

RAK ŠČITNICE V NOSEČNOSTI

Marko Hočevar

Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek za onkološko kirurgijo

Povzetek

Med nosečnostjo odkriti nodusi in rak ščitnice predstavljajo poseben izziv kliniku in nosečnici. Prevalenca raka ščitnice pri nosečnicah je 14/100.000 nosečnosti. Diagnostika nodusa ščitnice je pri nosečnicah nekoliko specifična v primerjavi z diagnostiko nodusa ščitnice v splošni populaciji. Ultrazvok je najpomembnejša preiskava za odkrivanje ščitničnih nodusov in raka ščitnice. Pri nosečnici upoštevamo enake ultrazvočne kriterije kot pri splošni populaciji, na osnovi katerih lahko sklepamo o naravi sprememb v ščitnici. Pri sumu na raka ščitnice UZ-preiskavo nagradimo z UZ-vodeno tankoigelnno biopsijo za postavitve citološke diagnoze. Tankoigelnna biopsija med nosečnostjo je varna in jo lahko opravimo v vseh treh trimesečjih. Pri vseh nosečnicah z nodusom v ščitnici določimo nivo serumskega TSH in pri interpretaciji izmerjenih vrednosti upoštevamo znižane normalne vrednosti TSH med nosečnostjo. Scintigrafije ščitnice z ¹²³J ali tehnejem med nosečnostjo ne opravljamo. Prognoza raka ščitnice med nosečnostjo se ne razlikuje od raka ščitnice pri nenoseči populaciji glede na celotno preživetje ali preživetje brez bolezni. Čas operativnega zdravljenja (med nosečnostjo ali odloženo po porodu) ne vpliva na preživetje, zato operacijo večinoma odložimo na čas po porodu. Ko se zaradi različnih razlogov odločimo za operacijo med nosečnostjo, jo opravimo v drugem trimesečju. Zdravljenje z radiojodom med nosečnostjo ni indicirano in ga vedno odložimo na čas po porodu. Nosečnost lahko pomeni stimulus za progres bolezni pri ženskah, ki imajo ob zanositvi biokemične ali strukturne znake ostanka/ponovitve raka ščitnice. Pri teh ženskah je zato med nosečnostjo potrebno dodatno spremljanje.

Nosečnost povzroči pomembne spremembe v delovanju ščitnice. Zviša se izločanje joda preko ledvic, zviša se nivo beljakovin, ki vežejo tiroksin (zlasti TBG), zviša se sinteza ščitničnih hormonov in stimulacija ščitnice s HCG (humani horionski gonadotropin). Fiziološka adaptacija zdrave ščitnice na nosečnost se kaže v spremembi velikosti, ki je odvisna od količine joda v okolju. V področjih brez pomanjkanja joda se volumen ščitnice poveča za 10 %, v področjih s pomanjkanjem joda pa 20-40 %. Potreba po jodu se poveča za skoraj 50 %, za toliko se poveča tudi sinteza ščitničnih hormonov. Naštete spremembe povzročijo tudi spremembe normalnih vrednosti TSH in ščitničnih hormonov. Normalne vrednosti TSH so med nosečnostjo nižje za 0,4 (spodnja meja) in 0,5 (zgornja meja) U/l.

Med nosečnostjo odkriti nodusi in rak ščitnice predstavljajo poseben izziv kliniku in nosečnici. Treba je pretehtati običajne diagnostične in terapevtske postopke, ki lahko ogrozijo normalen potek nosečnosti in škodijo tako plodu kot tudi nosečnici.

Prevalenca ščitničnih nodusov pri nosečnicah je po podatkih iz literature med 3 in 21 % in s številom predhodnih nosečnosti ter starostjo nosečnice raste. Približno polovica nodusov se med nosečnostjo poveča, njihova velikost se po porodu lahko vrne na velikost pred začetkom nosečnosti. Nosečnice z nodusom v prvem trimesečju lahko v nadaljevanju nosečnosti dobijo dodatne noduse.

Podatkov o prevalenci raka ščitnice pri nosečnicah je v literaturi malo. Po podatkih populacijske študije iz Kalifornije, ki je v obdobju 1991–1999 zajela vse nosečnice in vse bolnike z rakom ščitnice, je prevalenca 14,4/100.000 nosečnosti.

Diagnostika nodusa ščitnice je pri nosečnicah nekoliko specifična v primerjavi z diagnostiko nodusa ščitnice v splošni populaciji. Pomen natančne družinske anamneze je tudi pri nosečnicah v odkrivanju morebitnih dednih vrst raka ščitnice (multiple endokrine neoplazije tip 2, familiarni papilarni rak ščitnice, sindromi PTEN, Cowden, FAP, Carney in Werner). Pomemben anamnestičen podatek je tudi morebitno obsevanje vratu v preteklosti, ki povzroči večjo incidenco benignih in malignih nodusov ščitnice.

