

Posodobljena priporočila diagnostike in zdravljenja diferenciranega raka ščitnice

Updated recommendations for the diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer

Bešič Nikola¹, Grošel Alenka¹, Perhavec Andraž¹, Doma Andrej¹, Schwarzbartl-Pevce Andreja¹, Klevišar Ivančič Andreja¹, Vogrin Andrej¹, Vidergar-Kralj Barbara¹, Gazić Barbara¹, Perić Barbara¹, Krhin Blaž², Grašič Kuhar Cvetka¹, Pirnat Edvard², Žagar Ivana¹, Blazina Jerca¹, Zevnik Katarina¹, Bajuk Studen Katica¹, Zaletel Katja², Strojjan Fležar Margareta², Hočevar Marko¹, Kokalj Marko¹, Dremelj Marta¹, Glumac Nebojša¹, Blatnik Olga¹, Gaberšček Simona², Pavlovič Đokić Snežana¹, Klopčič Ulrika¹, Kloboves-Prevodnik Veronika¹, Čekić Zorica¹

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

²UKC Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

Korespondenca: prof. dr. Nikola Bešič, dr. med

E-mail: nbesic@onko-i.si

Poslano / Received: 1.2.2022

Sprejeto / Accepted: 14.2.2022

doi: 10.25670/oi2022-006on

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.
 - Po podatkih Registra raka je v Sloveniji leta 2017 živelo 2850 bolnikov, ki so bili zdravljeni zaradi raka ščitnice.
- **Incidenca (pojavnost novih primerov bolezni)**
 - Med vsemi bolniki, zdravljenimi zaradi raka, jih ima raka ščitnice le 1 %.
 - Leta 2017 je bilo po podatkih Registra raka v Sloveniji zdravljenih 211 bolnikov z rakom ščitnice.
 - Porast števila bolnikov z rakom ščitnice v zadnjem desetletju je skoraj v celoti posledica večje pogostnosti papilarnega raka ščitnice, še zlasti 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

ANAMNEZA IN KLINIČNI STATUS

Družinska anamneza

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

Dosedanje bolezni

- obsevanje vratu ali glave v otroštvu.

Simptomi

- pojav zatrdline na vratu;
- hitra rast zatrdline v ščitnici;
- hripavost;
- težave s požiranjem;
- težave z dihanjem;
- bolečine v skeletu.

Klinični status (inspekcija in palpacija)

- na okolna tkiva pritrjen nodus;
- 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 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 ultrazvočne preiskave ščitnice in izvida

- velikost ščitnice (volumen) in struktura ščitničnega parenhima (izohogen/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 (izohogen/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 UZ značilnosti, prikazane na sliki 2, objavljene 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 ASPIRACIJSKA BIOPSIJA S TANKO IGLO

UZ vodena aspiracijska biopsija s tanko iglo (ABTI) je del celostne obravnave pri zdravniku, ki se ukvarja z diagnostiko in zdravljenjem bolezni ščitnice. Če je nodusov v ščitnici več, indikacijo za preiskavo ocenjujemo za vsak nodus posebej.

Tehnika

ABTI je praviloma UZ vodena, kar omogoča prikaz konice igle in ciljni odvzem vzorca iz nodusa v ščitnici. 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. ABTI 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 aspiracijsko biopsijo s tanko iglo

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 ABTI **ni potrebna**, če navedeni kriteriji niso izpolnjeni.

Bolnike s številnimi nodusi obravnavamo enako kot bolnike s solitarnim nodusom, zato je včasih potrebna ABTI več nodusov. Na odločitev o ABTI vplivajo značilnosti, navedene v Indikacijah za ABTI.

UZ 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 ABTI je potrebna pri UZ nesumljivih ali malo sumljivih nodusih, 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) in ne gre za incidentalom. 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 operativnem posegu na ščitnici, če histološka preiskava pokaže, da je šlo za raka ščitnice.

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

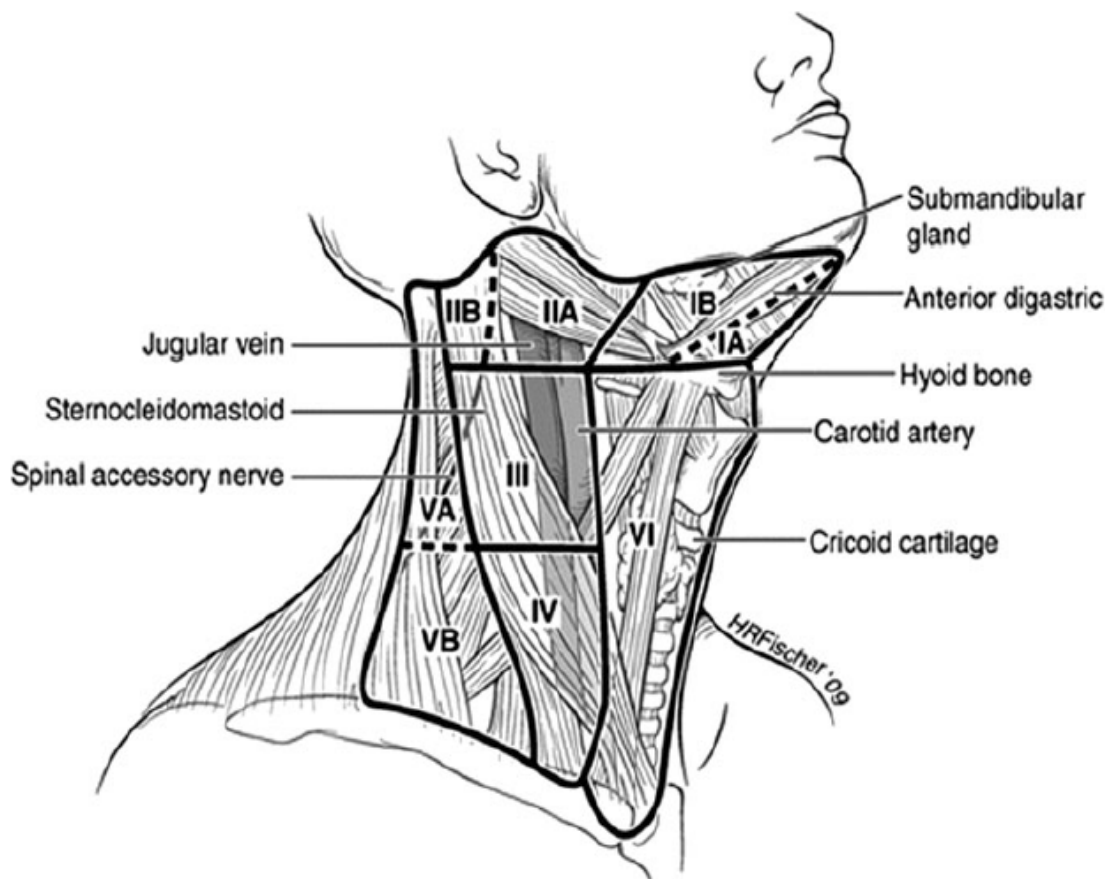
Ultrazvočni izvid vratnih bezgavk

- 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 hipoehogenost, 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 RESONANCA (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.

Slika 1: Slika vratnih kompartmentov.



KRVNE PREISKAVE PRI BOLNIKU S TUMORJEM ŠČITNICE

Bolniki s papilarnim rakom

- tirotropin (TSH)

Smernice za določitev koncentracije TSH v serumu priporočajo uporabo metode tretje (ali višje) generacije s funkcionalno občutljivostjo $\leq 0,02$ mIU/L.

Bolniki s folikularnim ali onkocitnim tumorjem

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

^aSmernice za določitev koncentracije TSH v serumu priporočajo uporabo metode tretje (ali višje) generacije s funkcionalno občutljivostjo $\leq 0,02$ mIU/L.

^bSmernice za določitev koncentracije Tg v serumu priporočajo uporabo:

- metode s funkcionalno občutljivostjo $\leq 0,2$ μ g/L;
- metode, umerjene na standard BCR[®]457;
- iste metode za sledenje bolnikov, če je mogoče v istem laboratoriju;
- določitev serumske koncentracije Tg z imunometrično metodo (in interpretacijo rezultata) vedno izvajamo v kombinaciji z določitvijo serumske koncentracije anti-Tg.

^cSmernice za določitev koncentracije anti-Tg v serumu priporočajo uporabo:

- metode, umerjene na standard 65/93 (WHO First International Reference Preparation);
- iste metode za sledenje bolnikov, če je mogoče v istem laboratoriju.

NUKLEARNOMEDICINSKE PREISKAVE

Scintigrafija ščitnice

Scintigrafijo ščitnice s tehnecejevim pertehnetatom (^{99m}Tc-pertehnetat) ali ¹²³I 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

Pri sumu na metastatsko bolezen je smiselno opraviti pozitronsko emisijsko tomografijo s CT z ¹⁸F-fluorodeoksiglukoza (¹⁸F-FDG-PET-CT).

PET-CT incidentalom

Ko je bila pri bolniku zaradi druge bolezni narejena preiskava ¹⁸F-FDG-PET-CT, ki je pokazala fokalno kopičenje v ščitnici, govorimo o naključni najdbi (incidentalomu). Približno 35 % nodusov, ki kopičijo ¹⁸F-FDG, je rakavih. Nadaljnjo diagnostiko nodusa izvaja 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 odvzamemo 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 nodusom v ščitnici lahko preusmeri na odvzem vzorca v najbližjo tirolsko 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, Tg, protiteles anti-Tg in UZ-izvid) in podatki o predhodnih rezultatih citopatološke ter histopatološke preiskave. Če želimo iz aspirirane-ga 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 presežati 15 %;
 - klinik - specialist nuklearne ali interne medicine, ustrezno usposobljen za delo s tirološkimi bolniki (tirolog), ki nima več kot 15 % neuporabnih vzorcev;
 - citopatolog: ABTI tipnih sprememb so se izučili v okviru specializacije iz patologije - število neuporabnih vzorcev ne sme presežati 15 %.

- **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 BETHESDI

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

- **NEDIAGNOSTIČNO ali NEUPORABNO (Bethesda D):**
 - vsebina ciste brez epiteljskih celic,
 - acelularen vzorec,
 - drugo (nepregledno zaradi krvi, celice ujete med krvne strdke ...).
- **BENIGNO (Bethesda II):**
 - benignen folikularni nodus (adenomatoidni nodus, koloidni nodus ...),
 - limfocitni (Hashimotov) 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 nodusa ščitnice temelji na UZ značilnostih in izvidu ABTI ter je naveden na Sliki 2.

Bethesda I (tveganje za malignom: 5 do 10 %)

- pri nediagnostični citologiji je treba ponoviti ABTI, ki naj bo UZ vodena in če je le mogoče, je treba citološki vzorec oceniti takoj;
- ko je UZ slika sumljiva, je pri ponovno nediagnostičnem 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: 10 do 30 %)

- ponovimo ABTI;
- če ni opravljena ponovna ABTI, pride v poštev sledenje ali pa diagnostični kirurški poseg glede na klinične dejavnike tveganja, UZ značilnosti nodusa in bolnikove želje.

Bethesda IV (tveganje za malignom: 25 do 40 %)

- napotitev na posvet o nadaljnjem zdravljenju h kirurgu.

