ambulantni za bolezni ščitnice, kjer je običajno tudi prvič omenjena indikacija za operativno zdravljenje ščitnice.

Indikacije za operacijo ščitnice so:

- diferencirani rak ščitnice,
- sumljivi nodusi ščitnice,
- simptomatska kompresivna golša,
- hipertiroza, neobčutljiva na terapijo.

Pred posegom so pomembni tudi anamnestični podatki o družinski obremenjenosti, morebitnem obsevanju v mladosti, dinamika rasti in kompresivni simptomi. Pri kliničnem pregledu opazujemo velikost ščitnice ter spremenjen glas.

Predoperativno vedno določimo nivo TSH, T3, T4 ter tireoglobulin, opravimo ultrazvok ščitnice, ob sumu na raka ščitnice tudi vratnih bezgavk, in opravimo scintigrafijo ščitnice ter v primeru sumljivih sprememb UZ-vodeno citološko punkcijo.

Pri izrazito povečanih ščitnicah, ki povzročajo kompresijske simptome, opravimo še CT-vratu in/ali prsnega koša.

Vsi bolniki pred operacijo ščitnice opravijo pregled pri ORL-specialistu za oceno funkcije glasilk.

Operativno zdravljenje

Ob indikaciji za kirurško zdravljenje benigno povečane ščitnice je najpogostejša operacija totalna resekcija enega (lobektomija) ali obeh režnjev, totalna tiroidektomija.

Omejene resekcije, subtotalne resekcije, nodulektomije niso priporočene, zato se jih izogibamo, saj so povezane s pogostejšimi recidivi in niso v skladu z onkološkimi načeli ter otežujejo morebitne reoperacije.

Totalna tiroidektomija je tudi dokončno zdravljenje naključno najdenih karcinomov, ki se pojavijo v 5 %–15 % primerov operacij zaradi nemalignih indikacij. V večini so to papilarni mikrokarcinomi (60–80 %), tumorji manjši od 1 cm.

V naši ustanovi operacije ščitnice opravljamo v splošni anesteziji in skozi rez na vratu, opisane pa so tudi že novejšje metode zdravljenja (endoskopske ali robotske metode).

Pri operacijah ščitnice je pomembna skrbna kirurška tehnika, identifikacija anatomskih struktur, povratnega živca in obščitničnih žlez ter dobra hemostaza. Za prepoznavo povratnega živca lahko uporabimo intraoperativni monitoring, ki zmanjšuje možnosti za pooperativno parezo glasilk.

Pri retrosternalnih golšah je zelo redko potrebna manubriotomija ali delna sternotomija. Ščitnico odstranimo v celoti ter jo pošljemo na histološki pregled, občasno pa vstavimo dren.

Zapleti po operaciji ščitnice

Možni zapleti po operaciji ščitnice so: krvavitev, okužbe operativne rane, poškodba povratnega živca ali obščitnic, zelo redko po operaciji hipertiroze, tirotoksična kriza.

Poškodba povratnega živca se kaže s popolno ali delno parezo glasilke in hripavostjo. Trajna pareza se pojavlja v 1 %–2 % primerov, prehodna pareza pa pri 5 % primerov.

Najhujši zaplet po totalni tiroidektomiji je obojestranska pareza glasilk, pri kateri se pojavita stridor, respiratorna stiska in potrebuje urgentno traheotomijo.

Vsi bolniki po operaciji opravijo s strani ORL specialista ponovni pregled glasilk.

V primeru poškodbe obščitnih žlez pride do hipokalcemije, prehodna se pojavi v 5 %–50 % primerov, redkejša trajna hipokalcemija pa pri 0,5 %–2 % bolnikov. Klinični znaki so mravljinčenje v prstih rok ali okrog ust, Chvostekov znak (zategovanje ustnega kota pri perkusiji nad obraznim živcem), Trousseaujev znak (krčenje v zapestju in prstih ob napihovanju manšete brahialno).

V primeru laboratorijsko potrjene hipokalcemije bolnike zdravimo s preparati kalcija, intravensko ali peroralno, v redkih primerih tudi s kalcitrolom.

Bolnike po operaciji ščitnice sprejmemo in nadziramo na oddelku, nekomplikirane primere odpustimo še isti dan, večino pa naslednji dan po operaciji.

Prvi postoperativni dan začnemo z nadomestim hormonskim zdravljenjem z levotiroksinom, sprva 50 ali 100 mcg, odmerek jim prilagodi tirolog na kontrolnem pregledu po operaciji.



Literatura

1. Goyal N, Goldenberg D, Meyers AD (ur.). Thyroidectomy. Medscape, updated May 08 2018 [cited 2020 Feb 19]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/1891109>
2. Schwartzbartl-Pevce A, Klevišar Ivančič A, Vogrin A, Vidergar Kralj B, Gazič B, Bešić N (ur.) et. al. Smernice diagnostike in zdravljenja diferenciranega raka ščitnice, Onkološki inštitut Ljubljana, 2017
3. Clark OH, Duh QY, Kebebew E. Textbook of Endocrine Surgery, 2nd Ed. Philadelphia, Elsevier, 2005. p9-222
4. N. Rayes, D. Seehofer, P. Neuhaus The surgical treatment of bilateral benign nodular goiter: balancing invasiveness with complications Dtsch. Arztebl Int., 111 (10) (2014), pp. 171-178
5. M.L. White, G.M. Doherty, P.G. Gauger Evidence-based surgical management of substernal goiter World J. Surg., 32 (7) (2008), pp. 1285-1300

Pooperativni hipoparatiroidizem



prof. dr. Tomaž Kocjan, dr. med.

Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Univerzitetni klinični center Ljubljana in Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

tomaz.kocjan@kclj.si

Izvleček

Pooperativni hipoparatiroidizem (HPT) nastane zaradi nezadostnega izločanja parathormona iz obščitnic kot zaplet kirurškega posega na vratu. Klinično so v ospredju simptomi in znaki hipokalcemije. Večinoma je prehoden. Če ga dokažemo še po več kot šestih mesecih od operacije, gre za trajni (kronični) HPT. Dejavniki tveganja za razvoj HPT so totalna tiroidektomija, bazedovka, centralna disekcija vratu, substernalna golša, neizkušenost kirurga in malabsorpcijska stanja. Incidenco HPT zmanjša predoperativna zapolnitev zaloge vitamina D ter ohranitev žilja obščitnic in avtotransplantacija ishemičnih obščitnic med operacijo. Če zgodaj po tiroidektomiji izmerimo paratiroidni hormon (PTH) pod 15 ng/L, ima bolnik povečano tveganje za razvoj HPT. Osnovni terapevtski ukrep je peroralno nadomeščanje kalcija in aktivne oblike vitamina D, ki je lahko empirično ali pa selektivno na podlagi vrednosti PTH oziroma serijskih določitev serumskega kalcija. V obeh primerih bodo potrebne kontrole serumskega kalcija zaradi možnosti razvoja hiperkalcemije. Pri hujši hipokalcemiji je potrebno bolnišnično zdravljenje zaradi parenteralnega nadomeščanja kalcija. Trajni HPT ima za bolnika škodljive dolgoročne posledice, zato ga želimo na vsak način preprečiti.

Ključne besede: hipokalcemija, hipoparatiroidizem, paratiroidni hormon, tiroidektomija.

Uvod

Pooperativni hipoparatiroidizem (HPT) nastane zaradi nezadostnega izločanja parathormona iz obščitnic kot zaplet kirurškega posega na vratu. Klinično so v ospredju simptomi in znaki hipokalcemije. Če tako stanje traja več kot šest mesecev, gre za kronični oziroma trajni HPT, ki terja doživljenjsko zdravljenje, večinoma z aktivnimi oblikami vitamina D in kalcijem.

Epidemiologija

Incidenca vseh oblik HPT je približno 30 primerov na 100.000 prebivalcev na leto. Približno 75 odstotkov bolnikov je ženskega spola, starejših od 45, let in ima pooperativni HPT.

Okvara občitnic je najpogostejši, lahko tudi resen zaplet kirurških posegov na sprednjem delu vratu, zlasti po operaciji ščitnice, kar je posledica velike anatomske bližine in skupnega žilja. Najpogostejši vzroki so nehotena devaskularizacija, termična poškodba ali odstranitev občitnic med operacijo. Večina bolnikov ima le prehodno motnjo delovanja občitnic, ki se popravi v nekaj dneh ali tednih, vsekakor pa v prvih šestih mesecih po operativnem posegu. Če dokažemo nezadostno izločanje parathormona tudi več kot šest mesecev od operacije, gre za trajni oziroma kronični HPT. V nekaterih primerih se pooperativni HPT razvije šele več let po operativnem posegu, verjetno kot posledica starostne okvare preostalega tkiva občitnic ali njihove pomanjkljive prehrane.

Incidenca je odvisna od obsega operacije in izkušenosti kirurga. Verjetnost HPT je običajno višja, če gre za totalno, subtotalno ali skoraj totalno tiroidektomijo zaradi velike in/ali retrosternalne golše, basedovke, raka ščitnice ali radikalne disekcije vratu zaradi druge maligne bolezni. Delna tiroidektomija je le redko vzrok HPT, saj ena funkcionalna občitnica načelno izloča dovolj parathormona za vzdrževanje normokalcemije. HPT je logična posledica subtotalne paratiroidektomije zaradi genetsko povzročene hiperplazije občitnic. Trajni HPT po odstranitvi ene ali dveh občitnic zaradi sporadičnega hiperparatiroidizma je redek. V teh primerih je simptomatska hipokalcemija po operaciji bolj verjetno posledica prehodne supresije preostalih normalnih občitnic ali pa sindroma lačnih kosti po kirurški ozdravitvi močno pospešene kostne prenove zaradi izrazitega primarnega hiperparatiroidizma.

Na incidenco prehodnega ali trajnega pooperativnega HPT pomembno vpliva tudi število operacij na vratu, ki jih opravi kirurg. Zapletov je manj, če ima operater za sabo več kot 30 tiroidektomij/paratiroidektomij na leto. V terciarnih referenčnih centrih z velikim volumnom primerov je zato incidenca zapletov nizka: med 5,4–9,6 % za prehodni in 0,5–1,9 % za trajni HPT. Več trajnega HPT po totalni tiroidektomiji je pri otrocih, celo do 7,3 %.

Etiotogeneza

Pomanjkanje PTH povzroči zmanjšanje reabsorpcije kalcija v ledvičnih tubulih kot tudi zmanjšanje razgradnje kosti in aktivnosti 1-alfa-hidroksilaze v ledvicah. Posredno zmanjša aktivnost 1-alfa-hidroksilaze v ledvicah tudi hiperfosfatemija, ki je posledica zmanjšanega izločanja fosfata v seču zaradi pomanjkanja PTH. Vse to vodi do zmanjšane količine kalcitriola in zmanjšanja absorpcije kalcija iz črevesa. Zmanjšanje reabsorpcije kalcija v ledvičnih tubulih in absorpcije kalcija iz črevesa ter v manjši meri tudi zmanjšana razgradnja kosti povzročijo za HPT značilno hipokalcemijo.

