

## Rekomendācijas vairogdziedzera mezglu punkcijas biopsijai.

P.Priedītis MD<sup>1</sup>, I.Konrāde, prof, MD<sup>2</sup>, Z.Narbutis, prof. MD<sup>3</sup>, A.Ozoliņš, prof. MD<sup>3</sup>, V.Fokins MD<sup>4</sup>, D.Jakovels MD<sup>4</sup>, U.Gailiša<sup>5</sup>, K.Ducena MD<sup>6</sup>, A.Bērziņa<sup>7</sup>

1. Latvijas Radiologu asociācija, P.Stradiņa klīniskā universitātes sl.
2. Latvijas Endokrinologu asociācija, Austrumu klīniskā universitātes sl.
3. Latvijas Ķirurgu asociācija, P.Stradiņa klīniskā universitātes sl.
4. Latvijas Ķirurgu asociācija, Austrumu klīniskā universitātes sl.
5. Latvijas Endokrinologu asociācija, P.Stradiņa klīniskā universitātes sl.
6. Latvijas Endokrinologu asociācija, LU Medicīniskās pēcdiploma izglītības institūts.
7. Latvijas Radiologu asociācija, Austrumu klīniskā universitātes sl.

### Kopsavilkums

Vairogdziedzera mezgli ir ļoti plaši sastopami un tikai maza daļa no tiem ir ļaundabīgi. Punkcija ar aspirācijas biopsiju ir galvenā vairogdziedzera vēža diagnostikas metode, bet ne visi mezgli ir jābioptē. Rakstā sniegtas starpasociāciju darba grupas izstrādātās rekomendācijas vairogdziedzera mezglu aspirācijas biopsijai.

Vairogdziedzera mezgli ir izplatīta slimība. Ultrasonogrāfijā to atrod vairāk nekā 65% pieaugušo. Pieaugot ultrasonogrāfijas (US) aparātu izšķirtspējai un izmeklējumu pieejamībai mezglus atrod aizvien biežāk un aizvien mazākus. Vairumā gadījumu mezgli ir nekaitīgi, nerada pacienta labsajūtas un veselības traucējumus. Tomēr 5-15% gadījumu mezgli ir maligni. Ultrasonogrāfija nav pietiekami specifiska, lai droši atšķirtu malignus no benigniem mezgliem. Balstoties uz vairāku US pazīmju kombināciju, pasaulē ir izstrādātas vairākas standartizētas mezglu malignitātes riska noteikšanas sistēmas (Eiropas EU-TIRADS, Korejas K-TIRADS, Amerikas vairogdziedzera asociācijas, Amerikas klīnisko endokrinologu asociācijas, Amerikas radiologu koledžas ACR-TIRADS u.c.). Latvijā nedaudz modificētu Korejā izstrādātu (Kwak et al.) sistēmu lieto no 2016. gada. Visas sistēmas ir ar vairāk vai mazāk augstu jutīgumu (85-91%), bet zemāku specifiskumu (31-75%). Tās ļauj noteikt papildāra vairogdziedzera vēža risku, bet nav pielietojamas folikulāra vēža atklāšanai. Visu šo sistēmu galvenais mērķis ir atšķirt mezglus, kam nepieciešama tālāka izmeklēšana un, iespējams, ārstēšana, no tiem, kas jānovēro, vai kam nav klīniskas nozīmes un kuri tādēļ jāliek mierā. Mezgliem, kam nepieciešama tālāka izmeklēšana, bieži tā ir US vadīta punkcija ar aspirācijas biopsiju, kas ir galvenā vairogdziedzera vēža diagnostikas metode. Izplatītākais tās nosaukums ir abreviatūra no angļu valodas FNA (*fine needle aspiration*).

Informācija par vairogdziedzera mezgla morfoloģisko dabu ir būtisks bet ne vienīgais faktors pacienta ārstēšanas taktikas noteikšanai. Lemjot par aktīvu (t.i. ķirurģisku) vai pasīvu (medikamentoza ārstēšana vai novērošana) taktiku, jāņem vērā arī mezgla izmēri, augšanas ātrums, funkcionālais stāvoklis, pacienta vecums, dzimums, sūdzības, citas slimības un citi faktori. Virknē gadījumu mezgla daba nebūs galvenais pacienta slimības prognozi nosakošais apstāklis. Piemēram gados vecākam pacientam ar nopietnām sirds vai citu orgānu slimībām nejauši atrasts neliels mezgls vairogdziedzerī nenoteiks viņa ārstēšanu un dzīvildzi arī tad, ja

tas būs maligns. Savukārt bērniem vai jaunākiem cilvēkiem malignitātes atklāšana mezglā būs stingra indikācija aktīvai ārstēšanai.

