

DIJAGNOSTIČKE I TERAPIJSKE SMJERNICE KOD DIFERENCIRANOG KARCINOMA ŠTITNJAČE

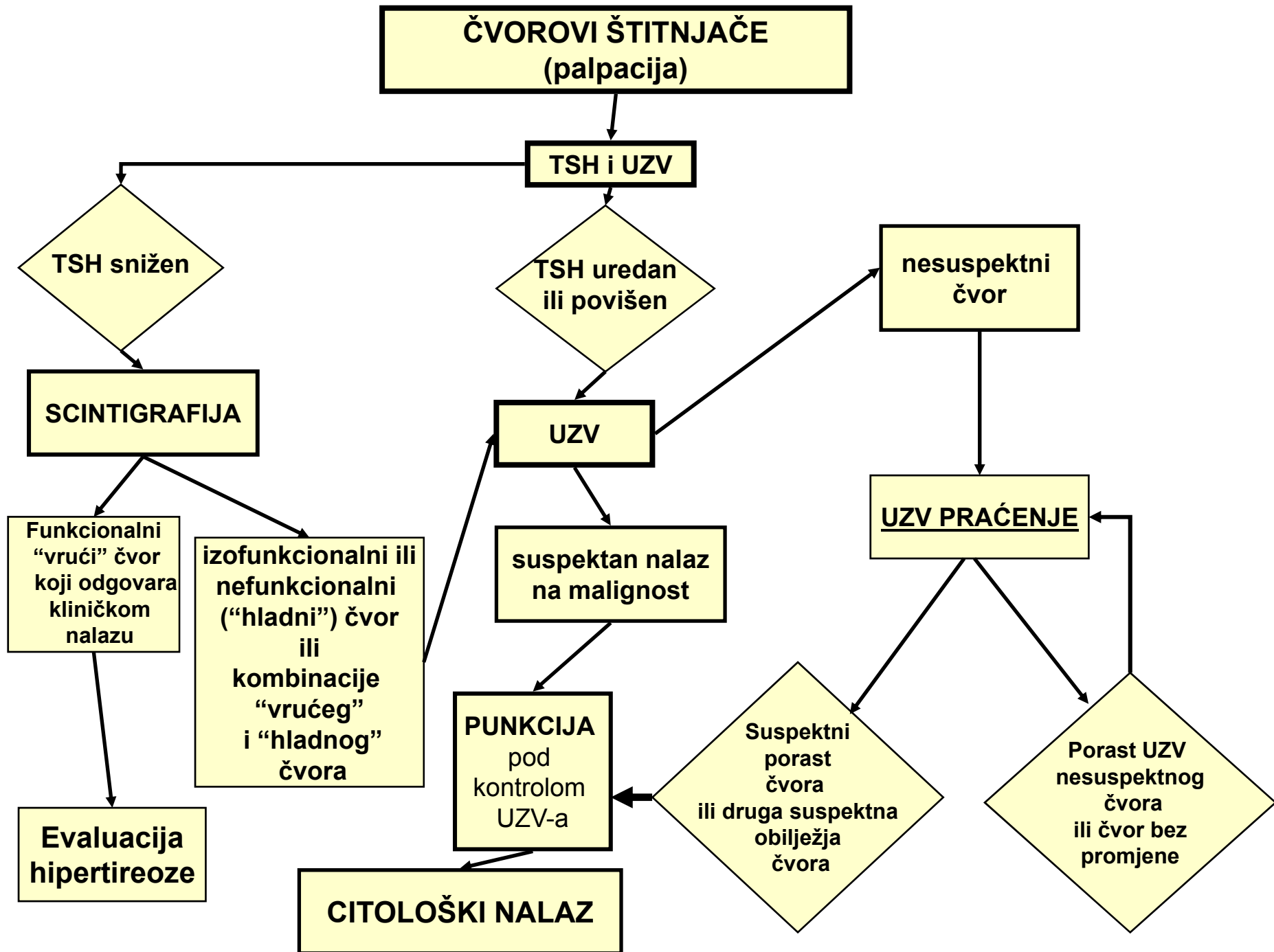
HRVATSKO DRUŠTVO ZA ŠTITNJAČU

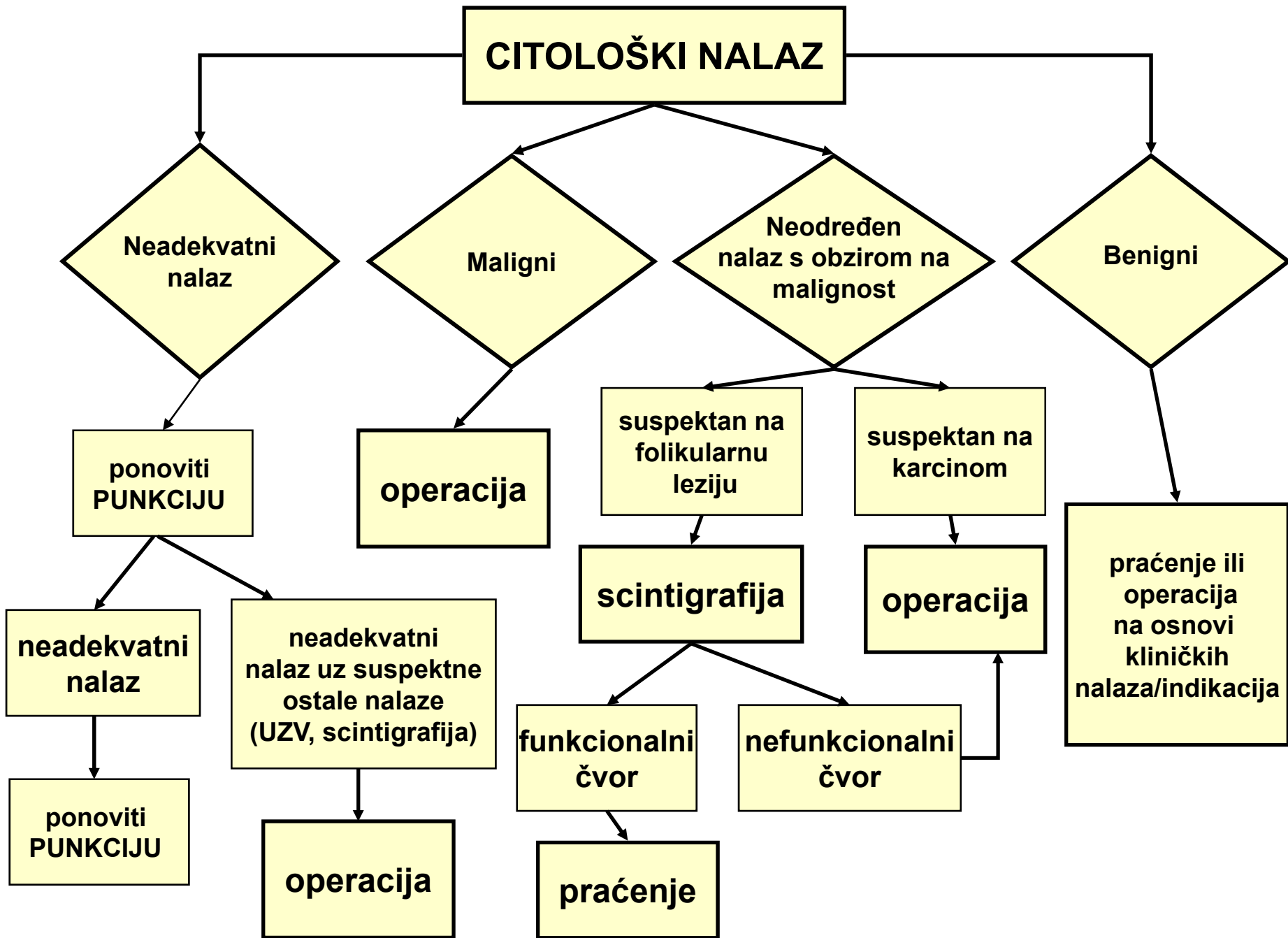
RADNA SKUPINA

Zvonko Kusić

Tomislav Jukić, Nina Dabelić, Maja Franceschi, Zdenka Bence-Žigman,
Mladen Belicza, Boris Bonefačić, Hrvoje Čupić, Damir Dodig, Davor
Džepina, Ivo Glunčić, Ivan Karner, Ljerka Lukinac, Vinko Marković,
Neven Mateša, Ivan Mihaljević, Vlado Petric, Ante Punda, Darijo
Radović, Sanja Rončević, Juraj Smoje, Aleksandar Smokvina, Franjo
Škreb, Hrvojka Tomić – Brzac, Milan Vrkljan, Krešo Zurak,
Josip Žmire, Edita Žokvić