Klinična slika

Klinični simptomi in znaki so v glavnem posledica hipokalcemije. Njihova intenzivnost je odvisna od stopnje in hitrosti zniževanja koncentracije kalcija v plazmi. Bolniki z akutno hipokalcemijo imajo najpogostejše simptome, ki so posledica povečane živčno-mišične vzdražnosti. Najprej se pojavijo parestezije s pozitivnim Chvostekovim in/ali Trousseaujevim znakom. Ob bolj izraženi hipokalcemiji nastopi tetanija z značilnimi karpopedalnimi spazmi, mišičnimi trzljaji in krči. Pri najhujši hipokalcemiji lahko pride do laringospazma, bronhospazma, epileptičnega napada in kome. V EKG je podaljšan interval QT, možne so aritmije in srčno popuščanje.

Diagnoza

Možnost razvoja pooperativnega HPT pri konkretnem bolniku zlahka podcenimo ali pa precenimo. Za oceno tveganja Ameriško tirološko združenje priporoča določitev paratiroidnega hormona (PTH) ≥ 20 minut po tiroidektomiji. Če ugotovimo PTH pod 15 ng/l, ima bolnik povečano tveganje za HPT, zato potrebuje nadomestno zdravljenje in/ali serijske kontrole serumskega kalcija, kar pri višjih vrednostih PTH ni potrebno. Serumski kalcij se običajno zniža že v prvih nekaj urah po operaciji. Včasih razvoj akutne hipokalcemije za znižanjem PTH znatno zaostaja in najnižje

vrednosti serumskega kalcija ugotovimo šele 24 do 72 ur po tiroidektomiji, zato imajo zgodnje določitve omejeno diagnostično vrednost.

Za HPT je diagnostična kombinacija hipokalcemije in neustrezno nizke koncentracije PTH v serumu. Kalcij moramo korigirati na albumin in znižano vrednost praviloma potrditi vsaj dvakrat v razmiku vsaj dveh tednov. Fosfat je običajno v zgornjem območju normale ali zvišan, kar pa ni med diagnostičnimi kriteriji. Izločanje kalcija v seču niha glede na vnos kalcija, po uvedbi nadomeščanja kalcija pa je večinoma zvišano zaradi pomanjkanja PTH. Koncentracija $1,25\text{-(OH)}_2$ vitamina D in označevalcev kostne prenove je v spodnjem območju normale. Določiti je treba tudi magnezij in 25-(OH) vitamin D. V EKG je podaljšana doba QT.

Diferencialna diagnoza

V poštev pridejo načeloma vsi drugi vzroki hipokalcemije, v glavnem pa pomanjkanje vitamina D, kjer je za razliko od HPT koncentracija PTH v serumu zvišana. Motnje v presnovi magnezija povzročajo funkcionalni HPT.

Preprečevanje

Ker pomanjkanje vitamina D lahko prispeva k pooperativni hipokalcemiji, pred operacijo zapolnimo zaloge, tako da 25-(OH) vitamin D zvišamo nad 50 nmol/l. Kirurg si mora med operacijo prikazati vsaj dve obščitnici, paziti, da jih ne poškoduje, in ohraniti njihovo žilje. Pravočasno se mora odločiti za avtotransplantacijo ishemičnih obščitnic, če je to treba. Nekateri eksperti priporočajo pri vseh bolnikih, ki imajo visoko tveganje za pooperativni HPT, empirično profilaktično nadomeščanje kalcija po operaciji, lahko z dodatkom aktivnih preparatov vitamina D.

Zdravljenje

Bolnika z akutno simptomatsko hipokalcemijo zdravimo s kalcijevim glukonatom intravensko (10 ml 10 % raztopine v 100 ml 5 % glukoze intravensko v desetih minutah), nadaljujemo z dolgotrajno infuzijo kalcijevega glukonata do izginotja simptomov. Praktični napotek za zdravljenje: 10 ampul 10-odstotnega kalcijevega glukonata damo v liter 5 % glukoze v infuziji, ki teče s hitrostjo 50 ml na uro. Zelo previdno moramo dajati kalcij pri bolnikih, ki so digitalizirani, da ne sprožimo motenj ritma. Dodamo lahko tudi kalcitriol 1,0–2,0 µg intravensko, če je na voljo. Sočasno je treba zdraviti morebitno hipomagnezemijo.

Ko lahko bolnik požira, začnemo s peroralnim nadomeščanjem. Standardno nadomeščamo kalcij v obliki tablet kalcijevega karbonata (40 % elementarnega kalcija) ali kalcijevega citrata (21 % elementarnega kalcija) v odmerku 400 do 1200 mg elementarnega kalcija dnevno. Vitamin D dajemo v aktivni obliki, ker je zaradi pomanjkanja PTH zmanjšana pretvorba 25-(OH) vitamina D v kalcitriol. Uporabimo kalcitriol v odmerku 0,25 do 2,0 µg dnevno ali sintetični analog 1-alfa-(OH) vitamin D v odmerku 0,5 do 4,0 µg dnevno. Oba preparata delujeta hitro in imata kratko razpolovno dobo, kar omogoča hitro prilagajanje odmerka zdravila. Dodatno predpišemo holkalciferol za zapolnitev zaloga vitamina D. Če se ob zdravljenju pojavi hiperkalciurija, dodamo tiazidni diuretik ali indapamid, pri čemer moramo biti pozorni na možni razvoj hipomagnezemije ali hipokaliemije. Za dieto z malo fosfati ali predpis fosfatnega vezalca se odločamo le pri znatnem zvišanju serumskega fosfata (npr. nad 2,1 mmol/l). Med zdravljenjem z aktivno obliko vitamina D in kalcijem moramo v prvem mesecu zdravljenja skrbno spremljati kalcij v serumu in seču ter določiti prave odmerke zdravil. Če je stanje stabilno, kasneje zadoščajo kontrole na 6 do 12 mesecev. Spremljamo tudi kalciurijo in ledvično funkcijo, občasno napravimo UZ sečil.

Pri posameznikih na dolgotrajnem nadomestnem zdravljenju zaradi pooperativnega HPT moramo vedno preveriti, če ni morda okvara obščitnic le prehodna. Še zlasti tistim, ki imajo normalen PTH v serumu, poskusimo zelo postopno ukiniti kronično terapijo, saj ima številne neželene učinke in posledice, še posebej, če ni potrebna.

Trajni (kronični) hipoparatiroidizem

Kronična hipokalcemija je lahko kljub zelo nizki koncentraciji serumskega kalcija popolnoma asimptomatska. Kalcifikacije mehkih tkiv zaradi kronične hipokalcemije in hiperfosfatemije se tipično pojavljajo v predelu bazalnih ganglijev in intracerebralno (ekstrapiramidni znaki, psihoza) ter v ledvicah (ledvični kamni, nefrokalcinoza), lahko pa jih vidimo še v sklepkih, očeh, koži in žilju. Posledica dolgotrajne bolezni je tudi katarakta. Mnogo bolnikov se pritožuje zaradi kognitivne disfunkcije, utrujenosti in pomanjkanja energije. Zvišana je incidenca anksioznosti in depresije, kakovost življenja pa je slabša. Koža je suha, se lušči, nohti so krhki in vzdolžno razbrazdani, pogosta je kandidiaza na koži, sluznici ustne votline in vagine. Morda je zvišana tudi incidenca drugih okužb. Samo če je bila hipokalcemija navzoča že v zgodnjem otroštvu, pride tudi do motenj v rasti zob. Zobovje je podvrženo kariesu in običajno zgodaj izpade.

Na računalniški tomografiji so pri kronični bolezni lahko vidne kalcinacije v predelu bazalnih ganglijev, na UZ sečil pa ledvični kamni. Rentgenske spremembe na kosteh niso značilne. Z DXA ugotovimo nadpovprečne vrednosti mineralne kostne gostote na vseh mestih, kostna biopsija pa pokaže za bolezen tipično sliko upočasnjene kostne preнове.

Med nadomestnim zdravljenjem HPT obstaja nevarnost razvoja hipokalcemičnih in hiperkalcemičnih kriz, zato vse bolnike opremimo z ustrezno opozorilno kartico, podobno glukokortikoidni kartici za bolnike z odpovedjo nadledvičnic.

Bolnike, pri katerih s standardnim zdravljenjem ne dosežemo zadovoljive urejenosti, ki potrebujejo zelo visoke odmerke kalcija in aktivne oblike vitamina D, imajo hiperkalciurijo, ledvične kamne, nefrokalcinozo ali oslajeno ledvično funkcijo ($\text{oGF} < 60 \text{ ml/minuto}$), hiperfosfatemijo, malabsorpcijo in/ali slabšo kakovost življenja, lahko zdravimo z nadomeščanjem PTH. Pri nas je za zdaj na voljo le teriparatid, rekombinantni analog PTH (1-34), ki ga dajemo v obliki podkožnih injekcij dvakrat dnevno, ponekod v Evropski uniji pa tudi palopegteriparatid z daljšo razpolovno dobo, ki omogoča podkožno dajanje enkrat na dan. Omejitev takšnega zdravljenja je visoka cena.

Bolnikom s trajnim HPT, ki kljub optimalnemu zdravljenju z zdravili, ostanejo izrazito simptomatski, v nekaterih centrih ponudijo zaenkrat še eksperimentalno alotransplantacijo obščitnic. Vir obščitničnih celic so adenomi bolnikov z blagim primarnim hiperparatiroidizmom ali pa hiperplastične obščitnice bolnikov s sekundarnim hiperparatiroidizmom. Vprašljiva ostajata predvsem obseg imunosupresivnega zdravljenja in dolgoročno preživetje presadka.

Zaključek

Poznavanje vzrokov in posledic HPT je ključno za njegovo preprečevanje in ustrezno obravnavo. Ta naj vključuje premišljeno predoperativno oceno, skrbno kirurško tehniko s potencialno rabo zgodnje meritve PTH, hitro diagnozo in zdravljenje z namenom, kar najbolj zmanjšati akutna tveganja. Trajni oziroma kronični HPT ima škodljive dolgoročne posledice, zato ga želimo na vsak način preprečiti.



Literatura

1. Cianferotti L. Classification of Hypoparathyroid Disorders. *Front Horm Res.* 2019;51:127-138.
2. Clarke BL, Brown EM, Collins MT, Jüppner H, Lakatos P, Levine MA, et al. Epidemiology and Diagnosis of Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(6):2284-99.
3. Iglesias P, Díez JJ. Endocrine Complications of Surgical Treatment of Thyroid Cancer: An Update. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2017;125(8):497-505.
4. Stack BC Jr, Bimston DN, Bodenner DL, Brett EM, Dralle H, Orloff LA, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology disease state clinical review: Postoperative hypoparathyroidism - definitions and management. *Endocr Pract.* 2015;21(6):674-85.

5. Orloff LA, Wiseman SM, Bernet VJ, Fahey TJ 3rd, Shaha AR, Shindo ML, et al. American Thyroid Association statement on postoperative hypoparathyroidism: Diagnosis, prevention, and management in adults. *Thyroid*. 2018;28(7):830-841.
6. Brandi ML, Bilezikian JP, Shoback D, Bouillon R, Clarke BL, Thakker RV, et al. Management of Hypoparathyroidism: Summary Statement and Guidelines. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(6):2273-83.
7. Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, Shoback DM, Sitges-Serra A, van Biesen W, et al; European Society of Endocrinology. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(2):G1-20.
8. Astor MC, Zhu W, Björnsdóttir S, Bollerslev J, Kämpe O, Husebye ES. Is there a need for an emergency card in hypoparathyroidism? *J Intern Med*. 2019;285(4):429-435.
9. Mihai R, Thakker RV. Postsurgical hypoparathyroidism: current treatments and future prospects for parathyroid allotransplantation. *Eur J Endocrinol*. 2021;184(5):R165-R175.