Bethesda V (tveganje za malignom: 50 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:

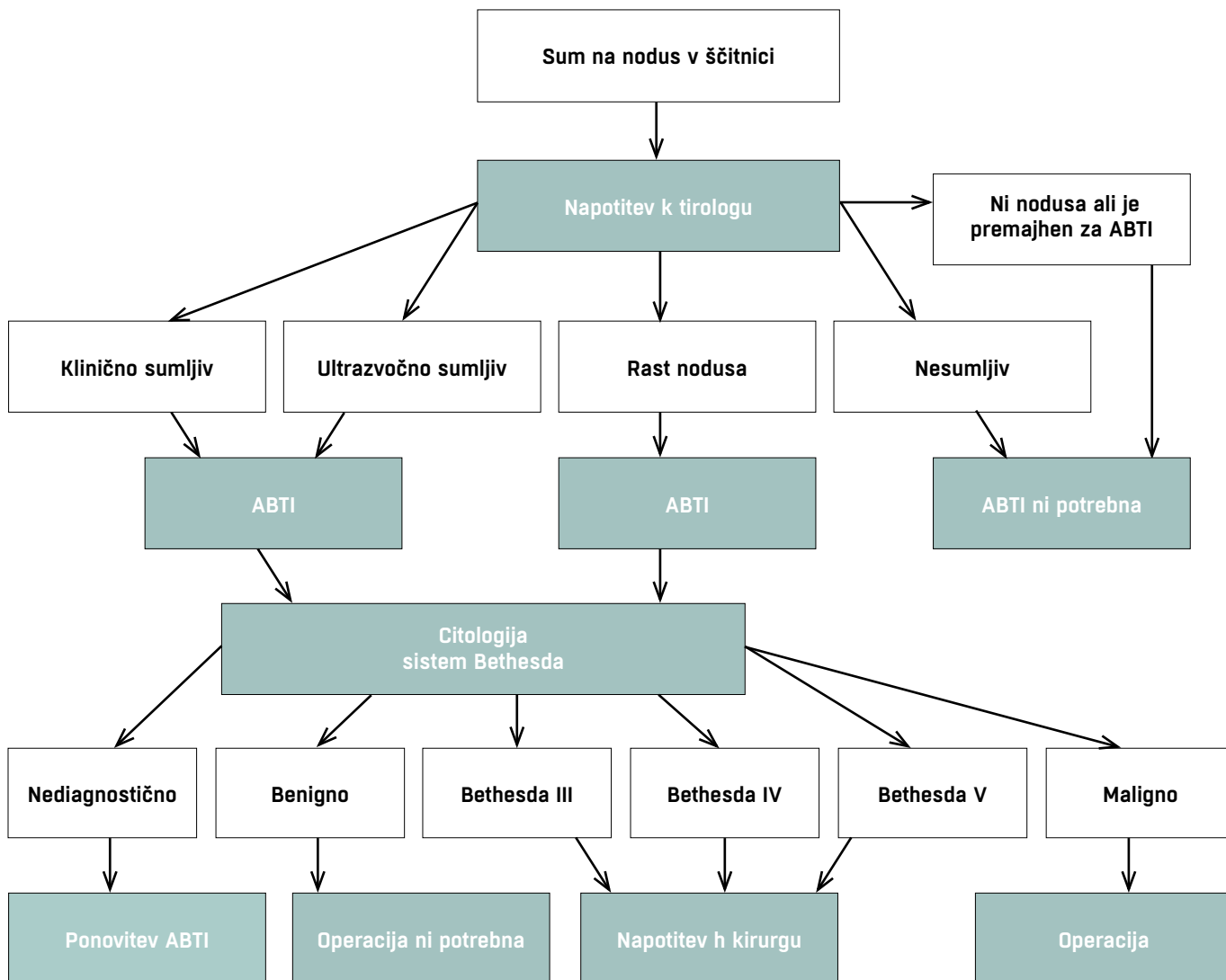
- osebni podatki bolnika (ime in priimek, datum rojstva, naslov),
- podatki o naročniku preiskave (ustanova, oddelek, napotni zdravnik, kontaktna telefonska številka),
- klinični znaki,
- izvid predhodne aspiracijske biopsije s tanko iglo,
- izvidi slikovnih preiskav,
- vrednosti ščitničnih hormonov,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

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

Slika 2: Algoritem za opredelitev nodusa v ščitnici temelji na UZ značilnostih in izvidu UZ vodene aspiracijske biopsije s tanko iglo (ABTI). Del diagnostičnega postopka pri nodusu v ščitnici je še scintigrafija ščitnice s tehnecijevim pertehnatatom, ki jo izvedemo pri nodusih, večjih od 1 cm. Pri scintigrafsko dokazanih avtonomnih nodusih ABTI ni potrebna.



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).

Vzorce vratnih bezgavk 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 vzoredne 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 reseksijski 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 ...), odvezamo 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 odvezamo 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
 - infiltrativna
 - inkapsulirana z invazijo
 - makrofolikularna
 - difuzna ali multinodularna
 - inkapsulirana različica
 - visokocelična ("tall cell") različica
 - kribriiformno-morularna različica
 - difuzna sklerozirajoča različica
 - kolumnarnocelična različica
 - "hobnail" različica (>30% celic s "hobnail" morfologijo; če jih je manj, navedemo, da so prisotne in ocenimo njihov delež)
 - različica s stromo, podobno fibromatozi ali nodularnemu fasciitisu
 - solidna/trabekularna različica
 - onkocitna različica
 - vretenastocelična različica
 - svetlocelična različica
 - Warthinovemu tumorju podobna različica
 - drugo
- **Folikularni karcinom**
 - minimalno invazivni
 - inkapsulirani angioinvazivni
 - široko invazivni
 - svetlocelična različica
 - druga različica
- **Onkocitni karcinom (karcinom Hürthlejevih celic)**
- **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**

- **Tumorji ščitnice nejasnega malignega potenciala**
- **Folikularni tumor nejasnega malignega potenciala**
- **Dobro diferenciran tumor nejasnega malignega potenciala**
- **Neinvazivna folikularna neoplazma ščitnice z jedri, podobnimi kot pri papilarnemu karcinomu (non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features, NIFTP)**

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

- 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) (velja za diferencirani, slabo diferencirani, onkocitni, medularni in anaplastični karcinom)

- 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 meri > 4 cm in je omejen na ščitnico ali je katerekoli velikosti in se makroskopsko vidno širi v sternohioidno, sternotiroidno ali omohioidno mišico („strap muscles“; pri oceni patolog upošteva rezultate radioloških preiskav in/ali operativni zapisnik).

pT3a: Tumor meri > 4 cm in je omejen na ščitnico.

pT3b: Tumor katerekoli velikosti z makroskopsko vidnim širjenjem v sternohioidno, sternotiroidno ali omohioidno mišico.

- pT4a: Tumor se širi preko kapsule ščitnice in invadira podkožna mehka tkiva, larinks, trahejo, ezofagus ali povratni živec
- pT4b: Tumor invadira prevertebralno fascijo ali mediastinalno žilje ali obdaja karotidno arterijo

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) ali v zgornjih mediastinalnih bezgavkah.
- pN1b: Zasevki v drugih unilateralnih, kontralateralnih ali bilateralnih vratnih bezgavkah (regije I–V) ali retrofaringealnih bezgavkah.

ODDALJENI ZASEVKI (pM)

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

Tumorji ščitnice nejasnega malignega potenciala

Tumorji ščitnice nejasnega malignega potenciala so inkapsulirani tumorji s folikularnim vzorcem rasti in suspektno kapsularno ali vaskularno invazijo, ne glede na prisotnost ali odsotnost nuklearnih značilnosti papilarnega karcinoma.

Za tumorje nejasnega malignega potenciala so značilne podobne genetske spremembe kot pri folikularnih neoplazmah. Pri teh tumorjih so namreč lahko prisotne mutacije v genih RAS, mutacija gena BRAF V600E je praviloma odsotna.

Klinični potek teh tumorjev je praviloma ugoden, vendar so podatki o dolgoročni prognozi bolnikov s tumorji nejasnega malignega potenciala omejeni. V do sedaj opravljenih študijah ni bilo primerov ponovitve, zasevkov v bezgavkah/oddaljenih organih ali smrti zaradi bolezni.

- **Folikularni tumor nejasnega malignega potenciala** je inkapsuliran ali dobro omejen tumor s folikularnim vzorcem rasti, brez jedrnih značilnosti papilarnega karcinoma in s suspektno vaskularno ali kapsularno invazijo. Kapsularna invazija je suspektna, kadar tumorske celice vraščajo v kapsulo, vendar je ne preraščajo ali če so prisotna ločena tumorska gnezda znotraj fibrozne kapsule ali izven nje. Takšna najdba

je posebej zaskrbljujoča, če je kapsula debela in iregularna. Kapsularno invazijo je potrebno razlikovati od reaktivnih sprememb v kapsuli, ki nastanejo po tankoigelnih biopsiji ali zaradi herniacije tkiva pri rezanju vzorca pred fiksacijo. O vaskularni invaziji govorimo, če so skupki tumorskih celic znotraj žilnega prostora (v žilah znotraj same kapsule ali izven kapsule), adherentni na žilno steno, pokriti z endotelijem, ob njih je spremljajoč fibrinski tromb. Če niso izpolnjeni naštetih kriteriji, govorimo o suspektni vaskularni invaziji.

- **Dobro diferenciran tumor nejasnega malignega potenciala** je inkapsuliran ali dobro omejen tumor s folikularnim vzorcem rasti, suspektno kapsularno ali vaskularno invazijo in popolnoma ali delno izraženimi jedrnimi značilnostmi papilarnega karcinoma.
- **Neinvazivna folikularna neoplazma ščitnice z jedri, podobnimi kot pri papilarnemu karcinomu (non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features, NIFTP)** je neinvazivna neoplazma ščitnice s folikularnim vzorcem rasti in nuklearnimi značilnostmi papilarnega karcinoma ščitnice, ki ima zelo nizek maligni potencial. Tumorji, klasificirani kot NIFTP, so bili v prejšnji WHO klasifikaciji največkrat opredeljeni kot inkapsulirana folikularna varianta papilarnega karcinoma ščitnice ali dobro diferenciran tumor nejasnega malignega potenciala.

Histološki kriteriji za NIFTP so:

1. Popolnoma inkapsuliran ali jasno razmejen nodus v tkivu ščitnice
2. Odsotnost kapsularne ali vaskularne invazije
3. Folikularni vzorec rasti
4. Vsaj delno izražene nuklearne značilnosti papilarnega karcinoma (spremembe v obliki in velikosti jeder, iregularnost jedrne membrane, spremembe v značilnostih kromatina)
5. Odsotnost nekroze
6. Nizka mitotska aktivnost (< 3 mitoze na 10 polj velike povečave)

Tumorji so ponavadi popolnoma obdani z različno debelo kapsulo, vendar so včasih le delno inkapsulirani ali le dobro razmejeni od okolnega tkiva ščitnice. Za izključitev kapsularne oziroma vaskularne invazije je potrebno mikroskopsko pregledati celoten obod tumorja. Vzorec rasti tumorja je folikularen, pogosto s folikli različnih velikosti. Prave papile s fibrovaskularno stromo in psamomske kalcifikacije so odsotne. Lahko so prisotne abortivne papile. Diagnoze NIFTP ne smemo postaviti, če ima tumor več kot 30% solidnih področij, visoko mitotsko aktivnost (≥ 3 mitoze/10 hp) ali tumorsko nekrozo.

PREGLED PRI OTORINOLARINGOLOGU

Pred vsakim operativnim posegom na ščitnici svetujemo indirektskopski pregled grla. Indirektskopski 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 indirektskopski pregled grla tudi po posegu. Ob sumu na okvaro ali ob okvari gibljivosti glasilke je priporočljiva zgodnja naporitev k otorinolaringologu.

