

Čvor u štitnjači – dijagnostički i terapijski izazov

Thyroid Nodule – Diagnostic and Therapeutic Challenge

Ivona Perić¹, Sanja Klobučar^{1, 2*}, Dario Rahelić^{3, 4, 5}, Jelena Vučak Lončar^{6, 7}, Tatjana Bogović Crnčić^{2, 8}

¹ Klinički bolnički centar Rijeka, Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Rijeka, Hrvatska

² Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet, Rijeka, Hrvatska

³ Klinička bolnica Merkur, Sveučilišna klinika za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma Vuk Vrhovac, Zagreb, Hrvatska

⁴ Hrvatsko katoličko sveučilište, Medicinski fakultet, Zagreb, Hrvatska

⁵ Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet, Osijek, Hrvatska

⁶ Opća bolnica Zadar, Odjel za endokrinologiju, Zadar, Hrvatska

⁷ Sveučilište u Zadru, Odjel za zdravstvene studije, Zadar, Hrvatska

⁸ Klinički bolnički centar Rijeka, Zavod za nuklearnu medicinu, Rijeka, Hrvatska

Sažetak. Karcinom štitnjače koji se obično prezentira kao čvor u štitnjači čini tek 1 % svih malignoma, no s druge strane čvorove u štitnjači nalazimo u više od polovice svjetske populacije. Navedena statistika svakako nije zanemariva te se nameće potreba za postojanjem standardiziranog usmjerenog dijagnostičkog i terapijskog pristupa kojim bi se riješio problem prekomjernog dijagnosticiranja, a da se pri tome ne propusti prepoznati pacijente kojima je medicinska intervencija uistinu potrebna. Nakon otkrivanja čvora u štitnjači dijagnostički se proces sastoji od pretraga koje služe za procjenu funkcionalnog statusa (hormonalni status, scintigrafija), pretraga koje prikazuju izgled i građu štitnjače i čvora ili čvorova (ultrazvuk) te pretraga koje opisuju staničnu građu čvora i promjena nađenih u štitnjači (citološka analiza). Procjena i liječenje ovih pacijenata više se ne temelje na univerzalnom, već na personaliziranom pristupu koji zagovara pažljivu i racionalnu procjenu svake lezije unutar zadanog kliničkog konteksta kako bi se što preciznije utvrdila vjerojatnost zloćudne etiologije i reducirala primjena nepotrebnih dijagnostičkih i terapijskih postupaka. Udio malignih čvorova je malen, svega 5 %, što znači da tek maleni broj čvorova u štitnjači uistinu zahtijeva intenzivnu obradu i kirurško liječenje, dok se, u pravilu, u većine pacijenata s benignim čvorovima nakon odgovarajuće početne evaluacije postupa konzervativno te se učestalost naknadnih kontrola može svesti na minimum.

Cljučne riječi: citologija; čvor u štitnjači; štitnjača

Abstract. Thyroid cancer, which usually presents as a thyroid nodule, accounts for only 1% of all malignancies, but on the other hand, thyroid nodules are found in more than half of the world's population. The aforementioned statistics certainly cannot be ignored and therefore a standardized, focused diagnostic and therapeutic approach, which will solve the problem of overdiagnosis without failing to recognize patients who really need medical intervention, is necessary. Upon detection of a nodule in the thyroid gland, the diagnostic process consists of tests that estimate the functional status (hormonal status, scintigraphy), test which reveals the appearance and structure of the thyroid gland and the nodule or nodules (ultrasound), and tests that describe the cellular structure of the nodule and the changes found in the thyroid gland (cytological analysis). The assessment and treatment of these patients is no longer based on a universal, but rather on a personalized approach that advocates a careful and rational evaluation of each lesion within the given clinical context in order to determine as precisely as possible the probability of malignant etiology and to reduce the application of unnecessary diagnostic and therapeutic procedures. The proportion of malignant nodules is small, only 5%, which means that only a small number of nodules in the thyroid gland truly requires intensive evaluation and surgical treatment, while most of the patients have benign nodules which can be treated conservatively after an appropriate initial assessment with frequency of subsequent controls reduced to minimum.

Keywords: Cytology; Thyroid Gland; Thyroid Nodule

***Dopisni autor:**

Izv. prof. dr. sc. Sanja Klobučar, dr. med.
Klinički bolnički centar Rijeka, Zavod
za endokrinologiju, dijabetes i bolesti
metabolizma
Krešimirova 42, 51000 Rijeka, Hrvatska
E-mail: sanja.klobucar@uniri.hr

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Posljednjih desetljeća došlo je do razvoja “epidemije” čvorova u štitnjači koji se zahvaljujući sve učestalijoj uporabi radioloških slikovnih metoda u suvremenoj medicini danas dijagnosticiraju i kod 65 % populacije¹. Iako se u većini slučajeva uistinu radi tek o benignim incidentalno pronađenim lezijama, ipak oko 5 % čvorastih lezija sačinjavaju karcinomi štitnjače i ostali tumori malignog porijekla. Posljedično tome, kliničari se u svakodnevici susreću s izazovom pronalaska ravnoteže između prekomjernog dijagnosticiranja i činjenice da određeni postotak ovakvih lezija ipak može dovesti do potencijalno letalnog ishoda². Unatoč razvoju suvremene medicine te dostupnosti brojnih dijagnostičkih metoda, ako se uzme u obzir raznolikost kliničke slike i spektra simptoma koje može prouzročiti čvor u štitnjači, ta procjena je katkad izrazito teška³. Upravo iz navedenog proizlazi nužnost postojanja smjernica kao temelja racionalnog dijagnostičkog pristupa usmjerenog k učinkovitoj procjeni etiologije čvora u štitnjači⁴.

SVRHA RADA

Svrha ovog preglednog rada je skrenuti pozornost na učestalost dijagnoze čvora u štitnjači te kroz pregled recentne medicinske literature dostupne na bazama PubMed i UpToDate i najnovijih smjernica koje su izdali AACE/ACE/AME (engl. *American Association of Clinical Endocrinologists / American College of Endocrinology / Associazione Medici Endocrinologi*) i ATA (engl. *American Thyroid Association*) ukazati na složenost suvremenog dijagnostičko-terapijskog pristupa te važnost multidisciplinarnog pristupa.

ČVOR U ŠTITNJAČI

U odnosu na ranije shvaćanje čvorova u štitnjači po kojem su se u ovu kategoriju ubrajale sve palpabilne mase štitne žlijezde, suvremena definicija kao ključni kriterij postavlja radiološku diferencijaciju od okolnog parenhima, a iz toga proizlazi da se palpabilne tvorbe koje ne zadovoljavaju prethodno spomenuto ultrazvučno obilježje, ne ubrajaju u ovu skupinu⁵. Uzrok poremećaju rasta koji je glavna odlika nodularnih lezija štitnjače, može biti hiperplazija ili pak neoplazija tireoidnih

stanica⁶. Uzimajući u obzir da čvorovi u štitnjači većinom ne daju simptome i ne uzrokuju subjektivne poteškoće u pacijenata, u praksi se najčešće otkrivaju slučajno od liječnika prilikom sistematskih pregleda ili pak predstavljaju incidentalni nalaz prilikom sve učestalije uporabe modernih radioloških slikovnih metoda.

Sve raširenijom primjenom radioloških slikovnih metoda incidencija čvorova štitne žlijezde posljednjih 30 godina neprestano raste, a optimalan dijagnostički i terapijski pristup ovoj novoj „tihoj epidemiji“ predstavlja pravi izazov. Zbog visoke prevalencije, nužno je postojanje racionalne strategije utemeljene na dokazima za diferencijalnu dijagnozu, stratifikaciju rizika, liječenje i praćenje čvorova u štitnjači.

