

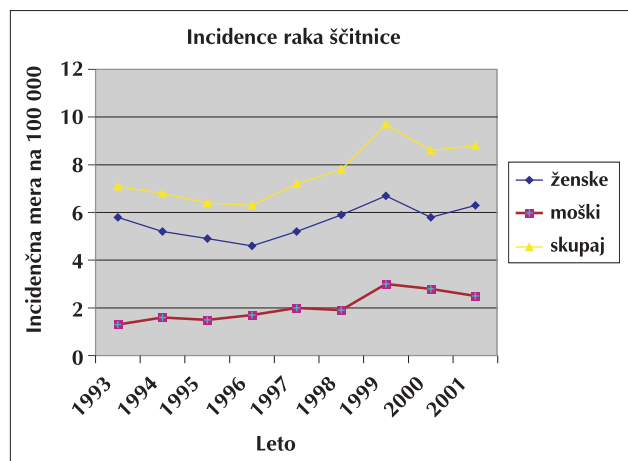
## Povzetek smernic diagnostike in zdravljenja raka ščitnice

F. Pompe, D. Bergant, N. Bešič, S. Frković-Grazio, M. Hočvar, A. Pogačnik, R. Tomšič in B. Vidergar-Kralj

### Epidemiologija

Med nekoliko »pozabljen« malignantnih bolezni spada tudi rak ščitnice, čeprav po krivici, kajti v skupnem številu malignomov predstavlja kar 1 % vseh malignomov, po sorazmerno veliki prevalenci bolnikov glede na številčnejše malignantne bolezni drugih lokalizacij pa potrebuje obravnavo številnih zdravstvenih enot.

Po incidenci je rak ščitnice nekoliko podoben malignemu mielomu, raku požiralnika, več kot polovico manjša je incidenca kot pri malignemu melanomu, večja kot Hodgkinovi bolezni, polovico manjša kot pri raku mater-ničnega vratu. Incidenca narašča; po zadnjih podatkih Registra raka za Slovenijo (Rr SLO, 2001) je incidenčna stopnja 6,3 na 100 000 prebivalcev za ženske in 2,5 na 100 000 prebivalcev za moške (slika 1). Skupno število živih bolnikov je 888.



Slika 1. Incidenca raka ščitnice pri ženskah, moških in skupaj.

Ženske zbolijo za to boleznijo približno trikrat pogosteje kot moški, kar je deloma razložljivo z dejstvom, da je tudi golšavost, ki predstavlja tveganje za razvoj ščitničnega raka, pogostejša pri ženskah. Incidenca je v evropskih državah zelo različna, velika je na Islandiji, Norveškem in v Švici. Slovenija je med srednje ogroženimi območji.

Na razvoj golšavosti vplivajo številni dejavniki iz našega okolja. Pri preučevanju etiopatogeneze golšavosti so odkrili veliko vlogo joda v prehrani, čeprav ne vpliva neposredno na število malignomov. Kjer je joda v prehrani v izobilju, se pojavlja pogosteje papilarna oblika raka, kjer je pomanjkanje joda, pa je pogostejša folikularna oblika.

Nekatera živila delujejo strumogeno, nekatere kemikalije pa strumogeno ali kancerogeno.

Kot pri drugih rakih lahko tudi pri ščitničnem iščemo etiopatogenetski dejavnik med biološkimi škodljivostmi in v okviru genetskega materiala tirocitov.

Nedvomno raka ščitnice lahko povzroči obsevanje ščitnice z ionizirajočimi žarki. Za ta vzrok je značilna sorazmerno dolga latentna doba (5 do 40 let), ko se v ščitnici še ne pokaže maligna sprememba.

### Diagnoza

Ker je golšavost precej pogosta, je toliko smelejše upanje, da se v tej veliki skupini zlahka najdejo prav tisti, pri katerih se je pojavil rak ščitnice, kajti ta rak pogosto zglada kot gomolj ali slabo omejena zatrdlina. Temeljni diagnostični proces je natančna anamneza (družinska anamneza – slika 2), ki ji

Bolezen	Znaki	Kromosomska lokacija
Družinska polipoza debelega črevesa	Polipi širokega črevesa, papilarni rak ščitnice	5q21
Gardnerjev sindrom	Polipi črevesja, osteomi, fibromi papilarni rak ščitnice	5q2, drugi
Turcojev sindrom	Polipi širokega črevesa, papilarni rak ščitnice	5q21, drugi
Multipla endokrinopatija I	Paratiroidni adenom, hipofizni adenomi endokrini tumor pankreasa, folikularni tumor ščitnice	11q13
Cowdenov sindrom	Multipli hamartomi, folikularni tumorji ščitnice	10q22-23
Carney kompleks	Pegaste spremembe kože, miksom, švanomi, spremembe nadledvičnic, folikularni tumor ščitnice	2q16, 17q23

Slika 2. Družinski sindromi in ščitnični rak

sledijo klinični pregled in druge preiskave. Gomolj v ščitnici ponavadi lahko ocenimo kot sumljiv na podlagi več podatkov. Znaki oziroma podatki, ki nas opozarjajo, da gre morda za malignom, so razporejeni v spodnji tabeli. Puščice kažejo dve skupini značilnosti bolj (2) ali manj (1) pomembne za tveganje, da gre pri bolniku za ščitničnega raka.

