

HIRURŠKO LEČENJE DOBRO DIFERENTOVANIH KARCINOMA ŠTITASTE ŽLEZDE, TOTALNA TIROIDEKTOMIJA DA ILI NE?

Folikularni karcinom štitaste žlezde

S a ž e t a k: Folikularni karcinom je drugi po učestalosti među karcinomima štitaste žlezde. Zbog svoje sklonosti ka invazivnom rastu i hematogenoj diseminaciji sa jedne strane i nemogućnosti postavljanja tačne preoperativne dijagnoze citološkim pregledom, potreba za operativnim lečenjem svakog sumnjivog nodusa u štitastoj žlezdi dobija na značaju.

Nužnost za izvođenjem totalne tiroidektomije kao operacije izbora je veća nego kod papilarnog karcinoma, jer se radi o agresivnijem tipu tumora.

Radikalno hirurško lečenje uz dopunsku terapiju radioaktivnim jodom i tiroidnim hormonima poboljšava rezultate preživljavanja i rizik od nastanka recidiva.

Rezultati ispitivanja pokazuju da se folikularni karcinom kod nas dijagnostikuje i operiše kod većine pacijenata u početnim stadijumima bolesti (78,57%), ali da još uvek značajan broj pacijenata započinje lečenje u fazi odmakle bolesti (21,43%).

K l i u č n e r e č i: Folikularni karcinom, Hurthle-ov karcinom, totalna tiroidektomija.

S u m m a r y: Follicular thyroid cancer is the second most common thyroid malignancy. This tumor has a predisposition for hematogenous dissemination and extrathyroid spread. Accurate cytological diagnosis of follicular thyroid cancer is not possible and this fact highlights the necessity for surgical treatment of any suspicious thyroid nodule.

Aggressiveness of this tumor is greater than in the case of papillary thyroid cancer and it is the reason for radical surgical treatment of follicular thyroid cancer.

Total thyroidectomy facilitates later adjuvant therapy with thyroid hormones and radioiodine. This procedure improves the outcome and the risk of relapse.

Results of our study clearly demonstrate that diagnosis of follicular thyroid cancer in us is established in the early phase of the disease (78.57%), but the significant number of the patients (21.43%) is still in the advanced phase of the disease.

K e y w o r d s: Follicular thyroid cancer, Hürthle cell carcinoma, total thyroidectomy.

Uvod

Folikularni karcinom je drugi najčešći karcinom štitaste žlezde (oko 10% tiroidnih karcinoma) (1).

Javlja se češće u područjima sa smanjenim unosom joda u vodi i hrani. Ne postoji nasledna forma bolesti. Zračenje je ređe uzrok pojave bolesti nego kod papilarnog karcinoma.

Folikularni karcinom raste ekspanzivno i patohistološki prema klasifikaciji Svetske zdravstvene organizacije može da bude: inkapsuliran (minimalno invazivan) tip sa mikroskopskom invazijom i široko invazivni tip sa jasnim invazivnim rastom (2).

Postavljanje patohistološke dijagnoze folikularnog karcinoma nije sporno kod široko invazivnog tipa, ali je za razlikovanje inkapsuliranog tipa folikularnog karcinoma od folikularnog adenoma potrebno postojanje kapsularne ili vaskularne invazije tumorskim ćelijama.

Folikularni karcinom se retko širi limfogeno i cervikalni limfni nodusi su zahvaćeni u 10% slučajeva (3).

S obzirom da postoji sklonost ka vaskularnoj invaziji, hematogene metastaze (pluća, kosti) su znatno češće nego kod papilarnog karcinoma i javljaju se u čak 33% slučajeva (4).

Inkapsulirani tip folikularnog karcinoma najčešće se klinički prezentuje kao solitarni tvrdo-elastični nodus ili se pak nalazi u sastavu polinodozno izmenjene štitaste žlezde.

Invazivni tip folikularnog karcinoma koji je probio kapsulu štitaste žlezde je klinički fiksiran tumor sa simptomima od strane okolnih organa u koje urasta (disfonija, dispneja, disfagija). Nekada se folikularni karcinom otkriva tek pošto je dao udaljene metastaze (5).

