

Rak tarczycy – najważniejsze zasady diagnostyki i leczenia w świetle aktualnych Rekomendacji Polskiej Grupy ds. Nowotworów Endokrynnych

Thyroid cancer – principles in diagnosis and treatment according to current Recommendations of Polish Group in the matter of Neuroendocrine Tumours

Maria Gryczyńska

Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Jedną z najczęstszych patologii tarczycy są guzki. W ostatnich latach diagnostyka różnicowa guzków tarczycy uległa zmianom, dzięki powszechnemu dostępowi do badań ultrasonograficznych, biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej i oznaczeń kalcytoniny. Większość guzków tarczycy ma charakter łagodny, a rozpoznanie zmian nowotworowych w tarczycy jest obecnie możliwe we wczesnym ich stadium.

Rak tarczycy – w porównaniu z innymi nowotworami – występuje u ludzi stosunkowo rzadko (<1%), jest jednak najczęściej rozpoznawanym nowotworem gruczołów wydzielania wewnętrznego i stwierdza się go u ok. 5% chorych ze zmianami guzkowymi w tarczycy. Zwykle są to raki zróżnicowane tarczycy – rak brodawkowy i pęcherzykowy.

Inne nowotwory złośliwe tarczycy, jak rak rdzeniasty i anaplastyczny, diagnozuje się znacznie rzadziej, a bardzo rzadko stwierdza się w tarczycy lymphoma, fibrosarcoma, hemangioendothelioma, teratoma oraz ogniska przerzutowe.

W celu prawidłowej diagnostyki i leczenia raka tarczycy niezbędna jest ścisła współpraca specjalistów z różnych dziedzin medycyny, a na każdym etapie konieczna jest konsultacja doświadczonego lekarza z dobrym przygotowaniem endokrynologicznym i onkologicznym.

Raka tarczycy w większości przypadków cechuje powolny przebieg i dobre efekty leczenia oraz dobry stan kliniczny chorych, którzy jednak do końca życia wymagają specjalistycznej kontroli.

Niniejsze opracowanie podsumowuje zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia raka tarczycy w oparciu o obecne polskie rekomendacje „Diagnostyka i leczenie raka tarczycy” przyjęte na III Konferencji Naukowej „Rak tarczycy” w Szczyrku 25 marca 2006 r.

Słowa kluczowe: guzki tarczycy, rak tarczycy, raki zróżnicowane tarczycy, rak brodawkowy tarczycy, rak pęcherzykowy tarczycy, rak rdzeniasty, rak anaplastyczny, pierwotny chłoniak tarczycy.

Abstract

Thyroid nodules are detected frequently. The diagnostic strategy has been modified and now includes the widespread use of fine-needle aspiration biopsy, ultrasonography and calcitonin measurement. Most thyroid nodules are benign lesions. Thyroid carcinoma is now diagnosed at an earlier stage. Thyroid carcinoma is rare among human malignancies (<1%) but is the most frequent endocrine cancer, accounting for about 5% of thyroid nodules. More



than 75% of malignant nodules are differentiated thyroid cancer of the follicular epithelium (papillary and follicular). The other types of thyroid cancer are far rarer. They can be classified as anaplastic carcinoma, medullary thyroid carcinoma or other rare types, including primary thyroid lymphoma. Thyroid carcinoma requires a multidisciplinary approach, including a highly-trained general or head and throat surgeon, endocrinologist, nuclear medicine specialist or medical oncologist with the support of an experienced cytopathologist, pathologist, radiologist, oncologists and a medical physicist.

This article, based on Polish recommendations for the diagnosis and treatment of thyroid cancer, summarizes management strategy for a disease which albeit having an intrinsic low mortality, requires life-long follow-up care.

Key words: thyroid nodules, thyroid carcinoma, differentiated thyroid cancer, papillary thyroid carcinoma, follicular thyroid carcinoma, anaplastic carcinoma, medullary thyroid carcinoma, primary thyroid lymphoma.

(Postępy w chirurgii głowy i szyi 2007; 1: 3–17)

Wstęp

W praktyce klinicznej jedną z najczęstszych patologii tarczycy jest obecność guzków. W badaniu przedmiotowym stwierdza się je u kilku procent populacji w krajach stosujących profilaktykę niedoboru jodu, natomiast znacznie częściej na obszarach, na których występuje niedobór jodu, a zwłaszcza wole endemiczne. Wprowadzenie badań ultrasonograficznych (USG) tarczycy spowodowało, że guzki tarczycy stwierdzane są znacznie częściej, zwłaszcza u kobiet w średnim i starszym wieku, wśród których mogą występować nawet u ponad 50% badanych. Zapobieganie rozwojowi wola guzkowego opiera się przede wszystkim na prawidłowej suplementacji jodu i zwalczaniu jego niedoborów. Dobra diagnostyka różnicowa guzków tarczycy, z których większość ma charakter łagodny, pozwala na wczesne rozpoznanie zmian nowotworowych w tarczycy. Raka tarczycy stwierdza się u ok. 5% chorych ze zmianami guzkowymi w tarczycy. W większości przypadków przebieg kliniczny raka tarczycy jest powolny, a stan kliniczny chorych i efekty leczenia dobre.

W celu prawidłowej diagnostyki i leczenia raka tarczycy niezbędna jest ścisła współpraca specjalistów z różnych dziedzin medycyny, a na każdym etapie konieczna jest konsultacja doświadczonego lekarza z dobrym przygotowaniem endokrynologicznym i onkologicznym.

Pierwsze wspólne rekomendacje przyjęte przez wszystkie współpracujące polskie towarzystwa naukowe opracowano podczas konferencji *Rak tarczycy* w 1995 r., a następnie rozszerzono w grudniu 2000 r. [1, 2] i opublikowano w 2001 r. Ich powszechne wprowadzenie spowodowało, że rozpoznawanie i leczenie raka tarczycy w Polsce nie odbiega od najlepszych europejskich wzorców.

W marcu 2006 r. Polska Grupa ds. Nowotworów Endokrynnych na III Konferencji Naukowej *Rak tarczycy* w Szczyrku opracowała rekomendacje [3, 4] do-

tyczące diagnostyki i leczenia raka tarczycy, uaktualnione zgodnie z najnowszymi osiągnięciami wiedzy oraz uwzględniające konsensus leczenia raka tarczycy Europejskiego Towarzystwa Tarczycowego (ang. *European Thyroid Association – ETA*) [5], z modyfikacjami przystosowującymi do polskich warunków.

Rekomendacje te zostały przyjęte przez Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne, Towarzystwo Chirurgów Polskich, Polskie Towarzystwo Patologów, Polskie Towarzystwo Medycyny Nuklearnej, Polskie Towarzystwo Onkologiczne, Polskie Towarzystwo Chirurgii Onkologicznej, Polskie Towarzystwo Endokrynologii Dziecięcej oraz Polskie Towarzystwo Chirurgów Dziecięcych.

Na całym świecie stwierdza się wyraźny wzrost zachorowań na raka tarczycy. Wynika to nie tylko z lepszej i skuteczniejszej diagnostyki, ale i z większego zainteresowania i wiedzy lekarzy. Znaczna dynamika wzrostu zachorowań na raka tarczycy, w porównaniu z innymi nowotworami, była jedną z przyczyn, dla których 2005 r. w USA ogłoszono rokiem raka tarczycy. W Polsce liczbę nowych zachorowań ocenia się na 1500–1700 rocznie, a dobre efekty leczenia powodują, że populacja chorych z rakiem tarczycy szybko zwiększa się i jest szacowana na ok. 20 tys. [3]. Wobec takich danych ciągłe pogłębianie wiedzy o tym nowotworze nie tylko w wąskim gronie specjalistów, ale wśród ogółu lekarzy jest niezwykle istotne.

Rak tarczycy jest najczęściej występującym (98%) nowotworem złośliwym tarczycy. Stwierdza się go ok. 2–4 razy częściej u kobiet niż u mężczyzn. Mimo dużej częstości występowania guzków tarczycy, raki tarczycy są stosunkowo rzadkie, a liczbę zachorowań na raka tarczycy w ciągu roku szacuje się na 20–50 osób/mln. W większości przypadków jest to rak różnicowany, charakteryzujący się mało agresywnym przebiegiem i dobrym rokowaniem, ale tylko wczesne jego rozpoznanie pozwala na skuteczne leczenie.



Ze względu na budowę histologiczną wyróżnia się nowotwory tarczycy pochodzące z nabłonka pęcherzykowego tarczycy (rak zróżnicowany i rak niezróżnicowany), a także wywodzące się z komórek C tarczycy – rak rdzeniasty – oraz nowotwory nienabłonkowe, jak np. mięsak, chłoniak.

Wśród raków tarczycy najczęstszymi są raki zróżnicowane tarczycy – rak brodawkowy (łac. *carcinoma papillare*) i pęcherzykowy (łac. *carcinoma folliculare*). Pierwszy z nich jest najczęściej stwierdzanym rakiem tarczycy i stanowi wg różnych statystyk 65–95% rozpoznai. Może wystąpić w każdym wieku, jednak najczęściej rozpoznaje się go między 30.–50. rokiem życia i ok. 2 razy częściej u kobiet niż u mężczyzn. Rak pęcherzykowy częstszy na obszarach niedoboru jodu, stanowi 10–30% wszystkich przypadków raka tarczycy. Występuje zwykle po 50. roku życia [6, 7].

Rak rdzeniasty stanowi 5–10% przypadków raka tarczycy i w 80% przypadków bywa rakiem sporadycznym. W pozostałych przypadkach jest rakiem dziedzicznym, dziedziczonym autosomalnie dominująco, o wysokim stopniu penetracji (ponad 90%). Dziedziczny rak rdzeniasty tarczycy może występować jako rak rodzinny – bez towarzyszących chorób endokrynologicznych – lub jako część zespołu mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej (ang. *multiple endocrine neoplasia* – MEN) – MEN 2A i MEN 2B. W zespole MEN 2A (zespół Sipple'a) występują rak rdzeniasty tarczycy, guz chromochłonny (łac. *pheochromocytoma*) i nadczynność przytarczyc (u ok. 50% chorych). W zespole MEN 2B obserwuje się raka rdzeniastego tarczycy, guz chromochłonny (u ok. 50–75% chorych) oraz liczne włókniaki błon śluzowych, którym mogą towarzyszyć okrężnica olbrzymia (łac. *megacolon*), wydrążona klatka piersiowa, słabe wykształcenie mięśni, cechy marfanoidalne, natomiast nadczynność przytarczyc występuje bardzo rzadko. Długotrwałe przeżycie chorych z rakiem rdzeniastym oraz zespołem MEN jest dość częste – u ok. 2/3 chorych stwierdza się przeżycie 10-letnie [7].