○ čvrst gomolj, – ne vedno	○ boleč gomolj, – ne vedno
○ hitra rast, – ne vedno	○ gomolj, ki raste kljub precejšnjemu znižanju ravnih TSH s tiroksinom
○ fiksiran gomolj	○ rast in sprememba dominantnega nodusa v multinodozni golši
○ solitarni gomolj, – vsak peti je maligni	
○ starost pod 15 let ali več kot 45 let ali moški bolnik	
○ znaki preraščanja sosednjih struktur	

<ul style="list-style-type: none"> <li>○ pripadajoča limfadenopatija</li> <li>○ podatek o obsevanju vratu in bližnjih delov telesa</li> <li>○ sumljiva družinska anamneza (tabela 2)</li> <li>○ gomolj, večji od 4 cm</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ dolgotrajna hripavost, lahko tudi ohromelost povratnega živca</li> <li>○ kašelj in/ali stridor</li> <li>○ težave s požiranjem</li> <li>○ bolečine v vratu, ki izžarevajo proti glavi, bolečine v skeletu</li> </ul>
▼▼	▼
En ali več znakov hkrati pomeni zelo veliko verjetnost prisotnosti ščitničnega raka	En ali več znakov hkrati pomeni verjetnost prisotnosti ščitničnega raka

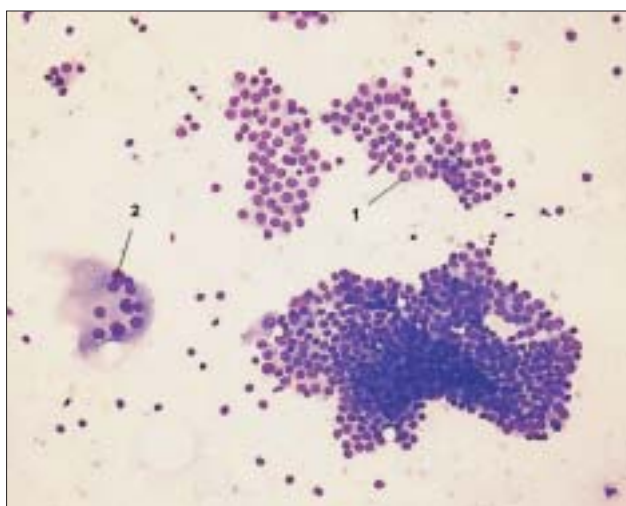
### Citologija

Citološka diagnostika je pri odkrivanju ščitničnega raka izredno pomembna. Ta rak se v svojem razvoju večinoma pokaže kot čvrst gomolj, ki raste progresivno. Rast včasih ni izrazita. Večinoma so maligni gomolji precej podobni benignim spremembam v golši, zato je toliko pomembnejše, da smo pozorni na majhne razlike v kvaliteti strukture tkiva.

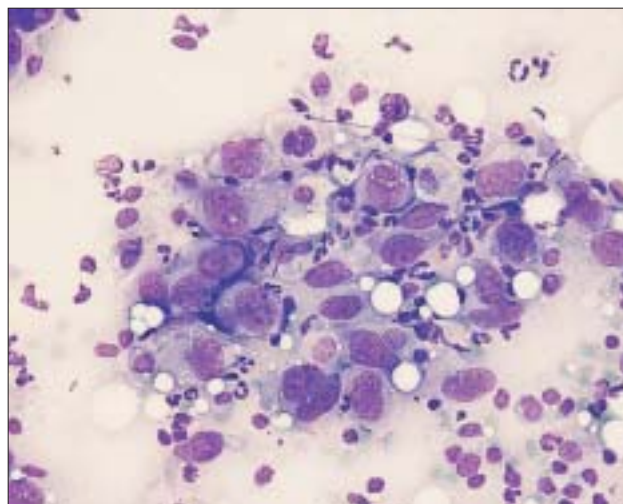
Naloga citologa je, da na podlagi celic, dobljenih z aspiracijsko biopsijo s tanko iglo (ABTI), ali razmaza celic, dobljenih drugače z analizo, sklepa, ali gre za maligni gomolj ali benigno zatrdlino. Citopatolog na podlagi morfoloških lastnosti celic in drugih značilnosti celic iz dobljenega vzorca celic ščitnice lahko postavi diagnozo ščitničnega raka, če gre za nekatere oblike papilarnega raka, medularni rak ali anaplastični rak, v primeru folikularnega in oksifilnega (Hürthlejevega) raka ščitnice pa ta diagnostika ni zanesljiva.

Citolog svoje mnenje opredeli:

- pozitivno – gre za rak ščitnice (papilarni, medularni, anaplastični, sliki 3 in 4),
- negativno – gre za benigni proces,



**Slika 3.** Papilarni karcinom: Tri enoslojne skupine celic z majhnimi okroglo-ovalnimi jedri, pravih oblik; v jedrih so vidne citoplazemske inkluzije (1), citoplazma je blede bazofilno obarvana. V vzorcu so tudi večjedrna celica (2), disociirana gola jedra tirocitov in limfociti.



**Slika 4.** Anaplastični rak ščitnice, 40x povečava

- sumljivo – gre za onkocitni tumor ali folikularno neoplazmo. V obeh primerih ponovna punkcija ni indicirana, ker je treba pri tovrstnih tumorjih iskati kapsularno in vaskularno invazijo,
- premalo celic (materiala) – v vzorcu je verjetno nekaj malignih celic. V tem primeru je treba ponoviti odvzem vzorca.

Aspiracijska biopsija na območju ščitnice je zahteven poseg, še zlasti kadar gre za majhne, nepravilno oblikovane lezije, spremembe na žilah in živcih ali gre za več podobnih, med seboj prepletenih lezij, ali druge regresivne spremembe. V takih primerih raje uporabljamo ultrazvočno vodeno ABTI. Z ultrazvočnim vodenjem aspiracijske igle lahko preiskovalec v zelo heterogenem tkivu izbere primerno mesto za odvzem vzorca. Tako je mogoče odkriti že 5 mm velike maligne lezije.

### Ultrazvok

Karcinom ščitnice je največkrat hipoehogen, le izjemoma hiperehogen. V papilarnem karcinomu ščitnice lahko pri UZ-preiskavi vidimo mikrokalcinacije (psamomska telesca).