Okvara povratnega grlnega živca



prof. dr. Irena Hočvar Boltežar, dr. med.

Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani

irena.hocevar-boltezar@mf.uni-lj.si



mag. Nataša Prebil, spec. klin. logopedije

Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo,
UKC Ljubljana

natasa.prebil@kclj.si

Izvleček

Grlo sodeluje pri pomembnih življenjskih funkcijah: dihanju, požiranju, tvorbi glasu. Povratni grlni živec senzibilno in motorično oživčuje grlo, zato ima vsaka okvara tega živca pomemben vpliv na opisane funkcije. Vzrokov za okvaro povratnega grlnega živca je več, od vnetnih, medikamentoznih, posledic širjenja bolezenskih procesov v okolici živca do posledic zdravljenja teh bolezenskih sprememb. Okvara se pojavlja občasno tudi pri nekaterih bolezenskih spremembah v ščitnici ter kot posledica njihovega zdravljenja. Pri enostranski okvari živca sta v ospredju glasovna motnja in zaletavanje pri pitju, pri obojestranski okvari pa so najbolj izrazite težave z dihanjem. Za izboljšanje okvarjenih funkcij pridejo v poštev glasovna terapija, kompenzatorni postopki pri požiranju ali pa kirurška terapija, nujna pa je postavitve pravilne diagnoze čim prej.

Ključne besede: povratni grlni živec, okvara, ščitnica, zdravljenje

Uvod

Okvara povratnega grlnega živca se pojavlja pri otrocih in odraslih, lahko je enostranska ali obojestranska. Vzrokov je več, najpogosteje gre za vnetje živca ob prebolevanju virusne bolezni. Okvara grlnega povratnega živca vpliva na senzibiliteto in motoriko grla, čutilne in motorične motnje pa vplivajo na pomembne bolnikove funkcije: dihanje, požiranje, fonacijo in kašelj (1).

Inervacija grla

Grlo oskrbujeta zgornji grlni živec (*n. laryngeus superior*) in spodnji (povratni) grlni živec (*n. laryngeus recurrens* - NLR), ki izhajata iz *n. vagusa*, katerega jedra so v podaljšani hrbtenjači. Zgornji grlni živec se odcepi od vagusa tik pod nodoznim ganglijem, v nivoju hioidne kosti se razdeli na notranjo in zunanjo vejo. Notranja senzorična veja oživčuje sluznico glotisne in supraglotisne regije ter manjši del posteriornega subglotisa.

Zunanja motorična veja oživčuje krikotiroidno mišico, ki vpliva na višino in glasnost glasu (2).

NLR oživčuje vse ostale notranje grlne mišice, ki primikajo, odmikajo in napenjajo glasilki. NLR senzibilno oživčuje glotis, subglotis in zgornji del sapnika. Desni NLR se odcepi od vagusnega živca nad subklavijsko arterijo, zavije okrog nje in se vrača nazaj kranialno v brazdi med sapnikom in požiralnikom proti grlu. Levi NLR se odcepi od vagusa v višini aortnega loka, zavije pod in za njim in se vzpenja nazaj proti grlu podobno kot na desni strani (2). Oba NLR vstopita v grlo na zadnji strani krikotiroidnega sklepa, pred vstopom pa se v višini sklepa razdelita na abduktorno in adduktorno vejo, ki oživčujeta ustrezne grlne mišice. Obe veji vsebujeta tako motorično kot senzibilno nitje (1, 3).

V manj kot 1 % desni NLR izhaja neposredno iz vagusa na nivoju ščitnice. Običajno je sočasno prisoten nenormalen retroezofagealen potek subklavijske arterije. Nenormalen potek NLR ter žilja v okolici je lahko vzrok za pogostejšo okvaro živca med operacijo ščitnice (4).

Oživčenje grla ni strogo ločeno na območja inervacije zgornjega grlnega živca in NLR, ampak obstajajo pri 98 % populacije vsaj 2–4 povezave med živcema – npr. Galenova anastomoza med notranjo senzibilno vejo zgornjega grlnega živca in abduktorno vejo NLR (5).

Vzroki za okvaro povratnega grlnega živca

Paraliza glasilke je večkrat posledica periferne (največkrat okvare NLR) kot pa centralne živčne okvare, okvara se pogosteje pojavlja pri moških kot pri ženskah. Leva glasilka je pogosteje prizadeta kot desna (razmerje 60 : 40), saj je levi NLR daljši od desnega in bolj izpostavljen možni okvari (1, 6).

Najpogostejši vzrok za motnjo delovanja NLR je vnetje živca – **nevritis vagusa ali NLR** kot posledica okužbe z virusom herpes simpleks, v sklopu lymske borelioze ali okužbe dihal (1, 3, 6).

Vzrok za okvaro delovanja NLR je lahko tudi iatrogen zaradi **kirurških posegov** v poteku enega ali obeh NLR, in sicer ob operacijah ščitnice ali operacijah na srcu in velikih žilah (1, 3). Poročajo o okvari levega NLR v 17 % pri podvezavi Botalijevega voda (6, 7) ter celo v 43 % pri posegih na aortnem loku (7, 8). Dilatacija subklavijske arterije lahko povzroči kompresijo in moteno delovanje desnega NLR (1, 3).

Endotrahealna intubacija lahko zaradi pritiska trdega tesnilnega balončka na tubusu na predel med aritenoidnim in krikoidnim hrustancem, kjer pri nekaterih osebah poteka NLR, povzroči poškodbo enega ali obeh NLR (9). Če se po intubaciji pojavita sočasni okvari NLR in ipsilateralnega hipoglosnega živca, imenujemo to Tapia sindrom (10).

Med vzroki za okvaro NLR so možne tudi **nevrološke bolezni**: bolezen motoričnega nevrona, miastenija gravis, Guillain-Barréjev sindrom, multipla skleroza, Parkinsonova bolezen in druge. Možna je tudi diabetična nevropatija NLR (1, 3, 6).

Vzrok za okvaro RLN so lahko **malignomi**, ki infiltrirajo živec (najpogosteje metastaze ali limfomi v mediastinalnih bezgavkah ali na vratu, napredovani rak ščitnice, žrela, grla ali požiralnika). Pritisk **benignih tumorjev**, velike golše ali granulomatozne limfadenopatije v mediastinumu je redkokdaj vzrok za okvaro NLR (1, 6).

Obsevanje glave in vratu zaradi malignoma v tem področju povzroča fibrozo v in okrog živca, kar lahko vpliva na prekrvavitev živca ali povzroča pritisk na živec (1, 11).

Kemoterapija z alkaloidnimi zdravili, vinblastinom in vinkristinom lahko predvsem pri otrocih povzroči aksonsko degeneracijo in tako potencialno tudi okvaro NLR (12).

Idiopatska okvara živca pomeni, da nam ne uspe ugotoviti vzroka za slabšo gibljivost glasilke. Kar 20–40 % bolnikov z idiopatsko okvaro okreva brez vseh posledic, torej je možen vzrok nedokazana virusno okužbo živca (1).

Okvara povratnega grlnega živca ob operacijah ščitnice

Do okvare živca pride največkrat zaradi anatomske prepletenosti NLR in žil ščitnice, predvsem spodnje tiroidne arterije. Kljub uporabi nevrofiziološkega nadzora živca (NLR ali vagusa) med operacijo je incidenca okvare NLR še vedno 1,5–20 %, stalne okvare pa ostanejo v 0,5 % (13, 14). Najpogostejši vzrok bilateralne okvare NLR je reoperacija ščitnice, kjer je ob prvi operaciji že prišlo do poškodbe enega NLR, ob reoperaciji pa se poškoduje še drugi (6).

Do okvare živca pride lahko zaradi popolne ali delne prekinitve ali poškodbe živca. Intraoperativni nadzor delovanja NLR pokaže škodljiv vpliv na živec kot izgubo ali spremembo EMG-signala. Najpogostejši vzrok za okvaro NLR je vlečenje živca (71 %), sledijo termične poškodbe zaradi hemostaze v povirju spodnje tiroidne arterije (17 %), pritisk na živec (4,2 %), naključno klemanje (3,4 %) ali ligatura živca (1,6 %), sukcijska v bližini živca (1,4 %) ter prekinitev živca (1,4 %) (15). Posledična motena gibljivost prizadete glasilke se popravi v 91 %, najhitreje v primeru vlečenja živca. Trajna okvara gibljivosti glasilke ostane v 100 % pri prerezanem živcu, v 50 % pri klemanju živca, v 28 % pri termični okvari, v 1,4 % pri vlečenju živca in nikoli pri pritisku na živec (15). Zaradi nategovanja živca nastane med operacijo oteklina živca, ki je vzrok za nevropaksijo in okvaro delovanja NLR (16). To bi bil lahko vzrok za blagodejni učinek kortikosteroidne terapije čim prej po ugotovljeni taki okvari.

Klinična slika pri okvari povratnega grlnega živca

Posledice okvare NLR so tudi senzibilne, vendar pa so v ospredju običajno motorične – slabša gibljivost ali negibljivost ene ali obeh glasilk. Pri **moteni gibljivosti ene glasilke** ostaja pri addukciji glasilk špranja med glasilkama, saj prizadeta glasilka ne doseže mediane linije. Posledica nepopolne zapore glasilk, pri požiranju pa tudi motene senzibilitete, so

hripavost in šibek glas, težave pri požiranju, zaletavanje pri jedi, posebej pri pitju bistrih tekočin (v 60 %), slabo učinkovit kašelj ter dispneja pri telesnem naporu. Če je sočasno okvarjen tudi zgornji grlni živec, so zaradi motene senzibilitete predvsem zgornjega dela grla težave z zaletavanjem še hujše (1, 3).

Klinično se lahko simptomi enostranske okvare NLR pri fonaciji, kašlju in požiranju v nekaj tednih nekoliko izboljšajo zaradi kompenzatornega pomikanja zdrave glasilke preko mediane linije ter boljšega tonusa prizadetih mišic zaradi regeneracije poškodovanega živca. Reinervacija je lahko neselektivna glede adduktorjev in abduktorjev glasilk, zato se pogosto gibljivost glasilke ne povrne v celoti ali celo ne povrne, nastanejo pa spremljajoči nehoteni gibi – sinkinezije (1, 3).

Pri **obojestranski poškodbi** NLR so vodilne težave z dihanjem, precej redkeje pa se pojavi tudi disfonija. Od položaja negibljivih glasilk in prostora med njima je odvisno, kako hude so težave, lahko pride celo do dihalne stiske. Težave pri požiranju največkrat niso v ospredju (1).

Diagnostični postopki

- posredna laringoskopija pokaže negibljivo ali slabše gibljivo eno ali obe glasilki;
- z videoendostroboskopijo prikažemo nihanje glasilk, ohlapnost negibljive glasilke ali pojavljanje tonusa v njej kot znaka reinervacije (1, 3);
- ultrazvok grla se za ugotavljanje negibljivosti glasilke uporablja predvsem pri majhnih otrocih (17).

Z nadaljnjimi diagnostičnimi metodami poskušamo poiskati vzrok za okvaro NLR. Od slikovnih preiskovalnih metod pride največkrat v poštev računalniška tomografija predela od baze lobanje z možganskim deblom do mediastinuma (pri okvari levega NLR) oziroma od baze lobanje do vhoda v prsno votlino (pri okvari desnega NLR), magnetno resonančno slikanje pa le v skrbno izbranih primerih (1).