Rak anaplastyczny stanowi 3–5% przypadków raka tarczycy. W ok. 1% zmian nowotworowych stwierdza się utkanie mieszane. Inne nowotwory złośliwe tarczycy oraz ogniska przerzutowe w tarczycy diagnozuje się rzadko.

Diagnostyka kliniczna

W ocenie klinicznej guzków tarczycy należy uwzględnić wywiad, badanie przedmiotowe, badania laboratoryjne (hormonalne i przeciwciał tarczycowych), jednak szczególną rolę odgrywa badanie ultrasonograficzne z biopsją aspiracyjną cienkoigłową (BAC) zmian [8]. Podejrzanie złośliwego charakteru zmiany jest klinicznie bardziej uzasadnione, jeżeli wcześniej, a zwłaszcza w dzieciństwie, stosowano ra-

dioterapię zewnętrzną, w rodzinie stwierdzano raka brodawkowego lub rdzeniastego tarczycy, guzek zdiagnozowano u osoby poniżej 25. lub powyżej 60. roku życia, zwłaszcza płci męskiej, zmiana cechuje się wyraźnym wzrostem w ciągu kilku tygodni lub miesięcy, ma nieregularny zarys, nacieka tkanki miękkie, występuje powiększenie węzłów chłonnych szyi, chrypka i/lub dolegliwości przy połykaniu. Biopsja cienkoigłowa to najbardziej skuteczna metoda w diagnostyce różnicowej guzków tarczycy – jej specyficzność i czułość ocenia się na ok. 95%, jednak rak pęcherzykowy tarczycy może być rozpoznany tylko na podstawie badania histopatologicznego zmiany usuniętej w całości.

Zgodnie z wytycznymi [3, 4] badanie cytologiczne powinno być wykonane w ośrodku o dużym doświadczeniu w zakresie cytologii tarczycy (optimalnie >1000 wykonanych badań). Wszystkie biopsje należy wykonać pod kontrolą badania ultrasonograficznego (USG). Zaleca się, by BAC przeprowadzona była przez patomorfologa. Wykonywanie jej przez lekarza innej specjalności jest dopuszczalne, jeśli lekarz ten ma duże doświadczenie i ściśle współpracuje z patomorfologiem. Biopsję cienkoigłową powinno się przeprowadzać w każdym przypadku, jeśli guzek tarczycy wyczuwa się palpacyjnie oraz w każdym ognisku wykrywanym przez USG, jeżeli jego średnica przekracza 1 cm. W ogniskach o mniejszej średnicy BAC jest bezwzględnie wskazana u chorych z rodzinnym rakiem tarczycy w wywiadzie lub z wcześniejszą ekspozycją na promieniowanie, a także w przypadku zmian o dodatkowych cechach ryzyka, takich jak lite guzki hipoechogeniczne, zwłaszcza z obecnością mikrozwapnień, brak otoczki hipoechogenicznej (*halo*), nieregularne granice, wzmożony przepływ w badaniu dopplerowskim. Współwystępowanie zarówno kilku wymienionych cech, jak i powiększenie węzłów chłonnych szyi wiąże się z wyższym ryzykiem złośliwości guzka. U chorych z wolem wieloguzkowym BAC należy wykonać w zmianach wybranych na podstawie obrazu USG. Wynik badania cytologicznego powinien składać się co najmniej z 2 części – opisowej i wniosku diagnostycznego [9–11]. Zaleca się wzorzec oparty na raporcie cytologicznym przyjętym przez Komitet Naukowy Sympozjum *Rak tarczycy* (Szczyrk, 26–28.10.1995) [1], uzupełniony o schemat lokalizacji zmian [3, 4].

Badaniem cytologicznym można rozpoznać raka anaplastycznego, brodawkowego, rdzeniastego i chłoniaka. Jeśli ocena cytologiczna sugeruje raka rdzeniastego, konieczne jest badanie immunomorfologiczne oraz oznaczenie kalcytoniny (CT) we krwi. Jeżeli przy wystarczającym materiale diagnostycznym nie ma podstaw do jednoznacznego rozpoznania nowotworu złośliwego, wynik badania cytologicznego zawsze musi być oceniany z uwzględnieniem danych z badania klinicznego i USG. W przypadku nowotworu pęcherzykowego określenie typu histologicznego nowotworu



złośliwego możliwe jest wyłącznie za pomocą badania histopatologicznego metodą parafinową. Ujemny wynik BAC nie wyklucza leczenia operacyjnego, szczególnie u chorych, u których stwierdza się wyraźne wskazania kliniczne. W przypadkach, gdy w BAC nie uzyskano materiału diagnostycznego, badanie powinno być powtórzone, zwykle po 3–6 mies., pod warunkiem, że nie występują cechy kliniczne nasuwające podejrzenie złośliwości zmian.

W rozpoznaniu różnicowym złośliwego i łagodnego wola guzkowego, w określonych sytuacjach, mogą być przydatne dodatkowo inne badania, takie jak badanie scyntygraficzne szyi, zwłaszcza przy podejrzeniu guzka autonomicznego czy podostrego zapalenia tarczycy, oznaczenie przeciwciał przeciwko tyreoperoksydazie (anty-TPO) oraz ocena CT w surowicy w razie podejrzenia raka rdzeniastego tarczycy.

Badania kliniczne konieczne przed leczeniem operacyjnym to oznaczenie TSH w celu wykluczenia zaburzeń czynnościowych tarczycy, a zwłaszcza nadczynności tarczycy, która jest przeciwwskazaniem do leczenia operacyjnego i wymaga wcześniejszego wyrównania, badanie RTG klatki piersiowej w dwóch projekcjach, ocena laryngologiczna i oznaczenie stężenia wapnia zjonizowanego w surowicy.

W rozpoznaniu różnicowym i ocenie stopnia zaawansowania nowotworów złośliwych pomocne jest wykonanie dodatkowo badań za pomocą tomografii komputerowej (TK), przede wszystkim szyi i górnego śródpiersia, zwłaszcza gdy istnieje podejrzenie stadium T4, N1b lub M1. Należy pamiętać, by w przypadku rozpoznania lub podejrzenia zróżnicowanego raka tarczycy nie stosować kontrastu jodowego, gdyż jego podanie wyklucza możliwość diagnostyki scyntygraficznej lub leczenia izotopem jodu ^{131}I co najmniej w ciągu najbliższych 3–4 tyg. W diagnostyce powiększonych węzłów chłonnych istotna może być ich biopsja chirurgiczna. Obecność przerzutów odległych powinna być oceniona za pomocą innych badań obrazowych (USG, TK, rezonansu magnetycznego – MR, scyntygrafii, tomografii pozytronowej – PET).

W rozpoznaniu raka rdzeniastego trzeba uwzględnić specjalną strategię postępowania, która obejmuje poza przedoperacyjną oceną zaawansowania choroby również badanie w kierunku towarzyszących endokrynopatii, zwłaszcza guza chromochłonnego, oraz pozwoli określić, czy jest to postać sporadyczna, czy dziedziczna [7]. Każdemu choremu należy wykonać badanie genetyczne, niezależnie od danych z wywiadu i badania fizykalnego. U pacjentów z ujemnym wywiadem w kierunku postaci dziedzicznej istnieje ok. 10% prawdopodobieństwo dodatniego wyniku badania w kierunku predyspozycji genetycznej. Badania genetyczne obejmują analizę mutacji protoonkogenu RET w DNA chorego. Wynik ujemny wyklucza postać dziedziczną z ok. 95% prawdopodobieństwem. Wynik dodatni

wskazuje na konieczność genetycznych badań przesiewowych w rodzinie chorego. Markerami stosowanymi w diagnostyce i monitorowaniu chorych z rakiem rdzeniastym tarczycy są kalcytonina (CT) i antygen kancerobryonarny (CEA), wydzielane przez guz. Rak rdzeniasty tarczycy w diagnostycznych badaniach scyntygraficznych tarczycy za pomocą izotopu jodu ^{131}I lub technetu $^{99\text{m}}\text{Tc}$ uwidacznia się zazwyczaj jako guzek zimny, o zmniejszonym gromadzeniu znacznika. W razie podejrzenia raka rdzeniastego przed operacją tarczycy obowiązuje przeprowadzenie u każdego chorego badań diagnostycznych w kierunku guza chromochłonnego. Ze względu na niebezpieczeństwo przełomu nadciśnieniowego oraz innych powikłań zależnych od obecności guza chromochłonnego jego usunięcie operacyjne powinno wykonywać się zawsze w pierwszej kolejności, po odpowiednim leczeniu przygotowującym. Chorzy po obustronnym usunięciu nadnerczy muszą być objęci szczególnym nadzorem, odpowiednio zabezpieczeni terapią substytucyjną, zgodnie z zasadami obowiązującymi w terapii niewydolności nadnerczy oraz dokładnie pouczeni o zasadach tego leczenia. Wśród chorych z zespołami MEN zgony spowodowane przełomem nadciśnieniowym lub niewydolnością kory nadnerczy po obustronnym usunięciu nadnerczy stanowią znaczny odsetek.

Leczenie operacyjne

Zgodnie z rekomendacjami [3, 4] zaleca się wrastającą rozległość operacji przy wzroście ryzyka nowotworu złośliwego i rosnącym zaawansowaniu klinicznym nowotworu złośliwego, przy czym całkowite wycięcie tarczycy z powodu raka powinno być wykonywane tylko w wyspecjalizowanych ośrodkach o dużym doświadczeniu operacyjnym i mających odpowiednie zaplecze diagnostyczne.

Całkowite, pozatirebkowe wycięcie tarczycy powinno być wykonane w przypadku:

- 1) każdego raka tarczycy rozpoznanego przedoperacyjnie,
- 2) raka brodawkowatego tarczycy, jeżeli średnica guza przekracza 1 cm lub jeżeli wzrost guza jest wielogniskowy (badanie patomorfologiczne), co oznacza, że całkowitego wycięcia wymaga gruczoł tarczowy w każdym przypadku raka tarczycy, poza rakiem brodawkowatym w stadium zaawansowania pT1aN0M0,
- 3) raka pęcherzykowego, niezależnie od wielkości guza,
- 4) raka rdzeniastego tarczycy – niezależnie od wielkości guza, a także u nosicieli mutacji germinalnych protoonkogenu RET, predysponujących do rozwoju dziedzicznego raka rdzeniastego tarczycy,
- 5) raka niskozróżnicowanego i anaplastycznego, jeśli tylko zaawansowanie choroby umożliwia wykonanie tej operacji.