Z ultrazvokom lahko opredelimo več podatkov:

- ocenjujemo velikost ščitnice,
- difuzno spremenjenost ali nodozno spremenjenost ščitnice,
- velikost in strukturo gomoljev in tumorja, mikrokalcinacije,
- odnos tumorja do okolnih struktur,
- morebitne povečane bezgavke na vratu,
- z dopplersko preiskavo morebitno vaskularno patologijo v ščitnici, tumorju in okolnih žilah (tudi kontrola terapevtskega učinka).

### Laboratorijske preiskave

Večina bolnikov s karcinomom ščitnice je evtireotična.

Hipotireoza ali hipertireoza ne izključuje raka. Z

laboratorijskimi preiskavami ocenjujemo stanja hormonske aktivnosti ščitnice:

- določamo serumski raven TSH (s 3. generacijo testov TSH),
- merimo raven ščitničnih hormonov v serumu (prosti  $T_3$  in prosti  $T_4$ ),

- o vedno določimo raven tumorskega markerja tiroglobulina (Tg) in titer tiroglobulinskih protiteles (anti Tg protitelesa).

Zvišana raven serumskega tiroglobulina se pojavlja tako pri malignih kot pri benignih boleznih ščitnice. Vrednosti tiroglobulina ocenjujemo le v povezavi z drugimi podatki. Njegovo raven merimo tudi po zdravljenju (tumorski označevalec).

- o Pred operacijo ščitnice je treba določiti tudi serumsko raven kalcija, fosfata in magnezija, da ugotovimo ali izključimo morebitno motnjo v delovanju obščitničnih žlez.

Pri sumu, da gre za medularni karcinom, določimo serumsko raven kalcitonina in CEA (tumorska označevalca) ter izključimo feokromocitom (potrditev normalnih vrednosti kateholaminov, metanefrinov, 5-HIAA in VMA v seču).

- o Pri dokazanem medularnem karcinomu svetujemo gensko testiranje (določitev RET proto-onkogene), in kadar ugotovimo, da je bolnik nosilec RET proto-onkogene, svetujemo gensko testiranje tudi pri njegovih krvnih sorodnikih, da bi tako ugotovili, ali gre za družinsko prisotnost mutacije ali pa za novo mutacijo le pri bolniku. Odkrite mutacije lahko pomenijo tudi podlago za natančnejše preiskave pri sorodnikih in zgodnejše operacije, ko gre morda za zelo subtilne spremembe v ščitničnem tkivu (hiperplazija C-celic, minimalni medularni rak ščitnice).

### Scintigrafske preiskave

Scintigrafija ščitnice s tehnejem (99 mTc-pertehnetat) in radiojodom (131-I) sta se pred nekaj leti vedno uporabljali v diagnostiki solitarnih nodusov v ščitnici. Sedaj biološki potencial tumorja ščitnice mnogo boljše in natančnejše opredelimo z ultrazvokom in s citološkim pregledom bioptičnega materiala. Scintigrafijo z radiojodom (131-I) ali/in tehnejem (99m-Tc) še vedno napravimo: pri sumu, da gre za avtonomni nodus v ščitnici, in v sklopu meritev kopičenja izotopa na vratu pred morebitno aplikacijo terapevtske doze radiojoda (131-I).

Za ugotavljanje oddaljenih zasevkov diferenciranega raka ščitnice uporabljamo scintigrafijo telesa z radiojodom (131-I), scintigrafijo telesa z MIBI (99mTC-sestamibi) in scintigrafijo telesa s somatostatinskimi analogi (111-In-pentetreotid), scintigrafijo skeleta pri sumu, da gre za zasevke v kosteh, FDG-PET pa za odkrivanje slabo diferenciranih lezij, vendar ne za odkrivanje možganskih zasevkov. Pri medularnem raku ščitnice uporabljamo še scintigrafijo telesa z DMSA (99 mTc-DMSA) in MIBG (131-I-mIBG).

### Druge slikovne preiskave

Rentgenske, CT- in MR-preiskave omogočijo, da določimo stadij bolezni in temu prilagodimo način zdravljenja. Z rentgenskim slikanjem pljuč in srca v dveh projekcijah, kar je potrebno ob sumu, da gre za malignom ščitnice, ugotovimo morebitno prisotnost zasevkov v pljučih ali mediastinumu.

Z rentgensko preiskavo požiralnika ugotovimo, ali tumor vrašča proti požiralniku ali ga le odzira. Pri diagnostiki

diferenciranega raka (papilarni, folikularni in Hürthlejev karcinoma ščitnice) ne smemo uporabljati jodnih kontrastnih sredstev.

### ORL-preiskave

Paraliza glasilke na strani tumorja ščitnice patognomonično kaže v prid diagnoze karcinoma ščitnice s prizadetostjo povratnega živca.

Indirektoskopski pregled gibljivosti glasilk moramo obvezno napraviti pred vsako operacijo ščitnice, da ugotovimo ali izključimo morebitno paralizo glasilke. Pri obojestranski paralizi glasilke je potrebna traheostoma.

Če sumimo, da tumor vrašča v sapnik ali grlo, je treba pred začetkom zdravljenja napraviti direktoskopski pregled grla in sapnika, če sumimo, da vrašča v požiralnik, pa je treba proces oceniti z ezofagoskopskimi preiskavami.

### Patohistologija

Dobra histološka preiskava ščitničnih tumorjev je neprecenljiva in odločilna za dobro in ustrezno zdravljenje ter preživetje. Patomorfološke spremembe ščitnice so izjemno pestre in pravilna interpretacija histološke slike je zahtevna.