Ultrazvok je najpomembnejša preiskava za odkrivanje ščitničnih nodusov in raka ščitnice. Pri nosečnici upoštevamo enake ultrazvočne kriterije kot pri splošni populaciji, na osnovi katerih lahko sklepamo o naravi sprememb v ščitnici. UZ-značilnosti, povezane z večjo verjetnostjo raka ščitnice, so hipoehogen soliden nodus ali delno cističen nodus s hipoehogenim solidnim delom, nepravilen rob nodusa, preraščanje zunaj ščitnice, nodus, ki je višji kot širši na prečnem prerezu, in mikrokalcinacije. V teh primerih UZ-preiskavo nagradimo z UZ-vodeno tankoigelno biopsijo za postavitve citološke diagnoze. Tankoigelna biopsija med nosečnostjo je varna in jo lahko opravimo v vseh treh trimesečjih. Sama nosečnost v ničemer ne vpliva na citološko diagnozo in korelacija med citološko diagnozo in končno histološko diagnozo je med nosečnostjo enaka kot pri splošni populaciji. Ker zdravljenje raka ščitnice večinoma odložimo na čas po porodu, lahko tudi s tankoigelno biopsijo na željo nosečnice počakamo in je ne opravimo med nosečnostjo, saj s tem v ničemer ne spreminjamo prognoze bolezni.

Poleg UZ ščitnice opravimo tudi UZ vratnih bezgavk, kadar je prisoten citološko dokazan rak (Bethesda VI) ali citološko sumljiv tumor (Bethesda V). UZ-elementi, pomembni za oceno sumljivosti bezgavk, so velikost, okrogla oblika bezgavke, odsotnost hilusa, izrazita hipoehogenost, nepravilni rob in strukturne spremembe - nekroze, fokalni kortikalni nodusi, kalcifikacije. Ob UZ-sumljivih bezgavkah opravimo še UZ-vodeno tankoigelno biopsijo za postavitve citološke diagnoze.

Pri vseh nosečnicah z nodusom v ščitnici moramo določiti nivo serumskega TSH. Pri interpretaciji izmerjenih vrednosti moramo upoštevati znižane normalne vrednosti TSH med nosečnostjo (nižje za 0,4 (spodnja meja) in 0,5 (zgornja meja) U/l). Serumske vrednosti kalcitonina in tiroglobulina nimajo vloge pri diagnostiki nodusa ščitnice med nosečnostjo. Izjema je določitev serumskega kalcitonina pri nosečnici, ki ima pozitivno družinsko anamnezo za MEN2 ali pa je že znana nosilka mutacije protoonkogene RET. Stimulacijski pentagastrinski test je med nosečnostjo kontraindiciran.

Pri normalni populaciji uporabljamo v diagnostiki ščitnice tudi scintigrafijo z ¹²³J ali tehnejem, kadar imamo znižane vrednosti TSH in sumimo na avtonomni nodus. Plodova ščitnica začne kopičiti jod med 12. in 13. tednom gestacije. Scintigrafije ščitnice z ¹²³J ali tehnejem med nosečnostjo ne opravljamo, saj bi bil plod sicer izpostavljen sevanju zaradi prehoda izotopa čez placento in zaradi sevanja iz materinih organov (zlasti mehurja). Neposrednih raziskav, ki bi proučevale takšno izpostavljenost ploda sevanju, ni. Če pride do takšne situacije (scintigrafija) zaradi nezavedanja, da gre za nosečnico (zgodnja nosečnost), ukrepamo z dobro hidracijo in pogostim uriniranjem zato, da je mehur čim bolj prazen.

Prognozo raka ščitnice med nosečnostjo so proučevali v šestih različnih raziskavah in ugotovili, da se prognoza raka ščitnice, diagnosticiranega med nosečnostjo ali v prvem letu po njej, ne razlikuje od raka ščitnice pri nenoseči populaciji glede na celostno preživetje ali preživetje brez bolezni. To je pričakovano glede na to, da gre pri obeh skupinah v veliki večini (99 %) za stadij bolezni I. Še pomembnejša ugotovitev je, da čas operativnega zdravljenja (med nosečnostjo ali odloženo po porodu) ne spremeni preživetja. Treba pa je poudariti, da dve najnovjši raziskavi, ki sta edini uporabljali UZ in senzitivno merjenje tiroglobulina, ugotavljata višji odstotek persistentne ali recidivne bolezni pri nosečnicah z rakom ščitnice v primerjavi z nenosečo populacijo žensk z rakom ščitnice. Večina ponovitev bolezni je samo kemična (zvišan Tg ali protitelesa proti Tg) brez morfološkega substrata. Zelo pomembno je, da tudi ti dve raziskavi nista pokazali vpliva časa kirurškega zdravljenja na prognozo bolezni. Glede na to, da bolniki z rakom ščitnice in s samo biokemično ponovitvijo bolezni živijo praktično enako dolgo in enako brez težav tako kot bolniki brez bolezni, je biološki pomen biokemične ponovitve bolezni vprašljiv in najverjetneje zanemarljiv.