Zdravljenje in rehabilitacija

V primeru slabe gibljivosti ali negibljivosti glasilke poskušamo najprej doseči izboljšanje stika med glasilkama pri fonaciji, požiranju in kašlju z različnimi rehabilitacijskimi postopki. Pri bilateralni paralizi glasilk poskusimo najti ravnotežje med učinkovitim dihanjem in kakovostjo glasu. Način zdravljenja mora biti prilagojen vsakemu bolniku posebej na podlagi njegovih težav, želja in poklicne usmerjenosti (3).

Glasovna terapija z zgodnjim začetkom, po možnosti štiri tedne po nastanku okvare, ki jo vodi izkušen klinični logoped, lahko zmanjša razmik (špranjo) med glasilkami in izboljša kakovost glasu, ker prepreči nastanek napačnih hiperfunkcionalnih glasovnih vedenj. Z zapoznelim začetkom terapije (več kot osem tednov po začetku) je okrevanje glasilk lahko slabše. Z zgodnjo in ustrezno glasovno terapijo se prav tako lahko celo izognemo potrebi po kirurškem zdravljenju (18, 19).

Splošni cilji glasovne terapije so zmanjšati razmik med glasilkama (izboljšati stik), vzpostaviti trebušno dihalno podporo, povečati moč in gibljivost grlnih mišic ter se izogniti nadomestnim hiperfunkcionalnim glasovnim vedenjem (20). S tem pacientu omogočimo bolj funkcionalno uporabo glasu in mu pomagamo izboljšati z glasom povezano kakovost življenja (21). Pri negibljivosti obeh glasilk, kjer je prisotna tudi glasovna motnja, je glasovna terapija na žalost manj uspešna (3).

Specialist klinične logopedije vodi tudi **rehabilitacijo požiranja** v primeru aspiracije hrane ali pijače. Pred začetkom rehabilitacije je nujen pregled pri foniatru, ki z endoskopsko analizo akta požiranja ugotovi, ali je rehabilitacija varna in kateri postopki rehabilitacije (npr. različni položaji glave in vratu pri požiranju, sprememba konsistence hrane, rehabilitacijski manevri) pridejo v poštev (3).

V zadnjih 30 letih so se kot ustrezen način zdravljenja težav pri dihanju, govoru in požiranju zaradi motene gibljivosti ene ali obeh glasilk uveljavile različne **kirurške tehnike**.

V primeru omejene gibljivosti ali negibljivosti obeh glasilk pride v poštev:

- traheotomija, ki učinkovito reši dihalno stisko, a bistveno poslabša kakovost življenja bolnika (1);
- injiciranje botulinusnega toksina v adduktorje grla pod EMG-kontrolo, s katerim zmanjšano tonus glasilk ter tako poskušamo pridobiti več prostora med negibljivima glasilkama (22);
- lateralizacija ene ali obeh glasilk (poteg glasilke s šivom v lateralni položaj) poveča prostor med glasilkama, kar je ugodno za dihanje, vendar vodi v slabši, šibkejši, šepetajoč glas ter pri okvari senzibilitete tudi v motnje požiranja (23);
- hordotomija v zadnjem delu glasilke ali hordektomija (izrezanje glasilke) z ali brez odstranitve aritenoida – izvedemo lahko mikrokirurško ali lasersko. Pri sočasni aritenoidektomiji moramo upoštevati večjo možnost aspiracije (1, 3).

Pri enostranski moteni gibljivosti glasilke pride v poštev:

- medializacija glasilke z injiciranjem različnih materialov vanjo. Ti ostanejo na mestu od nekaj tednov, mesecev do več let ali celo trajno (lastna maščoba, lastna fascija, hidroksiapatit). Snov injiciramo globoko v tiroaritenoidno mišico in s tem povečamo maso glasilke (1, 3);
- tireoplastika tip I - z implantacijo delčka hrustanca ali že pripravljenega implanta (silastic, titanij, Gore-Tex) med tiroidni hrustanec in negibljivo glasilko dosežemo boljšo lego ter napetost glasilke brez neposredne poškodbe glasilke (3, 6);
- reinervacija negibljive glasilke najbolj takoj med operacijo z vstavitvijo živčnega presadka (npr. *ansa cervicalis*, *n. auricularis magnus*) (24).

Novejše metode pri eno- ali obojestranski okvari NLR so: **funkcionalna električna stimulacija grla** (zunanja stimulacija določenih grlnih mišic z vstavitvijo minimalno invazivnih elektrod) (25) in **genska terapija** (nevrotrofični rastni faktorji) (26).

Zaključek

Okvara NLR ni tako redek vzrok negiblživosti ene ali obeh glasilk. Obstaja več možnih vzrokov za okvaro, v diagnostičnem postopku pa moramo predvsem odkriti tiste, na katere lahko vplivamo in ki bi nezdravljeni lahko bistveno poslabšali bolnikovo zdravje. Zdravljenje in rehabilitacija sta usmerjena v najbolj moteče okvarjene funkcije, pri izbiri načina pa prehajamo od manj k bolj agresivnim.



Literatura

1. Sulica L, Blitzer A. Vocal fold paralysis. Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2006.
2. Monfared A, Gorti G, Kim D. Microsurgical anatomy of the laryngeal nerves as related to thyroid surgery. Laryngoscope. 2002;112(Suppl 2):386-92.
3. Rubin A, Sataloff R. Vocal fold paresis and paralysis. Otolaryngol Clin N Am. 2007;40:1109-31.
4. Dash M, Deshmukh P, Gaurkar S S, Veer Singh C, Sandbhor A. Non-Recurrent Laryngeal Nerve: A Rare Anatomical Entity in a Patient Undergoing Hemithyroidectomy. Cureus. 2022;14(10):e29935.
5. Furlan JC, Brandão LG, Ferraz AR. Prevalence of Galen's anastomosis: an anatomical and comparative study. J Laryngol Otol. 2002;116(Suppl 10):823-5.
6. Rosenthal LH, Benninger MS, Deep RH. Vocal fold immobility: a longitudinal analysis of etiology over 20 years. Laryngoscope. 2007;117(Suppl 10):1864-70.
7. Rukholm G, Farrokhhyar F, Reid D. Vocal cord paralysis post patent ductus arteriosus ligation surgery: risks and co-morbidities. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2012;76:1637-41.
8. Pourmoghadam KK, DeCampi WM, Ruzmetov M, Kosko J, Kishawi S, O'Brien M, et al. Recurrent Laryngeal Nerve Injury and Swallowing Dysfunction in Neonatal Aortic Arch Repair. Ann Thorac Surg. 2017;104(5):1611-8.

9. Fauzdar S, Kraus J, Papageorge M. Vocal cord paralysis following orthognathic surgery intubation. *Ann Maxillofac Surg.* 2011;1(Suppl 2):166–8.
10. Varedi P, Shirani G, Karimi A, Varedi P, Khiabani K, Bohluli B. Tapia syndrome after repairing a fractured zygomatic complex: a case report and review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg.* 2013;71:1665-9.
11. Singh PM, Borle A, Trikha A. Post-operative unmasked bilateral vocal cord palsy attributed to pre-operative radiotherapy. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2013;29(Suppl 2):272–4.
12. Farruggia P, Tropia S, Cannella S, Bruno G, Oddo G, D'Angelo P. Vocal cord palsy after vincristine treatment in a child and the inefficacy of glutamic acid in the prevention of relapse: a case report. *J Med Case Rep.* 2012;6:128.
13. Haddadin SW, Mahasna AM, Ak Abumekhleab I, Almaaitah FS, Alhyari FMA, Alsaidat YM, et al. Comparison of Recurrent Laryngeal Nerve Insult Incidence Post Thyroidectomy for Benign and Malignant Lesions. *Med Arch.* 2023;77(3):213-7.
14. Davey MG, Cleere EF, Lowery AJ, Kerin MJ. Intraoperative recurrent laryngeal nerve monitoring versus visualisation alone - A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Surg.* 2022;224(3):836-41.
15. Dionigi G, Wu C-W, Yub Kim H, Rausei S, Boni L, Chiang F-Y. Severity of Recurrent Laryngeal Nerve Injuries in Thyroid Surgery. *World J Surg.* 2016;40(6):1373-81.
16. Serpell JW, Lee JC, Yeung MJ, Grodski S, Johnson W, Bailey M. Differential recurrent laryngeal nerve palsy rates after thyroidectomy. *Surgery.* 2014;156(5):1157-66.
17. Vats A, Worley GA, de Bruyn R, Porter H, Albert DM, Bailey CM. Laryngeal ultrasound to assess vocal fold paralysis in children. *J Laryngol Otol.* 2004;118(6):429-31.
18. Pomal P, Bhalodiya N, Mishra S. Effects of Voice Therapy in Early Onset Unilateral Vocal Fold Paralysis in Our Tertiary Care Centre. *Ind J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2022;74(Suppl 3):5075–81.
19. Mattioli F, Menichetti M, Bergamini G, Molteni G, Alberici MP, Luppi MP, et al. Results of Early Versus Intermediate or Delayed Voice Therapy in Patients With Unilateral Vocal Fold Paralysis: Our Experience in 171 Patients. *J Voice.* 2015;29(4):455–8.

20. Stemple JC, Hapner ER. Voice therapy: clinical case studies (Vol. 1). San Diego: Plural Publishing; 2019.
21. Walton C, Conway E, Blackshaw H, Carding P. Unilateral vocal fold paralysis: a systematic review of speech-language pathology management. *J Voice*. 2017;31(4):509-e7.
22. Lekue A, Garcia Lopez I, Santiago S, Del Palacio A, Gavilian J. Diagnosis and management with botulinum toxin in 11 cases of laryngeal synkinesis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2015;272:2397-402.
23. Bihari A, Mészáros K, Reményi A, Lichtenberger G. Voice quality improvement after management of unilateral vocal cord paralysis with different techniques. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2006;263(Suppl 12):1115-20.
24. Simó R, Nixon IJ, Rovira A, Vander Poorten V, Sanabria A, Zafereo M, et al. Immediate Intraoperative Repair of the Recurrent Laryngeal Nerve in Thyroid Surgery. *Laryngoscope*. 2021;131(6):1429-35.
25. Mueller AH. Laryngeal pacing for bilateral vocal fold immobility. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;19(Suppl 6):439-43.
26. Heavner SB, Rubin AD, Fung K, Old M, Hogikyan ND, Feldman EL. Dysfunction of the recurrent laryngeal nerve and the potential of gene therapy. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2007;116(Suppl 6):441-8.

Radiojodno zdravljenje bolnikov z diferenciranim rakom ščitnice



Barbara Vidergar – Kralj, dr. med.

bvidergar@onko-i.si

Izvleček

Radiojodno zdravljenje je eno ključnih zdravljenj pri bolnikih z diferenciranim rakom ščitnice. Odločitev za radiojodno zdravljenje temelji na oceni tveganja za ponovitev bolezni. Cilji zdravljenja vključujejo uničenje preostalega ščitničnega tkiva po operaciji, mikroskopskih žarišč in znanih ostankov rakavega tkiva ali zasevkov, kar zmanjšuje tveganje za ponovitev bolezni, omogoča zgodnejše odkrivanje morebitne ponovitve ter prispeva k podaljšanju specifičnega preživetja zaradi raka. Zaradi slabšega privzema radiojoda v rakavih celicah ščitnice je potrebna posebna priprava, ki zniža koncentracijo stabilnega jodida v krvi in zviša raven TSH, kar omogoča učinkovito zdravljenje z radiojodom. Zdravljenje poteka v izolaciji zaradi sevanja, ki ga bolniki oddajajo. Akutni stranski učinki so večinoma blagi, kasni stranski učinki pa se pojavljajo predvsem pri visokih kumulativnih dozah. Pri bolnikih, ki so refraktarni na zdravljenje z radiojodom, raziskave nakazujejo nove pristope za povečanje Na-I prenašalca na membranah rakavih celic in s tem možnost učinkovitega zdravljenja z radiojodom.

