



**ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΑΘΗΝΩΝ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ
ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ**

**Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΗΣ ΘΥΡΕΟΕΙΔΕΚΤΟΜΗΣ ΣΕ
ΑΝΕΥΡΕΣΗ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ
ΗΜΙΘΥΡΕΟΕΙΔΕΚΤΟΜΗ**

**Διπλωματική Εργασία
του ειδικευόμενου γενικού χειρουργού Χρήστου Σ. Μούτσου
Αριθμός Μητρώου 20181094**

Επιβλέπων: Καθηγητής Κ. Γ. Τούτουζας

Λουτράκι, Ιούνιος 2021



Ὅμνυμι Ἀπόλλωνα ἰητρὸν, καὶ Ἀσκληπιὸν, καὶ Ὑγίαν, καὶ Πανάκειαν, καὶ θεοὺς πάντας τε καὶ πάσας, ἴστορας ποιούμενος, ἐπιτελέα ποιήσῃς κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμὴν ὄρκον τόνδε καὶ ζυγγραφὴν τήνδε.

Ἠγήσασθαι μὲν τὸν διδάξαντά με τὴν τέχνην ταύτην ἴσα γενέτησιν ἐμοῖσι, καὶ βίου κοινώσασθαι, καὶ χρεῶν χηρίζοντι μετάδοσιν ποιήσασθαι, καὶ γένος τὸ ἐξ ωυτέου ἀδελφοῖς ἴσον ἐπικρινέειν ἄρρεσι, καὶ διδάξῃς τὴν τέχνην ταύτην, ἣν χηρίζωσι μανθάνειν, ἄνευ μισθοῦ καὶ ζυγγραφῆς, παραγγελίης τε καὶ ἀκροήσιος καὶ τῆς λοιπῆς ἀπάσης μαθήσιος μετάδοσιν ποιήσασθαι υἱοῖσί τε ἐμοῖσι, καὶ τοῖσι τοῦ ἐμὲ διδάξαντος, καὶ μαθηταῖσι συγγεγραμμένοισί τε καὶ ὠρκισμένοις νόμῳ ἰητρικῷ, ἄλλῳ δὲ οὐδενί.

Διαιτήμασί τε χηρῖσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμὴν, ἐπὶ δηλήσει δὲ καὶ ἀδικίῃ εἴρξῃς.

Οὐ δώσω δὲ οὐδὲ φάρμακον οὐδενὶ αἰτηθεὶς θανάσιμον, οὐδὲ ὑψηγήσομαι ζυμβουλίην τοιήνδε. Ὅμοίως δὲ οὐδὲ γυναικὶ πεσσὸν φθόριον δώσω. Ἀγνώως δὲ καὶ ὀσίως διατηρήσω βίον τὸν ἐμὸν καὶ τέχνην τὴν ἐμὴν.

Οὐ τεμέω δὲ οὐδὲ μὴν λιθιῶντας, ἐκχωρήσω δὲ ἐργάτησιν ἀνδράσι πρήξιος τῆσδε.

Ἐς οἰκίας δὲ ὀκόσας ἂν ἐσίω, ἐσελεύσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων, ἐκτὸς ἐὼν πάσης ἀδικίης ἐκουσίης καὶ φθορίης, τῆς τε ἄλλης καὶ ἀφροδισίων ἔργων ἐπὶ τε γυναικείων σωμάτων καὶ ἀνδρῶν, ἐλευθέρων τε καὶ δούλων.

Ἄ δ' ἂν ἐν θεραπείῃ ἢ ἴδω, ἢ ἀκούσω, ἢ καὶ ἄνευ θεραπείης κατὰ βίον ἀνθρώπων, ἃ μὴ χηρὶ ποτε ἐκλαλέεσθαι ἔξω, σιγήσομαι, ἄρρητα ἠγεύμενος εἶναι τὰ τοιαῦτα.

Ὅρκον μὲν οὖν μοι τόνδε ἐπιτελέα ποιέοντι, καὶ μὴ ζυγγέοντι, εἴη ἐπαύρασθαι καὶ βίου καὶ τέχνης δοξαζομένῳ παρὰ πᾶσιν ἀνθρώποις ἐς τὸν αἰεὶ χρόνον. παραβαίνοντι δὲ καὶ ἐπιорκοῦντι, τάναντία τουτέων.

Θερμές ευχαριστίες με εκτίμηση, σεβασμό και αγάπη

Στον Καθηγητὴ Κωνσταντῖνο Τούτουζα, Γενικό Χειρουργό, Γ.Ν.Α. Ἰπποκράτειο

Στην Μαρία Βιδάλη, Διευθύντρια ΕΣΥ, Γενικό Χειρουργό, Γ.Ν.Ε. Θριάσιο

Στον Σπυρίδωνα Σμπαρούνη, Γενικό Χειρουργό

Σε όλους τους δασκάλους μου στην Ιατρική Σχολή Αθηνών, στο Γ.Ν.Α. Ἰπποκράτειο, στο Κ.Υ. Τήνου, στο Γ.Ν. Σύρου, στο Γ.Ν. Κορίνθου και στο Γ.Ν.Ε. Θριάσιο

Στην οικογένειά μου, ἐξ' αἵματος και μη

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αύξηση της επίπτωσης του καλώς διαφοροποιημένου θυρεοειδικού καρκίνου και ιδίως του θηλώδους καρκινώματος τις τελευταίες τρεις δεκαετίες, είτε αφορά σε αληθή επίπτωση είτε αφορά σε υπερδιάγνωση λόγω της εξέλιξης των απεικονιστικών μεθόδων, οδήγησε την ιατρική κοινότητα σε χαλάρωση των κριτηρίων όσον αφορά την θεραπευτική αντιμετώπισή του. Η ημιθυρεοειδεκτομή κερδίζει τα τελευταία χρόνια έδαφος στην αντιμετώπιση του καλώς διαφοροποιημένου καρκίνου και συστήνεται πλέον σε όγκους έως 4cm χωρίς εξωθυρεοειδική διήθηση ή λεμφαδενικές μεταστάσεις, εφόσον ο ασθενής δεν έχει ιστορικό έκθεσης σε ιονίζουσα ακτινοβολία στον τράχηλο ή οικογενειακό ιστορικό καρκίνου θυρεοειδούς. Επίσης, η ημιθυρεοειδεκτομή μπορεί να είναι διαγνωστική σε περιπτώσεις αδιευκρίνιστης παθολογίας στην FNA (AUS / FLUS ή FN / SFN). Το ποσοστό των ασθενών που χρήζουν συμπληρωματικής θυρεοειδεκτομής φαίνεται πως μειώνεται τα τελευταία έτη, εφόσον ακολουθούνται οι κατευθυντήριες οδηγίες, ωστόσο τουλάχιστον το 25% των ασθενών χρειάζονται επανεπέμβαση για την επίτευξη ριζικού ογκολογικού αποτελέσματος.