Preoperativno postavljanje tačne dijagnoze je praktično nemoguće, s obzirom da se citološkim pregledom aspiracione biospije ne može da napravi razlika između folikularnog adenoma i folikularnog karcinoma, za šta je potreban pregled kapsule tumora.

Hirurško lečenje je inicijalni i jedini uspešan način lečenja. Totalna tiroidektomija je operacija izbora, s tim što se kod malih neinvazivnih tumora može da primeni operacija manja od totalne tiroidektomije.

Folikularni karcinom je agresivniji od papilarnog karcinoma i ima lošiju prognozu.

Prema zvaničnoj klasifikaciji Svetske zdravstvene organizacije poseban tip folikularnog karcinoma čini Hurthle-ov karcinom (oksifilni karcinom ili onkocitom ili mitohondriom ili Ascanazy-ev tumor). Ovaj tumor sastavljen je od više od 75% oksifilnih ćelija (6). On čini 15-20% folikularnih karcinoma.

Hurthle-ov karcinom se razlikuje od folikularnog karcinoma po tome što je građen od oksifilnih ćelija (nastaju metaplazijom folikulskih ćelija), češće daje metastaze u limfnim nodusima vrata, oko 20% (7), češće je multicentričan, oko 20% (8) i slabije vezuje radioaktivni jod (9).

Materijal i metode

Retrospektivno je analizirano 42 pacijenta operisana zbog folikularnog karcinoma štitaste žlezde, tokom tri godine (2000–2002) u Centru za endokrinu hirurgiju Instituta za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Kliničkog centra Srbije u Beogradu.

Podaci su dobijeni uvidom u istorije bolesti, operativne nalaze i izveštaje o patohistološkom pregledu, kod kojih je dijagnoza potvrđena revizijom patohistoloških preparata.

Rezultati

Tokom analiziranog perioda godišnje je operisano prosečno 14 pacijenata sa folikularnim karcinomom, što čini 8,24% svih karcinoma štitaste žlezde operisanih u našoj ustanovi.

Kod 10 pacijenata (23,81%) nađen je folikularni karcinom, a kod 32 pacijenta (76,19%) Hurthle-ov karcinom.

Polna distribucija

Većinu pacijenata su činile žene, 35 (83,33%), dok je muškaraca bilo 7 (16,67%).

Starosna distribucija

Starost operisanih pacijenata se kretala od 27 do 78 godina, prosečno 53,88 godina. Kod muškaraca prosečna starost je 50,71 godina, a kod žena 54,51 godina.

Veličina tumora i limfogena diseminacija

Veličina tumora je od 12mm do 160mm, prosečno 42,78mm.

Multicentrični tumor nađen je kod 7 pacijenata (16,67%). Svi multicentrični tumori su bili Hurthle-ovi karcinomi, tako da je zastupljenost multicentričnih tumora kod Hurthle-ovih karcinoma u našoj seriji 21,88%.

Ekstratiroidna invazija postojala je kod 9 pacijenata (21,43%) i to u 20% (2 pacijenta) kod folikularnog karcinoma i 21,88% (7 pacijenata) kod Hurthle-ovog karcinoma. Tumorskom invazijom su najčešće zahvaćeni podhioidni mišići, hipofarinks i veliki krvni sudovi vrata (Dijagram 1).

Metastaze u ipsilateralnim limfnim nodusima postojale su kod 3 pacijenta (7,14%) i to kod 2 pacijenta sa folikularnim karcinomom (20%) i kod 1 pacijenta sa Hurthle-ovim karcinomom (3,12%). Kod 39 pacijenata (92,86%) nisu nađene metastaze u limfnim nodusima vrata.

U toku analiziranog perioda ni kod jednog pacijenta nisu nađene udaljene metastaze.

Koristeći TNM klasifikaciju raspodela pacijenata prema stadijumima bolesti data je na Dijagramu 2.

