

**SMERNICE DIAGNOSTIKE
IN ZDRAVLJENJA
DIFERENCIRANEGA RAKA
ŠČITNICE**

LJUBLJANA 2017

Založil in izdal:

Onkološki inštitut Ljubljana

Sestavili:

Andreja A. Schwartzbartl- Pevec

Andreja Klevišar Ivančič

Andrej Vogrin

Barbara Vidergar-Kralj

Barbara Gazić

Blaž Krhin

Branko Zakotnik

Cvetka Grašič Kuhar

Damijan Bergant

Edvard Pirnat

Helena Gutnik

Ivana Žagar

Jerca Blazina

Katja Zaletel

Margareta Strojan Fležar

Marko Hočevar

Marta Dremelj

Nebojša Glumac

Nikola Bešić

Olga Blatnik

Simona Gaberšček

Snežana Pavlović Đokić

Ulrika Klopčič

Veronika Kloboves-Prevodnik

Živa Pohar-Marinšek

Uredil

Nikola Bešić

Tehnično uredil

Nikola Bešić

Oblikoval

Nikola Bešić

KAZALO

EPIDEMIOLOGIJA	6
DEJAVNIKI TVEGANJA ZA NASTANEK RAKA	6
Najpogostejši dejavniki tveganja	6
Dedni dejavniki tveganja	6
DIAGNOSTIKA PRED ZAČETKOM ZDRAVLJENJA BOLNIKA Z RAKOM ŠČITNICE	7
KLINIČNI PREGLED	7
Družinska anamneza	7
Dosedanje bolezni	7
Zdajšnja bolezen	7
Klinični znaki	7
SLIKOVNE PREISKAVE	8
Ultrazvok ščitnice	8
UZ-vodena tankoigelna biopsija	9
Ultrazvok vratnih bezgavk	9
Računalniška tomografija (CT) in magnetna resonanca (MR).....	10
KRVNE PREISKAVE PRI BOLNIKU S TUMORJEM ŠČITNICE.....	10
NUKLEARNOMEDICINSKE PREISKAVE	11
CITOPATOLOGIJA	11
HISTOPATOLOGIJA	15
PREGLED PRI OTORINOLARINGOLOGU	21
ZAČETNO ZDRAVLJENJE BOLNIKOV Z DIFERENCIRANIM RAKOM	21
KIRURGIJA.....	22
Obvezne predoperativne preiskave	22
Operativni poseg ščitnice in osrednjega kompartmenta.....	22
Tehnične značilnosti operacije ščitnice	23
AKTIVNO SLEDENJE BREZ OPERATIVNEGA POSEGA	Error! Bookmark not defined.
OCENA PROGNOZE S TNM-KLASIFIKACIJO IN TVEGANJA ZA PONOVIČNE BOLEZNI	25
TNM-klasifikacija	25
Inicialno tveganje za ponovitev bolezni ali perzistentno bolezen	25
Dejavniki tveganja za ponovitev bolezni ATA (American Thyroid Association)	26
Serumska koncentracija tiroglobulina (Tg) po operaciji ščitnice.....	27
UZ vratnih bezgavk	27
Nuklearno medicinske preiskave	27
POOPERATIVNO ZDRAVLJENJE	27
ZDRAVLJENJE Z RADIOJODOM (¹³¹ I)	28
Absolutne kontraindikacije	28
Relativne kontraindikacije	28
Priprava na zdravljenje z radiojodom:	28

ABLACIJA OSTANKA ŠČITNICE Z RADIOJODOM	28
Indikacije	28
Izvedba ablacije ostanka z radiojodom	29
ABLACIJA ŠČITNICE - ADJUVANTNA TERAPIJA Z RADIOJODOM	29
Indikacije	29
Izvedba	299
ABLACIJA ŠČITNICE - TERAPIJA Z RADIOJODOM	30
Indikacije	30
Izvedba	30
VARNOSTNI UKREPI OB IN PO ZDRAVLJENJU Z RADIOJODOM	30
MOŽNI KASNI STRANSKI UČINKI	31
ZDRAVLJENJE S ŠČITNIČNIMI HORMONI	31
Nosečnost in zdravljenje s ščitničnimi hormoni	31
Zavora TSH s ščitničnimi hormoni	31
Nadomestno zdravljenje s ščitničnimi hormoni	32
Priporočila glede jemanja L-tiroksina	32
PERKUTANO OBSEVANJE - LOKOREGIONALNO	33
Indikacije za pooperativno obsevanje:	33
Relativne indikacije za pooperativno obsevanje	33
Indikacije za predoperativno obsevanje	33
Sočasna radiokemoterapija	34
SLEDENJE BOLNIKOV	34
OCENA MOŽNOSTI PONOVIŠTVE BOLEZNI MED SLEDENJEM	34
Klinični pomen učinkovitosti zdravljenja	35
METODE ZA SLEDENJE BOLNIKOV	36
Sledenje po popolni tiroidektomiji in ablaciji ostanka ščitnice z radiojodom	36
Določitev Tg ob stimulaciji s TSH	36
UZ vratu	37
Sken telesa z radiojodom	37
PET-CT z ¹⁸ FDG	38
Slikanje s CT in MR	38
Sledenje po lobektomiji brez ablacije ostanka ščitnice z radiojodom	388
UZ vratu	39
PONOVA OCENA MOŽNOSTI PONOVIŠTVE BOLEZNI PO ENEM ALI PETIH LETIH SLEDENJA	39
ZDRAVLJENJE BOLNIKOV S PONOVIŠTVIJO BOLEZNI ALI Z ZASEVKI	40
ZDRAVLJENJE LOKALNEGA RECIDIVA IN ODDALJENIH ZASEVKOV Z RADIOJODOM (¹³¹I) ...	411
Absolutne kontraindikacije	41
Indikacije	41
Izvedba	41

Deleted

Deleted

PERKUTANO OBSEVANJE	41
ODDALJENI ZASEVKI	41
Paliativno obsevanje	41
Tehnika obsevanja	41
Tumorska doza	42
SISTEMSKO ZDRAVLJENJE	42
LOKALNO IN REGIONALNO ZDRAVLJENJE	42
Možganski zasevki	43
Kostni zasevki	43
Pljučni zasevki in zasevki v mediastinumu	43
Jetrni zasevki	43
Kožni zasevki	44
Posebni primeri	44
DIAGNOSTIKA IN ZDRAVLJENJE BOLNIKOV S PONOVI TVIJO DIFERENCIRANEGA RAKA	44
Katere bolnike s ponovitvijo bolezni ali oddaljenimi zasevki samo spremljamo	45
TNM-KLASIFIKACIJA RAKA ŠČITNICE (7. izdaja)*	46
T-stadij bolezni	46
N-stadij bolezni	46
M-stadij bolezni	47
Stadij bolezni	47
ALGORITMI ZDRAVLJENJA	48-54
LITERATURA	55-56
AVTORJI	57

EPIDEMIOLOGIJA

- **Prevalenca (število vseh primerov bolezni)**
 - Na področjih z zadostno vsebnostjo joda v prehrani, med takšnimi je tudi Slovenija, ima tipno zatrdlino v ščitnici 5 % žensk in 1 % moških.
 - Z ultrazvočno preiskavo najdemo spremembe v ščitnici pri 16 do 68 % preiskovancev. Spremembe so pogostejše pri ženskah in starejših. Raka ščitnice lahko dokažemo pri 7 do 15 % preiskovancev. Velika večina tako ugotovljenega raka ščitnice ne ogroža življenja oziroma zdravja te osebe.
- **Incidenca (pojavnost novih primerov bolezni)**
 - Med vsemi bolniki z raki, ki jih zdravimo, ima raka ščitnice le 1 %.
 - Leta 2013 je bilo po podatkih Registra raka v Sloveniji zdravljenih 160 bolnikov z rakom ščitnice.
 - Porast števila bolnikov z rakom ščitnice v zadnjem desetletju je skoraj v celoti zaradi papilarnega raka ščitnice, še posebno papilarnega mikrokarcinoma, ki ima odlično prognozo.

DEJAVNIKI TVEGANJA ZA NASTANEK RAKA

Najpogostejši dejavniki tveganja

- **Najpogostejši dejavniki tveganja za nastanek raka ščitnice so:**
 - izpostavljenost radioaktivnemu jodu v otroštvu,
 - predhodno obsevanje v področju glave in vratu,
 - dednost.

Dedni dejavniki tveganja

- **Rak ščitnice je pogostejši, ko je v družini:**
 - papilarni rak ščitnice,
 - familiarna adenomatozna polipoza,
 - sindrom multiplih hamartomov.

DIAGNOSTIKA PRED ZAČETKOM ZDRAVLJENJA BOLNIKA Z RAKOM ŠČITNICE

KLINIČNI PREGLED

Družinska anamneza

- ali je imel kdo od sorodnikov raka ščitnice (kakšen tip?);
- ali je imel kdo od sorodnikov v prvem kolenu PTEN-sindrom, hamartom tumor sindrom (Cowdenova bolezen), družinsko adenomatozno polipozo, Carneyev kompleks, multiplo endokrino neoplazijo [MEN] tip 2, Wernerjev sindrom.

Dosedanje bolezni

- obsevanje vratu ali glave v otroštvu.

Zdajšnja bolezen

- pojav zatrdline na vratu,
- hitra rast tumorja ščitnice,
- hripavost,
- težave s požiranjem,
- težave z dihanjem in
- bolečine v skeletu.

Klinični znaki

- na okolna tkiva pritrjen tumor,
- povečane vratne bezgavke,
- hripavost.

SLIKOVNE PREISKAVE

ULTRAZVOK ŠČITNICE

Ultrazvok (UZ) ščitnice je del celostne obravnave pri zdravniku, ki se ukvarja z diagnostiko in zdravljenjem bolezni ščitnice. Opravimo ga pri vseh bolnikih z nodusom v ščitnici in vedno pri sumu na raka ščitnice. Izvid UZ ščitnice mora vsebovati vse elemente UZ-pregleda ščitnice.

TEHNIKA

Za uspešno UZ-preiskavo je nujna oprema, katere minimalne zahteve so linearna UZ-sonda s frekvenco najmanj 7,5 MHz in z velikostjo vidnega polja najmanj 4 cm. UZ-elastografija se je v zadnjih letih izkazala kot koristna dopolnitev klasične UZ-preiskave, vendar za opredelitev nodusa ni nujno potrebna metoda.

ELEMENTI ULTRAZVOČNEGA PREGLEDA ŠČITNICE IN IZVIDA

- velikost ščitnice (volumen) in struktura ščitničnega parenhima (izoehogen/hiperehogen/hipoehogen, homogen/nehomogen);
- velikost nodusa (3 dimenzije);
- lokalizacija nodusa (levi reženj/desni reženj/istmus, zgornji pol/spodnji pol, anteriorno/posteriorno) in odnos do ovojnice ščitnice in okolnih struktur;
- sestava nodusa (homogen/nehomogen, soliden/cističen);
- ehogenost nodusa (izoehogen/hiperehogen/hipoehogen);
- robovi nodusa (pravilen rob/nepravilen rob);
- kalcinacije (mikrokalcinacije/makrokalcinacije);
- oblika nodusa (na prečnem prerezu);
- prekrvavljenost (kvalitativno).

ULTRAZVOČNE ZNAČILNOSTI NODUSA, POVEZANE Z VEČJO VERJETNOSTJO ZA RAKA ŠČITNICE

- hipoehogen soliden nodus ali delno cističen nodus s hipoehogenim solidnim delom;
- nepravilen rob nodusa;
- preraščanje izven ščitnice;
- nodus, višji kot širši na prečnem prerezu;
- mikrokalcinacije;
- v pomoč so lahko značilnosti UZ, prikazane na sliki 2, v Smernicah ATA (American Thyroid Association) za obravnavo odraslih bolnikov z gomoljem v ščitnici in diferenciranim rakom ščitnice iz leta 2015 (glej: <http://online.liebertpub.com/doi/pdf/10.1089/thy.2015.0020>).

UZ-VODENA TANKOIGELNA BIOPSIJA

UZ-vodena tankoigelna biopsija je del celostne obravnave pri zdravniku, ki se ukvarja z diagnostiko in zdravljenjem bolezni ščitnice. Če je nodusov v ščitnici več, indikacijo za tankoigelno biopsijo ocenjujemo za vsak nodus posebej.

TEHNIKA

Tankoigelna biopsija nodusa v ščitnici je praviloma UZ-vodena, kar omogoča vidljivost konice igle in ciljni odvzem vzorca. Izvajamo jo pri bolnikih, ki so zmožni sodelovati pri preiskavi. Če jemljejo zdravila, ki vplivajo na strjevanje krvi, je pred preiskavo potrebna ustrezna priprava. Punktiramo palpatorno/ultrazvočno/scintigrafsko najbolj sumljivi predel. Tankoigelna biopsija mora biti izvedena tako, da je vzorec kakovosten in je čas med biopsijo ter pripravo razmaza na objektnem stekelcu čim krajši. Po opravljeni biopsiji je treba bolnika nadzorovati še 15 minut, v tem času mora bolnik tiščati mesto vboda.

INDIKACIJE ZA UZ-VODENO TANKOIGELNO BIOPSIJO

Opravimo jo, ko:

- ima nodus palpatorne značilnosti, povezane z večjo verjetnostjo za raka ščitnice, in je glede na velikost ter lego dostopen biopsiji;
- ima nodus UZ-značilnosti, povezane z večjo verjetnostjo za raka ščitnice, in je glede na velikost ter lego dostopen biopsiji;
- nodus, ki je bil v preteklosti citološko nesumljiv, raste (premer se poveča za več kot 20 % v vsaj dveh dimenzijah ali pa se volumen poveča za 50 %).

UZ-vodena tankoigelna biopsija nodusa **ni potrebna**, če navedeni kriteriji niso izpolnjeni.

Bolnike s številnimi nodusi obravnavamo enako kot bolnike s solitarnim nodusom, zato je včasih potrebna tankoigelna biopsija več nodusov. Na odločitev o tankoigelni biopsiji vplivajo značilnosti, navedene v Indikacijah za tankoigelno biopsijo.

Ultrazvočno zelo sumljive noduse, pri katerih je bila citologija negativna ali nediyagnostična, ponovno punktiramo.

Pri bolnikih z večkrat nediyagnostičnim citološkim izvidom in nodusom, ki raste, pride v poštev tudi kirurški poseg.

Ponovna tankoigelna biopsija je potrebna pri UZ nesumljivih ali malo sumljivih tumorjih, če se premer v vsaj dveh dimenzijah poveča za 20 % ali če se volumen poveča za 50 %.

ULTRAZVOK VRATNIH BEZGAVK

UZ vratnih bezgavk je indiciran vedno, ko je prisoten citološko dokazani rak (Bethesda VI) ali citološko sumljivi tumor (Bethesda V). Pri folikularnih in onkocitnih neoplazmah ščitnice (Bethesda IV) je verjetnost raka, ki je že zaseval v vratne bezgavke, manj kot 5 %, zato UZ vratnih bezgavk ni potreben.

Opravimo ga po pooperativnem posegu na ščitnici, če histološka preiskava pokaže, da je šlo za raka ščitnice.

Ko so pred operativnim posegom vratne bezgavke UZ sumljive, jih je treba UZ-vodeno punktirati. Isto velja tudi po operativnem posegu, če je krajši premer bezgavke večji od 8 do 10 mm.

ULTRAZVOČNI IZVID VRATNIH BEZGAVK

- ocena sumljivosti bezgavk;
- lego bezgavk opišemo glede na vratni kompartment in okolne strukture (Slika 1);
- podatki o obliki, številu, velikosti in legi patoloških bezgavk ter odnosu do okolnih struktur (fokalno dotikanje, dotikanje s široko bazo, vraščanje);
- UZ-sumljive spremembe so: velikost, okrogla bezgavka, odsotnost hilusa, izrazita hipoeogenost, nepravilni rob in strukturne spremembe (nekroze, fokalni kortikalni nodusi, kalcifikacije, izpolnjenost);
- doplersko sumljive spremembe so: prisotnost pretoka, ki je periferen, številne žile, ki so neurejene in imajo veliko impedanco.

RAČUNALNIŠKA TOMOGRAFIJA (CT) in MAGNETNA REZONANCA (MR)

Predoperativne slikovne preiskave s CT ali MR, z intravenskim kontrastnim sredstvom, naredimo samo pri bolnikih s sumom na lokalno napredovali rak in/ali s številnimi ter masivnimi bezgavkami.

KRVNE PREISKAVE PRI BOLNIKU S TUMORJEM ŠČITNICE

Bolniki s papilarnim rakom

- Tirotropin (TSH)^a

^a Osnovna priporočila za izvajanje metode za določitev koncentracije TSH v serumu so:

metoda tretje (ali višje) generacije (funkcionalna občutljivost $\leq 0,02$ mU/L).

Bolniki s folikularnim ali onkocitnim tumorjem

- tiroptropin (TSH)^a,
- tiroglobulin (Tg)^b in protitelesa proti tiroglobulinu (anti-Tg)^c.

^a Osnovna priporočila za metodo za določitev koncentracije TSH v serumu so:

metoda tretje (ali višje) generacije (funkcionalna občutljivost $\leq 0,02$ mU/L).