Dijagnostičke i terapijske smjernice kod čvora u štitnjači





Povijest bolesti i fizikalni pregled u evaluaciji čvora štitnjače

■ Na malignost ukazuju:

- pozitivna anamneza raka štitnjače
- izloženost zračenju, osobito u djetinjstvu
- nagli rast čvora, promuklost
- tvrda, nepravilna konzistencija
- zahvaćenost limfnih čvorova vrata
- fiksacija čvora za ekstratireoidno tkivo

Scintigrafija štitnjače

- Scintigrafija štitnjače se koristi za procjenu funkcionalnog stanja čvora
 - kada je serumski **TSH nizak** ili nemjerljiv
 - u bolesnika s **multinodularnom gušom**

Indikacije za punkciju čvora štitnjače pod kontrolom ultrazvuka

- Čvor ≥ 1 cm (osim u multinodularnoj guši gdje se uzimaju u obzir i drugi parametri, npr. UŽV, scintigrafija)
- Čvor < 1 cm + više suspektnih obilježja
 - hipoehogenost
 - mikrokalcifikati
 - nepravilni rubovi
 - oblik čvora (anteroposteriorni promjer veći od transverzalnog)
 - na CD-u pojačana prokrvljenost unutar čvora

Laboratorijska evaluacija

■ TSH

- Mjerenje **kalcitonina** može se preporučiti u inicijalnoj evaluaciji čvorova štitnjače

Smjernice za racionalnu dijagnostiku čvora u štitnjači - praćenje

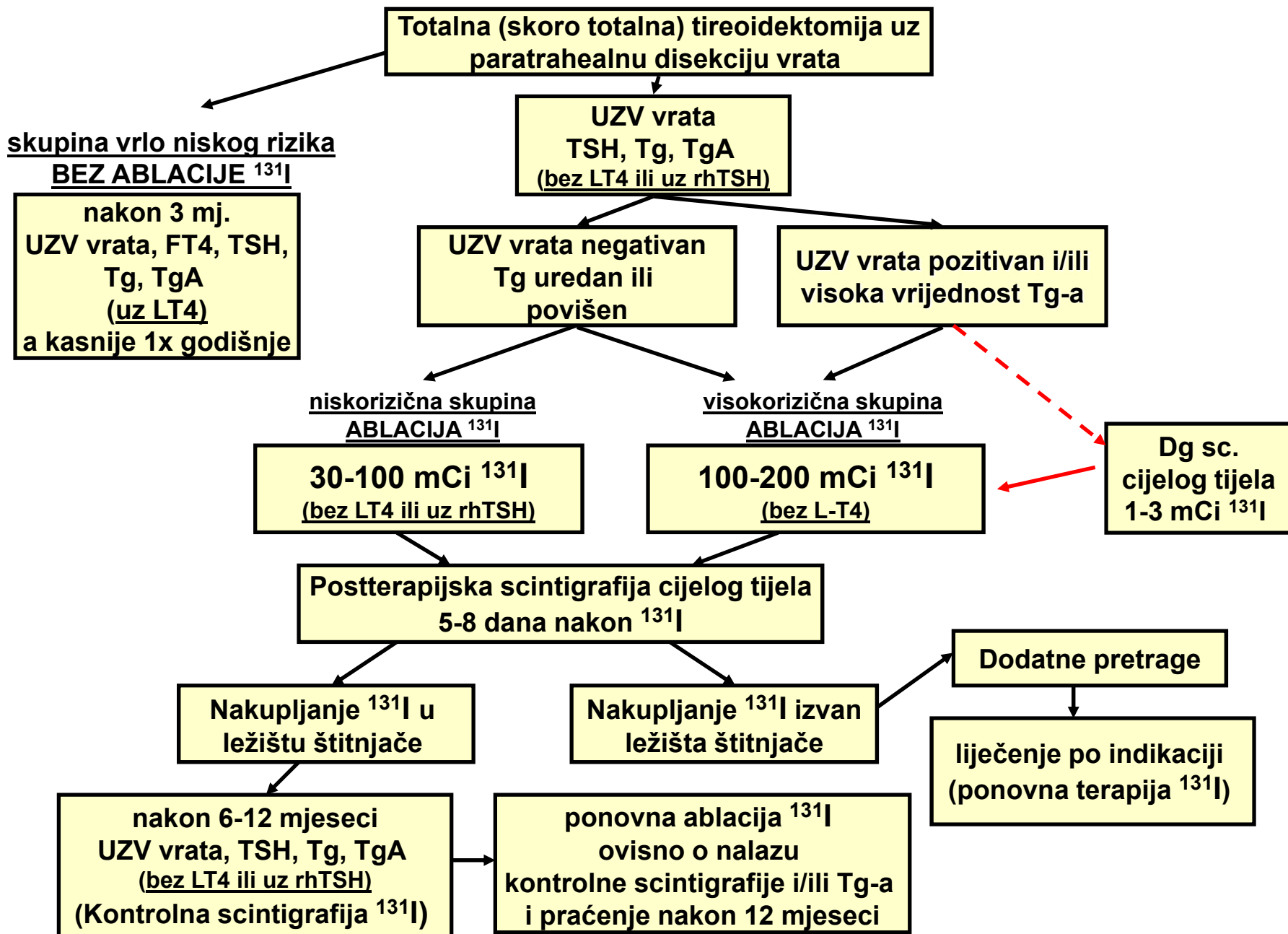
- Preporuka: **punkcija čvora/čvorova štitnjače pod kontrolom ultrazvuka**
- **Ne** preporuča se uključivanje **ultrazvuka štitnjače u sistematske preglede bez kliničke indikacije**
- **Ne** preporuča se **rutinski probir** opće populacije **ultrazvukom štitnjače**
- **Prvi put – temeljit ultrazvučni pregled** štitnjače da se dobije uvid u izgled i veličinu čvora/čvorova te ultrazvučna obilježja parenhima štitnjače
- Ultrazvučni **kontrolni pregledi** svake 2-3 godine, a češće u slučaju kliničke indikacije
- Društvo za štitnjaču predlaže da se posebno **educiraju stručnjaci** koji se bave ultrazvukom štitnjače