Zasada całkowitego wycięcia tarczycy uwzględnia wyjątki, które dotyczą:

- a) jednoogniskowego raka brodawkowego o średnicy do 1 cm (pT1a), który rozpoznano po wycięciu płata tarczycy z cieśnią lub po operacji subtotałnego wycięcia tarczycy, pod warunkiem że nie ma przerzutów do węzłów chłonnych i przerzutów odległych oraz że wykonano staranne badanie histopatologiczne materiału pooperacyjnego wykluczające wzrost wieloogniskowy;
- b) minimalnie inwazyjnego raka pęcherzykowego o średnicy do 1 cm (pT1a), rozpoznanego po całkowitym wycięciu płata lub subtotałnym wycięciu tarczycy, któremu nie towarzyszą przerzuty odległe lub węzłowe; wynika to z braku jednoznacznych dowodów na poprawę odległego rokowania po wtórnym wycięciu tarczycy, jednak zakres koniecznego leczenia operacyjnego powinien być ustalony indywidualnie.

W przypadku rozpoznania guzka pęcherzykowego (w tym guzka oksyfilnego) za pomocą badania cytologicznego nie istnieje możliwość przedoperacyjnego rozróżnienia zmiany łagodnej i złośliwej, dlatego konieczne jest leczenie operacyjne w każdym przypadku guzka oksyfilnego i w części guzków pęcherzykowych w celu ostatecznego rozstrzygnięcia podejrzenia nowotworu złośliwego.

W przypadku pojedynczego guzka minimalny zakres operacji to całkowite wycięcie płata tarczycy z cieśnią, natomiast rozszerzenie zabiegu z subtotałnym lub całkowitym wycięciem drugiego płata zależy od indywidualnej oceny ryzyka nowotworu złośliwego. Rozpoznanie guzka pęcherzykowego w wolu wieloguzkowym wskazuje na konieczność rozważenia całkowitego lub prawie całkowitego wycięcia tarczycy. Dopuszcza się odstępnie od leczenia operacyjnego w guzkach pęcherzykowych o cechach guzków autonomicznych w scyntygrafii oraz w niewielkich guzkach pęcherzykowych (<1–2 cm średnicy), pod warunkiem ich dobrej kontroli poprzez stałą obserwację i kolejne biopsje, gdyż ryzyko złośliwości guzka pęcherzykowego wg polskich danych ocenia się na ok. 5%. Leczenie operacyjne jest natomiast konieczne w przypadku stwierdzenia guzków oksyfilnych w związku z wyższym (15–20%) ryzykiem ich złośliwości [12].

Jeżeli odstępnie od operacji guzków pęcherzykowych, wskazana jest ocena stężenia CT we krwi lub badanie immunocytochemiczne materiału z guzków, ze względu na możliwość raka rdzeniastego tarczycy.

W raku tarczycy zaleca się pierwotne wycięcie gruczołu, co jest możliwe dzięki starannej diagnostyce przedoperacyjnej. Badanie śródoperacyjne bywa przydatne szczególnie w przypadkach podejrzenia nowotworu złośliwego przy ujemnym lub niejednoznacznym wyniku przedoperacyjnej BAC. W badaniu śródoperacyjnym nie jest jednak możliwe jednoznaczne różnicowanie między rakiem a gruczolakiem pęcherzykowym

i w tych przypadkach rozstrzyga dopiero pooperacyjne badanie histopatologiczne.

Wtórne całkowite wycięcie tarczycy bywa konieczne, gdy rozpoznanie raka zostało postawione pooperacyjnie lub gdy w czasie pierwszej operacji zapadła błędna decyzja o jej zakresie. Powinno ono być przeprowadzone w ciągu pierwszych 5–7 dni po operacji albo po upływie 2–3 mies.

Wobec braku jednoznacznych dowodów co do korzyści wynikających z całkowitego wycięcia tarczycy w przypadkach raka brodawkowego lub pęcherzykowego tarczycy o wielkości do 1–2 cm i bez przerzutów do węzłów chłonnych [5, 13] wskazana jest zawsze ocena indywidualna. Konsensus europejski [5] przyjmuje, że alternatywnym rozwiązaniem po operacji niecałkowitego wycięcia tarczycy w tych przypadkach bywa pooperacyjne leczenie jodem promieniotwórczym.

Jeżeli zakres operacji jest niejednoznaczny, w ocenie jej radykalności stosuje się łączną interpretację badania USG, scyntygrafii szyi oraz badania histopatologicznego.

Za całkowite wycięcie tarczycy uznaje się taką operację, w wyniku której objętość resztkowego mięszu nie przekracza 1 ml po każdej stronie i jodochwytność w warunkach stymulacji endogennym TSH jest mniejsza niż 10%, a opis badania histopatologicznego wskazuje na operację radykalną. Uważa się, że jodochwytność <2% dowodzi całkowitego usunięcia tarczycy.

Operacja tarczycy z powodu raka powinna obejmować węzły przedziału środkowego szyi – przedkrtaniowe, przedtchawicze, okołotchawicze i okołotarczycowe. Jeśli zaawansowanie choroby nowotworowej jest niewielkie (raki o średnicy do 1 cm), można odstąpić od jej wykonania, pod warunkiem że w USG lub śródoperacyjnie nie stwierdza się powiększenia węzłów chłonnych.

Badaniem koniecznym jest śródoperacyjna obustronna biopsja chirurgiczna węzłów bocznych szyi. Jej ujemny wynik umożliwia rozpoznanie stadium N0, natomiast dodatni stanowi wskazanie do operacji węzłów chłonnych. Pooperacyjne mikroskopowe rozpoznanie niewielkiego przerzutu węzłowego nie jest wskazaniem do wtórnej limfadenektomii, jeżeli można zastosować leczenie uzupełniające jodem promieniotwórczym.

W przypadku raków zróżnicowanych, tj. raka brodawkowego i pęcherzykowego, jednostronna lub obustronna operacja węzłów bocznych szyi jako zmodyfikowana limfadenektomia (bez wycięcia żyły szyjnej, mięśnia mostkowo-obończykowo-sutkowego i nerwu XI) bywa wskazana wybiórczo (selektywnie), gdy biopsja węzłów bocznych szyi jest dodatnia lub w USG albo palpacyjnie stwierdzono powiększenie węzłów chłonnych, wskazujące na istnienie przerzutów. Obecność przerzutów w węzłach środkowych nie wymaga wycięcia węzłów chłonnych bocznych, jeżeli nie ma cech ich zajęcia.



W raku rdzeniastym limfadenektomia po stronie guza jest konieczna, jeżeli ognisko pierwotne przekracza 1 cm średnicy, natomiast w zaawansowanym raku rdzeniastym obustronna limfadenektomia powinna być stosowana rutynowo (elektywnie). Zaleca się ją również w dziedzicznym raku rdzeniastym tarczycy.

Wskazania do elektywnej limfadenektomii w operacjach profilaktycznego wycięcia tarczycy u nosicieli mutacji protoonkogenu RET zależą od typu mutacji germinalnej (postaci raka dziedzicznego), wieku operowanego oraz obecnego stężenia kalcytoniny.

Elektywna limfadenektomia jest zawsze zalecana w raku niskozróżnicowanym i anaplastycznym. Nie ma wskazań do operacji elektywnych węzłów chłonnych śródpiersia, których usunięcie przeprowadza się w razie podejrzenia lub potwierdzenia przerzutów w tej lokalizacji.

W rakach zróżnicowanych tarczycy operacje wielonarządowe wykonuje się, jeśli stwierdza się naciekanie sąsiednich narządów (tchawicy, przełyku, naczyń krwionośnych) i istnieje szansa całkowitego usunięcia guza (resekcja R0).

W raku niezróżnicowanym, potwierdzonym histopatologicznie naciekanie narządów sąsiednich wymaga leczenia skojarzonego. Przygotowanie materiału do badania histopatologicznego powinno przeprowadzać się zgodnie z wcześniejszymi zaleceniami [10] (zał. 1.).

Wytyczne dotyczące badania histopatologicznego tarczycy zostały opracowane i opublikowane przez Olszewskiego i wsp. [9].

Badanie patomorfologiczne

Decyzja o wskazaniach do badania śródoperacyjnego powinna być podejmowana indywidualnie, w każdym operowanym przypadku budzącym podejrzenie nowotworu złośliwego. Śródoperacyjne badanie histopatologiczne pozwala na różnicowanie wola nienowotworowego oraz raka brodawkowatego, rdzeniastego i anaplastycznego.

Przy podejrzeniu raka pęcherzykowego decyzja o zakresie operacji musi uwzględniać fakt, że ostateczne różnicowanie gruczolaka i raka pęcherzykowego możliwe jest dopiero w pooperacyjnym badaniu histopatologicznym. W guzach pęcherzykowych różnicowanie między gruczolakiem a rakiem pęcherzykowym opiera się na stwierdzeniu nacieku komórek nowotworowych przez całą torebkę guza i inwazji naczyniowej, co możliwe jest wyłącznie w preparacie sporządzonym metodą parafinową, przede wszystkim ze względu na trudności, jakie może stwarzać jednoznaczne rozpoznanie raka pęcherzykowego z minimalną inwazją.

Większość rozpoznań histopatologicznych może być postawiona w sposób pewny, jednak różnicowanie chłoniaków z niskozróżnicowanymi rakami tarczycy i rakami rdzeniastymi wymaga badań immunohistochemicznych. Dotyczy to rozpoznania w przypadku przerzutów, np. raka jasnokomórkowego nerki.

Rozpoznanie histopatologiczne raka tarczycy powinno zawierać określenie typu histologicznego raka oraz dane o rozmiarach guza i klasyfikację pTN. W razie przerzutów do węzłów chłonnych należy podać tak-

Załącznik 1. Wytyczne do przygotowania materiału operacyjnego do badania histopatologicznego po operacji tarczycy [3, 4]*

Postępowanie:

- zmierz i zważ materiał operacyjny,
- zorientuj topograficznie materiał operacyjny i potnij na plastry o grubości 5 mm,
- sprawdź, czy nie ma przytarczyc w otaczających tarczycę tkankach,
- w przypadku podejrzenia guza nowotworowego oznacz tuszem marginesy operacyjne w sąsiedztwie guza.

Opis makroskopowy:

- rodzaj wykonanego zabiegu: lobektomia, usunięcie cieśni, subtotalne usunięcie tarczycy, całkowite usunięcie tarczycy,
- waga, kształt, barwa i konsystencja materiału operacyjnego,
- powierzchnia przekroju: gładka?, guzowata?; liczba guzków, średnica, wymiary, wygląd (torbielowate?, zwapnienia?, wylewy krwi?, martwica?); otorebkowane, czy o trudnych do określenia granicach?; odległość od linii cięcia chirurgicznego.