Στην παρούσα διπλωματική εργασία έγινε λεπτομερής ανασκόπηση της σύγχρονης βιβλιογραφίας όσον αφορά στα νεότερα δεδομένα του θυρεοειδικού καρκίνου και ιδίως του καλώς διαφοροποιημένου, στις ενδείξεις της ημιθυρεοειδεκτομής και στην τάση των χειρουργών ενδοκρινών αδένων να την επιλέγουν όταν και όπου χρειάζεται, καθώς και στο ρόλο της συμπληρωματικής θυρεοειδεκτομής, τις ενδείξεις και τις αντενδείξεις της, τα ποσοστά επιπλοκών και τον κατάλληλο χρόνο διενέργειάς της.

ABSTRACT

The increasing incidence of well-differentiated thyroid cancer and especially papillary carcinoma over the last three decades, whether due to a true incidence or overdiagnosis due to the development of imaging methods, has led the medical community to loose the treatment criteria. Hemithyroidectomy has gained ground in recent years in the treatment of well-differentiated cancer and is now recommended in tumors up to 4 cm without extrathyroid infiltration or lymph node metastases, as long as the patient has no history of exposure to ionizing radiation in the cervix or familial thyroid tissue. Also, hemithyroidectomy can be diagnostic in cases of undetermined pathology in the FNA (AUS / FLUS or FN / SFN). The proportion of patients who need completion thyroidectomy seems to be declining in recent years, as long as the guidelines are followed, however at least 25% of patients need reoperation to achieve a radical oncological result.

In the present dissertation, a detailed review of the current literature has been made regarding the latest data on thyroid cancer, especially the well-differentiated, the indications for hemithyroidectomy and the tendency of endocrine surgeons to select it when and where necessary, as well as the role of completion thyroidectomy , its indications and contraindications, complication rates and the appropriate time to perform it.

ΕΙΚΟΝΕΣ ΚΑΙ ΠΙΝΑΚΕΣ

Εικόνα 1 – Ανατομία του πρόσθιου τραχηλικού διαμερίσματος

Εικόνα 2 – Εξέλιξη στην διάγνωση νέων περιπτώσεων καρκίνου θυρεοειδούς την περίοδο 1975 – 2018, σύμφωνα με τα στοιχεία του SEER Explorer του National Cancer Institute

Εικόνα 3 – Κύριοι υπότυποι του θυρεοειδικού καρκίνου και οι πιο συχνές γενετικές μεταλλάξεις που εμπλέκονται στον καθένα

Εικόνα 4 – Υπερηχογραφικά ευρήματα με υποψία κακοήθειας

Εικόνα 5 – Το σύστημα ταξινόμησης Bethesda

Εικόνα 6 – Ελάχιστα επεμβατική χειρουργική θυρεοειδούς αδένα. Διαθέσιμες προσπελάσεις

Εικόνα 7 – Ανατομικά διαμερίσματα του τραχήλου

Εικόνα 8 – AJCC TNM, AJCC Cancer Staging Manual, 8th edition

Εικόνα 9 – Prognostic Stage Group, AJCC Cancer Staging Manual, 8th edition

Εικόνα 10 – Ρίσκο υποτροπής

Εικόνα 11 – Forest plot of studies comparing TT with LT for RFS in patients with PTC. (A) including all group of patients; (B) in patients with tumors ≤ 1.0 cm; (C) in patients with tumors > 1 cm; (D) after exclusion of contralateral lobe recurrence

Εικόνα 12 – Features leading to recommendation for completion thyroidectomy

Εικόνα 13 – Factors favouring completion thyroidectomy by tumour size

Εικόνα 14 – Kaplan-Meier estimates of recurrence-free survival (RFS) by multifocality

Εικόνα 15 – Recurrence in the CLN-positive and CLN-negative groups

Εικόνα 16 – Kaplan–Meier curve for disease-free survival ($p = 0.065$)

Πίνακας 1 – Παθολογοανατομική ταξινόμηση καρκίνου θυρεοειδούς, σύμφωνα με το The MD Anderson Surgical Oncology Handbook

Πίνακας 2 – Οι πιο γνωστές γενετικές μεταλλάξεις που ανευρίσκονται σε μη οικογενή καρκίνο θυρεοειδούς

Πίνακας 3 – Επιπλοκές κάθε τύπου επέμβασης. TL – Λοβεκτομή, TT – Ολική Θυρεοειδεκτομή, CT – Συμπληρωματική Θυρεοειδεκτομή

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

| | |
|---|----|
| • ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ | 3 |
| • ΠΕΡΙΛΗΨΗ | 4 |
| • ABSTRACT | 5 |
| • ΕΙΚΟΝΕΣ ΚΑΙ ΠΙΝΑΚΕΣ | 6 |
| • ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ | 8 |
| • ΕΙΣΑΓΩΓΗ | 9 |
| ○ ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ | |
| ○ Ο ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ ΑΔΕΝΑ ΣΗΜΕΡΑ | 10 |
| • ΑΝΑΤΟΜΙΑ – ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ | 12 |
| • ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ ΑΔΕΝΑ | 14 |
| ○ ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ | 15 |
| ○ ΚΑΛΩΣ ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΜΕΝΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ | 16 |
| ○ ΑΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΤΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ | 18 |
| ○ ΛΕΜΦΩΜΑ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ ΑΔΕΝΑ | 19 |
| ○ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ | 20 |
| ○ ΜΟΡΙΑΚΗ ΓΕΝΕΤΙΚΗ | 22 |
| ○ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ | 24 |
| ○ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ | 31 |
| ○ ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ | 39 |
| ○ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ | 41 |
| • ΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΤΕΧΝΙΚΗ | 43 |
| • ΟΛΙΚΗ ΘΥΡΕΟΕΙΔΕΚΤΟΜΗ vs ΗΜΙΘΥΡΕΟΕΙΔΕΚΤΟΜΗ | 46 |
| • ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΘΥΡΕΟΕΙΔΕΚΤΟΜΗ | 51 |
| • ΕΠΙΛΟΓΟΣ | 62 |
| • ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ | 64 |