Patohistološka klasifikacija primarnih tumorjev ščitnice	
Tumorji folikularnega ali metaplastično folikularnega epitela ščitnic	
1. Papilarni karcinom	5. Anaplastični (nediferencirani) karcinom (vključno s ploščatoceličnim karcinomom in karcinosarkomom)
2. Folikularni adenom (vključno s Hürthlejevimi ali oksifilnim adenomom)	6. Karcinom kolumnarnih celic
3. Folikularni karcinom (vključno s Hürthlejevimi ali oksifilnim karcinomom)	7. Mukoepidermoidni karcinom
o minimalno invazivni	8. Sklerozirajoči mukoepidermoidni karcinom z eozinofilijo
o široko invazivni	9. Mucinozni karcinom
4. Slabo diferencirani karcinom ščitnice (»inzularni karcinom«)	

Tumorji pretežno nefolikularnega tipa	
Tumorji s C-celično diferenciacijo	Tumorji s timično ali drugo branhiogeno diferenciacijo
1. Medularni karcinom	1. Ektopični timom
Tumorji, ki kažejo folikularno in C-celično diferenciacijo	2. Vretenastocelični epiteljski tumor s timusu podobnimi elementi (SETTLE tumor)
1. Kolijski tumor: folikularni/papilarni in medularni karcinom	3. Karcinom s timusu podobnimi elementi (CASTLE tumor) ali intratiroidni timični karcinom
2. Mešani folikularni-parafolikularni karcinom (diferencirajoči karcinom, intermediarni tip)	Tumorji limfoidnih celic
Mezenhiski in drugi tumorji	1. Maligni limfomi
1. Benigni in maligni mezenhiski tumorji (solitarni fibrozni tumor, gladkomišični tumorji, tumorji ovojnice perifernih živcev, angiosarkom)	2. Plazmocitom
2. Paragangliom	Intratiroidni paratiroidni tumorji
3. Teratom	1. Paratiroidni adenom
	2. Paratiroidni karcinom

Sekundarni tumorji ščitnice največkrat izvirajo iz malignoma ledvic, raka prebavil, raka dojke, malignega melanoma in pljučnega raka.

Med primarnimi malignomi ščitnice sta najpogostejša papilarni karcinom (55–80 %, Slovenija 54 %, Register raka /Rr/, 1990–1995) in folikularni karcinom (10–20 %, Slovenija 13,7 %, Rr, 1990–95), redkejši pa so medularni (5–15 %), anaplastični (2–15%, Slovenija 12,9 %, Rr, 1990–95) in slabo diferencirani »inzularni« karcinom (0,4–10 %) ter maligni limfomi (1–5 %, Slovenija 5 %, Rr, 1990–95).

Malignome ščitnice lahko glede na biološko obnašanje razdelimo v tri skupine:

- v nizko maligno skupino uvrščamo papilarni in minimalno invazivni folikularni karcinom ter ekстранodalni maligni limfom B-celic marginalne zone tipa MALT;
- v intermediaro skupino štejemo široko invazivni folikularni karcinom, slabo diferencirani karcinom, medularni karcinom in difuzni velikocelični B-celični limfom;
- v visoko maligno skupino spadata anaplastični karcinom in angiosarkom.

### Papilarni karcinom

Papilarni karcinom je definiran kot maligni epiteljski tumor folikularnega epitelija z značilnimi papilarnimi in/ali folikularnimi strukturami ter značilnimi jedrni značilnostmi:

- videz motnega stekla (»ground glass«),
- povečana jedra, nepravilni jedrni obrisi,
- zažeta jedra (»grooves«),
- psevdoinkluzije.

Pogosta so tudi psamomska telesca. Vaskularna ali kapsularna invazija nista diagnostični merili.

Poleg klasične so opisane tudi številne druge morfološke variante papilarnega karcinoma:

Variante papilarnega raka ščitnice (PTC)	
○ folikularna varianta	○ difuzna sklerozna varianta
○ solidna varianta	○ oksifilna (onkocitna ali »Hürthle cell«) varianta
○ inkapsulirana folikularna varianta	○ makrofolikularna varianta
○ difuzna folikularna varianta	○ trabekularna varianta
○ visokocelična (»tall cell«)	○ varianta s fasciitisu podobno stromo
○ Warthinovemu tumorju podobna varianta	○ kribriformno-morularna varianta
○ papilarni karcinom z lipomatozno stromo	

V literaturi se srečujemo tudi s tremi izrazi, ki niso morfološke variante, temveč le klinične oblike papilarnega karcinoma:

- papilarni mikrokarcinom je karcinom, velik do 1 cm;
- okultni papilarni karcinom je karcinom, ki ga odkrijemo šele po odkritju metastaz;
- incidentalni (latentni) papilarni karcinom je tisti, ki ga najdemo zgolj po naključju v resektatu ščitnice ali pri obdukciji (okultni in latentni sta lahko mikrokarcinoma).

### Folikularni karcinom

V nasprotju s papilarnim karcinomom, pri katerem so za diagnozo pomembne tako arhitekturne kakor tudi

morfološke značilnosti tumorskih celic, je edina morfološka značilnost, ki jo uporabljamo v diferencialni diagnozi med folikularnim adenomom in karcinomom, prisotnost kapsularne in/ali vaskularne invazije.

- Minimalno invazivni folikularni karcinom je makroskopsko v celoti inkapsuliran tumor, v katerem histološko najdemo fokalno kapsularno in/ali vaskularno invazijo. Pri tumorjih, ki kažejo le kapsularno, ne pa vaskularno invazije, je tveganje za pojav metastaz zelo majhno (< 0,1 %).
- Široko invazivni folikularni karcinomi so tumorji z obsežno infiltracijo krvnih žil in/ali okolnega tkiva ščitnice; kapsula tumorja je pogosto nepopolna ali že v celoti uničena. Široko invazivna narava tumorja je v večini primerov vidna že makroskopsko.