Uzimajući u obzir starost pacijenta kao jedan od glavnih faktora rizika svi pacijenti sa folikularnim karcinomom podeljeni su u dve grupe:

- Mlađi od 45 godina – 10 pacijenata (23,81%)
- Stariji od 45 godina – 32 pacijenta (76,19%)

Svi pacijenti iz mlađe starosne grupe pripadaju I stadijumu bolesti s obzirom da nemaju udaljenih metastaza (T1-4, N0-1, M0). U ovoj grupi nema pacijenata u II stadijumu bolesti.

Pacijenti stariji od 45 godina se prema TNM klasifikaciji dele u 4 stadijuma:

- I stadijum T1 N0 M0
0 pacijenata (0%)
- II stadijum
T2 N0 M0 – 18 pacijenata (56,25%)
T3 N0 M0 – 5 pacijenata (15,63%)
Ukupno 23 pacijenta (71,88%)
- III stadijum
T4 N0 M0 – 6 pacijenata (18,75%)
T1-4 N1 M0 – 3 pacijenta (9,37%)
Ukupno 9 pacijenata (28,12%)
- IV stadijum T1-4 N0-1 M1
0 pacijenata (0%)

Hirurško lečenje

Tip učinjene operacije kod folikularnog karcinoma:

- Totalna tiroidektomija – 27 (64,28%)
- Totalna tiroidektomija sa disekcijom limfnih nodusa – 3 (7,14%)
- Operacije manje od totalne tiroidektomije – 12 (28,57%)

Prognostički faktori

Analizirajući prognostičke faktore (starost pacijenta, intratiroidni tumor veći od 4cm, ekstratiroidni karcinom, metastaze u limfnim nodusima vrata i udaljene metastaze) svi pacijenti operisani zbog folikularnog karcinoma podeljeni su u dve grupe:

- niskorizični – 29 pacijenata (69,05%)
- visokorizični – 13 pacijenata (30,95%)

– Grupa visokorizičnih pacijenata

U grupi visokorizičnih je 8 pacijenata sa T4 i 5 pacijenata sa tumorom većim od 4cm.

Operacije učinjene u grupi visokorizičnih pacijenata:

- Totalna tiroidektomija – 9 pacijenata (69,23%).
- Totalna tiroidektomija sa disekcijom limfnih nodusa – 2 pacijenta (15,38%).
- Operacije manje od totalne tiroidektomije (redukcija tumora) – 2 pacijenta (15,38%).

Disekcija u grupi visokorizičnih pacijenata je urađena kod 2 pacijenta sa T4.

Multicentrični tumor je u grupi visokorizičnih nađen kod 2 pacijenta (15,38%) i to kod 1 pacijenta sa tumorom većim od 4cm i kod 1 pacijenta sa T4.

– Grupa niskorizičnih pacijenata

Operacije učinjene u grupi niskorizičnih pacijenata:

- Totalna tiroidektomija – 17 pacijenata (58,62%).
- Totalna tiroidektomija sa disekcijom limfnih nodusa – 1 pacijent (3,45%).
- Operacije manje od totalne tiroidektomije – 11 pacijenata (37,93%).

Odnos totalne tiroidektomije i operacija manjih od totalne tiroidektomije u odnosu na veličinu tumora T u grupi niskorizičnih dat je na Tabeli 1.

Multicentrični tumor je u grupi niskorizičnih nađen kod 5 pacijenata (17,24%), 4 pacijenta T2 i 1 pacijent T4.

Postoperativne komplikacije

Kod operisanih pacijenata nisu postojale postoperativne komplikacije u smislu postoperativnog hipoparatiroidizma niti lezije rekurentnog nerva.