ETIOLOGIJA

Širok je spektar bolesti koje se klinički prezentiraju čvorovima u štitnjači, a u kliničkoj praksi od najveće je važnosti podjela na benigne i maligne. Neki od benignih uzroka čvorova u štitnjači jesu: multinodularna guša (MNG), Hashimoto tireoiditis, ciste štitnjače (koloidne, jednostavne i hemoragične), benigni tumori, tj. adenomi koji se dijele na makrofolikularne i mikrofolikularne te adenomi Hürthleovih stanica⁷. U maligne uzroke čvora u štitnjači u prvom redu ubrajamo karcinome štitnjače, koji se dijele na papilarni, folikularni, medularni te slabo diferencirani anaplastični karcinom. U ostale maligne uzroke ubrajamo limfom štitnjače i sekundarizme udaljenih tumora – najčešće melanoma, karcinoma dojke, pluća, bubrega te karcinoma iz područja glave i vrata^{7,8}.

EPIDEMIOLOGIJA

Zadnjih desetljeća bilježi se stalni porast incidencije čvorova u štitnjači, a to se u prvom redu pripisuje značajnom tehnološkom napretku u polju dijagnostike⁴. Prevalencija čvorova u štitnjači otkrivenih inspekcijom i palpacijom prilikom fizikalnog pregleda u populaciji ljudi s primjerenim unosom joda iznosi od 3 do 7 %, ovisno o dobi i spolu⁹. Međutim prema literaturnim navodima stvarna prevalencija čvorova u štitnjači iznosi čak

i do 76 % u odrasle populacije¹⁰⁻¹². Uzrok ovakvom nesrazmjeru u velikoj je mjeri visok udio malenih asimptomatskih čvorova, tzv. incidentaloma otkrivenih prilikom uporabe radioloških metoda dijagnostike. Prevalencija incidentaloma otkrivenih prilikom uporabe ultrazvuka tako iznosi 65 %, 15 % kod kompjutorizirane tomografije (CT) i magnetske rezonancije (MR) te 1 do 2 % prilikom pozitronske emisijske tomografije (PET/CT)^{4, 12-14}. Unatoč rastućoj epidemiji čvorova u štitnjači, na umu treba imati kako je srećom tek 4 – 6,5 % ovih lezija uzrokovano malignomima⁷.

DIJAGNOSTIČKI PRISTUP

Dijagnostičke metode dijelimo na one koje služe evaluaciji funkcionalnog statusa štitnjače (hormonalni status, scintigrafija), izgleda i građe štitnjače (ultrazvuk) te metode kojima se služimo za utvrđivanje stanične građe čvora i promjena nađenih u štitnjači (citologija). Unatoč mnoštvu modernih dijagnostičkih metoda koje su svakako vrijedan izvor informacija, treba imati na umu da nisu svim pacijentima potrebni svi od ovih testova¹⁵. Inicijalna procjena za sve pacijente s čvorom u štitnjači sastoji se od anamneze i fizikalnog pregleda, mjerenja razine TSH i temeljitog ultrazvuka. U slučaju sumnje na zloćudnu etiologiju ili kompresije okolnih anatomskih struktura, indicirana je i detaljnija slikovna obrada (CT, MR).

Anamneza

Unatoč niskoj prediktivnoj vrijednosti, s obzirom na činjenicu da je većina čvorova u štitnjači asimptomatska, temeljita anamneza predstavlja početni korak dijagnostičkog procesa te katkad

može biti korisna u usmjeravanju daljnjih koraka kliničke i laboratorijske obrade. Prilikom uzimanja anamneze najviše pažnje potrebno je pridodati podatcima sugestivnim za povećan rizik od maligne etiologije, a popis navedenih značajki nalazi se u Tablici 1. Također, važno je imati na umu – iako je većina čvorova u štitnjači asimptomatska, to ne znači da odsustvo simptoma isključuje malignitet kao uzrok.

Zbog uloge nasljedne komponente u nastanku čvorova, svakog pacijenta s čvorom u štitnjači i obiteljskom anamnezom medularnog karcinoma štitnjače, paratireoidne hiperplazije i feokromocitoma potrebno je uputiti na genetičko testiranje na mutacije RET protoonkogen²¹.

Fizikalni pregled

Fizikalni pregled temelji se na inspekciji i palpaciji. Prilikom pregleda vrši se procjena volumena i konzistencije štitnjače te pomičnosti pri gutanju, kao i lokacije i broja čvorova. Štitna žlijezda i mase koje se nalaze unutar žlijezde, pomične su pri gutanju, dok ekstratiroidne tvorbe koje se prezentiraju kao čvor na vratu, pri gutanju zadržavaju svoj položaj^{21, 22}. Obilježja čvora poput tvrde konzistencije i nepomičnosti prema okolnom tkivu ukazuju na invazivni rast i malignost, dok brojnost čvorova ne pokazuje korelaciju s povećanim rizikom od maligniteta⁸. U Tablici 2 navedeni su najčešći diferencijalno-dijagnostički uzroci čvorastih tvorbi na vratu.

U svih pacijenata nužno je pregledom glasnica isključiti zahvaćanje rekurentnog laringealnog živca i temeljito procijeniti status cervikalnih limfnih čvorova²¹. Izuzev pregleda regija glave i vrata, potrebno je svakako i obratiti pažnju na znakove hipertireoze i hipotireoze.

Laboratorijske metode

U svih pacijenata s dijagnosticiranim čvorom u štitnjači potrebno je učiniti procjenu funkcionalnog statusa žlijezde mjerenjem razine TSH te ovisno o rezultatima planirati daljnju laboratorijsku evaluaciju²³. Izuzev visoke osjetljivosti pri otkrivanju čak i suptilne disfunkcije štitne žlijezde, razina serumskog TSH predstavlja neovisan čimbenik za predviđanje rizika od maligniteta^{24, 25}. U studiji koja je uključivala 1500 pacijenata prevalencija malignosti bila je 2,8, 3,7, 8,3, 12,3 i 29,7 % za pacijente s

Tablica 1. Prikaz anamnestičkih podataka koji ukazuju na povećan rizik od maligne etiologije čvora u štitnjači¹⁶⁻²⁰

Anamnestički podatci koji ukazuju na povećan rizik od maligniteta
– Muški spol
– Dob < 20 g. ili > 65 g.
– Osobna ili obiteljska anamneza bolesti i tumora štitnjače (osobito papilarnog i medularnog karcinoma)
– Obiteljska anamneza multiple endokrine neoplazije tipa 2 (MEN2), familijarne adenomatozopolipoze, Cowdenova ili Gardnerova sindroma
– Prethodno zračenje područja glave i vrata ili cijelog tijela
– Dispneja, disfagija i promuklost
– Brzorastuća masa u području vrata

Tablica 2. Prikaz diferencijalne dijagnostike čvora na vratu¹

Diferencijalna dijagnoza čvorastih tvorbi na vratu		
Urođena stanja	lateralna strana vrata	– brahijalne anomalije – cistični higrom
	centralna regija	– cista ductusathyroglossusa
Upalne/infektivne bolesti	– limfadenitis – sijaloadenitis – apsces vrata – tuberkuloza – bolest mačjeg ogreba	
Trauma		
Čvor u štitnjači		
Metastaze		

koncentracijom TSH u serumu < 0,4 mU/L, 0,4 – 0,9 mU/L, 1 – 1,7 mU/L, 1,8 – 5,5 mU/L, odnosno > 5,5 mU/L²⁵. Druge su studije pokazale – kada je već dijagnosticiran rak, viši TSH obično je povezan s naprednijim stadijem raka^{26, 27}.

Ukoliko su pri inicijalnoj procjeni razine TSH u serumu bile snižene, indicirano je određivanje FT4 i ukupnog T4 te FT3, kao i scintigrafija štitnjače^{5, 22}. Ako je pak razina serumskog TSH viša od referentnog raspona, potrebno je odrediti FT4 i anti-TPO kako bi se kvantificirao stupanj hipofunkcije štitnjače i potvrdio ili isključio autoimuni (Hashimoto) tireoiditis¹⁷. Rutinsko mjerenje serumskog Tg u procjeni čvorova ne preporučuje se iz razloga što ima nisku specifičnost pri dijagnozi karcinoma štitnjače, odnosno povišene razine pronalaze se i u benignim oboljenjima žlijezde kao što su MNG i tireoiditis^{5, 28-29}.

