
Biljana Nedeljković-Beleslin*, Ivan Paunović, Jasmina Ćirić,
Mirjana Stojković, Miloš Žarković, Božo Trbojević

PAPILARNI KARCINOM I KARCINOM OKSIFILNIH CELIJA

Sažetak: Prikazali smo slučaj 38-godišnje pacijentkinje sa unifokalnim papilarnim mikrokarcinomom štitaste žlezde uklonjenim slučajno pri lobektomiji zbog koloidnog adenoma. Kod nje je posle 2 godine došlo do razvoja novog maligniteta u preostalom tiroidnom lobusu.

Ključne reči: niskorizični diferentovani karcinom štitaste žlezde, lečenje, klinički tok.

Summary: We present a case of 38 old female patient with unifocal papillary thyroid microcarcinoma that is removed by chance during surgery to treat benign thyroid disease and new malignancy in residual thyroid tissue.

Key words: low risk differentiated thyroid cancer, treatment, clinical course.

Prikaz slucaja:

Pacijentkinja stara 38 godina hospitalizovana je radi evaluacije stanja posle operacije papilarnog karcinoma štitaste žlezde i reoperacije karcinoma oksifilnih ćelija.

Anamnezno i iz priložene dokumentacije: Pri UZ pregledu štitaste žlezde viđen je solitarni nodus velicine 4 cm u desnom lobusu posle čega je pacijentkinja upućena na endokrinu hirurgiju gde je i operisana; učinjena je desna lobektomija; PH nalaz: Adenoma colloidis cysticum, Ca papillare vel. 5mm. Postoperativno je uvedena terapija L- tiroksinom. Na kontrolnom UZ pregledu 2 godine kasnije u

preostalom levom lobusu je viđen hipoehogeni nodus vel. 22 mm; urađena je FNA; CP nalaz: suspektne Ca papillare. Pacijentkinja je reoperisana i definitivni PH nalaz je bio: Ca oksifilnih ćelija štitaste žlezde T2 No Mx. Pacijentkinja je sve vreme bez subjektivnih tegoba. U ličnoj anamnezi negira druga oboljenja, operacije i alergije na lekove. Nepusac. Porodica anamneza bez znacaja za hereditet.

Objektivno, nalaz po sistemima uredan, kao i laboratorijske analize, Rtg srca i pluća i UZ abdomena. Tiroidni status: T4 111,6nmol/l TSH 0,15nU/l Tg 0,1ng/l. UZ vrata: Stiče se utisak da postoji minimalni rest tkiva na kome se ne uočavaju patološke promene. Nema znakova regionalne adenopatije.

Tokom hospitalizacije tražena revizija PH nalaza i oba PH nalaza su potvrđena. Ukinuta terapija L-tiroksinom i pri laboratorijskim analizama TT4 < 20,0nmol/l, TT3 0,5nmol/l, TSH 42,9nU/l, Tg 1,9ng/l, Anti Tg-Ab 1:61 J/ml urađena scintigrafija celog tela sa 131-I.

Na scintigramu regiona vrata prikazuju se dva fokusa akumulacije radiojoda sa fiksacijom 0,74% od date dijagnostičke doze:

- fokus intenzivnije akumulacije prikazuje se desno paramedijalno na oko 4 cm iznad operativnog oziljka;
- fokus slabijeg intenziteta prikazuje se levo paramedijalno na oko 3 cm od operativnog oziljka.

Na scintigramu grudnog koša, abdomena i karlice prikazana je samo fiziološka distribucija radiofarmaka.

Pacijentkinja je upućena da primi ablativnu dozu I 131.

* Dr sc med. Biljana Nedeljković Beleslin, spec. interne medicine i endokrinologije, Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma KCS, Beograd

Diskusija:

Papilarni karcinom štitaste žlezde (PTC) je maligni epitelni tumor građen od uvećanih folikularnih ćelija koje imaju svetla jedra u kojima se hromatin nalazi uz unutrašnju stranu jedarne membrane. Folikularne ćelije formiraju papile, folikule ili solidna polja. To je najčešći tiroidni tumor i čini 50-90% diferentovanih karcinoma štitaste žlezde u svetu. Iako se može javiti u bilo kom uzrastu, najčešći je kod pacijenata starih 30-50 godina (srednja starost 45g), sa

predominacijom ženskog pola od 60-80% i veličine 1-4cm. Ekstratiroidna zahvaćenost mekih tkiva postoji u oko 15% pri prvoj operaciji. Samo 1-7% imaju udaljene metastaze prilikom postavljanja dijagnoze.

