

Pomen celostne opredelitve nodusov



**Izr. prof. dr. Katja Zaletel, dr. med.,
spec. interne medicine in nuklearne medicine**

katja.zaletel@kclj.si

Izvleček

Nodusi v ščitnici so zelo pogosti. Med njimi jih je približno 10 % avtonomnih, 5–10 % pa malignih. Celostna opredelitev nodusa ščitnice mora vključevati usmerjeno anamnezo, klinični pregled, laboratorijske preiskave, ultrazvok (UZ) in scintigrafijo ščitnice ter UZ-vodeno tankoigelno biopsijo. Z UZ lahko dokaj zanesljivo ocenimo prisotnost, število, velikost in lego nodusov ter dodatne UZ značilnosti, kot so ehogenost, struktura, oblika, robovi, prisotnost kalcinacij in prekrvljenost. UZ ocena je otežena pri bolnikih z avtoimunskimi boleznimi ščitnice, ki so v populaciji zelo pogoste. Z UZ tudi ni mogoče razlikovati avtonomnih nodusov, ki so praviloma benigni, od drugih benignih ali malignih nodusov. Poleg UZ je zato ključna slikovna metoda scintigrafija ščitnice, ki je indicirana pri nodusih, večjih od 1 cm. UZ-vodena tankoigelna biopsija pride v poštev le pri izbranih bolnikih s scintigrafsko hladnimi nodusi, ki imajo anamnestične, klinične ali UZ značilnosti, povezane z večjim tveganjem za raka ščitnice, pa tudi pri bolnikih z visoko serumsko koncentracijo tiroglobulina ali kalcitonina. Pristop k celostni opredelitvi nodusov v ščitnici, opredeljen v nacionalnih priporočilih, zagotavlja strokovno ustrezno obravnavo bolnikov.

Ključne besede: nodus, ultrazvok, scintigrafija, tankoigelna biopsija, celostna opredelitev

Uvod

Na pojavnost in značilnosti nodusov ščitnice vplivajo demografske značilnosti populacije, preskrba z jodom in občutljivost medicinske opreme, s katero odkrivamo noduse. Ocenjujejo, da je prevalenca nodusov, odkritih z ultrazvokom (UZ), med 20 % in 68 %. Med njimi jih je približno 10 % avtonomnih, 5–10 % pa malignih. Tveganje, da je klinično pomemben nodus malignen, je večje pri mlajših. Pojavnost in velikost nodusov sicer naraščata s starostjo in indeksom telesne mase, pogostejši pa so pri ženskah. V nosečnosti je pojavnost nodusov okoli 30 %, pri čemer se njihova pojavnost in velikost v tretjem trimestru značilno povečata. Slabša jodna preskrba je povezana z večjo pojavnostjo nodusov,

po izboljšanju jodne preskrbe pa so volumni ščitnic in število nodusov v populaciji manjši (1, 2).

V Sloveniji, ki je že 25 let področje zadostnega vnosa joda, je prevalenca ščitničnih nodusov 45 %. Prevalenca klinično pomembnih nodusov, večjih od 1 cm, znaša 14 %. Pojavnost nodusov se značilno poveča po 25. letu, število nodusov, večjih od 0,5 cm, pa se značilno poveča po 40. letu (3). Ob visoki prevalenci nodusov je prepoznavanje bolnikov z rakom ščitnice v Sloveniji velik izziv, saj želimo pravočasno prepoznati in obravnavati bolnike, ki zdravljenje potrebujejo, ne da bi pri tem obremenili zdravstveni sistem s tistimi, ki zdravljenja ne potrebujejo.