ZAČETNO ZDRAVLJENJE BOLNIKOV Z DIFERENCIRANIM RAKOM ŠČITNICE

Cilji zdravljenja raka ščitnice

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 indirektskopsko 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 ABTI 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 Tg 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 MR preiskavo vratu, da lažje načrtujemo kirurški poseg.
- Ob sumu na invazijo tumorja v dihalni ali prebavni trakt moramo narediti direktskopijo 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 paraliza glasilke, pride v poštev tudi samo lobektomija s tumorektomijo.
- T4b tumorje in inoperabilno lokoregionalno bolezen pred kirurškim posegom lahko zmanjšamo s sistemskim zdravljenjem in/ali perkutanim obsevanjem ob senzibilizaciji z adiamicinom.
- Lobektomija z istmektomijo je optimalen kirurški poseg za bolnike z rakom velikosti ≤ 1 cm, če je tumor unifokalen, intratiroidno ležeč, brez predhodnega obsevanja vratu, brez pozitivne 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 kompartmenta je treba odstraniti hkrati s totalno tiroidektomijo.
- Pri bolnikih s papilarnim rakom in stadijem cN0 pride v poštev profilaktična odstranitev osrednjega kompartmenta, ko imajo tumor T3 ali T4.
- Odstranitev osrednjega kompartmenta je potrebna pri klinično prizadetih lateralnih vratnih bezgavkah (vsaj na strani prizadetosti lateralnih bezgavk).
- Tiroidektomija brez odstranitve osrednjega kompartmenta 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 nevrnalno 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, ali pomotoma s ščitnico nismo odstranili kakšne obščitnične 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

Aktivno sledenje je lahko primeren način obravnave bolnikov z rakom ščitnice in pomembnimi spremljajočimi boleznimi ali omejeno pričakovano življenjsko dobo.

Možen način obravnave bolnikov s papilarnim rakom ščitnice z nizkim tveganjem je tudi zgolj aktivno sledenje. Pri odločitvi o primernosti/neprimernosti 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 ovojnico ščitnice debeline vsaj 2 mm, ne ležijo dorzalno v ščitnici, 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 (tabela 1).

Neprimerni za sledenje so bolniki, ki so mlajši od 18 let, nosečnice ali ženske, ki 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 ZAČETNEGA TVEGANJA ZA PONOVIČNE BOLEZNI

TNM-klasifikacija

S TNM-klasifikacijo napovemo prognozo bolnika glede preživetja. Tumor lahko klasificiramo na osnovi ustreznega 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.

Začetno 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 adjuvan-tnem zdravljenju.

- Nizko tveganje: intratiroidni rak, ≤ 5 bezgavk z mikroza-sevki (< 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 karcinom z obsežno vaskularno invazijo: od 30 do 55 %;
- pT4 z obsežno ekstratiroidno ekstenzijo: od 30 do 40 %;
- pN1 z ekstrapodalno ekstenzijo in > 3 metastatske bezgavke: okrog 40 %;
- papilarni karcinom, večji od 1 cm, z mutacijo TERT in mutacijo BRAF: > 40 %;
- pN1 in katerokoli število metastatskih bezgavk, če ena presega 3 cm: okrog 30 %;
- papilarni karcinom, ekstratiroidni z mutacijo BRAF: od 10 do 40 %;
- papilarni karcinom z vaskularno invazijo: od 10 do 30 %;
- klinični N1-stadij: okrog 20 %;
- pN1 z več kot 5 zasevki v bezgavkah: okrog 20 %;
- intratiroidni papilarni karcinom, 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 karcinom 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 karcinom: od 2 do 3 %;
- intratiroidni papilarni karcinom, < 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 karcinoma: od 1 do 2 %;
- unifokalni papilarni mikrokarcinom: od 1 do 2 %.

Tabela 1: Dejavniki, ki vplivajo na odločitev o primernosti bolnika za aktivno sledenje.

Skupina	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
Neprimeren	Manj od 18 let	> 1 cm	Zmerno ali slabo diferenciran	Raste izven ščitnice, pravi ali topi kot proti sapniku.

Dejavniki tveganja za ponovitev bolezni ATA (American Thyroid Association)

<p>Nizko tveganje (pod 5%)</p>	<p>Papilarni karcinom, ki izpolnjuje vse 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, hobnail različica, skvamozna diferenciacija, difuzna sklerozantna različica, solidna / trabekularna različica); pri zdravljenih z radiojodom na poterapevtskem skenu telesa ni bilo kopičenja zunaj ležišča ščitnice; brez vaskularne invazije; klinično N0 ali N1 z ≤ 5 patološko verificiranimi mikrozasavki ($< 0,2$ cm v največjem premeru). <p>Intratiroidna inkapsulirana folikularna različica papilarnega karcinoma 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 (6-20%)</p>	<p>Vsaj eden od sledečih kriterijev:</p> <ul style="list-style-type: none"> Mikroskopska invazija tumorja v mehka tkiva ob ščitnici. Kopičenje radiojoda na vratu zunaj ležišča ščitnice, vidno na poterapevtskem skenu telesa. Agresivna histologija (visokocelična različica, kolumnarnocelična različica, hobnail različica, skvamozna diferenciacija, difuzna sklerozantna različica, solidna / trabekularna različica). Papilarni karcinom z vaskularno invazijo. Klinično N1 ali N1 z > 5 patološko verificiranimi zasevki, če so vsi premera < 3 cm Intratiroidni papilarni karcinom ščitnice premera 1 do 4 cm in z mutacijo V600E BRAF. Multifokalni papilarni mikrokarcinom z ekstratiroidno ekstenzijo in mutacijo V600E BRAF. Minimalno invazivni folikularni karcinom z vaskularno invazijo.
<p>Visoko tveganje (nad 20%)</p>	<p>Vsaj eden od sledečih kriterijev:</p> <ul style="list-style-type: none"> Makroskopska masivna invazija tumorja v peritumorska mehka tkiva. En ali več zasevkov v bezgavkah večjih od 3 cm Ekstranodalno preraščanje. Folikularni karcinom, ki je široko invazivni ali z obsežno vaskularno invazijo (nad 4 fokusi). Nepopolna odstranitev tumorja. Oddaljeni zasevki. Pooperativni serumski Tg 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).

Ultrazvok (UZ) vratnih bezgavk

Če pri bolniku s papilarnim karcinomom ščitnice pred operacijo ni bila narejena preiskava vratnih bezgavk z UZ, 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.

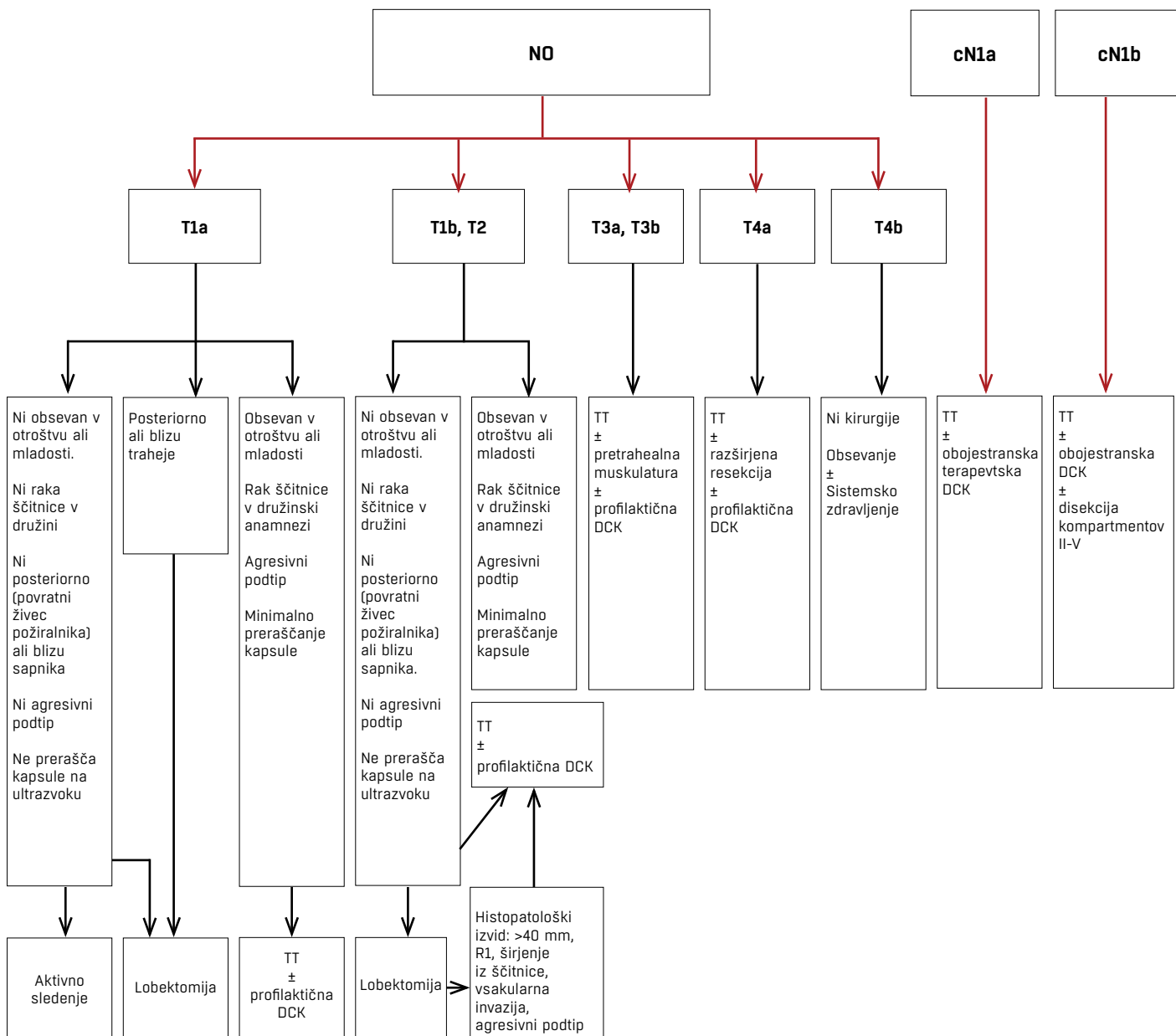
Nuklearnomedicinske preiskave

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

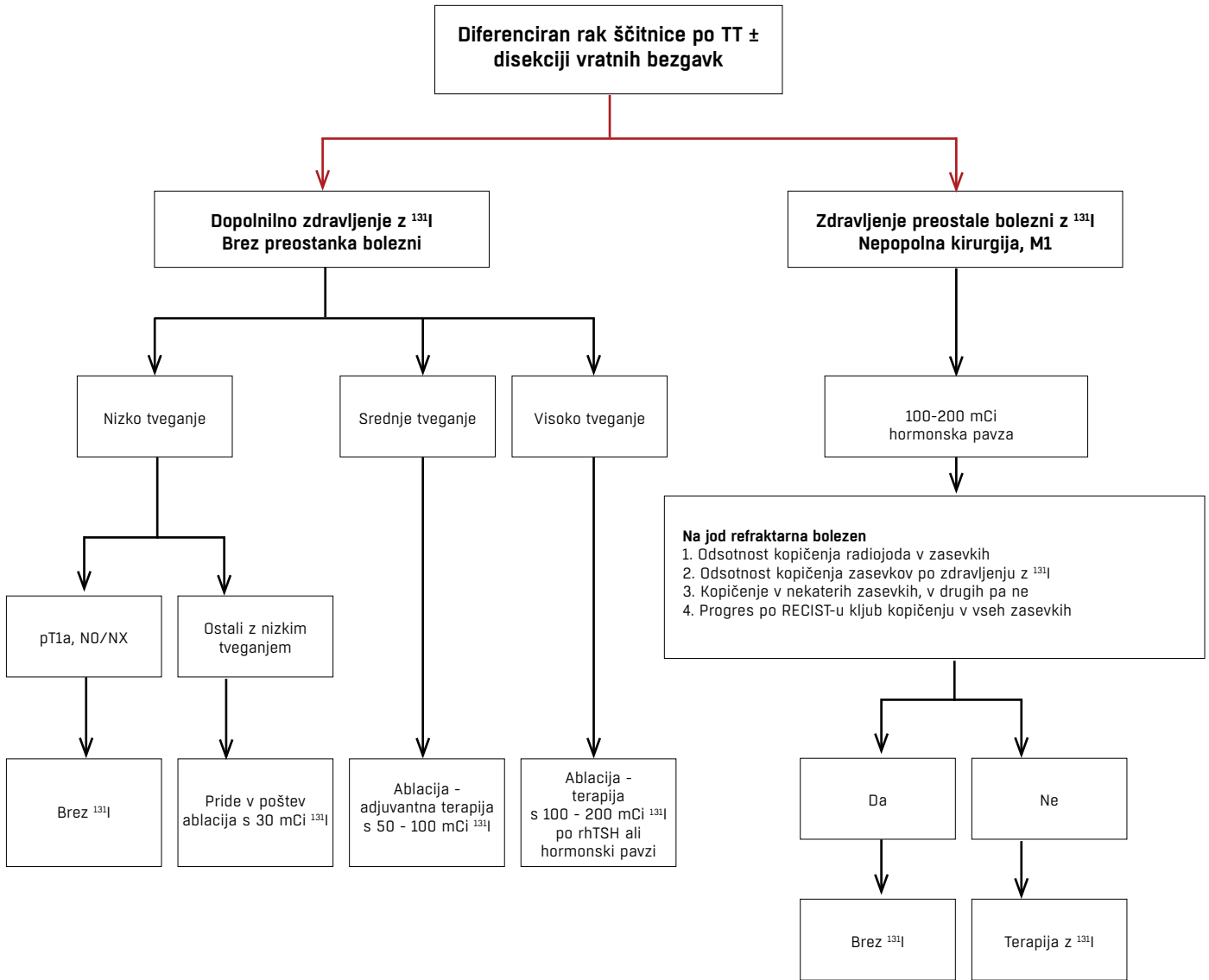
POOPERATIVNO ZDRAVLJENJE

- 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 rakavih celic, serumska koncentracija TSH, slabša funkcionalna občutljivost metode za določitev serumske koncentracije Tg, čas po totalni tiroidektomiji in zdravljenju z radiojodom.

