
Aleksandar Diklić¹

SAVREMENO HIRURŠKO LEČENJE MALIGNIH TUMORA ŠTITASTE ŽLEZDE

SAŽETAK: Uvod: Uprkos činjenici da su nodozne promene u štitastoj žlezdi vrlo česte, maligni tumori štitaste žlezde su vrlo retki. Najčešći su diferentovani karcinomi koji obično imaju povoljniju prognozu zbog tačne dijagnoze, adekvatne operacije praćene dopunskom terapijom radiojodom i rutinskom primenom supresivne terapije L-tirkosinom. Medularni tumor je znatno ređi i njegova prognoza je nepovoljnija. Vrlo agresivni anaplastični tumori imaju lošu prognozu, ali danas se ređe viđaju. Neki maligni tiroidni tumori su izuzetno retki, kao na primer limfomi, insularni i metastatski tumori.

Materijal i metode: U cilju ilustracije učestalosti i karakteristika raznih tipova maligniteta, analizirani su podaci istorija bolesti operisanih u Centru za endokrinu hirurgiju u Beogradu. Prikazali smo rezultate analiza 2093 bolesnika operisanih zbog malignih tiroidnih tumora u periodu 1995–2008.

Rezultati: Papilarni karcinom je nađen kod 1650 bolesnika (79%), od kojih kod 694 mikrokarcinom manji od 1cm (33%), folikularni karcinom kod 51 (2%), Hürthleov kod 144 (7%), medularni kod 117 (6%), anaplastični kod 93 (4%), limfomi kod 26 (1%) i retki insularni karcinom kod 4 i metastaze u štitastoj žlezdi kod 14 bolesnika (<1%).

Totalna tiroidektomija načinjena je u 1433 (68%), totalna na jednoj i subtotalna na drugoj strani u 138, bilateralna subtotalna u 27, hemitiroidektomija u 421, biopsija ili redukcija tumora u 36 slučajeva. Disekcija jedne ili više grupa limfnih nodusa vrata učinjena je kod 280 bolesnika (13%).

Od komplikacija najčešća je bila paraliza rekurensa kod 26 bolesnika (1.2%), trajni hipoparatiroidizam 26 bolesnika (1.2%), postoperativni hematom kod 8 (0.4%), infekcija rane kod 1 bolesnika.

Diskusija: Za pouzdanu preoperativnu dijagnozu najveći značaj ima citološka potvrda malignog tumora, koja je po pravilu pouzdana kad se radi o papilarnom i anaplastičnom tumoru. Kod folikularnog i Hurthle-

¹ Centar za endokrinu hirurgiju Instituta za endokrinologiju KCS Beograd. Email: adiklic@gmail.com.

ovog tumora, citološki nije moguće preoperativno da se izdiferencira maligni od benignog, ali i sumnja na malignitet zahteva punu pažnju hirurga i operativno lečenje. U slučaju sporadičnog medularnog tumora, najveći značaj ima određivanje kalcitonina u krvi. U vizualizaciji tumora i limfadenopatije na vratu značajna je ultrasonografija, a u nejasnim slučajevima CT i NMR vrata i medijastinuma.

Adekvatna operacija podrazumeva odstranjenje primarnog tumora u bloku sa dostupnim limfnim metastazama, tj. blok tiroidektomiju i disekciju limfnog tkiva centralnog prostora primarne limfne drenaže, od hioidne kosti do velikih sudova medijastinuma, a ukoliko postoji limfadenopatija jugularnih limfnih nodusa i modifikovanu lateralnu disekciju vrata. Adekvatna hirurgija podrazumeva da se ne primenjuje nepotrebno prošireni pristup ukoliko se isti rezultati mogu postići manje mutilantnim operacijama. Dalje, savremeni adekvatni pristup razdvaja pojam veličine operativne incizije od pojma ekstenzivnosti operativnog postupka. Naime moguće je uz odgovarajuću operativnu tehniku postići ekstenzivnu operaciju kroz malu operativnu inciziju. U specijalizovanim ustanovama komplikacije su retke (oko 1%).

Ekstenzivne operacije ne mogu da kontrolišu maligne procese proširene izvan hirurški dostupnog lokalnog područja. Primena dopunske terapije radiojodom neophodna je u slučajevima vezivanja obeleživača lokalno na vratu ili na udaljenim lokacijama. Nedovoljno korišćenje ove terapije na našim prostorima rezultat je nedostatka kapaciteta i ima za posledicu umanjenje hirurških rezultata operativnog rada, češću pojavu recidiva i manji stepen izlečenja. Supresijska terapija L-tiroksinom primenjuje se rutinski. Kod retkih agresivnih tipova tumora koji ne vezuju radiojod, potrebno je razmotriti primenu transkutanog zračenja i hemioterapije. Kad postoji akumulirani maligni potencijal, nasledno opterećenje, podaci o radioaktivnom zračenju, dugotrajna stimulacija kancerogenima, suspektan nodus u hipotireozu ili u endemskoj strumi, opravdana je profilaktička tiroidektomija.

Zaključak: Savremeno hirurško lečenje većine malignih tumora štitaste žlezde je efikasno i bezbedno, a odlikuje se tačnom preoperativnom dijagnozom, adekvatnom operacijom, retkim komplikacijama, primenom adjuvantne radio i hemioterapije i sve češćom primenom profilaktičke tiroidektomije u rizičnim grupama.

ABSTRACT: Introduction: In spite of the fact that thyroid nodules are frequent, thyroid malignancies are rare. The most common are differentiated thyroid cancers, which usually have favourable prognosis due to exact diagnosis, adequate operative procedure followed by adjuvant radioiodine therapy and routine suppressive L-tiroxine administration. Medullary tumor is much less frequent but with less favourable prognosis. Very aggressive anaplastic tumors have poor prognosis, but nowadays are

rare. Some malignant thyroid tumors are extremely rare, as lymphoma, insular and metastatic.

Material and method: This is a retrospective clinical study on 2093 patients, operated because of thyroid cancer in Center for Endocrine Surgery, Clinical Center of Serbia, in Belgrade, in period from 1995 to 2008.

Results: Papillary cancer was found in 1650 patients (79%), among which papillary microcarcinoma in 694 smaller than 1cm (33%), follicular cancer in 51 (2%), Hurthle cell cancer in 144 (7%), medullary in 117 (6%), anaplastic in 93 (4%), thyroid lymphoma in 26 (1%) and rare insular cancer in 4 and metastases into thyroid in 14 patients (1%).