Ključne besede: radiojod, diferenciran rak ščitnice, personalizacija zdravljenja, klinična obravnava, stranski učinki

Uvod

Standardno zdravljenje bolnikov z diferenciranim rakom ščitnice vključuje kirurgijo, zdravljenje s ščitničnimi hormoni in pogosto zdravljenje z radioaktivnim jodom ^{131}I (radiojodom). Radiojodno zdravljenje omogoča Na-I prenašalec (NIS), ki je prisoten na membrani folikularnih celic in celic diferenciranega raka ščitnice (papilarnega in folikularnega) ter črpa radiojod iz krvi v celice. Nakopičen radiojod z oddajanjem beta delcev kratkega dometa (1 do 2 mm) povzroči celično smrt. V manjšem obsegu (v približno 10 %) radiojod oddaja tudi gama žarke, kar omogoča scintigrafsko detekcijo radiojoda, nakopičenega v celicah.

Vrste zdravljenja z radiojodom in cilji

1. Zdravljenje z radiojodom neposredno po operaciji:
 - Ablacija ostanka ščitnice: uničenje ostanka normalnega ščitničnega tkiva po operaciji, s čimer se izboljšata senzitivnost in specifičnost tireoglobulina (Tg) kot tumorskega markerja ter scintigrafije telesa z radiojodom za zgodnje ugotavljanje ponovitve bolezni.
 - Adjuvantno zdravljenje z radiojodom: uničenje preostalega ščitničnega tkiva in morebitnih mikroskopskih žarišč rakavega tkiva, kar zmanjšuje tveganje za ostanek ali ponovitev bolezni ter podaljšuje specifično preživetje zaradi raka.
 - Zdravljenje z radiojodom znanih ostankov rakavega tkiva: uničenje preostalega rakavega tkiva, kar zmanjšuje tveganje za ponovitev bolezni in podaljšuje specifično preživetje.
2. Zdravljenje neoperabilne lokalne ponovitve in oddaljenih zasevkov: cilj je uničenje rakavega tkiva in s tem podaljšanje specifičnega preživetja.

Kontraindikacije za zdravljenje z radiojodom

Absolutni kontraindikaciji za zdravljenje z radiojodom sta nosečnost in dojenje, med relativne kontraindikacije pa sodijo trombocitopenija, levkopenija, anemija, infekt, psihična nestabilnost in zasevki v možganih.

Indikacije za zdravljenje z radiojodom

Večina bolnikov z diferenciranim rakom ščitnice ima zelo dobro prognozo, zato je zdravljenje v zadnjih letih postalo vse manj agresivno in bolj prilagojeno posamezniku. O načinu zdravljenja odloča multidisciplinarni tim na podlagi ocene tveganja za ponovitev bolezni. Na odločitev o zdravljenju z radiojodom vplivajo tudi obseg operacije ščitnice, starost bolnika, spremljajoče bolezni in bolnikove želje.

Radiojodne ablacije ne priporočamo bolnikom po lobektomiji ščitnice, bolnikom po totalni tiroidektomiji z intratiroidnim rakom, manjšim od 1 cm (T1a N0/Nx), ali bolnikom s tumorji ščitnice nejasnega malignega potenciala, saj je tveganje za ponovitev bolezni pri teh bolnikih zelo nizko in ga radiojodno zdravljenje dodatno ne zmanjša.

Pri bolnikih z nizkim tveganjem za ponovitev bolezni se ob upoštevanju drugih dejavnikov odločimo bodisi za spremljanje brez zdravljenja z radiojodom bodisi za ablacijo ostanka ščitnice z radiojodom v odmerku 30–50 mCi (1,1–1,85 GBq).

Dejavniki, ki opredeljujejo nizko tveganja za ponovitev bolezni, so:

- papilarni rak ščitnice brez agresivne histološke slike, brez vaskularne invazije, ki se ne širi v okolne strukture, je odstranjen v zdravo, brez oddaljenih zasevkov, klinično N0 ali N1 z < 5 patološko potrjenimi mikrozasevki,
- intratiroidni minimalno invazivni folikularni rak ščitnice s transkapsularno invazijo, vendar brez vaskularne invazije,
- intratiroidni papilarni mikrokarcinom, unifokalni ali multifokalni ne glede na prisotnost mutacije V600 BRAF.

Adjuvantno zdravljenje z radiojodom v odmerku 50–100 mCi (1,85–3,7 GBq) prejmejo bolniki s srednjim tveganjem za ponovitev bolezni.

Dejavniki, ki opredeljujejo srednje tveganja za ponovitev bolezni, so:

- mikroskopsko širjenje tumorja izven ščitnice,
- histološko agresivna različica,
- papilarni rak z vaskularno invazijo,
- klinično N1 ali N1 z več kot 5 verificiranimi zasevki, manjšimi kot 3 cm,
- intratiroidni papilarni rak ščitnice premera 1–4 cm z mutacijo V600 BRAF,
- multicentrični papilarni mikrokarcinom ščitnice z ekstratiroidno ekstenzijo in mutacijo V600 BRAF,
- minimalno invazivni folikularni rak ščitnice z vaskularno invazijo.

Zdravljenje z radiojodom v odmerku 100–200 mCi (3,7–7,4 GBq) prejmejo bolniki z visokim tveganjem za ponovitev bolezni.

Dejavniki, ki opredeljujejo visoko tveganje za ponovitev bolezni, so:

- nepopolna odstranitev tumorja,
- obsežna makroskopska invazija v peritumorska mehka tkiva,
- eden ali več zasevkov v bezgavkah, večji od 3 cm,
- ekстранodalno preraščanje,
- široko invazivni folikularni rak ali folikularni rak z obsežno vaskularno invazijo (več kot štirje fokusi),
- oddaljeni zasevki,
- pooperativno zvišan serumski tireoglobulin (sum na oddaljene zasevke).

Neoperabilni lokalni recidiv ali oddaljene zasevke, ki privzemajo radiojod, zdravimo z odmerkom 100–150 mCi (3,7–5,6 GBq) radiojoda, če so prisotni mehko tkivni zasevki, in s 150–200 mCi (5,6–7,4 GBq), če so prisotni kostni zasevki.

Zdravljenje ponavljamo vsakih 6–12 mesecev do ozdravitve oziroma dokler so zasevki odzivni na zdravljenje z radiojodom ali do pojava kontraindikacij.

Z radiojodom ne zdravimo:

- bolnikov z zasevki, ki ne privzemajo radiojoda (primarno ali ob izgubi sposobnosti kopičenja),
- bolnikov z razširjeno boleznijo, pri kateri eni zasevki privzemajo radiojod, drugi pa ne,
- če pride do progressa zasevkov med radiojodnim zdravljenjem.

Diagnostične preiskave pred zdravljenjem z radiojodom

Neposredno pred ablacijo ali adjuvantnim zdravljenjem z radiojodom izvedemo scintigram vratu z radiojodom za prikaz ostanka ščitnice. Če ostanka ščitnice ni ali je ta preobsežen, zdravljenja z radiojodom ne nadaljujemo.

Ob sumu na razširjeno bolezen pri bolniku izvedemo scintigrafijo telesa z radiojodom in FDG PET/CT, s katerima določimo razširjenost bolezni in morebitno prisotnost zasevkov, ki radiojoda ne privzemajo.

Priprava bolnikov na zdravljenje z radiojodom

Bolnice, ki dojijo, morajo prenehati z dojenjem vsaj dva meseca pred načrtovanim zdravljenjem z radiojodom, saj je NIS ob dojenju pomnožen v mlečnih žlezah, kar povzroča znatno kopičenje radiojoda v dojkah in dodatno sevalno obremenitev.

Učinkovitost zdravljenja z radiojodom niža visoka raven stabilnega jodida v krvnem obtoku, zato je poteben ustrezen interval med zdravljenjem z radiojodom in vnosom večjih količin joda zaradi preiskav ali z zdravili (npr. vsaj en mesec po CT z jodnim kontrastnim sredstvom ali več mesecev po terapiji z amiodaronom). Priporočena je tudi 14-dnevna dieta z nizko vsebnostjo naravnega joda.

V primerjavi z normalnimi folikularnimi celicami ščitnice je ekspresija NIS na membrani celic diferenciranega raka ščitnice precej nižja, zato je za učinkovito zdravljenje z radiojodom potrebna povišana vrednost TSH (nad 30 mE/L), ki poveča privzem radiojoda v ščitničnih in tumorskih celicah. Povišano vrednost TSH dosežemo s hormonsko pavzo (prenehanje jemanja ščitničnih hormonov za približno štiri tedne) ali z aplikacijo rekombinantnega humanega TSH (rh TSH).

Za ablacijo ostanka ščitnice in adjuvantno zdravljenje z radiojodom praviloma uporabimo rh TSH, saj se tako izognemo škodljivim učinkom hipotiroze.

Zdravljenje ob hormonski pavzi običajno uporabimo v primeru razširjene bolezni, saj ni zanesljivih dokazov, da je zdravljenje razširjene bolezni z radiojodom ob rh TSH enako učinkovito kot zdravljenje ob hormonski pavzi; poleg tega rh TSH lahko (redko) povzroči nenaden edem zasevkov. Rh TSH pri zdravljenju razširjene bolezni vseeno uporabljamo pri bolnikih, pri katerih je hipotiroza kontraindicirana ali obstaja nevarnost napredovanja bolezni med hormonsko pavzo.

Potek zdravljenje z radiojodom

Zaradi gama žarkov, ki jih oddaja radiojod in se širijo iz telesa v okolico, zdravljenje z radiojodom poteka v izolaciji v posebnih sobah, namenjenih radiojodnemu zdravljenju.

Bolniki radiojod zaužijejo na tešče ali vsaj štiri ure po lahkem obroku.

Poleg kopičenja v ostankih ščitnice in rakavem tkivu se radiojod nahaja tudi v telesnih tekočinah in izločkih (kri, urin, blato, slina, znoj, solze). Za hitrejše izločanje radiojoda iz telesa bolnike spodbujamo k pitju večje količine tekočine (2–3 litre dnevno), pogostemu uriniranju, drugi dan prejmejo odvajalo. Da preprečimo zastajanje radiojoda v slinavkah, bolniki drugi dan prejmejo limonin sok, ližejo bombone in žvečijo.

Akutni stranski učinki radiojoda, ki se pojavijo pri približno 10–30 % bolnikov, so:

- slabost in bruhanje, ki se lahko pojavita kmalu po vnosu radiojoda in trajata od enega do nekaj dni; zdravimo ju z antiemetiki,
- vnetje obustnih slinavk, z oteklino in bolečino; običajno zadoščajo nesteroidni antirevmatiki, redko so potrebni glukokortikosteroidi,
- edem tumorja oz. zasevkov, ki lahko nastopi zaradi stimulacije s TSH in učinka radiojoda; bolnikom, pri katerih bi edem tumorja lahko povzročil obstrukcijo dihalnih poti, nevrološke simptome, hudo

poslabšanje bolečin ali zlome kosti, predpišemo glukokortikosteroide že med aplikacije rhTSH oziroma pred prejemom radiojoda,

- kasneje se lahko prehodno pojavijo izguba okusa in voha ter levkopenija in trombocitopenija, ki se normalizirajo po nekaj tednih.