Punkcijas biopsija ir vienkārša un Latvijā plaši pieejama procedūra. Tomēr vairogdziedzera mezglu skaits populācijā ir ļoti liels, procedūra ir invazīva, bieži rada pacientam satraukumu, palielina pacienta veselībai veltāmo laiku un izmaksas, ir laikietilpīga, noslogo invazīvās sonogrāfijas kabinetus. Tādēļ ir būtiski atšķirt pacientus, kuriem šī procedūra tiešām ir jāizdara un kuriem savukārt tā neietekmēs viņu tālāko ārstēšanu. Visās vairogdziedzera mezglu vērtēšanas sistēmās un vadlīnijās ir uzskaitītas indikācijas punkcijas biopsiju veikšanai. Latvijā līdz šim tās nav skaidri definētas. Ar mērķi formulēt indikācijas un izstrādāt rekomendācijas vairogdziedzera mezglu punkcijas biopsiju veikšanai 2019. gadā tika izveidota Latvijas Radiologu, Endokrinologu un Ķirurģu asociāciju speciālistu darba grupa, kas radīja zemāk redzamo dokumentu.

## ***Rekomendācijas vairogdziedzera mezglu aspirācijas biopsijai.***

Lēmums par vairogdziedzera mezgla punkcijas ar aspirācijas biopsiju (*fine needle aspiration* (angl.) – FNA) nepieciešamību jāpieņem balstoties uz:

- 1) ultrasonogrāfisko (US) atradi un malignitātes riska novērtējumu
- 2) slimības prognozes novērtējumu.

### **US malignitātes risku novērtē TIRADS (thyroid imaging reporting and data system) kategorijās, balstoties uz sonogrāfisko malignitātes pazīmju esamību.**

Kategorija TIRADS 1 – dziedzerī nav US redzamu pārmaiņu;

TIRADS 2 – mezgls ir ticami benigns;

TIRADS 3 - zems malignitātes risks, nav redzamu malignitātes pazīmju; malignitātes risks ir 0.4 - 4 %

TIRADS 4 a,b un c – paaugstināts malignitātes risks, mezglam ir viena vai vairākas malignitātes pazīmes; malignitātes risks ir 15 – 85%

TIRADS 5 – mezgls ir ticami maligns, malignitātes risks ir lielāks par 95%

US malignitātes pazīmes ir nelīdzena kontūra, izteikta hipoehogenitāte, mikrokalcināti, izmēru proporcijas AP>LL vai AP>CC, specifiski limfmezgli. Vairākas US pazīmes ir raksturīgas vairogdziedzera vēzim, tomēr to specifiskums ir pārāk zems, lai tās tiktu iekļautas TIRADS novērtējumā: solida struktūra, hipoehogenitāte, augsts blīvums elastogrāfijā. Savukārt malignitātes risku pazemina “halo” joslas esamība (mazāk kā 10% malignu mezglu atrod “halo”), cistiski dobumi mezgla struktūrā (88% malignu mezglu ir solīdi vai ar mazāk kā 10% cistisku daļu). Jāņem vērā, ka nosauktās malignitātes pazīmes ir raksturīgas papildāram vairogdziedzera vēzim, bet nav raksturīgas folikulāram vēzim.

**Novērtējot slimības prognozi, jāņem vērā primārā procesa izmērs, iespējamā vēža agresivitāte, paredzamā ārstēšanas taktika, malignitātes riska faktori anamnēzē.**

Būtiskākais slimības prognozi noteicošais faktors ir mezgla izmērs. Lai gan malignitātes risks nav atkarīgs no mezgla lieluma, vēža specifiskā mortalitāte, diseminācijas risks un recidīvu biežums ir stingri atkarīgi no primārā procesa izmēra. Papilārām mikrokarcinomām (<1cm) limfmezglu vai attāla metastazēšanās (1-2%) un nāve vēža dēļ (<1%) ir ļoti reta, audzēja progress ir lēns. Pētījumos ir pierādīts, ka papildāru mikrokarcinomu gadījumā, īpaši pacientiem vecākiem par 60 gadiem, ķirurģisku ārstēšanu var aizstāt ar aktīvu novērošanu, nepaaugstinoties procesa diseminācijas riskam vai mortalitātei.