^b Osnovna priporočila za metodo za določitev koncentracije Tg v serumu so:

- metoda s funkcionalno občutljivostjo $\leq 0,2 \mu\text{g/L}$;
- metoda, umerjena na standard CRM-457;
- meritve serumske koncentracije Tg (in interpretacijo rezultata) vedno izvajamo v kombinaciji z meritvijo serumske koncentracije anti-Tg (IMA, imunometrične metode);
- za sledenje bolnikov uporaba iste metode.

^c Osnovna priporočila za metodo za določitev koncentracije anti-Tg v serumu so:

- metoda, umerjena na standard 65/93;
- za sledenje bolnikov uporaba iste metode.

NUKLEARNOMEDICINSKE PREISKAVE

SCINTIGRAFIJA ŠČITNICE

Scintigrafijo ščitnice s tehnejem ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) ali ^{123}I je smiselno narediti pri vseh bolnikih z nodusom, večjim od 1 cm.

Preiskave običajno ne izvajamo med nosečnostjo, v času dojenja pa odsvetujemo dojenje 24 ur po opravljeni preiskavi.

PET-CT

Ko je sumljivo za metastatsko bolezen, je smiselno opraviti preiskavo ^{18}F FDG-PET CT.

PET-CT incidentalom

Ko je bila pri bolniku zaradi druge bolezni narejena preiskava ^{18}F FDG-PET CT, ki je pokazala fokalno kopičenje v ščitnici, govorimo o naključno najdenem tumorju (incidentalomu). Približno 35% gomoljev, ki kopičijo ^{18}F FDG je rakavih. Nadaljnjo diagnostiko naredi tirolog.

CITOPATOLOGIJA

➤ Namen citopatološke preiskave

Citopatološka preiskava je hitra, bolniku prijazna diagnostična metoda, s katero lahko pred zdravljenjem opredelimo različne patološke procese v ščitnici in tako ločimo maligne od benignih sprememb.

ODVZEM VZORCA Z ASPIRACIJSKO BIOPSIJO S TANKO IGLO

Aspiracijska biopsija s tanko iglo (ABTI) je enostaven in uspešen poseg, če je opravljen strokovno neoporečno.

Odvzem vzorca za citopatološko preiskavo

- Praviloma odvezamo vzorce s **slikovno (UZ) vodeno ABTI**, iz
 - tipnih ali UZ vidnih nodusov in
 - UZ sumljivih bezgavk na vratu.

Prostorčna ABTI je indicirana izjemoma, po presoji klinika. Citopatolog bolnika s tipnim gomoljem v ščitnici lahko preusmeri na odvzem vzorca v najbližjo tirolško ambulanto.

V primeru suma na malignen proces je priporočljiva takojšnja ocena ustreznosti odvzetega vzorca z mikroskopskim pregledom in/ali po potrebi odvzem vzorca za dodatne imunocitokemične in molekularne preiskave.

Ravnanje s citopatološkim vzorcem

- **Solidne spremembe**

Iz vzorca, ki ga dobimo z ABTI solidnih sprememb, praviloma naredimo dva razmaza, preostali vzorec pa lahko speremo v celični medij (4,5 % bovinski serumski albumin, 0,45 % EDTA v raztopini z 90.000 IE/ml penicilina in 4 g/ml garamicina) za morebitne druge preiskave. En razmaz posušimo na zraku, drugega fiksiramo v alkoholnem fiksativu, po navodilu laboratorija. Preparate moramo zavarovati pred prahom in drugimi vplivi okolja.

- **Vsebina ciste / psevdociste**

Vsebino ciste centrifugiramo in iz sedimenta naredimo dva razmaza. Enega posušimo na zraku, drugega fiksiramo v alkoholnem fiksativu, po navodilu laboratorija. Na sediment tekočine lahko nalijemo celični medij za morebitne druge preiskave. Če nimamo opreme za centrifugiranje, vsebino ciste takoj po odvzemu pošljemo na preiskavo v citopatološki laboratorij v dobro zaprti epruveti. Čas od odvzema vzorca ciste do sprejema v laboratorij ne sme biti daljši od 24 ur.

SPREMNA LISTINA

Vsak vzorec mora spremljati napotnica s splošnimi podatki o bolniku, z anamnestičnimi podatki, vključno z družinsko anamnezo in podatki o hormonski ali drugi terapiji, podatki o lokalnem statusu, podatki o rezultatih laboratorijskih in slikovnih preiskav (serumska koncentracija TSH, ščitničnih hormonov, tiroglobulina, protiteles anti-Tg in UZ-izvid) in podatki o predhodnih rezultatih citopatološke ter histopatološke preiskave. Če želimo iz aspiriranega vzorca še dodatne preiskave (imunocitokemija, pretočna citometrija, molekularna diagnostika), je treba to napisati na napotnico, da vzorec takoj po odvzemu obdelamo na primeren način.

OSEBJE

- **ABTI izvaja:**

- radiolog
 - število neuporabnih vzorcev ne sme presegati 15 %;
- klinik – specialist nuklearne medicine oziroma tirolog

če je izučen za UZ-vodeno ABTI, če poseg izvaja 1-krat tedensko in nima več kot 15 % neuporabnih vzorcev;

- citopatolog
 - ABTI tipnih sprememb so se izučili v okviru specializacije iz patologije.

- **Citopatološko diagnostiko izvaja:**
- citopatolog
 - Citopatološko diagnostiko lahko izvaja patolog, ki je v okviru specializacije opravil program citopatologije in v okviru zaključnega specialističnega izpita iz patologije opravljal tudi izpit iz citopatologije.

DIAGNOSTIČNE KATEGORIJE CITOPATOLOŠKEGA IZVIDA po Bethesda

Citopatološki izvid mora biti napisan v skladu s klasifikacijo po Bethesda.

- **NEDIAGNOSTIČNO ali NEUPORABNO (Bethesda I):**
 - vsebina ciste brez epiteljskih celic,
 - acelularen vzorec,
 - drugo (nepregledno zaradi krvi, celice ujete med krvne strdke ...).

- **BENIGNO (Bethesda II):**
 - benigni folikularni nodus (adenomatozni nodus, koloidni nodus ...),
 - limfocitni (Hashimoto) tiroiditis (ob primernem kliničnem kontekstu),
 - granulomski (subakutni) tiroiditis,
 - drugo (akutni tiroiditis ...).

- **ATIPIJA FOLIKULARNIH CELIC, NEOPREDELJENA (AFC-N) ali FOLIKULARNA LEZIJA, NEOPREDELJENA (Bethesda III)**

- **FOLIKULARNA NEOPLAZMA ali SUMLJIVO ZA FOLIKULARNO NEOPLAZMO (Bethesda IV)**
Navedi, če so Hürthlove celice (onkocitne celice)

- **SUMLJIVO ZA MALIGNOM (Bethesda V):**
 - sumljivo za papilarni karcinom,
 - sumljivo za medularni karcinom,
 - sumljivo za metastatski karcinom,
 - sumljivo za limfom,
 - drugo.

- **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.

PRIPOROČILA O KLINIČNIH UKREPIH GLEDE NA CITOLOŠKI IZVID

Diagnostični in terapevtski algoritem za opredelitev gomolja ščitnice temelji na UZ-značilnostih in izvidu ABTI ter je naveden na Sliki 2.

Bethesda I (tveganje za malignom: 1 do 4 %)

- pri nediyagnostični citologiji je treba ponoviti tankoigelno biopsijo, ki naj bo UZ-vodena in če je le mogoče, je treba takoj oceniti citološki vzorec;
- ko je UZ-slika sumljiva, je pri ponovno nediyagnostičnem citološkem izvidu potrebno natančno spremljanje bolnika ali kirurški poseg.

Bethesda II (tveganje za malignom: 0 do 3 %)

- ko je citološki izvid benigni, ni potrebna nadaljnja diagnostika.

Bethesda III (tveganje za malignom: 5 do 15 %)

- ponovimo citološko punkcijo;
- če ni opravljena ponovna citološka punkcija, pride v poštev sledenje ali pa diyagnostični kirurški poseg glede na klinične dejavnike tveganja, UZ-značilnosti tumorja in bolnikove želje.

Bethesda IV

(tveganje za malignom: 15 do 30 %; za karcinom Hürthlovih celic 15 do 45 %)

- napotitev na posvet o nadaljnjem zdravljenju h kirurgu.

Bethesda V (tveganje za malignom: 60 do 75 %)

- napotitev na posvet o nadaljnjem zdravljenju h kirurgu.

Bethesda VI (tveganje za malignom: 97 do 99 %)

- napotitev na posvet o nadaljnjem zdravljenju h kirurgu.

HISTOPATOLOGIJA

SPREJEM VZORCEV

Vzorec je treba poslati skupaj z napotnico, na kateri morajo biti označeni vsi podatki o bolniku in vzorcu, ki so potrebni za pravilno vrednotenje histopatoloških sprememb.

Navedeni morajo biti naslednji podatki:

- osebni podatki bolnika (ime in priimek, datum rojstva, naslov),
- podatki o naročniku preiskave (ustanova, oddelek, napotni zdravnik, kontaktna telefonska številka),
- klinični znaki,
- izvid predhodne aspiracijske biopsije s tanko iglo,
- izvidi slikovnih preiskav,
- vrednosti ščitničnih hormonov,
- podatki o hormonski ali drugi terapiji,
- družinska anamneza in
- podatki o vzorcu (vrsta, orientacija).

Vzorke ščitnic praviloma sprejemamo sveže, redkeje fiksirane v formalinu.

Vzorci morajo biti ustrezno označeni (identifikacijski podatki bolnika, ki se ujemajo s podatki na napotnici) in orientirani (npr. pripeti na skici).

Vzorec stehtamo (teža v gramih) in izmerimo (mere v centimetrih; v treh dimenzijah, posebej desni reženj, levi reženj in istmus).

Opišemo površino (intaktna/rupturirana/tumorsko preraščena ...) in prisotnost dodatnih struktur (bezgavk/obščitnic/večjih žil/drugih organov ...).

S tušem označimo robove in vzorec fiksiramo v formalinu (manjše pustimo intaktne/večje ustrezno zarežemo zaradi boljše fiksacije).

Vratne bezgavke praviloma sprejemamo sveže, orientirane na shemi. Če bomo bezgavke izolirali isti ali naslednji dan, jih lahko v vmesnem času hranimo nefiksirane v hladilniku. Če bo čas do makroskopske obdelave vzorca daljši (npr. konec tedna), bezgavke fiksiramo v formalinu.

MAKROSKOPSKI PREGLED VZORCA

Fiksiran vzorec narežemo na 3 do 4 mm debele vzporedne rezine, desni in levi reženj od zgornjega proti spodnjemu koncu, istmus od desne proti levi.

Natančno pregledamo rezne ploskve vseh rezin in opišemo makroskopsko vidne noduse/druge spremembe (položaj, velikost, inkapsuliranost, barvo, konsistenco, omejenost od okolice in oddaljenost od robov).

Pozorni smo na morebitno širjenje tumorja preko kapsule oziroma izven ščitnice.

Opišemo število, velikost in lego obščitničnih žlez ter bezgavk.

Opišemo morebitne druge organe oz. strukture ter njihov odnos do sprememb v ščitnici.

VZORČENJE

Tumorje, ki so ≤ 3 cm, vzorčimo v celoti, pri večjih vsaj 2 vzorca za vsak cm premera (vzorčimo predvsem periferijo tumorja).

Vzorčimo tumorju najbližji resekcijski rob in predel, suspekten za ekstratiroidno širjenje tumorja.

Vzorčimo suspektne predele izven tumorja (brazgotine, druge noduse ...) in makroskopsko nespremenjeni parenhim ščitnice (vsaj 2 vzorca na 1 do 2 cm tkiva).

Vzorčimo resekcijski rob pri nepopolnih resekcijah ščitnice (npr. v predelu istmusa pri enostranskih resekcijah).

Pri v celoti inkapsuliranih nodusih je treba vzorčiti celoten predel kapsule, ne glede na velikost nodusa.

Pri naključno odkritih papilarnih mikrokarcinomih je priporočljivo, da ponovno natančno makroskopsko pregledamo preostanek tkiva in dodatno vzorčimo morebitne suspektne predele.

Tumorje z makroskopsko vidnim ekstratiroidnim širjenjem vzorčimo izdatneje, da ne spregledamo morebitnih slabo diferenciranih predelov in vaskularne invazije.

Če so v resektatu odstranjeni tudi drugi organi (npr. sapnik, požiralnik, večje žile ...), odvezamemo reprezentativne vzorce za oceno razširjenosti tumorja v druge organe oz. sosednje strukture.

Pri medularnih karcinomih vzorčimo parenhim zunaj tumorja za opredelitev hiperplazije celic C (centralni deli srednje in zgornje tretjine obeh režnjev).

Preventivno odstranjene ščitnice pri bolnikih z MEN2 ali družinskim medularnim karcinomom ščitnice vedno vzorčimo v celoti.

Po končanem vzorčenju ločeno shranimo preostalo tkivo desnega in levega režnja.

Če so poleg tkiva ščitnice poslani tudi bezgavke, vzorčimo v celoti vse bezgavke, ki jih identificiramo. Iz velikih, makroskopsko tumorsko preraslih bezgavk odvezamemo reprezentativne rezine. Bezgavke izoliramo ločeno, po regijah.

Če pri makroskopskem pregledu najdemo obščitnice, jih vzorčimo v celoti.

STANDARDIZIRAN HISTOLOŠKI IZVID ZA KARCINOME ŠČITNICE

Vzorec zajema

- desni reženj,
- levi reženj,
- desni reženj z istmusom,
- levi reženj z istmusom,
- ščitnico,
- osrednji kompartment,

- vratne bezgavke (regije ...)
 - desno in
 - levo,
- drugo.

Način odvzema vzorca

- parcialna ekscizija,
- lobektomija,
- lobektomija z istmektomijo,
- subtotalna tiroidektomija,
- skoraj totalna tiroidektomija,
- totalna tiroidektomija,
- disekcija centralnega kompartmenta,
- disekcija vratnih bezgavk
 - desno in
 - levo,
- disekcija superiornih mediastinalnih bezgavk,
- drugo.

Histološki tip tumorja

- *Papilarni karcinom*

- mikrokarcinom
- klasični
- folikularna različica, neinkapsulirana
- folikularna različica, inkapsulirana
 - s transkapsularno invazijo
 - brez transkapsularne invazije
- visokocelična ("tall cell") različica
- kribriformno-morularna različica
- difuzna sklerozirajoča različica
- kolumnarnocelična različica
- druga različica

- *Folikularni karcinom*

- onkocitna različica
- druga različica
- minimalno invazivni
- široko invazivni

- *Slabo diferencirani karcinom*

- brez dobro diferencirane komponente,
- ob katerem je še dobro diferencirana komponenta ... tipa, ki predstavlja ... % celotnega tumorja.

- *Nediferencirani (anaplastični) karcinom*

- brez dobro diferencirane komponente,
- ob katerem je še dobro diferencirana komponenta ... tipa, ki predstavlja ... % celotnega tumorja.
- *Medularni karcinom*
- *Drugi tip karcinoma*
- *Karcinom, neklasificiran*

Mesto tumorja

- Tumor je v desnem režnju.
- Tumor je v levem režnju.
- Tumor je v istmusu.
- Tumor je v desnem režnju in istmusu.
- Tumor je v levem režnju in istmusu.
- Tumor je v obeh režnjih in istmusu.
- Drugo.

Velikost tumorja

- Tumor meri ... cm.
- Velikosti tumorja ni možno določiti.

Multicentričnost tumorja

- Ni multicentričnih tumorskih žarišč.
- Prisotna so multicentrična tumorska žarišča.

Preraščanje kapsule (samo pri folikularnih tumorjih)

- Ni kapsularne invazije.
- Prisotna je kapsularna, vendar ne transkapsularna invazija.
- Prisotna je transkapsularna invazija.
- Preraščanja kapsule ni možno določiti.

Vaskularna invazija

- Ni vaskularne invazije.
- Vaskularna invazija je suspektna.

- Prisotna je žariščna vaskularna invazija.
- Prisotna je obsežna vaskularna invazija.
- Prisotna je karcinomska limfangioza.
- Vaskularne invazije ni možno določiti.

Širjenje tumorja izven ščitnice

- Tumor se ne širi izven ščitnice.
- Prisotno je mikroskopsko širjenje tumorja izven ščitnice (navedi kam).
- Prisotno je makroskopsko širjenje tumorja izven ščitnice (navedi kam).
- Širjenja tumorja izven ščitnice ni možno oceniti.

Kirurški robovi

- Tumor ne vrašča v kirurške robove, od najbližjega (navedi katerega) je oddaljen ... mm.
- Tumor je blizu (v območju vidnega polja velike povečave) ... roba.
- Tumor je v ... (navedi katerem) robu.
- Infiltracije robov ni možno določiti.

Hiperplazija celic C pri medularnem karcinomu

- Ni hiperplazije celic C.
- Prisotna je hiperplazija celic C.
- Ocena hiperplazije celic C ni mogoča.

Histološke spremembe izven tumorja

- V tkivu ščitnice izven tumorja ni patoloških sprememb.
- V tkivu ščitnice izven tumorja je/so:
 - tiroiditis:
 - limfocitni,
 - subakutni,
 - palpacijski in
 - druga vrsta (navedi katera);
 - hiperplastični folikularni nodus/-i;
 - nodularna hiperplazija;
 - difuzna hiperplazija (Gravesova bolezen);
 - adenom;
 - drugo (naštej).