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Από τα χρόνια της αρχαιότητας, σε αρχαία Ελλάδα και Κίνα, ήταν γνωστή η ύπαρξη ενός αδένου, στην ανατομική θέση του τραχήλου. Μάλιστα, περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Έλληνα ιατρό Γαληνό, ίσως τον σπουδαιότερο μετά τον Ιπποκράτη, τον 1^ο αιώνα μ.Χ., θεωρώντας πως η λειτουργία του ήταν να λιπαίνει τον λάρυγγα και να διευκολύνει την ομιλία. Ωστόσο, χρειάστηκαν περίπου 15 αιώνες, έως ότου ο Leonardo Da Vinci να αποτυπώσει το πρώτο λεπτομέρες σχέδιο του θυρεοειδούς αδένου σε ανατομικό άτλαντα της εποχής, ο οποίος πραγματοποίησε ανατομές σε περισσότερα από 30 πτωματικά παρασκευάσματα, μέχρι να αναγκαστεί να σταματήσει από την απαγόρευση που του επέβαλε ο πάπας Leo ο 10^{ος}.¹ Ο όρος θυρεοειδής αδένου, αποδόθηκε για πρώτη φορά το 1656, από τον Άγγλο παθολογοανατόμο Thomas Wharton (1614 – 1673), ο οποίος τον αναγνώρισε και τον ονόμασε έτσι καθώς έμοιαζε με θυρεό (μεγάλη ασπίδα στο σχήμα πόρτας που χρησιμοποιούταν στην Αρχαία Ελλάδα) και η ονομασία αυτή επικράτησε σε όλες τις γλώσσες.

Η βρογχοκήλη με την έννοια που την γνωρίζουμε σήμερα, είναι γνωστή από το 2700 π.Χ., στην αρχαία Κίνα, όπου από το 1600 π.Χ. χρησιμοποιούσαν ψημένα σφουγγάρια και φύκια για τη θεραπεία της. Το 1811, ανακαλύφθηκε στο Παρίσι από τον Bernard Courtois (1771 – 1838), το ιώδιο στην τέφρα καμένων φυκιών και το 1838 ο William Prout, ο Lugol και άλλοι ιατροί της εποχής πρότειναν το ιώδιο για τη θεραπεία της βρογχοκήλης. Η παρουσία εξόφθαλμου σε συνδυασμό με διόγκωση του θυρεοειδούς αναγνωρίστηκε αρχικά από τον Πέρση ιατρό Jurzani το 1110. Χρειάστηκαν όμως αρκετά χρόνια, μέχρι το 1835, για να αναγνωριστεί από τον Ιρλανδό χειρουργό Robert James Graves (1796 – 1853) ο κλασικός υπερθυρεοειδισμός σε ασθενείς που παρουσίαζαν ταχυκαρδία, εξόφθαλμο και διόγκωση του θυρεοειδούς αδένου.

Χειρουργικές επεμβάσεις στο θυρεοειδή αδένου αναφέρονται από την εποχή του Γαληνού με συνήθως τραγικά αποτελέσματα. Οι πρώτες πραγματικές χειρουργικές επεμβάσεις στον αδένου περιγράφονται από τον Wilhelm Fabricius το 1646 στη Γενεύη και τον Albucais στην Ισπανία για αντιμετώπιση πολύ μεγάλης βρογχοκήλης

με χιαστί τομή. Πατέρας της χειρουργικής του θυρεοειδούς θεωρείται ο Γάλλος Desault, ο οποίος το 1789 πραγματοποίησε την πρώτη μερική θυρεοειδεκτομή με απολίνωση των αγγείων, πριν την αφαίρεση του οργάνου. Το κατόρθωμά του για εκείνη την εποχή ήταν απίστευτο για τον ιατρικό κόσμο. Παρ' όλα αυτά, η θνησιμότητα στα μέσα του 19^{ου} αιώνα ήταν περίπου 40%, λόγω αιμορραγίας και μολύνσεων. Με την ανακάλυψη της αντισηψίας και της αναισθησίας, οι πρώτοι χειρουργοί που ασχολήθηκαν επιτυχώς με τον θυρεοειδή ήταν ο Theodor Billroth και ο Ελβετός Emil Theodor Kocher. Μάλιστα ο Kocher δημοσίευσε τις πρώτες εκτεταμένες μελέτες της χειρουργικής του θυρεοειδούς αδένα σε πάνω από 2000 επιτυχημένες θυρεοειδεκτομές. Για το κατόρθωμά αυτό του απονεμήθηκε το 1909 το βραβείο Nobel, το πρώτο που δόθηκε σε χειρουργό.²

Ο ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ ΑΔΕΝΑ ΣΗΜΕΡΑ

Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 3 δεκαετιών και ειδικά τα περασμένα 15 χρόνια, υπήρξε καταγίδα εξελίξεων όσον αφορά στην κατανόηση της παθολογίας και των εμπλεκόμενων μοριακών μονοπατιών στην ανάπτυξη της θυρεοειδικής κακοήθειας, στη διάγνωσή της και στην θεραπευτική αντιμετώπιση. Κάτι ανάλογο συνέβη για όλες τις κακοήθειες, μιας και τα μέσα που έχει ο ιατρικός κόσμος στη διάθεσή του είναι πολύ περισσότερα, λόγω και της αλματώδους ανάπτυξης της τεχνολογίας.

Η ταχεία αύξηση των διαγνώσεων καρκίνου θυρεοειδούς τα τελευταία 30 έτη, οδήγησε την ιατρική κοινότητα σε βελτιώσεις όσον αφορά στην ταξινόμηση των κακοηθειών αυτών, στην διάγνωση ή και στην «υπερδιάγνωσή» τους και σε πολλές και νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις. Σε αυτό συντελεί κυρίως η κατακόρυφη αύξηση διαγνώσεων θηλώδους καρκινώματος. Είναι γεγονός, ωστόσο, πως έχει προκληθεί και μεγάλο debate μεταξύ των ιατρικών ειδικοτήτων και ειδικότερα μεταξύ των εξειδικευμένων χειρουργών θυρεοειδούς αδένα ανά τον πλανήτη για ποικίλους προβληματισμούς όπως: Πρέπει να χειρουργηθεί ο ασθενής ή να τεθεί σε στενή παρακολούθηση; Ποια είναι η κατάλληλη χειρουργική επέμβαση για τον ασθενή; Ποιος ο ρόλος και το εύρος του λεμφαδενικού καθαρισμού; Σε ποιους ασθενείς έχουν θέσει οι νέες στοχευμένες θεραπείες; Ποιος ο ρόλος του μοριακού screening στην διάγνωση και την θεραπευτική επιλογή;