**Pamatojoties uz US malignitātes riska novērtējumu un mezgla izmēru, aspirācijas biopsija ir indicēta:**

- 1. Mezglēm ar paaugstināti malignitātes risku, TIRADS 4 un 5, ja tie ir >1cm**
- 2. Hipoehogēniem mezgliem ar zemu malignitātes risku, TIRADS 3, ja tie ir >1cm**
- 3. Izo-hiperehogēniem mezgliem ar zemu malignitātes risku, TIRADS 3, ja tie ir >1,5 cm**
- 4. Ticami benigniem mezgliem, TIRADS 2, ieteicama novērošana. Izvēles gadījumos (riski faktori anamnēzē, strauja augšana) punkcijas biopsija ir izdarāma, ja tie ir >2 cm. Cistisku mezglu satūra aspirācija izdarāma, ja tiek plānota ķīmijablācija, vai ārstnieciskos nolūkos simptomātisku mezglu gadījumā.**

- 1. Mezglis ar paaugstinātu malignitātes risku, TIRADS 4 un 5, ja tie ir lielāki par 1 cm.**

Nosakot indikācijas punkcijas biopsijai, ir jāņem vērā paredzamā ārstēšanas taktika. Punkciju var neizdarīt mezgliem, kas atbilst nosauktajiem kritērijiem, bet pacientam ir augsts operācijas risks citu smagu slimību dēļ, gados vecākiem pacientiem vai pacientiem ar relatīvi mazu paredzamo dzīvildzi.

Gados jauniem pacientiem ar lielu paredzamo dzīvildzi, kuriem malignitātes atklāšanas gadījumā paredzama ķirurģiska ārstēšana, punkcijas biopsija var tikt izdarīta arī mazākiem mezgliem nekā uzskaitīts kritērijos.

TIRADS 4 un 5 mezgliem, kas mazāki par 1cm, punkcijas biopsija ir indicēta, ja ir redzamas audzēja agresivitātes pazīmes vai ir paaugstināti riska faktori anamnēzē.

Par iespējamā audzēja agresivitāti liecina aizdomīgi limfmezgli, ekstratireoidāla izplatība, attālas mts, strauja augšana.

Ekstratireoidālas izplatības US vērtējums nav viennozīmīgs. Uz to norāda mezgla izvēlēšanās apkārtējos audos ārpus dziedzera, arī kapsulas līnijas pārrāvums.

Par to jādomā arī neatrodot intaktus audus starp mezglu un dziedzera kapsulu vairāk kā 25% mezgla perimetra.

Par strauji augošu uzskata tādu mezglu, kura tilpums pieaug par 50% kontroles intervāla (1-1,5 g) laikā, t. i., vismaz divi izmēri pieaug par 25 %.

Subcentimetīgiem mezgliem punkcijas biopsija ir indicēta arī tad, ja tie atrodas subkapsulāri daivas dorsāli mediālajā daļā, kur pastāv invāzijas risks trahejā vai *n.laringeus recurrens*.

Malignitātes risku paaugstinoši apstākļi anamnēzē ir: saņemts jonizējošais starojums kakla rajonam, īpaši bērnbā, vairogdziedzera vēzis ģimenē, paaugstināts kalcitonīna līmenis asinīs, nejauša atrade vairogdziedzerī PET-CT izmeklējumos ar <sup>18</sup>F-fluorodeoksiglikozi.

Mezgliem mazākiem par 5 mm punkcijas biopsija nav izdarāma, jo to US vērtējums ir pārāk nedrošs, kā arī pastāv liela iespēja neprecīzai materiāla iegūšanai biopsijas laikā un tādēļ kļūdainai mezgla dabas interpretācijai.

## **2. Hipoehogēni mezgli ar zemu malignitātes risku, TIRADS 3, ja tie ir lielāki par 1 cm.**

Vienkāršas hipoehogenitātes kā malignitātes pazīmes specifiskums ir zems, papildārs vairogdziedzera vēzis parasti ir hipoehogēns, bet arī vairāk nekā 50% benignu mezglu, īpaši mazie, ir hipoehogēni. Gan hipoehogēni gan izo-hiperehogēni mezgli bez malignitātes pazīmēm ietilpst vienā kategorijā TIRADS 3, tomēr hipoehogēno mezglu risks ir nedaudz augstāks, tādēļ punkcijas biopsija ir indicēta mazāka izmēra mezgliem.

## **3. Izo-hiperehogēni mezgli ar zemu malignitātes risku, TIRADS 3, ja tie ir lielāki par 1,5 cm**

Hiper-izoehogēna stuktūra nav raksturīga papildāram vēzim. Tādi var būt folikulāri vēži, arī papildārā vēža folikulārais variants, tomēr šie audzēji reti rada metastāzes būdami mazāki par 1,5-2 cm.

Multiplu mezglu gadījumā punkcijas biopsija izdarāma vienam vai vairākiem mezgliem, kas atbilst uzskaitītajiem kritērijiem. Ja pacientam ar pierādītu malignu mezglu vienā daivā ir paredzēta lobektomija un ir mezgli otrā daivā, to punkcijas biopsijas indikācijas vērtējamās pēc augstāk nosauktajiem kritērijiem.