Recidiv bolesti

Tokom analiziranog perioda operisana su 4 pacijenta sa recidivom i to 1 pacijent sa recidivom folikularnog karcinoma i 3 pacijenta sa recidivom Hurthle-ovog karcinoma. Među pacijentima sa recidivom bolesti ima 3 žene (75%) i 1 muškarac (25%). Prosečna starost za pojavu recidiva je 51,5 godina. Veličina primarnog tumora kod pacijenata sa recidivom je bila od 12mm do 75mm, prosečno 49,25mm. Kod 3 pacijenta (75%) kod kojih se javio recidiv, na prvoj operaciji je nađen tumor sa ekstratiroidnom invazijom T4, a kod 1 pacijenta tumor T2. Multicentrični tumor je na prvoj operaciji nađen kod 1 pacijenta (25%) sa recidivom bolesti. Ni jedan pacijent sa recidivom nije na prvoj operaciji imao metastaze u limfnim nodusima vrata, niti udaljene metastaze. Kod polovine pacijenata sa recidivom (50%) tokom inicijalne operacije urađena je radikalna operacija (totalna tiroidektomija), dok je kod druge

polovine urađena operacija manja od totalne tiroidektomije. Svi pacijenti sa recidivom su imali jednu reoperaciju.

Tokom reoperacija kod 2 pacijenta (50%) je urađena ekstirpacija lokalnog recidiva (na prvoj operaciji je urađena totalna tiroidektomija), kod 1 pacijenta (25%) je urađena totalna tiroidektomija (na prvoj operaciji je urađena jednostrana subtotalna lobektomija) i kod 1 pacijenta (25%) je urađena redukcija tumora (na prvoj operaciji je urađena jednostrana subtotalna lobektomija).

Prosečno vreme do reoperacije zbog recidiva iznosi 9,5 godina. Tokom reoperacija nije bilo postoperativnih komplikacija.

Diskusija

Folikularni karcinom je drugi po učestalosti (10), što potvrđuje i naše ispitivanje.

Rezultati analizirane serije pacijenata sa folikularnim karcinomom pokazuju znatno češće obolevanje žena, jer je odnos ženskog i muškog pola 5:1.

Prosečna starost od 54 godine pokazuje da se folikularni karcinom zaista javlja u kasnijem životnom dobu u odnosu na papilarni karcinom (46g).

U pogledu prosečne veličine tumora (oko 4cm), njegove multicentričnosti, ekstratiroidne invazije i metastaza u limfnim nodusima vrata ne postoje odstupanja u odnosu na podatke objavljene u literaturi (4)

Odsustvo udaljenih metastaza u analiziranoj seriji pacijenata je posledica kratkog vremenskog perioda koji je obuhvaćen i često nemogućnosti da se kod pacijenata sprovede kompletna dijagnostička obrada. Rezultati ispitivanja u svetu pokazuju da je procenat udaljenih metastaza kod folikularnog karcinoma još u vreme postavljanja dijagnoze visok i iznosi od 15% do 33% (11).

Ne postoji dilema oko činjenice da je hirurško lečenje jedina mogućnost i garancija uspeha u lečenju folikularnog karcinoma, ali postoje izvesne nesuglasice u pogledu izbora adekvatne operacije. Kao i u slučaju papilarnog karcinoma, pacijenti sa folikularnim karcinomom mogu da se podele u grupu nisko i visokorizičnih, na osnovu čega postoje izvesne preporuke u pogledu izbora operacije.

Niskorizičnoj grupi pripadaju pacijenti mlađi od 45 godina, tumori sa niskim stepenom angioinvazivnosti, tumori manji od 4cm, odsustvo ekstratiroidne invazije, odsustvo metastaza u limfnim nodusima vrata, kao i odsustvo udaljenih metastaza.

Visokorizičnoj grupi pripadaju pacijenti stariji od 45 godina, tumori sa visokim stepenom angioinvazivnosti, tumori veći od 4cm, prisustvo ekstratiroidne invazije, prisustvo metastaza u limfnim nodusima vrata, kao i prisustvo udaljenih metastaza.

Pristalice konzervativnog stava predlažu da se kod pacijenata u niskorizičnoj grupi, odnosno kod prisustva malog inkapsuliranog tumora (minimalno invazivni tumor) uradi operacija manja od totalne tiroidektomije, tipa hemitiroidektomije ili subtotalne tiroidektomije (12). Ovaj stav nalazi svoje opravdanje u relativno niskom procentu

recidiva 5-20% (13) uprkos činjenici da se male količine tumorskih ćelija mogu u 88% slučajeva naći u suprotnom lobusu. Osim toga na ovaj način smanjuje se rizik od hipoparatiroidizma i lezija rekurentnog nerva.