Karcinom oksifilnih ćelija, Hurthle-ov karcinom, je ređa varijanta folikularnog (FTC) karcinoma građen od krupnih, poligonalnih, atipičnih ćelija bogatih eozinofilnom citoplazmom i naročito upadljivom atipijom i hiperhromazijom jedara sa retkim mitozama. Najčešće se javlja od 4. do 7. deceniji sa predominacijom ženskog pola od 2:1 do 7:1. Udaljene metastaze su prisutne u 10-15% u momentu postavljanja dijagnoze i to najčešće u plućima i kostima.

Klinička ocena stadijuma maligne bolesti se procenjuje na osnovu veličine i rasprostranjenosti tumora i starosti pacijenta. U upotrebi je TNM klasifikacija predložena od strane International Union against cancer i American Joint Committee on cancer :

Stadijum	Papilarni ili folikularni	
	Starost <45 godina	Starost ≥ 45godina
I	MO	T1
II	M1	T2-4
III	-	N1
IV	-	M1

T, veličina primarnog tiroidnog tumora (T1 ≤1cm; T2 >1≤4cm; T3 >4cm; T4 ekstratiroidna progresija; N, regionalne nodalne metastaze (0 odsutne, 1 prisutne); M, udaljene metastaze (0 odsutne, 1 prisutne)

Lečenje je hirurško i podrazumeva totalnu ili skoro totalnu tiroidektomija (ostavi se do 2-3g tiroidnog tkiva) čime se smanjuje broj recidiva s obzirom da se zna da su PTC u velikom broju multifokalni (30-80%). FTC su u mnogo manjoj meri multifokalni, ali su agresivniji.

Postoperativno se daje terapijska doza 131-I sa ciljem da se unište ostaci tiroidnog tkiva čime se postiže uklanjanje mikroskopskih ostataka maligniteta, povećava senzitivnost scintigrafije celog tela sa 131-I i specifičnost merenja serumskog Tg.

Kod pacijenata sa PTC i FTC, cilj praćenja posle inicijalne hirurške terapije je da se održi adekvatna supresiona terapija sa L-tiroksinom i da se detektuje perzistirajući ili recidivirajući tiroidni karcinom. Kod nisko-rizičnih pacijenata se preporučuje doza L-tiroksina koja bi održavala koncentraciju TSH 0,1-0,5 mU/l. Kod visoko rizičnih pacijenata daje se veća doza tiroksina sa ciljem da se TSH održi ispod 0,1mU/l. Većina recidiva je tokom prve godine, ali nekad i kasnije. U cilju praćenja, savetuje se 6 meseci po operativnom lečenju scintigrafija celog tela sa I-131. Pri scintigrafiji ne bi trebalo uzimati u obzir vidljivo vezivanje u tiroidnoj loži koje je premalo da bi se kvantifikovalo. Svako značajnije vezivanje izvan tiroidne lože zahteva primenu terapijske doze od 100mCi I-131. Takođe, savetuje se i praćenje tireoglobulina (Tg). Tg je glikoprotein koji se stvara u folikularnim ćelijama normalne, a i tumorski izmenjene štitaste žlezde. Kod pacijenata sa totalnom tiroidektomijom i postoperativnom 131-I ablacijom, trebalo bi da je nemerljiv i njegovo prisustvo ukazuje na recidiv oboljenja. Deset studija na 1599 pacijenata je pokazalo da je sa TSH stimulisani Tg (bilo posle obustave hormonske terapije ili koristeći rekombinantni rhTSH) veći od 2mcg/l dovoljno senzitivna da bi se koristio u praćenju nisko rizičnih pacijenata i da bi rutinsku upotrebu scintigrafije celog tela učinio nepotrebnom.

Poseban problem predstavlja grupa pacijenata kod kojih je štitasta žlezda operisana zbog drugog oboljenja i učinjena unilateralna operacija, a definitivnim PH nalazom naknadno postavljena dijagnoza papilarnog karcinoma. Sumirajući preporuke Američkog i Evropskog Tiroidnog Udruženja, Mazzaferi zaključuje da za veoma nisko rizične pacijente sa unifokalnim PTC manjim od 1 cm, koji je slučajno uklonjen prilikom operacije benignog oboljenja štitaste žlezde, lobektomija bez terapije I131 može biti dovoljna ukoliko ne postoje proširenost izvan štitaste žlezde, metastaze, zračenje glave i vrata i pozitivna porodična anamneza. U prisustvu nekog od navedenih parametara neophodno je lečenje dopuniti totalnom ili skoro totalnom tiroidektomijom i ablacijom sa 30mCi I- 131.