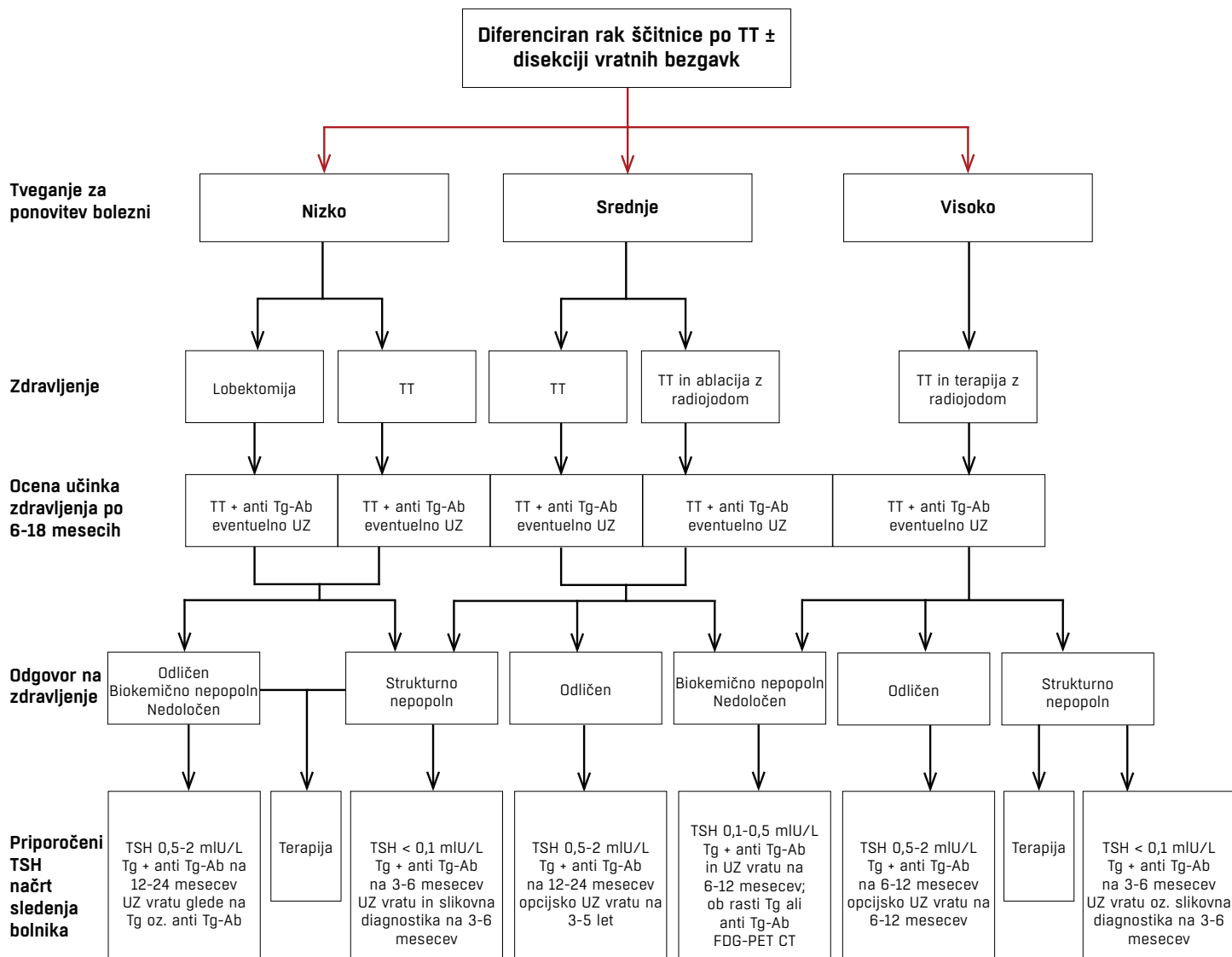
Slika 3: Priporočila za kirurško zdravljenje diferenciranega raka ščitnice (TT= totalna tiroidektomija, DCK= disekcija centralnega kompartmenta).



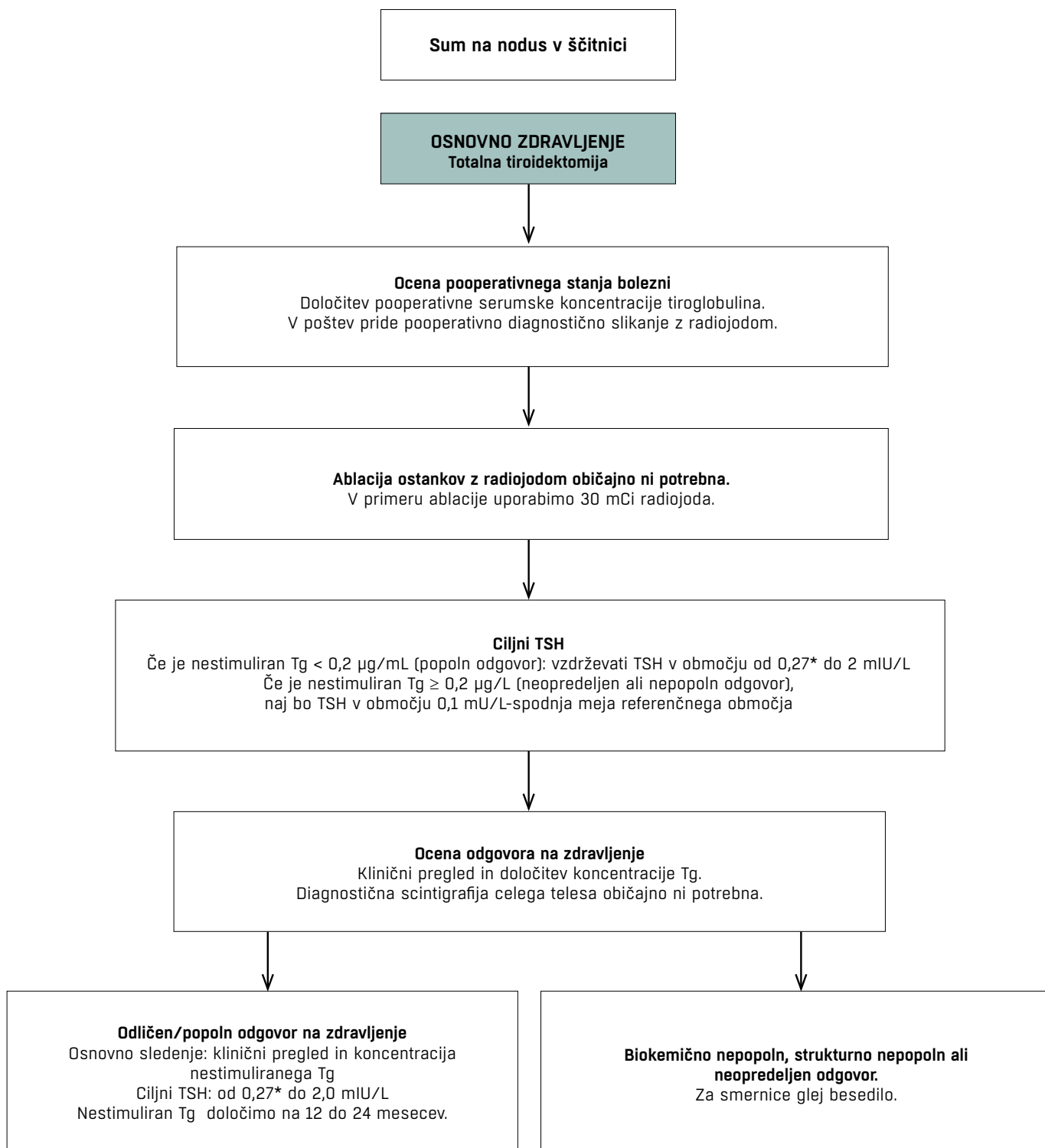
Slika 4: Priporočila za zdravljenje z radiojodom (TT= totalna tiroidektomija).



Slika 5: Priporočila za kooperativno obravnavo bolnikov.



Slika 6: Priporočila glede postopka zdravljenja bolnika z nizkim tveganjem za ponovitev bolezni po totalni tiroidektomiji (* Spodnja meja referenčnega območja).



ZDRAVLJENJE Z RADIOJODOM (¹³¹I)

Radiojod uporabljamo po totalni tiroidektomiji zaradi:

- odstranitve ostanka normalnega ščitničnega tkiva (ablacija ostanka ščitnice),
- uničenja morebitnih malignih celic v telesu in s tem zmanjšanja možnosti ponovitve bolezni (ablacija - adjuvantna terapija z radiojodom),
- zdravljenja perzistentne bolezni (ablacija - terapija z radiojodom).

Ablacije z radiojodom rutinsko ne svetujemo

Ablacije z radiojodom rutinsko ne svetujemo bolnikom po lobektomiji ščitnice oziroma tistim po totalni tiroidektomiji, ki imajo zelo nizko tveganje za ponovitev bolezni (diferenciran rak ščitnice pT1a N0/NX, NIFTP).

Absolutne kontraindikacije

- nosečnost;
- dojenje.

Relativne kontraindikacije

- trombocitopenija, levkopenija, anemija;
- okužba;
- psihična nestabilnost in
- možganski zasevki.

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 na prognozo).

Priprava na zdravljenje z radiojodom

- vsaj dvomesečni interval od prenehanja dojenja;
- vsaj 6-tedenski interval od preiskave CT z jodnim kontrastnim sredstvom;
- 2-tedenska dieta, revna z naravnim jodom;
- serumska koncentracija TSH > 30 mIU/L (z rh TSH ali hormonsko pavzo);
- aplikacija radiojoda peroralno na tešče ali vsaj 4 ure po lahkem obroku.

ABLACIJA OSTANKA ŠČITNICE Z RADIOJODOM 30 MCI**Indikacije**

Ablacija ostanka ščitnice z radiojodom 30 mCi pride v poštev pri bolnikih z nizkim tveganjem za ponovitev bolezni.

ABLACIJA ŠČITNICE – ADJUVANTNA TERAPIJA Z RADIOJODOM 50 – 100 MCI**Indikacije**

Pri bolnikih s srednjim tveganjem za ponovitev bolezni.

ABLACIJA ŠČITNICE – TERAPIJA Z RADIOJODOM 100 – 200 MCI**Indikacije**

Pri bolnikih z visokim tveganjem za ponovitev bolezni.