Wycinki do badania histopatologicznego:

- dla zmian rozlanych i/lub zapalnych: 3 wycinki z każdego płata oraz 1 z cieśni,
- dla pojedynczego, otorebkowanego guzka o średnicy do 5 cm: wycinki obejmujące cały obwód zmiany; w przypadku zmian większych pobierz dodatkowo po jednym wycinku na każdy dodatkowy cm zmiany; większość wycinków powinno zawierać obrzeże guza i otaczający go miąższ,
- dla wola guzowatego: po 1 wycinku z każdego guzka (maksymalnie do 5 guzków z płata) zawierającym fragment guzka z przylegającym niezmiennym miąższem tarczycy; większe guzki wymagają pobrania więcej niż 1 wycinka,
- dla raka brodawkowego: pobierz całą tarczycę, w tym oznaczając osobno linie cięcia chirurgicznego,
- dla raka innego niż brodawkowaty: 3 wycinki z guza, 3 z tarczycy niezmiennionej nowotworowo i 1 z linii cięcia chirurgicznego najbliższego nowotworowi,
- pobierz przytarczycę, jeżeli są obecne w materiale operacyjnym.

*Wytyczne do prowadzenia badania histopatologicznego tarczycy zostały wcześniej opublikowane [9]



że liczbę i średnicę zajętych węzłów oraz wielkość ognisk nowotworowych. Rozpoznanie powinno być oparte na przyjętych klasyfikacjach – klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization* – WHO) (zał. 2.) lub *Armed Forces Institute of Pathology* (AFIP) [14–16]. Zaleca się stosowanie pełnego raportu z badania histopatologicznego, zgodnego z rekomendacjami ADASP [17]. Wniosek z badania histopatologicznego powinien zawierać kwalifikację pTNM, zgodnie z wytycznymi Międzynarodowej Unii Przeciwrakowej (ang. *Union Internationale Centre le Cancer* – UICC) [17] (zał. 3.).

Rozpoznanie patomorfologiczne powinno uwzględniać:

- 1) rodzaj materiału operacyjnego (zgodny z zakresem przeprowadzonego zabiegu operacyjnego) wraz z informacją na temat jego utrwalenia, stanu (uszkodzenia zamierzone i niezamierzone) i oznaczeń topograficznych;
- 2) rozpoznanie histopatologiczne z określeniem podtypu mikroskopowego zmiany:

- a) lokalizację guza,
 - b) wymiary guza (koniecznie 3 wymiary) i wygląd makroskopowy,
 - c) wygląd miąższu poza guzem,
 - d) obecność torebki guza,
 - e) obecność angioinwazji,
 - f) naciek tkanek otaczających tarczycę,
 - g) radykalność zabiegu (marginesy odcięcia oznaczone tuszem),
 - h) wielogniskowość zmian guzowatych,
 - i) istotne zmiany patologiczne utkania tarczycy poza guzem,
 - j) obecność, liczbę i zmiany w przytarczycach;
- 3) liczbę i wielkość węzłów chłonnych, a w przypadku przerzutów do węzłów chłonnych wymiary największego węzła z przerzutem;
- 4) opis tkanek pozatarczycowych.

Dodatkowo raport może uwzględniać stopień złośliwości raka (ang. *grading*), który jednak nie jest powszechnie akceptowany w raku tarczycy i nie należy do standardu, aktywność mitotyczną, obecność i rozle-

Załącznik 2. Histopatologiczna klasyfikacja guzów tarczycy wg WHO [3, 4] na podstawie [16]

Typ guza/Type of tumour	Klasyfikacja ICD/ICD-0 classification Kod charakteru guza/Behaviour is coded: 0 w przypadku guza łagodnego/0 for benign tumour, 1 w przypadku guza o pogranicznym lub o niepewnym przebiegu/1 for borderline or uncertain behaviour, 3 w przypadku guzów złośliwych/3 for malignant tumours
Raki tarczycy/Thyroid carcinomas:	
<i>Papillary carcinoma</i>	8260/3
<i>Follicular carcinoma</i>	8330/3
<i>Poorly differentiated carcinoma</i>	8020/3
<i>Undifferentiated (anaplastic) carcinoma</i>	8070/3
<i>Squamous cell carcinoma</i>	8430/3
<i>Mucoepidermoid carcinoma</i>	8430/3
<i>Sclerosing mucoepidermoid carcinoma with eosinophilia</i>	8480/3
<i>Mucinous carcinoma</i>	8345/3
<i>Medullary carcinoma</i>	8346/3
<i>Mixed medullary and follicular carcinoma</i>	8588/3
<i>Spindle cell tumour with thymus-like differentiation</i>	8589/3
Gruzołaki tarczycy i guzy pochodne/Thyroid adenoma and related tumours:	
<i>Follicular adenoma</i>	8330/0
<i>Hyalinizing trabecular tumour</i>	8336/0
Inne guzy tarczycy/Other thyroid tumours:	
<i>Teratoma</i>	9080/1
<i>Primary lymphoma and plasmocytoma</i>	
<i>Ectopic thymoma</i>	8580/1
<i>Angiosarcoma</i>	9120/3
<i>Smooth muscle tumours</i>	
<i>Peripheral nerve sheath tumours</i>	
<i>Paraganglioma</i>	8693/1
<i>Solitary fibrous tumour</i>	8815/0
<i>Follicular dendric cell tumour</i>	9758/3
<i>Langerhans cell histiocytosis</i>	9751/1
<i>Secondary tumours</i>	



Załącznik 3. Klasyfikacja TNM dla raka tarczycy [3, 4]

T – guz pierwotny

O cesze T decyduje średnica największego ogniska.

Wielogniskowość guza określana jest literą *m*.

Tx – nie można ocenić guza pierwotnego

T0 – brak guza pierwotnego

T1a – guz do 1 cm średnicy

T1b – guz powyżej 1 cm do 2 cm średnicy

T2 – guz większy niż 2 cm, nieprzekraczający 4 cm, ograniczony do tarczycy

T3 – guz powyżej 4 cm, ograniczony do tarczycy lub każdy guz nieznacznie przekraczający tarczycę (np. naciek mięśnia mostkowo-gnykowego lub tkanek okołotarczycowych)

T4a – guz o każdym wymiarze przekraczający torebkę gruczołu i naciekający tkankę podskórną, krtani, tchawicę, przelyk lub nerw krtaniowy wsteczny

T4b – guz naciekający powięź przedkręgową, tętnicę szyjną lub naczynia śródpiersia

Każdy rak niezróżnicowany (anaplastyczny) jest w stopniu T4

T4a – wewnątrztrzczycowa postać raka – chirurgicznie resekcyjny

T4b – pozatrzycowa postać raka – chirurgicznie nieresekcyjny

N – regionalne węzły chłonne

Nx – brak możliwości oceny zaawansowania węzłowego

N0 – brak przerzutów do węzłów chłonnych

N1 – obecne przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych

N1a – przerzuty do VI przedziału (przedziału środkowego szyi, węzłów przedtchawicznych, przytchawicznych)

N1b – przerzuty jednostronne lub obustronne do węzłów chłonnych bocznych szyi lub śródpiersia górnego

M – przerzuty odległe

Mx – brak możliwości oceny

M0 – brak przerzutów odległych

M1 – obecne przerzuty odległe

Na podstawie UICC TNM Classification. Wyd. 6. 2002 [17] zmodyfikowane

Modyfikacja polega na przyjęciu zasady, że guz do 1 cm średnicy określa się jako T1a, a guz o średnicy 1–2 cm T1b

głość martwicy w guzie, obecność metaplastji płaskonabłonkowej i zmian jasnokomórkowych, obecność i typ zwapnień w guzie oraz zmiany w podścielisku guza, np. rozległe włóknienie.

Ze względu na trudności, jakie stwarzać może rozpoznanie histopatologiczne raka tarczycy, za konieczne przyjmuje się potwierdzenie rozpoznania przez drugiego patologa w ośrodku, który na podstawie tych rozpoznania podejmuje dalsze leczenie. Przypadki trudne, związane z rozbieżnościami w rozpoznaniu raka tarczycy lub jego typu histologicznego, są regularnie konsultowane przez patologów z Polskiej Grupy ds. Diagnostyki Nowotworów Endokrynnych, działającej pod auspicjami Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego i Polskiego Towarzystwa Patologów [3, 4].

Ocenę zaawansowania raka tarczycy prowadzi się podczas kolejnych etapów diagnostyki oraz leczenia i obejmuje ona:

- 1) ocenę przedoperacyjną – wg klasyfikacji TNM [17] (zał. 3.),
- 2) ocenę pooperacyjną – na podstawie badania histopatologicznego wg klasyfikacji pTNM (zał. 3.),
- 3) ocenę po leczeniu uzupełniającym jodem promieniotwórczym i wykonaniu scyntygrafii poterapeutycznej, co dotyczy chorych z rakiem zróżnicowanym tarczycy.

Powikłania leczenia operacyjnego raka tarczycy

Do najczęstszych powikłań po leczeniu operacyjnym należą porażenie nerwu krtaniowego wstecznego i niedoczynność przytarczyc – przemijające lub trwałe. Badanie laryngologiczne należy wykonać przed i po każdej operacji w celu oceny funkcji strun głosowych oraz wskazań do leczenia ewentualnych powikłań. Trwałe porażenie wymaga rehabilitacji foniatrycznej i rozważenia wskazań do operacji łagodzących. W przypadku obustronnego porażenia strun głosowych w bezpośrednim okresie pooperacyjnym konieczna jest na ogół tracheostomia.

W tym czasie należy monitorować stężenie wapnia zjonizowanego w surowicy krwi. Niedoczynność przytarczyc trwająca ponad kilka dni wymaga oceny w badaniach obejmujących poza oznaczaniem stężenia wapnia, także ocenę stężenia fosforu nieorganicznego i parathormonu (PTH) w surowicy krwi oraz dobowego wydalania wapnia z moczem. Na podstawie tych danych ustala się dawkę aktywnych pochodnych witaminy D oraz węglaanu wapnia, przy czym chory powinien otrzymywać co najmniej 1 g wapnia elementarnego dziennie.

Przemijająca niedoczynność przytarczyc ustępuje najczęściej w ciągu 1–6 mies., a wyjątkowo nawet po 1–2 latach. Ocena wskazań do kontynuacji leczenia



aktywnymi pochodnymi witaminy D i węglanem wapnia powinna być powtarzana zwykle po 6 mies., roku i 2 latach po operacji.