Total thyroidectomy was performed in 1433 patients (68%), one side total with opposite subtotal lobectomy in 138, bilateral subtotal lobectomy in 27, one side lobectomy in 421, biopsy or tumor reduction in 36. Neck dissection was performed in 280 cases (13%).

After surgery, recurrent nerve palsy was noted in 26 patients (1.2%), hypoparathyroidism also in 26 (1.2%), postoperative bleeding occurred in 8 (0.4%) and wound infection in 1 patient.

Discussion: The most useful preoperative diagnostic procedure is FNA. Unfortunately it is not sufficient for follicular lesions because it cannot distinguish malignant from benign tumors, meaning that all suspected follicular lesions should be operated. In sporadic medullary thyroid cancer, elevated blood calcitonin confirms diagnosis. Imaging studies, mostly ultrasound, but also CT and MR are used to show tumor, enlarged involved neck and mediastinal lymph nodes.

“Adequate surgical procedure” for thyroid cancer consists of complete tumor excision all together with all reachable lymph node metastases (en bloc thyroidectomy with central neck dissection between hyoid bone and major mediastinal blood vessels). If jugular lymph nodes are enlarged, modified lateral neck dissection should be performed. Extended procedures should not be performed if the same result could be achieved with less aggressive procedures. The size of the incision is to be distinguished from the extension of surgery: extensive procedure can be performed even through a small incision while an inadequate procedure is performed if a remnant is left in the field even through a large incision. Complications are rare in specialized centers (about 1%).

If malignancy is spread beyond local field, even the most extensive surgery cannot control it. Adjuvant radioiodine therapy is to be applied in patients with positive whole-body radioiodine scan after surgery. Otherwise the results of treatment are less favourable. After primary treatment, all patients receive L-thyroxin in suppressive doses. In aggressive tumor types that do not bond iodine, external beam radiotherapy and chemotherapy should be applied.

In patients with risk inheritance, accumulated malignant potential, history of irradiation, prolonged stimulation with cancer risk factors, in dubious

nodules in hypothyroid or endemic goiter, prophylactic thyroidectomy should be considered.

Conclusion: Surgery of most thyroid malignancies is effective and safe if all adequate procedures and modalities are performed.

Uvod

U poređenju sa čestim degenerativnim oboljenima štitaste žlezde, maligni tumori štitaste žlezde su retki. Od njih su najčešći diferentovani tumori porekla iz folikulske ćelije, koji po pravilu imaju dobru prognozu ako se primene svi efikasni načini lečenja. Mnogo ređi su medularni tumori porekla parafolikulske C ćelije, kod kojih je jedino efikasno hirurško lečenje i imaju manje povoljnu prognozu. Posebno mesto pripada tumorima koji po pravilu imaju lošu prognozu u koje spadaju anaplastični karcinomi, retki tumori potekli iz folikulske ćelije koji se po biološkim osobinama nalaze između anaplastičnih i diferentovanih tumora sa insularnim karcinomom kao najčešćom formom, zatim maligni limfomi štitaste žlezde i naposljetku metastatski tumori u štitastu žlezdu (1).

Papilarni karcinom

Papilarni karcinom štitaste žlezde manifestuje se kao nepravilna cista ili solidni tumor u štitastoj žlezdi. Najčešći je od svih malignih tumora štitaste žlezde (2). Kod žena je triput češći nego kod muškaraca. Ima odličnu prognozu ako se pravilno leči. Najčešće se javlja između 30 i 50 godine života.

Slika 4: Papilarni karcinom



Slučajno otkriveni mali tumori oko par milimetara u promeru često se nađu u štitaštastoj žlezdi i nemaju klinički značaj. Često kod pacijenta izazivaju zabrinutost koja je potpuno neopravdana. Ovi tumori mogu da se zanemare ukoliko TSH nije povišen.

Tumor na vratu je najčešći oblik prezentacije papilarnog karcinoma i može da bude praćen uvećanim limfnim nodusima ili promenom boje glasa koja odražava invaziju laringealnog živca od strane tumora. Ponekad je tumor u tiroidnoj žlezdi vrlo mali i ne može da se napipa ako je manji od 1.5cm u prečniku. Tumor je beličast, bez kapsule. Primarni tumor može da prođe kroz cističnu degeneraciju. Histološki ovi tumori se karakterišu papilarnim izraštajima. Laminirane strukture koje sadrže kalcijum nazvane psamomska tela često se vide u dobro diferentovanim papilarnim tumorima.

Kompresija i infiltracija traheje praćeni su čujnim disajnim hukom. Proširenje tumora u limfne noduse na vratu je česta manifestacija bolesti i uglavnom ne utiče na prognozu. Često su prvi znak tumora uvećani limfni nodusi u lateralnom trouglu vrata. Udaljene metastaze u pluća ili kosti javljaju se retko, a i tada je moguće izlečenje. Papilarni karcinom ima odličnu prognozu delimično zbog sporog rasta i relativno benigne prirode tumora.

Lečenje je trostruko: hirurško lečenje, terapija radiojodom i transkutanim zračenjem i medikamentno lečenje tiroksinom. Zadatak hirurgije je da se odstrani tumor u štitaštastoj žlezdi i sve hirurški dostupno tumorsko tkivo u regionalnim limfnim nodusima. Ako je solitarni tumor manji od 1cm bez znakova proširenja bolesti, lobektomija je dovoljna operacija. Kad je tumor veći od 5cm, neophodna je totalna tiroidektomija. Kad je u pitanju tumor veći od 1cm a manji od 5cm, mišljenja su podeljena. Totalna tiroidektomija je indikovana ako može da se načini bez komplikacija. Bez obzira na veličinu tumora, ako su zahvaćeni limfni nodusi, neophodna je totalna tiroidektomija uz disekciju limfnog tkiva najčešće kroz istu inciziju.

Radioaktivni jod se primenjuje da se uništi ostatak tiroidnog tkiva ili tumora koji nije odstranjen hirurški. Neophodno je da povišen TSH stimuliše sekundarne depozite na fiksaciju joda, što se postiže prekidom supstitucije tiroidnim hormonima u trajanju od 4 nedelje. Drugi način je egzogena primena rekombinatnog TSH, kad nije neophodno da se prekida supstitucija tiroidnim hormonima. Terapija radiojodom zahteva izolaciju u trajanju od 5 dana.