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας, στα πλαίσια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Χειρουργική Ογκολογία» της Ιατρικής Σχολής του Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών είναι να γίνει λεπτομερής ανασκόπηση της τρέχουσας βιβλιογραφίας όσον αφορά στον καρκίνο του θυρεοειδούς αδένα, όσον αφορά στο ερώτημα και την διχογνωμία «Ολική Θυρεοειδεκτομή ή Λοβεκτομή» κυρίως για τον καλώς διαφοροποιημένο θυρεοειδικό καρκίνο, εφόσον πληρούνται συγκεκριμένες προϋποθέσεις, καθώς και όσον αφορά στον ρόλο της συμπληρωματικής θυρεοειδεκτομής μετά από ανεύρεση καρκινώματος, στις περιπτώσεις που έχει επιλεγεί η επέμβαση της ημιθυρεοειδεκτομής.

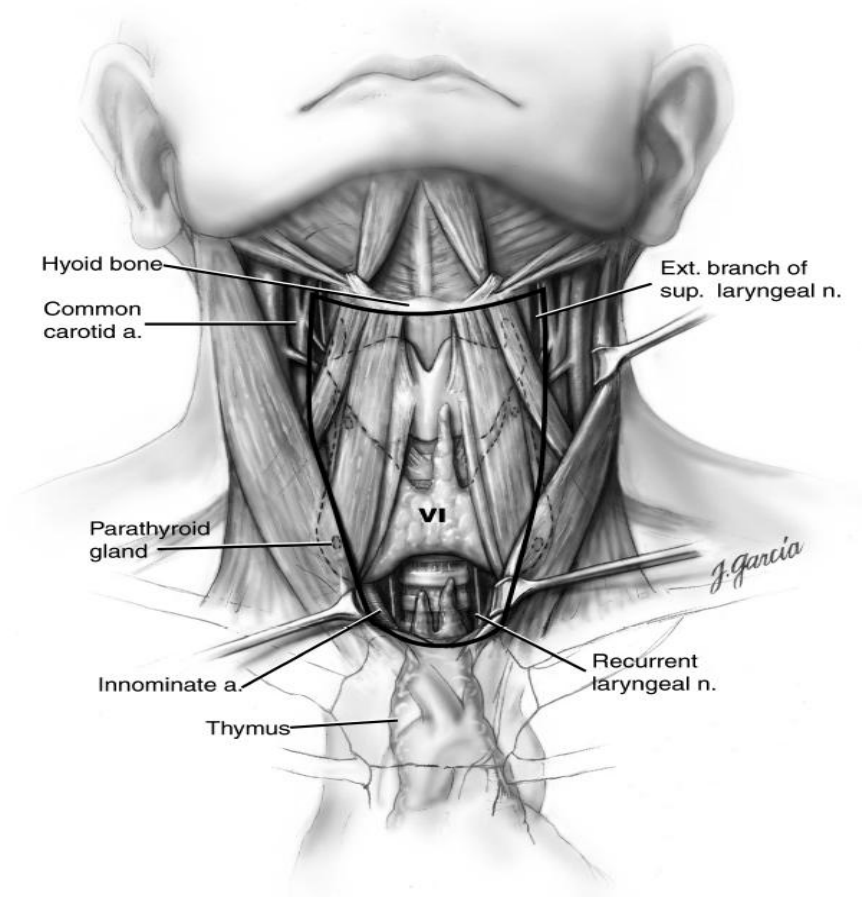
ΑΝΑΤΟΜΙΑ – ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Ο θυρεοειδής αδένας βρίσκεται στην πρόσθια επιφάνεια του τραχήλου, μπροστά από την τραχεία. Στους ενήλικες ο φυσιολογικός θυρεοειδής αδένας ζυγίζει 10 – 20 γραμμάρια. Αποτελείται από τον δεξιό και αριστερό λοβό και από το ενδιάμεσο συνδετικό τμήμα, το οποίο ονομάζεται ισθμός, του οποίου το ανώτερο όριο ανευρίσκεται στο επίπεδο του κρικοειδούς χόνδρου. Πυραμοειδής λοβός ανευρίσκεται σε περίπου 30% των ασθενών και αποτελεί το άπω άκρο του θυρεογλωσσικού πόρου. Αιματώνεται από τις άνω και κάτω θυρεοειδικές αρτηρίες, οι οποίες είναι κλάδοι της έξω καρωτίδας και του θυρεοαυχενικού στελέχους, το οποίο εκφύεται από την υποκλείδιο αρτηρία, αντίστοιχα. Όπισθεν των δύο λοβών του θυρεοειδούς, ανευρίσκονται 4 (στο πλείστον των περιπτώσεων) παραθυρεοειδείς αδένες. Ο θυρεοειδής αδένας βρίσκεται σε συνάφεια με το παλίνδρομο λαρυγγικό νεύρο, κλάδο του πνευμονογαστρικού νεύρου, το οποίο διέρχεται την τραχειοοισοφαγική αύλακα και με το άνω λαρυγγικό νεύρο. Τα ανωτέρω έχουν σημασία κατά την χειρουργική αφαίρεσή του, καθώς ο υποπαραθυρεοειδισμός και ο τραυματισμός του νεύρου, αποτελούν 2 από τις πιο συχνές επιπλοκές της επέμβασης.

Σε βιοχημικό επίπεδο, οι θυρεοειδικές ορμόνες απαιτούν την παρουσία ενός μόνο ιχνοστοιχείου, του ιωδίου, για την παραγωγή ενεργού ορμόνης, οι οποίες μετά την παραγωγή τους αποθηκεύονται στο κολλοειδές του θυρεοειδούς, υλικό πλούσιο σε πρωτεΐνες. Η κύρια πρωτεΐνη του είναι η θυρεοσφαιρίνη, η οποία περιέχει, ως μέρος της πρωτοταγούς δομής της, τις θυρεοειδικές ορμόνες θυροξίνη (T4) και τριϊωδοθυρονίνη (T3). Το κολλοειδές περικλείεται εξολοκλήρου από τα θυλακοειδή κύτταρα, τα οποία είναι υπεύθυνα για την σύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών, κατόπιν της αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης από τον άξονα υποθαλάμου (TRH) – υπόφυσης (TSH) – θυρεοειδούς αδένου (T3 – T4). Οι θυρεοειδικές ορμόνες δρουν σε πολλούς ιστούς – στόχους, μέσω σύνδεσής τους με πυρηνικούς υποδοχείς και ρύθμισης της μεταγραφής κυτταρικών πρωτεϊνών. Οι βασικότερες φυσιολογικές τους δράσεις αφορούν στο βασικό μεταβολικό ρυθμό, στον μεταβολισμό των υδατανθράκων, των πρωτεϊνών και των λιπιδίων, στη θερμογένεση και στο αυτόνομο νευρικό σύστημα. Στον θυρεοειδή αδένου παράγεται επίσης άλλη μία ορμόνη, η καλσιτονίνη, η οποία συντίθεται από τα παραθυλακιακά κύτταρα ή κύτταρα C. Τα

κύτταρα C δεν αποτελούν τμήμα της θυλακιάδους μονάδας. Η καλσιτονίνη παίζει ρόλο στην ομοιόσταση του ασβεστίου και του φωσφόρου.