Rutinsko određivanje razine kalcitonina uistinu može otkriti medularni karcinom štitnjače u ranijoj fazi, no s obzirom na udio od tek 3-4 % u odnosu na ostale karcinome štitnjače, omjer troškova i koristi nije se pokazao isplativim^{5, 30}. Određivanje razine kalcija i PTH smatra se opravdanim u slučaju suspektog paratireoidnog adenoma.

Slikovne metode

Slikovne metode svakako predstavljaju revolucionaran korak u procjeni veličine i morfologije čvorova u štitnjači te su kao takve ključne u dijagnostičkom procesu, ali s druge strane važno je biti svjestan njihovih ograničenja i znati da niti jedna slikovna metoda ne može sa stopostotnom sigurnošću razlučiti benigne od malignih čvorova. Temeljna uloga slikovnih metoda zapravo je stra-

tifikacija rizika od malignosti i zato predstavljaju vrijedan alat u daljnjem usmjeravanju dijagnostičkih postupaka⁵.

Ultrazvuk

Kako se u većini slučajeva u pacijenata s čvorom u štitnjači fizikalni pregled palpacijom pokaže bez osobitosti zato što čvorovi u štitnjači najčešće nisu palpabilni ako su dimenzija manjih od 1 cm ili lokalizirani posteriorno u tkivu žlijezde, rutinska je uporaba ultrazvuka u procjeni veličine i morfologije opravdana¹. Široka dostupnost i visoka senzitivnost ultrazvuka visoke rezolucije čini ga vodećom metodom pri detekciji čvorova u štitnjači, određivanju njegovih točnih dimenzija i evalvaciji pridruženih promjena parenhima žlijezde^{31, 32}. Rutinska uporaba ultrazvuka štitnjače u svrhu programa probira na rak štitnjače trenutno nije preporučena, no svakako ga je potrebno učiniti u svih pacijenata sa sumnjivom limfadenopatijom vratne regije^{7, 5, 33}. U ovim skupinama pacijenata osnovne uloge ultrazvuka jesu:

- pomoć pri dijagnozi teških slučajeva (npr. kronični limfocitni tireoiditis)
- detekcija dodatnih čvorova u štitnjači ili difuznih promjena štitnjače
- otkrivanje značajki koje ukazuju na malignost i odabir čvorova za FNA
- procjena prisutnosti ekstrakapsularnog rasta ili sumnjivih limfnih čvorova
- odabir primjerenog kalibra igle za FNA i najsigurnijeg pristupa
- objektivna procjena volumena štitnjače i lezija koje je potrebno pratiti ili liječiti nekirurškim pristupom²².

Standardizacija nalaza i stratifikacija rizika od maligniteta

Popis benefita korištenja ultrazvuka u kliničkoj praksi pri evallaciji čvorova u štitnjači je dug, ali kako bi se postigao puni potencijal ove metode, nužno je maksimalno otklanjanje subjektivnosti te postojanje standardiziranog pristupa pri njezinom korištenju³⁴. U ovu svrhu, prema posljednjim AACE/ACE/AME smjernicama postavljeni su jasni standardizirani kriteriji koje je potrebno slijediti pri pisanju ultrazvučnog nalaza, a obuhvaćaju: lokalizaciju čvora unutar žlijezde, oblik, veličinu, opis rubova, sadržaja te ehogenih i vaskularnih obilježja čvora. Nalaz također treba sadržavati i detaljan opis potencijalno malignih čvorova i regionalnih limfnih čvorova^{31,32}.

Prilikom provođenja ultrazvuka u smjernicama je predložen sljedeći pristup:

- kod multiplih čvorova veću pozornost potrebno je pridodati lezijama čije ultrazvučne karakteristike ukazuju na povećanu mogućnost maligne etiologije, a ne dimenzijama vodećoj leziji
- u fokusu ultrazvučnog nalaza čvora u štitnjači treba biti stratifikacija rizika od maligniteta
- u slučaju sumnje na sekundarizme u limfnim strukturama u nalazu je nužno navesti u kojoj se točno regiji vrata zahvaćeni čvor/ovi nalaze, navesti njihov broj, oblik, dimenzije, opisati rubove, sadržaj, ehogena i vaskularna obilježja te prisutstvo hilusa²².

Već smo ranije spomenuli kako ni jedna slikovna metoda ne može sa stopostotnom sigurnošću razlikovati benigne od malignih lezija u štitnjači, no određena ultrazvučna obilježja ipak su se pokazala kao visoko prediktivna za malignitet i koriste se kao kriterij pri selekciji čvorova za FNA. U Tablici 3

Tablica 3. Prikaz ultrazvučnih obilježja benignih i malignih čvorova u štitnjači⁷

Ultrazvučna obilježja čvora u štitnjači povezana s višim rizikom maligniteta	Ultrazvučna obilježja čvora u štitnjači povezana s nižim rizikom maligniteta
– hipoehogenost	– hiperehogenost
– mikrokalcifikati	– veliki calcifikati (osim u slučaju medularnog karcinoma)
– treperenje na B-flow prikazu	– periferna vaskularizacija
– centralna vaskularizacija	– „izgled lisnatog tijesta“
– nepravilni rubovi	– spongiformni izgled
– nepotpuni halo	– „cometail“ znak
– visina čvora veća od širine čvora	
– dokumentirano povećanje čvora	

Tablica 4. AACE/ACE/AME sustav procjene rizika maligniteta čvorova u štitnjači²²

Lezije štitnjače niskog rizika kod kojih je procijenjeni rizik maligniteta oko 1 %
– ciste (tekuća komponenta > 80 %)
– većinom cistični (> 50 %) čvorovi s odjekujućim artefaktima koji nisu povezani sa sumnjivim ultrazvučnim znakovima
– izoehogeni konfluirajući spongiformni čvorovi ili čvorovi koji imaju pravilni halo
Lezije štitnjače umjerenog rizika kod kojih je procijenjeni rizik maligniteta 5 – 15 %
– blago hipoehogeni (u odnosu na tkivo štitnjače) ili izoehogeni čvorovi, s jajastim do okruglim oblikom, glatkim ili loše definiranih rubova
– mogu biti prisutni:
– intranodularna vaskularizacija
– povišena krutost pri elastografiji
– makrokalcifikati ili kontinuirani rub calcifikata
– neodređene hiperehogene mrlje
Lezije štitnjače visokog rizika kod kojih je procijenjeni rizik maligniteta 50 – 90 %
– čvorovi s barem jednim od sljedećih ultrazvučnih obilježja, a očekivani rizik od maligniteta raste u skladu s prisutnošću jednog ili više njih:
– izražena hipoehogenost (u odnosu na pretireoidne mišiće)
– igličasti ili mikrolobulirani rubovi
– mikrokalcifikati
– visina čvora veća od širine čvora
– dokazani ekstrapireoidni rast ili patološka adenopatija

nalazi se popis ultrazvučnih obilježja povezanih s benignim i malignim čvorovima.

Kako sva navedena obilježja pokazuju različitu senzitivnost i specifičnost, kao ispravan pristup pokazalo se tzv. prepoznavanje "klasičnog uzorka"³⁴. Još 2009. Horvath i suradnici su na temelju koncepta „klasičnog uzorka“ izradili klasifikacijski sustav po imenu *The Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS)*⁵. Osnovno načelo čini hipoteza da rizik od malignosti raste proporcionalno s većim brojem sugestivnih ultrazvučnih obilježja. Validacijska studija pokazala je osjetljivost od 88 % i specifičnost od 49 %, s 49 % pozitivnom prediktivnom vrijednosti i negativnom prediktivnom vrijednosti od 88 % te preciznost od 94 % pri dijagnozi maligniteta, pa je TIRADS uz modifikacije tijekom godina ostao primjer učinkovitog sustava za stratifikaciju rizika od malignosti²².

Prema posljednjim AACE/ACE/AME smjernicama u kliničkoj praksi ipak se preporučuje primjena pojednostavljenog sustava stratifikacije rizika od malignosti koji nodularne lezije štitne žlijezde, ovisno o ultrazvučnim obilježjima, kategorizira u tri skupine, na način kako je to prikazano u Tablici 4.