Spoljašnje zračenje primenjuje se kod neresektabilnih tumora.

Primena velikih doza tiroksina supresijom TSH sprečava stimulaciju rasta ćelija diferentovanih tumora štitaštaste žlezde.

Folikularni karcinom

Folikularni karcinom spada u dobro diferentovane tumore. Ima nešto lošiju prognozu od papilarnog i javlja se u grupi starijih bolesnika. Širi se hematogeno, a

vrlo retko limfnim putem. Invazivni folikularni karcinom je vrlo agresivan, zahteva agresivno lečenje jer je mortalitet 50% za razliku od minimalno invazivnog kod koga je mortalitet samo 3%. Razlikovanje ova dva entiteta je od najvećeg značaja.

Kod minimalno invazivnog folikularnog karcinoma, ako su lezije manje od 3cm kod žena ispod 50 godina, nije neophodna totalna tiroidektomija, lobektomija je dovoljna operacija.

Folikularni karcinom se javlja najčešće kao tumor u štitastoj žlezdi, a retko kao manifestacija metastaza, npr. u kostima sa patološkom frakturom.

Najveći problem kod folikularnog karcinoma je dijagnoza. Skoro je nemoguće da se razlikuje folikularni adenom od karcinoma putem aspiracione punkcije i citološkog nalaza, pa je kod folikularne lezije neophodna operacija (3).

Makroskopski tumor je solitaran, inkapsuliran, sa sjajnim parenhimatoznim presekom koji pupi. Ponekad je evidentna invazija kapsule, a hemoragija u tumoru pobuđuje sumnju na invaziju krvnih sudova. Retka je cistična degeneracija. Maligni potencijal folikularnog karcinoma zavisi od stepena zahvaćenosti kapsule i krvnih sudova.

Lečenje je trostruko: hirurško lečenje, radiojod terapija i transkutana zračna terapija i medikamentno lečenje tiroksinom.

Kod dijagnostikovanih karcinoma, neophodna je tiroidektomija. U većini slučajeva, ne može se znati prava dijagnoza u toku 1-2 dana posle operacije. Analiza smrznutog preparata u toku operacije nije uvek tačna i treba je primiti sa rezervom. Prednosti totalne tiroidektomije je da nije potrebna ponovna operacija u slučaju maligne lezije, ali zahteva doživotnu supstituciju tiroksinom. Kod agresivnih tumora, međutim, posle lobektomije neophodna je ponovna operacija – kompletiranje tiroidektomije.

Posle totalne tiroidektomije, terapija radiojodom uništi ostatak tiroidnog tkiva i tumorskog tkiva koje nije odstranjeno. Neophodan uslov je da je tkivo stimulirano visokim TSH.

Folikularni tumori su dobro diferentovani i supresijska terapija levotiroksinom primenjuje se kao kod papilarnog karcinoma.

Karcinom oksifilnih ćelija, Hurthleov karcinom

Posebna vrsta folikularnog karcinoma, Hurthle cell karcinom ili karcinom oksifilnih ćelija, kod koje postoji invazija kapsule ili krvnih sudova, predstavlja nešto agresivniju formu koja za razliku od folikularnog karcinoma često daje limfogene metastaze i obično ne vezuje jod tako da terapija radiojodom uglavnom nije efikasna i njegova prognoza je nešto nepovoljnija od folikularnog karcinoma. Zbog tih svojih bioloških, kao i histoloških karakteristika, danas se svrstava u zasebnu grupu, posebno proučava i prikazuje (4).

Anaplastični karcinomi

Anaplastični karcinomi štitaste žlezde su vrlo agresivni solidni tumori za koje ne postoji efikasan metod lečenja. Njihov ishod je skoro uvek fatalan. Češće se javlja u područjima sa endemskom strumom. Učestalost anaplastičnog karcinoma u odnosu na sve malignitete tireoideje je rapidno smanjena sa 11.3% (5) na 6.5% (6), dok je u razvijenim zemljama učestalost anaplastičnih karcinoma još manja. U tipičnom slučaju, anaplastični karcinom nastaje kao posledica dediferencijacije neprepoznatog dugo postojećeg tiroidnog karcinoma, koji iznenada pokaže brz rast, infiltriše okolne strukture i brzo dovodi do asfiksije, rano daje lokoregionalne limfogene i udaljenje hematogene metastaze. Ova klinička manifestacija je posledica genske mutacije u tumoru (7). Na osnovu podataka iz literature, savremena hemioterapija sama ne dovodi do značajnog terapijskog odgovora već se kod selektovanih bolesnika primenjuje kombinovana terapija (8). U momentu postavljanja dijagnoze agresivna hirurška i radioterapija, može da kontroliše lokalni rast tumora, ali se po pravilu u roku od nekoliko meseci manifestuju diseminovane udaljene metastaze ili tumor lokalno recidivira. U retkim slučajevima, kad bolest nije diseminovana, bolesnici agresivnog hirurškom terapijom kombinovanom sa transkutanom zračenjem mogu da se oslobode maligniteta.

Retki agresivni tumori štitaste žlezde

U patologiji štitaste žlezde retko se javljaju i drugi tumori koji imaju posebne karakteristike. U prvom redu to su tumori porekla folikulske ćelije štitaste žlezde, ali posebnih karakteristika, kao što su insularni karcinomi štitaste žlezde, karcinomi visokih ćelija, karcinomi kubičastih ćelija, zatim retki primarni planocelularni karcinomi štitaste žlezde, potom sarkomi štitaste žlezde i metastatski tumori u štitastoj žlezdi.

Insularni karcinomi štitaste žlezde dobili su svoje ime po tome što ćelije folikuskog porekla formiraju dobro ograničena gnezda, kao što se viđa kod karcinoidnih tumora (9). Ćelije nemaju vidljiv nukleolus, jedra su svetla i fasetirana, a mitoze prisutne. Ovi tumori su agresivniji, češće daju i regionalne i udaljene metastaze i prognoza im je lošija od diferentovanih tiroidnih karcinoma.