Leczenie niedoczynności przytarczyc należy monitorować przez oznaczenie stężenia wapnia całkowitego (lub wapnia zjonizowanego) i fosforanów we krwi oraz ocenę dobowego wydalania wapnia z moczem. Za bezpieczne uważa się wydalanie wapnia w granicy 5,5–7 mmol/dobę (220–280 mg/dobę). Wyższa kalciuria wymaga redukcji dawki aktywnej pochodnej witaminy D lub wapnia, natomiast w przypadku współistnienia samoistnej hiperkalciurii wskazane jest włączenie małej (12,5 mg) dawki hydrochlorotiazidu. Bardzo przydatne bywa oznaczenie stężenia PTH w surowicy, ponieważ umożliwia odróżnienie niedoczynności przytarczyc od innych przyczyn hipokalcemii oraz wskazuje na możliwość stopniowej redukcji dawek substytucyjnych.

Leczenie izotopem jodu ¹³¹I

Wskazanie do leczenia izotopem jodu ¹³¹I dotyczy tylko zróżnicowanych raków tarczycy. Nie ma wskazań do leczenia jodem promieniotwórczym chorych na raka anaplastycznego i rdzeniastego.

Celem leczenia izotopem jodu ¹³¹I jest zniszczenie resztek tarczycy pozostałych po leczeniu operacyjnym (ablacji tarczycy), sterylizacja pozostałych mikroognisk raka w łożu tarczycy i węzłach chłonnych oraz sterylizacja przerzutów odległych.

Wyróżnia się leczenie uzupełniające, radykalne i paliatywne. Leczenie uzupełniające jodem promieniotwórczym dotyczy chorych operowanych radykalnie, u których po przeprowadzonym leczeniu operacyjnym nie stwierdza się cech choroby nowotworowej. Celem jest ablacja resztkowych komórek tarczycy, pozostałych po leczeniu operacyjnym, i sterylizacja ewentualnych mikroognisk raka, których nie stwierdza się w innych badaniach. W efekcie tego leczenia można dokładnie monitorować dalszy przebieg choroby za pomocą oznaczania tyreoglobuliny (Tg) [18].

Po wcześniejszej operacji całkowitego wycięcia tarczycy konieczne jest leczenie uzupełniające wszystkich chorych na raka brodawkowego i pęcherzykowego tarczycy w stadium pT3-4N0 oraz wszystkich chorych w stadium N1 niezależnie od wielkości guza pierwotnego. Według rekomendacji leczenie to nie jest konieczne w rakach T1aN0M0 ze względu na bardzo małe ryzyko wznowy. Dotychczasowe doświadczenie polskich ośrodków przemawia za rutynowymi wskazaniami do tego leczenia w rakach T1b-T2N0M0, chociaż jego konieczność w tych przypadkach nie została jeszcze jednoznacznie udowodniona. Przyjmuje się, że od leczenia izotopowego można ewentualnie odstąpić tylko u chorych w stadium T1b-T2N0M0, u których po operacji radykalnej (całkowite wycięcie tarczycy,

nieobecność przerzutów do węzłów chłonnych zweryfikowana biopsją śródoperacyjną) nie obserwuje się znaczącej jodochwytności w łożu tarczycy, a stężenie Tg po stymulacji TSH jest mniejsze niż 1–2 ng/ml i nie ma innych cech obecności choroby nowotworowej lub czynników ryzyka (w tym USG szyi nie wykazuje podejrzanych zmian ogniskowych).

Leczenie izotopem jodu ¹³¹I może być zastosowane także jako uzupełnienie operacji niecałkowitego wycięcia tarczycy, jeśli u chorego operowanego wcześniej nieradykalnie istnieją przeciwwskazania do wtórnego całkowitego wycięcia tarczycy lub nie wyraża on na nie zgody.

Jeżeli stwierdza się przerzuty odległe, które nie wykazują jodochwytności w scyntygrafii diagnostycznej, a obecna jest istotna jodochwytność w tarczycy, konieczne należy zniszczyć gruczoł resztkowy przez podanie ablacyjnej dawki jodu promieniotwórczego przed ostateczną oceną jodochwytności przerzutów.

Zakres aktywności jodu ¹³¹I stosowanego w leczeniu uzupełniającym waha się między 0,8–5,5 GBq (30–150 mCi). Najwięcej doświadczeń pozytywnych zebrano, stosując dawki jodu promieniotwórczego o aktywności 1,6–3,7 GBq (60–100 mCi). Niższe aktywności mogą być zalecane u chorych z najniższej grupy ryzyka, z zachowaniem zasady, że aktywność dawki podanej jednorazowo nie może być niższa niż 0,8 GBq (30 mCi).

Leczenie radykalne wskazane jest u chorych ze zróżnicowanym rakiem tarczycy, u których stwierdza się obecność przerzutów odległych, wykazujących jodochwytność wystarczającą do tego, by dawka pochłoniętej energii miała działanie sterylizujące.

Leczenie paliatywne bywa konieczne u chorych na zróżnicowane raki tarczycy, u których rozpoznaje się nieoperacyjny guz pierwotny, nieoperacyjną wznowę miejscową lub przerzuty odległe gromadzące jod w stopniu niewystarczającym, aby dawka pochłoniętej energii miała działanie sterylizujące. Podawany wówczas jod promieniotwórczy może zmniejszyć objętość guza i zwolnić rozwój nowotworu oraz złagodzić objawy choroby, np. bólowe.

Przeciwwskazaniem bezwzględny do leczenia izotopem jodu ¹³¹I jest ciąża oraz karmienie piersią. Ciążę u chorych płodnych należy wykluczyć testem ciążowym. Czas między zakończeniem karmienia piersią a leczeniem izotopowym powinien wynosić co najmniej 3 tyg. Po leczeniu izotopowym konieczna bywa antykoncepcja przez 6–12 mies. u kobiet i 4 mies. u mężczyzn.

Leczenie jodem promieniotwórczym ¹³¹I uważa się za bezpieczne, jeśli w dalszej perspektywie nie powoduje ono zaburzeń płodności, nie wywołuje wad u potomstwa oraz nie niesie ze sobą nieakceptowanego ryzyka indukcji kancerogenezy w innych narządach [7].

U chorych, u których skumulowana aktywność przekracza 14 GBq (500 mCi), wskazania do dalszego leczenia



nia należy rozważyć z uwzględnieniem wzrastającego ryzyka indukcji nowotworu wtórnego. Zgodnie jednak z obecnym konsensusem europejskim [5] nie ma podstaw do zakończenia leczenia radioizotopowego po przekroczeniu aktywności skumulowanej 37 GBq (1000 mCi), jeżeli można oczekiwać, że korzyści z kontynuacji tego leczenia będą przeważać nad ryzykiem powikłań.

Przed podjęciem leczenia uzupełniającego konieczne jest przeprowadzenie dokładnego wywiadu i badania przedmiotowego, wykonanie badania USG szyi, oznaczenie stężenia Tg wraz z oceną czynników interferujących przez ilościowe oznaczenie przeciwciał antytyreoglobulinowych (anty-Tg), badanie morfologii krwi i stężenia wapnia zjonizowanego. Wskazane jest badanie wydalania jodu z moczem w celu wykluczenia kontaminacji jodem stabilnym, która ogranicza skuteczność leczenia lub wręcz je uniemożliwia.

Aktualnie brak jest danych pozwalających na ocenę, czy przy obecnym stanie suplementacji jodu w Polsce poleca się dietę niskojodową. Skuteczność leczenia jodem promieniotwórczym w Polsce ocenia się jako dobrą i porównywalną z danymi europejskimi. Dotąd nie zalecano rutynowo chorym diety niskojodowej, lecz w przyszłości wskazania do niej mogą się pojawić w związku z coraz wyższą dostępnością jodu w pożywieniu.

Leczenie jodem promieniotwórczym w zróżnicowanym raku tarczycy jest możliwe tylko wtedy, gdy zapewni się dostateczną stymulację komórek nowotworowych przez endogenną lub egzogenną tyreotropinę (TSH). Wprowadzenie i rejestracja rekombinowanego TSH (tyreotropina alfa) umożliwia monitorowanie chorych i prowadzenie leczenia uzupełniającego bez przerywania leczenia L-tyroksyną lub po bardzo krótkiej przerwie – do 4 dni przed przyjęciem do szpitala [19]. Pierwszego dnia, po wykonaniu koniecznych badań wstępnych, podaje się domięśniowo 0,9 mg tyreotropiny alfa rozpuszczonej w 1 ml dołączonego rozpuszczalnika i dawkę tę powtarza się po 24 godz. Dawkę terapeutyczną izotopu jodu ^{131}I podaje się po kolejnych 24 godz. Scyntygrafię poterapeutyczną całego ciała wykonuje się nie wcześniej niż po 3 dobach od podania izotopu jodu. Równolegle pobiera się krew do oznaczenia stężenia Tg. Jedno opakowanie tyreotropiny alfa zawiera 2 ampułki leku po 0,9 mg każda. Lek jest zarejestrowany w Polsce, jednak Narodowy Fundusz Zdrowia mimo jednoznacznej opinii specjalistów i stanowiska Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego nie włączył procedur z zastosowaniem rekombinowanego TSH do katalogu świadczeń na 2007 r. Tyreotropinę alfa zarejestrowano do wspomagania leczenia uzupełniającego raka tarczycy (abłacji tarczycy). W przypadku leczenia przerzutów raka tarczycy wspomaganie terapii jodem ^{131}I za pomocą tyreotropiny alfa powinno odbywać się w ośrodkach, w których możliwe jest pełne monitorowanie i leczenie powikłań onkologicznych oraz ocena skuteczności przeprowadzonego leczenia. W wielu kra-

jach tyreotropinę alfa stosuje się także w diagnostyce kontrolnej u chorych ze zróżnicowanym rakiem tarczycy. Podanie rekombinowanego TSH jest jedynym rozwiązaniem umożliwiającym diagnostykę i leczenie u chorych, u których nie można uzyskać stymulacji endogennego TSH, np. w niedoczynności przysadki mózgowej. Ma też szczególne znaczenie w sytuacjach, w których przerwanie leczenia L-tyroksyną wiąże się z zagrożeniem wynikającym z nasilenia objawów innych schorzeń lub znaczną progresją raka tarczycy w obecności przerzutów odległych.

Leczenie izotopem jodu ^{131}I przy stymulacji endogennego TSH, czyli po przerwie w stosowaniu preparatów L-tyroksyny, zaleca się wtedy, gdy niemożliwe jest podanie tyreotropiny alfa, a więc u zdecydowanej większości chorych w Polsce. Leczenie izotopem ^{131}I przeprowadza się po 4–6-tyg. przerwie w stosowaniu L-tyroksyny. Podczas pierwszych 2–4 tyg. wskazane jest podawanie trijodotyroniny w dawkach utrzymujących eutyreozę, natomiast w ostatnich 2 tyg. chory nie pobiera żadnego hormonu tarczycy, co pozwala na osiągnięcie stężenia TSH co najmniej 20–30 mIU/ml, które jest warunkiem podania ^{131}I .