Pasti ultrazvočnega odkrivanja in opredelitve nodusov

Če je ščitnica zdrava in je njena UZ zgradba izoehogena in homogena, lahko z UZ preiskavo dokaj zanesljivo ocenimo prisotnost, število, velikost in lego nodusov in tudi dodatne UZ značilnosti, kot so ehogenost, struktura, oblika, robovi, prisotnost kalcinacij in prekrvljenost. Ocena nodusov pa je lahko velik izziv, če ima bolnik sočasno eno od oblik avtoimunske bolezni ščitnice. Pri teh bolnikih ima žleza pogosto hipoehogeno in nehomogeno zgradbo s hipoehogenimi lisami in hiperehogenimi trakastimi odboji, ki predstavljajo limfocitne infiltrate z okolno fibrozo. Takšne morfološke spremembe je treba razlikovati od nodusov (2). Včasih se lahko zgodi, da zaradi hipoehogene in nehomogene strukture žleze ne odkrijemo nodusa, ki je prav tako hipoehogene strukture in ima neostre robove. V takšnih primerih je celostna opredelitev ključna, saj ocena tveganja in odločitev za UZ vodeno tankoigelnno biopsijo temeljita na drugih preiskovalnih metodah, kot sta palpacija in scintigrafija ščitnice (4). Z izzivi pri UZ odkrivanju in opredelitvi nodusov se soočamo pri številnih bolnikih, saj je pojavnost avtoimunskih bolezni ščitnice na področjih z zadostnim vnosom joda približno 18 %, pri ženskah pa celo nad 25 %. V Sloveniji vsako leto odkrijemo približno 2000 bolnikov z avtoimunsko boleznijo ščitnice na 1.000.000 prebivalcev, številni pa imajo poleg avtoimunske bolezni tudi enega ali več nodusov v ščitnici (5).

Ključne značilnosti, povezane z rakom ščitnice, vključujejo hipoehogeno zgradbo, višjo kot širšo in nepravilno obliko, nepravilne robove nodusa ter prisotnost mikrokalcinacij. Pri razlikovanju med benignimi in malignimi nodusi je treba upoštevati kombinacijo različnih značilnosti nodusa (2). Pomoč pri opredelitvi tveganja za malignost ščitničnega nodusa predstavljajo smernice za slikovno diagnostiko ščitnice, poročanje in podatkovni sistem (*angl.* Thyroid Imaging, Reporting and Data System, TIRADS), ki so jih oblikovala različna strokovna združenja. Višje kategorije TIRADS so povezane z večjo verjetnostjo malignosti. Pri najbolj sumljivih nodusih smernice priporočajo tankoigelnno bipsijo, kadar so večji od 1 cm (6, 7). Čeprav so smernice TIRADS uporabne za izbrano skupino nodusov, pa ne naslavljajo pomembne podskupine praviloma benignih avtonomnih nodusov, pri katerih tankoigelnna biopsija ni utemeljena (8,9). Avtonomni nodusi nimajo specifičnih UZ značilnosti, ki bi jih razlikovale od drugih nodusov. Pomemben delež avtonomnih nodusov se celo uvršča v višje kategorije TIRADS, po aplikaciji radioaktivnega joda, ki je prva linija zdravljenja takšnih nodusov, pa se delež tistih, ki sodijo v višjo kategorijo TIRADS, še poveča. Opredelitev avtonomnih nodusov brez celostne obravnave, ki vključuje scintigrafijo ščitnice, ni možna (2).

Vloga scintigrafije ščitnice

Scintigrafija ščitnice je poleg UZ preiskave ključna slikovna metoda za oceno nodusov (2). Preiskava, ki jo običajno izvedemo s Tc-99m pertehnetatom in redkeje z jodom-123, omogoča oceno izraženosti natrijevega-jodidnega simporterja (NIS) na površini tirocitov. Izraženost NIS v avtonomnem tkivu je povečana, zato takšni nodusi intenzivneje nakopičijo Tc-99m pertehnetat ali jod-123 in so scintigrafsko »vroči« (10). Pri njih tankoigelnna biopsija ni indicirana. Zanimivo je, da smernice Ameriškega in Evropskega tirološkega združenja priporočajo scintigrafijo ščitnice le pri tistih bolnikih, ki imajo znižano koncentracijo tirotropina (*angl.* thyroid-stimulating hormone, TSH) (6, 7). Takšen pristop onemogoča ustrezno prepoznavanje avtonomnih nodusov, saj njihova prisotnost v ščitnici ni nujno povezana z znižano koncentracijo TSH (8, 9). Naša retrospektivna analiza je na primer pokazala, da ima skoraj polovica bolnikov z avtonomnim tkivom v ščitnici