Medularni karcinom štitaste žlezde

Medularni karcinom štitaste žlezde nastaje iz parafolikularnih C ćelija ektodermalnog porekla, koje proizvode kalcitonin. Kalcitonin je pouzdan tumorski marker za medularni karcinom. Medularni karcinom se javlja najčešće sporadično (80%). Ukoliko je tumor multipli, verovatnija je familijarna forma (20%) koja se prenosi autozomno dominantno podjednako u oba pola u sklopu multiple endokrine neoplazije tipa IIa, IIb, ili pak izolovani familijarni oblik bez MEN sindroma (10).

U sporadičnom karcinomu obično postoji tumor u štitastoj žlezdi nekoliko meseci, aspiraciona biopsija potvrđuje dijagnozu, a povišen je i kalcitonin u krvi. Tumor je agresivniji od diferentovanih i zahteva totalnu tiroidektomiju i disekciju zahvaćenih limfnih nodusa, centralnu, lateralnu i u medijastinumu za koju je nekad potrebna i sternotomija. Posle operacije neophodna je supstitucija tiroksinom. Ako postoje rezidualni tumori može da se primeni transkutano zračenje. Radioaktivni jod nema efekta i ne primenjuje se. Rezidualni tumor i metastaze mogu da se otkriju pentagastrinskim testom koji provocira skok kalcitonina. Promene koje mogu da se prikažu specifičnim scintigrafskim ispitivanjima DMSA (dimerkaptosukcinilna kiselina), treba da se odstrane hirurški, ako je moguće. Potrebne su redovne kontrole funkcije nadbuburega i paratiroidnih žlezda kod MEN sindroma.

U slučaju familijarnog karcinoma, najčešći defekt je mutacija RET gena na 10. hromozomu, koja može da se dokaže molekularnim testiranjem krvnih srodnika i da se preduzme profilaktička tiroidektomija kod dece pre nastanka tumora. U slučaju MENIIa to je do 7. godine života, a u slučaju agresivnijeg IIb, u prvoj, najkasnije drugoj godini.

Uz rutinska preoperativna ispitivanja potrebno je odrediti kateholamine u 24h urinu da se isključi feohromocitom nadbuburega. Potrebno je da se odredi nivo kalcijuma i parathormona u krvi zbog udruženih tumora u paratiroidnim žlezdama. Ako se pokaže hiperaktivnost, primenjuju se radiografska i scintigrafska ispitivanja da se lociraju tumori.

Tumori paratiroidnih žlezda operišu se zajedno sa tiroidektomijom. Bolesnici sa feohromocitomom zahtevaju specifičnu pripremu fenoksibenzaminolom i obično se prvo operiše feohromocitom pre operacije na štitastoj žlezdi.

Limfomi

U prošlosti su svi naglorastući maligni tumori štitaste žlezde bili svrstani u anaplastične karcinome. Pojava da neki bolesnici sa anaplastičnim karcinomima sitnih ćelija dobro reaguju na transkutanu zračnu terapiju i hemioterapiju, kao i da imaju neuporedivo bolju prognozu od drugih, svrstala je ove tumore u posebnu grupu anaplastičnih tumora sitnih ćelija. Kasnije se pokazalo da se radi o limfomima štitaste žlezde. Smatra se da dugotrajni hronični limfocitarni tiroiditis (Hashimotov tiroiditis) pogoduje nastanku limfoma štitaste žlezde (11).

Dijagnoza primarnih limfoma štitaste žlezde u današnje vreme može da se postavi na osnovu punkcione biopsije tankom iglom i citološkog nalaza koji se potvrđuje imunocitohemijskim metodama ili pak otvorenim biopsijom, histološkom analizom i imunohistohemijski i tu bi trebalo da se završava uloga hirurga u lečenju primarnih limfoma štitaste žlezde. Lečenje primarnih limfoma štitaste žlezde u današnje vreme je u domenu hemioterapije i radioterapije.

Praksa pokazuje, međutim, da je često nemoguće u našim uslovima dijagnozu postaviti citološkim putem. Osim toga, bolesnici sa brzorastućim tumorima vrata upućuju se hirurgu pod sumnjom na češće primarne tumore štitaste žlezde, neretko sa kompresivnim smetnjama, stridoroznim disanjem i u asfiksiji i hirurg je prinuđen da odstrani tumor bilo u celini ili pak da napravi značajnu redukciju tumorskog tkiva (12). Nesuglasica između prihvaćenih savremenih stavova i prakse u lečenju navele su nas da ispitamo uslove u kojima su i bolesnik i hirurg prinuđeni na operativno lečenje primarnih limfoma štitaste žlezde.

Metastaze u štitastu žlezdu

U odnosu na relativno veliku učestalost primarnih malignih tumora štitaste žlezde, sekundarni tumori štitaste žlezde su znatno ređi. Obično su znak diseminacije malignog procesa. Paleta lokacija primarnih tumora koji daju metastaze u štitastu žlezdu je vrlo široka, od karcinoma bubrega (13), pluća, dojke, cerviksa uterusa, kolona, melanoma, malignog mezotelioma i rabdomyosarkoma... (14).

Cilj rada

Cilj rada je da utvrdi karakteristike malignih tumora u štitastoj žlezdi kod naših bolesnika, način postavljanja dijagnoze, indikacije za operativno lečenje i mogućnost terapije, učestalost, osobine i mogućnosti operativnog lečenja malignih tumora u štitastoj žlezdi.

Materijal i metodi

U analizi su korišćeni podaci iz istorija bolesti 2093 bolesnika sa malignim tumorima štitaste žlezde operisanih u Centru za endokrinu hirurgiju od 1995. do juna 2008. godine. Analizirani su starost, pol bolesnika, trajanje bolesti, histološka priroda tumora, vrsta primenjene operacije malignog tumora, podaci o prethodnom transkutanom zračenju i terapiji radiojodom, veličina tumora, kao i vrste i broj komplikacija posle operacije.

Svi histopatološki preparati analizirani su u histopatološkoj laboratoriji Centra za endokrinu hirurgiju.

Obimi operacija tumora kategorisani su po vrstama operacija na biopsije i redukcije, parcijalne resekcije, hemitiroidektomije, skoro-totalne tiroidektomije i totalne tiroidektomije, a operacije na limfnim nodusima kao disekcije limfnih nodusa.

Veličina tumora definisana je dijametrom poprečnog preseka tumora izraženim u centimetrima.