Leczenie raka tarczycy izotopem jodu ^{131}I może być prowadzone tylko przez uprawnione ośrodki. Za optymalny czas leczenia uważa się 4 tyg. po zakończonym leczeniu operacyjnym, gdy rana ulegnie zagojeniu, obniży się stężenie Tg i ustąpią bezpośrednie i przejściowe powikłania pooperacyjne. Leczenie w okresie 3–6 mies. po operacji (wtedy u chorego włącza się leczenie L-tyroksyną) jest również właściwym postępowaniem. Dopiero jeżeli okres ten przekracza rok od leczenia operacyjnego, leczenie uważa się za opóźnione.

Leczenie izotopem ^{131}I musi być zakończone wykonaniem poterapeutycznej scyntygrafii całego ciała w celu uwidocznienia ognisk jodochwytnych. Scyntygrafię przeprowadza się najwcześniej 72 godz. od podania aktywności poterapeutycznej.

Chory zwalniany do domu po leczeniu izotopowym musi otrzymać pełną informację o zasadach postępowania zapewniających ochronę innych osób, szczególnie dzieci i kobiet w ciąży przed promieniowaniem oraz uniknięcie skażeń w domu.

Teleradioterapia

Teleradioterapię na obszarze szyi i śródpiersia przeprowadza się w niezróżnicowanym raku tarczycy, a także w raku zróżnicowanym po operacji nieradykalnej, gdy nie jest możliwa operacja wtórna ani leczenie jodem promieniotwórczym, oraz w raku rdzeniastym tarczycy po operacji nieradykalnej. Zazwyczaj stosuje się dawkę 50–60 Gy w obszarze odpływu chłonki i 60–66 Gy na obszarze łoża guza lub tarczycy. Zaleca



się przeprowadzenie radioterapii konformalnej z modulowaną intensywnością dawki, jeśli tylko ośrodek prowadzący leczenie ma taką możliwość.

W rakach zróżnicowanych tarczycy operowanych radykalnie na ogół nie ma wskazań do uzupełniającej teleradioterapii. Wobec niektórych danych sugerujących, że radioterapia pooperacyjna może zmniejszać ryzyko wznowy w raku pT4N1, należy ją rozważać indywidualnie, pamiętając, iż wskazania w tym stadium zaawansowania dotyczą jedynie chorych po 45. roku życia, przy uwzględnieniu przebiegu i radykalności przeprowadzonego leczenia operacyjnego, obrazowania pooperacyjnego, wskazań do leczenia jodem promieniotwórczym i stężenia Tg we krwi po stymulacji TSH. Stwierdzenie jodochwytności w rzucie łoża tarczycy i węzłów chłonnych jest wskazaniem do leczenia izotopem ¹³¹I, które powinno zawsze poprzedzać ewentualną radioterapię.

Skuteczność radioterapii uzupełniającej po operacji radykalnej u chorych z rakiem rdzeniastym nie została udowodniona. Radioterapię można rozważać u chorych z przerzutami do węzłów chłonnych, u których po operacji stężenie kalcytoniny nie ulega normalizacji, a równocześnie nie ma objawów wskazujących na obecność przerzutów odległych.

Leczenie wznowy miejscowej raka tarczycy

Wznowę miejscową w zróżnicowanym raku tarczycy powinno rozpoznawać się jak najwcześniej, gdyż jej opóźnione stwierdzenie prowadzi do znacznego wzrostu śmiertelności. Leczenie powinno być operacyjne, z późniejszym leczeniem jodem promieniotwórczym, o ile są do niego wskazania. W razie braku możliwości usunięcia zmian, przy braku jodochwytności oraz progresji występującej mimo wcześniejszego leczenia, należy uwzględnić wskazania do teleradioterapii. Chemioterapia lub inne metody leczenia mogą być rozważane jedynie indywidualnie. W rakach zróżnicowanych tarczycy brak jest udokumentowanych naukowo wskazań do chemioterapii. Obecnie prowadzone są próby zastosowania inhibitorów kinaz tyrozynowych, z nadzieją na nowe możliwości w terapii raka tarczycy.

W przypadku nawrotów miejscowych raka rdzeniastego tarczycy powinno stosować się leczenie operacyjne.

Leczenie przerzutów odległych raka tarczycy

Obecność przerzutów odległych w rakach zróżnicowanych jest wskazaniem do leczenia izotopem ¹³¹I, pod warunkiem wykazania ich jodochwytności. U cho-

rych dorosłych ryzyko zwłóknienia śródmiąższowego płuc po leczeniu izotopowym przerzutów do płuc bywa minimalne. Ryzyko to u dzieci, wg niektórych danych, może być większe, dlatego planowanie terapii izotopowej musi być u nich prowadzone ze szczególną rozważką. Jeżeli istnieje taka możliwość, w przypadku pojedynczego przerzutu do płuc powinno dążyć się do leczenia operacyjnego. Według rekomendacji polskich [3, 4] w przypadku pojedynczego przerzutu do mózgu, decyzję terapeutyczną powinno się rozważyć indywidualnie z uwzględnieniem oceny, czy leczenie jodem ¹³¹I, pod warunkiem jodochwytności przerzutu, nie przyniesie więcej korzyści niż leczenie neurochirurgiczne, zwłaszcza przy trudnym dostępie do guza. Konsensus europejski [5] zaleca w pierwszej kolejności leczenie neurochirurgiczne.

Zastosowanie kwasu retinowego do indukcji jodochwytności nie jest uznaną metodą leczenia.

Pojedyncze przerzuty odległe raka rdzeniastego, jeśli tylko jest to możliwe, są wskazaniem do zabiegu chirurgicznego. Badania lokalizacyjne obejmują zarówno standardowe metody lokalizacyjne, jak np. ¹⁸F-FDG-PET [20, 21], oraz badania scyntygraficzne za pomocą znakowanej jodem ¹³¹I lub ¹²³I metajodobenzylguanidyny (¹²³I-MIBG lub ¹³¹I-MIBG) oraz innych znaczników.

Leczenie paliatywne

W leczeniu paliatywnym przerzutów zróżnicowanych raków tarczycy stosuje się teleradioterapię. Skuteczność chemioterapii nie została obiektywnie udowodniona, dlatego przeprowadza się ją rzadko.

W nieoperacyjnym raku rdzeniastym rozważa się jako paliatywne leczenie izotopowe izotopem jodu ¹³¹I na nośniku metajodobenzylguanidyny (¹³¹I-MIBG) lub terapię znakowanymi peptydami. Chemioterapia zarówno w schematach wielolekowych, jak i monoterapii doksorubicyną jest mało skuteczna, dlatego bierze się ją pod uwagę w przypadku niepowodzenia innych metod leczenia.

Leczenie L-tyroksyną

Leczenie syntetyczną L-tyroksyną chorych na zróżnicowane raki tarczycy ma na celu nie tylko uzupełnienie niedoborów hormonalnych (leczenie substytucyjne), lecz także zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby. Tyreotropina jest dla komórek raka zróżnicowanego tarczycy czynnikiem wzrostowym, dlatego stosowane dawki L-tyroksyny powinny być supresyjne, powodujące obniżenie stężenia TSH do poziomów jak najniższych, jednak niepowodujące objawów nadmiaru hormonów tarczycy. Do niedawna pełną supresję TSH (stężenie <0,05 mIU/l) zalecano we wszystkich przypadkach zróżnicowanego raka tarczycy i w ciągu całe-



go życia chorego. Konsensus europejski [5] zaleca obecnie w wielu przypadkach mniej intensywne leczenie L-tyroksyną ze względu na brak jednoznacznych dowodów na skuteczność leczenia dawką w pełni supresyjną, przy ryzyku ewentualnych powikłań, spowodowanych możliwym szkodliwym działaniem nadmiaru tyroksyny, głównie na serce i kości. Jednocześnie dowody na możliwość bezpiecznego zrezygnowania z leczenia supresyjnego nie są pełne i dotyczą tylko chorych z grupy najmniejszego ryzyka, dlatego konieczne jest zarówno wyważone stanowisko w sprawie dawkowania L-tyroksyny, jak i dalsze badania oceniające efekty stosowanych dawek.

Przez pełną supresję TSH rozumie się takie dawkowanie L-tyroksyny, które powoduje obniżenie stężenia TSH we krwi do poziomu $<0,1$ mIU/l, bez indukowania objawów nadczynności tarczycy. W razie wątpliwości rozstrzyga stężenie wolnej trijodotyroniny w surowicy (FT3), które powinno być w granicach normy. Stężenie wolnej tyroksyny FT4 nie jest dobrym wskaźnikiem, gdyż często bywa zawyżone, szczególnie, gdy krew do badań pobiera się krótko po przyjęciu dawki preparatu L-T4, i nie powoduje ono konsekwencji metabolicznych.

Pełna supresja TSH bywa konieczna u chorych z objawami aktywnej choroby nowotworowej oraz tych, u których ryzyko wznowy jest wysokie. Dotyczy to pacjentów po skutecznym leczeniu rozsiewu raka i z chorobą zaawansowaną miejscowo, nawet jeżeli leczenie radykalne było skuteczne. Do grupy tej zalicza się także tych, u których nie ma cech jawnej choroby, ale w warunkach stymulacji TSH stężenie Tg jest podwyższone ($>1-2$ ng/ml). Dawki supresyjne L-tyroksyny u tych chorych powinny być stosowane przez co najmniej 5 lat. W celu ochrony serca można rozważyć włączenie leku z grupy β -antagonistów lub inhibitorów konwertazy angiotensyny.

Niepełną supresję TSH, czyli dawkę L-tyroksyny zapewniającą stężenia TSH w zakresie $0,1-0,4$ mIU/l, zaleca się chorym w remisji. Przyjmowanie takich dawek L-T4 zwykle nie powoduje występowania objawów nadmiaru hormonów tarczycy. Konsensus europejski [5] proponuje prowadzenie w tej grupie wyłącznie leczenia substytucyjnego. Przy stopniu zaawansowania raka zróżnicowanego wyższym niż pT1aN0M0 nie ma jeszcze jednoznacznych dowodów na brak wskazań do supresji TSH, dlatego w polskich rekomendacjach sugeruje się stosowanie ewentualnie supresji niepełnej oraz rozważenie podawania dawek substytucyjnych (TSH w granicach normy) u chorych w remisji z przeciwwskazaniami do wyższych dawek L-tyroksyny lub źle tolerujących takie leczenie. W tych sytuacjach uzasadnione bywa prowadzenie leczenia dawkami substytucyjnymi.

