

SPREMLJANJE BOLNIKOV Z RAKOM ŠČITNICE PO ZAKLJUČENEM ZDRAVLJENJU

Nebojša Glumac

Sektor operativnih dejavnosti, Onkološki inštitut Ljubljana

Uvod

V obstoječih ATA, ESMO in slovenskih smernicah diagnostike, zdravljenja in spremljanja raka ščitnice ni nikjer navedeno točno določeno oziroma končno obdobje spremljanja bolnikov po začetnem zdravljenju. Rak ščitnice je heterogena skupina bolezni, sestavljena iz štirih glavnih podtipov; papilarni rak ščitnice (PTC), folikularni rak ščitnice (FTC), medularni rak ščitnice (MTC) in anaplastični rak ščitnice (ATC). Veliko večino primerov, cca 85 %, predstavlja PTC, zato se bomo v tem prispevku osredotočili na bolnike s PTC. Zaradi načelne podobnosti FTC, sledeče velja tudi za to skupino bolnikov.

Spremljanje bolnikov z rakom ščitnice

Orodja za spremljanje in časovni intervali spremljanja bolnikov z rakom ščitnice se razlikujejo glede na histologijo tumorja, začetno zdravljenje, začetno tveganje za ponovitev bolezni in glede na odzive na zdravljenje. TNM-klasifikacija ne napove točnega tveganja za ponovitev bolezni. Glede tveganja za ponovitev bolezni delimo bolnike na tri skupine, kar nam pomaga pri odločitvi o začetnem in adjuvantnem zdravljenju ter spremljanju. Nizko tveganje imajo bolniki z intratiroidnim rakom in manj kot 5 bezgavkami z mikrozasevki ($< 0,2$ cm). Srednje tveganje imajo tisti z agresivno histologijo, minimalno ekstratiroidno ekstenzijo, vaskularno invazijo in manj kot 5 metastatskimi bezgavkami premera 0,2 do 3 cm. Veliko tveganje obstaja pri bolnikih z obsežno ekstrakapsularno ekstenzijo, nepopolno odstranitvijo tumorja, zasevki v bezgavkah > 3 cm ali oddaljenimi zasevki.

Testi serumskega tireoglobulina (Tg) in UZ vratu so glavni stebri spremljanja bolnikov z rakom ščitnice. Obravnavo bolnikov je mogoče izboljšati, če zdravstveni delavci sodelujejo kot člani multidisciplinarnega tima, kar zgledno poteka na Onkološkem inštitutu Ljubljana.

Serumski Tg

Tiroglobulin v serumu (serumski Tg) je občutljiv označevalec za prisotnost tirocitov, vendar ne more razlikovati med normalnimi in malignimi celicami. Nezaznavne ravni imajo torej visoke negativne napovedne vrednosti, zaznavne vrednosti pa so lahko lažno pozitivne. Za zmanjšanje variabilnosti rezultatov je treba vrednosti Tg v idealnem primeru meriti vedno z istim, visoko občutljivim testom Tg. Obvezna je sočasna ocena serumskih Tg-protiteles (TgAb), saj lahko ta protitelesa motijo teste Tg in povzročijo lažno negativne ali, redkeje, lažno pozitivne rezultate. Serumski Tg je mogoče določiti v bazalnih pogojih (tj. med zdravljenjem z levotiroksinom) ali po endogeni (odvzem levotiroksina) ali eksogeni (injekcija rhTSH) stimulaciji tiotropina (TSH). Pri bolnikih, zdravljenih s totalno tiroidektomijo in ablacijo ostanka ščitnice z radiojodom (RAI), so stimulirane serumske vrednosti Tg $<1 \mu\text{g/L}$ zelo napovedne za odličen odziv na zdravljenje. Visoko občutljivi testi bazalnih ravni Tg se prav tako lahko uporabijo za preverjanje odsotnosti bolezni v bazalnih pogojih (odličen odziv $<0,2 \mu\text{g/L}$). Če so izvidi RAI slikanja negativni in ga spremljajo zaznavne ravni Tg, je odziv na zdravljenje razvrščen kot nedoločen ali biokemično nepopoln. V tem primeru se pozitivna napovedna vrednost povečuje s serumskim nivojem Tg, še posebej ob postopnem povečevanju vrednosti Tg na serijskih meritvah. Skoraj 60 % bolnikov, ki so imeli totalno tiroidektomijo brez pooperativnega RAI, bo imelo bazalne serumske vrednosti Tg pod $0,2 \mu\text{g/L}$, kar kaže na odsotnost bolezni (tj. odličen odziv na zdravljenje). Pri zaznavnih vrednostih Tg v serumu so potrebne serijske meritve Tg ob zdravljenju z levotiroksinom. Podoben pristop lahko uporabimo po lobektomiji. Zvišanje ravni Tg je zelo sumljivo za ponovitev raka ščitnice in enako velja tudi za naraščajoče ravni TgAb.