Obščitnice

- V vzorcu ni tkiva obščitnic.
- Prisotno je tkivo obščitnice premera ... mm (navedi lokacijo).

Status bezgavk

Status bezgavk (izražen kot razmerje med številom metastatskih in številom vseh pregledanih bezgavk):

- osrednji kompartment,
- vratne desno (navedi po regijah),
- vratne levo (navedi po regijah),
- druge (navedi katere).
 - Največji zasevek meri ... (mm)
- Tumor prerašča kapsulo bezgavke.
- Tumor ne prerašča kapsule bezgavke.
 - Drugo.

Patološka klasifikacija (pTNM)

PRIMARNI TUMOR (pT)

- pTX: Primarnega tumorja ni mogoče oceniti.
- pT0: Ni primarnega tumorja.
- pT1: Tumor je omejen na ščitnico in meri ≤ 2 cm.
 - pT1a: Tumor meri ≤ 1 cm.
 - pT1b: Tumor meri > 1 cm, vendar ≤ 2 cm.
- pT2: Tumor je omejen na ščitnico in meri > 2 cm, vendar ≤ 4 cm.
- pT3: Tumor, ki meri > 4 cm in je omejen na ščitnico ali tumor katerekoli velikosti z minimalnim ekstratiroidnim širjenjem (npr. v mehka tkiva ob ščitnici ali v sternotiroidno mišico).
- pT4a: Tumor katerekoli velikosti s preraščanjem kapsule ščitnice in z vraščanjem v podkožna mehka tkiva, grlo, sapnik, požiralnik ali povratni živec.
- pT4b: Tumor, ki vrašča v prevertebralno fascijo ali obdaja karotidno arterijo in/ali mediastinalno žilje.

Anaplastični karcinom

- pT4a: Anaplastični karcinom, omejen na ščitnico.
- pT4b: Anaplastični karcinom z ekstratiroidnim širjenjem.

Pripona "m" označuje multiple primarne tumorje: pT(m)NM.

Predpona "y" označuje primere, ko tumor klasificiramo med ali po začetnem multimodalitetnem zdravljenju (npr. neoadjuvantna kemoterapija in/ali obsevanje): ypTNM.

Predpona "r" označuje rekurentne tumorje: rTNM.

REGIONALNE BEZGAVKE (pN)

- pNX: Ocena ni možna.
- pN0: V regionalnih bezgavkah ni zasevkov.
- pN1a: Zasevki v bezgavkah regije VI (pretrahealnih, paratrahealnih in prelaringealnih/delfijskih bezgavkah).
- pN1b: Zasevki v ipsilateralnih, kontralateralnih ali bilateralnih vratnih bezgavkah (regije I–V) ali retrofaringealnih bezgavkah ali superiornih mediastinalnih bezgavkah (regija VII).

ODDALJENI ZASEVKI (pM)

- pM0: Ni oddaljenih zasevkov.
- pM1: Oddaljeni zasevki.

Folikularni tumor nejasnega malignega potenciala

Večino ščitničnih tumorjev s folikularnim vzorcem rasti lahko glede na prisotnost/odsotnost transkapsularne in/ali vaskularne invazije ter jedrne karakteristike uvrstimo bodisi med folikularne tumorje, bodisi v folikularno različico papilarnega karcinoma.

Med folikularnimi tumorji ločimo benigni folikularni adenom in maligni folikularni karcinom. Glavna značilnost folikularnih tumorjev je, poleg folikularnega vzorca rasti in odsotnosti jedrnih značilnosti papilarnega karcinoma, prisotnost različno debele kapsule, ki v celoti obdaja tumor. Ko pri inkapsuliranem folikularnem tumorju ne najdemo niti transkapsularne (preraščanje celotne kapsule z infiltracijo okolnega parenhima) niti vaskularne invazije (vraščanje v kapsularno ali ekstrakapsularno žilje), ga opredelimo kot folikularni adenom, ko je vidna transkapsularna in/ali vaskularna invazija, pa kot folikularni karcinom.

Včasih kljub izdatnemu vzorčenju in natančnemu pregledu celotnega oboda kapsule folikularnega tumorja najdemo le mesta, ki so suspektna, vendar ne prepričljiva za kapsularno ali vaskularno invazijo. V takšnih primerih tumor opredelimo kot »folikularni tumor nejasnega malignega potenciala«. Klinični potek teh tumorjev je praviloma ugoden.

PREGLED PRI OTORINOLARINGOLOGU

Pred vsakim operativnim posegom na ščitnici svetujemo indirektoskopski pregled grla. Indirektoskopski pregled mora biti narejen vedno, ko ima bolnik spremenjen glas, če je imel operativni poseg na vratu ali v prsnem košu, ob katerem bi lahko prišlo do poškodbe povratnega živca, in pri raku, ki raste iz ščitnice ali ima obsežne zasevke v osrednjem kompartmentu.

Za spremljanje kakovosti kirurškega posega je priporočljivo opraviti indirektoskopski pregled grla tudi po posegu.

ZAČETNO ZDRAVLJENJE BOLNIKOV Z DIFERENCIRANIM RAKOM

Osnovni cilj je podaljšati celokupno in zaradi raka specifično preživetje bolnikov, zmanjšati tveganje za ostanek bolezni ali ponovitev bolezni, natančno opredeliti obseg bolezni in tveganje za ponovitev bolezni ter zmanjšati tveganja zaradi zdravljenja in ga optimizirati (zmanjšati nepotrebno zdravljenje).

Specifični cilji so:

- 1. Odstraniti tumor v celoti in bezgavčne lože s klinično pomembnimi zasevki v vratnih bezgavkah.
- 2. Zmanjšati tveganje za ponovitev bolezni in progres bolezni.
- 3. Odstraniti ščitnico, kar omogoči zdravljenje z radiojodom, ko je to potrebno.
- 4. Določiti stadij bolezni in opredeliti tveganje za ponovitev bolezni, kar omogoči ustrezno zdravljenje bolezni.
- 5. Omogočiti ustrezno sledenje in nadzor glede ponovitve bolezni.
- 6. Zmanjšati obolevnost zaradi zdravljenja.

KIRURGIJA

Obvezne predoperativne preiskave

- Pred operacijo ščitnice vedno ocenimo glas in po možnosti naredimo indirektoskopsko preiskavo grla.
- Predoperativni UZ osrednjega in predvsem lateralnih vratnih kompartmentov pred vsako operacijo ščitnice zaradi dokazanega raka ali sumljivega citološkega tumorja (Bethesda V).
- UZ-vodena tankoigelnna aspiracijska biopsija UZ-sumljivih vratnih bezgavk, večjih od 8 do 10 mm v manjšem premeru, da bi dokazali prisotnost zasevkov v bezgavkah; del vzorca lahko pošljemo tudi na določitev koncentracije tiroglobulina v izpirku (ob odsotnih serumskih protitelesih anti-Tg).
- Pri bolnikih z zelo napredovalim primarnim tumorjem, pri velikih tumorjih, ki segajo v mediastinum, z zelo velikimi ali zelo številnimi zasevki v vratnih bezgavkah, ali tumorjih, ki rastejo proti velikim žilam na vratu, predoperativno naredimo CT-preiskavo vratu in prsnega koša z jodnim kontrastnim sredstvom ali MRI-preiskavo vratu, da lažje načrtujemo kirurški poseg.
- Ob sumu na invazijo tumorja v aerodigestivni trakt moramo narediti direktoskopijo in endoskopijo traheje ter požiralnika.

Operativni poseg ščitnice in osrednjega kompartmenta

- Kirurg pred posegom bolnika obvesti o možnih zapletih: prehodni ali trajni okvari povratnega živca, živca laringikus superior, hipoparatiroidizmu, krvavitvi, brazgotinjenju, stalnem jemanju ščitničnih hormonov, možnosti morebitnega ponovnega kirurškega posega ali dopolnilnega zdravljenja z radiojodom.
- Totalna ali skoraj totalna tiroidektomija je optimalen kirurški poseg pri bolnikih z rakom premera > 1 cm in < 4 cm, brez rasti tumorja iz ščitnice ali zasevkov v vratnih bezgavkah.

- Lobektomija z istmektomijo je ustrezen kirurški poseg pri bolnikih z rakom premera > 1 cm in < 4 cm, brez rasti tumorja iz ščitnice ali zasevkov v vratnih bezgavkah, z nizkim tveganjem za ponovitev bolezni.
- Totalno ali skoraj totalno tiroidektomijo in odstranitev celotnega tumorja naredimo pri bolniku z rakom ščitnice > 4 cm ali z masivnim ekstratiroidnim razraščanjem (klinični T4) ali klinično prisotnimi zasevki v vratnih bezgavkah ali oddaljenimi zasevki (klinično M1). Del tumorja lahko pustimo, ko vrašča v grlo, sapnik, požiralnik ali velike žile. Če ima bolnik paralizo glasilke, pride v poštev tudi samo lobektomija s tumorektomijo.
- Lobektomija z istmektomijo je optimalen kirurški poseg za bolnike z rakom, manjšim od 1 cm, če je tumor unifokalen, intratiroidno ležeč, brez predhodnega obsevanja vratu, brez družinske anamneze in brez zasevkov v vratnih bezgavkah.
- Dokončanje tiroidektomije pride v poštev pri bolnikih z rakom, večjim od 1 cm ali multifokalnim papilarnim mikrokarcinomom ščitnice.
- Ablacija ostanka ščitnice ni nadomestilo za dokončanje tiroidektomije, zato se po lobektomiji uporablja le v zelo izbranih primerih.
- Z rakom prizadete bezgavke iz osrednjega kompartenta je treba odstraniti hkrati s totalno tiroidektomijo.
- Pri bolnikih s papilarnim rakom in stadijem cN0 pride v poštev profilaktična odstranitev osrednjega kompartenta, ko imajo tumor T3 ali T4.
- Odstranitev osrednjega kompartenta je potrebna pri klinično prizadetih lateralnih vratnih bezgavkah (vsaj na strani prizadetosti lateralnih bezgavk).
- Tiroidektomija brez odstranitve osrednjega kompartenta je ustrezen poseg pri majhnem (T1- ali T2-) in cN0-papilarnem raku ter večini folikularnih tumorjev.
- Terapevtska disekcija lateralnih vratnih bezgavk (nivojev II–V) mora biti narejena pri bolnikih s citološko dokazanimi zasevki v lateralnih bezgavkah. Pri tem mora biti odstranjenih vsaj 15 bezgavk (glede na histopatološki izvid).

Tehnične značilnosti operacije ščitnice

- Vedno prikažemo in ohranimo povratni živec, glede zgornjega laringealnega živca pa skrbimo, da ga ne poškodujemo.
- Z intraoperativno nevravno stimulacijo si lahko pomagamo pri identifikaciji povratnega živca in preverimo, če živec deluje pred, med in po posegu na ščitnici.
- Obščitnične žleze in njihove žile moramo ohraniti.
- Če moramo odstraniti ali če pomotoma odstranimo obščitnično žlezo ali če ta ostane brez prekrvavitve, del te obščitnične žleze pošljemo na intraoperativno preiskavo po metodi zaledenelega reza, da nam patolog potrdi, da gre za obščitnično žlezo; preostalo tkivo avtotransplantiramo v sternokleidomastoidno mišico ali brahioradialno mišico.
- Ko odstranimo ščitnico, vedno preverimo, če pomotoma s ščitnico nismo odstranili kakšne obščitne žleze, saj jih takrat še lahko rešimo z avtotransplantacijo.
- Takoj po operativnem posegu ocenimo dihanje in glas; če je prisoten stridor, je treba narediti pregled grla.

AKTIVNO SLEDENJE BREZ OPERATIVNEGA POSEGA

Možen način obravnave bolnikov s papilarnim rakom ščitnice z nizkim tveganjem je tudi zgolj aktivno sledenje. Pri odločitvi o primernosti/nepimernosti bolnika za aktivno sledenje moramo upoštevati tri dejavnike:

- UZ-značilnosti tumorja ščitnice in vratnih bezgavk (za sledenje so primerni dobro omejeni tumorji < 1 cm, ki se ne širijo izven ščitnice, imajo plašč zdravega ščitničnega tkiva med tumorjem in povratnim živcem ter imajo oster kot proti sapniku, cN0).
- Značilnosti bolnika (idealna starost nad 60 let in pripravljenost sodelovati pri takšnem načinu obravnave).
- Multidisciplinarna skupina (izkušen tirolog in radiolog, usmerjen v UZ vratu).

Na osnovi navedenih dejavnikov lahko bolnike razdelimo v tri skupine glede primernosti aktivnega sledenja:

	Starost	Število tumorjev	Diferenciacija tumorja	Lokacija tumorja
Idealen	60 let ali več	< 1 cm solitaren, dobro omejen	Dobro diferenciran	Daleč od ovojnice ščitnice
Primeren	18 - 59 let	< 1 cm multifokalni	Dobro diferenciran	Subkapsularna lokacija
Nepimeren	Manj od 18 let	> 1 cm	Zmerno ali slabo diferenciran	Raste izven ščitnice, pravi ali topi kot proti sapniku.

Nepimeren za sledenje so tisti bolniki, ki so mlajši od 18 let, ženske, ki so noseče ali načrtujejo nosečnost, agresivna citologija, širjenje izven ščitnice, N1 ali M1 ali če izkušeni radiolog ni na voljo.

Bolnike aktivno sledimo na 6 do 12 mesecev, prvi dve leti. Ob vsaki kontroli ponovno ocenimo vse tri dejavnike in se na osnovi tega odločimo bodisi za nadaljnje aktivno sledenje, bodisi za kirurško zdravljenje. Po dveh letih lahko ob izključitvi rasti tumorja ali pojava zasevkov v bezgavkah postopno podaljšujemo intervale med kontrolami na 12 do 24 mesecev.

OCENA PROGNOZE S TNM-KLASIFIKACIJO IN INICIALNEGA TVEGANJA ZA PONOVI TEV BOLEZNI

TNM-klasifikacija (na strani 46)

S TNM-klasifikacijo napovemo prognozo bolnika glede preživetja. Tumor lahko klasificiramo na osnovi ustrezno napisanega:

- operativnega zapisnika (v katerem mora biti podatek o morebitni predoperativni parezi glasilke, obsegu in lokaciji ekstratiroidne rasti tumorja, patoloških bezgavkah, popolnosti resekcije in makroskopskem ostanku tumorja);
- histopatološkega izvida.

Inicialno tveganje za ponovitev bolezni ali perzistentno bolezen

TNM-klasifikacija ne napove tveganja za ponovitev bolezni. Glede tveganja za ponovitev bolezni imamo tri skupine bolnikov, kar nam pomaga pri odločitvi o začetnem in adjuvantnem zdravljenju.

- Nizko tveganje: intratiroidni rak, ≤ 5 bezgavk z mikrozasevki ($< 0,2$ cm).
- Srednje tveganje: agresivna histologija, minimalna ekstratiroidna ekstenzija, vaskularna invazija, > 5 metastatskih bezgavk premera $0,2$ do 3 cm.
- Veliko tveganje: obsežna ekstrakapsularna ekstenzija, nepopolna odstranitev tumorja, oddaljeni zasevki ali zasevki v bezgavki > 3 cm.

Tveganje za ponovitev je odvisno od številnih dejavnikov, zato se razlikuje pri različnih stanjih (približna verjetnost za ponovitev ali perzistentno bolezen je navedena v odstotkih):

- folikularni rak z obsežno vaskularno invazijo: od 30 do 55 %;
- pT4 z obsežno ekstratiroidno ekstenzijo: od 30 do 40 %;
- pN1 z ekстранodalno ekstenzijo in > 3 metastatske bezgavke: okrog 40 %;
- papilarni rak, večji od 1 cm, z mutacijo TER in mutacijo BRAF: > 40 %;
- pN1 in katerokoli število metastatskih bezgavk, če ena presega 3 cm: okrog 30 %;
- papilarni rak, ekstratiroidni z mutacijo BRAF: od 10 do 40 %;
- papilarni rak z vaskularno invazijo: od 10 do 30 %;
- klinični N1-stadij: okrog 20 %;
- pN1 z več kot 5 zasevki v bezgavkah: okrog 20 %;
- intratiroidni papilarni rak, manjši od 4 cm, z mutacijo BRAF: okrog 10 %;
- pT3 z minimalno ekstratiroidno ekstenzijo: od 3 do 8 %;
- pN1, vsi zasevki v bezgavkah $< 0,2$ cm: okrog 5 %;
- pN1 ≤ 5 zasevkov: okrog 5 %;

- intratiroidni papilarni rak premera 1 do 4 cm: okrog 5 %;
- multifokalni papilarni mikrokarcinom: od 4 do 6 %;
- pN1 brez ekstrapodalne ekstenzije v ≤ 3 bezgavkah: okrog 2 %;
- minimalno invazivni folikularni rak: od 2 do 3 %;
- intratiroidni papilarni rak, < 4 cm brez mutacije BRAF: od 1 do 2 %;
- intratiroidni unifokalni papilarni mikrokarcinom z mutacijo BRAF: od 1 do 2 %;
- intratiroidna inkapsulirana folikularna različica papilarnega raka: od 1 do 2 %;
- unifokalni papilarni mikrokarcinom: od 1 do 2 %.