### Anaplastični karcinom

Anaplastični karcinom je ponavadi že ob odkritju široko invaziven tumor z infiltracijo okolnih mehkih tkiv in sosednjih organov, histološko pa gre večinoma za izrazito pleomorfen tumor, ki lahko morfološko kaže značilnosti epiteljskega tumorja ali pa je predominantno sarkomatoidnega videza. Značilne so obsežne nekroze in velika mitotska aktivnost.

Med številne morfološke variante spadajo:

Variante anaplastičnega raka ščitnice	
○ angiomatoidna in osteoklastična varianta	○ »karcinosarkom«
○ karcinom, podoben limfoepiteliomu	○ adenoskvamozni karcinom in skvamozni karcinom
○ redkocelična varianta	

V 50–90 % najdemo z izdatnim vzorčenjem ob anaplastični komponenti tudi območja diferencirajočega ali slabo diferenciranega karcinoma ščitnice. Imunohistokemično je v anaplastičnih karcinomih citokeratin pozitiven v približno 50 % primerov, EMA v 30–50%, tiroglobulin pa je večinoma negativen.

### Slabo diferencirani (»inzularni«) karcinom

Nekateri avtorji uvrščajo sem tudi vse folikularne ali papilarni karcinome s pretežno solidnim, trabekularnim ali skiroznim načinom rasti.

Morfološko je dokaj jasno definiran le inzularni karcinom. Ta tumor kaže otočkasti vzorec rasti z velikimi solidnimi skupinami celic, med katerimi je nekaj abortivnih foliklov. Tumorske celice so razmeroma majhne in uniformnega videza s pičlo citoplazmo. Imunohistokemično barvanje za tiroglobulin je pozitivno v abortivnih mešičkih. V primerjavi z anaplastičnim karcinomom je inzularni pogosteje pozitiven na bcl-2 (84 % proti 13 %).

### Medularni karcinom

Medularni karcinom kaže C-celično diferenciacijo. Za tumorske celice je značilno, da tvorijo kalcitonin, pozitivne so za nevroendokrine markerje (kromogranin in sinaptofizin) in CEA, redko pa lahko tvorijo druge peptidne produkte (ACTH, somatostatin, serotonin, gastrin itd.).



Največkrat gre za poligonalne, plazmacitoidne ali vretenaste tumorske celice z eozinofilno drobno granularano citoplazmo, ki rastejo v večjih skupinah ali otočkih. V citoplazmi tumorskih celic lahko v približno 50 % primerov prikažemo mucin, redko so celice v obliki pečatnic. Med otočki tumorskih celic najdemo značilno vaskularizirano vezivo in v večini primerov (okrog 80 %) amiloid, lahko tudi kalcifikacije.

Histološke variante medularnega raka ščitnice	
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ glandularno/folikularna</li> <li>○ oksifilna</li> <li>○ anaplastična</li> <li>○ skvamozna</li> <li>○ papilarna in drobnocelična varianta ter svetlocelična</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ vretenastocelična</li> <li>○ pigmentirana</li> <li>○ nevroblastomuhialinizirajočemu adenomu, karcinoidu in paragangliomu podobne variante</li> </ul>

Morfološke variante so številne:

Medularni mikrokarcinom je medularni karcinom, velik manj kot 1 cm, ki ga najdemo po naključju.

### Intraoperativna histološka preiskava

V nekaterih primerih lahko na podlagi zamrznjenega ali zaledenelega reza postavimo diagnozo in dobimo odgovor, ali gre za benignen ali malignen proces.

Kategorije zaledenega reza:

1. Papilarni karcinom
2. Benigno, -koloidni nodus, makrofolikularni adenom
3. Folikularna neoplazma, odložimo definitivno diagnozo
4. Folikularni karcinom večinoma le v primeru že makroskopsko jasnega široko invazivnega karcinoma, pri minimalno invazivnih karcinomih redko že v zaledenem rezu najdemo mesto kapsularne ali vaskularne invazije
5. Drugi tumorji (medularni karcinom, limfom, anaplastični karcinom) pogosto jih lahko diagnosticiramo v zaledenem rezu

### Definitivni histološki pregled tumorja ščitnice in pripadajočih bezgavk

Dober histološki izvid je temelj za nadaljnjo klinično obravnavo bolnika in omogoča optimalno zdravljenje. Izvid naj vsebuje naslednje, jasno napisane podatke:

Definitivna histologija	
1. Organ – ščitnica	10. Stanje kirurških robov
2. Tip vzorca (vrsta kirurškega posega)	11. Prisotnost multicentričnih tumorskih žarišč
3. Histološki tip tumorja (in podtip)	12. Pomembne spremembe v tkivu ščitnice zunaj tumorja
4. Lokacija tumorja	13. Prisotnost tkiva paratiroidnih žlez (število in lokacija)
5. Največji premer tumorja	14. Število in status bezgavk
6. Prisotnost kapsule	15. Velikost največje metastaze v bezgavki in morebitno ektranodalno širjenje tumorskega infiltrata
7. Kapsularna invazija	
8. Vaskularna invazija	
9. Širjenje tumorja zunaj ščitnice	

Klinično razdelimo ščitnični rak na dve skupini:

- diferencirani rak ščitnice (DTC) obsega folikularni in papilarni rak ščitnice ter predstavlja od približno 70 do 80 % raka ščitnice,

- drugi raki ščitnice, kamor spadajo anaplastični rak, medularni rak in še drugi maligni tumorji ščitnice.