Dijagnostičke i terapijske smjernice kod diferenciranog karcinoma štitnjače

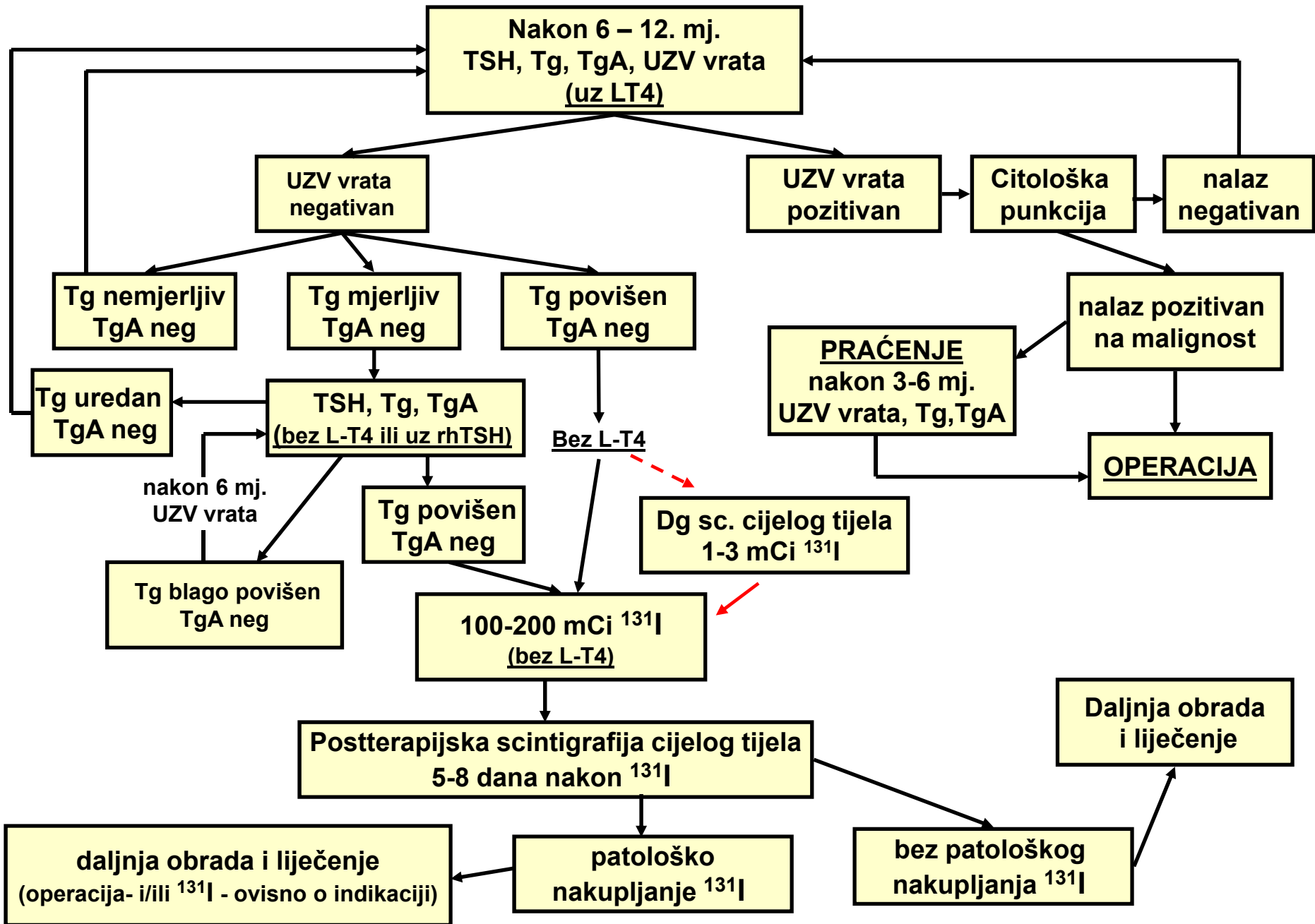
Preoperacijska evaluacija stupnja proširenosti bolesti