Dejavniki tveganja za ponovitev bolezni ATA (American Thyroid Association)

<p>Nizko tveganje</p>	<p>Papilarni rak, ki izpolnjuje naslednje kriterije:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ni oddaljenih zasevkov; - tumor je bil odstranjen makroskopsko, v zdravo; - tumor se ni razširil v okolne strukture; - tumor nima agresivne histologije (visokocelična različica, kolumnarnocelična različica); - če je dobil radiojod, ni bilo kopičenja zunaj ležišča ščitnice na poterapevtskem skenu telesa; - brez vaskularne invazije; - klinično N0 ali N1 z ≤ 5 patološko verificiranimi mikrozasavki (< 0,2 cm v največjem premeru). <p>Intratiroidna inkapsulirana folikularna različica papilarnega raka ščitnice.</p> <p>Intratiroidni minimalno invazivni folikularni karcinom ščitnice s transkapsularno invazijo, vendar brez vaskularne invazije.</p> <p>Intratiroidni papilarni mikrokarcinom, unifokalni ali multifokalni, ne glede na prisotnost mutacije V600E BRAF.</p>
<p>Srednje tveganje</p>	<p>Mikroskopska invazija tumorja v mehka tkiva ob ščitnici.</p> <p>Kopičenje radiojoda na vratu zunaj ležišča ščitnice, vidno na poterapevtskem skenu telesa.</p> <p>Agresivna histologija (visokocelična različica, kolumnarnocelična različica).</p> <p>Papilarni rak z vaskularno invazijo.</p> <p>Klinično N1 ali N1 z > 5 patološko verificiranimi zasevki, če so vsi premera < 3 cm</p> <p>Intratiroidni papilarni rak ščitnice premera 1 do 4 cm in z mutacijo V600E BRAF.</p> <p>Multifokalni papilarni mikrokarcinom z ekstratiroidno ekstenzijo in</p>

	mutacijo V600E BRAF. Minimalno invazivni folikularni karcinom z vaskularno invazijo.
Visoko tveganje	Makroskopska masivna invazija tumorja v peritumorska mehka tkiva. Široko invazivni folikularni karcinom. Nepopolna odstranitev tumorja. Oddaljeni zasevki. Pooperativni serumski tiroglobulin zvišan (sum na oddaljene zasevke).

Serumska koncentracija tiroglobulina (Tg) po operaciji ščitnice

Na serumsko koncentracijo Tg zelo vpliva koncentracija TSH. Za oceno prognoze oziroma napovedi ponovitve bolezni lahko uporabljamo koncentracijo serumskega Tg ob zavori TSH, ob normalnih ščitničnih hormonih ali ob stimulaciji s TSH (endogeno ali po rhTSH). Za oceno prognoze uporabljamo podvojitveni čas serumske koncentracije Tg (< 1 leto, 1 do 3 leta ali > 3 leta).

UZ vratnih bezgavk

Če pred operacijo pri bolniku s papilarnim rakom ščitnice preiskava vratnih bezgavk z UZ ni bila narejena, jo naredimo po operativnem posegu:

- pri bolniku z nizko serumsko koncentracijo Tg po operaciji in z nizkim tveganjem za ponovitev bolezni preiskavo naredimo 6 do 12 mesecev po posegu;
- pri bolniku s srednjim ali velikim tveganjem za ponovitev bolezni preiskavo naredimo v prvih 6 mesecih po operativnem posegu.

Nuklearno medicinske preiskave

Na oceno prognoze, napovedi ponovitve bolezni in na odločitev o zdravljenju vplivajo izvidi preiskave z radiojodom (diagnostično slikanje z ¹³¹I ali ¹²³I, brez ali s SPECT-CT (single photon emission computed tomography – computed tomography)).

POOPERATIVNO ZDRAVLJENJE

- Pooperativno stanje glede preostale bolezni (prisotnost ali odsotnost bolezni) vpliva na odločitev o dodatnem zdravljenju (radioaktivni jod, kirurgija ali drugo zdravljenje).
- Pooperativno zdravljenje in sledenje prilagodimo dejavnikom tveganja za ponovitev bolezni: nizko tveganje, srednje tveganje in visoko tveganje (Slika 3 do Slika 6).
- Serumska koncentracija Tg po operaciji (ob zdravljenju s tiroksinom ali ob povišanem TSH) pomaga oceniti, ali je prisoten ostanek ščitnice in verjeten potek bolezni: serumsko koncentracijo Tg prvič določimo šele 3 do 4 tedne po operaciji.

- Na izmerjeno serumsko koncentracijo Tg lahko vpliva: število normalnih celic ščitnice, število celic raka, serumska koncentracija TSH, slabša funkcionalna občutljivost metode za določitev serumske koncentracije Tg, čas po totalni tiroidektomiji in zdravljenju z radiojodom.

ZDRAVLJENJE Z RADIOJODOM (¹³¹I)

Absolutne kontraindikacije

- nosečnost,
- dojenje.

Relativne kontraindikacije

- trombocitopenija, levkopenija, anemija,
- infekt,
- psihična nestabilnost in
- možganske metastaze.

Na odločitev o zdravljenju z radiojodom vpliva

- obseg operacije ščitnice;
- histološki tip raka;
- stadij bolezni;
- starost bolnika;
- napovedni dejavniki glede ponovitve bolezni in preživetja glede raka ščitnice;
- koncentracija Tg, ki jo izmerimo 6 tednov ali več po operativnem posegu;
- spremljajoče bolezni in predvidena življenjska doba;
- želje bolnika (še posebno, če ni podatkov o vplivu zdravljenja).

Priprava na zdravljenje z radiojodom:

- vsaj dvomesečni interval od prenehanja dojenja;
- vsaj enomesečni interval od preiskave s CT z jodnim kontrastnim sredstvom;
- 2-tedenska dieta, revna z naravnim jodom;
- serumska koncentracija TSH > 30 mU/L (z rh TSH ali hormonsko pavzo);
- aplikacija radiojoda peroralno na tešče ali vsaj 4 ure po lahkem obroku.

ABLACIJA OSTANKA ŠČITNICE Z RADIOJODOM

Indikacije

Ablacija pride v poštev pri diferenciranem raku ščitnice T1b - T2 N0 ali N1-mikrometastaze (< kot 2 mm v največjem premeru).

Ablacije z radiojodom rutinsko ne svetujemo

Ablacije z radiojodom rutinsko ne svetujemo bolnikom po lobektomiji ščitnice oziroma tistim po totalni tiroidektomiji, ki imajo majhno tveganje za ponovitev bolezni.

Izvedba ablacije ostanka z radiojodom

- serumske koncentracije TSH, Tg in protiteles anti-Tg izmerimo pred in 6 tednov po ablaciji;
- rh TSH i. m. dva zaporedna dneva;
- 3 ure po drugi injekciji aplikacija testne doze radiojoda 300 μ Ci (11 MBq);
- tretji dan scintigram vratu;
- v primeru ugotovljenega ostanka ščitnice tretji dan ablacija ostanka ščitnice z radiojodom 50 mCi (1,8 GBq) na oddelku za BRT;
- peti dan (dva dni po aplikaciji radiojoda) scintigram celega telesa (po potrebi še SPECT/CT območja kopičenja);
- če na testu vratu ostanka ščitnice ni videti, še isti dan nadaljujemo s testiranjem telesa z radiojodom – bolnik prejme 4 mCi (148 MBq) radiojoda;
- slikanje celega telesa 2 dni po aplikaciji radiojoda (po potrebi še SPECT/CT območja kopičenja) in v primeru ugotovljenega ostanka ščitnice ali patološkega kopičenja radiojoda zdravljenje z radiojodom čez približno 2 meseca.

ABLACIJA ŠČITNICE - ADJUVANTNA TERAPIJA Z RADIOJODOM

Indikacije

- ✓ T1b in T2 z neugodnim histološkim tipom:
 - visokocelična različica ali kolumnarnocelična različica,
 - mutacija V600E BRAF in
 - vaskularna invazija;
- ✓ T3 ali N1 (0,2 do 3 cm);
- ✓ folikularni rak ščitnice z obsežno vaskularno invazijo.

Izvedba

- serumske koncentracije TSH, Tg in protiteles anti-Tg izmerimo pred in 6 tednov po ablaciji;
- bolnika lahko pripravimo na ablacijo ostanka ščitnice in adjuvantno terapijo z radiojodom z rh TSH ali hormonsko pavzo;
- rh TSH i. m. dva zaporedna dneva;
- 3 ure po drugi injekciji aplikacija testne doze radiojoda 300 μ Ci (11 MBq);
- tretji dan scintigram vratu;
- v primeru ugotovljenega ostanka ščitnice tretji dan ablacija ostanka ščitnice z radiojodom 100 mCi (3,7 GBq) na oddelku za BRT;
- peti dan (dva dni po aplikaciji radiojoda) scintigram celega telesa (po potrebi še SPECT/CT območja kopičenja);

- če na testu vratu ostanka ščitnice ni videti, še isti dan nadaljujemo s testiranjem telesa z radiojodom – bolnik prejme 4 mCi (148 MBq) radiojoda;
- slikanje celega telesa 2 dni po aplikaciji radiojoda (po potrebi še SPECT/CT območja kopičenja) in v primeru ugotovljenega ostanka ščitnice ali patološkega kopičenja radiojoda zdravljenje z radiojodom čez približno 2 meseca.

ABLACIJA ŠČITNICE - TERAPIJA Z RADIOJODOM

Indikacije

- ✓ T4;
- ✓ N1 (> 3 cm ali ekstrakapsularna invazija);
- ✓ inkompletna kirurška resekcija (R1-resekcija, R2-resekcija);
- ✓ M1.

Ščitnični konzilij se lahko odloči za ablacijo - terapijo ob rhTSH.

Izvedba

- hormonska pavza (ali pa prekinitev jemanja ščitničnih hormonov) 2 do 4 tedne (približno 2 tedna neposredno po kirurškem posegu oz. 3 do 4 tedne, če je po posegu bolnik že začel z nadomestno terapijo s ščitničnimi hormoni);
- serumske koncentracije TSH, Tg in protiteles anti-Tg izmerimo vedno pred terapijo z radiojodom;
- testiranje vratu z radiojodom – bolnik popije 300 µCi (11MBq) radiojoda in naslednji dan scintigram ostanka ščitnice;
- v primeru ugotovljenega kopičenja radiojoda na vratu čez 4 do 6 dni bolnik prejme 100 do 150 mCi (3,7 do 5,6 GBq) radiojoda na BRT-oddelku;
- po dveh dneh slikanje celega telesa (po potrebi še SPECT/CT območja kopičenja);
- če na testu vratu ostanka ščitnice ni videti, še isti dan nadaljujemo s testiranjem telesa z radiojodom – bolnik prejme 4 mCi (148 MBq) radiojoda;
- slikanje celega telesa 2 dni po aplikaciji radiojoda (po potrebi še SPECT/CT območja kopičenja) in v primeru ugotovljenega ostanka ščitnice ali patološkega kopičenja radiojoda zdravljenje z radiojodom čez 3 dni.

VARNOSTNI UKREPI OB IN PO ZDRAVLJENJU Z RADIOJODOM

- V času hospitalizacije izolacija 2 do 5 dni.
- Odpust iz bolnice, ko hitrost doze sevanja na razdalji 1 m od bolnika pade pod 48 uSv/h, z navodili o omejitvah stika z ljudmi glede na izmerjeno hitrost doze.
- Pri ženskah v intervalu enega leta od zdravljenja odsvetujemo zanositev. Moški ne smejo spočeti otrok prve tri mesece po končanem zdravljenju.
- Osebam, ki so bile v hormonski pavzi, odsvetujemo upravljanje motornih vozil še vsaj 14 dni po končanem zdravljenju.

MOŽNI KASNI STRANSKI UČINKI (pogostejši pri višjih kumulativnih dozah radiojoda):

- disfunkcija slinavk in kserostomija;
- pri moških prehodna infertilnost prve mesece po radiojodnem zdravljenju, pri kumulativni dozi > 400 mCi (14,8 GBq) lahko trajna sterilnost;
- redko hipoplazija kostnega mozga, levkemija in drugi sekundarni malignomi.

ZDRAVLJENJE S ŠČITNIČNIMI HORMONI

Ščitnične celice, ki izdelujejo ščitnične hormone, imajo receptor za TSH. Hormon TSH stimulira rast in delitev celic ščitnice. Po operaciji ščitnice moramo nadomestiti ščitnične hormone ter preprečiti ponovno rast ščitnice, zato mora bolnik celo življenje jemati tablete ščitničnega hormona levotiroksina (L-tiroksin).

L-tiroksin uvedemo s polnim odmerkom ali titriramo z majhno spremembo odmerka (star bolnik, kardiopat ...), do zelene serumske koncentracije TSH. Odmerek prilagajamo (sprememba telesne teže, starost, nosečnost) tako, da določimo serumsko koncentracijo TSH (skupaj s serumskimi koncentracijami ščitničnih hormonov) na 4 do 6 tednov po vsaki spremembi odmerka.

Nosečnost in zdravljenje s ščitničnimi hormoni

- Jemanje tiroksina med nosečnostjo je popolnoma varno.
- Nosečnica mora imeti optimalno okolje za otroka, zato pri bolnicah, ki jemljejo L-tiroksin, že na začetku nosečnosti določimo serumske koncentracije TSH in prostih ščitničnih hormonov.
- Pri nosečnici, ki jemlje ščitnične hormone, je odmerek tiroksina pogosto treba spremeniti že v 4. do 6. tednu nosečnosti.
- Do 21. tedna nosečnosti serumske koncentracije TSH in prostih ščitničnih hormonov določamo na štiri tedne, kasneje pa na 6 tednov.
- Če za posamezno tromesečje nimamo specifičnih referenčnih vrednosti serumskih koncentracij TSH, uporabljamo naslednje: prvo tromesečje (0,1–2,5 mU/L), drugo tromesečje (0,2–3,0 mU/L) in tretje tromesečje (0,3–3,0 mU/L).
- Ženske s hipotirozo, ki jemljejo L-tiroksin, morajo že od začetka nosečnosti ali pozitivnega testa za nosečnost povečati odmerek tiroksina za 25 do 30 %: 9 namesto 7 odmerkov tedensko in o tem takoj obvestiti zdravnika.

Zavora TSH s ščitničnimi hormoni

Na priporočeno stopnjo zavore TSH s ščitničnimi hormoni pri bolniku vplivajo: tveganje za ponovitev bolezni, trajanje zdravljenja (začetno, po dveh oziroma po več kot petih letih), učinkovitost zdravljenja, starost in spremljajoče bolezni bolnika (Slika 7).

Hormon TSH stimulira rast folikularnega in papilarnega raka ščitnice ter njunih onkocitnih različic. TSH znižamo preko povratne zanke, z jemanjem tablet L-tiroksina, ki ni aktivna oblika hormona. L-tiroksin se šele v telesu spremeni v trijodtironin, ki je fiziološko aktivna oblika hormona.

Cilj zavornega zdravljenja z L-tiroksinom je doseči:

- serumsko koncentracijo TSH manj od 0,1 mU/L;

- serumsko koncentracijo prostega T3 znotraj referenčnega območja;
- kar 25 % bolnikov ima ob tem serumsko koncentracijo prostega T4 nad zgornjo mejo referenčnega območja.

Priporočena stopnja zavore oziroma serumske koncentracije TSH je:

- manj od 0,1 mU/L za bolnike z velikim tveganjem za ponovitev bolezni;
- 0,1 do 0,27* mU/L za bolnike s srednjim tveganjem za ponovitev bolezni;
- 0,1 do 0,27* mU/L za bolnike z nizkim tveganjem za ponovitev bolezni po ablaciji ostanka ščitnice, če imajo serumsko koncentracijo Tg manj od 0,2 µg/L za eno leto;
- 0,1 do 0,27* mU/L za bolnike z nizkim tveganjem za ponovitev bolezni po totalni tiroidektomiji brez ablacije ostanka ščitnice, če imajo serumsko koncentracijo Tg manj od 1 µg/L za eno leto.

* Spodnja meja referenčnega območja.

Iatrogena hipertiroza (serumska koncentracija TSH < spodnje meje referenčnega območja) lahko povzroči atrijsko fibrilacijo, poslabšanje ishemične bolezni srca in/ali osteoporoze, kar je še posebej pogosto pri starejših osebah ter ženskah po menopavzi.

Nadomestno zdravljenje s ščitničnimi hormoni

Bolniki z nizkim tveganjem za ponovitev bolezni in tisti s serumsko koncentracijo Tg < 0,2 µg/L naj imajo serumsko koncentracijo TSH v spodnji polovici referenčnega območja (0,27 do 2,0 mU/L). To velja tudi za bolnike, ki so imeli lobektomijo ali niso imeli ablacije ostanka ščitnice z radiojodom in imajo majhno tveganje za ponovitev bolezni.