ΕΙΚΟΝΑ 1



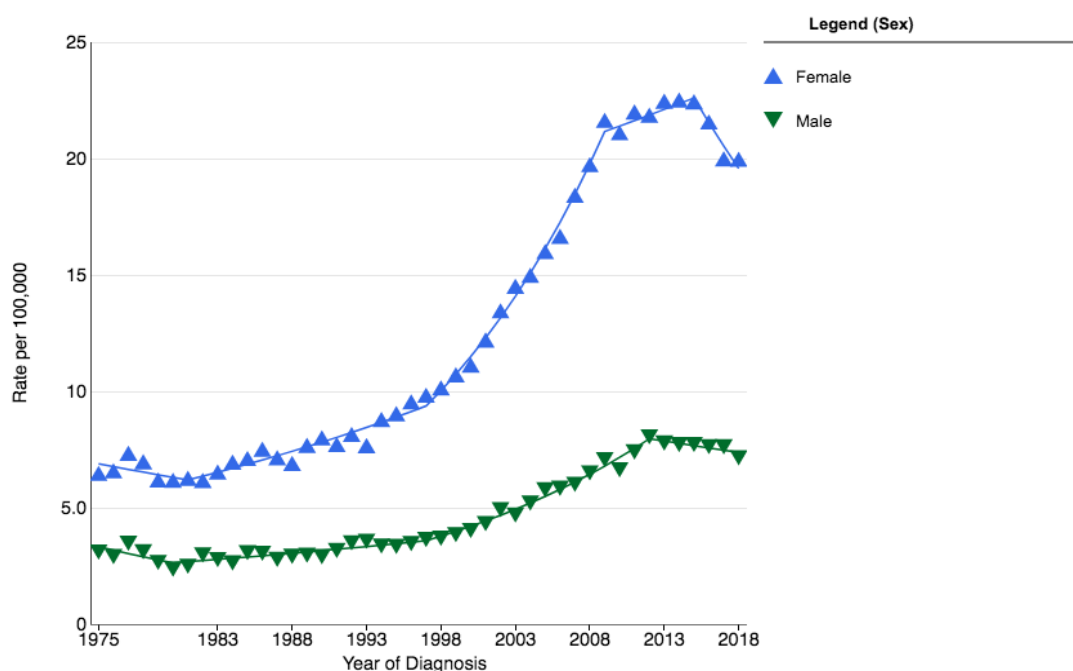
Ανατομία του πρόσθιου τραχηλικού διαμερίσματος

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ ΑΔΕΝΑ

Ο καρκίνος του θυρεοειδούς αδένα αποτελεί την πιο συχνή κακοήθεια των ενδοκρινών αδένων και είναι η 5^η πιο συχνή κακοήθεια των γυναικών. Το 2015 περιγράφηκαν στις Η.Π.Α. περισσότερες από 62000 νέες περιπτώσεις σε άνδρες και γυναίκες. Είναι συχνότερος στις γυναίκες με αναλογία εμφάνισης 3 : 1 ανάμεσα στις γυναίκες και τους άνδρες στις περισσότερες γεωγραφικές περιοχές και τους δημογραφικούς πληθυσμούς.³⁻⁴ Η συγκεκριμένη κακοήθεια επηρεάζει νεότερο πληθυσμό σε σχέση με τους περισσότερους καρκίνους με την μέση ηλικία διάγνωσης να είναι τα 51 έτη, ενώ το 43% των διαγνώσεων γίνονται σε ασθενείς ηλικίας 45 – 64 ετών.⁵ Η συχνότητα εμφάνισης έχει αυξηθεί τις 3 τελευταίες δεκαετίες κατά 300%, κύριως λόγω της αύξησης εμφάνισης του θηλώδους καρκινώματος (PTC).⁴ Το συγκεκριμένο γεγονός έχει επιφέρει διαμάχη στον ιατρικό κόσμο για το αν αυτή η αύξηση στην επίπτωση, ιδίως του θηλώδους καρκινώματος, είναι πραγματική ή αν οφείλεται στην ανίχνευση και υπερδιάγνωση μικρών και «νωχελικών» PTCs, τα οποία δεν θα προκαλούσαν συμπτώματα ή δεν θα χρειαζόνταν θεραπεία.⁶⁻⁷ Η πρόκληση για τους ιατρούς που ασχολούνται με τον καρκίνο του θυρεοειδούς έγκειται στο να ισοζυγιστεί η θεραπευτική προσέγγιση στον ασθενή χαμηλού κινδύνου, έτσι ώστε να μην υπάρχει υπερθεραπεία. Επίσης, χρειάζεται να αναγνωριστεί ποιοι ασθενείς έχουν μεγαλύτερο ρίσκο και ανάγκη επιθετικότερης θεραπευτικής προσέγγισης. Ο θυρεοειδικός καρκίνος εμφανίζεται με ένα ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων – ως ασυμπτωματικός όζος με πολύ μικρή θνησιμότητα στις περισσότερες περιπτώσεις, μέχρι και πολύ επιθετικές κακοήθειες, όπως ο αναπλαστικός καρκίνος. Είναι, οπότε, καίριας σημασίας να πραγματοποιηθεί ένας ολοκληρωμένος διαγνωστικός έλεγχος πριν την εφαρμογή οποιασδήποτε θεραπευτικής προσέγγισης.⁸ Πρόσφατα έχουν εκδοθεί νέες κατευθυντήριες οδηγίες, όσον αφορά στον διαγνωστικό έλεγχο του θυρεοειδικού καρκίνου, όπως επίσης και στην χειρουργική αντιμετώπιση, στο ρόλο του λεμφαδενικού καθαρισμού και στη συμπληρωματική θεραπεία.