Izvedba ablacije z radiojodom

- serumsko koncentracijo TSH, Tg in protiteles anti-Tg izmerimo pred in 6 – 8 tednov po ablaciji;
- bolnika pripravimo na ablacijo ostanka ščitnice in terapijo z radiojodom bodisi z rh TSH:
 - rh TSH i. m. dva zaporedna dneva;
 - 3 ure po drugi injekciji aplikacija testne doze radiojoda 300 μ Ci (11 MBq);
 - 3. dan scintigram vratu;
 - v primeru ugotovljenega ostanka ščitnice tretji dan ablacija ostanka ščitnice/terapija z radiojodom na oddelku za BRT;
- ali hormonsko pavzo, ki pride v poštev predvsem pri ablaciji - terapiji z radiojodom:
 - 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);
 - testiranje vratu z radiojodom – bolnik popije 300 μ Ci (11 MBq) radiojoda in naslednji dan scintigram ostanka ščitnice;
 - v primeru ugotovljenega kopičenja radiojoda na vratu čez 4 do 6 dni ablacija/terapija z radiojodom na BRT-oddelku;
- dva dni po aplikaciji ablativne/terapevtske doze radiojoda scintigram celega telesa (po potrebi še SPECT/CT območja kopičenja);
- če na scintigramu vratu s testno dozo radiojoda ostanka ščitnice ni videti, še isti dan nadaljujemo s scintigramom telesa s testno dozo radiojoda – 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 v telesu zdravljenje z radiojodom čez približno 2 meseca.

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 μ Sv/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-T4).

L-tiroksin uvedemo v polnem odmerku ali titriramo z majhno spremembo odmerka (star bolnik, kardiopat ...), do želene serumske koncentracije TSH. Odmerek prilagajamo (sprememba telesne teže, starost, nosečnost) tako, da določimo serumsko koncentracijo TSH (skupaj s serumsko koncentracijo ščitničnih hormonov) na 6 do 8 tednov po vsaki spremembi odmerka.

Nosečnost in zdravljenje s ščitničnimi hormoni

- Jemanje L-tiroksina med nosečnostjo je popolnoma varno.
- Nosečnica naj o zanositvi takoj obvesti ustreznega usposobljenega zdravnika.
- Nosečnica, ki jemlje L-tiroksin, mora biti pod nadzorom ustreznega usposobljenega zdravnika že od začetka nosečnosti ali pozitivnega testa za nosečnost, saj je pogosto potrebno povečati odmerek L-tiroksina.
- Nosečnica mora imeti optimalno okolje za otroka, zato pri bolnicah, ki jemljejo L-tiroksin, že v začetku nosečnosti določimo serumsko koncentracijo TSH in prostih ščitničnih hormonov.
- Pri nosečnici, ki jemlje L-tiroksin, je odmerek pogosto treba spremeniti že v 4. do 6. tednu nosečnosti.
- Do 21. tedna nosečnosti serumsko koncentracijo 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 pri nosečnicah, katerih ciljna koncentracija TSH je znotraj normalnega območja, naslednje priporočilo: prvo tromesečje (0,1–2,5 mIU/L), drugo tromesečje (0,2–3,0 mIU/L) in tretje tromesečje (0,3–3,0 mIU/L).

Zavora TSH s ščitničnimi hormoni

Na priporočeno stopnjo zavore TSH z L-tiroksinom vplivajo: tveganje za ponovitev bolezni, trajanje zdravljenja (začetno, po dveh oziroma po več kot petih letih), učinkovitost zdravljenja, starost in spremljajoče bolezni (Slika 7).

TSH stimulira rast folikularnega in papilarnega karcinoma ščitnice ter njenih onkocitnih različic. TSH znižamo preko povratne zanke z jemanjem tablet L-tiroksina, ki se v telesu spremeni v trijodtironin (T3), ki je aktivna oblika hormona.

Cilj zavornega zdravljenja z L-tiroksinom je doseči:

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

* Spodnja meja referenčnega območja.

Iatrogena hipertiroza (serumska koncentracija TSH pod spodnjo mejo referenčnega območja) lahko poveča tveganje za pojav atrijske fibrilacije, za poslabšanje ishemične bolezni srca in/ali za osteoporozo, kar je še posebej pogosto pri starejših osebah ter ženskah po menopavzi.

Nadomestno zdravljenje s ščitničnimi hormoni

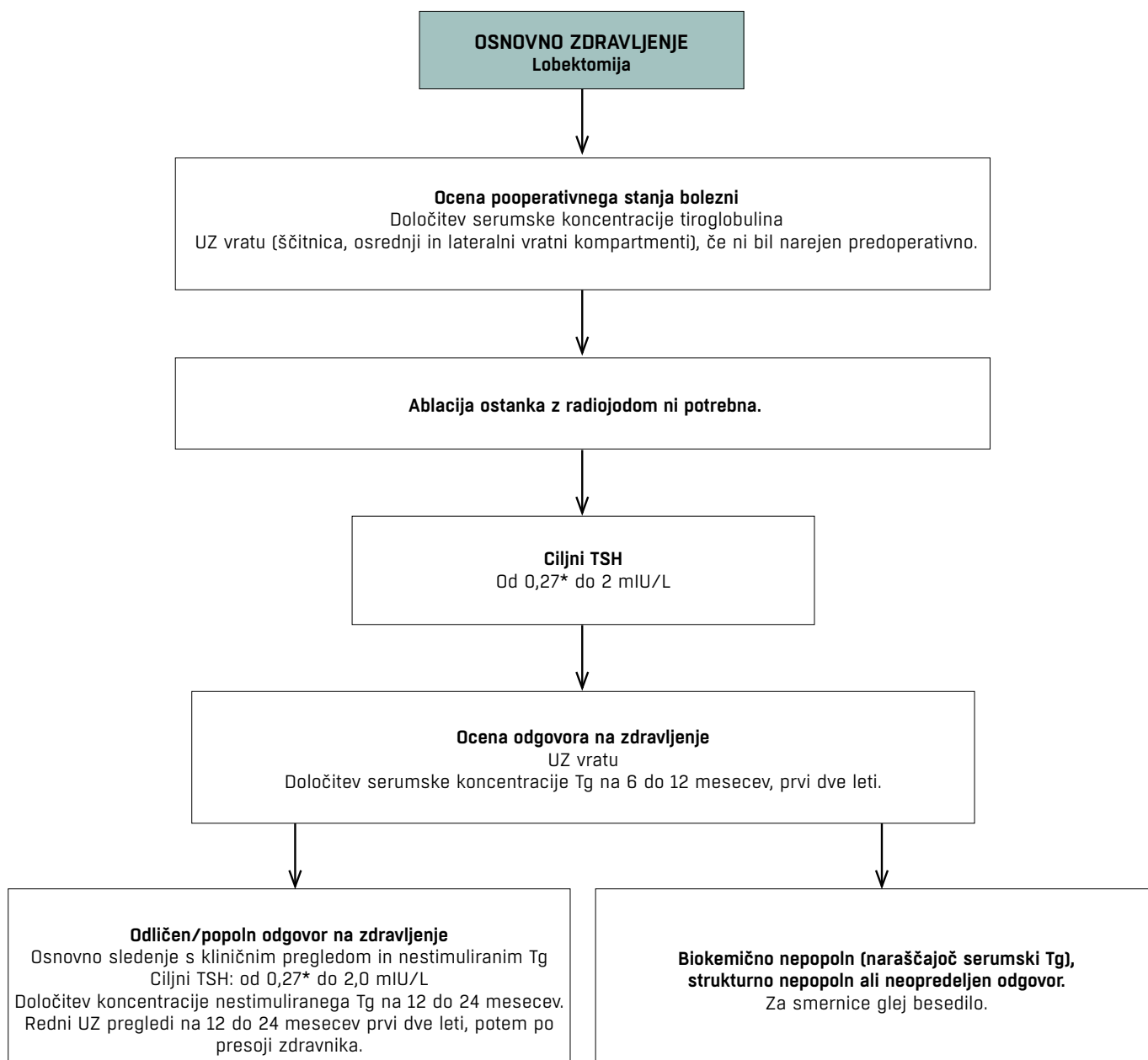
Bolniki z nizkim tveganjem za ponovitev bolezni in tisti s serumsko koncentracijo Tg < 0,2 µg/L naj imajo serumsko koncentracijo TSH v spodnji polovici referenčnega območja (0,27 do 2,0 mIU/L). To velja tudi za bolnike, ki so imeli lobektomijo ali niso imeli ablacije ostanka ščitnice z radiojodom in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

Priporočila glede jemanja L-tiroksina

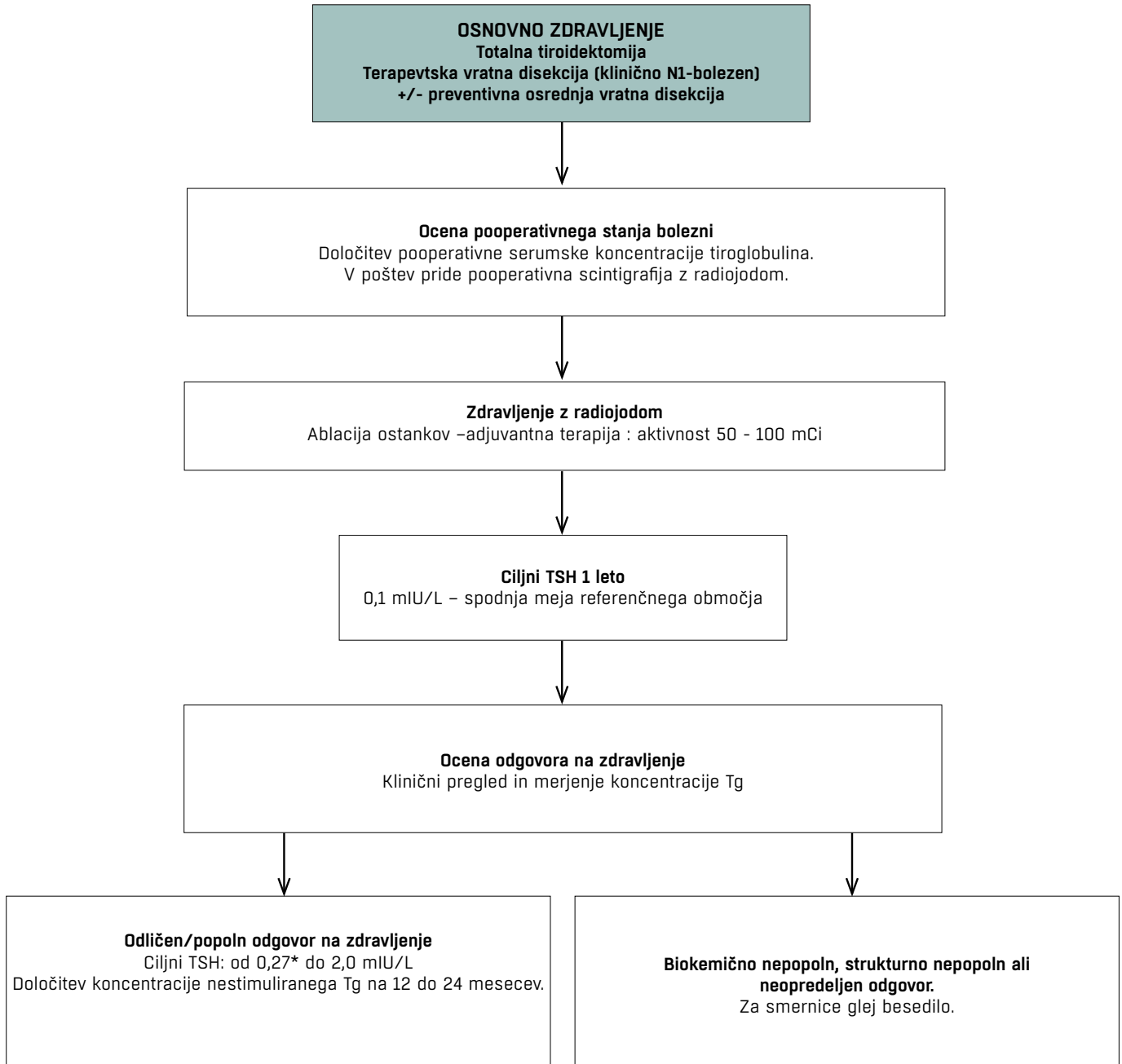
- stalno moramo jemati enak preparat;
- izogibamo se menjavi preparatov z L-tiroksinom, saj to lahko povzroči spremembo koncentracije TSH;
- ob spremembi blagovne znamke L-tiroksina ali generičnega L-tiroksina moramo ponovno določiti koncentracijo serumskega TSH po vzpostavitvi ravnotežja;
- L-tiroksin 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 (zaviralci protonске črpalke, 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 bolezni prebavil spremeni, ponovno določimo serumsko koncentracijo TSH in prostega T3;

- nekatera zdravila neposredno ali posredno vplivajo na izmerjeno serumsko koncentracijo TSH in prostih ščitničnih hormonov (estrogeni, androgeni, zaviralci tirozin kinaze, dopamin, fenobarbital, fenitoin, karbamazepin, rifampin, sertralin, litij, propiltiouracil, metimazol, furosemid, propranolol, oktreotid, glukokortikoidi ...);
- serumsko koncentracijo TSH in ščitničnih hormonov določimo pred začetkom, 6 tednov po začetku jemanja in 6 tednov po prenehanju jemanja teh zdravil.