Zagovornici radikalnog hirurškog lečenja predlažu totalnu tiroidektomiju u svim slučajevima folikularnog karcinoma, izuzev kod mlađih od 45 godina sa inkapsuliranim folikularnim karcinomom – minimalno invazivnim, manjim od 1cm. Ovaj stav ima svoje opravdanje u sledećim činjenicama (14):

- posle totalne tiroidektomije sprovodi se terapija radioaktivnim jodom i tiroidna supresivna terapija, što dovodi do značajnog smanjenja recidiva i mortaliteta;
- olakšava se postoperativno praćenje pacijenata određivanjem specifičnog tumorskog markera (Tg);
- izbegava se mogućnost greške koja nastaje kao posledica relativne nepouzdanosti biopsije ex tempore da utvrdi pravi stepen invazivnosti folikularnog karcinoma, što se inače ne dešava kod ostalih tipova karcinoma štitaste žlezde.

U slučaju postojanja metastaza u limfnim nodusima vrata potrebno je da se uz totalnu tiroidektomiju uradi i odgovarajuća disekcija.

Lečenje udaljenih metastaza je pre svega hirurško, a samo u slučaju da to nije moguće sprovodi se terapija radioaktivnim jodom i eventualno transkutano zračenje. Efekat radioaktivnog joda je bolji kod folikularnog nego kod papilarnog karcinoma štitaste žlezde.

U ispitivanoj seriji je kod 30 pacijenata (71,43%) urađena radikalna operacija (totalna tiroidektomija ili totalna tiroidektomija sa disekcijom limfnih nodusa), a kod 12 pacijenata (28,57%) operacija manja od totalne tiroidektomije. U grupi visokorizičnih radikalna operacija je urađena kod 11 pacijenata (84,61%).

Prognostički rezultati hirurškog lečenja u svetu pokazuju da je na Mayo klinici petogodišnje preživljavanje visokorizičnih pacijenata 47%, a niskorizičnih 99%, dok je dvadesetogodišnje preživljavanje visokorizičnih 8%, a niskorizičnih 86% (4).

Recidiv se javlja u 5-20% operisanih (15).

U analiziranom periodu recidiv se češće javio kod starijih od 45 godina (75%), kod tumora većih od 4cm, koji pokazuju ekstratiroidnu invaziju (75%). Kod polovine (50%) ovih pacijenata inicijalna operacija nije bila radikalna.

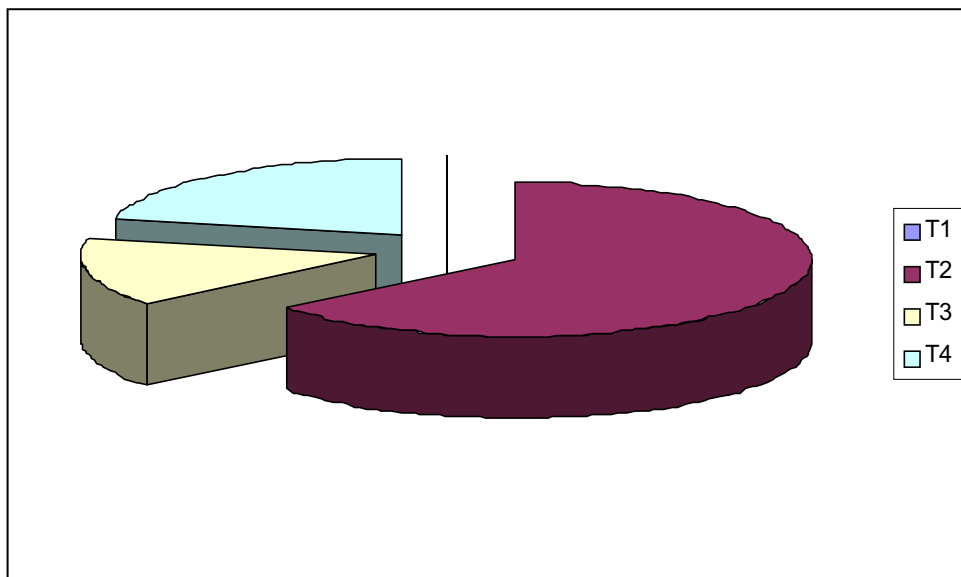
Naši rezultati pokazuju da su svi pacijenti mlađi od 45 godina operisani u I stadijumu bolesti. Većina pacijenata starijih od 45 godina operisana je u II stadijumu bolesti (71,88%), ali je značajan broj pacijenata operisan u odmakloj fazi bolesti, III stadijum (28,12%).