ULTRAZVUČNE INDIKACIJE ZA FNA

Smisao postojanja sustava za stratifikaciju rizika i kategorizaciju čvorova prema skupinama ovisno o riziku od malignosti jest zapravo selekcija čvorova za postupak aspiracije tankom iglom (FNA). Selektivni FNA utemeljen na kliničkim parametrima i objektiviziranoj ultrazvučnoj procjeni predstavlja zlatni standard u dijagnostici čvorova u štitnjači³⁴. Kako se radi o invazivnom postupku, potrebno je pažljivo procijeniti omjer između rizika od potencijalno odgođene dijagnoze s jedne strane i provedbe nepotrebnih dijagnostičkih postupaka i kirurških zahvata s druge strane²². Kao opće pravilo, koje je podložno modifikacijama s obzirom na kliničku sliku i prethodna iskustva, AACE/ACE/AME preporučuju sljedeći pristup:

- Kod niskog kliničkog rizika, čvorove < 5 mm potrebno je pratiti zbog tehničke zahtjevnosti izvođenja FNA.
- Čvorove dimenzija 5 – 10 mm suspektnih ultrazvučnih obilježja koji pripadaju skupini lezija s visokim rizikom maligniteta, potrebno je

punktirati ili u slučaju da na tome pacijent inzistira i kliničke okolnosti to dopuštaju, pažljivo pratiti.

- Iznimno, FNA se preporučuje za sve čvorove neovisno o dimenzijama u slučaju supkapsularnih ili paratrahealnih lezija, sumnjivih limfnih čvorova ili ekstratireoidnog širenja, pozitivne osobne ili obiteljske anamneze karcinoma štitnjače, amnestičkih podataka o zračenju u području glave i vrata te u pacijenata s koegzistirajućim sumnjivim tegobama poput disfonije.
- FNA se uvijek preporučuje u lezija koje su > 10 mm i imaju opisana sumnjiva ultrazvučna obilježja koja ih svrstavaju u skupinu lezija s visokim rizikom te u čvorova koji su > 20 mm, izoehogeni, blago hipoehogeni ili hiperehogeni s jajolikim oblikom i glatkim ili loše definiranim rubovima te pripadaju skupini lezija umjerenog rizika.
- Za spužvaste ili dominantno cistične lezije za koje se ne dokaže prisutstvo suspektnih ultrazvučnih obilježja te koje se ubrajaju u skupinu lezija štitnjače s niskim rizikom maligniteta, FNA je indiciran samo ako su čvorovi > 20 mm i rastu ili su povezani s visoko rizičnom anamnezom te prije operacijskog zahvata na štitnjači ili minimalno invazivne ablacije čvora.
- FNA se ne preporučuje u odraslih za čvorove koji su hiperfunkcionalni na scintigrafiji²².

SCINTIGRAFIJA

Scintigrafija štitnjače metoda je koja se koristi u svrhu evaluacije funkcionalnog statusa čvorova u štitnjači, a ujedno i omogućava otkrivanje i kvantifikaciju autonomije štitne žlijezde te detekciju ektopičnog tkiva štitnjače^{35, 36}.

Na scintigrafiji čvorovi se klasificiraju u tri kategorije: hiperfunkcionalni (vrući), hipofunkcionalni (hladni) ili neodređeni⁷. Hiperfunkcionalni čvor ima nizak rizik od maligniteta, dok za hladne ili neodređene („tople“) čvorove procijenjeni rizik iznosi 3 – 15 %³⁷. Hipofunkcionalni čvorovi izgledaju „hladni“ na scintigrafiji jer nakupljaju manje radiofarmaka od okolnog tkiva štitnjače te zahtijevaju daljnju obradu i FNA ukoliko udovoljavaju ultrazvučnim kriterijima⁷. Autonomni čvorovi mogu na scintigrafskom prikazu izgledati „vruće“

ukoliko su hiperfunkcionalni i nakupljaju veće količine radiofarmaka od okolnog tkiva štitnjače, dok autonomni čvor koji ne stvara dovoljnu količinu hormona štitnjače da bi suprimirao TSH na scintigrafiji, ima izgled „toplog čvora“, tj. ispravnije rečeno, neodređen izgled. Kako je scintigrafija zapravo dvodimenzionalan prikaz, njezina ograničenja proizlaze iz superpozicije abnormalnog nodularnog tkiva i normalnog tkiva štitne žlijezde. Stoga je čvorove koji na scintigrafiji daju neodređeni nalaz potrebno ultrazvučno procijeniti i učiniti FNA ukoliko zadovoljavaju kriterije⁷.

Ukoliko je potrebna detaljnija analiza, odnosno procjena čvora, indicirano je uz scintigrafiju učiniti i jednofotonsku emisijsku tomografiju / kompjutoriziranu tomografiju (engl. *single photon emission tomography / computerised tomography*; SPECT/CT). Radi se o nuklearno-medicinskoj hibridnoj, tomografskoj slikovnoj metodi kojom se računalnom obradom dobiva trodimenzionalna rekonstrukcija snimljenih podataka te istovremeni prikaz funkcionalnih (SPECT) i anatomskih („lowdose“ CT) podataka. Ova je metoda indicirana i kod većih čvorova u štitnjači i velikih multinodoznih retrosternalnih struma kod kojih postoji sumnja na kompresiju i pomak okolnih struktura (jednjak, dušnik, vaskularne strukture).

Što se tiče izbora radiofarmaka, za scintigrafiju se obično koriste radionuklidi tehnećij ^{99m}Tc-pertehnetat (^{99m}Tc-pertehnetat) ili jedan od radioizotopa joda, najčešće ¹²³I. Oba radionuklida ulaze u folikularne stanice štitnjače putem NaI simportera, ali se samo ¹²³I organificira i veže za tirozinske ostatke molekule tireoglobulina. Većina benignih i gotovo svi maligni tumori štitnjače koncentriraju oba radioizotopa manjim intezitetom od susjednog normalnog tkiva štitnjače, međutim 5 % karcinoma štitnjače koncentriraju pertehnetat, ali ne i radiojod, stoga bi pacijenti s čvorovima koji su funkcionalni na slikanju pertehnetatom, trebali biti podvrgnuti i snimanju radiojodom⁷. U procjeni čvorova u štitnjači u zadnja dva desetljeća koristi se i scintigrafija te SPECT/CT s radiofarmakom tehnećijem ^{99m}Tc obilježenim metoksiizobutilonitrilom (^{99m}Tc-MIBI)³⁸. MIBI je lipofilni kation iz obitelji izonitrila koji se nakuplja u mitohondrijima unutar stanica i njegova akumulacija ovisi o mitohondrijskoj aktivnosti i vaskularizaciji stanica. Sto-

ga se pojačano nakupljanje ovog radiofarmaka uočava u malignim tumorima, adenomima doštitnih žlijezda te u dijagnostici ishemijske bolesti srca³⁹. Istraživanja su pokazala da MIBI negativni čvorovi u štitnjači češće odgovaraju benignim lezijama te pretraga može pomoći u isključivanju maligniteta, no zbog relativno niske specifičnosti i točnosti ovaj radiofarmak indiciran je samo u čvorova koji su hipofunkcionalni na scintigramu s ^{99m}Tc pertehnetatom^{38,39}. Indij-pentretotid-tehnećijski radiofarmak ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-Tyr3-Octreotide (Tektrotide) (analog somatostatina) koristi se u dijagnostici medularnog karcinoma štitnjače⁴⁰. Hibridna tomografska slikovna metoda koja se sve više koristi u dijagnostici medularnog karcinoma, jest pozitronska emisijska tomografija / kompjutorizirana tomografija (PET/CT) s radiofarmacima: ¹⁸F-fluorodeoksiglukoza (¹⁸F-FDG), ¹⁸F-fluorodopa (¹⁸F-FDOPA) i ⁶⁸Ga-analozi somatostatina (⁶⁸Ga-SSA)⁴¹.