EIKONA 2

Thyroid Long-Term Trends in SEER Age-Adjusted Incidence Rates, 1975-2018 By Sex, Delay-adjusted SEER Incidence Rate, All Races (includes Hispanic), All Ages



Created by <https://seer.cancer.gov/explorer> on Sat May 15 2021.
SEER 9 areas (<http://seer.cancer.gov/registries/terms.html>) (San Francisco, Connecticut, Detroit, Hawaii, Iowa, New Mexico, Seattle, Utah, and Atlanta).
Rates are per 100,000 and are age-adjusted to the 2000 US Std Population (19 age groups - Census P25-1130).
The Annual Percent Change (APC) and Average Annual Percent Change (AAPC) estimates were calculated from the underlying rates using the Joinpoint
Trend Analysis Software (<http://surveillance.cancer.gov/joinpoint>), Version 4.9, March 2021, National Cancer Institute.
The APC's/AAPC's direction is "rising" when the entire 95% confidence interval (C.I.) is above 0, "falling" when the entire 95% C.I. is lower than 0,
otherwise, the trend is considered stable.
For years prior to 1990, the Census Bureau has only provided county-level population estimates for White, Black, and Other races.
See SEER*Explorer Cancer Site Definitions (<https://seer.cancer.gov/explorer/cancer-sites.html>) for details about the coding used for SEER Incidence data.

Εξέλιξη στην διάγνωση νέων περιπτώσεων καρκίνου θυρεοειδούς την περίοδο 1975 – 2018, σύμφωνα με τα στοιχεία του SEER Explorer του National Cancer Institute.

ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Τα θυρεοειδικά καρκινώματα μπορούν να ταξινομηθούν σε 2 μεγάλες κατηγορίες. Η πρώτη κατηγορία αφορά στο θηλώδες (PTC) και στο θυλακιώδες (FTC) καρκίνωμα, όπως επίσης και στο Hurthle cell carcinoma, τα οποία αναφέρονται ως καλώς διαφοροποιημένος καρκίνος θυρεοειδούς (WDTC) και αφορούν την πλειοψηφία των περιπτώσεων σε ποσοστό περίπου 95%. Η δεύτερη κατηγορία αφορά στο μυελοειδές καρκίνωμα (MTC) και στο αναπλαστικό (ATC), τα οποία έχουν πολύ επιθετική βιολογική συμπεριφορά (ιδίως το ATC) και αναφέρονται ως αδιαφοροποίητος καρκίνος θυρεοειδούς (PDTC). Άλλοι σπάνιοι όγκοι του θυρεοειδούς αδένου περιλαμβάνουν το λέμφωμα, τον καρκίνο εκ πλακωδών κυττάρων και το σάρκωμα.

Σε σπάνιες περιπτώσεις, ο αδένας μπορεί να αποτελέσει εστία δευτεροπαθούς εντόπισης από άλλες κακοήθειες (συχνότερα νεφρός, πνεύμονας, μαστός).⁹

ΠΙΝΑΚΑΣ 1

| SUBTYPE | VARIANTS |
|---|--|
| Well Differentiated Thyroid Cancer | |
| Papillary (80%) | Conventional Follicular Tall cell Solid |
| Follicular (10%) | Diffuse sclerosing Columnar |
| Hurthle cell (5%) | Hurthle cell variant |
| Poorly Differentiated Thyroid Cancer | |
| Medullary (5%) | |
| Anaplastic (1 – 5%) | |
| Other | Lymphoma Metastatic |

Παθολογοανατομική ταξινόμηση καρκίνου θυρεοειδούς, σύμφωνα με το The MD Anderson Surgical Oncology Handbook.

ΚΑΛΩΣ ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΜΕΝΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ ΑΔΕΝΑ

Το PTC και το FTC κατηγοριοποιούνται ως καλώς διαφοροποιημένος καρκίνος θυρεοειδούς, αλλά μπορούν να υποκατηγοριοποιηθούν περαιτέρω βάσει της ιστολογικής τους μορφολογίας ή της βιολογικής τους συμπεριφοράς. Το PTC αφορά παραπάνω από 80% όλων των θυρεοειδικών κακοηθειών και είναι η κυρίαρχη ιστολογική μορφή που αφορά σε ασθενείς με έκθεση σε ιονίζουσα ακτινοβολία. Η μέση ηλικία κατά τη διάγνωση είναι τα 30 με 40 έτη και οι γυναίκες επηρεάζονται παραπάνω από τους άνδρες σε αναλογία 2:1. Μακροσκοπικά, οι συγκεκριμένοι όγκοι είναι συνήθως καλά περιγεγραμμένοι και λευκωπής χροιάς. Η διάγνωση τίθεται μικροσκοπικά και μπορεί να γίνει και προεγχειρητικά κατά την βιοψία δια λεπτής βελόνης (FNA). Οι βλάβες έχουν συνήθως θηλώδη προβολή, παρόλο που μπορεί να υπάρξει και μεικτός θηλώδης / θυλακιώδης ή μόνο θυλακιώδης τύπος. Η οριστική διάγνωση τίθεται βάσει των κυτταρικών και πυρηνικών χαρακτηριστικών με τα κύτταρα να υιοθετούν κυβοειδή μορφή κατά τη μικροσκοπική εξέταση.

Χαρακτηριστικό παθολογοανατομικό σημείο είναι ο πυρήνας “Orphan Annie”. Το PTC χαρακτηρίζεται από πολυεστιακότητα σε ποσοστό μέχρι και 80% των ασθενών, γεγονός που σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα μεταστάσεων στους περιοχικούς λεμφαδένες. Οι μεταστάσεις στους τραχηλικούς λεμφαδένες είναι συχνές στην συγκεκριμένη κατηγορία ασθενών με περιγραφόμενη συχνότητα στην βιβλιογραφία από 30% έως και 80% και συχνά είναι μικροσκοπικές. Παρά την αυξημένη επίπτωση, η 10ετής επιβίωση παραμένει 95%.