Pojem diferenciranega raka ščitnice obsega tako pestro skupino bolezni, kjer imamo na eni strani bolnike z izjemno dobro prognozo in dolgim preživetjem, drug del te iste velike skupine pa so hitro rastoči tumorji s kratkim preživetjem (npr. rak kolumnarnih celic ščitnice). Za natančnejšo opredelitev lastnosti posameznega tumorja iz skupine so bile potrebne dodatne klasifikacije.

### TNM-klasifikacija

Razporeditev na podlagi klinične in citološke preiskave tumorja – cTNM, razporeditev na temelju patologije – pTNM

Tx	primarnega tumorja ni mogoče oceniti
T0	ni znakov primarnega tumorja
T1	tumor, velik 2 cm ali manj, omejen na ščitnico
T2	tumor, velik od 2 do 4 cm, omejen na ščitnico
T3	tumor, večji od 4 cm, omejen na ščitnico ali kateri koli tumor z minimalno rastjo v okolico (sternotiroidna mišica, okolno maščevje)
T4a	tumor, ki raste prek ščitnične kapsule in vrašča v naslednje organe: podkožna mehka tkiva, sapnik, požiralnik, povratni živec
T4b	tumor, ki vrašča prevertebralno fascijo, mediastinalno žilje ali obrašča arterijo karotis
T4a*	anaplastični rak katere koli velikosti, omejen na ščitnico
T4b*	anaplastični rak, katere koli velikosti, ki prerašča ščitnično ovojnico

Multifokalnost označujemo z m.

Predhodna, stara klasifikacija: T1 tumor do 1,0 cm premera

### Področne bezgavke

Nx	bezgavke ni moč oceniti
N0	ni zasevkov v področnih bezgavkah
N1	področne bezgavke so zajete z zasevki
N1a	zasevki v ravni VI (obsapnične bezgavke)
N1b	zasevki v skupini nasprotne strani vratu, obojestransko na vratu ali v zgornjem mediastinumu

### Oddaljeni zasevki

Mx	prisotnosti oddaljenih zasevkov ni mogoče oceniti
M0	ni oddaljenih zasevkov
M1	ugotovljeni so oddaljeni zasevki

### Razporeditev v stadije

#### Papilarni in folikularni rak

Starost:	manj kot 45 let		
Stadij I	kateri koli T	kateri koli N	M0
Stadij II	kateri koli T	kateri koli N	M1

#### Papilarni, folikularni in medularni rak ščitnice

Starost	45 let in več		
Stadij I	T1	N0	M0
Stadij II	T2	N0	M0
Stadij III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1a	M0

Stadij IVa	T1, T2, T3	N1b	M0
	T4a	N0, N1a, N1b	M0
Stadij IVb	T4b	kateri koli N	M0
Stadij IVc	kateri koli T	kateri koli N	M1

#### Anaplastični rak ščitnice

Stadij IVa	T4a	kateri koli N	M0
Stadij IVb	T4b	kateri koli N	M0
Stadij IVc	kateri koli T	kateri koli N	M1

UICC, TNM Classification of Malignant Tumours, Sixth Edition 2002.

#### Prognostični dejavniki

Glavni dejavniki tveganja pri diferenciranem raku ščitnice za ponovitev bolezni in s tem povezane smrtnosti so:

- o starost bolnika ob postavitvi diagnoze,
- o velikost tumorja,
- o zunajščitnično razraščanje raka ščitnice in
- o prisotnost oddaljenih metastaz.

Izdelane so nekatere napovedne razpredelnice in izračuni, ki pomagajo oceniti stopnjo tveganja pri posameznem bolniku, vendar vključujejo različno kombinacijo dejavnikov tveganja. Poznavanje teh dejavnikov je odločilno za načrtovanje intenzivnosti zdravljenja. Napovedne dejavnike najdemo v več vrstah napovednih indeksov (AGES, AMES, MACIS; NTCTCS). Vsi štirje indeksi upoštevajo kot skupni napovedni dejavnik starost bolnika, velikost tumorja in zunajščitnično rast, AMES vsebuje še tveganje glede na spol, AGES vsebuje stopnjo malignosti, NTCTCS pa upošteva tudi multicentričnost, histološki tip tumorja in zasevke v območnih bezgavkah. Nekateri napovedni dejavniki niso enotno sprejeti. Bolnike razvrščamo glede na dejavnike tveganja v dve skupini.

Bolniki z majhnim tveganjem so:

- o mlajši od 40 let; starost je posamezen, najpomembnejši napovedni dejavnik; nekateri avtorji ocenjujejo starost pod 40 za moške in starost pod 50 let za ženske kot primerno mejo, nekateri upoštevajo srednjo vrednost – starost pod 45 let,
- o bolniki s tumorji brez širjenja prek kapsule ščitnice,
- o bolniki s tumorji brez jasne vaskularne invazije,
- o ženski spol.

Veliko tveganje imajo bolniki:

- o starejši od 45 let,
- o z obsežno vaskularno invazijo v tumorju,
- o z obsežnim ekstratiroidnim širjenjem,
- o s tumorji, večjimi od 4 cm,
- o z oddaljenimi zasevki,
- o bolniki, ki imajo kljub zdravljenju povišano vrednost tireoglobulina (Tg) v serumu,
- o bolniki s prisotnostjo p 53, tumor supresor gena v tumorju.

Zahtevnejšo diagnostiko in načrtovanje zdravljenja obravnavamo na ščitničnem konziliju Onkološkega inštituta.

#### Zdravljenje

Zdravljenje diferenciranega raka ščitnice (DTC) je predvsem kirurško, glede na stadij bolezni pa je največkrat kombinirano, ker poleg kirurškega vključuje še radiojodno zdravljenje in v nekaterih primerih zunanje obsevanje z ionizirajočimi žarki in elektroni.