W grupie najniższego ryzyka (pT1aN0M0) leczenie supresyjne nie jest konieczne ze względu na niskie ry-

zyko nawrotu raka. Zaleca się tutaj utrzymanie stężenia TSH w niskim zakresie wartości prawidłowych.

Chorzy po całkowitym wycięciu tarczycy i uzupełniającym podaniu izotopu ^{131}I , u których stężenie Tg jest niskie, nawet po stymulacji TSH, stanowią grupę, w której leczenie supresyjne nie przynosi większych korzyści.

Leczenie substytucyjne stosuje się u chorych, u których wszystkimi możliwymi metodami, w tym wykazaniem niskich stężeń Tg w warunkach stymulacji TSH, przy nieobecnych przeciwciałach anti-Tg, potwierdzono remisję utrzymującą się przez co najmniej 5 lat. W leczeniu substytucyjnym preparatami L-T4 powinno dążyć się do utrzymywania stężenia TSH w granicach $0,5-2,5$ mIU/l.

Dawka L-tyroksyny musi być ustalana indywidualnie. Preparaty L-T4 podawane są rano na czczo na 20–30 min przed jedzeniem. Poszczególne preparaty zarejestrowane w Polsce traktuje się jako równorzędne, obserwuje się jednak niewielkie różnice ich biodostępności i dlatego sugeruje się, by bez uzasadnienia i świadomej decyzji lekarskiej nie dochodziło do zamiany preparatów, gdyż może to być niekorzystne do utrzymania właściwego stężenia TSH.

Jeżeli konieczna jest zmiana dawkowania L-tyroksyny, powinna ona być prowadzona ostrożnie, nie więcej niż o 25 μg , z kontrolą stężenia TSH po 6–8 tyg. w celu weryfikacji dawki.

Chorzy na raka rdzeniastego, niskozróżnicowanego i anaplastycznego wymagają stosowania substytucyjnych dawek L-tyroksyny.

Rak tarczycy u dzieci

Zróżnicowanego raka tarczycy u dzieci i młodzieży rozpoznaje się często przy wyższym już stopniu zaawansowania, jednocześnie rokowanie jest dobre, jeżeli leczenie jest wystarczająco radykalne. Leczenie zróżnicowanego raka tarczycy u dzieci nie odbiega od zasad postępowania w przypadku osób dorosłych, jednak przy analizie wielkości zmiany należy uwzględnić fakt, że tarczyca, zwłaszcza u najmłodszych dzieci, jest mniejsza [22].

Leczenie raka niskozróżnicowanego i anaplastycznego tarczycy

Anaplastyczny rak tarczycy rokuje zdecydowanie źle. W momencie rozpoznania rzadko możliwa jest operacja radykalna i nie zawsze istnieje szansa radykalnej radioterapii. Chemioterapia, w której stosuje się monoterapię doksorubicyną lub schematy wielolekowe, nie daje zadowalających rezultatów. Podejmowane są próby jednoczesowego stosowania radioterapii i chemioterapii.



Rozpoznanie raka mieszanego (rak anaplastyczny i zróżnicowany) stanowi wskazanie do indywidualnego rozważenia leczenia izotopem jodu ^{131}I .

Rak niskozróżnicowany bywa obciążony złym rokowaniem. Stosuje się leczenie operacyjne i radioterapię, natomiast ewentualne wskazania do leczenia radioizotopowego jodem ^{131}I muszą być ustalone indywidualnie.

Pierwotne chłoniaki tarczycy

Rozpoznanie chłoniaka tarczycy z grupy MALT wymaga badań różnicujących pierwotne zajęcie tarczycy od zmian wtórnych w chłoniaku uogólnionym (USG, KT, MR). Brak jest jednoznacznych wskazań do leczenia operacyjnego w pierwotnym chłoniaku tarczycy, gdyż nie wykazano poprawy odległego rokowania po operacji. Radioterapia i chemioterapia mogą stanowić jedyne metody leczenia, natomiast ich zastosowanie u chorych po operacji tarczycy zależy od oceny złośliwości i stopnia zaawansowania chłoniaka.

Monitorowanie chorych z rakiem tarczycy po zakończonym leczeniu

Nawroty raka są najczęstsze w ciągu pierwszych 5 lat, jednak należy liczyć się z nimi przez całe życie chorego. Z tego powodu pacjenci wymagają stałej, systematycznej kontroli specjalistycznej. Każdy pacjent powinien zostać poinformowany, w jakim ośrodku powinien stawić się na kontrolę. Najlepszym rozwiązaniem jest kontrola skuteczności leczenia przeprowadzana w ośrodku, w którym wcześniej chory był leczony. Częstotliwość kontroli ambulatoryjnych należy dostosować do oceny ryzyka wznowy.

Zróżnicowany rak tarczycy

Pierwsze badanie wskazane jest 3 mies. po leczeniu jodem promieniotwórczym i dotyczyć powinno, poza badaniem podmiotowym i przedmiotowym, przede wszystkim oceny terapii supresyjnej przez określenie stężenia TSH i oceny ewentualnych efektów niepożądanych – w celu weryfikacji indywidualnie dobranej dawki L-tyroksyny. Pomocne jest również oznaczenie wolnej trijodotyroniny (FT3) w surowicy. Ocenic należy także powikłania pooperacyjne u chorych nimi obciążonych. Po ok. 6 mies. od leczenia badanie kontrolne w czasie stosowania L-tyroksyny powinno obejmować badanie podmiotowe i przedmiotowe, weryfikację dawki supresyjnej przez ocenę stężenia TSH oraz występowania ewentualnych działań niepożądanych, USG szyi, oznaczenie Tg i przeciwciał anti-Tg jako interferujących w badaniach Tg, a także badania oceniające ewentualne powikłania pooperacyjne.

W dalszej obserwacji zakłada się podobny zakres badań kontrolnych w warunkach ambulatoryjnych w odstępach ok. 6–8-mies., aż do badań co 1–2 lata u chorych w długotrwałej remisji, czyli ponad 10 lat od leczenia.

Kontrola stężenia TSH powinna być prowadzona co 3–6 mies., przy czym wymagane jest posługiwanie się oznaczeniami z użyciem testu III generacji, a krew do badań należy pobrać rano przed zażyciem kolejnej dawki L-tyroksyny. Jeżeli zaleca się zmianę dawki L-tyroksyny, kontrola skuteczności nowej dawki jest wiarygodna nie wcześniej niż po 6–8 tyg. Należy koniecznie monitorować obecność i nasilenie ewentualnych objawów ubocznych, głównie ze strony układu krążenia, a także kości, oraz włączyć odpowiednie leczenie przy zabezpieczeniu zalecanych stężeń TSH w surowicy w razie potrzeby. Chorzy, którzy z powodu niedoczynności przytarczyc wymagają stosowania aktywnych pochodnych witaminy D i preparatów węglanu wapnia, powinni mieć zaleconą dietę niskofosforanową i średnio co 2–3 mies. być poddawani kontroli stężenia wapnia zjonizowanego oraz fosforanów nieorganicznych w surowicy z oceną dobowego wydalania wapnia z moczem, którego bezpieczny zakres określa się na 200–280 mg/dobę.

Ocena skuteczności leczenia skojarzonego, czyli leczenia operacyjnego i izotopowego, po raz pierwszy powinna być wykonana w 6–12 mies. po leczeniu izotopowym. Prowadzi się ją w warunkach stymulacji TSH. Ocena opiera się na wywiadzie i badaniu przedmiotowym, oznaczeniu stężenia Tg i czynników interferujących (anty-Tg), USG szyi oraz innych badaniach zalecanych u chorych z wykładnikami utrzymywania się choroby lub jej nawrotu, a także w razie powikłań, w celu ich weryfikacji i leczenia. Zgodnie z obecnymi wytycznymi, badania izotopowe (jodochwytność, scyntygrafia szyi i całego ciała), poprzednio zaliczane do badań obowiązkowych, nie są teraz traktowane jako przesiewowe badania rutynowe wykonywane u wszystkich pacjentów. Badania te są nadal przydatne u chorych z podwyższonym stężeniem Tg w celu lokalizacji ewentualnych ognisk jodochwytnych i określenia wskazań do leczenia izotopem jodu ^{131}I .

Scyntygrafia izotopowa jodem ^{131}I jest również istotna w monitorowaniu przebiegu pooperacyjnego raka tarczycy, zwłaszcza u chorych, u których obecność przeciwciał anti-Tg wpływa na niepewną wiarygodność ujemnego wyniku oznaczania Tg.

Remisję zróżnicowanego raka tarczycy rozpoznaje się, jeżeli po operacji całkowitego wycięcia tarczycy i uzupełniającym leczeniu izotopem jodu ^{131}I , w warunkach stymulacji TSH, wynik badania USG szyi jest ujemny, stwierdza się nieoznaczalne stężenia Tg przy pełnej wiarygodności tego oznaczenia, czyli nieobecności czynników interferujących, głównie przeciwciał anti-Tg, oraz brak jest jakichkolwiek cech przetrwałej choroby lub jej nawrotu.



Zgodnie z polskimi wytycznymi [3, 4] nie ma potrzeby rezygnowania z równoczesnego wykonywania scyntygrafii całego ciała izotopem jodu ^{131}I , zwłaszcza przy pierwszym badaniu oceniającym skuteczność leczenia, gdyż u chorych diagnozowanych po podaniu kosztownego rekombinowanego TSH, w razie stwierdzenia wzrostu Tg, można w czasie tego samego cyklu stymulacji uzyskać informacje o obecności ognisk jodochwytnych, natomiast u chorych badanych w warunkach stymulacji endogenego TSH, czyli w stanie niedoczynności tarczycy po przerwie w stosowaniu L-tyroksyny, równoległe wykonanie badania scyntygraficznego pozwala na skrócenie czasu hipotyreozy.

W dalszym monitorowaniu chorych z remisją stwierdzoną w pierwszym badaniu, kolejne pełne badanie kontrolne trwałości remisji wymagające stymulacji TSH powinno być wykonywane po 2 latach, a następnie w odstępach 5-letnich. Konieczny do diagnostyki poziom TSH uzyskuje się przez podanie egzogenego TSH (tyreotropina alfa – ludzka rekombinowana tyreotropina) lub na drodze przerywania stosowania L-tyroksyny na 4–5 tyg., co prowadzi do wzrostu stężenia endogenego TSH.

U chorych, u których nie można osiągnąć wystarczającego wzrostu TSH endogenego, np. w niedoczynności przysadki mózgowej, lub u których przerwa w leczeniu L-tyroksyną i związane z tym objawy niedoczynności tarczycy zagrażają progresją raka lub poważnymi działaniami niepożądanymi, w tym pogorszeniem innych chorób przewlekłych, zastosowanie rekombinowanego TSH jest jedynym rozwiązaniem.