Priporočila glede jemanja L-tiroksina

- stalno moramo jemati isti preparat;
- izogibamo se menjavi različnih tablet z L-tiroksinom, saj to lahko povzroči spremembo TSH;
- L-tiroksin različnih proizvajalcev lahko vpliva na spremembo TSH;
- ob spremembi blagovne znamke L-tiroksina ali generičnega L-tiroksina moramo ponovno določiti koncentracijo serumskega TSH po vzpostavitvi ravnotežja;
- L-tiroksin zaužijemo na tešče, 30 minut pred zajtrkom (ali zvečer na prazen želodec, 3 ure po zadnjem obroku);
- L-tiroksin zaužijemo le z navadno vodo ali brez vode;
- celodnevni odmerek L-tiroksina zaužijemo naenkrat;
- L-tiroksin zaužijemo 4 ure pred zdravili, ki motijo absorpcijo (kalcijev karbonat, preparati železa, aluminijev hidroksid ali sukralfat);
- če bolnik potrebuje zelo visok odmerek L-tiroksina, moramo izključiti bolezni prebavil (gastritis zaradi *Helicobacter pylori*, atrofični gastritis, celiakija ...); če se bolezen prebavil spremeni, ponovno določimo serumsko koncentracijo TSH in prostega T3;
- nekatera zdravila neposredno ali posredno vplivajo na izmerjene serumske koncentracije TSH in prostih ščitničnih hormonov (estrogeni, androgeni, tirozin kinazni inhibitorji, dopamin, fenobarbital, fenitoin, karbamazepin, rifampin, sertralin, litij, propiltiouracil, metimazol, furosemid, propranolol, oktretid, glukokortikoidi, ..); serumske koncentracije TSH in ščitničnih hormonov določimo pred začetkom, 6 tednov po začetku jemanja in 6 tednov po prenehanju jemanja teh zdravil.

PERKUTANO OBSEVANJE

LOKOREGIONALNA BOLEZEN

Indikacije za pooperativno obsevanje:

- T4-tumor z mikroskopskim ali makroskopskim ostankom bolezni (R1- ali R2-resekcija), pri starosti bolnika nad 45 let;
- T4-tumor, test z radioaktivnim jodom negativen;
- obsežni zasevki v bezgavkah na vratu, s širjenjem preko kapsule bezgavke, pri starosti nad 60 let.

Relativne indikacije za pooperativno obsevanje

- obsežni zasevki v bezgavkah na vratu ali ponovitev bolezni v bezgavkah na vratu, ko bi ponovna operacija po presoji kirurga predstavljala tveganje za bolnika;
- histološko manj ugodni podtipi karcinoma (visokocelična različica, kolumnarno-celična različica, difuzna sklerozirajoča različica papilarnega karcinoma, onkocitna različica folikularnega ali papilarnega karcinoma);
- negativen test kopičenja radioaktivnega joda.

Indikacije za predoperativno obsevanje

- pri mejno operabilnih oz. neoperabilnih tumorjih z namenom zmanjšati tumor ter zagotoviti operabilnost;
- obsevanje s polno terapevtsko dozo pride v poštev le pri neoperabilnih tumorjih.

Tehnika obsevanja

- praviloma IMRT-tehnika;
- 6 MV-fotonski snop.

Obsevalno polje

- ležišče ščitnice oz. tumorja;
- vratne bezgavčne regije II - VI; če regija II ni prizadeta, lahko obsevamo le njen spodnji del, od kota spodnje čeljustnice navzdol, zaradi ohranitve funkcije žlez slinavk;
- bezgavke zgornjega mediastinuma do višine razcepišča sapnika; če niso prizadete bezgavke v zgornjem mediastinumu, obsevalno polje sega do višine arkusa aorte.

Tumorska doza

- neprizadete bezgavčne regije: 50 Gy;
- ležišče ščitnice, tumorja in prizadete bezgavčne regije – R0-resekcija: 60 Gy;
- mesta mikroskopskega ostanka bolezni - R1-resekcija: 63 - 66 Gy;

- mesta makroskopskega ostanka bolezni - R2-resekcija/neoperirani: 66 - 70 Gy;
- predoperativno obsevanje: 45 - 50 Gy.

Sočasna radiokemoterapija

- ob prisotnosti slabo diferencirane komponente tumorja oz. histološko manj ugodnih podtipov tumorjev;
- pri makroskopskem ostanku bolezni;
- doksorubicin v odmerku 20 mg/teden, če ni kontraindikacij.

SLEDENJE BOLNIKOV

Sledenje bolnikov ima več ciljev: ugotoviti odsotnost ponovitve bolezni, ob ponovitvi bolezni ugotoviti obseg bolezni, spremljati zdravljenje s ščitničnimi hormoni (zavora TSH ali nadomestno zdravljenje) in ugotoviti ter zdraviti zaplete zdravljenja.

Glede ponovitve bolezni nam je v oporo določitev serumskih koncentracij Tg in TSH ter UZ-preiskava vratu. Prvič določimo serumsko koncentracijo Tg šele 6 tednov po operativnem posegu. Ko je po ablaciji ščitnice z radiojodom serumska koncentracija Tg več kot 1 µg/L, naredimo UZ vratnih bezgavk in če gre za naraščanje serumске koncentracije Tg, sken z radiojodom ob rhTSH ter po potrebi tudi preiskavo PET-CT.

Bolniki imajo odličen učinek zdravljenja, če po totalni ali skoraj totalni tiroidektomiji in ablaciji ostanka ščitnice z radiojodom ni kliničnih znakov tumorja, če na poterapevtskem skenu ni bilo kopičenja radiojoda zunaj ležišča ščitnice, UZ-preiskava vratu ni pokazala tumorja in je serumska koncentracija Tg < 0,2 µg/L med zavoro TSH oziroma je serumska koncentracija Tg < 1 µg/L po stimulaciji s TSH, in ko je serumska koncentracija protiteles anti-Tg znotraj referenčnega območja.

OCENA MOŽNOSTI PONOVIŠE BOLEZNI MED SLEDENJEM

Začetno oceno stopnje ponovitve bolezni oziroma preživetja med sledenjem spreminjamo, saj nanjo vplivajo klinični potek bolezni in odgovor na zdravljenje ter čas po zdravljenju.

Učinek zdravljenja ocenimo po dveh letih sledenja oziroma kadarkoli kasneje. Učinek je lahko:

- **odličen:** ni kliničnih, biokemičnih ali slikovnih dokazov bolezni;
- **biokemično nepopolni učinek:** zvišana serumska koncentracija Tg ali naraščajoča serumska koncentracija protiteles anti-Tg ob odsotnosti bolezni, ki bi jo lahko strukturno dokazali;

- **strukturno nepopolni učinek:** persistentna ali na novo dokazana lokoregionalna bolezen ali oddaljeni zasevki;
- **nedoločen učinek:** nespecifične biokemične ali strukturne spremembe, ki jih ne moremo z gotovostjo uvrstiti bodisi kot benigne ali maligne. V to skupino uvrstimo bolnike s stabilnimi serumskimi koncentracijami protiteles anti-Tg in tiste z upadanjem serumske koncentracije protiteles anti-Tg ter brez strukturno dokazane bolezni.

Klinični pomen učinkovitosti zdravljenja

Kategorija	Opredelitev	Klinični uspeh	Implikacije za zdravljenje
Odličen učinek	Negativne slikovne preiskave in Tg < 0,2 µg/L ^a ob zavori TSH* ali Tg < 1 µg/L ^a ob stimulaciji TSH*.	Tveganje za ponovitev 1 - 4 %. Tveganje za smrt < 1 %.	Redki kontrolni pregledi in hitro opuščanje zavore TSH.
Biokemično nepopolni učinek	Negativne slikovne preiskave in Tg ≥ 1 µg/L ^a ob zavori TSH* ali Tg ≥ 10 µg/L ^a ob stimulaciji TSH* ali naraščajoča protitelesa anti-Tg ^a .	Vsaj 30 % se jih spontano normalizira. 20 % se jih normalizira po dodatnem zdravljenju. 20 % jih dobi strukturno dokazano bolezen. < 1 % jih umre zaradi bolezni.	Stabilni ali padajoč Tg ^a - redne kontrole in zavora TSH pri večini bolnikov. Ob porastu Tg ^a ali Tg protiteles ^a takoj dodatne preiskave in potencialno dodatno zdravljenje.
Strukturno nepopolni učinek	Slikovni dokazi ali funkcionalni dokazi bolezni ne glede na Tg ^a +/- povišana protitelesa anti-Tg ^a .	V 50 do 85 % imajo prisotno bolezen kljub dodatnemu zdravljenju. Smrt zaradi bolezni: - 11 % ob lokoregionalni bolezni; - 50 % ob oddaljenih zasevkih.	Dodatno zdravljenje in/ali kontrolni pregledi glede na številne klinično patološke dejavnike: velikost, lokacija, hitrost rasti, kopičenje radiojoda, aktivnost na PET-CT in specifična patologija sprememb.

Nedoločen učinek	Nespecifične spremembe slikovnih preiskav; šibko kopičenje v ležišču ščitnice na skenu z radiojodom; nestimuliran $0,2 < Tg < 1 \mu\text{g/L}^{*a}$; stimuliran $1 < Tg < 10 \mu\text{g/L}^{*a}$; protitelesa anti-Tg ^a stabilna ali padajo ob odsotnih spremembah, vidnih s slikovnimi ali funkcionalnimi preiskavami.	V 15 do 20 % bo nastala strukturna bolezen. Pri preostalih nespecifične spremembe ostanejo stabilne ali izginejo. < 1 % smrti zaradi bolezni.	Kontrolni pregledi in slikovna diagnostika ter določanje Tg ^a in protiteles anti-Tg ^a . Če postanejo spremembe sumljive, naredimo dodatno slikanje ali biopsijo.
-------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

* Po popolni ali skoraj popolni tiroidektomiji ter ablaciji ostanka ščitnice z radiojodom.

^a Velja za serumske koncentracije.

METODE ZA SLEDENJE BOLNIKOV

Ob kontroli vedno naredimo klinični pregled in vedno določimo tudi serumsko koncentracijo Tg ter protiteles anti-Tg. Zaradi lažje interpretacije rezultatov preiskavo opravljamo, če je le mogoče, v istem laboratoriju.

Sprva določamo serumsko koncentracijo Tg in protiteles anti-Tg na 6 do 12 mesecev, kasneje pa glede na tveganje za ponovitev bolezni oziroma učinek zdravljenja. Bolnikom, ki jemljejo ščitnične hormone, vsaj enkrat letno določimo serumsko koncentracijo TSH.

- ✓ Bolnike, ki imajo majhno ali srednje tveganje za ponovitev bolezni in imajo odličen učinek zdravljenja, sledimo na 12 do 24 mesecev.
- ✓ Bolnikom z visokim tveganjem za ponovitev bolezni in vsem bolnikom z nepopolnim odgovorom na zdravljenje (biokemično ali strukturno) ali z nedoločenim učinkom na zdravljenje moramo meriti serumsko koncentracijo Tg na 6 do 12 mesecev.

Sledenje po popolni tiroidektomiji in ablaciji ostanka ščitnice z radiojodom

Določitev Tg ob stimulaciji s TSH

En gram neoplastičnega tkiva ščitnice zviša serumsko koncentracijo Tg za približno $1 \mu\text{g/L}$ ob hormonskem zdravljenju in za 2 do $10 \mu\text{g/L}$ ob stimulaciji s TSH.

- ✓ Bolnikom z zelo majhnim ali srednjim tveganjem za ponovitev bolezni, ki so po ablaciji ostanka ščitnice z radiojodom in imajo negativni UZ vratu, izmerimo serumsko koncentracijo Tg z dovolj občutljivo metodo ali po stimulaciji TSH, da dokažemo odsotnost bolezni in odličen učinek zdravljenja.
- ✓ Ponovna določitev serumske koncentracije Tg ob stimulaciji s TSH ni potrebna pri bolnikih z nizkim ali srednjim tveganjem za ponovitev bolezni in odličnim učinkom zdravljenja.

- ✓ Ponovno lahko določimo serumsko koncentracijo Tg ob stimulaciji s TSH pri bolnikih z nepopolnim odgovorom na zdravljenje (biokemično ali strukturno) ali z nedoločenim učinkom na zdravljenje po ponovnem zdravljenju ali ko serumsko koncentracija Tg spontano upada, da določimo učinek zdravljenja.

UZ vratu

Z UZ-preiskavo lahko zaznamo metastatsko bezgavko premera 2 do 3 mm, vendar ni dokazov, da bi bila kakršnakoli korist od zgodnjega odkritja (do velikosti bezgavk z manjšim premerom od 8 do 10 mm).

Po kirurškem zdravljenju naredimo UZ vratu (ležišče ščitnice, osrednji in lateralni vratni kompartmenti) ob sumu na ponovitev bolezni oziroma večanju koncentracije Tg.

- ✓ Bolnike z nizkim tveganjem za ponovitev bolezni, ki so imeli ablacijo ostanka ščitnice z radiojodom, negativni predoperativni UZ vratnih bezgavk in serumsko koncentracijo Tg $< 0,2$ $\mu\text{g/L}$ ob zavorni hormonski terapiji, oziroma < 1 $\mu\text{g/L}$ po stimulaciji s TSH ali ob nadomestnem zdravljenju s ščitničnimi hormoni, lahko sledimo zgolj klinično in z določitvijo serumске koncentracije Tg ob hormonski terapiji.
- ✓ UZ sumljive bezgavke, ki imajo manjši premer, ≥ 8 do 10 mm, punktiramo za citologijo in določitev koncentracije Tg v izpirku, če bi pozitiven rezultat spremenil zdravljenje.
- ✓ UZ-sumljive bezgavke, ki imajo manjši premer bezgavke, < 8 do 10 mm, lahko sledimo brez citološke punkcije; izjema je bezgavka, ki raste ali je ob vitalnih strukturah.
- ✓ UZ-vodena citološka preiskava metastatskih bezgavk v 20 % ne pokaže raka. Določitev koncentracije Tg v izpirku aspirata poveča senzitivnost.
 - Koncentracija Tg v izpirku* > 10 $\mu\text{g/L}$ pomeni, da je izvid zelo sumljiv za prisotnost raka.
 - Koncentracija Tg v izpirku* 1 do 10 $\mu\text{g/L}$ pomeni, da je izvid zmerno sumljiv. V tem primeru primerjamo koncentracijo Tg v izpirku s serumsko koncentracijo Tg.(* Potrebna uporaba metode za tovrstne vzorce.)

Sken telesa z radiojodom

Po scintigrafiji po ablaciji ostanka ščitnice z radiojodom pri bolnikih z nizkim ali srednjim tveganjem za ponovitev bolezni in odličnim odgovorom na zdravljenje (serumska koncentracija Tg pod $< 0,2$ $\mu\text{g/L}$), ob odsotnosti protiteles anti-Tg v serumu in ob negativnem UZ vratnih bezgavk ni potrebe po rutinskem diagnostičnem skenu telesa z radiojodom.

Diagnostični sken telesa v hormonski pavzi ali ob rhTSH in po potrebi SPECT/CT interesnega območja je smiselno narediti pri bolnikih z večjim tveganjem za ponovitev bolezni ali persistentno boleznijo 6 do 12 mesecev po adjuvantni terapiji z radiojodom. Naredimo ga z ^{123}I ali nizko aktivnostjo ^{131}I . Slikanje s SPECT-CT z radiojodom bolje prikaže mesto kopičenja kot planarna scintigrafija in lahko loči med tumorji ter nespecifičnim kopičenjem.

Diagnostični sken z radiojodom naredimo:

- pri bolnikih s kopičenjem radiojoda zunaj ležišča ščitnice na poterapevtskem skenu;
- pri bolnikih z velikim kopičenjem radiojoda v ležišču ščitnice na posterapevtskem skenu (> 2 % aplicirane doze), ki moti prikaz manj aktivnih mest kopičenja radiojoda;
- v primeru perzistentne bolezni:

- o biokemično nepopolnega odgovora - serumska koncentracija Tg ≥ 1 ug/L ob zavrtem TSH oziroma serumska koncentracija Tg ≥ 10 ug/L ob stimuliranem TSH z naraščanjem serumskih koncentracij Tg ali antiTg;
- o morfološko nepopolnega odgovora.

PET-CT z ^{18}F FDG

^{18}F FDG-PET-CT naredimo pri bolnikih z velikim tveganjem za ponovitev bolezni, negativnim skenom z radiojodom in serumsko koncentracijo Tg več kot 10 $\mu\text{g/L}$, ob stimuliranem TSH.

^{18}F FDG-PET-CT lahko naredimo:

- kot del staginga bolnikov s slabo diferenciranim rakom ali onkocitno različico folikularnega raka ščitnice, še posebej, če imajo z drugimi preiskavami dokazane zasevke ali zvišano serumsko koncentracijo Tg;
- kot napovedni dejavnik pri bolnikih z oddaljenimi zasevki;
- za oceno sistemskega ali lokalnega zdravljenja metastatske ali lokoregionalno invazivne bolezni;
- v primeru perzistentne bolezni (biokemično nepopolnega odgovora z rastjo serumskih koncentracij Tg ali protiteles anti-Tg ali morfološko nepopolnega odgovora).

Ni dokazov, da bi stimulacija s TSH izboljšala napovedno vrednost preiskave s ^{18}F FDG-PET-CT.