Komplikacije su podeljene na opšte hirurške komplikacije i specifične komplikacije za tiroidnu hirurgiju koje uključuju privremeni i trajni hipoparatiroidizam, preoperativnu i postoperativnu paralizu rekurensa, privremenu i trajnu.

Podaci su statistički testirani Pearsonovim testom korelacije pomoću kompjuterskog programa SPSS for windows verzija 12.

Rezultati

Od 1995. do juna 2008. operisano je 9028 bolesnika sa različitim oboljenjima štitaste žlezde od kojih 2093 sa malignim tumorima. Učestalost pojedinih tipova, veličine promene, starosti pacijenta i trajanja bolesti pre operacije, dati su u tabeli I.

Tabela I: Maligni tumori štitaste žlezde u Centru za Endokrinu hirurgiju 1995–2008.

	Bolesnika	Srednja starost godina	Trajanje bolesti godina	Veličina nodozne promene cm	Odnos pola M:Ž	Ranije zračenje
Benigna oboljenja	6935	48 (9-88)	6.7 (0.1-50)	3 (2-7)	1:6	28 +13 J131
Maligni tumori	2093	48 (6-89)	6.37 (0.1-40)	3.4 (1-15)	1:4.5	17 +14 J131
Papilarni	1650	47 (6-89)**	7 (0.1-40)	2.46 (0.1-10)**	1:5**	7 + 13 J131**
Mikro	694	48 (9-84)	9 (0.1-40)	-1 (0.1-1)	1:6.3	
Folikularni	51	51 (28-83)	6.5 (0.1-34)**	4.3 (2-6)**	1:2.2**	
Hurthle	144	51 (18-89)**	6 (0.4-20)	3.6 (2-7)**	1:3.4*	1 J131
Medularni	117	49 (10-77)	4.5 (0.1-15)	3**	1:3.7*	4**
Anaplastični	93	63 (35-89)**	1.25 (0.1-4)	5.63 (1-15)**	1:2**	5**
Lymphoma	26	56 (23-82)**	0.3	8**	1:5.5	
Metastatski	14	61 (45-76)**	2.4 (0.3-5)	6.25 (4-7)**	1:1.33*	1
Drugi	4 insularna	57 (38-71)	2 (0.5-6)	6.25 (4-10)**	1:1*	
Ukupno	9028	48 (6-89)	6.6 (0.1-50)	3.3 (1-15)	1:5.25	45 +27 J131

Podaci su testirani Pearsonovim testom korelacije. ** - $p < 0.01$ * - $p < 0.05$

Podatak o preoperativnom transkutanom zračenju u anamnezi imalo je 45 bolesnika, od kojih je tumor nađen kod 5 sa anaplastičnim, 7 sa papilarnim tumorom, 4

sa medularnim i 1 sa metastazom planocelularnog tumora u štitastu žlezdu. Terapiju radioaktivnim jodom u anamnezi imalo je 27 operisanih od kojih je karcinom nađen kod 14 (13 papilarni, 1 Hurthleov).

Tabela II: Operacije malignih tumora štitaste žlezde u Centru za Endokrinu hirurgiju 1995–2008.

	Totalna I skoro totalna tiroidektomija	Totalna + subtotalna lobektomija	Bilateralna subtotalna lobektomija	Hemi-tiroidektomija	Biopsija, redukcija	Disekcija
Benigna oboljenja	2665	1094	608	1899		119
Maligni	1433**	138	27	421	36	280**
Papilarni	1113**	126	27	355		185**
Mikro	412	84	22	168		24
Folikularni	34*	3		14		
Hurthle	102**	8		30		3
Medularni	104**			5		59**
Anaplastični	53**			11	29	24 (1 radic.)**
Lymphoma	14			4	6	2
Metastatski	11**			2		6 (2 radic.)*
Drugi	2	1			1	1
Ukupno	4098	1232	635	2320	36	356 (3 radic.)

Podaci su testirani Pearsonovim testom korelacije. ** - $p < 0.01$ *- $p < 0.05$

Od 353 bolesnika kod kojih je učinjena i disekcija pored operacije na štitastoj žlezdi, kod 3 bolesnika je to bila ekstenzivna sa resekcijom sternokleidomastoidnog mišića i vene jugularis, kod još dve bolesnice učinjena je resekcija vene jugularis. Kod 45 bolesnika disekcija je učinjena kroz produženu inciziju u vidu hokejaškog štapa, dok je kod ostalih disekcija učinjena kroz prošireni Kocherov rez.

Tabela II: Komplikacije kod operacija malignih tumora štitaste žlezde u Centru za Endokrinu hirurgiju 1995–2008.

	Promuklost	Hipoparatiroidizam	Krvavljenje	Infekcija	Drugo
Totalna ili skoro totalna tiroidektomija	18	23	8	1	Hematotorax
Totalna + subtotalna lobektomija	2				
Bilateralna subtotalna lobektomija		1			
Hemitiroidektomija	1				
Disekcije	10	8			
Biopsija, redukcija		2			1 infarctus 1 arrest exit
Ukupno	26 (1.2%)	26(1.2%)	8(0.4%)	1	

Diskusija

Savremenu hirurgiju tumora štitaste žlezde karakterišu tačna preoperativna dijagnoza, adekvatna precizna operacija, rutinska primena dopunske efikasne terapije, rutinska primena supstitucijskosupresijske terapije l-tiroksinom i sve češća primena profilaktičke tiroidektomije u rizičnim grupama.

Preoperativna dijagnoza

Od velikog broja nodoznih promena u populaciji, koje u najvećem broju slučajeva ne zahtevaju operativno lečenje, potrebno je načiniti selekciju rizičnih grupa na osnovu kliničkih, epidemioloških, ehotomografskih, citoloških i biohemijskih kriterijuma i genetskih kriterijuma.

Za odgovor na pitanje o kakvoj se prirodni promene u štitastoj žlezdi radi, najveći značaj ima analiza direktnog uzorka, koji se može dobiti bezbednom minimalno invazivnom aspiracionom punkcijom tankom iglom i citološkom analizom punktata. Da bi ona bila tačna, neophodno je da se uzorak uzme sa reprezentativnog mesta, iz palpabilnog nodusa ili pod kontrolom ultrazvuka, naročito ako se manji nodus teško palpira ili je sakriven u čvršćoj strukturi izmenjenog tkiva štitaste žlezde. Treba obezbediti više uzoraka jer analiza nekad zahteva i dodatna specijalna imunocitohemijska bojenja. Uloga kompetentnog citologa je nezamenjiva (15), (16).