Nediferencirane tumorje, zlasti tiste z obsežno ekstratiroidno rastjo, je treba sistemsko zdraviti z kemoterapijo in lokalno z obsevanjem, operacijo priključimo šele po doseženem regresu tumorja.

Kirurško zdravljenje obsega

- o totalno tiroidektomijo (TT);
- o skoraj totalno tiroidektomijo (NTT), kadar kirurg oceni, da bi bila zaradi lokalnih ramer totalna tiroidektomija tvegana za poškodbo enega ali obeh povratnih živcev ali tvegana za hudo poškodbo paratiroidnega tkiva in posledičnim pooperativnim hipoparatiroidizmom. V takem primeru je ostanek zdravega tkiva v nasprotnem režnju ščitnice, kot je tumor, navadno ob tirodnem ligamentu, in količina tkiva ne presega teže 5 gramov;
- o pri nekaterih bolnikih z majhnim tveganjem je dovoljena tudi ekstrakapsularna lobektomija z odstranitvijo istmusa ščitnice (EKL + istmus);
- o pri medularnem raku vedno delamo popolno tiroidektomijo in osrednjo disekcijo bezgavk, če je potrebno tudi z mediastinalno disekcijo. Operacijo glede na stadij kombiniramo s funkcionalno vratno disekcijo.

Operativni posegi na bezgavkah

Disekcija bezgavk osrednjega oddelka (III. in IV. stadij, osrednja disekcija – CD, raven VI)

Funkcionalna vratna disekcija bezgavk (stadij IVa, modificirana vratna disekcija – mRND, raven II–V).

Kadar preiskave pred operacijo kažejo samo sum, da gre za rak ščitnice, ima kirurg možnost, da pride do prave histološke diagnoze na podlagi zaledenelega reza, ko varno odstrani ves lobus s tumorjem in še istmus ščitnice. Če gre za minimalno invaziven rak ali papilarni mikrokarcinom, je to dovolj velik poseg. Če je stadij bolezni večji od osnovnega, je treba na podlagi definitivne histološke preiskave napraviti dovršilno tiroidektomijo (completion thyroidectomy).

#### Reoperacije

Zgodnje – po intervalu največ 10 dni po operaciji  
Odložene – po intervalu 3–6 mesecev po operaciji

#### Preiskave in zdravljenje z radiojodom

(131-I)

Radiojodno zdravljenje je eno najstarejših sistemskih terapij in eno najuspešnejših sistemskih zdravljenj.

Za ustrezno kopičenje radiojoda v metastazah je potrebna dovolj visoka raven hormona TSH (tireotropin) v serumu.

To dosežemo:

- o s hormonskim premorom (4–6 tednov bolnik s popolno tiroidektomijo ne uživa tiroksina ali drugih hormonskih preparatov ščitnice),

- o v nekaterih primerih, ko je hormonski premor za bolnika nevaren, damo pred radiojodno preiskavo rekombinatni TSH (rhTSH, le za uporabo v študiji).

### Diagnostična scintigrafija z radiojodom

Uporabljamo jo:

- o za ugotavljanje ostankov ščitničnega tkiva po operaciji in testiranje vratu s 100 mCi (3,7 MBq) 131-I, če ostanek ni prikazan, opravimo scintigrafijo telesa z 2-3 mCi (74-111 MBq) 131-I,
- o za preverjanje uspešnosti ablacije ostanka ščitnice in odkrivanje oddaljenih zasevkov s scintigrafijo telesa z 2-3 mCi (74-111 MBq) 131-I.

### Ablacija ostankov ščitnice

Pri diferenciranem raku ščitnice (DTC) opravimo radiojodno ablacijo tako, da damo bolnikom v pooperativnem obdobju radiojod 100 mCi (3,7 GBq). Če je ostanek tkiva velik, uporabimo manjšo aktivnost radiojoda, 30 do 80 mCi (1,1-3,0 GBq) ter čez tri do šest mesecev izvršimo dodatno ablacijo. Radiojod s kopičenjem v minimalnih ostankih ščitničnega tkiva povzroči odmrtnje celic, ki so v neki fazi deljenja.

Koristi za bolnika zaradi ablacije so, ker je manj možnosti, da se ponovi bolezen na vratu in pojavijo oddaljene metastaze. Izboljšata se tudi občutljivost in specifičnost diagnostičnih metod (določanje serumskega Tg in scintigrafije telesa z radiojodom), ki jih uporabljamo pri sledenju boleznim. Ablacije z radiojodom ne delamo pri papilarnem mikrokarcinomu oziroma tumorjih z zelo majhnim tveganjem, da se malignom ščitnice ponovi.

Zdravljenje razširjenega raka ščitnice

Z radiojodom zdravimo inoperabilne recidivne lezije in oddaljene metastaze, če kopičijo radiojod. Izkazalo se je, da je pri diferenciranih rakah koristno dati radiojodno zdravljenje tudi v primerih, ko kopičenja le-tega ni videti, je pa prisoten povišan Tg v serumu (več kot 10 µg/l). Za zdravljenje uporabimo 150-200 mCi (5,6-7,4 GBq) radiojoda. Kadar se izogibamo radiacijskem pnevmonitisu in fibrozi, dajemo manjšo dozo, navadno le 80 mCi.

Posterapevtski scintigram posnamemo 3. do 7. dan po aplikaciji radiojoda (131 - I), saj se na teh posnetkih kar v četrtini primerov pokažejo nove lezije, ki na diagnostičnih scintigramih niso bile vidne.