Rezultati američkih autora objavljeni na velikim serijama pacijenata pokazuju da se u I stadijumu operiše 21-41% pacijenata, u II stadijumu 35-70%, u trećem stadijumu 4-10% i u IV stadijumu 4-15% pacijenata (16,17).

Zaključak

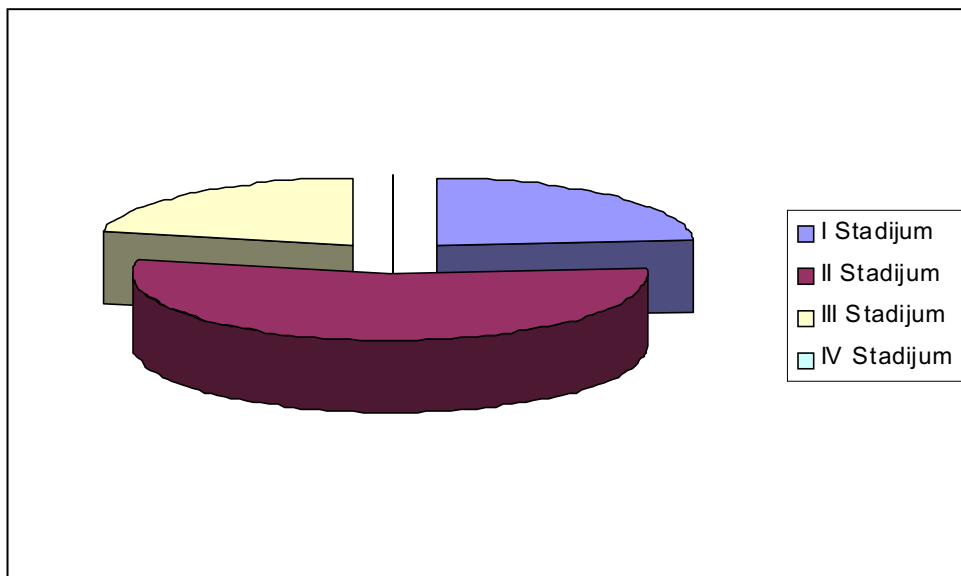
- Folikularni karcinomi čine 8,24% svih karcinoma štitaste žlezde;
- Najčešće obolevaju žene u 6.deceniji života.
- Folikularni karcinom se kod velikog broja pacijenata otkriva u ranoj fazi bolesti (za mlađe od 45 godina u 100% slučajeva, za starije od 45 godina u 71,88%);
- Značajan broj pacijenata starijih od 45 godina (28,12%) se operiše u odmakloj fazi bolesti;
- U visokorizičnoj grupi značajan je broj radikalno operisanih pacijenata (84,61%);
- Recidivi su češći kod pacijenata starijih od 45 godina (75%) sa tumorom većim od 4cm i postojanjem ekstratiroidne invazije (75%), kao i onih kod kojih inicijalno nije urađena radikalna operacija (50%);
- Na pojavu recidiva tumora nije uticalo prisustvo metastaza u limfnim nodusima vrata tokom inicijalne operacije
- Multicentričnost tumora tokom inicijalne operacije ne utiče značajno na pojavu recidiva (25%).