Slikanje s CT in MR

Slikanje vratu in zgornjega prsnega koša s CT ali MRI, z intravenoznim kontrastom, naredimo pri ponovitvi bolezni, ko UZ ne more zadovoljivo prikazati obsega bolezni, če je prisotna:

- masivna ponovitev bolezni v bezgavkah na vratu,
- možnost vraščanja v dihalni ali prebavni sistem.

CT-slikanje prsnega koša brez kontrastnega sredstva (za prikaz pljučnega parenhima) ali z intravenskim kontrastom (za prikaz mediastinuma) pride v poštev pri bolnikih z velikim tveganjem za ponovitev bolezni z zvišano serumsko koncentracijo Tg (≥ 10 $\mu\text{g/L}$) ali naraščajočimi serumskimi koncentracijami protiteles anti-Tg.

MR-slikanje možganov, MR-slikanje skeleta in/ali CT ali MR-slikanje abdomna pride v poštev pri bolnikih, ki imajo zvišano serumsko koncentracijo Tg (≥ 10 $\mu\text{g/L}$), visoko tveganje za ponovitev bolezni, negativne preiskave glede vratu in prsnega koša ter ustrezne simptome. Te preiskave naredimo tudi pri bolnikih, ki jih pripravljamo na terapijo z radiojodom, ob stimulaciji s TSH, in bi zaradi otekanja tumorja lahko prišlo do zapletov.

Sledenje po lobektomiji brez ablacije ostanka ščitnice z radiojodom

Bolnikom po manjšem posegu, kot je totalna tiroidektomija, in brez ablacije ostanka ščitnice z radiojodom prvi dve leti na 6 do 12 mesecev določimo serumsko koncentracijo TSH in Tg ter naredimo UZ vratu. Nadaljnje sledenje poteka po presoji lečečega zdravnika.

Naraščanje serumske koncentracije Tg kaže na možnost rasti ščitnice ali raka.

UZ vratu

Z UZ-preiskavo lahko zaznamo metastatsko bezgavko premera 2 do 3 mm, vendar ni dokazov, da bi bila kakršnakoli korist zaradi zgodnjega odkritja (do velikosti bezgavke, ki ima manjši premer velik 8 do 10 mm).

Po kirurškem zdravljenju naredimo UZ vratu (ležišče ščitnice, ohranjeni lobus, osrednji in lateralni vratni kompartmenti) čez 6 do 12 mesecev in kasneje občasno glede na tveganje za ponovitev bolezni ter serumsko koncentracijo Tg.

- ✓ UZ sumljive bezgavke, ko imajo manjši premer ≥ 8 do 10 mm, punktiramo za citologijo in določitev serumske koncentracije Tg v izpirku*, če bi pozitiven rezultat spremenil zdravljenje.
- ✓ UZ sumljive bezgavke, ko imajo manjši premer < 8 do 10 mm, lahko sledimo brez citološke punkcije, razen če bezgavka raste ali je bezgavka ob vitalnih strukturah.
- ✓ UZ-vodena citološka preiskava metastatske bezgavke v 20 % ne pokaže raka. Določitev koncentracije Tg v izpirku aspirata poveča senzitivnost.
 - Koncentracija Tg v izpirku* $> 10 \mu\text{g/L}$ pomeni, da je izvid zelo sumljiv za prisotnost raka.
 - Koncentracija Tg v izpirku* 1 do $10 \mu\text{g/L}$ pomeni, da je izvid zmerno sumljiv. V tem primeru primerjamo koncentracijo Tg v izpirku s serumsko koncentracijo Tg.

(* Potrebna uporaba metode za tovrstne vzorce.)

PONOVNA OCENA MOŽNOSTI PONOVIKVE BOLEZNI PO ENEM ALI PETIH LETIH SLEDENJA

Kategorija	Implikacije za zdravljenje	Stopnja zavore serumskega TSH
Odličen učinek	Daljšanje intervalov med kontrolnimi pregledi. Možnost opuščanja stopnje zavore TSH pri bolnikih s srednjim in visokim tveganjem za ponovitev bolezni.	Majhno tveganje za ponovitev bolezni: TSH od 0,27* do 2 mU/L Veliko tveganje za ponovitev bolezni: do 5 let zavora TSH od 0,1 do 0,27* mU/L in potem sledenje glede ponovitve bolezni. * Spodnja meja referenčnega območja.
Biokemično nepopolni učinek	Stabilna ali padajoča serumska koncentracija Tg - redne kontrole in zavora TSH pri večini bolnikov. Ob porastu serumske koncentracije Tg ali protiteles anti-Tg takoj dodatne preiskave in morebitno dodatno zdravljenje.	Zavora TSH od 0,1 do 0,27* mU/L: upoštevamo tveganje za ponovitev, koncentracijo in trend glede koncentracije Tg in tveganja zdravljenja glede zavore TSH. * Spodnja meja referenčnega območja.

Strukturno nepopolni učinek	Dodatno zdravljenje in/ali kontrolni pregledi glede na številne klinično patološke dejavnike: velikost, lokacija, hitrost rasti, kopičenje radiojoda, aktivnost na PET-CT in specifična patologija sprememb.	Zavora TSH manj od 0,1 mU/L, dokler ni kontraindikacij za to.
Nedoločen učinek	Kontrolni pregledi in slikovna diagnostika ter določanje serumske koncentracije Tg in protiteles anti-Tg. Če postanejo spremembe sumljive, naredimo dodatno slikanje ali biopsijo.	Majhno tveganje za ponovitev bolezni: TSH od 0,27* do 2 mU/L, če je UZ vratu normalen, Tg < 1 µg/L, oziroma protitelesa anti-Tg stabilna ali padajo. * Spodnja meja referenčnega območja.

ZDRAVLJENJE BOLNIKOV S PONOVI VIJO BOLEZNI ALI Z ODDALJENIMI ZASEVKI

Prognoza bolnika z zasevki je odvisna od številnih dejavnikov (histološki tip raka, razporeditev in število zasevkov - možgani, kosti, pljuča ... -, bremena tumorja, starosti ob pojavu zasevkov, kopičenja radiojoda in ¹⁸FDG na PET-CT). Na način zdravljenja vplivajo tudi splošno stanje bolnika in spremljajoče bolezni. Svetujemo, da bolnike z zasevki raka ščitnice zdravijo v terciarnem centru, na podlagi mnenja multidisciplinarnega tima, ki imajo izkušnje pri zdravljenju takšnih bolnikov.

Bolnike s počasi napredujočim asimptomatskim metastatskim diferenciranim rakom ščitnice zdravimo najprej kirurško (lokoregionalna odstranitev tumorja in odstranitev ščitnice), radiojodom, perkutanim obsevanjem in zavoro TSH s ščitničnimi hormoni. V primeru hitre rasti tumorja ali obsežne, na jod refraktarne bolezni, uporabimo sistemsko zdravljenje s kinaznimi inhibitorji.

ZDRAVLJENJE LOKALNEGA RECIDIVA IN ODDALJENIH ZASEVKOV Z RADIOJODOM (^{131}I)

Absolutne kontraindikacije

- nosečnost,
- dojenje,
- na radiojodno terapijo refraktarni zasevki:
 - ne kopičijo radiojoda (primarno ali izgubijo sposobnost kopičenja),
 - eni zasevki kopičijo radiojod, drugi ne,
 - progres zasevkov med radiojodnimi terapijami.

Indikacije

- ✓ neoperabilni lokalni recidiv,
- ✓ oddaljeni zasevki, z izjemo zasevkov v možganih.

Izvedba

- hormonska pavza (približno 4 tedne) oz. v posebnih primerih po sklepu ščitničnega konzilija priprava z rh TSH;
- terapija s 100 do 150 mCi (3,7 GBq do 5,6 GBq) v primeru mehkotkivnih metastaz in 200 mCi (7,4 GBq) v primeru kostnih metastaz na BRT-oddelku;
- po dveh do petih dneh slikanje celega telesa (po potrebi še SPECT/CT območja kopičenja);
- ponavljanje terapije na 6 do 12 mesecev, do ozdravitve oz. dokler so zasevki odzivni na zdravljenje z radiojodom ali do pojava kontraindikacij.

PERKUTANO OBSEVANJE

ODDALJENI ZASEVKI

Paliativno obsevanje

- obsevanje simptomatskih oddaljenih zasevkov, ko operacija ni mogoča ali funkcionalno ni smiselna;
- najpogosteje obsevamo kostne zasevke in možganske zasevke;
- lokoregionalna bolezen (primarno zdravljenje/ponovitev bolezni), ki povzroča oviro dihalnim ali prebavnim potem, ko drugo zdravljenje ne prihaja v poštev zaradi komorbidnosti ali obsežnosti bolezni.

Tehnika obsevanja

- odvisno od mesta zasevka so možne vse tehnike obsevanja in energije žarkov;

- zasevke v možganih obsevamo stereotaktično.

Tumorska doza

- odvisno od obsežnosti bolezni, mesta zasevkov, pričakovane življenjske dobe (5 x 4 Gy, 10 x 3 Gy, 13 x 3 Gy ...).

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE

- Asimptomatski bolnik s počasnim progresom: aktivno spremljanje.

- Hitro progresivna bolezen in/ali simptomi razsejane bolezni ali ogrožajoča bolezen, ki je ne moremo obvladati z lokalnimi pristopi (kirurgijo, radioterapijo ...):
 - zdravljenje s sorafenibom ali lenvatinibom (podaljšata čas do napredovanja bolezni – raziskave faze III, slednji trenutno v Sloveniji še ni na voljo); ali zdravljenje z drugimi kinaznimi inhibitorji, ki so pokazali učinkovitost v raziskavah faze II – pazopanib, axitinib in cabozantinib. Bolnika je pred zdravljenjem treba seznaniti s številnimi neželenimi učinki, ki zmanjšajo kakovost življenja.
 - Po progresu na terapijo 1. reda se bolnika lahko zdravi z drugim kinaznim inhibitorjem.
 - Kemoterapija z doksorubicinom: če ne odgovorijo na kinazne inhibitorje, pri zelo hitro napredujočih in slabo diferenciranih rakah, če je bolnik v primernem stanju zmogljivosti.

- Pri skeletnih zasevkih: podporna terapija z intravenskimi bifosfonati ali subkutanim denosumabom.

- Najboljše podporno zdravljenje (zdravljenje bolečine, dispneje ...).

LOKALNO IN REGIONALNO ZDRAVLJENJE

Solitarni zasevek ali nekaj zasevkov lahko zdravimo s kirurško ekscizijo, z radiofrekvenčno ali krioablacijo, etanolno ablacijo, kemoembolizacijo ali prekutanim obsevanjem še pred začetkom sistemske terapije. S takšnimi posegi lahko zmanjšamo obolevnost in dosežemo dober paliativni učinek.

Kirurško zdravljenje je pomembno za preprečitev zapletov pri tumorjih v osrednjem živčnem sistemu ali osrednjem kompartmentu.

Možganski zasevki

Radiološke preiskave moramo narediti pri bolnikih z zasevki, ki imajo nevrološke simptome. Izolirane možganske zasevke zdravimo kirurško, s perkutanim obsevanjem (tudi stereotaktična radiokirurgija). Multiple možganske zasevke zdravimo s perkutanim obsevanjem.

Kostni zasevki

V primeru kopičenja radiojoda v kostnem zasevku bolnika zdravimo z radiojodom.

V poštef pridejo tudi vertebroplastika, kirurška ekscizija, termoablacija (radiofrekvenčna ali krioablacija), injekcija cementa ali perkutano obsevanje.

Bolnike z akutnim simptomom kompresije hrbtenjače urgentno zdravimo s kortikosteroidi in kirurško dekompresijo.

S perkutanim obsevanjem zdravimo tiste, ki jih ne moremo operirati. Obsevanje lahko za daljši čas zmanjša bolečine. Ob bolečinah v kostnih zasevkih bolnike zdravimo z bifosfonati ali denosumabom. To zdravljenje zmanjša bolečine in prepreči skeletne dogodke.

Bolnike z zlomi ali grozečimi zlomi zdravimo kirurško, s termoablacijo, injiciranjem cementa ali perkutanim obsevanjem.

Pljučni zasevki in zasevki v mediastinumu

Pljučni zasevki so ponavadi številni, pogosto so prisotni zasevki tudi v mediastinalnih bezgavkah.

Drobne miliarne zasevke lahko z radiojodom povsem pozdravimo. Radiojodno zdravljenje uporabljamo pri zasevkih, ki kopičijo radiojod.

Kirurška intervencija je indicirana zaradi lokalnega pritiska na dihalno pot ali zaradi krvavitve.

Druge možnosti zdravljenja so: perkutano obsevanje, radiofrekvenčna ablacija, laserska terapija, stentiranje ali sistemska terapija.

Velik solitaren zasevek v pljučih zdravimo s kirurško resekcijo, majhne periferne zasevke pa z radiofrekvenčno ablacijo. Sistemsko zdravimo številne hitro rastoče zasevke.

Jetrni zasevki

So redki pri diferenciranem raku ščitnice. Zdravimo jih, ko so veliki in če rastejo ali povzročajo simptome (driska, bolečine). Solitarne zasevke zdravimo kirurško. Žal so zasevki pogosto številni in v več segmentih, zato kirurški poseg, perkutana ablacija z etanolom ali radiofrekvenčna ablacija pride manj v poštev kot kemoembolizacija ali sistemska zdravljenje. Kemoembolizacijo uporabimo, če so zasevki manjši od 30 mm in zajemajo manj od tretjine jeter.

Kožni zasevki

Pojavijo se redko. Zdravimo jih s kirurško ekscizijo, če ta ni mogoča, pa s perkutanim injiciranjem etanola ali perkutanim obsevanjem.

Posebni primeri

Bolečino, mehanično kompresijo ali pretirano izločanje hormonov zdravimo kirurško, radioterapevtsko in sistemsko paliativno.

DIAGNOSTIKA IN ZDRAVLJENJE BOLNIKOV S PONOVI DIFERENCIRANEGA RAKA

Verjetnost ponovitve bolezni pri bolnikih z diferenciranim rakom ščitnice je odvisna od tega, v katero prognostično skupino sodi bolnik po končanem primarnem zdravljenju (glej razdelitev verjetnosti ponovitve bolezni po ATA) in temu je prilagojeno tudi spremljanje bolnikov.

Daleč najpogosteje se bolezen ponovi v bezgavkah na vratu/mediastinumu (74 %), medtem ko se sistemska ponovitev bolezni zgodi bistveno redkeje (21 %). Najpogostejše mesto sistemske ponovitve bolezni so pljuča (63 %).

Ponovitev bolezni razdelimo v:

- ponovitev v osrednjem vratnem kompartmentu (primarni tumor ali bezgavke osrednjega kompartmenta);
- ponovitev v lateralnem vratnem kompartmentu (bezgavke);
- ponovitev v oddaljenih organih.

Glede na to, kako ponovitev bolezni diagnosticiramo, ločimo biokemično (zvišana serumska koncentracija Tg brez morfološkega substrata) in klinično ponovitev (morfološki substrat z ali brez zvišane serumske koncentracije Tg). Za ponovitev bolezni gre, če je bil bolnik pred tem brez bolezni (Tg manj od 0,2 µg/L in negativne slikovne preiskave), v nasprotnem primeru govorimo o perzistentni bolezni in ne o ponovitvi. Bolniki s samo biokemično ponovitvijo bolezni imajo zasevke običajno samo v vratnih in/ali mediastinalnih bezgavkah.

Prognoza bolnikov s ponovitvijo bolezni je odvisna od tega, za kakšno ponovitev gre. Bolniki s samo biokemično ponovitvijo imajo dolgoročno preživetje v 100 %, bolniki z morfološko ponovitvijo pa v 85 %. Bolniki z oddaljenimi zasevki imajo dolgoročno preživetje nižje od 50 %.

Pri bolnikih s ponovitvijo bolezni na vratu je glede na zelo dobra dolgoročna preživetja treba ustrezno prilagoditi pristop k tem bolnikom, da z zdravljenjem ne povzročimo več škode kot koristi. V osnovi imamo dve možnosti zdravljenja ponovitve bolezni na vratu:

- aktivno spremljanje (bolniki so samo na hormonski supresijski terapiji) in
- kirurško zdravljenje.

Odločitev o načinu zdravljenja mora biti vedno sprejeta na multidisciplinarnem konziliju in je do neke mere vedno individualno prilagojena posameznemu bolniku. V pomoč pri odločitvi so dejavniki, povezani z bolnikom in njegovo boleznijo, kar je povzeto v tabeli 1.

Če se bolezen ponovi v obliki oddaljenih zasevkov, se te zdravi na enak način kot to opisujejo smernice prvega zdravljenja raka ščitnice.

Katere bolnike s ponovitvijo bolezni ali oddaljenimi zasevki samo spremljamo

Samo spremljamo asimptomatske bolnike z zasevki, ki imajo na radiojod rezistentno bolezen in imajo stabilno ali minimalno progresivno bolezen, številne hude zaplete zdravljenja ali močno napredovale spremljajoče bolezni.

Imeti morajo zavoro TSH in sledimo jih na 3 do 12 mesecev, ko ponavljamo slikovne preiskave.