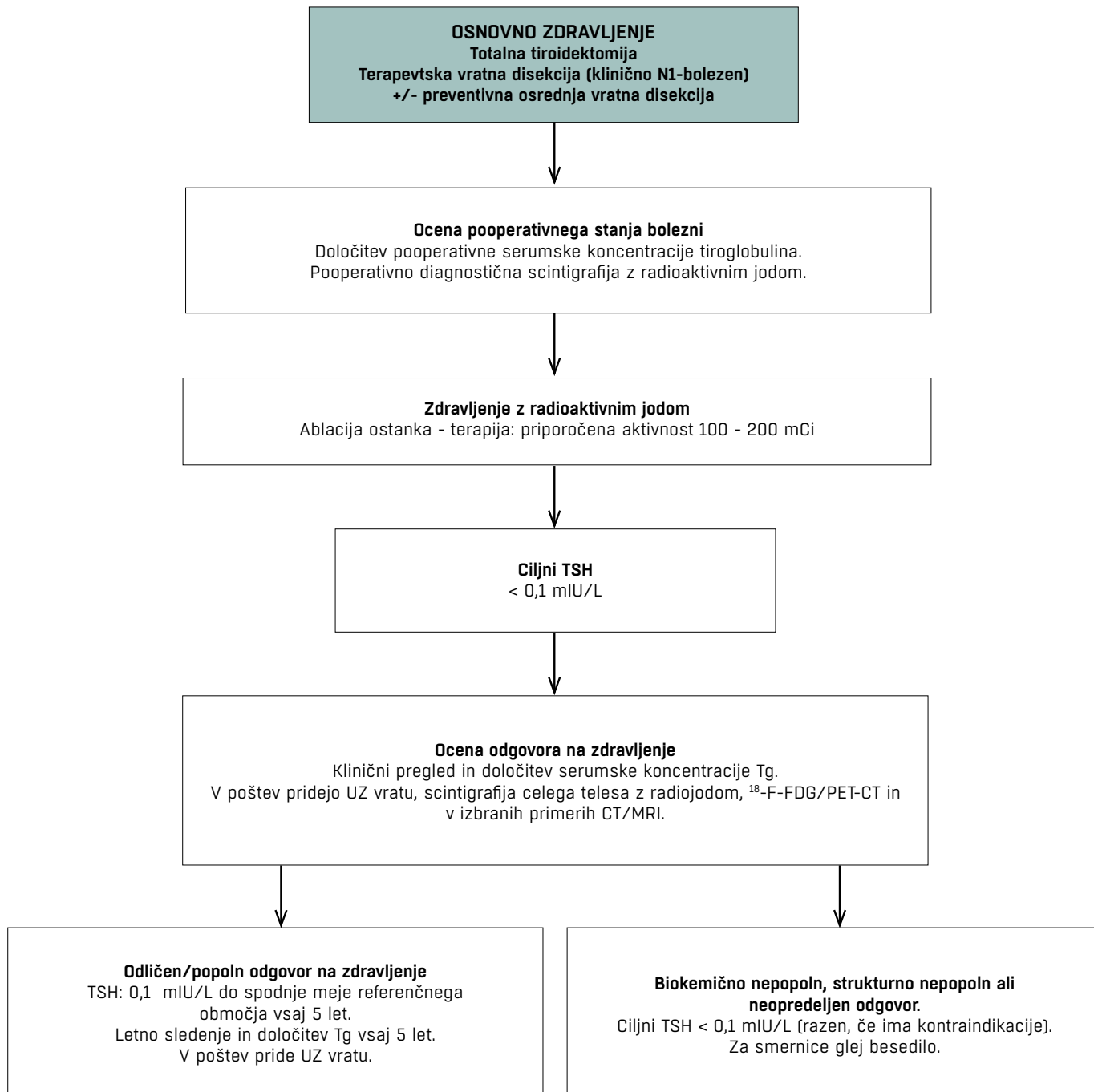
Slika 7: Priporočila glede postopka zdravljenja bolnika z nizkim tveganjem za ponovitev bolezni po lobektomiji (* Spodnja meja referenčnega območja).



Slika 8: Priporočila glede postopka zdravljenja bolnika s srednjim tveganjem za ponovitev bolezni po totalni tiroidektomiji (* Spodnja meja referenčnega območja).



Slika 9: Priporočila glede postopka zdravljenja bolnika z velikim tveganjem za ponovitev bolezni po totalni tiroidektomiji in brez ostanka tumorja na vratu.



PERKUTANO OBSEVANJE

LOKOREGIONALNA BOLEZEN

Indikacije za pooperativno obsevanje

- T4-tumor z mikroskopskim ali makroskopskim ostankom bolezn (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 bolezn v bezgavkah na vratu, ko bi ponovna operacija po presoji kirurga predstavljala veliko tveganje za bolnika;
- histološko manj ugodni podtipi karcinoma (visokocelična različica, kolumnarnocelična 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, sega 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 bolezn – R1-resekcija: 63 - 66 Gy;
- mesta makroskopskega ostanka bolezn – 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 bolezn;
- doksorubicin v odmerku 20 mg/teden, če ni kontraindikacij.

SLEDENJE BOLNIKOV

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

Glede ponovitve bolezn nam je v oporo določitev serumske koncentracije 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 višja od 1 µg/L, naredimo UZ vratnih bezgavk in če serumska koncentracija Tg narašča, izvedemo sken z radijodom ob rhTSH ter po potrebi tudi preiskavo PET-CT.

Učinek zdravljenja je odličen, če po totalni ali skoraj totalni tiroidektomiji in ablaciji ostanka ščitnice z radiojodom ni kliničnih znakov tumorja, če na poterapevtskem skenu ni kopičenja radiojoda zunaj ležišča ščitnice, UZ preiskava vratu ne pokaže 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 PONOVIKVE BOLEZNI MED SLEDENJEM

Začetno oceno stopnje ponovitve bolezn oziroma preživetja med sledenjem spreminjamo, saj nanjo vplivajo klinični potek bolezn 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 bolezn;
- **biokemično nepopolen:** zvišana serumska koncentracija Tg ali naraščajoča serumska koncentracija protiteles anti-Tg ob odsotnosti bolezn, ki bi jo lahko strukturno dokazali;
- **strukturno nepopolen:** persistentna ali na novo dokazana lokoregionalna bolezen ali oddaljeni zasevki;
- **nedoločen:** 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 bolezn.

Klinični pomen učinkovitosti zdravljenja

Kategorija	Opredelitev	Klinični uspeh	Vpliv na 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 nepopolen 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 protitelesa takoj dodatne preiskave in potencialno dodatno zdravljenje.
Strukturno nepopolen 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 µg/L ^{a*} ; stimuliran 1 < Tg < 10 µg/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 serumsko koncentracijo.

NAVODILA 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.
- Pri bolnikih, pri katerih smo s histološko preiskavo ugotovili incidentni mikrokarcinom ščitnice, ni potrebna dodatna diagnostika ali specifično onkološko zdravljenje. Družinski zdravnik na 12 mesecev določi serumsko koncentracijo TSH, ki mora biti znotraj referenčnega območja.

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 µg/L ob hormonskem zdravljenju in za 2 do 10 µg/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 s 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 µg/L ob zavornem zdravljenju s ščitničnimi hormoni, oziroma < 1 µg/L po stimulaciji s TSH ali ob nadomestnem zdravljenju s ščitničnimi hormoni, lahko

sledimo zgolj klinično in z določitvijo serumske 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 ABTI; izjema je bezgavka, ki raste ali je ob vitalnih strukturah.
- UZ vodena ABTI in 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

Rutinski diagnostični sken telesa z radiojodom pri bolnikih z odličnim odgovorom na zdravljenje (serumska koncentracija Tg $< 0,2 \mu\text{g/L}$), ob odsotnosti protiteles anti-Tg v serumu in ob negativnem UZ vratnih bezgavk ni potreben.

Diagnostični sken z radiojodom naredimo:

- pri bolnikih s kopičenjem radiojoda zunaj ležišča ščitnice na poterapevskem skenu;
- pri bolnikih z velikim kopičenjem radiojoda v ležišču ščitnice na posterapevskem skenu ($> 2\%$ aplicirane doze), ki moti prikaz manj aktivnih mest kopičenja radiojoda;
- v primeru perzistentne bolezni:
 - biokemično nepopolni odgovor - serumska koncentracija Tg $\geq 1 \mu\text{g/L}$ ob zavrtem TSH oziroma serumska koncentracija Tg $\geq 10 \mu\text{g/L}$ ob stimuliranem TSH z naraščanjem serumskih koncentracij Tg ali antiTg;
 - morfološko nepopolni odgovor.

Naredimo ga z ^{123}I ali nizko aktivnostjo ^{131}I ob rhTSH ali v hormonski pavzi in po potrebi SPECT/CT interesnega območja, ki bolje prikaže mesto kopičenja kot planarna scintigrafija in lahko loči med tumorji ter nespecifičnim kopičenjem.

PET-CT z 18F-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 karcinoma 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 nepopolni odgovor z rastjo serumskih koncentracij Tg ali protiteles anti-Tg ali morfološko nepopolni odgovor).

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

Slikanje s CT in MR

Slikanje vratu in zgornjega prsnega koša s CT ali MRI z intravenskim 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 ($\geq 10 \mu\text{g/L}$) ali z 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 ($\geq 10 \mu\text{g/L}$), 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 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, ki 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, ki imajo manjši premer (< 8 do 10 mm), lahko sledimo brez citološke punkcije, razen če bezgavka raste ali leži 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.)

PONOVA OCENA MOŽNOSTI PONOVIŠE BOLEZNI PO ENEM ALI PETIH LETIH SLEDENJA

Kategorija	Vpliv na 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 mIU/L Veliko tveganje za ponovitev bolezni: do 5 let zavora TSH od 0,1 do 0,27* mIU/L in potem sledenje glede ponovitve bolezni. * Spodnja meja referenčnega območja.
Biokemično nepopolen 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* mIU/L: upoštevamo tveganje za ponovitev, koncentracijo in trend glede koncentracije Tg in tveganja zdravljenja glede zavore TSH. * Spodnja meja referenčnega območja.
Strukturno nepopolen 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 mIU/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 mIU/L, če je UZ vratu normalen, Tg < 1 µg/L, oziroma protitelesa anti-Tg stabilna ali padajo. * Spodnja meja referenčnega območja.

ZDRAVLJENJE BOLNIKOV S PONOVIŠIJO BOLEZNI ALI Z ODDALJENIMI ZASEVKI

Prognoza bolnika z zasevki je odvisna od številnih dejavnikov (histološki tip raka, razporeditev (možgani, kosti, pljuča ...) in število zasevkov, bremena tumorja, starosti ob pojavu zasevkov, kopičenja radiojoda in ¹⁸F-FDG 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 ima izkušnje pri zdravljenju takšnih bolnikov.