Vorburger i saradnici čak zaključuju da totalna i skoro totalna tiroidektomija nemaju prednost u odnosu na parcijalnu. Multivarijantnom analizom za bolest specifičnog preživljavanja je zaključeno da su na preživljavanje imali uticaja starost pacijenta, histološki nalaz i postopeartivna terapija, a ne i opsežnost tirodne reskcije.

Nasuprot tome, Paccini i saradnici su u svojoj studiji nasli da je PTC učestalo bilateralan i da učestala bilateralnost nije u korelaciji sa prognostičkim kategorijama

nisko i visokorizičnih tumora i stoga smatraju da totalna tiroidektomija treba da sledi uvek kada je prethodno učinjena parcijalna operacija ako se potvrdi postojanje PTC.

Dodatni problem predstavlja razvoj nove maligne lezije. Incidenca zasebne maligne lezije u preostalom lobusu posle inicijalne tiroidne lobektomije je 31 do 77%. Kim i saradnici su analizirali učestalost maligniteta u kontralateralnom lobusu posle kompletne tiroidektomije kod pacijenata kod kojih je inicijalno urađena unilateralna operacija.

Mogućnost naknadnog nastanka tumora u kontralateralnom lobusu nije bila udružena sa godinama pacijenta, veličinom tumora, histološkim tipom, stepenom invazije, prisustvom metastaza u limfnim zlezdama i koegzistiranjem benignih nodusa, ali je bila značajno udružena sa multifokalnošću karcinoma u ipsilateralnom lobusu. Alzahrani i saradnici su dobili slične rezultate našavši da su multifokalnost tumora u inicijalnom hirurskom materijalu i signifikantan porast Tg prediktivni za njihovo prisustvo u rezidualnom tiroidnom tkivu.

Prikazana je pacijentkinja kod koje je u 36.godini slučajno otkiven papilarni mikrokarcinomom velicine 0,5cm, unifokalan. Dve godine posle učinjene lobektomije otkrivena je naknadna maligna lezija, karcinom oksifilnih celija, Hurthleov karcinom.

Navedeni slučaj je jedan od mogućih kliničkih tokova posle unilateralne operacije papilarnog karcinoma kod pacijentkinje koja po svim karakteristikama pripada nisko rizičnoj grupi pacijenata.

Literatura:

- Schumblenger MJ, Filetti S, Hay ID. Nontoxic goiter and thyroid neoplasia. In book: Williams textbook of endocrinology. X edition. Editors: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS. Saunders. Philadelphia, 2003; 457-490.
- Trbojevic B. Tiroidni nodusi i tumori. U knjizi: Tiroidna zleza. Patofiziološke osnove i klinički pristup. Urednik: Trbojevic B. Zavod za udzbenike i nastavna sredstva. Beograd, 1998; 377-462.
- Mazzaferri EL. What is optimal initial treatment of low-risk papillary thyroid cancer (and what is Controversial)?. Oncology (Willston Park), 2009; 23(7): 579-88.
- Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, Braverman LE, Pacini F, Wartofsky L, Haugen BR, Sherman SI, Cooper DS, Braunstein GD, Lee S, Davies TF, Arafah BM, Ladenson PW, Pinchera A. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Me-

tab, 2003; 88:1433-41.

Mazzaferri EL. Management of low risk differentiated thyroid cancer. *Endocr Pract*,2007;13 (5):498-512.

Vorburger SA, Ubersax L, Schmid SW, Balli M, Candinas D, Seiler CA. Long Term Follow Up After Complete Resection of Well-Differentiated Cancer Confined to the Thyroid Gland. *Ann Surg Oncol*, 2009 Aug 5 (Epub ahead of print).

Pacini F, Elisei R,Capezzone M, Miccoli P, Molinaro E, Basolo F, Agate L, Bottici V, Raffaelli M.& Pinchera A. Contralateral papillary thyroid cancer is frequent at completion thyroidectomy with no difference in low and high risk patients. *Thyroid*, 2001; 11: 877-881.

Kim ES, Kim TY, Koh JM, Kim YI, Hong SJ, Kim WB. & Shong YK Completion thyroidectomy in patients with thyroid cancer who initially underwent unilateral operationem. *Clinical endocrinology*, 2004; 61: 138-144.

Alzahrani AS, Mandil MA, Chaundhary MA, Ahmed M.& Mohammed GE. Frequency and predictive factors of malignancy in residual thyroid tissue and cervical lymph nodes after partial thyroidectomy for differentiated thyroid cancer. *Surgery*, 2002; 131: 443-449.