Iako danas može da se dostigne vrlo visoka tačnost citološke analize, kod naših pacijenata za papilarni karcinom znali smo samo u 35% slučajeva, najčešće zbog toga što se punkcija i citološka analiza i ne načini ili je uzorak neodgovarajući, rezultat analize nekad ne ukazuje jasno na malignu promenu, ne koriste se rutinski skupi imunocitohemijski markeri, kod folikularne ili oksifilne varijante papilarnog tumora nalaz ukazuje na folikulsku ili oksifilnu leziju, ili je pak maligni tumor smešten u subdominantnoj promeni.

Biohemijski tumorski markeri

Danas najpouzdaniji tumorski marker, kalcitonin, ako je višestruko povišen u krvi nedvosmisleno ukazuje na klinički manifestni medularni karcinom štitaste žlezde. Granične gornje ili lako povišene vrednosti serumskog kalcitonina mogu da se nađu i kod tiroiditisa ili hiperplazije C ćelija. U dubioznim slučajevima korisni su provokacioni testovi pentagastrinom, peroralnim alkoholom ili kalcijumom. Izuzetno su retki slučajevi medularnog karcinoma bez povišenog kalcitonina (17), (18), (19). Pošto medularni karcinom spada u ređe tiroidne karcinome, u nekim zemljama se ne primenjuje rutinski analiza kalcitonina kod nodusa u štitastoj žlezdi što se obrađuje ekonomskom neisplativošću. S obzirom da je cena analize svakim danom sve

konkurentnija, a da rezultat analize praktično može da dokaže ili isključi medularni karcinom u skoro svim slučajevima, kalcitonin treba da se odredi kod svih pacijenata sa nodusom u štitastoj žlezdi.

U lokalizacionoj dijagnostici, danas sve precizniji ultrazvučni aparati koji su široko dostupni, otkrivaju sve veći broj promena u štitastoj žlezdi i limfnim nodusima na vratu. Pojedine mofrološke karakteristike promena u štitastoj žlezdi i uvećanih limfnih nodusa mogu da sugerišu njihovu prirodu što ima veliki značaj u indikaciji za operaciju. Između ostalog to mogu biti nepravilan oblik nodusa, velika gustina tkiva, sitne kalcifikacije u nodusu, neravan zid ciste, izraštaji u cisti, nepravilan oblik limfnih nodusa, njihova nehomogena struktura i lokoregionalno uvećani limfni nodusi. Kod većih promena, posebno ako su smeštene u medijastinumu, o njihovoj veličini, proširenosti i odnosu sa okolnim organima vrlo preciznu sliku daju kompjuterizovana tomografija visoke rezolucije i nuklearna magnetna rezonanca. Retko smo u prilici da koristimo nalaze Pozitron Emisione Tomografije (PET SKEN), koja kombinuje sliku skenera i detekcije nuklearnog obeleživača, jer do sada kod nas nije bilo aparata koji bi omogućio takvo ispitivanje (20).

Adekvatna operacija

Operacija manjeg obima od lobektomije ne preporučuje se čak ni kod benignih oboljenja, jer je ponovna operacija recidiva na operisanoj strani skopčana sa povećanim rizikom od komplikacija (6). U skladu sa preporukama endokrinih hirurga širom sveta, hemitiroidektomija je adekvatna procedura za početne stadijume diferentovanih tiroidnih karcinoma, ako nisu multicentrični, mada se kod svih vrsta malignih tumora štitaste žlezde preporučuje kompletna tiroidektomija zajedno sa disekcijom visceralnog prostora pod uslovom da može bezbedno da se izvede bez komplikacija.

Disekcija visceralnog prostora podrazumeva odstranjenje limfnog i masnog tkiva od nivoa hoidne kosti gore do velikih krvnih sudova medijastinuma iza grudne kosti dole i između jugularnih vena lateralno, grupe VI i VII po klasifikaciji američke asocijacije otorinolaringologa i hirurga glave i vrata. Ukoliko postoje uvećani limfni nodusi izvan visceralnog prostora (jugularne grupe II, III, IV i lateralni trougao vrata grupa V), adekvatna operacija uključuje i sistemsku regionalnu limfadenektomiju. Kod medularnih tumora većih od 2cm verovatnoća limfogenog širenja je značajna, tako da uz obaveznu disekciju visceralnog prostora, neophodno je načiniti i profilaktičku sistemsku disekciju jugularnih limfnih nodusa na strani tumora da bi se uklonile i mikrometastaze.

Slika 2: Tiroidektomija u bloku sa limfnim tkivom medijastinuma delom timusa levo, preparat disekcije limfnog tkiva leve strane vrata zbog medularnog tumora.



Adekvatna hirurgija podrazumeva da se ne primenjuju nepotrebno proširene ekstenzivne operacije koje su skupčane sa većom učestalošću komplikacija ukoliko isti rezultat može da se postigne manje agresivnim procedurama. U našoj seriji, od 353 bolesnika kod kojih je učinjena i disekcija pored operacije na štitastoj žlezdi, patološki supstrat je zahtevao ekstenzivnu „radikalnu” disekciju kod samo 5 bolesnika (1.4%), dok je kod većine učinjena funkcionalna disekcija uz očuvanje bitnih anatomskih struktura vrata.

Savremena adekvatna operativna tehnika razdvaja pojam veličine operativne incizije od pojma ekstenzivnosti operativnog postupka. Naime i kroz veliku operativnu inciziju može se načiniti neadekvatna operacija ukoliko se ostavi deo tumora. Sa druge strane, i kroz male operativnu inciziju može se načiniti adekvatna operacija i odgovarajuća disekcija primenom takozvane prozor (windows) tehnike, pomeranjem incizije na područje rada, što je moguće i kod mlađih pacijenata sa elastičnom kožom i kod starijih sa smanjenim turgorom, ponekad uz pomoć endoskopske tehnike (21). U našoj seriji, od 353 bolesnika sa disekcijom limfnih nodusa, kod većine je disekcija učinjena kroz proširenu Kocher-ovu inciziju, a samo kod 45 (13%) je bila neophodna ekstenzivna incizija u vidu hokejaškog štapa.