### Radioterapevtsko zdravljenje

Radikalno obsevanje:

1. DTC, medularni rak

Postoperativno

- o pri napovedno tvegani skupini obsevanje vratu in zgornjega mediastinuma  
TD 50,4 Gy (1,8 Gy na dan) (T4 N1b s preraščanjem)
- o makroskopski ostanek, obsevanje vratu in zgornjega mediastinuma s TD 45 Gy (1,8 Gy na dan) in nato še na ostanek
- o slabo diferencirani tumorji: TD 50,4 Gy

2. Anaplastični karcinom

- o obsevanje do TD 30-40 Gy v kombinaciji z doxorubicinom, nato ocena učinka obsevanja in odločitev za operacijo ali dokončanje obsevanja

3. Maligni limfomi – kemoterapija in radioterapija glede na stadij in histologijo

4. Obsevanje napredovalih tumorjev

- o predoperativno 30-40 Gy, nato presoja o možnosti kirurške odstranitve in nato dodatno obsevanje do TD 65-70 Gy (medularni rak), ob konkomitantni kemoterapiji z doxorubicinom, obsevanje do TD 57,6 Gy

5. Paliativno obsevanje

### Kemoterapija

Slabo diferenciran ščitnični rak in anaplastični rak ščitnice sta slabo občutljiva za kemoterapijo.

Slabo diferencirani raki ščitnice rastejo hitro, infiltrirajo okolne strukture, metastazirajo predvsem hematogeno in hitro lokalno recidivirajo. Zdravljenje teh tumorjev z radiojodom ni mogoče, ker malo ali sploh ne kopičijo radiojoda. Za zaustavitev rasti ščitničnega karcinoma je mogoče dajati nekaj kemoterapevtikov, ki so zlasti učinkoviti v kombinaciji z zunanjim obsevanjem (konkomitantna kemoterapija predoperativno, konkomitantna kemoterapija ob radikalnem obsevanju) ...

Nekaj najpogostejših kombinacij sistemskega zdravljenja:

1. Bleomycin 5 mg, cyclophosphamid 200 mg, 5-fluorouracil 500 mg na 2-3 tedne.
2. Doxorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> in cisplatin 90 mg/m<sup>2</sup> na 4 tedne.
3. CHOP za limfome.
4. Epirubicin, Carboplatin, ki nista učinkovitejša kot doxorubicin v monoterapiji.
5. Poleg prvih treh so uporabljali še methotrexat, mitoxantron, etoposide.
6. Vinblastin v majhnih odmerkih v dolgotrajni infuziji, sam ali v kombinacijah z doxorubicinom.
7. Številne kombinacije kemoterapevtikov so bile uporabljene v kombinaciji z različnimi obsevalnimi režimi. Najučinkovitejši se je izkazal doxorubicin, ki ga dajemo v dozi 10 mg/m<sup>2</sup> na teden v kombinaciji z obsevanjem do 200 cGy na dan, 5 dni v tednu do celotne doze 56 Gy.
8. Za anaplastični rak v zadnjem času poročajo o kombinaciji inhibitorja farnesyl protein transferaze in paclitaxela.
9. Retinoična kislina ob dolgotrajnem zdravljenju sproži ponovno kopičenje radiojoda v nekaterih slabo diferenciranih tumorjih.

### Sledenje

Ravnamo se po stopnji tveganosti.

Vsi bolniki, ki imajo opravljeno popolno ali skoraj popolno tiroidektomijo, morajo po zdravljenju jemati substitucijsko (in nekateri supresijsko) zdravljenje s tiroksinom. Priporočljiv odmerek tiroksina je od 1,5 do 2,0 mikrograma na kilogram telesne teže. Pri medularnem raku in anaplastičnem raku ščitnice supresijsko zdravljenje ni

potrebno. Pri bolnikih z velikim tveganjem naj bo TSH od 0,01 do 0,1 E /ml.

Bolnike z majhnim tveganjem za ponovitev bolezni kontroliramo klinično in laboratorijsko na 3–6 mesecev prvi dve leti, nato enkrat letno.

Bolniki, ki so imeli radiojodno ablacijo, opravijo čez 6–12 mesecev scintigrafijo vsega telesa z radiojodom in meritve Tg ob povišanem TSH.

Vrednosti Tg < 2,0 mg/l sledijo klinične kontrole.

Vrednosti Tg med 2,0 in 10 mg/l in/ali povišani vrednosti protiteles proti Tg sledijo slikovne diagnostične metode (UZ, CT, MR, rentgenske preiskave, scintigrafske preiskave).

Vrednosti Tg > 10 mg/l sledi aplikacija terapevtske doze radiojoda (150 mCi, 5,6GBq), in če je sken vsega telesa negativen, je treba iskati mesto ponovitve bolezni in izvora tireoglobulina z drugimi diagnostičnimi sredstvi. V primeru pozitivnega izvida z radiojodom (150 mCi, 5,6 GBq) sledi ali operacija ali radiojodno zdravljenje ali radioterapija, lahko v kombinaciji s kemoterapijo.

V primerih tumorjev z velikim tveganjem recidivo in razsoj so kontrole slikovnih, laboratorijskih in drugih preiskav prvi dve leti od 1 do 3 mesece, pozneje na 6 mesecev do 60 mesecev, nato sledijo enoletne kontrole.

#### Viri:

Fagin A James , Thyroid Cancer, Kluwer Academic Publishers, 1998.

Pompe F, Bergant D, Bešič N, Frković-Grazio S, Hočevar M, Pogačnik A, Tomšič R, Vidregar-Kralj B: Rak ščitnice, Doktrina diagnostike in zdravljenja rakov ščitnice, Onkološki inštitut 2004.

Rhoda H. Cobin, et al. AACE/AAES Medical/Surgical Guidelines for Clinical Practice: Management of Thyroid Carcinoma, Endocr Pract. 2001; Vol.7 No 3, 202—220.

Incidenca raka v Sloveniji, Register raka Slovenije, Onkološki inštitut 2002.