OSTALE SLIKOVNE METODE

CT i MR nemaju značajnu ulogu u diferencijaciji karcinoma štitnjače od benignih čvorova, izuzev u slučaju postojanja lokalne invazije tumora ili sekundarizama, te se stoga ne smatraju indiciranim u rutinskoj dijagnostičkoj procjeni. Međutim značajni su u prijeoperacijskoj obradi pacijenata u kojih se sumnja na uznapredovanu bolest i zahvaćanje aerodigestivnog trakta, rekurentnog živca i regionalnih limfnih čvorova ili pak u procjeni ekspanzivnih procesa poput MNG-a²². Pri navedenom CT je preferirana metoda zbog kraćeg vremena snimanja, nižeg rizika od artefakta nastalih pokretima disanja te svoje visoke rezolucije.

¹⁸F-FDGPET/CT je pretraga koja je svoje mjesto pronašla ponajprije u kontrolnim pregledima pacijenata s operativno uklonjenim diferenciranim karcinomima štitnjače u svrhu ranog otkrivanja recidiva. Radi se o metodi koja se ne primjenjuje rutinski u dijagnostici čvorova u štitnjači zbog nedovoljne specifičnosti i ekonomske neisplativosti, no može se koristiti pri dodatnoj evalvaciji čvorova s neodređenim citološkim rezultatima te prijeoperacijskoj procjeni kod malignih čvorova s agresivnim značajkama. Avidnost lezija prema ¹⁸F-FDG pokazala se snažnim prediktorom lošeg ishoda u metastatskom raku štitnjače^{22,42}.

Tablica 5. Prikaz učestalosti pojedinih kategorija, rizika maligniteta i preporuka za daljnje postupanje prema klasifikaciji Bethesda⁴³

Kategorija		Učestalost (%)	Rizik maligniteta (%)
T-1	Preoskudan materijal	1,8-23	1-4
T-2	Benigna promjena	65	0-3
T-3	Atipija neodređenog značaja	1,7-18	5-15
T-4	Folikularni tumor	2-10	15-30
T-5	Sumnja na malignitet	1-5	55-85
T-6	Maligna promjena	2-7	97-99

Aspiracija tankom iglom (FNA)

Patohistološka i citološka analiza tkiva štitne žlijezde predstavljaju najprecizniji način utvrđivanja porijekla čvora u štitnjači. Tkivo štitnjače za analizu može se dobiti pomoću nekoliko različitih tehnika uključujući *core* biopsiju, aspiraciju širokom ili tankom iglom ili kapilarno uzorkovanje tankom iglom⁷. Aspiracija tankom iglom najčešće je primjenjivana tehnika. FNA je postupak koji se provodi pod kontrolom ultrazvuka u lokalnoj anesteziji ili bez anestezije te ukoliko se izvodi selektivno, nosi tek minimalan rizik od komplikacija. Izuzev sigurnosti, odlike ove metode također su i sigurnost i isplativost te se kao takva smatra zlatnim standardom u trijažnim prijeoperacijskim testovima za procjenu čvorova u štitnjači, uz osjetljivost od 65 do 98 % i specifičnost od 72 do 100 %^{22,42}.

FNA je postupak koji u pravilu nema kontraindikacija i ne zahtijeva posebnu pripremu pacijenta, no oprez je potreban s pacijentima koji uzimaju antikoagulanse ili antiagregacijske lijekove zbog povećanog rizika od krvarenja, ali i zbog toga što krv može utjecati na citološki nalaz te aspirat učiniti neadekvatnim za analizu. Lijekove koji se mogu sigurno obustaviti (npr. acetilsalicilna kiselina), idealno bi trebalo obustaviti 3-5 dana prije postupka, međutim u slučaju da ukidanje antikoagulantne ili antitrombotične terapije izlaže pacijenta visokom riziku od kardiovaskularnog ili cerebrovaskularnog incidenta, pristup treba biti individualiziran²².

Klasifikacija Bethesda

Sustav Bethesda za izvještavanje o citopatologiji štitnjače, od uvođenja 2007. godine, uspostavio je standardiziran oblik izvještavanja s ograniče-

Razmatranje kliničkog konteksta, razumna upotreba ultrazvuka, pažljiv odabir čvorova za FNA te standardizirano citološko izvještavanje sastavnice su optimizirane inicijalne procjene. Udio je malignih čvorova malen, svega 5 %, stoga vrlo malo čvorova štitne žlijezde uistinu zahtijeva intenzivnu obradu nakon odgovarajuće početne evaluacije, pa se učestalost naknadnih kontrola za većinu može svesti na minimum.

nim brojem dijagnostičkih kategorija za uzorke štitnjače dobivene FNA. Na ovaj način riješen je problem varijabilnosti u izvještavanju o citopatologiji štitnjače te je omogućena standardizirana komunikacija između citopatologa i kliničara koji je uputio pacijenta na pregled u terminima koji su sažeti i klinički korisni²².

Prema sustavu Bethesda rezultati FNA kategorizirani su ili kao dijagnostički zadovoljavajući ako sadrže najmanje šest nakupina, od kojih svaka sadrži najmanje 10 dobro očuvanih epitelnih stanica štitnjače, ili kao nedijagnostički nezadovoljavajući ukoliko ne ispunjavaju navedene kriterije⁴². Uzorci se svrstavaju u šest dijagnostičkih kategorija uz procjenu rizika od raka unutar svake, na način kako je sažeto u Tablici 5.

Molekularna testiranja i markeri

Sivu zonu u stratifikaciji rizika od malignosti oduvijek su predstavljale lezije koje sustav Bethesda ubraja u skupinu neodređenih citoloških nalaza, te je upravo ova dijagnostička dilema poslužila kao pokretač za razvoj novih metoda koje bi omogućile superiorniju analizu uzorka dobivenog putem FNA u odnosu na mikroskopiju. Molekularni testovi o

kojima trenutno postoji najviše dostupnih podataka jesu: klasifikator ekspresije gena Afirma, panel genetskih mutacija i preslagivanja od sedam gena te imunohistokemija na galektin-3⁴⁴.

Budući da se radi o novom pristupu čiju primjenu u svakodnevnicu i učinkovitost treba dokazati, smjernice AACE ne izjašnjavaju se niti za niti protiv njihove uporabe u kliničkoj praksi²². Ograničenost na simulacijske modele zbog financijske komponente, uz činjenicu da još uvijek ni jedan od dostupnih testova ne može definitivno potvrditi prisutnost ili odsutnost maligne bolesti u svim neodređenim čvorovima štitnjače, čine molekularna testiranja trenutno prvenstveno komplementarnom metodom uz citološku analizu. Njihova primjena omogućava kliničarima olakšanu procjenu pri izboru pacijenata koji mogu sigurno izbjeći nepotreban kirurški zahvat, kao i donošenje bolje kirurške odluke za one pacijente kojima je zahvat potreban¹.

ODABIR TERAPIJSKOG PRISTUPA

Izbor optimalnog terapijskog pristupa varira ovisno o karakteristikama same lezije, razini serumskog TSH, kliničkoj procjeni čimbenika rizika, komorbiditetima te, u konačnici, o rezultatu citološke analize kao glavne odrednice⁴⁴. Iako smjernice postoje kako bi olakšale standardiziranu kliničku praksu i svele varijacije koje nastaju zbog nedostatka iskustva na najmanju moguću razinu, o konačnoj strategiji liječenja za svakog pacijenta odlučuje se nakon temeljite individualizirane procjene. Stoga je obavezno u potpunosti razumjeti značajke kliničkog pregleda i povijesti bolesti, rezultate testova, ali i sklonosti svakog pojedinog pacijenta kako bi se donijela najbolja klinička prosudba.

Već smo ranije razjasnili kako se prema klasifikaciji Bethesda čvorovi dijele u šest glavnih dijagnostičkih kategorija te će s obzirom na centralnu ulogu FNA u kliničkoj praksi i zbog lakše preglednosti u ovom radu liječenje čvora u štitnjači biti prikazano ovisno o pripadnosti lezija navedenim kategorijama.