- UZV pregled limfnih čvorova
- Citološka punkcija i Tg u punktatu
- Ostale pretrage po potrebi (CT i dr.)

LIJEČENJE DIFERENCIRANOG KARCINOMA ŠTITNJAČE



POSTABLACIJSKO PRAĆENJE I LIJEČENJE BOLESNIKA



Kirurško liječenje

- **Totalna** (skoro totalna) **tireoidektomija**
- Indicirana je **disekcija vrata** koja uključuje regije VI i VII, a prema potrebi može uključivati i modificiranu radikalnu disekciju vrata (tip I, II, III)
- Kod invazivnijeg oblika bolesti može biti indicirana i **radikalna** (proširena) **disekcija vrata** uz odstranjenje dodatnih nelimfatičkih struktura
- Kod operativnog zahvata zbog **benignih promjena**, ukoliko se kod intraoperativnog PHD-a **kao slučajan nalaz otkrije karcinom, također se izvodi** totalna tireoidektomija
- Od dovršenja operativnog zahvata (**reoperacije**) mogu se izuzeti niskorizični bolesnici s izoliranim papilarnim karcinomom manjim od 1 cm bez zahvaćenosti limfnih čvorova i proboja kapsule štitnjače
- Alternativa dovršetku operativnog zahvata (totalna odnosno skoro totalna tireoidektomija): **radiojodna ablacija** ostatnog tkiva štitnjače

Postoperacijska primjena radiojoda (ablacija ostatnog tkiva štitnjače)

■ Skupina vrlo niskog rizika:

Nije indicirana radiojodna ablacija

Potpuni operativni zahvat; povoljan histološki nalaz; unifokalni tumor ($\leq 1\text{cm}$), N0, M0, nema širenja tumora izvan kapsule štitnjače

■ Visokorizična skupina:

Upotreba visoke aktivnosti ^{131}I → 3,7 – 7,4 GBq (100 – 200 mCi) bez L-T4

Udaljene metastaze ili nemogućnost potpunog odstranjenja tumora ili potpuno odstranjenje tumora, ali s visokim rizikom recidiva ili mortaliteta - tumor se širi izvan kapsule štitnjače (T3 ili T4) ili zahvaćenost limfnih čvorova, nepovoljna histologija

■ Niskorizična skupina:

Upotreba niskih ili visokih aktivnosti ^{131}I → 1,1; 1,85; 2,78 ili 3,7 GBq (30, 50, 75 ili 100 mCi) bez L-T4 ili uz rhTSH s 3,7 GBq (100 mCi)