Ο δεύτερος πιο συχνός τύπος θυρεοειδικής κακοήθειας είναι το FTC το οποίο αντιπροσωπεύει το 6% με 10% περίπου όλων των καρκίνων. Οι συγκεκριμένοι όγκοι ανευρίσκονται συνήθως σε περιοχές με έλλειψη ιωδίου και, όπως και στο PTC, είναι πιο συχνόι στις γυναίκες σε αναλογία 3:1. Το FTC ανευρίσκεται συχνά σε συνάρτηση με καλοήγη θυρεοειδική παθολογία, όπως η ενδημική βρογχοκήλη. Για αυτό το λόγο προτείνεται η σχέση του με τη διέγερση της TSH, λόγω της υψηλής επίπτωσής του σε περιοχές με έλλειψη ιωδίου. Η μέση ηλικία διάγνωσης είναι στην πέμπτη με έκτη δεκαετία. Οι ασθενείς συνήθως εμφανίζονται με ιστορικό μονήρους όζου, ο οποίος παρουσιάζει ταχεία αύξηση στο μέγεθος. Τα FTCs συνήθως είναι μονοεστιακές, ενθυλακωμένες βλάβες με πολλά θυλακιώδη κύτταρα. Κατά την FNA υπάρχει μεγάλη πιθανότητα να θεωρηθούν λανθασμένα ως καλοήγη θυλακιώδη αδενώματα. Η παθολογοανατομική διάγνωση τίθεται με βεβαιότητα μόνο μετεγχειρητικά, με την παρουσία διήθησης της κάψας και των αγγείων. Με βάση τα κριτήρια του WHO – World Health Organization, τα οποία ανακοινώθηκαν το 2017, χωρίζεται σε ελάχιστα διηθητικό καρκίνωμα με διήθηση της κάψας μόνο (miFTC), σε ενθυλακωμένο καρκίνωμα με διήθηση των αγγείων (eaFTC) με περαιτέρω διαχωρισμό αναλόγως την έκταση της αγγειακής διήθησης (<4 ή >4 αγγεία) και σε ευρέως διηθητικό θυλακιώδες καρκίνωμα (wiFTC). Οι μεταστάσεις στους τραχηλικούς λεμφαδένες δεν είναι συχνές, όντας παρούσες σε ποσοστό μόνο 5% με 10% κατά τη στιγμή της διάγνωσης. Η απομακρυσμένη νόσος είναι πιο συχνή κατά τη διάγνωση και παρατηρείται σε ποσοστό 10% με 33% των ασθενών. Συνήθως η διασπορά γίνεται αιματογενώς με κυριότερα όργανα – στόχους τους πνεύμονες και τα οστά. Η 10ετής επιβίωση είναι λίγο χειρότερη σε σχέση με το PTC, όπου φτάνει το 70% με 95%. Θεωρείται πως ο λόγος για αυτό το γεγονός είναι η καθυστερημένη εμφάνιση του ασθενούς και η υπάρξη απομακρυσμένων μεταστάσεων κατά την αρχική διάγνωση. Το Hurthle cell καρκίνωμα, με τα χαρακτηριστικά πλούσια σε μιτοχόνδρια

θυλακιώδη κύτταρα, θεωρείται πολλές φορές υπότυπος του FTC, παρότι έχει δική του, ξεκάθαρη μοριακή υπογραφή.

ΑΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΤΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ ΑΔΕΝΑ

Το ΜΤC αντιστοιχεί σε 4% - 5% όλων των περιπτώσεων θυρεοειδικού καρκίνου και συχνά ανευρίσκεται σε ασθενείς με κληρονομικά σύνδρομα, όπως το σύνδρομο πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας 2 (ΜΕΝ2). Ωστόσο, το 75% των περιπτώσεων ανήκουν στην κατηγορία του σποραδικού καρκίνου. Όταν εμφανίζεται στα πλαίσια γενετικού συνδρόμου, η μέση ηλικία διάγνωσης είναι τα 30 με 40 έτη και είναι συχνά πολυεστιακό. Το σποραδικό ΜΤC συνήθως εμφανίζεται αργότερα ηλικιακά και είναι μονοεστιακό. Οι συγκεκριμένοι όγκοι ανευρίσκονται στους άνω λοβούς του θυρεοειδούς αδένα, καθώς προέρχονται από τα C κύτταρα. Η παρουσία υπερπλάσιας των C – κυττάρων θεωρείται προάγγελος για την ανάπτυξη του ΜΤC, όταν συνδυάζεται με κληρονομικά γενετικά σύνδρομα. Οι συγκεκριμένες βλάβες δεν είναι ενθυλακωμένες και παρουσιάζουν ένα συνδυασμό ατρακτοειδών και στρογγυλών κυττάρων, κατά τη μικροσκοπική εξέταση. Η παθολογοανατομική διάγνωση τίθεται με τη βοήθεια της ανοσοϊστοχημείας και την ανεύρεση καλσιτονίνης και καρκινοεμβρυϊκού αντιγόνου (CEA). Παρόλο που οι συγκεκριμένοι όγκοι μεγαλώνουν σχετικά αργά σε μέγεθος, έχουν την τάση να μεθίστανται νωρίς, συνήθως πριν ο πρωτοπαθής όγκος φτάσει τα 2 εκατοστά σε διάμετρο. Οι τραχηλικοί λεμφαδένες και οι λεμφαδένες του άνω μεσοθωρακίου είναι συνήθως οι πρώτοι που εμπλέκονται στη μεταστατική δραστηριότητα. Το 50% των ασθενών παρουσιάζεται με περιοχική μετάσταση κατά την ώρα της αρχικής διάγνωσης. Όταν η νόσος περιορίζεται στο θυρεοειδή αδένα η 10ετής επιβίωση αγγίζει το 90%. Αντίθετα, οι ασθενείς που παρουσιάζονται με μεταστάσεις έχουν ποσοστό 10ετούς επιβίωσης της τάξης του 20%.

Το ΑΤC χαρακτηρίζεται ως κακώς διαφοροποιημένος καρκίνος, αλλά από πολλούς συγγραφείς του δίδεται ο όρος του αδιαφοροποίητου. Είναι ο πιο επιθετικός και θανατηφόρος υπότυπος των θυρεοειδικών καρκίνων. Θεωρείται πως προέρχεται από καλώς διαφοροποιημένο καρκίνο, ο οποίος με την πάροδο του χρόνου διαφοροποιείται και γίνεται ανησυχητικά επιθετικός. Ευτυχώς είναι σπάνιος και αφορά μόνο το 1% - 2%, από όλους τους καρκίνους. Ο χρόνος εμφάνισης είναι η 7^η