UZ vratu

UZ vratu je najučinkovitejše orodje za odkrivanje strukturne bolezni na vratu. To velja zlasti kadar so prisotni ostanki normalnega ščitničnega tkiva, ki prek izločanja Tg onemogočajo biokemično spremljanje bolezni. V kombinaciji z rezultati citologije in testi serumskega Tg lahko izvidi UZ vratu dosežejo skoraj 100-% natančnost dokazovanja strukturne bolezni na vratu. Pomanjkljivosti UZ vključujejo precejšnjo odvisnost od kirurga, visoko pogostost nespecifičnih ugotovitev in možnost nezadovoljive vizualizacije globokih struktur in tistih, ki so akustično zasenčene s kostmi ali zrakom. Slednja mesta je bolje raziskati z načini presečnega slikanja, kot so CT ali MR. Za razliko od papilarnega raka ščitnice so metastaze folikularnega raka ščitnice običajno hematogene in redko vključujejo lokoregionalne bezgavke, zato UZ vratu pri teh bolnikih uporabimo predvsem za izključitev bolezni v ležišču ščitnice.

Druge slikovne preiskave

Dodatne slikovne preiskave so potrebne, če je dokazan lokoregionalni in/ali sistemski razsoj, ali če obstaja sum na ponovitev bolezni. Kot na primer v primeru povišanih vrednosti Tg ali TgAb v odsotnosti UZ-prepoznavne bolezni na vratu ali pri bolnikih s srednjim do visokim tveganjem za ponovitev bolezni, ne glede na izvide UZ vratu.

Rutinsko testiranje RAI po zdravljenju ni potrebno pri bolnikih z odličnim odzivom na zdravljenje ($Tg < 0,2 \mu\text{g/L}$), ob odsotnosti protiteles anti-Tg v serumu in ob negativnem UZ vratnih bezgavk.

Diagnostični test RAI naredimo pri bolnikih s kopičenjem RAI zunaj ležišča ščitnice na poterapevtskem skenu, pri bolnikih z velikim kopičenjem RAI v ležišču ščitnice na posterapevtskem skenu, ki moti prikaz manj aktivnih mest kopičenja RAI, in v primeru perzistentne bolezni (biokemično nepopolni odgovor s serumsko koncentracijo $Tg \geq 1 \mu\text{g/L}$ ob zavrtem TSH oziroma s serumsko koncentracijo $Tg \geq 10 \mu\text{g/L}$ ob stimuliranem TSH z naraščanjem serumskih koncentracij Tg ali TgAb, ali morfološko nepopolni odgovor).

FDG pozitronska emisijska tomografija v kombinaciji s CT (PET-CT) je uporabna metoda za ocenjevanje obsega bolezni in opredelitev prognoze. Njena občutljivost je okoli 94 %, specifičnost pa med 80 % in 84 %. PET-CT je bolj občutljiv kot test RAI pri bolnikih z negativnimi presečnimi slikovnimi študijami, koncentracijo Tg v serumu $>10 \mu\text{g/L}$ ali agresivno histologijo (npr. agresiven papilarni rak ščitnice, slabo diferenciran rak ščitnice, široko invazivni folikularni rak ščitnice). Sprejem FDG je povezan s slabšo prognozo in z odpornostjo na zdravljenje z RAI, vendar ni zanesljiv napovedovalec rasti tumorja. PET-CT je prva linija izotopske slikovne preiskave za bolnike z boleznijo, odporno na RAI.

Dodatne načine presečnega slikanja je treba izbrati glede na anatomsko regijo, ki jo je treba raziskati. CT je najboljši za slikanje vratu in prsnega koša. Dodatek kontrasta se uporablja za prikaz vratu in mediastinalnih bezgavk, vendar ne za pljuča. Vse oblike zdravljenja z RAI je treba odložiti vsaj šest tednov po uporabi katerega koli jodiranega kontrastnega sredstva. Slikanje z MR s kontrastom je primerno za prikaz vratu, jeter, kosti in možganov, a ne pljuč in mediastinuma. Pri sumu na prizadetost zračnega ali prebavnega trakta je treba le te vedno oceniti še endoskopsko.

Načrt spremljanja

Vsi bolniki z rakom ščitnice morajo imeti kontrolni UZ vratu in serumske vrednosti Tg in TgAb določene 6–18 mesecev po primarnem kirurškem zdravljenju (z ali brez RAI terapije). Naknaden načrt spremljanja je odvisen od prvotno ocenjenega tveganja za ponovitev bolezni in glede na odzive na zdravljenje.