W razie podejrzenia wznowy zróżnicowanego raka tarczycy, co najczęściej wiąże się ze stwierdzeniem wzrostu stężenia Tg, często bez innych cech nawrotu raka, należy koniecznie przeprowadzić pełny zakres badań obrazowych, przede wszystkim scyntygrafię całego ciała z użyciem izotopu jodu ^{131}I w warunkach stymulacji TSH, a także inne badania lokalizujące, takie jak badanie TK lub MR szyi, śródpiersia i innych narządów podejrzanym jako ognisko raka, badanie USG jamy brzusznej i inne badania scyntygraficzne, takie jak np. scyntygrafię kości, scyntygrafię $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ oraz za pomocą innych znaczników. Badanie $^{18\text{F}}\text{FDG-PET}$ [20, 21] może pozwolić na lokalizację wznowy i przerzutów zróżnicowanego raka tarczycy, zwłaszcza u chorych, u których przy wzroście stężenia Tg nie stwierdza się zmian ogniskowych w klasycznych badaniach obrazujących czy w scyntygrafii jodowej całego ciała. Dopiero stymulacja TSH u części chorych umożliwi wykazanie wzmożonego metabolizmu glukozy. Nasilenie metabolizmu glukozy w ogniskach raka ma znaczenie prognostyczne [20].

Rak rdzeniasty tarczycy

Chorzy na raka rdzeniastego tarczycy wymagają monitorowania przez całe życie, z badaniem kontrol-

nym przeprowadzanym co 3–6 mies. w ciągu pierwszych 5 lat i co ok. 6 mies. w okresie późniejszym [3, 4, 7]. W zakres badań kontrolnych wchodzi, poza badaniem podmiotowym i przedmiotowym, USG szyi oraz oznaczenie CT i antygenu rakowopłodowego (ang. *carcino-embryonic antigen* – CEA). Jeżeli podstawowe stężenie CT jest prawidłowe, raz w roku należy koniecznie przeprowadzić badania po stymulacji pentagastryną. Badanie radiologiczne klatki piersiowej wykonuje się co roku. Jeżeli stwierdza się wzrost stężenia CT sugerujący pojawienie się ogniska nowotworowego, którego nie lokalizują klasyczne badania obrazowe, wskazane jest wykonanie badań izotopowych, przede wszystkim PET, a w miarę potrzeb także innych z zastosowaniem znaczników swoistych dla komórek C tarczycy.

Chorzy na dziedzicznego raka rdzeniastego tarczycy w zakresie choroby nowotworowej tarczycy powinni podlegać kontroli wg zasad stosowanych w monitorowaniu chorych na raka sporadycznego. Konieczne jest jednak uwzględnienie ryzyka guzów chromochłonnych nadnerczy i nadczynności przytarczyc, zależnych od typu mutacji i wieku pacjenta, wraz z oceną efektu ich leczenia, dlatego częstość oraz zakres badań kontrolnych bywa różny w poszczególnych grupach ryzyka.

Nosiciele mutacji RET poddani profilaktycznemu usunięciu tarczycy powinni podlegać kontroli podstawowego stężenia CT we krwi co 6–12 mies. Próbę stymulacji pentagastryną przeprowadza się 2–3 mies. po operacji profilaktycznej i jeśli jest ona ujemna, kolejne próby stymulacyjne zaleca się w odstępach 5-letnich. Nosiciele mutacji RET, u których nie wykonano operacji profilaktycznej, powinni być objęci badaniami kontrolnymi co 3–6 mies. z badaniem CT po stymulacji pentagastryną co pół roku.

W raku rdzeniastym tarczycy oraz po profilaktycznym usunięciu tarczycy u nosicieli mutacji RET obowiązuje stosowanie substytucyjnych dawek L-tyroksyny z kontrolą stężenia TSH zgodnie z zasadami stosowanymi w monitorowaniu leczenia niedoczynności tarczycy.

Wskazania do badań w kierunku guza chromochłonnego i nadczynności przytarczyc zależą od typu stwierdzonej mutacji. Guzy chromochłonne w zespole MEN są raczej łagodne, mogą jednak wykazywać tendencję do nawrotów. Badania kontrolne, poza regularną kontrolą ciśnienia tętniczego krwi i systematycznym badaniem lekarskim, obejmują badania biochemiczne, a w razie stwierdzenia nieprawidłowości badania wizualizacyjne, zwłaszcza z zastosowaniem tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego, $^{18\text{F}}\text{FDG-PET}$ oraz badania scyntygraficzne w celu lokalizacji zmian.

Leczenie guzów chromochłonnych jest leczeniem operacyjnym, zawsze wykonywanym w pierwszej kolejności przy istnieniu innych wskazań do leczenia zabiegowego, po odpowiednim przygotowaniu. Chorzy po obustronnym usunięciu nadnerczy muszą być zabezpieczeni terapią substytucyjną oraz dokładnie prze-



szkoleni co do zasad tego leczenia. Wśród chorych z zespołami MEN zgony spowodowane przełomem nadciśnieniowym lub niewydolnością kory nadnerczy po obustronnym usunięciu nadnerczy stanowią znaczny odsetek.

Nadczynność przytarczyc w zespole MEN 2A spowodowana jest zwykle rozlanym przerostem lub mnogimi gruczolakami oraz często dotyczy kilku przytarczyc. Często przez długi czas brak jest objawów klinicznych lub są one skąpe. Ryzyko niepowodzenia leczenia operacyjnego bywa wyższe niż w przypadku pojedynczych gruczolaków. Konieczne badania diagnostyczne to ocena stężenia we krwi parathormonu (PTH), wapnia, fosforanów oraz wydalania wapnia w moczu. Badania wizualizacyjne obejmują USG, KT, NMR oraz scyntyografię ^{99mTc}-MIBI przytarczyc.

Rehabilitacja chorych

Wskazania do rehabilitacji u chorych z rakiem tarczycy powinny być ustalane indywidualnie, zależnie od typu i stopnia nasilenia istniejącej dysfunkcji.

W rakach zróżnicowanych tarczycy i w niezaawansowanym raku rdzeniastym tarczycy, jeżeli chory znajduje się w remisji i nie ma powikłań pooperacyjnych ograniczających pracę zawodową, a leczenie hormonalne jest prawidłowo prowadzone i dobrze tolerowane, może być uznany za zdolnego do pracy, zwłaszcza że wobec dobrego rokowania dłuższe zwolnienie lekarskie i korzystanie z ochrony przewidzianej dla chorych na chorobę nowotworową może być niekorzystne. Świadczenie rentowe jest wskazane szczególnie w przypadku pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową i/lub powikłaniami po leczeniu ograniczającymi zdolność do pracy.

Piśmiennictwo

- Gembicki M, Jarzab B, Królicki L i wsp. Rozpoznawanie i leczenie raka tarczycy. Rekomendacje Komitetu Naukowego Sympozjum *Rak tarczycy*. Nowotwory 1996; 46: 248-56.
- Diagnostyka i leczenie nowotworów złośliwych tarczycy. Rekomendacje Komitetu Naukowego II Konferencji Naukowej *Rak tarczycy 2000*. Wiadomości Lekarskie 2000; IV (Supl. 1): 443-61.
- Diagnostyka i leczenie raka tarczycy. III Konferencja Naukowa *Rak tarczycy*, Szczyrk, 25 marca 2006 roku. *Endokrynologia Polska/Polish Journal of Endocrinology* 2006; 57: 458-77.
- Diagnostyka i leczenie raka tarczycy – rekomendacje Polskiej Grupy ds. Nowotworów Endokrynnych. *Medycyna Praktyczna* 2006; 11:133-57.
- Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *European Thyroid Cancer Taskforce. Eur J Endocrinol* 2006; 154: 787-803.
- Schlumberger M. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *NEJM* 1998; 338: 297-306.
- Schlumberger M, Pacini F. *Thyroid Tumors*. Editions Nucleon, Paris 2003: 35-47; 305-35, 219-40.
- Braga M, Cavalcanti TC, Collaco LM, Graf H. Efficacy of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis of complex thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4089-91.
- Olszewski W, Białas B, Gabryelewicz M i wsp. Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa tarczycy (wskazania, wykonanie, ocena rozmazów): sprawozdanie z konferencji okrągłego stołu. *Szczyrk*, 20 października 1995. *Nowotwory* 1996; 46: 257-60.
- Kulig A, Danilewicz M, Łukaszek S (red.). *Organizacja i wyposażenie pracowni patomorfologicznej oraz zasady postępowania z materiałami do badań histopatologicznych i cytologicznych*. *Pol J Pathol* 1999; 50 (Supl. 2): 18.
- Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology: Recommended reporting format for thyroid carcinoma. *Virchow's Archiv* 2000; 437: 351-3.
- Slowinska-Klencka D, Klencki M, Sporny S, Lewinski A. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid in an area of epidemic goiter: influence of restored sufficient iodine supplementation on the clinical significance of cytological results. *Eur J Endocrinol* 2002; 146: 19-26.
- Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. The American Thyroid Association Guidelines Taskforce: Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006; 16: 1-33.
- Hedinger CE. Histologic typing of thyroid tumors. 2nd ed. In: *International classification of tumors*. World Health Organization. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1998.
- Rosai J, Carcangiu MC, De Lellis RA. *Tumors of the thyroid gland*. 3rd series, Fascicle 5. *Atlas of tumor pathology*. Armed Forces Institute of Pathology. Washington 1992.
- DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C (eds). *Pathology and genetics of tumours of endocrine organs: World Health Organization classification of tumours*. International Agency for Research on Cancer. IARC Press, Lyon 2004.
- Sobin LH, Wittekind C. *UICC TNM classification of malignant tumours*. 6th ed., Wiley-Liss, New York 2002.
- Mazzaferrri EL, Robbins RJ, Spencer CA, et al. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1433-41.
- Pacini F, Ladenson PW, Schlumberger M, et al. Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotropin in differentiated thyroid carcinoma: results of an international, randomized, controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 926-32.
- Wang W, Larson SM, Fazzari M, et al. Prognostic value of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomographic scanning in patients with thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1107-13.
- Khan N, Oriuchi N, Higuchi T, et al. PET in the follow-up of differentiated thyroid cancer. *Br J Radiol* 2003; 76: 690-5.
- Jarzab B, Handkiewicz-Junak D, Włoch J. Juvenile differentiated thyroid carcinoma and the role of radioiodine in its treatment: a qualitative review. *Endocr Relat Cancer* 2003; 12: 773-803.

Adres do korespondencji

dr n. med. **Maria Gryczyńska**

Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu ul. Przybyszewskiego 49 60-355 Poznań