Operacija je najpomembnejši in osnovni način zdravljenja diferenciranega raka ščitnice. Ker odložitev operacije na čas po porodu ne spremeni prognoze bolezni, je zelo pomembno razumeti možne zaplete operativnega zdravljenja med samo nosečnostjo, preden se eventualna operacija predlaga nosečnici z rakom ščitnice. Z operacijo v prvem trimesečju nosečnosti lahko povzročimo spremenjeno organogenezo in spontani splav, v tretjem trimesečju pa prezgodnji porod. Ko se zaradi različnih razlogov odločimo za operacijo med nosečnostjo, jo opravimo v drugem trimesečju. Pri tem je zelo pomembno,

da operacijo opravi izkušen kirurg, ki ima nizek odstotek specifičnih zapletov operacije ščitnice (poškodba povratnega živca in hipoparatiroidizem), ki so med samo nosečnostjo še bistveno manj zaželeni.

Vse med nosečnostjo na novo odkrite noduse ščitnice, ki imajo benigno citologijo, med samo nosečnostjo ni treba dodatno slediti in za te bolnice veljajo splošna priporočila sledenja benignih nodusov.

Nosečnice s citološko sumljivimi nodusi (Bethesda III-V) in brez metastaz v vratnih bezgavkah ne potrebujejo operativnega zdravljenja med nosečnostjo. Samo ob kliničnem sumu na agresivno obliko raka ščitnice lahko razmišljamo o operaciji med samo nosečnostjo.

Pri citološko diagnosticiranem papilarnem raku ščitnice v prvem trimesečju nosečnosti je potrebno UZ-spremljanje. Samo če pride v 24.-26. tednu gestacije do pomembne rasti tumorja ali do pojava citološko potrjenih zasevkov v vratnih bezgavkah, lahko razmišljamo o operaciji že med nosečnostjo. Če ostane bolezen med drugim trimesečjem stabilna ali če je diagnosticirana v tretjem trimesečju, pa operacijo vedno odložimo na čas po porodu. Pri nosečnicah z na novo diagnosticiranim medularnim ali slabo diferenciranim rakom (izjemno redko med nosečnostjo), pa lahko odložitev operacije neugodno vpliva na prognozo bolezni, zato v teh primerih priporočamo operativno zdravljenje že med nosečnostjo.

Poseben problem predstavljajo nosečnice, ki so bile zaradi raka ščitnice zdravljenje že pred nosečnostjo in so v času zanositve na hormonskem zavornem zdravljenju (TSH pod 0,1). Ker latentna hipertireoza ne povzroča zapletov pri mami in plodu, lahko med nosečnostjo varno vzdržujemo nivo hormonske zavore kot pred samo nosečnostjo. Stopnja hormonske zavore je prilagojena verjetnosti ponovitve bolezni in odgovora na zdravljenje tako kot pri nenoseči populaciji z rakom ščitnice. Za vzdrževanje potrebne stopnje zavore je treba med nosečnostjo zvišati dnevno dozo l-tiroksina, zato te bolnice skrbno spremljamo z merjenjem nivoja TSH in ščitničnih hormonov. Prvo kontrolo opravimo takoj, ko je nosečnost potrjena, in nato na štiri tedne do 16.-20. tedna gestacije, ter vsaj še enkrat med 26. in 32. tednom.

Zdravljenje z radiojodom med nosečnostjo ni indicirano in ga vedno odložimo na čas po porodu. Ker sevanje lahko vpliva na gonadno funkcijo, tudi odsvetujemo nosečnost vsaj šest mesecev po radiojodni ablaciji.

Zdravljenje raka ščitnice z zaviralci tirozin kinaz (sorafenib, lenvatinib in cabozantinib) je indicirano pri simptomatskih bolnikih z napredovalim rakom ščitnice. O takšnem zdravljenju med nosečnostjo ni praktično nobenih podatkov. Vsa tri zdravila so bila v živalskih poskusih teratogena. Po navodilih proizvajalcev je zato treba na to opozoriti nosečnice, pri levatinibu celo eksplicitno priporočajo kontracepcijo med uporabo zdravila.

Nosečnost ne poveča tveganja za ponovitev bolezni pri ženskah, ki so bile v preteklosti zdravljene zaradi raka ščitnice in nimajo ob zanositvi niti biokemične niti strukturnega ostanka/ponovitve bolezni. Te ženske zato med nosečnostjo ne potrebujejo nobenih dodatnih preiskav. Drugače pa je z ženskami, ki imajo ob zanositvi biokemične ali strukturne znake ostanka/ponovitve bolezni. Pri teh ženskah nosečnost lahko pomeni stimulus za progres bolezni in je zato med nosečnostjo potrebno dodatno spremljanje (laboratorijske preiskave za določitev Tg in UZ).

Pri ženskah, ki imajo že pred nosečnostjo znano diagnozo raka ščitnice in niso bile zdravljene, ampak so samo na aktivnem spremljanju, je med nosečnostjo potrebna UZ-kontrola vsake tri mesece.

Zaključek

Rak ščitnice je pri nosečnicah redek. Njegova prognoza med nosečnostjo je enaka kot pri nenoseči populaciji. Operacijo večinoma odložimo na čas po porodu, saj to ne vpliva na prognozo bolezni.

Viri in literatura

1. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. 2017 Mar;27(3):315-389.