Zdravljenje bolezni, refraktarne na radiojod, je odvisno od tega, ali je bolezen simptomatska ali asimptomatska. Bolnike s počasi napredujočim asimptomatskim metastatskim diferenciranim rakom ščitnice zdravimo najprej kirurško (lokoregionalna odstranitev tumorja in odstranitev ščitnice), radiojodom in/ali perkutanim obsevanjem in zavoro TSH s ščitničnimi hormoni.

Bolnike s oligometastasko boleznijo, ki je simptomatska ali progresivna, v izbranih primerih zdravimo lokoregionalno (paliativna operacija, radioterapija...).

V primeru hitre rasti tumorja ali obsežne, na radiojod refraktarne bolezni, uporabimo sistemsko zdravljenje z zaviralci tirozin kinaze.

Za vse bolnike s prisotno boleznijo velja, da mora biti TSH v supresivnem območju (<0,1 mIU/L).

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

Absolutne kontraindikacije

- nosečnost,
- dojenje,
- zasevki, refraktarni na radiojodno terapijo:
 - ne kopičijo radiojoda (primarno ali izgubijo sposobnost kopičenja),
 - nekateri zasevki kopičijo radiojod, drugi ne,
 - morfološki progres zasevkov 6 - 12 mesecev po radiojodni terapiji.

Indikacije

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

Za bolnike z lezijami, ki perzistirajo po prejetem kumulativnem odmerku 600 mCi ¹³¹I, se o nadaljnem zdravljenju z radiojodom odločamo na podlagi tumorskega bremena, jakosti privzema radiojoda in odgovora na predhodno terapijo z radiojodom.

Izvedba

- hormonska pavza (približno 4 tedne) oz. ob rh TSH, če je hormonska pavza kontraindicirana ali je prisoten hipopituitarizem;
- terapija s 100 do 150 mCi (3,7 GBq do 5,6 GBq) ¹³¹I v primeru mehko tkivnih metastaz in 200 mCi (7,4 GBq) ¹³¹I 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 S TARČNIMI ZDRAVILI

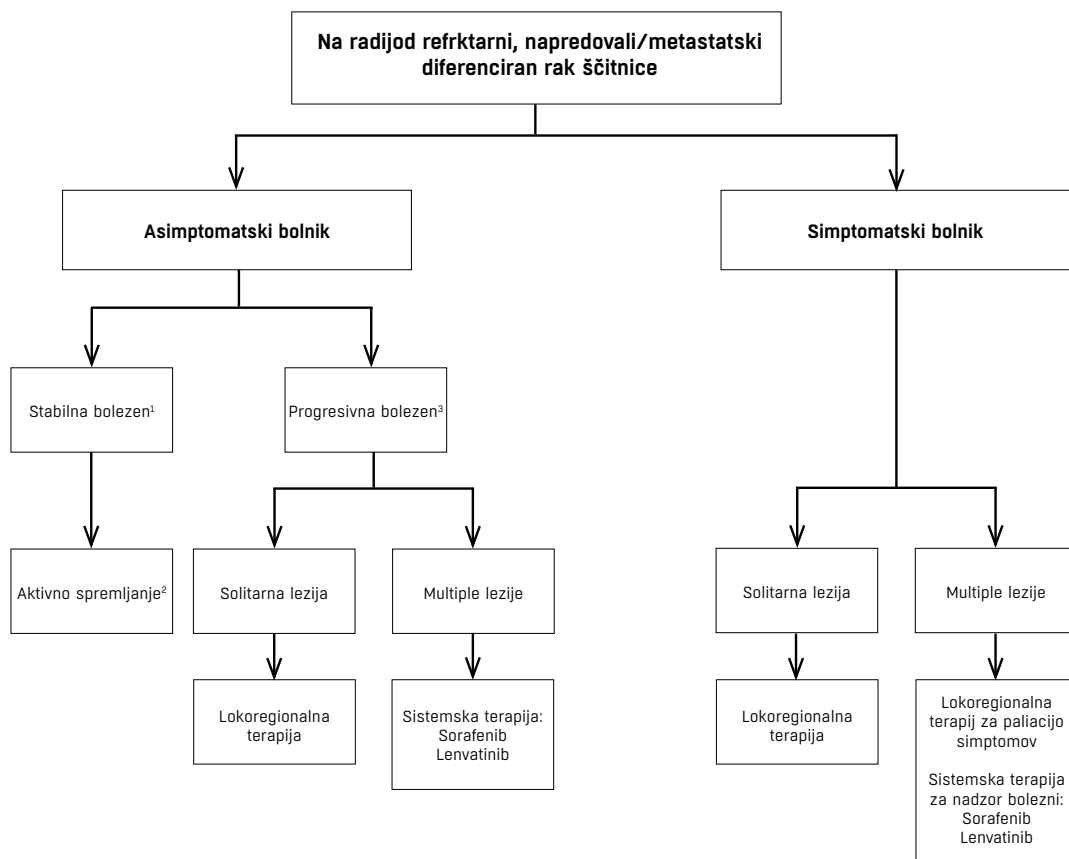
- Asimptomatski bolnik s počasnim progresom: aktivno spremljanje (Slika 10).
- Sistemsko zdravljenje je indicirano pri hitro progresivni bolezni (npr. podvojitveni čas zasevkov manj kot eno leto) in/ali simptomih razsejane bolezni ali ogrožajoči bolezni, ki je ne moremo obvladati z lokalnimi pristopi (kirurgijo, radioterapijo ...).
- Najboljše podporno zdravljenje (zdravljenje bolečine, dispneje ...) je indicirano, ko sistemsko zdravljenje ni več učinkovito in pri bolnikih, ki so v zelo slabi splošni kondiciji in terminalni fazi bolezni.

Splošna priporočila:

- TSH naj bo v supresivnem območju (<0,1 mIU/L) za vse bolnike s prisotno boleznijo. Potrebno je spremljati morebitno zvišanje nivoja TSH in ustrezno ukrepati.

- Sorafenib ali lenvatinib (slednji še ni na voljo v Sloveniji) sta zdravi prvi izbire za sistemsko terapijo pri diferenciranem raku ščitnice refraktarnem na radiojod. Zdravi se do progressa bolezni, nesprejemljive toksičnosti ali prošnje bolnika za prenehanje zdravljenja.
- Pri zdravljenju je pomembno preventivno ukrepanje proti predvidenim neželenim učinkom tovrstne terapije.
- Pri lokaliziranem progresu ob zdravljenju s tarčnim zdravilom se lahko izvrši lokoregionalno zdravljenje (zunanja radioterapija, embolizacija, perkutana terapija) brez prekinitve sistemskega zdravljenja.
- Na podlagi raziskav faze II, so učinkoviti za zdravljenje raka ščitnice, refraktarnega na radiojod, tudi drugi multikinazni inhibitorji. V primeru drugega reda zdravljenja ali kontraindikacij za prvi red s sorafenibom, se uporabljajo sunitinib ali drugi multikinazni inhibitorji (aksitib, kabozantinib).
- Pri zelo hitro napredujočih in slabo diferenciranih rakih, ki ne odgovorijo na tirozin kinazne inhibitorje, zdravimo bolnika s kemoterapijo z doksorubicinom.
- Pri skeletnih zasekih: podporna terapija z intravenskimi bifosfonati i.v. na 4 tedne ali 3 mesece ali subkutanim denosumabom sc. na 4 tedne, vsaj 2 leti.
- Larotrektninib je bil pred kratkim odobren za vse rake, ne glede na organ izvora, ki izražajo fuzijski protein TRK gena (v Sloveniji še ni na voljo).
- Radiološka evalaucija na 3-12 tednov za evalaucijo razširjenosti bolezni in odločitve o zdravljenju (upošteva se kriterije RECIST v. 1.1).

Slika 10: Zdravljenje bolezni, refraktarne na radiojod, je odvisno od tega, ali je bolezni simptomatska ali asimptomatska (1: pri velikem bremenu bolezni presoditi, ali je že potrebna lokoregionalna ali sistemska terapija; 2: slikovne preiskave po 3 mesecih; če je stabilna bolezni, ponoviti slikovne preiskave čez 6 mesecev; periodično spremljanje Tg in anti-Tg; eventualno PET-CT (trend zviševanja Tg in anti-Tg ter kopičenje na PET-CT lahko nakazujejo progres bolezni); 3: progres bolezni se ocenjuje po kriterijih RECIST v. 1.1).



Slika 11: Priporočila glede stopnje zavore TSH, odgovora na zdravljenje in spremljajočih bolezni (* Spodnja meja referenčnega območja)

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

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

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

LOKALNO IN REGIONALNO ZDRAVLJENJE

Solitarni zasevek ali nekaj zasevkov lahko zdravimo s kirurško ekscizijo, z radiofrekvenčno ali krioblacijo, etanolno ablacijo, kemoembolizacijo ali perkutanim 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.

Lokoregionalno zdravljenje se lahko izvrši brez prekinitve sistemskega zdravljenja.

Možganski zasevki

Slikovne preiskave moramo narediti pri bolnikih z zasevki, ki imajo nevrološke simptome. Izolirane možganske zasevke zdravimo kirurško in/ali s perkutanim obsevanjem (tudi stereotaktična radiokirurgija). Multiple možganske zasevke zdravimo s perkutanim obsevanjem in/ali sistemske terapije.

Kostni zasevki

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

V pošteved pridejo tudi vertebroplastika (injiciranje cementa), kirurška ekscizija, termoablacija (radiofrekvenčna ali krioblacija), injekcija cementa in/ali perkutano obsevanje.

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

S perkutanim obsevanjem zdravimo tiste bolnike, ki jih ne moremo operirati in imajo simptomatske lezije, ki niso primerne za operativno zdravljenje. Paliativno radioterapijo naredimo z namenom zmanjšanja bolečin in nevroloških simptomov. 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. Priporočljivo je zdravljenje z bifosfonati i.v. (na 4 tedne ali 3 mesece) ali denosumabom sc. (na 4 tedne), vsaj 2 leti.

Bolnike z zlomi ali grozečimi zlomi zdravimo kirurško, s termoablacijo, vertebroplastiko (injiciranjem cementa) in/ali s perkutanim obsevanjem.

Pljučni zasevki in zasevki v mediastinumu

Pljučni zasevki so ponavadi številni, pogosto so prisotni tudi zasevki 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. Metastazektomija pride v poštev v primeru oligometastatske bolezni pri bolniku v odličnem stanju zmogljivosti ali kadar zasevki zaradi velikosti ali lokacije povzročajo simptome.

Druge možnosti zdravljenja so: perkutano obsevanje, radiofrekvenčna ablacija, laserska terapija, stentiranje ali sistemska terapija. Radiofrekvenčna ablacija je indicirana, če gre za solitarno lezijo velikosti do 3 cm in bolnik ni v primerni kondiciji za metastazektomijo.

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, če so veliki in če rastejo ali povzročajo simptome (driska, bolečine). Solitarne zasevke zdravimo kirurško, z radiofrekvenčno ablacijo

ali perkutanim obsevanjem. Žal so zasevki pogosto številni in v več segmentih, zato kirurški poseg, perkutana ablacija z etanolom ali radiofrekvenčna ablacija pridejo v poštev redkeje kot kemoembolizacija ali sistemsko 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 TVIJO DIFERENCIRANEGA RAKA

Verjetnost ponovitve bolezni pri bolnikih z diferenciranim rakom ščitnice je odvisna od tega, v katero prognozično 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, 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 prilagojena posameznemu bolniku. V pomoč pri odločitvi so dejavniki, povezani z

bolnikom in njegovo boleznijo, kar je povzeto v tabeli 2.

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 bolezen, refraktarno na radiojod, 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.