normalno koncentracijo TSH (10). Nacionalna priporočila zato svetujejo scintigrafijo ščitnice v diagnostični opredelitvi vseh nodusov, ki so večji od 1 cm, kar se sklada tudi s priporočili Evropskega združenja za nuklearno medicino (9, 11). Pri scintigrafsko hladnih nodusih, ki imajo sumljive UZ značilnosti, je indicirana tankoigelnna biopsija (4, 11).

Ob napotitvi bolnika na scintigrafijo ščitnice je treba upoštevati dejavnike, ki vplivajo na aktivnost in izraženost NIS. Čezmeren vnos joda, ki je povezan z jemanjem amiodarona ali z aplikacijo jodnega kontrasta v tednih pred predvideno scintigrafijo ščitnice, zmanjša število molekul NIS v membrani tirocitov, zato je pri takšnih bolnikih slikovna ocena nodusov v ščitnici otežena. Tudi jemanje preparata L-tiroksina pomembno zmanjša kakovost scintigrafske ocene. Pri bolnikih z laboratorijsko hipotirozo zato uvedba preparata L-tiroksina pred napotitvijo k tirologu pomembno oteži celostno tirološko obravnavo in strokovno ni utemeljena.

Pristop k celostni opredelitvi nodusov

Celostna opredelitev nodusa ščitnice mora vključevati anamnezo, klinični pregled, laboratorijske preiskave, UZ in po potrebi scintigrafijo ščitnice ter UZ vodeno tankoigelnno biopsijo. Usmerjena anamneza nudi pomembne informacije o dedni nagnjenosti, dejavnikih tveganja, kot je na primer obsevanje v predelu vratu v otroštvu, ter o simptomih, kot so pojav otekline na vratu, težave s požiranjem ali dihanjem in hripavost. S kliničnim pregledom skušamo opredeliti mesto, velikost, čvrstost, občutljivost in premakljivost nodusov v ščitnici ter oceniti morebitne povečane vratne bezgavke. Z laboratorijskimi preiskavami preverimo delovanje žleze ter izmerimo koncentracijo tiroglobulina, ki je napovedni dejavnik za raka ščitnice pri folikularni in onkocitni neoplazmi, ob sumu na medularnega raka ščitnice pa izmerimo tudi koncentracijo kalcitonina. Sledi UZ ocena velikosti, lege in značilnosti nodusa, pri tistih, ki so večji od 1 cm, pa tudi scintigrafska ocena. UZ-vodena tankoigelnna biopsija pride v poštev le pri izbranih bolnikih. Običajno so to bolniki s scintigrafsko hladnimi nodusi, ki imajo anamnestične, klinične ali UZ značilnosti, povezane z večjim tveganjem za raka ščitnice, pa tudi bolniki z visoko serumsko koncentracijo

tiroglobulina ali kalcitonina. Če je nodusov v ščitnici več, indikacijo za preiskavo ocenjujemo za vsak nodus posebej (11).

V retrospektivno analizo, ki smo jo izvedli na Kliniki za nuklearno medicino Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani, smo v obdobju med januarjem 2019 in aprilom 2021 vključili 2167 citoloških vzorcev, ki smo jih pridobili z UZ vodeno tankoigelno biopsijo ščitničnih nodusov. Odločitev za izvedbo tankoigelne biopsije je temeljila na celostni klinični, laboratorijski in slikovni oceni, citoloških vzorcev preprostih cist pa nismo vključili v raziskavo. Poseg je izvajalo sedem specialistov tirologov, en izkušen citolog pa je izvedel citopatološki pregled in napisal izvid v skladu s klasifikacijo po Bethesda. Med pregledanimi citološkimi vzorci je bilo 168 (7,7 %) vzorcev nediyagnostičnih ali neuporabnih (Bethesda I), 1.750 (80,8 %) benignih (Bethesda II), 37 (1,7 %) neopredeljenih atipij folikularnih celic ali neopredeljenih folikularnih lezij (Bethesda III), 119 (5,5 %) folikularnih neoplazem ali sumljivih za folikularno neoplazmo (Bethesda IV), 25 (1,2 %) sumljivih za malignom (Bethesda V) in 68 (3,1 %) malignih (Bethesda VI) (12).