Savremena operativna tehnika podrazumeva retke komplikacije. U našoj seriji učestalost trajnih komplikacija je ispod 2% (trajni hipoparatiroidizam i disfonija zbog paralize laringealnih živaca), dok se prolazne komplikacije događaju nešto češće.

Posle tiroidektomije neophodna je doživotna supstitucija L-tiroksinom u dozi od oko 1.5 mikrograma/kg tt. Posle tiroidektomije zbog tumora nastalih iz folikulske ćelije, doza je nešto veća, oko 2 mikrograma/kg tt, čime se za par meseci postiže supresija TSH. Terapija se prekida mesec dana pre scintigrafije ili terapije radiojodom, osim ako se za scintigrafiju ne koristi rekombinantni TSH, u kom slučaju nije neophodno prekidati supstituciju (22).

Primena dopunske terapije

Dopunska terapija radiojodom indikovana je posle tiroidektomije kod diferentovanih tumora štitaste žlezde ukoliko postoji vezivanje radiojoda veće od fona ili ako postoje znaci ekstratiroidnog širenja tumora. Do pre nekoliko godina radiojod terapija je mogla da se primeni u samo jednoj instituciji, na dva bolesnička kreveta, što je imalo za posledicu dugačku listu čekanja, određivanje prioriteta, tako da je veliki broj bolesnika radiojod terapiju dobio tek posle dužeg perioda ili je nije dobio uopšte. Poslednjih godina se stanje popravilo, tako da sada radiojod terapija može da se sprovede u više centara.

Dopunska terapija transkutanom zračenjem primenjuje se kod agresivnih tumora proširenih izvan granica štitaste žlezde, posebno ako ne spadaju u grupu diferentovanih i ne vezuju radiojod.

Dopunska hemioterapija kod diferentovanih tumora štitaste žlezde retko se primenjuje jer postoje specifičniji efikasni načini lečenja. Hemioterapija se najčešće primenjuje kod retkih primarnih limfoma štitaste žlezde po hematološkim protokolima, nekad i u kombinaciji sa radioterapijom.

Kod agresivnih tumora, posebno kod anaplastičnih, primenjuju se sve kombinacije mogućih načina lečenja sa nesigurnim efektom. Savremena istraživanja ukazuju i na nove mogućnosti lečenja tumora za koje se do skora mislilo da je hirurgija jedini način lečenja (23).

Profilaktička tiroidektomija

Profilaktička tiroidektomija predstavlja najefikasniji način lečenja malignih tumora štitaste žlezde, a primenjuje se ako postoji velika verovatnoća nastanka malignih tumora u štitastoj žlezdi.

Profilaktička tiroidektomija najčešće se primenjuje kod naslednih formi medularnog tumora štitaste žlezde. Najčešće *RET* proto-onkogene mutacije udružene sa medularnim tiroidnim tumorima su u slučaju MEN IIA na exonu 10 (codon 609, 611, 618, i 620) i exonu 11 (634), u MEN IIB, codon 918 (exon 16), a kad je u pitanju familijarni MTC, codon 768 (exon 13) i 804 (exon 14).

Genetsko ispitivanje treba učiniti sa 6 godina u MEN IIA i odmah posle rođenja u MEN IIB

Profilaktička tiroidektomija indicovana je u MEN IIA do 7. godine, u MEN IIB što ranije.

U Centru za endokrinu hirurgiju do sada je učinjeno 9 profilaktičkih tiroidektomija (6 ženskih, 3 muškarca, od 10 do 54 godina starosti), sa genetskim promenama na kodonima 804, 790, 791x3 i 634x3.

Profilaktička tiroidektomija se primenjuje vrlo retko kod naslednih formi nemedularnog tumora, uglavnom familijarne forme papilarnog tumora, prvenstveno zbog toga što su ove forme izuzetno retke i obično ih je teško dokazati. Uglavnom se radi o naknadno utvrđenoj rodbinskoj vezi posle operativnog lečenja papilarnih tumora dijagnostikovanih citološkom analizom ili histopatološkim nalazima. U svakom slučaju, nodoznim promenama bliskih srodnika bolesnika sa malignim tumorima štitaste žlezde posvećuje se posebna pažnja (24).

Profilaktička tiroidektomija opravdana je kod dugotrajnog Hashimotovog tiroiditisa kao prevencija limfoma. Dugotrajni Hašimotov tiroiditis predstavlja i patološku osnovu za nastanak limfoma, a udružen sa limfomima nalazi se u štitastoj žlezdi po podacima iz literature po oko 60% bolesnika (25). Kod naših bolesnika Hašimotov tiroiditis nađen je kod njih 5/26 ili 19%.

Profilaktička tiroidektomija opravdana je posle izlaganja jonizujućem zračenju. Jonizujuće zračenje je sigurni etiološki činilac u nastanku malignih tumora štitaste žlezde. Podatke o zračenju bilo u cilju lečenja drugih bolesti ili kao profesionalni rizik nekih zanimanja (rendgen tehničari i radiolozi) treba ozbiljno shvatiti i uzeti u obzir prilikom postavljanja indikacija za operativno lečenje nodoznih promena u štitastoj žlezdi.

Zaključak

Svi tipovi malignih tumora štitaste žlezde su predmet operativnog lečenja, od kojih su najčešći diferentovani.

Savremeno hirurško lečenje većine malignih tumora štitaste žlezde je efikasno i bezbedno.

Ono se odlikuje tačnom preoperativnom dijagnozom, adekvatnom operacijom, retkim komplikacijama, primenom adjuvantne radio i hemioterapije i sve češćom primenom profilaktičke tiroidektomije u rizičnim grupama.

Literatura

1. Živaljević V., Paunović I., Diklić A., Krgović K., Živić R., Kažić M., Kalezić N., Božić V., Tatić S., Havelka M.: Klasifikacija, stepenovanje, prognostički faktori i faktori rizika kod karcinoma štitaste žlezde. *Acta Chir Jugosl.* 2003; 3(Vol L): 57–60.