Bolnike z nizkim tveganjem za ponovitev, ki nimajo dokazov strukturne bolezni ob prvem kontrolnem obisku je mogoče spremljati z občasnimi (12–24 mesecev) ocenami Tg in TgAb. Ponovni UZ vratu se opravi po potrebi, odvisno od serumske ravni Tg in TgAb. Podobno velja za bolnike s srednjim tveganjem za ponovitev z odličnim odzivom na zdravljenje. Ravni TSH je treba vzdrževati v nizkem normalnem območju (0,5–2 mIU/l). Kot že rečeno na začetku, je protokol za spremljanje minimalno invazivnih folikularnih rakov ščitnice enak protokolu za papilarni rak ščitnice z nizkim tveganjem, čeprav ne obstajajo definitivni dokazi, ki podpirajo tak pristop.

Bolniki s papilarnim rakom ščitnice z nizkim ali srednjim tveganjem z biokemično nepopolnim ali nedoločenim odzivom na zdravljenje morajo imeti izmerjen serumski Tg in TgAb ter UZ vratu vsakih 6–12 mesecev. Naraščajoče ravni Tg ali TgAb zahtevajo nadaljnje slikovne preiskave. Pri bolnikih z vmesnim tveganjem za ponovitev bolezni je priporočena blaga supresija TSH (0,1–0,5 mIU/l).

Pri bolnikih z visoko rizičnimi papilarnimi raki ščitnice, slabo diferenciranimi raki ščitnice oz. široko invazivnimi folikularnimi raki ščitnice je treba določati serumske vrednosti Tg in TgAb vsakih 6–12 mesecev, če je odziv na zdravljenje odličen ali biokemično nedoločen/nepopoln. Dodatne slikovne preiskave je treba ponoviti, če je vztrajno povišan Tg ali TgAb. Za bolnike, pri katerih je izhodiščno tveganje ponovitve visoko, je priporočljiva bolj poglobljena slikovna obdelava, tudi če serumske ravni Tg ostanejo ali postanejo nezaznavne, saj lahko odsotnost krožečega Tg preprosto odraža dediferenciacijo morebitnega preostalega tumorskega tkiva. Serumske vrednosti TSH je treba zmanjšati pri vseh bolnikih z biokemičnim nepopolnim ali nedoločenim odzivom na zdravljenje (0,1–0,5 mIU/l). Bolnike s strukturno nepopolnimi odgovori lahko damo na aktivni nadzor ali jih napotimo na lokalno ter sistemsko zdravljenje.

Literatura

1. Brassard M, Borget I, Edet-Sanson A et al. Long-term follow-up of patients with papillary and follicular thyroid cancer: a prospective study on 715 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(5): 1352–1359.
2. Durante C, Montesano T, Attard M et al. Long-term surveillance of papillary thyroid cancer patients who do not undergo postoperative radioiodine remnant ablation: is there a role for serum thyroglobulin measurement? *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(8): 2748–2753.
3. Grani G, Ramundo V, Falcone R et al. Thyroid cancer patients with no evidence of disease: the need for repeat neck ultrasound. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104(11): 4981–4989.
4. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC 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. 9. Mitchell AL, Gandhi A, Scott-Coombes D, Perros P. Management of thyroid cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol* 2016; 130(S2): S150–S160.
5. Lamartina L, Grani G, Durante C, Filetti S. Recent advances in managing differentiated thyroid cancer. *F1000Res* 2018; 7: 86. 52. Giovanella L, Clark PM, Chiovato L et al. Thyroglobulin measurement using highly sensitive assays in patients with differentiated thyroid cancer: a clinical position paper. *Eur J Endocrinol* 2014; 171(2): R33–R46.
6. Leboulleux S, Schroeder PR, Schlumberger M, Ladenson PW. The role of PET in follow-up of patients treated for differentiated epithelial thyroid cancers. *Nat Rev Endocrinol* 2007; 3(2): 112–121.
7. Leenhardt L, Erdogan MF, Hegedus L et al. 2013 European Thyroid Association guidelines for cervical ultrasound scan and ultrasoundguided techniques in the postoperative management of patients with thyroid cancer. *Eur Thyroid J* 2013; 2(3): 147–159.
8. Robbins RJ, Larson SM. The value of positron emission tomography (PET) in the management of patients with thyroid cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008; 22(6): 1047–1059.
9. Torlontano M, Attard M, Crocetti U et al. Follow-up of low risk patients with papillary thyroid cancer: role of neck ultrasonography in detecting lymph node metastases. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(7): 3402–3407.