Benigne promjene (Bethesda II)

Rizik maligniteta u čvorova koji se ubrajaju u ovu kategoriju nizak je i iznosi do 3% te se stoga u

pravilu pribjegava konzervativnom pristupu uz periodične kontrolne preglede. Iako postoji rizik od lažno negativnih rezultata citološke procjene, on je nizak i svrha kontrolnih pregleda upravo je identifikacija nodularnog rasta, koji potencijalno može ukazivati na lažno dobroćudni čvor. Što se tiče učestalosti, inicijalno se kontrolni ultrazvuk i mjerenja razine TSH vrše svakih 12-24 mjeseca, a kasnije u slučaju stacionarnog kontrolnog nalaza taj interval raste. Kraći intervali između kontrolnih pregleda indicirani su u lezija sa suspektinim ultrazvučnim značajkama.

Ponovna citološka evaluacija i ponavljanje FNA u roku od 12 mjeseci unatoč inicijalno benignom nalazu opravdana je u sljedećim slučajevima⁷:

- znatan rast (više od 50-postotna promjena volumena ili 20-postotno povećanje promjera uz minimalan porast od najmanje 2 mm u dvije ili više dimenzija)
- pojava sumnjivih ultrazvučnih obilježja
- pojava novih simptoma koji se pripisuju čvoru⁵.

Ako se prilikom ponovljenog FNA ponovno uspostavi da je čvor benignan, ultrazvučna procjena mogućeg rizika malignosti više nije potrebna⁴⁴.

U prošlosti se često koristila supresivna terapija levotiroksinom (LT4) s ciljem ograničenja rasta benignih čvorova, no danas prevladava stav da se u nedostatku povijesti zračenja vrata u djetinjstvu bolesnici s benignim čvorovima ne bi se trebali liječiti levotiroksinom zbog nuspojava koje dugoročna uporaba ovog lijeka može izazvati⁷. Benigni čvorovi na štitnjači koji zahtijevaju liječenje su rijetki, a najčešće se radi o hiperfunkcionalnim čvorovima ili o čvorovima čiji rast uzrokuje kompresivne smetnje. Tada uz operativni zahvat kao alternativa postoje i nekirurški, minimalno invazivni postupci². U ovu se skupinu ubrajaju: postupci ablacije pod vodstvom ultrazvuka uključujući perkutano ubrizgavanje etanola ili primjenu topline u obliku lasera, radiofrekvencije, fokusiran ultrazvuk visokog intenziteta ili mikrovalne energije. Primjena radioaktivnog joda I 131 u hiperfunkcionalnih čvorova također dolazi u obzir.

Neodređeni čvorovi (Bethesda III, IV)

U skupinu neodređenih čvorova ubrajaju se lezije opisane kao FLUS/AUS (engl. *follicular lesion of undetermined significance* – folikularna lezija neodređenog značaja; engl. *atypia of undetermined*

significance – atipija neodređenog značaja) i FN/SFN (engl. *follicular neoplasia* – folikularna neoplazma; engl. *follicular neoplasm suspicion* – sumnja na folikularnu neoplazmu), a imaju predviđeni rizik maligniteta 5-15 %, odnosno 15-30 %. Upravo ova skupina lezija predstavlja sivu zonu u dijagnostici i terapiji čvorova u štitnjači. Klinički čimbenici rizika, ultrazvučne karakteristike uključujući i elastografiju, pacijentove preferencije te dostupnost i izvedivost molekularnih testova faktori su koji igraju ključnu ulogu pri donošenju odluke o izboru liječenja⁴⁴.

Kategorija FLUS/AUS obuhvaća čvorove u štitnjači koje karakterizira atipijatiroidocita koja je nedovoljna za kategoriju sumnje na folikularni tumor ili malignitet. Pri evaluaciji ovakvih čvorova preporučljivo je tražiti i drugo mišljenje iskusnog citopatologa jer citologiju štitnjače karakterizira značajna varijabilnost između promatrača, posebno za čvorove klasificirane kao neodređene². Načelno se ponavlja FNA ili izvodi molekularno testiranje ukoliko je dostupno, s ciljem dopune procjene rizika od zloćudnih bolesti²². Ako bilo koje od ovih ispitivanja nije dostupno ili ako rezultati nisu uvjerljivi, može se odabrati praćenje lezije s ponavljanjem UZV-a ili dijagnostička operacija⁵.

Za FN/SFN kirurška ekscizija u dijagnostičke svrhe bila je ustaljena praksa. Budući da je molekularno ispitivanje danas dostupnije, ono se može koristiti kao dopuna procjene rizika od zloćudnog tumora nakon razmatranja kliničkih čimbenika rizika i ultrazvučnog nalaza⁴⁴. Ukoliko to nije moguće, izvodi se dijagnostička kirurška ekscizija. Lobektomija s isthmektomijom uobičajeno je preferiran zahvat, no u bolesnika s velikim neodređenim čvorovima ($\geq 3-4$ cm), čvorovima koji pokazuju progresivan rast ili zabrinjavajuće ultrasonografske značajke ili u bolesnika s obiteljskom anamnezom karcinoma štitnjače i izloženosti zračenju tireoidnektomija ipak predstavlja sigurnije terapijsko rješenje². Ukoliko patohistološka analiza materijala dobivenih poštednim zahvatom potvrdi folikularni karcinom štitnjače, najčešće se naknadno učini totalna tireoidnektomija^{5, 44}.

Sumnja na malignitet (Bethesda V)

Ova kategorija obuhvaća lezije koje su visoko suspektne na malignost, ali ne ispunjavaju dijagnostičke kriterije za definitivnu potvrdu. Proci-

jenjeni rizik od malignosti za ove je čvorove visok te iznosi čak 55-85 %⁴⁴. Zbog svega navedenog metodu izbora u ovom slučaju predstavlja dijagnostički operativni zahvat uz intraoperativnu patohistološku analizu preparata kako bi se po potrebi mogao proširiti opseg zahvata.

Lobektomija i isthmektomija (ili rijetko sama isthmektomija) obično su najpoštedniji zahvati koji dolaze u obzir kod čvorova sumnjivih na malignitet. Naime, u bolesnika sa sumnjivim čvorovima od 1 do 4 cm prihvatljive su i lobektomija i totalna tireoidnektomija, dok se bolesnici s velikim sumnjivim čvorovima, sumnjom na ekstratireoidni rast ili metastaze trebaju podvrgnuti isključivo totalnoj tireoidnektomiji².

Primjena molekularnih metoda prema trenutnim smjernicama nije indicirana u ovoj skupini lezija, izuzev eventualne komplementarne uloge u određivanju opsega zahvata. Kako se ovo polje ubrzano razvija, u bliskoj budućnosti mogu se očekivati potencijalne promjene u vezi s preporukama o njihovoj iskoristivosti^{5, 22}.

Maligne promjene (Bethesda VI)

U ovu kategoriju ubrajaju se papilarni karcinom, folikularni karcinom, karcinom Hürthleovih stanica, medularni karcinom, limfom štitnjače, anaplastični karcinom te metastaze udaljenih karcinoma u štitnjaču²². Kod ovih je lezija kirurški zahvat metoda izbora, a tek se iznimno može razmotriti aktivni nadzor u pacijenata s papilarnim mikrokarcinomom niskog rizika (< 1 cm), pacijenata s visokim kirurškim rizikom i kratkim očekivanim trajanjem života^{7, 44}.

U prijeoperacijsku obradu moraju biti uključeni ultrazvučni pregled vrata te FNA bilo kojeg popratnog sumnjivog čvora ili limfnog čvora, kao i pregled glasnica uz pomoć fiberlaringoskopa⁴⁵. U lezija sa suspektnim ultrazvučnim obilježjima zloćudnu prirodu svake cervikalne mase treba razjasniti određivanjem Tg ili kalcitonina u uzorku dobivenom FNA. U pacijenata kod kojih se radi o metastatskim lezijama udaljenih tumora potrebno je učiniti daljnju obradu u svrhu određivanja primarnog sijela i ovisno o rezultatu planirati terapijski pristup.