– svi ostali bolesnici

Dijagnostička scintigrafija cijelog tijela radiojodom

- Kontrolna dijagnostička scintigrafija cijelog tijela radiojodom nije indicirana ako nema znakova bolesti
- Poslije prve postterapijske scintigrafije, nakon ablacije u niskorizičnih bolesnika s negativnim stimuliranim Tg-om i ultrazvukom, često se ne preporučuje dijagnostička scintigrafija cijelog tijela
- Uspješno provedena ablacija: nemjerljiva vrijednost Tg-a nakon stimulacije s TSH i uredan UZV vrata (u nas se vrši scintigrafija cijelog tijela)
- Primjenjuje se prije ablacije kada je upitan opseg provedenog operativnog zahvata ili kada je nalaz potreban za odluku o terapiji ili dozi radiojoda (1-3 mCi ^{131}I)

Liječenje radiojodom (1)

- Nema sigurne prednosti jedne metode **određivanja doze radiojoda** nad drugom (empirijska, dozimetrija i opterećenje koštane srži)
- **Nedostaju dokazi** za preporuku **primjene rhTSH** u liječenju metastatske bolesti radiojodom
- **Dijeta s malo joda** preporuča se u periodu 3 tjedna prije terapijske primjene radiojoda (manje od 50 µg/dan), osobito u osoba s velikim unosom joda. Kod sumnje na kontaminaciju jodom savjetuje se određivanje izlučivanja joda u urinu

Liječenje radiojodom (2)

- **Postterapijska scintigrafija** cijelog tijela 5-8 dana nakon primjene radiojoda
- U slučaju prekida supresijske terapije, **L-T4** se ponovno uvodi drugi do treći dan nakon primjene radiojoda
- **Litij** može biti korisno pomoćno sredstvo uz radiojodnu terapiju u bolesnika s udaljenim metastazama

Supresijska terapija L-tiroksinom (1)

- U **niskorizičnih bolesnika** potrebno je održavati **TSH $\leq 0,1$ mU/L** do potvrde **remisije**, a potom se **supresijska terapija** zamjenjuje **nadomjesnom** (TSH 0,5 – 2,0 mU/L)
- U **visokorizičnih bolesnika** potrebno je održavati **TSH $\leq 0,1$ mU/L** do postizanja potpune remisije, a potom **0,1- 0,5 mU/L** slijedećih **5 godina**.
- **Supresijska terapija** (serumski TSH $\leq 0,1$ mU/L) je obvezna u bolesnika s potvrđenom **stalno prisutnom bolesti**, uključujući i bolesnike s **mjerljivom razinom Tg-a** i **bez** drugih znakova bolesti

Supresijska terapija L-tiroksinom (2)

- TSH se mjeri najmanje **tri mjeseca** nakon početka liječenja, a potom FT4 i TSH svakih **6-12 mjeseci**
- U **starijih bolesnika** s poznatom **bolesti srca** ne preporuča se supresijska terapija
- U **trudnoći** je potrebna prilagodba doze L-T4 ovisno o vrijednosti TSH

Ultrazvuk vrata u praćenju

- Analiza ultrazvučnih obilježja limfnih čvorova i citološka punkcija pod kontrolom ultrazvuka i određivanje tireoglobulina u punktatu
- Bolesnike s vrlo niskim rizikom u kojih je učinjena lobektomija potrebno je kontrolirati periodično - ultrazvukom vrata i mjerenjem Tg-a uz nadomjesnu terapiju

Određivanje serumske razine tireoglobulina (Tg) (1)

- Pri svakom određivanju Tg-a potrebno je odrediti TSH i anti-Tg protutijela
- U bolesnika s vrlo niskim rizikom u kojih nije provedena radiojodna ablacija, praćenje se temelji na određivanju Tg-a tijekom liječenja tiroksinom i ultrazvukom vrata
- Nakon totalne ablacije operacijom i radiojodom, Tg mora biti nemjerljiv
- Pojava lažno negativnog nalaza Tg-a uglavnom je rezultat metastaza u malim limfnim čvorovima vrata koji se registriraju ultrazvukom
- U slučaju prekida supresijske terapije, Tg je neophodno mjeriti neposredno prije primjene radiojoda, a u slučaju pripreme s rhTSH treći dan nakon druge injekcije