Ko sevanje, ki ga bolniki oddajajo, pade pod zakonsko dovoljeno mejo (hitrost doze pod 48 $\mu\text{Sv/h}$ na oddaljenosti en meter od bolnika), lahko bolniki zapustijo bolnišnico (običajno tretji dan). Pred odpustom opravijo še slikanje celega telesa z gama kamero in po potrebi še SPECT/CT interesnega območja – s tem potrdimo kopičenje radiojoda v ostanku ščitnice in/ali rakavem tkivu ter ocenimo razširjenost bolezni (v približno 10 % primerov prikažemo še neodkrita žarišča).

Varnostni ukrepi po zdravljenju z radiojodom

Bolnik prejme navodila o omejitvah stika z ljudmi (predvsem z nosečnicami in otroki) glede na izmerjeno hitrost doze ob odpustu ter navodila za ustrezno higieno, da se zmanjša možnost kontaminacije drugih.

Ženskam se odsvetuje zanositev v obdobju enega leta po zdravljenju, moškim pa spočetje otrok v prvih treh mesecih po končanem zdravljenju.

Osebam, ki so bile v hormonski pavzi, se priporoča, da še vsaj 14 dni po končanem zdravljenju ne upravljajo motornih vozil.

Kasni stranski učinki zdravljenja z radiojodom

Možni kasni stranski učinki:

- disfunkcija slinavk in kserostomija,
- disfunkcija solznih žlez,

- pri moških prehodna neplodnost v prvih mesecih po zdravljenju z radiojodom, pri kumulativni dozi > 400 mCi (14,8 GBq) pa lahko trajna sterilnost,
- pri približno četrtini žensk prehodna amenoreja ali oligomenoreja, ki traja 4–10 mesecev, vendar ni kasnejših učinkov na plodnost, tveganja za spontane splave ali malformacij pri plodu,
- pljučna fibroza,
- redko, predvsem pri visokih kumulativnih dozah > 600 mCi (22,2 GBq), hipoplazija kostnega mozga, levkemija in drugi sekundarni malignomi (obustnih slinavk, mehkih tkiv, kosti in debelega črevesa).

Nove možnosti zdravljenja z radiojodom pri bolnikih z boleznijo refraktarno na radiojod

Rezistenca na radiojodno zdravljenje je posledica dediferenciacije rakavih celic ščitnice, predvsem izgube funkcije in ekspresije NIS.

Novejše raziskave se osredotočajo na povrnitev sposobnosti privzema radiojoda (rediferenciacijo) in s tem na možnost zdravljenja z radiojodom:

- zdravljenje z nekaterimi tarčnimi zdravili z inhibicijo specifičnih genskih mutacij poveča ekspresijo NIS,
- uporaba kombinacije klorokina in vorinostata z zmanjšanjem endocitoze in povečanjem ekspresije gena za NIS poveča ekspresijo NIS na celični membrani.

Zaključek

Ob ustreznih indikacijah zdravljenje z radiojodom olajša sledenje bolezni, zmanjša tveganje za ostanek in ponovitev bolezni ter podaljša specifično preživetje. Akutni stranski učinki so običajno blagi, kasni stranski učinki pa so redki in se navadno pojavijo ob visokih kumulativnih dozah.



Literatura

1. Bešić N, Grošel A, Perhavec A, Doma A, Schwarzbartl-Pevac A, Klevišar IA, et al. Posodobljena priporočila diagnostike in zdravljenja diferenciranega raka ščitnice. *Onkologija* 2022;26(1):76-106.
2. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 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; 26(1):1-133.
3. Tuttle RM, Ahuja S, Avram AM, Bernet VJ, Borguet P, Daniels GH, et al. Controversies, Consensus, and Collaboration in the Use of ¹³¹I Therapy in Differentiated Thyroid Cancer: A Joint Statement from the American Thyroid Association, the European Association of Nuclear Medicine, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging and the European Thyroid Association. *Thyroid* 2019; 29(4):461-470.
4. Avram AM, Zukotynski K, Nadel HR, Giovanella L. Management of Differentiated Thyroid Cancer: The Standard of Care. *J Nucl Med* 2022; 63:189-195.
5. Vidergar-Kralj B, Schwarzbartl-Pevac AA, Žagar I. Zdravljenje z radioaktivnim jodom pri bolnikih z diferenciranim rakom ščitnice. In: *Dan ščitnice: 2. slovensko srečanje*; 2017 maj 26; Ljubljana, Slovenija. V Ljubljani: Slovensko združenje za nuklearno medicino; 2017. Str. 34-37.
6. Schlumberger M, Pacini F, Tuttle RM. *Thyroid tumors*. Paris: Institut Medico-Educatif; 2015.

7. Fard-Esfahania A, Emami-Ardekania A, Fallahia B, Fard-Esfahanib P, Beikia D, Hassanzadeh-Rada A and Eftekharia M. Adverse effects of radioactive iodine-131 treatment for differentiated thyroid carcinoma. Nucl Med Commun 2014;35:808-17.
8. Rubino C, de Vathaire F, Dottorini ME, Hall P, Schwartz C, Couette JE, et al. Second Primary Malignancies in Thyroid Cancer Patients. Br J Cancer 2003;89:1638-1644.
9. Hamidi S, Hofmann MC, Iyer PC, Cabanillas ME, Hu MI, Busaidy NL, et al. Review article: new treatments for advanced differentiated thyroid cancers and potential mechanisms of drug resistance. Front Endocrinol 2023; 14:1-18.
10. Read ML, Brookes K, Zha L, Manivannan S, Kim J, Kocbiyik M, et al. Combined Vorinostat and Chloroquine Inhibit Sodium – Iodide Symporter Endocytosis and Enhance Radionuclide Uptake In Vivo. Clin Cancer 2024; 30(7):1352-1366.

Novosti v sistemske zdravljenju diferenciranega raka ščitnice



Cvetka Grašič Kuhar

Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

Onkološki inštitut Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

cgrasic@onko-i.si

Izvleček

Sistemsko zdravljenje diferenciranega raka ščitnice prihaja v poštev, ko gre za radiojod rezistentno (RAI-R) bolezen. Ker pa je potek RAI-R pogosto indolenten, je sprva na vrsti aktivno spremljanje in specifično sistemsko terapijo uvedemo šele, ko se pri bolniku pokažejo simptomi bolezni ali ima veliko breme bolezni ali rak hitro napreduje. Zdravljenje prvega izbora so multikinazni zaviralci. V prvi liniji zdravljenja sta odobrena lenvatinib in sorafenib, ki sta izkazala večji objektivni odgovor in podaljšano preživetje brez progressa bolezni v primerjavi s placebom. Po progresu na to terapijo obstaja še možnost zdravljenja s kabozantinibom. V zadnjih letih so bile z napredkom tehnologij sekvencioniranja tumorja odkrite nekatere mutacije in fuzije genov diferenciranega raka ščitnice, ki so podlaga za možno tarčno zdravljenje RAI-R raka. Gre za mutacijo gena BRAF V600E in fuzije genov RET, NTRK, ALK in ROS1. Nova pa je tudi možnost tumor-agnostičnega zdravljenja, če so izčrpane vse druge možnosti zdravljenja in tumor izraža visoko breme mutacij v tumorju ($\geq$ kot 10 mutacij na megabazo), mikrosatelitna nestabilnost (*angl.* microsatellite instability – MSI) ali okvarjeno popravljanje neujemanja DNK (*angl.* impaired DNA mismatch repair – MMR).

Ključne besede: radiojod rezistenten rak ščitnice, lenvatinib, sorafenib, seliperkatinib, larotrektinib

Uvod

Rak ščitnice spada med manj pogoste rake in je v Sloveniji leta 2020 predstavljal 1,2% vseh novo diagnosticiranih rakov [1]. Najpogostejši histološki podtip je diferenciran rak ščitnice, ki izvira iz folikularnih celic ščitnice in ima ugodno prognozo. Histološko ga razdelimo v papilarni (>80%), folikularni (6%) in onkocitni (3%, iz Hurtleovih celic) rak ščitnice. Večino tega raka odkrijemo v zgodnjem stadiju, zato glavno zdravljenje predstavlja različno obsežna kirurška terapija in kadar je to potrebno tudi pooperativna radiojodna terapija.

Zdravljenje radiojod rezistentnega raka ščitnice

Internisti onkologi zdravimo bolnike z rakom ščitnice, ko nastopi radiojod rezistentna (RAI-R) bolezen. RAI-R je povečini indolentna bolezen in ne potrebuje takojšnje sistemske terapije. Smernice Evropskega združenja internistične onkologije (angl. European Society of Medical Oncology – ESMO) [2] za asimptomatske bolnike s stabilno ali počasi progresivno boleznijo priporočajo aktivno spremljanje. Zdravljenje se svetuje v primeru pojava simptomov, velikega bremena bolezni ali hitrega progressa bolezni. V zadnjem desetletju zdravimo bolnike z RAI-R boleznijo z multikinaznimi zaviralci (Tabela 1) in tarčnimi zdravili (Tabela 2) [2 – 17].

Multikinazni zaviralci

V prvem redu zdravljenja sta odobrena sorafenib (raziskava DECISION) in lenvatinib (raziskava SELECT). Zgoraj navedeni raziskavi faze III sta v primerjavi s placebom podaljšali preživetje brez progressa bolezni (*angl.* progression-free survival - PFS) in objektivni odgovor na zdravljenje, nista pa podaljšali celokupnega preživetja (*angl.* overall survival - OS). Direktna primerjava med sorafenibom in lenvatinibom v okviru klinične raziskave ni bila nikoli narejena, tako da vrstni red njune uporabe ni dorečen. V raziskavi DECISION je bil PFS v roki s placebom 5,8 meseca, v roki s sorafenibom pa je bil 10,8 meseca (razmerje ogroženosti (RO) 0,59; 95% interval zaupanja (IZ) 0,45 – 0,76; $p < 0,0001$). Objektivni odgovor pri sorafenibu je bil 12,2%, stabilno bolezen je imelo 41,9% bolnikov [4]. V raziskavi SELECT je lenvatinib podaljšal PFS kar za 14,7 meseca: iz 3,6 na 18,3 meseca (RO 0,21; 99% IZ, 0,14–0,31; $p < 0,001$). Objektivni odgovor je bil pri 64,7% (1,5% kompletna remisija, ostalo parcialna remisija) in stabilna bolezen pri 23% [5]. V obeh raziskavah je bilo dovoljeno ob progresu po zdravljenju s placebom bolnika zdraviti s študijskim zdravilom sorafenibom ali lenvatinibom (t.i. „cross-over“). Naredili so še analizo OS, kjer so tako zdravljenje upoštevali. V tej analizi je lenvatinib pokazal podaljšanje OS (RO 0,53; 95% IZ 0,34 – 0,82), sorafenib pa ne (RO 0,77;

95% IZ 0,58 – 1,02) [6, 7]. Tudi retrospektivne raziskave iz realnega sveta kažejo na nekoliko daljši PFS pri lenvatinibu v primerjavi s sorafenibom [8]. Zdravili se nekoliko razlikujeta tudi v neželenih učinkih: oba povzročata drisko, utrujenost in izgubo telesne teže. Pri sorafenibu se pogosteje pojavi sindrom roka-noga, pri lenvatinibu pa hipertenzija in proteinurija in podaljšanje QTc intervala [5].