Tabela 1. Na odločitev o zdravljenju vplivajo naslednji dejavniki:

	Aktivno spremljanje	Kirurško zdravljenje
Glavni dejavniki		
Velikost bezgavke	< 8 mm osrednji kompartment < 10 mm lateralni kompartment	> 8 mm osrednji kompartment > 10 mm lateralni kompartment
Hitrost rasti bezgavke	< 3 do 5 mm/leto	> 3 do 5 mm/leto
Zasevki v osrednjem kompartmentu in pareza glasilke na nasprotni strani	Stabilna bolezen brez rasti	Napredujoča bolezen, izkušen kirurg
Znani oddaljeni zasevki	Oddaljeni zasevki napredujejo hitreje kot zasevki na vratu.	Oddaljeni zasevki stabilni, zasevki na vratu napredujejo in ogrožajo sosednje vitalne strukture.
Spremljajoče bolezni	Da	Ne
Bližina/invazija sosednjih vitalnih struktur	Ne	Da
Dobra dolgoročna prognoza	Ne	Da
Bolnik želi operacijo	Ne	Da
Bolezen lahko identificiramo med operacijo	Ne	Da
Biološki dejavniki		
Kopičenje J131	Da (ali terapija z J131)	Ne (razen, če so ostali kriteriji za operacijo)
Agresivna histologija	Ne	Da
Širjenje primarnega tumorja izven ščitnice	Ne	Da
Napredovali začetni T (> 4 cm) in N-stadij	Ne	Da
Perinodalno širjenje ob primarni	Ne	Da

operaciji		
Molekularni kazalniki agresivnosti tumorja (mutacija BRAF, RAS, RET/PTC in PAX8-PPARG preureditve)	Ne	Da
Kirurški dejavniki		
Prva ponovitev v kompartmentu	Ne	Da
Ponovitev v kompartmentu po več predhodnih operacijah	Stabilna bolezen	Ciljna in omejena disekcija pri napredujoči bolezni ter ogrožanju pomembnih sosednjih struktur.

TNM-KLASIFIKACIJA RAKA ŠČITNICE (7. izdaja)*

T-stadij bolezni

- T0** - ni znakov tumorja
- T1a** - tumor ≤ 1 cm, brez ekstratiroidne ekstenzije
- T1b** - tumor > 1 cm in ≤ 2 cm v največjem premeru, brez ekstratiroidne ekstenzije
- T2** - tumor > 2 cm in ≤ 4 cm v največjem premeru, brez ekstratiroidne ekstenzije
- T3** - tumor > 4 cm v največjem premeru, omejen na ščitnico ali
- ne glede na velikost tumorja z minimalnim ekstratiroidnim širjenjem (širjenje v sternotiroidno mišico ali v peritiroidna mehka tkiva)
- T4a** - tumor katerekoli velikosti s širjenjem izven kapsule ščitnice, če vrašča v podkožna mehka tkiva, grlo, sapnik, požiralnik ali povratni živec
- T4b** - tumor katerekoli velikosti, ki vrašča v prevertebralno fascijo ali oklepa arterijo karotis ali žile v mediastinumu

N-stadij bolezni

- N0** - ni zasevkov v bezgavkah;
- N1a** - zasevki v regiji VI (pretrahealne, paratrahealne, prelaringealne/delfijske bezgavke);
- N1b** - zasevki v unilateralnih, bilateralnih ali kontralateralnih vratnih (regija I, II, III, IV ali V) ali retrofaringealnih ali zgornjih mediastinalnih bezgavkah (regija VII).

M-stadij bolezni

M0 - ni oddaljenih zasevkov

M1 - oddaljeni zasevki

Stadij bolezni

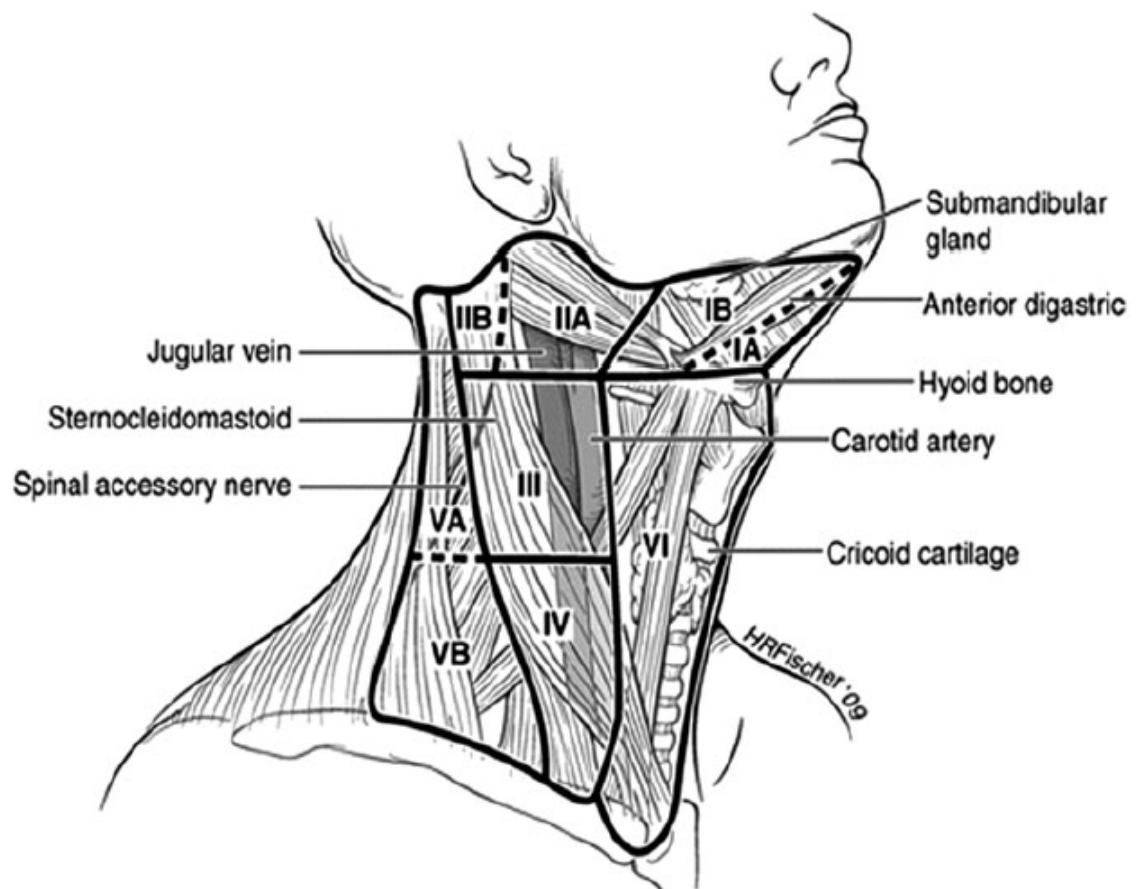
Bolniki, ob diagnozi stari manj kot 45 let

I	Katerikoli T	Katerikoli N	M0
II	Katerikoli T	Katerikoli N	M1

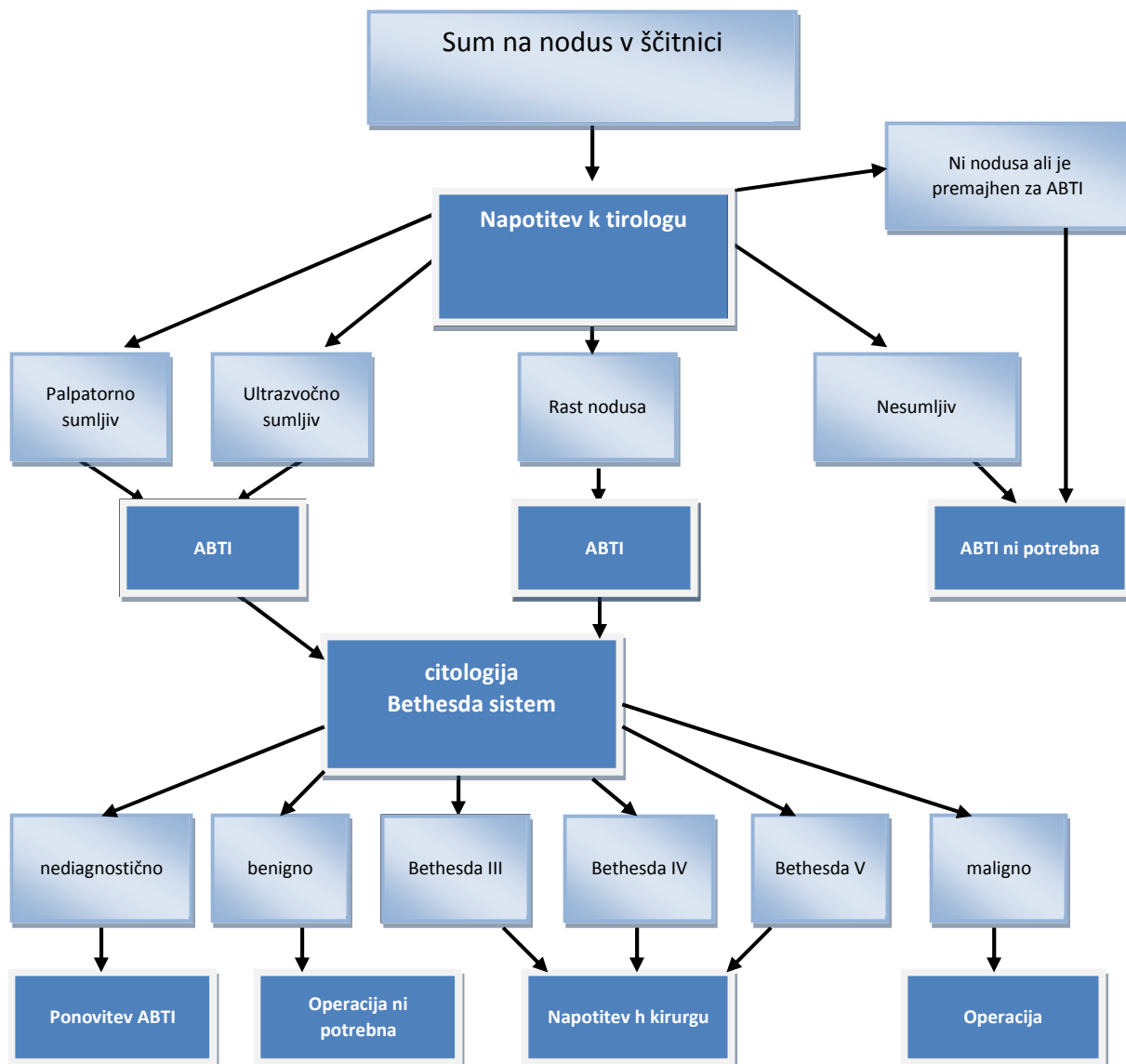
Bolniki, ob diagnozi stari 45 let ali več

I	T1A	N0	M0
	T1b	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1a	N1a	M0
	T2	N1a	M0
	T3	N0	M0
	T3	N1a	M0
IVa	T1a	N1b	M0
	T1b	N1b	M0
	T2	N1b	M0
	T3	N1b	M0
	T4a	N0	M0
	T4a	N1a	M0
	T4a	N1b	M0
IVb	T4b	Katerikoli N	M0
	Katerikoli T	Katerikoli N	M1

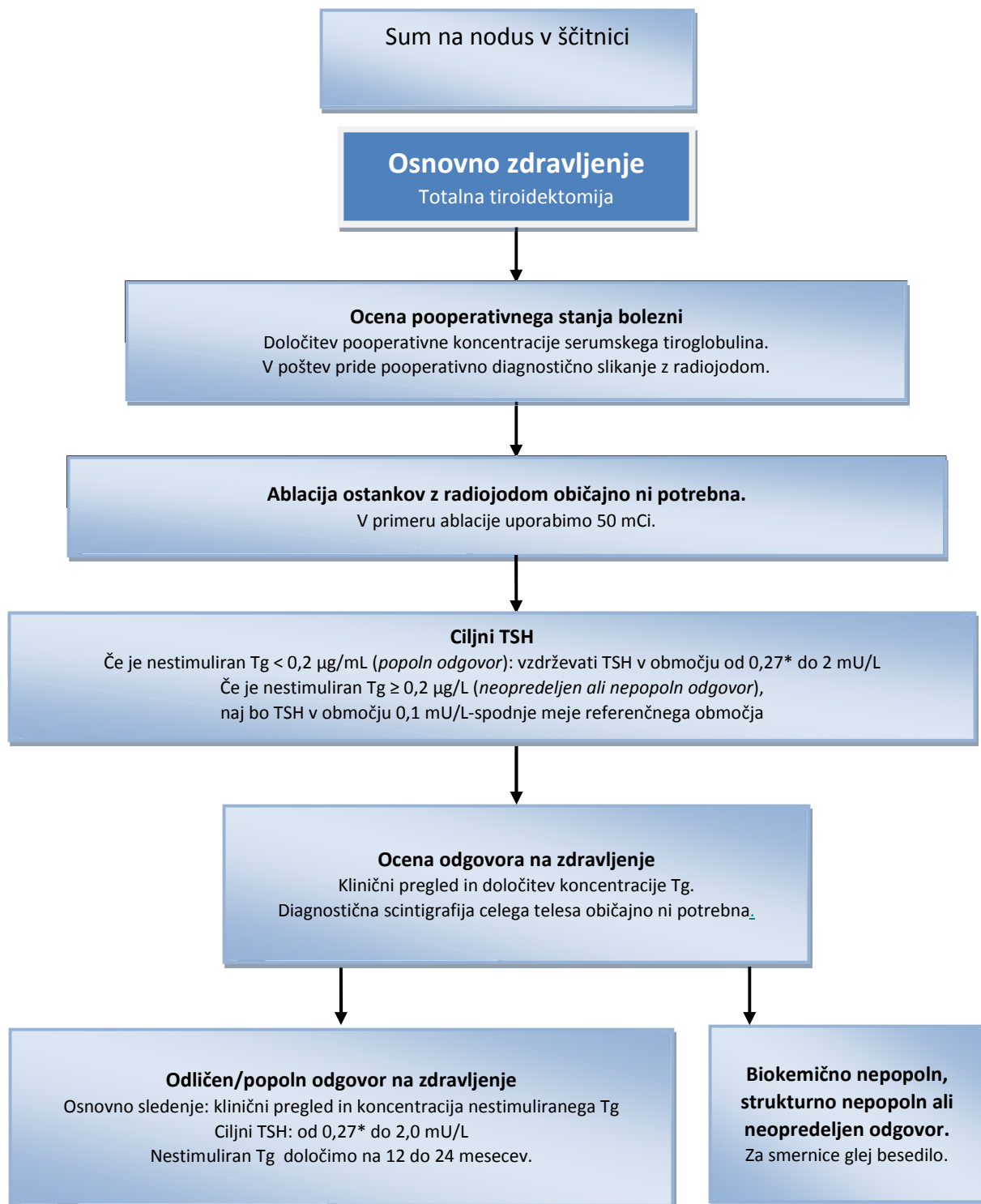
* AJCC Cancer Staging Manual, Seventh Edition, Springer-Verlag, New York.