Punkcijas biopsija nav indicēta scintigrāfiki "karstiem" mezgliem, jo to malignitātes risks ir izteikti zems. Progresējošu mezglu gadījumā jāizlemj nepieciešamā ārstēšana (operācija, <sup>131</sup>I- terapija vai termoablācija), bet punkcijas rezultātiem nav izšķirošas nozīmes

### **Atkārtotas punkcijas biopsijas.**

Benignas citoloģiskās atrades gadījumā (Betesda 2. kategorija) tālākas tūlītējas diagnostiskas darbības nav nepieciešamas. Malignitātes risks ir zems, līdz 1-2%.

Neinformatīvu citoloģiskās analīzes rezultātu gadījumā (Betesdas 1. kategorija) punkcijas biopsija ir jāatkārto. Lemjot par to, jāņem vērā US aina: ja mezgls ir cistisks vai prevalējoši cistisks un punkcijā iegūtajā materiālā ir koloids vai citoloģiskā atrade vērtēta kā cistas saturs, punkcijas biopsija nav jāatkārto, lai arī epiteliālo šūnu daudzums punktātā ir nepietiekams korektam novērtējumam. Šādi mezgli kā likums ir labdabīgi.

Ja arī atkārtotā punkcijas biopsijā iegūtais materiāls ir neinformatīvs, vēl atkārtot biopsijas nav mērķtiecīgi, varbūtība iegūt nediagnostisku materiālu ir augsta. Par tālāko taktiku jālemj balstoties US atradē. Ja mezglam nav malignitātes pazīmju, TIRADS 2 vai 3, pacientam ieteicama intervāla kontrole. Malignitātes risks šādiem mezgliem ir mazs, līdz 4%. Ja mezglam ir kādas malignitātes pazīmes, TIRADS 4 vai 5, malignitātes risks ir paaugstināts, lielāks par 25%, tādēļ ir apsverams jautājums par ķirurģisku ārstēšanu. Kā alternatīva var tikt izdarīta griezošā ("core") biopsija.

Punkcijas biopsija var tikt atkārtota, ja citoloģiskā aina nav interpretējama viennozīmīgi, Betesda 3. kategorija (neprecizētas nozīmes atipija/neprecizētas nozīmes folikulāra patoloģija, AUS/FLUS). Epiteliālās šūnās redzamās pārmaiņas neatbilst benignitātei, bet nav pietiekamas, lai tās ierindotu augstāka malignitātes riska grupās. Šī rekomendācija tomēr ir diskutabla. Pētījumi rāda, ka malignitātes risks pacientiem ar vienā vai atkārtotās biopsijās iegūtu Betesda 3. kategorijas rezultātu ir līdzīgs, 16-41%. Atkārtotā biopsijā iegūstot benignu rezultātu risks sasniedz 29%.

**Šeit sniegtās rekomendācijas nav absolūts standarts. Visos gadījumos par punkcijas biopsijas nepieciešamību lemj pacienta ārstējošais ārsts, balstoties savās zināšanās un pieredzē un ņemot vērā pacienta anamnēzi, klīnisko atradi, laboratoro, radioloģisko un citu izmeklējumu rezultātus, kā arī paredzamo ārstēšanu, prognozi un citus faktoros.**

Rekomendācijas sastādot izmantotā literatūra:

Jung Hee Shin, MD, Jung Hwan Baek, MD, Jin Chung, MD, Eun Ju Ha, et al. and Korean Society of Thyroid Radiology (KSThR) and Korean Society of Radiology. **Ultrasonography Diagnosis and Imaging-Based Management of Thyroid Nodules: Revised Korean Society of Thyroid Radiology Consensus Statement and Recommendations.** Korean J Radiol 2016; 17(3): 370–395.

Bryan R. Haugen, Erik K. Alexander, Keith C. Bible, Gerard M. Doherty et al. **2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer.** *Thyroid*. 2016 Jan 1; 26(1): 1–133.

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(5):225-237

Hossein Gharib, Enrico Papini, Jeffrey R. Garber, Daniel S. Duick 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.** *Endocr Pract*. 2016;22(Suppl 1) 3

Ka Hee Yi. **The Revised 2016 Korean Thyroid Association Guidelines for Thyroid Nodules and Cancers: Differences from the 2015 American Thyroid Association Guidelines.** *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2016; 31(3): 373–378

Franklin N. Tessler, MD, CM, William D. Middleton, MD, Edward G. Grant, MD et al. **Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee.** *J Am Coll Radiol* 2017;14:587-595.