ESMO smernice zaključujejo, da na podlagi trenutno razpoložljivih dokazov ni mogoče določiti optimalnega zaporedja. Odločimo se za vsakega bolnika posebej in upoštemo verjetnosti odgovora in varnostni profil zdravila [2]. Zaradi podatkov iz realnega sveta in podatkov o OS dobrobiti ob upoštevanju „cross-over“ pa npr. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) smernice kot prvo opcijo pri RAI-R raku ščitnice dajejo prednost lenvatinibu pred sorafenibom [9].

Po progresu na sorafenib in/ali lenvatinib je na voljo zdravljenje s kabozantinom. V randomizirani raziskavi faze III (COSMIC-311) so preučevali cabozantinib v primerjavi s placebom. PFS je bil pri zdravljenju s kabozantinibom za 9,1 meseca daljši (11 mesecev napram 1,9 meseca pri placebo). S kabozantinibom je imelo 11% bolnikov objektivni odgovor, 69% stagnacijo bolezni. Najpogostejši neželeni učinki so bili palmareplantarna eritrodizesteziya, hipertenzija in utrujenost [10].

Tabela 1: Multikinazni zaviralci za zdravljenje napredujočega radiojod rezistentnega diferenciranega raka ščitnice

Zdravilo	Raziskava (faza)	Objektivni odgovor	Mediana PFS (meseci)	Podaljšanje PFS	Mediana OS (meseci)	Neželeni učinki
Prva linija zdravljenja						
Lenvatinib	SELECT (faza III) ^f	64,8%	18,3	14,7	Ni znano	driska, utrujenost, izguba telesne teže, hipertenzija, proteinurija, podaljšanje QTc intervala
Sorafenib	DECISION (faza III) ^g	12,2%	10,8	5	Ni znano	driska, utrujenost, izguba telesne teže, sindrom roka-noga
Druga linija zdravljenja						
Kabozantinib	COSMIC-311 (faza III) ^g	11%	11	9,1	19,4	palmoplantarna eritrodizesteziya, hipertenzija in utrujenost

Tarčna zdravila

Z napredkom medicine in dostopnostjo genskega sekvencioniranja tumorja so se razširile možnosti tudi za tarčno zdravljenje morebitnih gonilnih mutacij RAI-R raka ščitnice. NCCN smernice že ob diagnozi RAI-R bolezni svetujejo molekularno testiranje na morebitne somatske mutacije v tumorju (mutacije genov ALK, NTRK, BRAF in RET fuzije, na pomanjkanja popravljanja neusklajenosti (angl. impaired DNA mismatch repair – MMR), mikrosatelitne nestabilnosti (*angl.* microsatellite instability – MSI) in mutacijskega bremena tumorja (*angl.* tumor mutation burden – TMB), torej za tiste tarče, kjer je na voljo uspešno tarčno zdravljenje. Povzetek je prikazan v Tabeli 2.

Zaviralci BRAF

Ob prisotnosti mutacije BRAF V600E se je izkazalo uspešno zdravljenje z dabrafenibom in trametidinom ter dabrafenibom v monoterapiji [11] ali vemurafenibom [12]. Rezultati z dabrafenibom in trametidinom se nanašajo na raziskavo faze II, kjer je bil pri RAI-R raku ščitnice PFS 15,1 meseca in objektivni odgovor 48% s kombinacijo dabrafeniba in trametidina in z dabrafenibom v monoterapiji PFS 10,7 meseca z objektivnim odgovorom 42% [11]. Pri vemurafenibu je bil PFS daljši, če še niso prejeli predhodno multikinaznih kinaznih zaviralcev (PFS 18,2 meseca in objektivni odgovor 38%), kot če so jih že prejeli (PFS 8,9 meseca in objektivni odgovor 27%) [12].

Zaviralci RET

Pri papilarnem karcinomu ščitnice ima 6% tumorjev fuzijo RET, kar omogoča tarčno terapijo z RET zaviralcema selperkatinibom ali pralsetinibom. V raziskavi faze I/II (LIBRETTO-001), ki je vključevala različne rake, je bil objektivni odgovor na selperkatinib pri 8 bolnikih z RAI-R rakom 100%, 6 bolnikov je imelo trajanje odgovora vsaj 6 mesecev. Najpogostejši neželeni učinki so bili suha usta, hipertenzija, utrujenost in zvišane transaminaze [13, 14]. Pralsetinib je bil preizkušan v raziskavi faze I/II (ARROW). Devet bolnikov z RAI-R rakom je imelo objektivni odgovor v 89% in 86% je imelo dolgotrajni odgovor (>12 mesecev). Najpogostejši neželeni učinek je bila hipertenzija, dodatno pa še anemija ter bolečine v mišicah in kosteh. V 4% je bil ugotovljen pneumonitis [15]. V Sloveniji je dostopen le selperkatib po progresu na multikinazne inhibitorje (2. linija zdravljenja).

Tabela 2: Pregled tarčne terapije pri radiojod rezistentnem diferenciranem raku ščitnice

Genska alteracija	Zdravilo	Raziskava (faza)	Objektivni odgovor	Mediana PFS (meseči)	Mediana OS (meseči)	Neželeni učinki
Mutacija BRAF V600E	Dabrafenib	Faza II/11	42%	10,7	Ni znano	glavobol, vročina, utrujenost, inapetenca, kašelj, bruhanje, driska, bolečine v mišicah in sklepih, alopecija, kožne spremembe
	Dabrafenib + trametidin		48%	15,1		
	vemurafenib	Faza II/12	38% (MKI naivni) 27% (predhodno zdravljeni)	18,2 8,9	Ni znano	enaki kot pri dabrafenibu
RET fuzija	Selperkatinib	LIBRETTO-001 Faza I/II/14	100% 79%	DOR>6 pri 75% (MKI-naivni) DOR 18,4 (predhodno zdravljeni)	Ni znano	suha usta, hipertenzija, utrujenost in zvišane transaminaze
	Pralsetinib	ARROW15 Faza I/II	89%	DOR>12 mesecev pri 86% (predhodno zdravljeni)		hipertenzija, dodatno pa še anemija ter bolečine v mišicah in kosteh, pneumonitis (4%)
NTRK fuzija	Entrektinib		53,8%	19,9		inapetenca, glavobol, bolečine v mišicah, utrujenost
	Larotrektinib		86%	2-letni PFS: 84%	2-letni OS: 92%	enako kot pri entrektinibu

Opomba: **NTRK** – neurotropni receptor tropomiozinske kinaze; **RET** – preurejen med transfekcijo (iz *angl.* rearranged during *transfection*); **DOR** – trajanje odgovora (*angl.* duration of response).

Zaviralci neurotropnega receptorja tropomiozinske kinaze (NTRK)

Pri 6% odraslih bolnikih s papilarnim rakom ščitnice je prisotna NTRK fuzija. Poznamo dva zaviralca NTRK – larotektinib in entrektnib. Pri 20 bolnikih z RAI-R rakom, preučevanih v raziskavah faze I/II je bil objektivni odgovor na larotektinib 86%, in 2-letni PFS je bil 84% [15]. Za entrektnib imamo podatke iz skupne analize raziskav faz I/II, kjer je bilo tudi 21 bolnikov z diferenciranim rakom ščitnice (papilarnim ali folikularnim) in je bil objektivni odgovor 76%. Median PFS je bil 19,9 mesecev [16].

Zaviralci ALK

ALK fuzija je prisotna pri 1-3% papilarnih karcinomov ščitnice. V literaturi so posamezni primeri, kjer poročajo o učinkovitosti zdravljenja z alektinibom, krizotinibom in lorlatinom [3].

Zaviralci ROS1

ROS1 fuzija je zelo redka; v primeru odkritja te spremembe je možen poskus zdravljenja z ROS1 zaviralci.

Agnostično zdravljenje s pembrolizumabom

Zdravljenje z zaviralcem kontrolnih točk pembrolizumabom prihaja v poštev v primeru visokega TMB (≥ 10 mutacij na megabazo), visoko mikrosatelitno nestabilnostjo ali pri tumorjih s pomanjkljivim popravljanjem DNK pri bolnikih, kjer je izčrpano vso standardno zdravljenje. V raziskavi faze II na 103 bolnikih z diferenciranim rakom ščitnice (KEYNOTE-158) je zdravljenje s pembrolizumab pokazalo objektivni odgovor pri 6,8 % bolnikov, neodvisno od statusa liganda programirane celične smrti (*angl.*

programmed death-ligand 1 – PD-L1), vendar pa je bilo srednje trajanje odgovora dolgo (18,4 meseca). Mediana PFS je bil 4,2 meseca, mediana OS pa 34,5 meseca [17].

Zaključek

V zadnjih letih se je repertoar zdravil za zdravljenje RAI-R raka ščitnice iz dosedanjih lenvatiniba in sorafeniba bistveno razširil. Poleg možnosti zdravljenja s tretjim multitarčnim zaviralcem kinaz kabozantinibom je na voljo nekaj novih tarčnih zdravil, ki pa jih lahko prejme le peščica bolnikov z izraženo mutacijo BRAF V600E, fuzijo RET in NTRK. Ne gre pozabiti tudi na agnostično indikacijo za zdravljenje s pembrolizumabom pri visokem bremenu mutacij v tumorju (≥ 10 mutacij na megabazo), visoki mikrosatelitni nestabilnosti ali pri tumorjih s pomanjkljivim popravljanjem neujemanja DNK.



Reference

1. Rak v Sloveniji 2020. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2023; dostopano 31. 10. 2024
2. Filetti S, Durante C, Hartl DM, et al. ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of systemic therapy in advanced thyroid cancer. *Ann Oncol.* 2022;33(7):674-684.
3. Yun KM, Cohen EEW. An Era of Advances in Systemic Therapies for Advanced Thyroid Cancer. *JCO Oncol Pract.* 2024;20(7):899-906.
4. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2014;384(9940):319-328.
5. Kim M, Jin M, Jeon MJ, et al: Lenvatinib compared with sorafenib as a first-line treatment for radioactive iodine-refractory, progressive, differentiated thyroid

carcinoma: Real-world outcomes in a multicenter retrospective cohort study. *Thyroid* 33:91-99, 2023.

6. Brose M, Jarzab B, Elisei R, et al: Final overall survival analysis of patients with locally advanced or metastatic radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer (RAI-rDTC) treated with sorafenib in the phase 3 DECISION trial: An exploratory crossover adjustment analyses. *Ann Oncol* 27:vi329, 2016
7. Guo M, Sherman S, Wirth L, et al: 2805 Overall survival gain with lenvatinib vs. placebo in radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer (RR-DTC): An updated analysis. *Eur J Cancer* 51: S559, 2015
8. Kim M, Jin M, Jeon MJ, et al: Lenvatinib compared with sorafenib as a first-line treatment for radioactive iodine-refractory, progressive, differentiated thyroid carcinoma: Real-world outcomes in a multicenter retrospective cohort study. *Thyroid* 33:91-99, 2023
9. [thyroid.pdf \(nccn.org\)](https://www.nccn.org/docs/therapeutics/pdf/thyroid.pdf); dostopano 3. 11. 2024
10. Brose MS, Robinson B, Sherman SI, et al. Cabozantinib for radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (COSMIC-311): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(8):1126-1138.
11. Busaidy NL, Konda B, Wei L, et al: Dabrafenib versus dabrafenib 1 trametinib in BRAF-mutated radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer: Results of a randomized, phase 2, openlabel multicenter trial. *Thyroid* 32:1184-1192, 2022
12. Brose MS, Cabanillas ME, Cohen EEW, et al: Vemurafenib in patients with BRAFV600E-positive metastatic or unresectable papillary thyroid cancer refractory to radioactive iodine: A nonrandomised, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 17:1272-1282, 2016
13. Bradford D, Larkins E, Mushti SL, et al. FDA Approval Summary: Selpercatinib for the Treatment of Lung and Thyroid Cancers with RET Gene Mutations or Fusions. *Clin Cancer Res.* 2021;27(8):2130-2135.
14. Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, et al. Efficacy of Selpercatinib in RET-Altered Thyroid Cancers. *N Engl J Med.* 2020;383(9):825-835.
15. Subbiah V, Hu MI, Wirth LJ, et al. Pralsetinib for patients with advanced or metastatic RET-altered thyroid cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, registrational, phase 1/2 study [published correction appears in *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021 Oct;9(10):e4. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00247-3]. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(8):491-501.