Određivanje serumske razine tireoglobulina (Tg) (2)

- Funkcionalna osjetljivost metode određivanja Tg-a → 1 ng/mL
- **Nemjerljiv Tg**
< 1 ng/mL (uz L-T4)
- **Uredan Tg**
< 2 ng/mL (bez L-T4 ili uz rhTSH)
- **Mjerljiv Tg**
1 - 2 ng/mL (uz L-T4)
- **Blago povišen Tg**
2 - 5 ng/mL (uz rhTSH)
2 - 10 ng/mL (bez L-T4)
- **Povišen Tg**
> 2 (5) ng/mL (uz L-T4)
> 5 ng/mL (uz rhTSH)
> 10 ng/mL (bez L-T4)

Određivanje serumske razine tireoglobulina (Tg) (3)

- Stimulirana vrijednost Tg-a nakon primjene rhTSH je obično niža u odnosu na vrijednost Tg-a nakon prekida L-T4
- Tg je manje osjetljiv kod metastaza u limfnim čvorovima i kod slabije diferenciranih tumora
- Kod poštenije operacije ili kada nije izvršena radiojodna ablacija, vrijednost Tg-a veća od 2 ng/mL, koja s vremenom raste ukazuje na recidiv
- Bolesnike s pozitivnim anti-Tg protutijelima potrebno je pratiti dijagnostičkom scintigrafijom cijelog tijela radiojodom i ultrazvukom vrata (po potrebi: CT, MR, FDG-PET). Nestanak anti-Tg protutijela tijekom praćenja može se smatrati znakom remisije.

Empirijska primjena radiojoda u bolesnika s porastom Tg-a (1)

- Radiojodna terapija empirijskom dozom od **100 - 200 mCi** može se primijeniti u bolesnika s povišenim Tg-om
- Tg > **10** ng/mL (bez L-T4)
- Tg > **5** ng/mL (uz rhTSH)
- Porast Tg-a

Empirijska primjena radiojoda u bolesnika s porastom Tg-a (2)

- **Ponovna** terapijska primjena **radiojoda** u slučaju pozitivnog učinka terapije i/ili pada vrijednosti Tg-a
- **Ne preporuča** se ponovna primjena visoke aktivnosti radiojoda u bolesnika s **negativnom** postterapijskom scintigrafijom cijelog tijela
- Ako se aplikacijom radiojoda (100–200 mCi) ne utvrdi mjesto tumora, preporuča se učiniti **FDG-PET**, posebice kod vrijednosti Tg-a iznad 10-20 ng/mL

Terapija u bolesnika s porastom Tg-a i negativnom postterapijskom radiojodnom scintigrafijom

- u bolesnika s prisutnom bolešću, a negativnim nalazom postterapijske radiojodne scintigrafije cijelog tijela, mogu se, ovisno o indikaciji, primjenjivati različiti oblici onkološkog liječenja, ili se, u slučaju stabilne bolesti, indicira samo **praćenje**, a **onkološka terapija** u slučaju progresije bolesti.
- **FDG-PET** koristan je za otkrivanje tumorskih žarišta u bolesnika s povišenom razinom Tg-a i negativnom radiojodnom scintigrafijom cijelog tijela

Stimulacija TSH (1)

- Terapijska primjena radiojoda - **četiri tjedna** nakon operativnog zahvata ili prekida supresijske terapije
- Alternativno se može posljednja tri tjedna umjesto T4 **uvesti T3**, a potom prekinuti T3 dva tjedna prije primjene radiojoda
- Prije terapijske primjene radiojoda odrediti **TSH**, koji treba biti iznad **30 mU/L**
- Primjena **rhTSH** odobrena je za ablaciju ostatnog tkiva štitnjače u niskorizičnih bolesnika uz **100 mCi** ¹³¹I (EMEA – 2005, Hrvatska 2007)

Stimulacija TSH (2)