U slučaju diferenciranog karcinoma štitnjače opseg kirurškog zahvata ovisi o njegovom stadiju. Kod tumora < 1 cm, bez ekstratireoidnog širenja i zahvaćenosti čvorova, početni kirurški postupak trebao

Tablica 6. Prikaz indikacija za poslijeoperacijsku radiojodnu ablaciju (RRA) ostatnog tkiva⁴⁵

RRA nije preporučen (svi kriteriji moraju biti zadovoljeni)	RRA je preporučen (barem jedan kriterij mora biti zadovoljen)	RRA je opcionalan
<ul style="list-style-type: none"> – tumor ≤ 1 cm unifokalno ili multifokalno – histološki uobičajen tip papilarnog karcinoma ili folikularni podtip – minimalno invazivan, bez vaskularne invazije – bez invazije kapsule 	<ul style="list-style-type: none"> – tumor > 4 cm – bilo koja veličina tumora sa širenjem izvan štitnjače – udaljene metastaze 	<ul style="list-style-type: none"> – veliki tumor – širenje tumora izvan štitnjače – agresivniji histološki podtip – zahvaćenost više regionalnih limfnih čvorova

bi biti lobektomija, osim ako postoje jasne indikacije za uklanjanje kontralateralnog režnja, a to su: klinički evidentan tumor, nepovoljne histološke karakteristike, prethodna anamneza zračenja u području glave i vrata, pozitivna obiteljska anamneza na rak štitnjače ili ultrazvučne abnormalnosti koje će otežati poslijeoperacijsko praćenje^{22, 46}.

Za karcinome štitnjače > 1 cm i < 4 cm, bez ekstratireoidne invazije i nodalnih ili udaljenih metastaza, može se razmotriti gotovo totalna ili totalna tireoidektomija ili lobektomija⁴². Odluka za totalnu tireoidektomiju može biti utemeljena na želji pacijenta, na ultrazvučnim abnormalnostima kontralateralnog režnja (čvorovi, tireoiditis, nespecifična limfadenopatija) ili na odluci multidisciplinarnog tima, ukoliko će pacijent imati benefit od primjene radioaktivnog joda kao adjuvante terapije ili ako će se time olakšati poslijeoperacijsko praćenje⁴⁶.

Kod tumora ≥ 4 cm ili onih s ekstratireoidnom invazijom ili klinički očiglednim metastazama u limfne čvorove ili udaljenim metastazama, totalna tireoidektomija je opravdana. Terapijska disekcija središnje regije vrata trebala bi biti učinjena u slučaju klinički manifestnog zahvaćanja limfnih čvorova. U slučaju biopsijom dokazanog metastatskog procesa u limfnim čvorovima lateralne regije, potrebno je učiniti i terapijsku disekciju bočnih regija vrata. Profilaktička disekcija središnje vratne regije može se razmotriti u slučajevima uznapredovanog papilarnog karcinoma štitnjače (T3/T4) ili klinički zahvaćenih limfnih čvorova lateralnih regija vrata⁴².

Poslijeoperacijska terapija i praćenje

Poslijeoperacijske terapijske mjere provode se u ciljanih skupina pacijenata, a obuhvaćaju radiojodnu ablaciju ostatnog tkiva štitnjače (engl. *radioio-*

dineremnantablation; RRA) i supresivnu terapiju levotiroksinom. Zračenje je posljednja opcija⁴⁶.

RRA se provodi nakon totalne ili suptotalne tireoidektomije u pacijenata kod kojih za to postoje indikacije (Tablica 6). Peroralno se primjenjuje I¹³¹ koji prilikom raspada emitira visokoenergetsko γ-zračenje i β-čestice koje destruiraju zaostalo tkivo štitnjače⁴². Na ovaj način nastoji se postići smanjenje rizika recidiva bolesti, lokalno ili negdje drugdje u tijelu, povećanje osjetljivosti za rano otkrivanje rekurentne ili metastatske bolesti mjerenjem serumske razine tireoglobulina, povećanje osjetljivosti na scintigrafiju jodom te produženje preživljavanja.

S druge strane, nadomjesna terapija levotireksinom indicirana je u svih pacijenata koji su bili podvrgnuti tireoidektomiji, bez obzira na to prima li pacijent adjuvantnu terapiju RRA. Levotiroksin sprječava razvoj hipotireoze te suprimira djelovanje TSH na potencijalno zaostale tumorske stanice. Supresija TSH postiže se unosom suprafizioloških doza LT4, ali potrebno je imati na umu kako prevelike doze mogu uzrokovati neželjene učinke⁴⁶.

Poslijeoperacijsko praćenje nakon uklanjanja karcinoma štitnjače obuhvaća doživotne kontrole serumske razine Tg te ultrazvuk vratne regije. Cilj rane faze je otkrivanje perzistirajuće bolesti, dok u svom daljnjem tijeku poslijeoperacijsko praćenje služi primarno za otkrivanje recidiva⁴⁶.

Nedijagnostički uzorci (Bethesda I)

Ova kategorija obuhvaća uzorke neadekvatne za citološku procjenu pa odsustvo malignih stanica u ovakvom uzorku ne znači negativan/uredan nalaz. Indicirano je ponoviti FNA pod vodstvom ultrazvuka, a ako su rezultati i dalje nedijagnostički,

pristupa se *core* biopsiji kojom se u većini slučajeva dobije adekvatan uzorak. Pažljivo praćenje ili dijagnostička kirurška ekscizija dolaze u obzir kod opetovano nedijagnostičkih uzoraka^{5, 44}.

ZAKLJUČAK

Dominantno slučajno otkriveni na rutinskom fizičkom pregledu ili pri uporabi slikovnih metoda poput ultrazvuka i CT-a u regiji vrata, čvorovi štitnjače česti su i zahvaćaju više od polovine odrasle populacije. Usprkos visokoj prevalenciji, čvorovi štitnjače obično su asimptomatski, klinički beznačajni te predstavljaju minimalan rizik za oboljelu osobu. S druge strane, činjenica je da se u 5 % slučajeva ipak pokažu zloćudnima. Postavlja se pitanje – kako se uopće kao liječnik postaviti prema dijagnozi čvora u štitnjači? U kliničkoj praksi, stoga, pravi je izazov identificirati maligne čvorove i pacijente kojima bi medicinska intervencija zaista bila od koristi, a pri tome uspješno izbjeći prekomjerno dijagnosticiranje i dodatno opterećenje već ionako preopterećenog zdravstvenog sustava.

Razmatranje kliničkog konteksta, razumna uporaba ultrazvuka uz standardizaciju nalaza te pažljiv odabir čvorova za FNA na temelju kliničkih i ultrazvučnih čimbenika rizika, uz normirano citološko izvješće o odgovarajućem uzorku od stručnog citopatologa – važne su komponente optimizirane procjene i temelj učinkovitog dijagnostičko-terapijskog protokola. Ovakav pristup rezultira efikasnom identifikacijom malene podskupine čvorova koji su klinički značajni zbog svoje maligne etiologije, kompresivnih smetnji koje uzrokuju ili, pak, zbog toga što dovode do funkcionalne bolesti te kao takvi uistinu zahtijevaju intervenciju. Upravo smjernice predstavljaju strukturiran prikaz raspoloživih dijagnostičkih metoda i terapijskih opcija, s jasnim indikacijama za njihovo korištenje i promiču visokokvalitetnu evaluaciju uz minimalizaciju troškova i nepotrebnih dijagnostičko-terapijskih postupaka zajedno s pridruženim komplikacijama.

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju kako ne postoji sukob interesa.