16. Waguespack SG, Drilon A, Lin JJ, et al. Efficacy and safety of larotrectinib in patients with TRK fusion-positive thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol.* 2022;186(6):631-643.
17. Oh DY, Algazi A, Capdevila J, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab monotherapy in patients with advanced thyroid cancer in the phase 2 KEYNOTE-158 study. *Cancer.* 2023;129(8):1195-1204.



KJER SE SREČATA NATANČNOST IN MOČ

Deluje na *RET*
alterirane rake.



Retsevmio® ▼
selperkatinib

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o., Dunajska cesta 167, 1000 Ljubljana,
telefon 01 / 580 00 10, faks 01 / 569 17 05
PP-SF-SI-0074_21.8.2024_Samo za strokovno javnost.

PP-SF-SI-0074, 21.8.2024, Samo za strokovno javnost.

LENVIMA
24 mg - Priporočni
dnevni odmerek

DTC, diferencirani karcinom ščitnice; RAI, odporen proti radioaktivnem jodu

[illegible]



PRECIZNOST NAVDIHUJE ŽIVLJENJE

Zdravilo Euthyrox® ustreza zoženim
specifikacijskim mejam z vsebnosti
učinkovine, kar omogoča bolnikom precizno
in dosledno odmerjanje hormona T4.¹

1. Gottwald-Hostalek U, Uhl W, Wolna P and Kahaly GJ. New levothyroxine formulation meeting 95–105% specification over the whole shelf-life: results from two pharmacokinetic trials. CMO DOI: 10.1080/03007995.2016.1246434 | GL-EUT-00044 July 2021.

Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila

EUTHYROX 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg tablete

Sestava: Ena tableta Euthyrox 25 / 50 / 100 / 150 mikrogramov vsebuje 25 mikrogramov natrijevega levotiroksina / 50 mikrogramov natrijevega levotiroksina / 100 mikrogramov natrijevega levotiroksina / 150 mikrogramov natrijevega levotiroksina. **Terapevtske indikacije:** Euthyrox 25–150 mikrogramov: zdravljenje benignih evitroičnih gob, preprečevanje ponovitve bolezni po operaciji evitroične gobe, odvisno od postoperativnega hormonskega statusa, nadomestno zdravljenje pri hipotirozi, supresijsko zdravljenje raka na ščitnici; Euthyrox 25–100 mikrogramov: sočasno dopolnilno zdravljenje med zdravljenjem hipertiroze z tirostatiki; Euthyrox 100/150 mikrogramov: diagnostična uporaba pri supresijskem testu ščitnice. **Odmerjanje in način uporabe:** Na voljo so tablete, ki vsebujejo od 25 do 150 mikrogramov natrijevega levotiroksina, tako da lahko zdravljenje prilagodimo individualnim potrebam vsakega bolnika. Običajno zadostuje, če bolniki vzamejo eno tableto na dan. Dnevni odmerek se določi na podlagi laboratorijskih testov in kliničnih preiskav. Bazalna serumna koncentracija tiroglobulina (TSH) je ustreznega metoda za vrednotenje poteka zdravljenja, kar določanje koncentracije T4 in fT4, ker imajo nekateri bolniki zvišane koncentracije T4 in fT4. Zdravljenje s ščitničnimi hormoni moramo začeti z nizkim odmerkom in ga postopoma zvišujemo vsake 2 do 4 tedne, dokler ne dosežemo celotnega nadomestnega odmerka. **Pedilnični popravljalci:** Pri novorojenčkih in dojenčkih s prirojenim hipotirozom, ki je pri rojstvu odkrit, je priporočeno začeti odmerek 10 do 15 mikrogramov na kg telesne mase na dan pre 3 mesece. Nato je potrebno dnevni odmerek prilagoditi posamezniku glede na klinične rezultate in vrednost ščitničnega hormona ter TSH. Pri starejših bolnikih, bolnikih s kronično srčno boleznijo in pri bolnikih s hudo ali dolgočasno hipotirozo, je potrebno posebno previdnost na začetku zdravljenja s ščitničnimi hormoni: zdravljenje je potrebno začeti z nizkim začetnim odmerkom (na primer 12,5 mikrogramov/dan), ki ga nato počasi in v dolgih intervalih zvišujemo (na primer postopno zviševanje po 12,5 mikrogramov/dan, na dva tedna), pri tem pa pogosto nadziramo raven ščitničnih hormonov. V dolžinskih premerih je treba razmisliti tudi o vzdrževalnem odmerku, ki je nižji od odmerka potrebnega za celotno uravnavanje TSH ravni, kar posledično pomeni, da dosežena raven TSH ne bo optimalna. Izkušnje kažejo, da pri bolnikih z nizko telesno maso in pri bolnikih z veliko nodozno gobo zadostuje nižji odmerek. **Način uporabe:** Dnevni odmerki se lahko dajejo kot enkratni odmerki. Jemanje zdravila, kot enkratni odmerek zjutraj na tešče, pol ure pred zajtrkom, po možnosti z malo tekočino (npr. pol kozarca vode). Dojenčkom dajemo celoten odmerek naenkrat, najmanj 30 minut pred prvim dnevnim obrokom. Tablete damo v majhno količino vode, da razpadajo. Sveže pripravljeno suspenzijo otrok pogolje skupaj s še nekaj tekočino. Suspenzijo je potrebno za vsako uporabo pripraviti svežo. **Uporaba zdravila:** V primeru substitucije pri hipotirozi, po strukturni ali funkcionalni ter pri preprečevanju ponovitve bolezni po odstranitvi evitroične gobe je zdravljenje dolgotrajno. Sočasno dopolnilno zdravljenje pri hipertirozi je redkost, kar pomeni, da zdravilo ni namenjeno za zdravljenje hipertiroze. Zato je v teh primerih potrebno pogosto preverjati vrednosti ščitničnih hormonov. **Prilagoditev hipotiroze:** je potrebno opredeliti se pred začetkom hormonskega nadomestnega zdravljenja s ščitničnimi hormoni. Če je potrebno, moramo začeti nadomestno zdravljenje konjugirano s insuficienco nadledvičnih žlez. Če sumimo na insuficienco ščitnice, se pred začetkom zdravljenja priporoča izvedba TRH testa ali supresijskega scintigrafiranja. Na začetku zdravljenja z levotiroksinom pri nedoslednih žlezah zelo nizko poročilo telo je treba spremljati hemodinamične parametre, saj se lahko zaradi nezadostnega delovanja nadledvičnih žlez pojavi kolaps krvnega obtoka. Pri bolnikih po menopavzi s hipotirozo, pri katerih je tveganje za osteoporozo povečano, se moramo izogniti zvišanju ravni levotiroksina v serumu, zato se priporoča skrbno spremljanje delovanja ščitnice. Levotiroksin se ne priporoča v primeru hipertiroz in stanj, razen kot sočasno dopolnilno zdravljenje med zdravljenjem hipertiroze z tirostatiki. Ščitnični hormoni se ne smejo uporabljati za zniževanje telesne mase. Pri evitroičnih bolnikih zdravljenje z levotiroksinom ne povzroči znižanja telesne mase. Če žični odmerki lahko povzročijo resne ali celo življenjsko ogrožajoče neželene učinke. Levotiroksin v visokih odmerkih se ne sme kombinirati z dolžinskimi sumi za zniževanje telesne mase, npr. simpatomimetiki. Če je potrebno zdravilo zamenjati z drugim zdravilom, ki vsebuje levotiroksin, je potrebno med prehodnim obdobjem uvesti skrbno spremljanje bolnika, ki vključuje klinično in biološko spremljanje, zaradi močnega tveganja za nastanek neravnotežja ščitničnih hormonov. Pri nekaterih bolnikih bo morala postopoma prilagoditi odmerek. Bolni lahko vpliva na imunološke teste delovanja ščitnice, ki temeljijo na medsebojnem delovanju biotina/ščitne žlezde. Kar privede do lažno zvišanih ali lažno znižanih rezultatov testov. **Interakcije:** Antidobrotična zdravila, derivati kumarina, zaviralci protone, fenitoin, holestiramin, holestipol, aluminij, železo, kalijev clik, silicijati, difenilamini, karbamidi, klofibrat, zaviralci protone, opalci, eritrat, sevalski tirozin kinaze, propilpikolati, glukokortikoidi, betadinipikolati, amiodaron, kontrastna sredstva, ki vsebujejo jod, sertralini, kloksini/progarni, zdravila, ki inducirajo jetrne encime, kot so barbiturati, karbamazepin ali zdravila, ki vsebujejo klorfeniramin (Hypermicin Perforatum L.), estrogene, izotretinoin, ki vsebujejo soj. Bolni lahko vpliva na imunološke teste delovanja ščitnice, ki temeljijo na medsebojnem delovanju biotina/ščitne žlezde. Kar privede do lažno zvišanih ali lažno znižanih rezultatov testov. **Neželeni učinki:** Klinični znaki hipertiroze se lahko pojavijo v primeru prekomernega odmerjanja, če prekoračimo mejo do katere posamezni bolnik prenaša natrijev levotiroksin ali če zlasti, če odmerki na začetku zdravljenja prehitro povečujemo. Značilni so naslednji znaki: srčne aritmije (npr. atrijska fibrilacija in ekstrasistole), tahikardija, palpitacije, angina pectoris, glavobol, mišična oslabelost in krči, redčica, povišana telesna temperatura, bruhanje, neradne menstruacije, pseudotumor cerebri, tremor, nemirnost, nespečnost, hipergidroza, izguba telesne mase, diska. V zgoraj naštetih primerih moramo zmanjšati dnevni odmerek ali pa za nekaj dni prenehati z jemanjem zdravila. Zdravljenje pred nadaljevanjem šele, ko neželeni učinki izginejo. **Način in režim izdelanja:** Rep-Prodovajanje in izbira zdravila je na recept. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Merck d.o.o., Letalska cesta 29c, Ljubljana.

Samo za strokovno javnost: Pred predpovzemanjem zdravila natančno preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. O domnevnem neželenem učinku lahko poročate neposredno nacionalnemu centru za farmakovigilanco, na način, kot je objavljeno na spletni strani www.jazpi.si ali na drugo safety easterneurope@merckgroup.com. **Podrobnejše informacije so na voljo pri imetniku dovoljenja za promet z zdravilom:** Merck d.o.o., Letalska cesta 29c, Ljubljana, tel.: 01 5603 810, fax: 01 5603 830; e-pošta: info@merck.si

SI-EUT-00021/03/2023