TNM-KLASIFIKACIJA RAKA ŠČITNICE (8. IZDAJA)*

T-stadij bolezni

TX - primarnega tumorja ni možno oceniti

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

T3a - tumor > 4 cm in je omejen na ščitnico

T3b - tumor katerekoli velikosti z makroskopsko vidnim širjenjem v sternotiroidno mišico, sternohoidno mišico ali omohoidno mišico

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

NX - zasevkov ni mogoče oceniti

N0 - ni zasevkov v bezgavkah;

N1a - zasevki v regiji VI (pretrahealne, paratrahealne, prelarinžalne/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, ki so ob diagnozi stari manj kot 55 let**

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

Bolniki, ki so ob diagnozi stari 55 let ali več

I	T1a	N0/NX	M0
	T1b	N0/NX	M0
	T2	N0/NX	M0
II	T1a/b	N1a/b	M0
	T2	N1a/b	M0
	T3a/b	katerikoli N	M0
III	T4a	katerikoli N	M0
IVa	T4b	katerikoli N	M0
IVb	katerikoli T	katerikoli N	M1

* AJCC Cancer Staging Manual, 7th ed., Springer-Verlag, New York, 2010.

Tabela 2: Na odločitev o zdravljenju vplivajo naslednji dejavniki:

Glavni dejavniki	Aktivno spremljanje	Kirurško zdravljenje
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.
Tiroglobulin (koncentracija)	Stabilna	Narašča
Spremljajoče bolezni	Da	Ne
Resne spremljajoče bolezni	Ne	Sposoben prestati operacijo
Bližina/invazija sosednjih vitalnih struktur	Ne	Da
Dobra dolgoročna prognoza	Ne	Da
Bolnik želi operacijo	Ne	Da
Onkolog svetuje operacijo	Ne	Da
Bolezen lahko identificiramo med operacijo	Ne	Da
Biološki dejavniki		
Kopičenje ¹³¹ I	Da (ali terapija z ¹³¹ I)	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 operaciji	Ne	Da
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.

LITERATURA

1. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016; 26(1):1-133.
2. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer., Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19(11):1167-214.
3. 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.
4. Carty SE, Doherty GM, Inabnet WB 3rd, Pasiaka JL, Randolph GW, Shaha AR, et al. 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.
5. Tufano RP, Clayman G, Heller KS, Inabnet WB, Kebebew E, Shaha A, et al. 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.
6. Pompe F, Bergant D, Bešić N, Frković-Grazio S, Hočevar M, Pogačnik A, et al. Povzetek smernic diagnostike in zdravljenja raka ščitnice. *Onkologija* 2004;8(2):65-72.
7. Golouh R, Bračko M, Frković-Grazio S et al. Standardizirani izvidi s področja kirurške patologije tumorjev. Ljubljana: Onkološki inštitut, 1994.
8. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J, uredniki: World Health Organization classification of tumours of endocrine organs. IARC: Lyon 2017.
9. Nikiforov YE, Biddinger PW, Thompson LDR, uredniki: Diagnostic pathology and molecular genetics of the thyroid. Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
10. Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G, Baloch ZW, Basolo F, Thompson LD, et al. Nomenclature revision for encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a paradigm shift to reduce overtreatment of indolent tumors. *JAMA Oncol* 2016;2(8):1023-9.
11. Nath MC, Erickson LA. Aggressive Variants of Papillary Thyroid Carcinoma: Hobnail, Tall Cell, Columnar, and Solid. *Adv Anat Pathol* 2018;25(3):172-179.
12. Amin MB, Edge SB, Greene F, Byrd DR, uredniki: American Joint Committee on Cancer Cancer staging manual, 8th ed. Springer, 2017.
13. CAP Cancer Reporting Protocols (College of American Pathologists). Pridobljeno s spletne strani <https://www.cap.org/protocols-and-guidelines/cancer-reporting-tools/cancer-protocol-templates>.
14. Cancer datasets and tissue pathways (The Royal College of Pathologists). Pridobljeno s spletne strani <https://www.rcpath.org/profession/guidelines/cancer-datasets-and-tissue-pathways.html>.
15. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Am J Clin Pathol* 2009;132:658-65.
16. Ali SZ., Cibas E. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. Definitions, Criteria and Explanatory Notes. 1st ed.. New York: Springer; 2010.
17. Kini SR. Thyroid Cytopathology an Atlas and Text. 1st ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams and Wilkins; 2008.
18. Desser TS, Kamaya A. Ultrasound of thyroid nodules. *Neuroimaging Clin N Am* 2008; 18: 463-78.
19. Gabersček S, Zaletel K. Pristop k naključni najdbi v ščitnici. V: Fras Z. Poredoš P, uredniki. Tavčarjevi dnevi. Zbornik prispevkov. V Ljubljani: Medicinska fakulteta, Katedra za interno medicino; 2015, str. 153-6.
20. Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick DS, Harrell RM, Hegedüs L, 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.
21. 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.
22. Verburg FA, Aktolun C, Chiti A, Frangos S, Giovanella L, Hoffmann M, et al. Why the European Association of Nuclear Medicine has declined to endorse the 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016; 43: 1001-5.
23. Zaletel K, Gaberscek S, Pirnat E. Ten-year follow-up of thyroid epidemiology in Slovenia after increase in salt iodization. *Croat Med J* 2011; 52: 615–21.
24. Besic N, Dremelj M, Pilko G. Locoregional disease control after external beam radiotherapy in 91 patients with differentiated thyroid carcinoma and pT4 tumor stage - a single institution experience. *Radiol Oncol*. 2018 Sep 22;52(4):453-460.
25. Vogrin A, Besic H, Besic N, Music MM. Recurrence rate in regional lymph nodes in 737 patients with follicular or Hürthle cell neoplasms. *Radiol Oncol*. 2016 Jul 19;50(3):269-73.
26. Besic N, Schwarzbartl-Pevec A, Videgar-Kralj B, Crnic T, Gazic B, Marolt Music M. Treatment and outcome of 32 patients with distant metastases of Hürthle cell thyroid carcinoma: a single-institution experience. *BMC Cancer*. 2016 Feb 26;16:162.
27. Besic N, Dremelj M, Schwarzbartl-Pevec A, Gazic B. Neoadjuvant chemotherapy in 13 patients with locally advanced poorly differentiated thyroid carcinoma based on Turin proposal - a single institution experience. *Radiol Oncol*. 2015 Aug 21;49(3):271-8.
28. Petric R, Gazic B, Besic N. Prognostic factors for disease-specific survival in 108 patients with Hürthle cell thyroid carcinoma: a single-institution experience. *BMC Cancer*. 2014 Oct 23;14:777.

29. Petric R, Besic H, Besic N. Preoperative serum thyroglobulin concentration as a predictive factor of malignancy in small follicular and Hürthle cell neoplasms of the thyroid gland. *World J Surg Oncol*. 2014 Sep 12;12:282.
30. Krhin B, Besic N. Effectiveness of L-thyroxine treatment on TSH suppression during pregnancy in patients with a history of thyroid carcinoma after total thyroidectomy and radioiodine ablation. *Radiol Oncol*. 2012 Jun;46(2):160-5.
31. Besic N, Auersperg M, Dremelj M, Vidergar-Kralj B, Gazic B. Neoadjuvant chemotherapy in 16 patients with locally advanced papillary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2013 Feb;23(2):178-84.
32. Besic N, Auersperg M, Gazic B, Dremelj M, Zagar I. Neoadjuvant chemotherapy in 29 patients with locally advanced follicular or Hürthle cell thyroid carcinoma: a phase 2 study. *Thyroid*. 2012 Feb;22(2):131-7.
33. Petric R, Perhavec A, Gazic B, Besic N. Preoperative serum thyroglobulin concentration is an independent predictive factor of malignancy in follicular neoplasms of the thyroid gland. *J Surg Oncol*. 2012 Mar 15;105(4):351-6.
34. Besic N, Zgajnar J, Hocevar M, Petric R. Extent of thyroidectomy and lymphadenectomy in 254 patients with papillary thyroid microcarcinoma: a single-institution experience. *Ann Surg Oncol*. 2009 Apr;16(4):920-8.
35. Besic N, Pilko G, Petric R, Hocevar M, Zgajnar J. Papillary thyroid microcarcinoma: prognostic factors and treatment. *J Surg Oncol*. 2008 Mar 1;97(3):221-5.
36. Besic N, Vidergar-Kralj B, Frkovic-Grazio S, Movrin-Stanovnik T, Auersperg M. The role of radioactive iodine in the treatment of Hürthle cell carcinoma of the thyroid. *Thyroid*. 2003 Jun;13(6):577-84.
37. Zagar I, Schwarzbartl-Pevac AA, Vidergar-Kralj B, Horvat R, Besic N. Recombinant human thyrotropin-aided radioiodine therapy in patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma. *J Thyroid Res*. 2012;2012:670180.
38. Filetti S, Durante C, Hartl D, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019 Dec 1;30(12):1856-1883.
39. Momesso DP, Vaisman F, Yang SP, Bulzico DA, Corbo R, Vaisman M, et al. Dynamic Risk Stratification in Patients with Differentiated Thyroid Cancer Treated Without Radioactive Iodine. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Jul;101(7):2692-700.
40. Pérez-Soto RH, Velázquez-Fernández D, Arellano-Gutiérrez G, Chapa-Ibargüengoitia M, Trolle-Silva AM, Iñiguez-Ariza N, et al. Preoperative and Postoperative Risk Stratification of Thyroid Papillary Microcarcinoma: A Comparative Study Between Kuma Criteria and 2015 American Thyroid Association Guidelines Risk Stratification. *Thyroid*. 2020 Jun;30(6):857-862.
41. Hodak SP, Duh QY. Commentary on the American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for the Definitive Surgical Management of Thyroid Disease in Adults. *Thyroid*. 2020 Jul;30(7):939-941.
42. Verburg FA, Aktolun C, Chiti A, Frangos S, Giovanella L, Hoffmann M, et al. Why the European Association of Nuclear Medicine has declined to endorse the 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016 Jun;43(6):1001-5.
43. Tuttle RM, Ahuja S, Avram AM, Bernet VJ, Bourguet P, Daniels GH, et al. Controversies, Consensus, and Collaboration in the Use of I131 Therapy in Differentiated Thyroid Cancer: A Joint Statement from the American Thyroid Association, the European Association of Nuclear Medicine, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the European Thyroid Association. *Thyroid*. 2019 Apr;29(4):461-470.
44. Dehbi HM, Mallick U, Wadsley J, Newbold K, Harmer C, Hackshaw A. Recurrence after low-dose radioiodine ablation and recombinant human thyroid-stimulating hormone for differentiated thyroid cancer (HiLo): long-term results of an open-label, non-inferiority randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 Jan;7(1):44-51.
45. Patel KN, Yip L, Lubitz CC, Grubbs EG, Miller BS, Shen W, et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for the Definitive Surgical Management of Thyroid Disease in Adults. *Ann Surg*. 2020 Mar;271(3):e21-e93
46. Yeh MW, Bauer AJ, Bernet VA, Ferris RL, Loevner LA, Mandel SJ, et al. American Thyroid Association statement on preoperative imaging for thyroid cancer surgery. *Thyroid*. 2015 Jan;25(1):3-14.
47. NCCN Clinical practice guidelines in oncology: Thyroid carcinoma: Version 2.2020 – July 15, 2020. Pridobljeno s spletne strani <https://www.nccn.org/guidelines/>
48. Bešić N., urednik Smernice diagnostike in zdravljenja diferenciranega raka ščitnice. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2017. Pridobljeno s spletne strani <https://www.onko-i.si/priporocila/arhiv-smernic>.
49. Bešić N, Hocevar M, Bergant D, Vidergar-Kralj, Blatnik O, Kloboves-Prevodnik V, et al. Povzetek smernic diagnostike in zdravljenja diferenciranega raka ščitnice. *Onkologija*. 2017;21(1):36-51.

© Avtor(ji). To delo je objavljeno pod licenco Creative Commons Priznanje avtorstva 4.0.

© The author(s). This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0. International License (CC-BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>