2. Krgović K., Paunović I., Diklić A., Živaljević V., Tatić S., Havelka M., Todorović-Kažić M., Kalezić N., Božić V.: Papilarni karcinom štitaste žlezde. *Acta Chir Iugosl.* 2003; 3(Vol L): 79–84.
3. Krgović K., Paunović I., Diklić A., Živaljević V., Tatić S., Havelka M., Todorović-Kažić M., Kalezić N., Božić V.: Folikularni karcinom štitaste žlezde. *Acta Chir Iugosl.* 2003; 3(Vol L): 107–111
4. Paunovic I., Krgovic K., Tatic S., Diklic A., Zivaljevic V., Kalezic N., Havelka M.: Surgery for thyroid Hurthle cell tumours-a single institution experience. *Eur J Surg Oncol.* 2006 May; 32(4): 458–61.
5. Havelka M., Paunović I., Tatić S., Diklić A., Janković R.: Anaplastični karcinomi štitaste žlezde. *Vojnosanitetski pregled* 54(4): 333–6, 1997.
6. Diklić A., Živaljević V., Paunović I., Krgović K., Živić R., Kažić M., Kalezić N., Tatić S., Havelka M., Božić V.: Hirurško lečenje recidiva karcinoma štitaste žlezde. *Acta Chir. Iugoslav* 2003. 50(3): 147–53.
7. Kadota M., Tamaki Y., Sakita I., Komoike Y., Miyazaki M., Ooka M., Masuda N., Fujiwara Y., Ohnishi T., Tomita N., Sekimoto M., Ohue M., Ikeda T., Kobayashi T., Horii A., Monden M.: Identification of a 7-cM region of frequent allelic loss on chromosome band 16p13.3 that is specifically associated with anaplastic thyroid carcinoma. *Oncol Rep.* 2000 May-Jun;7(3): 529–33.
8. Sugitani I., Kasai N., Fujimoto Y., Yanagisawa A.: Prognostic factors and therapeutic strategy for anaplastic carcinoma of the thyroid. *World J Surg.* 2001 May; 25(5): 617–22.
9. Carcangiu ML., Zampi G., Rosai J.: Poorly differentiated („insular”) thyroid carcinoma. A reinterpretation of Langhans’ „wuchernde Struma”. *Am J Surg Pathol.* 1984 Sep; 8(9): 655–68.
10. Paunović I., Diklić A., Krgović K., Živaljević V., Tatić S., Havelka M., Kalezić N., Todorović-Kažić M., Božić V.: Medularni karcinom štitaste žlezde (sporadični, familijarni). *Acta Chir Iugosl.* 2003; 3(Vol L): 113–120.
11. Matsuzuka F., Miyauchi A., Katayama S., Narabayashi I., Ikeda H., Kuma K., Sugawara M.: Clinical aspects of primary thyroid lymphoma: Diagnosis and treatment based on our experience of 119 cases. *Thyroid* 3: 93–99, 1993.
12. Diklić A., Živaljević V., Paunović I., Krgović K., Živić R., Kažić M., Kalezić N., Tatić S., Havelka M., Božić V.: Limfomi i drugi retki maligni tumori štitaste žlezde. *Acta Chir Iugosl.* 2003; 3(Vol L): 141–146.
13. Barczynski M., Jamski J., Cichon S., Barczynski M., Sulowicz W., [Diagnosis, treatment and prognosis in cases of renal clear cell carcinoma metastases into the thyroid gland]. *Przegl Lek* 2000; 57(3): 157–9.
14. Schmid KW., Hittmair A., Ofner C., Totsch M., Ladurner D.: Metastatic tumors in fine needle aspiration biopsy of the thyroid. *Acta Cytol* 1991 Nov-Dec; 35(6): 722–4.
15. Baloch ZW., LiVolsi VA.: Fine-needle aspiration of the thyroid: today and tomorrow. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008 Dec; 22(6): 929–39.
16. Tatić S., Havelka M., Sopta J., Božić V., Paunović I., Diklić A., Krgović K., Živaljević V., Todorović M., Kalezić N.: Citološka evaluacija solitarnog nodusa štitaste žlezde. *Acta Chir Iugosl.* 2003; 3(Vol L): 43–45.

17. Wang TS., Ocal IT., Sosa JA, Cox H., Roman S.: Medullary thyroid carcinoma without marked elevation of calcitonin: a diagnostic and surveillance dilemma. *Thyroid*. 2008 Aug;18(8): 889–94.
18. Dora JM., Canalli MH., Capp C., Puãales MK., Vieira JG., Maia AL.: Normal perioperative serum calcitonin levels in patients with advanced medullary thyroid carcinoma: case report and review of the literature. *Thyroid*. 2008 Aug; 18(8): 895–9.
19. Giovanella L., Crippa S., Cariani L.: Serum calcitonin-negative medullary thyroid carcinoma: role of CgA and CEA as complementary markers. *Int J Biol Markers*. 2008 Apr-Jun;23(2): 129–31.
20. Zuijdwijk MD., Vogel WV., Corstens FH., Oyen WJ.: Utility of fluorodeoxyglucose-PET in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Nucl Med Commun*. 2008 Jul; 29(7): 636–41.
21. Lombardi CP., Raffaelli M., Princi P., De Crea C., Bellantone R.: Minimally invasive video-assisted functional lateral neck dissection for metastatic papillary thyroid carcinoma. *Am J Surg*. 2007 Jan; 193(1): 114–8.
22. Haugen BR., Cooper DS., Emerson CH., Luster M., Maciel RM., Biscolla RP., Mazzaferri EL., Medeiros-Neto G., Reiners C., Robbins RJ, Robinson BG, Schlumberger M., Yamashita S., Pacini F.: Expanding indications for recombinant human TSH in thyroid cancer. *Thyroid*. 2008 Jul; 18(7): 687–94.
23. Greenblatt DY., Cayo MA., Adler JT., Ning L., Haymart MR., Kunnimalaiyaan M., Chen H. Valproic acid activates Notch1 signaling and induces apoptosis in medullary thyroid cancer cells. *Ann Surg*. 2008 Jun; 247(6): 1036–40.
24. Zivaljevic V., Paunovic I., Diklic A., Krgovic K., Kalezic N., Kazic M., Tatic S., Savic D., Stojanovic D., Perunovic R.: The incidence of familial nonmedullary thyroid cancer in a large case series. *Acta Chir Belg*. 2008 May-Jun; 108(3): 328–32.
25. Makepeace AR., Fermont DC., Bennett MH. Non-Hodgkin's lymphoma of the thyroid. *Clin Radiol* 1987 May; 38(3): 277–81.