Dijagram 1. Veličina tumora operisanih zbog folikularnog karcinoma štitaste žlezde



- T1– tumor manji od 1cm 0 (0%)
- T2– tumor 1-4cm 27 (64,28%)
- T3- tumor veći od 4cm 6 (14,28%)
- T4- ekstratiroidni tumor 9 (21,43%)

Dijagram 2. Distribucija operisanih zbog folikularnog karcinoma štitaste žlezde prema stadijumima bolesti



- I stadijum – 10 pacijenata (23,81%)
- II stadijum – 23 pacijenta(54,76%)
- III stadijum -9 pacijenata (21,43%)
- IV stadijum – 0 pacijenata (0%)

Tabela 1. Odnos totalne tiroidektomije i operacija manjih od totalne tiroidektomije u odnosu na veličinu tumora T u grupi niskorizičnih.

T	Totalna tiroidektomija	Operacije manje od totalne tiroidektomije
T1	0	0
T2	18 (66,67%)	9 (33,33%)
T3	0	1
T4	0	1

Literatura

1. Emerick GT, Duh QY, Siperstein AE, Burrow GN, Clark OH. Diagnosis, treatment and outcome of follicular thyroid carcinoma. *Cancer* 1993;72:3287-95.
2. Jorda M, Gonzalez-Campora R, Mora J, Herrero-Zapatero A, Otal C, Galera H. Prognostic factors in follicular carcinoma of the thyroid. *Arch Pathol Lab Med* 1993;117:631-5.
3. Harness JK, Thompson NW, McLeod MK, Eckhauser FE, Lloyd RV. Follicular carcinoma of the thyroid gland: trends and treatment. *Surgery* 1984;96:972-80.
4. Brennan MD, Bergstralh EJ, van Heerden JA, McConahey WM. Follicular thyroid cancer treated at Mayo Clinic, 1946 through 1970: initial manifestations, pathologic findings, therapy and outcome. *Mayo Clin Proc* 1991;66:11-22.
5. Thompson NW, Nishiyama RH, Harness JK. Thyroid carcinoma: current controversies. *Curr Probl Surg* 1978;15:1-67.
6. Larsen PR, Davies TF, Hay ID. The thyroid gland. In Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM et al. *Williams Textbook of Endocrinology* 9th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders, 1998:389-515.
7. McLeod MK, Thompson NW. Hurthle cell neoplasms of the thyroid. *Otolaryngol Clin North Am* 1990;23:444-52.
8. Gosain AK, Clark OH. Hurthle cell neoplasms. Malignant Potential. *Arch Surg* 1984;119:515-9.
9. Bondeson L, Bondeson AG, Ljungberg O, Tibblin S. Oxyphil tumors of the thyroid: follow-up of 42 surgical cases. *Ann Surg* 1981;194:677-80.
10. Sanders LE, Cady B. Differentiated thyroid cancer: reexamination of risk groups and outcome of treatment. *Arch Surg*. 1998;133:419-425.
11. Doherty GM. Follicular Neoplasms of the Thyroid. In: Clark OH, Duh QY. *Textbook of Endocrine Surgery*. Philadelphia: WB Saunders, 1997:98.
12. Shaha AR. Thyroid Cancer: Extent of Thyroidectomy. *Cancer Control* 2000;7:242.
13. Emerick GT, Duh QY, Siperstein AE et al. Diagnosis, treatment and outcome of follicular thyroid carcinoma. *Cancer* 1993;72:3287.
14. Clark OH. Total thyroidectomy: The treatment of choice for patients with differentiated thyroid cancer. *Ann Surg* 1982;196:361.
15. Levin KE, Clark AH, Duh QY, Demeure M, Siperstein AE, Clark OH. Reoperative thyroid surgery. *Surgery* 1992;111:604-9.
16. Hundahi SA, Fleming ID, Fremgen AM et al. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in US, 1985-1995. *Cancer* 1998;82:2638-2648.
17. Grebe SKG, Hay ID. Follicular thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995;24:761-801.