LITERATURA

- Durante C, Grani G, Lamartina L, Filetti S, Mandel SJ, Cooper DS. The diagnosis and management of thyroid nodules: A review. *JAMA* 2018;319:914-24.
- Grani G, Sponziello M, Pecce V, Ramundo V, Durante C. Contemporary thyroid nodule evaluation and management. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105:2869-83.
- Hegedüs L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med* 2004;351:1764-71.
- Janušić R, Bedeković V, Prgomet D, Čolović Z, Mihalj H. Smjernice za čvor u štitnjači. *Med Jad* 2020;50:189-192.
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE et al. 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;26:1-133.
- Jameson J, Mandel SJ, Weetman AP. Thyroid Nodular Disease and Thyroid Cancer. *In: Jameson J, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J (eds). Harrison's Principles of Internal Medicine. New York: McGraw Hill, 2018;378.*
- Ross DS. Diagnostic approach to and treatment of thyroid nodules. *In: UpToDate, Cooper DS ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2021. [cited 2021 May 25] Available from: <https://www.uptodate.com/contents/diagnostic-approach-to-and-treatment-of-thyroid-nodules>.*
- Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice [Internet]. Zagreb: Dijagnostika i liječenje bolesti štitnjače. c2020-2023. [cited: 2021 Jun 11]. Available from: https://www.kbcm.hr/wp-content/uploads/2017/03/Novine_2013-11.pdf.
- Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. *Clin Endocrinol* 1977;7:481-93.
- Reiners C, Wegscheider K, Schicha H, Theissen P, Vaupel R, Wrbitzky R et al. Prevalence of thyroid disorders in the working population of Germany: ultrasonography screening in 96,278 unselected employees. *Thyroid* 2004;14:926-932.
- Dean DS, Gharib H. Epidemiology of thyroid nodules. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008;22:901-911.
- Guth S, Theune U, Aberle J, Galach A, Bamberger CM. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination. *Eur J Clin Invest* 2009;39:699-706.
- Russ G, Lebouilleux S, Leenhardt L, Hegedüs L. Thyroid incidentalomas: epidemiology, risk stratification with ultrasound and workup. *Eur Thyroid J* 2014;3:154-163.
- Grani G, Lamartina L, Durante C, Filetti S, Cooper DS. Follicular thyroid cancer and Hürthle cell carcinoma: challenges in diagnosis, treatment, and clinical management. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:500-14.
- Ross DS. Thyroid nodules beyond the basics. *In: UpToDate, Cooper DS ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2021. [cited 2021 Jun 11] Available from: <https://www.uptodate.com/contents/thyroid-nodules-beyond-the-basics/print>.*
- Castro MR, Gharib H. Continuing controversies in the management of thyroid nodules. *Ann Intern Med* 2005;142:926-31.
- Rosenbaum MA, McHenry CR. Contemporary management of papillary carcinoma of the thyroid gland. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009;9:317-329.
- Puñales MK, da Rocha AP, Meotti C, Gross JL, Maia AL. Clinical and oncological features of children and young adults with multiple endocrine neoplasia type 2A. *Thyroid* 2008;18:1261-1268.

19. Campanella P, Ianni F, Rota CA, Corsello SM, Pontecorvi A. Quantification of cancer risk of each clinical and ultrasonographic suspicious feature of thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2014; 170:203-11.
20. Capezzone M, Marchisotta S, Cantara S, Busonero G, Brilli L, Pazaitou-Panayiotou K. Familial non-medullary thyroid carcinoma displays the features of clinical anticipation suggestive of a distinct biological entity. *Endocr Relat Cancer* 2008;15:1075-1081.
21. Nam IC, Choi H, Kim ES, Mo EY, Park YH, Sun DI. Characteristics of thyroid nodules causing globus symptoms. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2015;272:1181-1188.
22. Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick DS, Harrell RM, Hegedüs L et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules--2016 update: APPENDIX. *Endocr Pract* 2016;22:622-39.
23. Bomeli SR, LeBeau SO, Ferris RL. Evaluation of a thyroid nodule. *Otolaryngol Clin North Am* 2010;43:229-238.
24. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M. Current status and performance goals for serum thyrotropin (TSH) assays. *Clin Chem* 1996;42:140-145.
25. Boelaert K, Horacek J, Holder RL, Watkinson JC, Sheppard MC, Franklyn JA. Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4295-301.
26. Haymart MR, Repplinger DJ, Levenson GE, Elson DF, Sippel RS, Jaume JC et al. Higher serum thyroid stimulating hormone level in thyroid nodule patients is associated with greater risks of differentiated thyroid cancer and advanced tumor stage. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:809-14.
27. McLeod DS, Cooper DS, Ladenson PW, Ain KB, Brierley JD, Fein HG et al. Prognosis of differentiated thyroid cancer in relation to serum thyrotropin and thyroglobulin antibody status at time of diagnosis. *Thyroid* 2014; 24:35-42.
28. Ross DS. Laboratory assessment of thyroid function [Internet]. *In: UpToDate*, Cooper DS, Mulder JE, eds. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2015. [cited 2021 Jun 11] Available from: <https://www.uptodate.com/contents/laboratory-assessment-of-thyroid-function>.
29. Hegedüs L, Bonnema SJ, Bencedbaek FN. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. *Endocr Rev* 2003;24:102-32.
30. Costante G, Durante C, Francis Z, Schlumberger M, Filetti S. Determination of calcitonin levels in C-cell disease: clinical interest and potential pitfalls. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2009;5:35-44.
31. Baskin HJ. Ultrasound of thyroid nodules. *In: Baskin HJ* (ed). *Thyroid Ultrasound and Ultrasound-Guided FNA Biopsy*. Boston, MA: Springer US, 2000;71-86.
32. Solbiati L, Osti V, Cova L, Tonolini M. Ultrasound of thyroid, parathyroid glands and neck lymph nodes. *Eur Radiol* 2001;11:2411-2424.
33. Ahuja A, Ying M. Sonography of neck lymph nodes. Part II: abnormal lymph nodes. *Clin Radiol* 2003;58:359-366.
34. Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association guidelines for ultrasound malignancy risk stratification of thyroid nodules in adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J* 2017;6:225-37.
35. Wong R, Farrell SG, Grossmann M. Thyroid nodules: diagnosis and management. *Med J Aust* 2018;209:92-8.
36. Giovanella L, Avram AM, Iakovou I, Kwak J, Lawson SA, Lulaj E et al. EANM practice guideline/SNMMI procedure standard for RAIU and thyroid scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46:2514-25.
37. Meier DA, Kaplan MM. Radioiodine uptake and thyroid scintiscanning. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30:291-313.
38. Treglia G, Caldarella C, Saggiorato E, Ceriani L, Orlandi F, Salvatori M et al. Diagnostic performance of (99m)Tc-MIBI scan in predicting the malignancy of thyroid nodules: a meta-analysis. *Endocrine* 2013;44:70-78.
39. Campenni A, Giovanella L, Siracusa M, Alibrandi A, Pignara SA, Giovinazzo S et al. (99m)Tc-Methoxy-Iso-butyl-Isonitrile Scintigraphy is a useful tool for Assessing the risk of Malignancy in Thyroid nodules with indeterminate fine-needle Cytology. *Thyroid* 2016;26:1101-1109.
40. Clerc J. Quantitated thyroid scan (123I) of the thyroid nodule: a new molecular imaging. *J Radiol* 2009;90:371-91.
41. Kushchayev SV, Kushchayeva YS, Tella SH, Glushko T, Pacak K, Teytelboym OM. Medullary Thyroid Carcinoma: An Update on Imaging. *J Thyroid Res* 2019;2019:1893047.
42. Mittal M, Ganakumar V, Shukla R, Kumar Garg M. Thyroid Nodule: Approach and Management. *In: Agrawal NK* (ed). *Goiter – Causes and Treatment*. London: IntechOpen, 2020.
43. Rajković Molek K, Seili-Bekafigo I. Primjena Bethesda klasifikacije citoloških nalaza štitnjače – naša prva iskustva. *Med Flum* 2016;52:352-356.
44. Tamhane S, Gharib H. Thyroid nodule update on diagnosis and management. *Clin Diabetes Endocrinol* 2016;2:17.
45. Perros P, Boelaert K, Colley S, Evans C, Evans RM, Gerrard Ba G et al. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol* 2014;81:1-122.
46. Tuttle RM. Thyroid cancer: overview of management. *In: UpToDate*, Ross DS ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2021. [cited 2021 Jun 11] Available from: <https://www.uptodate.com/contents/differentiated-thyroid-cancer-overview-of-management?topicRef=2162&source=seelink>.