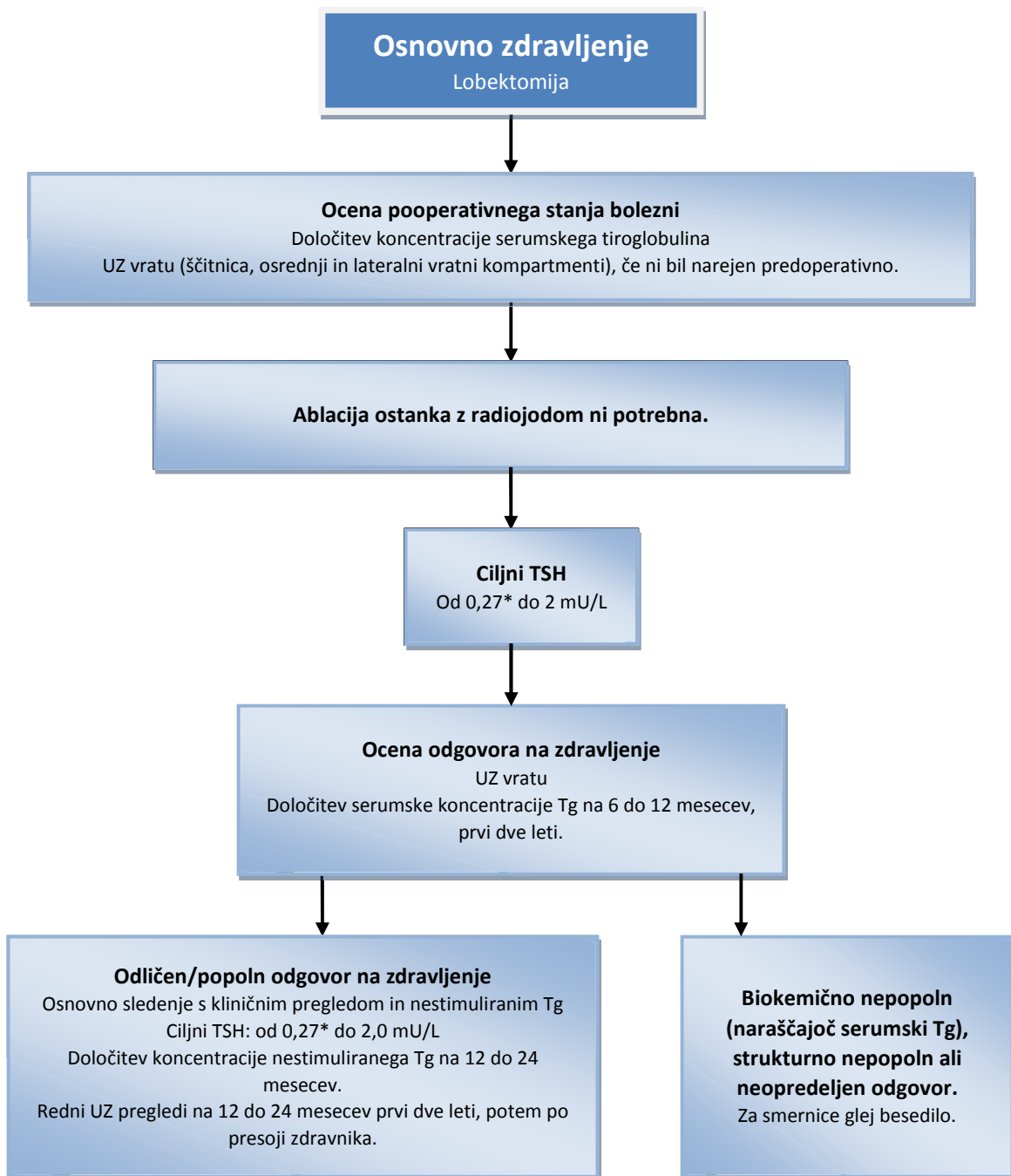
Slika 1: Slika vratnih kompartmentov



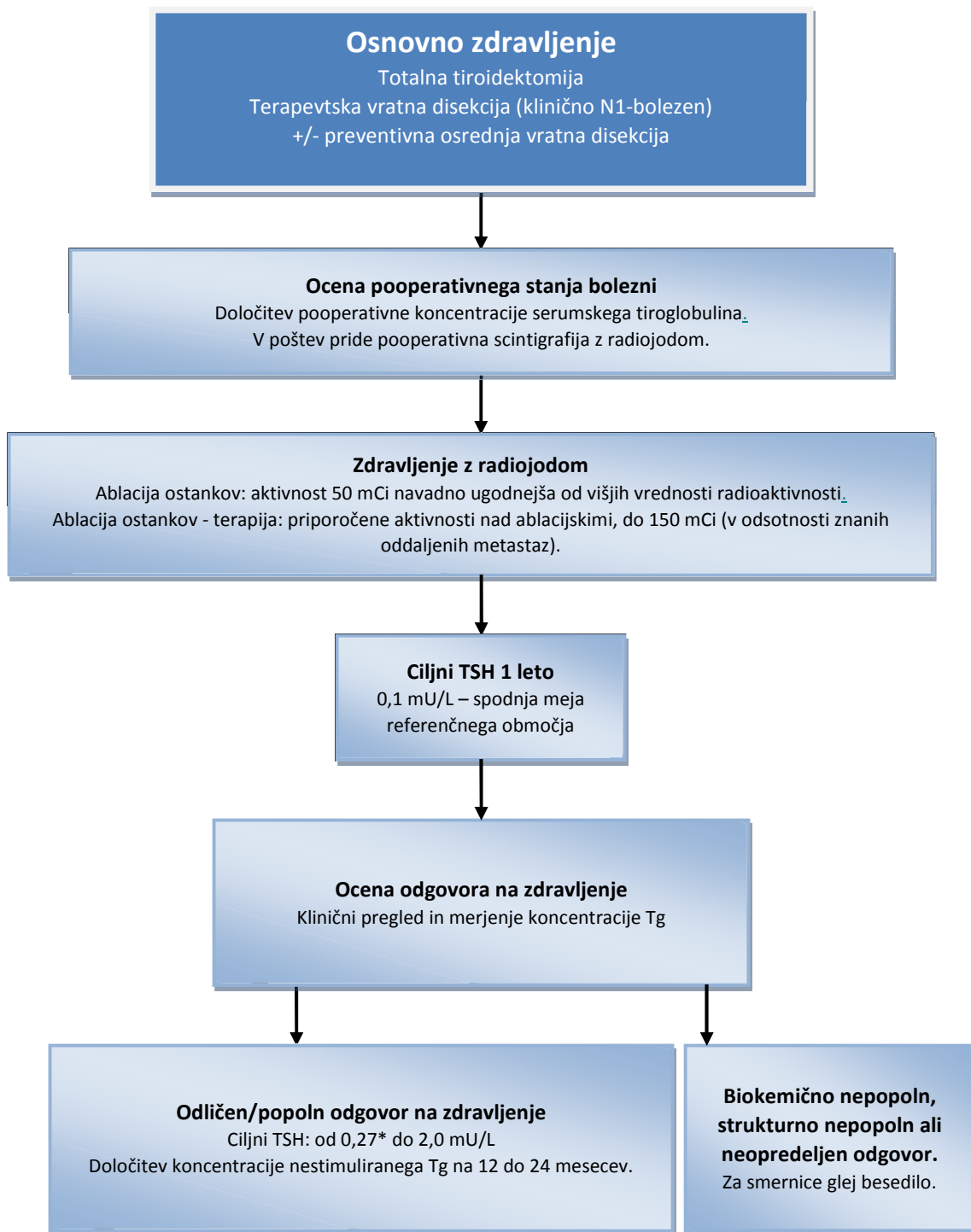
Slika 2: Algoritem za opredelitev nodusa v ščitnici temelji na UZ-značilnostih in izvidu aspiracijske biopsije s tanko iglo (ABTI)



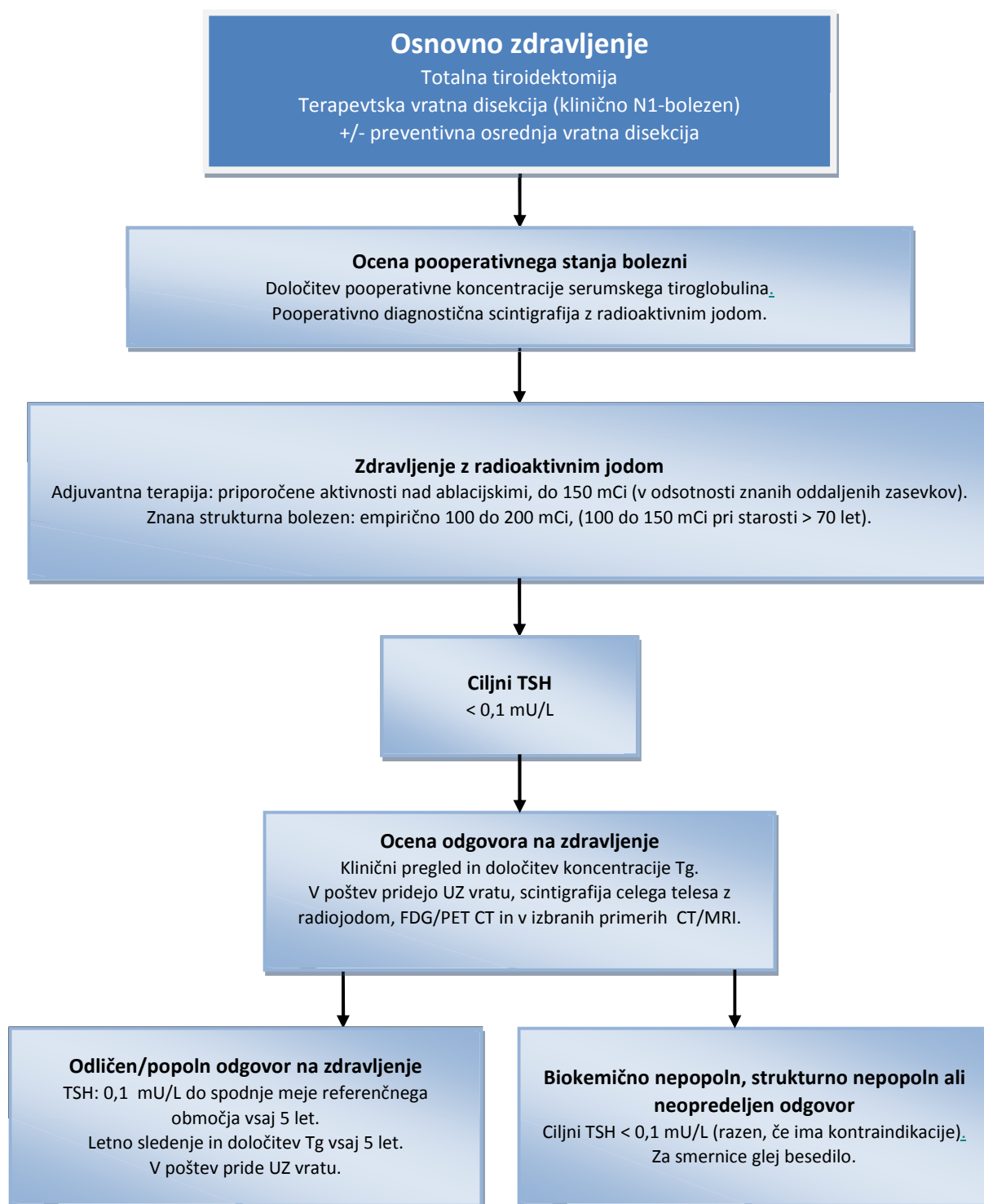
Slika 3: Priporočila glede postopka zdravljenja bolnika z nizkim tveganjem za ponovitev bolezni po totalni tiroidektomiji (* Spodnja meja referenčnega območja)



Slika 4: Priporočila glede postopka zdravljenja bolnika z nizkim tveganjem za ponovitev bolezni po lobektomiji (* Spodnja meja referenčnega območja)



Slika 5: Priporočila glede postopka zdravljenja bolnika s srednjim tveganjem za ponovitev bolezni po totalni tiroidektomiji (* Spodnja meja referenčnega območja)



Slika 6: Priporočila glede postopka zdravljenja bolnika z velikim tveganjem za ponovitev bolezni po totalni tiroidektomiji in brez ostanka tumorja na vratu

Naraščanje tveganja za zavoro TSH	Popoln odgovor	Neopredeljen odgovor	Biokemijsko nepopoln odgovor**	Strukturno nepopoln odgovor
Ni znanega tveganja				Zmerna in popolna zavora TSH
Menopavza		Blaga zavora TSH Ciljni TSH 0,1mU/L do spodnje meje referenčnega območja		Ciljni TSH < 0,1 mU/L
Tahikardija				
Osteopenija				
Starost > 60 let				
Osteoporoz		Ni zavore TSH Ciljni TSH 0,27* - 2,0 mU/L		
Atrijska fibrilacija				

** Ciljni TSH je pri biokemijsko nepopolnem odgovoru lahko precej različen, odvisno od začetnega tveganja za ponovitev bolezni, koncentracije serumskega Tg, časovnega trenda Tg in tveganja, povezanega s stopnjo zavore TSH.

- Ni zavore TSH. Ciljni TSH od 0,27* do 2,0 mU/L.
- Blaga zavora TSH. Ciljni TSH 0,1 mU/L do spodnje meje referenčnega območja.
- Zmerna in popolna zavora TSH. Ciljni TSH < 0,1 mU/L.

Slika 7: Priporočila glede stopnje zavore TSH, odgovora na zdravljenje in spremljajočih bolezni (* Spodnja meja referenčnega območja)

PRIPOROČENA LITERATURA:

Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM, Wartofsky L. 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

American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer., Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19(11):1167-214.

Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W; European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006;154(6):787-803.

Carty SE, Doherty GM, Inabnet WB 3rd, Pasiaka JL, Randolph GW, Shaha AR, Terris DJ, Tufano RP, Tuttle RM; Surgical Affairs Committee Of The American Thyroid Association. American Thyroid Association statement on the essential elements of interdisciplinary communication of perioperative information for patients undergoing thyroid cancer surgery. *Thyroid* 2012;22(4):395-9.

Tufano RP, Clayman G, Heller KS, Inabnet WB, Kebebew E, Shaha A, Steward DL, Tuttle RM; American Thyroid Association Surgical Affairs Committee Writing Task Force. Management of recurrent/persistent nodal disease in patients with differentiated thyroid cancer: a critical review of the risks and benefits of surgical intervention versus active surveillance. *Thyroid* 2015;25(1):15-27.

Pompe F, Bergant D, Bešić N, Frković-Grazio S, Hočevar M, Pogačnik A, Tomšič R, Vidergar-Kralj B. Povzetek smernic diagnostike in zdravljenja raka ščitnice. *Onkologija* 2004;8(2):65-72.

Golouh R, Bračko M, Frković-Grazio S et al. Standardizirani izvidi s področja kirurške patologije tumorjev. Ljubljana: Onkološki inštitut, 1994.

DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C (Eds.): World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs. IARC Press: Lyon, 2004.

Nikiforov YE, Biddinger PW, Thompson LDR (Eds.): Diagnostic pathology and molecular genetics of the thyroid. Lippincott Williams & Wilkins, 2009.

Edge SB, Byrd DR, Compton CC et al. (Eds.): American Joint Committee on Cancer Cancer staging manual, 7th Edition. Springer, 2010.

www.cap.org/web/home/resources/cancer-reporting-tools/cancer-protocol-templates

www.rcpath.org/resource-library-homepage/clinical-effectiveness/clinical-guidelines/cancer-datasets-and-tissue-pathways.html

Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Am J Clin Pathol* 2009;132:658-65.

Ali SZ., Cibas E. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. Definitions, Criteria and Explanatory Notes. 1st edition. New York, USA: Springer; 2010.

Kini SR. Thyroid Cytopathology an Atlas and Text. 1st edition. Philadelphia, USA: Lippincott Williams and Wilkins; 2008.

Desser TS, Kamaya A. Ultrasound of thyroid nodules. *Neuroimaging Clin N Am* 2008; 18: 463-78.

Gaberšček S, Zaletel K. Pristop k naključni najdbi v ščitnici. V: Fras, Z (ur.), Poredoš P (ur.). Tavčarjevi dnevi. Zbornik prispevkov. V Ljubljani: Medicinska fakulteta, Katedra za interno medicino 2015, str. 153-6.

Gharib H, Papini E, Garber JR, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules – 2016 update. *Endocr Pract* 2016; 22: 622–39.

Trimboli P, Treglia G, Giovanella L. Preoperative measurement of serum thyroglobulin to predict malignancy in thyroid nodules: a systematic review. *Horm Metab Res* 2015; 47: 247–52.

Verburg FA, Aktolun C, Chiti A, 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: 1001-5.

Zaletel K, Gaberscek S, Pirnat E, et al. Ten-year follow-up of thyroid epidemiology in Slovenia after increase in salt iodization. *Croat Med J* 2011; 52: 615–21.

|

UREDIL

Prof.dr. Nikola Bešić dr.med., specialist kirurg, Onkološki inštitut

AVTORJI

Mag. Damijan Bergant, dr.med., specialist kirurg, Onkološki inštitut

Prof.dr. Nikola Bešić, dr.med., specialist kirurg, Onkološki inštitut

Olga Blatnik, dr.med., specialistka patologije, Onkološki inštitut

Jerca Blazina, dr.med., specialistka patologije, Onkološki inštitut

Asist.mag. Marta Dremelj, dr.med., specialistka onkologije in radioterapije, Onkološki inštitut

Prof.dr. Simona Gaberšček, dr.med., spec. interne in nuklearne medicine, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Dr. Barbara Gazić, dr.med., specialistka patologije, Onkološki inštitut

Asist.dr. Nebojša Glumac, dr.med., specialist kirurg, Onkološki inštitut

Doc.dr. Cvetka Grašič Kuhar, dr.med., specialistka internistične onkologije, Onkološki inštitut

Asist.dr. Helena Gutnik, dr.med., svet., specialistka patologije, Medicinska fakulteta Ljubljana

Prof.dr. Marko Hočevar, dr.med., specialist kirurg, Onkološki inštitut

Andreja Klevišar Ivančič, dr.med., specialistka patologije, Onkološki inštitut

Doc.dr. Veronika Kloboves-Prevodnik, dr.med., specialistka patologije, Onkološki inštitut

Dr. Ulrika Klopčič, dr.med., specialistka patologije, Onkološki inštitut

Dr. Blaž Krhin, specialist medicinske biokemije, Onkološki inštitut

Snežana Pavlović Đokić, dr.med., specialistka patologije, Onkološki inštitut

Doc.dr. Edvard Pirnat, dr.med., specialist interne in nuklearne medicine, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Prof.dr. Margareta Strojjan Fležar, specialistka patologije, Medicinska fakulteta Ljubljana

Doc.dr. Živa Pohar-Marinšek, dr.med., specialistka patologije, Onkološki inštitut

Andreja A. Schwartzbartl- Pevec, dr.med., specialistka nuklearne medicine, Onkološki inštitut

Barbara Vidergar-Kralj, dr.med., specialistka interne in nuklearne medicine, Onkološki inštitut

Andrej Vogrin, dr.med., specialist radiolog, Onkološki inštitut

Doc.dr. Katja Zaletel, specialistka interne in nuklearne medicine, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Prof.dr. Branko Zakotnik, dr.med., specialist internistične onkologije, Onkološki inštitut

Doc.dr. Ivana Žagar, dr.med., specialistka nuklearne medicine, Onkološki inštitut