Zaključek

Ob visoki pojavnosti nodusov v ščitnici je celostna opredelitev ključna za prepoznavo nodusov, pri katerih je indicirana UZ vodena tankoigelna biopsija. Treba se je zavedati, da nekatera mednarodna priporočila za tankoigelno biopsijo nodusov temeljijo zgolj na UZ oceni velikosti in značilnosti nodusov, kar pomeni, da ne upoštevajo pomembnih podskupin, kot so avtonomni nodusi in nodusi pri veliki podskupini bolnikov z avtoimunskimi boleznimi ščitnice. Kakovostna celostna obravnava nodusov, ki sledi nacionalnim priporočilom, zagotavlja varno in strokovno ustrezno opredelitev pri vseh bolnikih z nodusi.



Literatura

1. Dean DS, Gharib H. Epidemiology of thyroid nodules. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008;22(6):901–11.
2. Jarc A, Gabersček S, Zaletel K. Ultrazvok ščitnice. *Medicinski razgledi.* In press 2025.
3. Radevska T, Pirnat E, Hribar M, Gregorič M, Blaznik U, Kušar A, et al. Prevalenca morfoloških sprememb v ščitnici na območju z ustrezno preskrbo z jodom. In: Fras Z, Košnik M, ur. *Zbornik prispevkov: 63. Tavčarjevi dnevi; 2021; Ljubljana, Slovenija.* V Ljubljani: Medicinska fakulteta; 2021. p. 107–8.
4. Gabersček S. Povečana ščitnica-golša. In: Gabersček S, Zaletel K, ur. *Zbornik prispevkov: Bolezni ščitnice; 2019; Logarska dolina, Slovenija.* V Ljubljani: Slovensko združenje za nuklearno medicino; 2019. p. 25–7.
5. Zaletel K, Gabersček S, Pirnat E, Krhin B, Hojker S. Ten-year follow-up of thyroid epidemiology in Slovenia after increase in salt iodization. *Croat Med J.* 2011;52:615–21.
6. 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.
7. Durante C, Hegedüs L, Czarniecka A, Paschke R, Russ G, Schmitt F, et al. 2023 European Thyroid Association Clinical Practice Guidelines for thyroid nodule management. *Eur Thyroid J.* 2023;12(5):e230067.35.
8. 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(6):1001–5.
9. Kreissl MC, Ovčariček PP, Campenni A, Vrachimis A, Tuncel M, Giovanella L. The European Association of Nuclear Medicine (EANM)'s Response to the 2023 European Thyroid Association (ETA) clinical practice guidelines for thyroid nodule management and nuclear medicine: a deliberate oversight? *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2024;51(6):1678–81.

10. Gaberšček S, Bajuk V, Zaletel K, Pirnat E, Hojker S. Beneficial effects of adequate iodine supply on characteristics of thyroid autonomy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;79(6):867-73.
11. Bešić N, Grošel A, Perhavec A, Doma A, Schwarzbartl-Pevc A, Klevišar Ivančič A, et al. Posodobljena priporočila diagnostike in zdravljenja diferenciranega raka ščitnice. *Onkologija*. 2022;1:76–106.
12. Vendramin A, Zupanc D, Pirnat E, Zaletel K, Bedernjak-Bajuk N, Bajuk-Studen K, et al. Incidence of non-diagnostic and undetermined cytologies in ultrasoundguided fine needle aspiration biopsy specimens of thyroid nodules – a single-center cohort. *Endocrine abstracts*. 2022; 84: PS2–10–92.