- Po jedna i.m. injekcija od **0,9 mg rhTSH** aplicira se dva dana za redom i potom daje radiojodna terapija 24 sata nakon druge injekcije
- Primjena **rhTSH** kod liječenja **metastatske bolesti** radiojodom može biti indicirana u slijedećih bolesnika:
 - ne može se postići endogeni porast TSH
 - kontraindiciran je dulji prekid liječenja L-T4
 - prekid se teško podnosi ili bi odlaganje liječenja bilo štetno
- U rijetkih bolesnika s pritiskom metastaza na leđnu moždinu ili metastazama u mozgu potrebna je **kratka primjena kortikosteroida** radi izbjegavanja pogoršanja neuroloških simptoma

Lokalni i regionalni recidiv

- Liječenje se provodi **kombinacijom kirurškog liječenja i radiojodne terapije** ako tumorsko tkivo nakuplja radiojod
- Korištenje **intraoperativne sonde** može poboljšati uspješnost operativnog zahvata
- Kada nije moguće potpuno kirurško odstranjenje tumora, a nakupljanje radiojoda u tumoru nije dostatno, indicirana je primjena **zračenja vanjskim snopom**

Metastaze u plućima

- Doza **radiojoda** za **plućne mikrometastaze** određena empirijski (100 - 200 mCi) ili dozimetrijom, uz ograničenje retencije za cijelo tijelo od 80 mCi nakon 48 sati i ozračenje od 200 cGy na koštanu srž
- **Konzervativno praćenje** uz supresivnu terapiju kod minimalnih dokaza radiološke ili simptomatske progresije
- Ostale mogućnosti liječenja: operacija, laser, vanjsko zračenje, drenaža izljeva...

Metastaze u kostima

- Kombinacija **operativnog zahvata** (ako je moguć) i radiojoda, ako ga metastaze nakupljaju, te zračenja vanjskim snopom kod prijeteće patološke frakture ili za kontrolu boli
- Doze radiojoda mogu se odrediti **empirijski** (150 - 300 mCi) ili procijeniti **dozimetrijom**
- Liječenje bolnih neresektabilnih lezija – jednim modalitetom ili kombinacijom (ovisno o indikaciji): radiojodna terapija, različiti oblici palijativnog onkološkog liječenja (zračenje vanjskim snopom, embolizacija, injekcije “cementa”, radiofrekvencijska ablacija, aplikacije 89-stroncija ili 153-samarija)

Metastaze u mozgu

- Prednost – kirurška resekcija metastaza, neovisno o nakupljanju radiojoda
- Neresektibilne lezije: vanjsko zračenje, metode ciljanog pristupa (radiokirurgija)
- Multiple metastaze: zračenje cijelog mozga
- Ako metastaze nakupljaju radiojod: radiojodna terapija, kojoj prethodi vanjsko zračenje cijelog mozga uz antiedematoznu terapiju

Uloga zračenja vanjskim snopom

- **zračenje vrata:** primjenjuje se kod lokalno neresektabilnih ili nepotpuno resektabilnih tumora, osobito ako ne nakupljaju radiojod, te stalnih lokalnih recidiva; dok je uloga adjuvantnog zračenja u visokorizičnih bolesnika kontroverzna, no može je se razmotriti

Uloga citotoksične kemoterapije i eksperimentalnih terapija

- Primjena **kemoterapije** ograničena je na bolesnike s progresijom inoperabilne bolesti, koja ne odgovara na radiojodnu terapiju
- Najučinkovitijim lijekom smatra se **doksorubicin**, sam ili u kombinaciji s drugim citostaticima (**spojevi platine**, **taksani**, **bleomicin**, **vinkristin**...)
- Od novih lijekova, u kliničkim studijama intenzivno se istražuju sljedeće skupine lijekova: inhibitori onkogenih tirozin-kinaza, modulatori rasta ili apoptoze, inhibitori angiogeneze, imunomodulatori, genska terapija

Štetni učinci terapijske primjene radiojoda

- Radiojodna terapija **ne** smije se provoditi **u trudnica i dojilja**
- Radijacijska izloženost **mjehura i gonada** može se smanjiti obilnom hidracijom, a crijeva primjenom laksativa
- Ponuditi mogućnost **pohrane sjemena** u banku sperme u muškaraca kod kojih se planiraju multiple aplikacije radiojoda
- **Začće** treba odgoditi minimalno **četiri mjeseca** nakon primjene radiojoda kako bi se omogućio životni ciklus stanice spermija
- U žena **trudnoća** se mora odgoditi najmanje **šest mjeseci** nakon liječenja radiojodom, a po mogućnosti **godinu dana**