δεκαετία της ζωής. Η επιβίωση είναι πολύ φτωχή με ποσοστό 25% μονοετούς επιβίωσης και 5% πενταετούς επιβίωσης αντίστοιχα. Οι ασθενείς συχνά παρουσιάζονται με μία ταχέως αυξανόμενη σε μέγεθος τραχηλική μάζα και συμπτωματολογία όπως δυσφαγία, δυσφωνία ή δύσπνοια λόγω πνευματικών φαινομένων. Η μάζα είναι συχνά ανεγχείρητη κατά την αρχική εκτίμηση λόγω στέρεας προσκόλλησης σε γειτονικές δομές. Συχνά ο όγκος παρουσιάζει περιοχές νέκρωσης στο εσωτερικό του και η FNA δεν είναι διαγνωστική. Συνεπώς, πολλές φορές χρειάζεται είτε core biopsy είτε χειρουργική βιοψία για να τεθεί αφενός η διάγνωση και να αποκλειστεί αφετέρου το λέμφωμα. Τα κύτταρα είναι χαρακτηριστικά μεγάλα και πολυπυρηνικά με πυρηνικό πολυμορφισμό και υψηλή μιτωτική δραστηριότητα. Κατά την πρώτη εκτίμηση, το 25% των ασθενών παρουσιάζεται με διήθηση της τραχείας, το 90% με περιοχικές μεταστάσεις και το 50% με απομακρυσμένες μεταστάσεις, συνήθεστερα στους πνεύμονες. Ιστορικά, η χειρουργική σπάνια έπαιζε ρόλο σε αυτούς τους όγκους, αλλά καθώς νέες στοχευμένες θεραπείες έχουν εμφανιστεί στις οποίες ανταποκρίνονται οι συγκεκριμένοι όγκοι, η συζήτηση για χειρουργική αντιμετώπιση (είτε θεραπευτική είτε παρηγορητική) έχει αρχίσει να επανέρχεται.

ΛΕΜΦΩΜΑ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ ΑΔΕΝΑ

Το πρωτοπαθές θυρεοειδικό λέμφωμα παρουσιάζεται συχνότερα στις γυναίκες με αναλογία γυναίκες : άνδρες – 8 : 1. Συνυπάρχει συνήθως ιστορικό θυρεοειδίτιδας Hashimoto. Αντιπροσωπεύει πολύ χαμηλό ποσοστό των θυρεοειδικών κακοηθειών και <2% των εξωλεμφαδενικών λεμφωμάτων. Παρουσιάζεται συνήθως με μία ταχέως αυξανόμενη τραχηλική μάζα σε μέγεθος, δυσφαγία ή δυσφωνία και πολλές φορές μπορεί να δώσει την εντύπωση του ATC. Η διάγνωση βασίζεται σε μορφολογικά χαρακτηριστικά, όπως επίσης και σε ανοσοφαινοτυπικά, κυτταρολογικά και μοριακά προφίλ. Οι ασθενείς με εντοπισμένη νόσο μόνο στο θυρεοειδή αδένα έχουν 5ετή επιβίωση σε ποσοστό 75% - 85%. Η επιβίωση, ωστόσο, είναι σαφώς δυσμενέστερη όταν η νόσος είναι παρούσα άνωθεν και κάτωθεν του διαφράγματος.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Εδραιωμένοι παράγοντες οι οποίοι αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του θυρεοειδούς αποτελούν η ιονίζουσα ακτινοβολία και οι γενετικές μεταλλάξεις, το οικογενειακό ιστορικό, το γυναικείο φύλο, η παχυσαρκία, το μεταβολικό σύνδρομο και η χρήση καπνού και αλκοόλ.¹⁰ Επιπλέον, σε πρόσφατες μελέτες έχει αναδειχθεί η σχέση εμφάνισης θηλώδους καρκινώματος με έκθεση σε επιβραδυντικούς παράγοντες της φλόγας.¹¹

Ιονίζουσα Ακτινοβολία

Η έκθεση σε περιβαλλοντολογική, διαγνωστική και θεραπευτική ιονίζουσα ακτινοβολία κατά τη διάρκεια της παιδικής / εφηβικής και της ενήλικης ζωής αποτελεί έναν edραιωμένο παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση PTC.¹⁰ Ο κίνδυνος αυξάνεται όσο πιο μικρή είναι η ηλικία έκθεσης στην ακτινοβολία, κορυφώνεται στα 15 – 19 χρόνια από την έκθεση και παραμένει ακόμα και μετά από 40 έτη.¹² Χαρακτηριστικά παραδείγματα αποτελούν μελέτες, οι οποίες διεξήχθησαν σε ασθενείς μετά το ατύχημα του πυρηνικού αντιδραστήρα του Chernobyl το 1986 και σε ασθενείς οι οποίοι είχαν έκθεση μετά τους βομβαρδισμούς με ατομικές βόμβες σε Hiroshima και Nagasaki το 1945.¹³⁻¹⁴ Μάλιστα, την πρώτη δεκαετία μετά το ατύχημα του Chernobyl, κάποιες περιοχές στην Λευκορωσία παρουσίασαν μέχρι 100 φορές αύξηση σχετικού κινδύνου για εμφάνιση καρκίνου θυρεοειδούς σε άτομα ηλικίας κάτω των 15 ετών¹⁵, την στιγμή της έκθεσης, αντικατοπτρίζοντας τη σημασία της ηλικίας έκθεσης.¹⁶ Η αύξηση της διαγνωστικής ακτινοβολίας, κυρίως λόγω της αύξησης των αξονικών τομογραφιών και των πυρηνικών εξετάσεων, αποτελεί επίσης παράγοντα κινδύνου εμφάνισης κακοήθειας θυρεοειδούς αδένος.¹⁴

Γενετικές Μεταλλάξεις

Έχουν βρεθεί και μελετηθεί αρκετές γενετικές μεταλλάξεις, οι οποίες σχετίζονται με την εμφάνιση Ca θυρεοειδούς και ιδίως με εμφάνιση PTC. Οι πιο γνωστές απαριθμούνται στον παρακάτω πίνακα.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2

| Genetic Alteration | Well – Differentiated Thyroid Cancer | | Poorly Differentiated Thyroid Cancer | Anaplastic Thyroid Cancer |
|-----------------------|--------------------------------------|----------|--------------------------------------|---------------------------|
| | PTC | FTC | | |
| RET/PTC rearrangement | 13 – 25% | 0% | 0 – 13% | 0% |
| BRAF mutation | 29 – 69% | 0% | 0 – 13% | 0 – 12% |
| NTRK1 rearrangement | 5 – 13% | Unknown | Unknown | Unknown |
| RAS mutation | 0 – 21% | 40 – 53% | 18 – 27% | 20 – 60% |
| PPARG rearrangement | 0% | 25 – 63% | 0% | 0% |
| CTNNB1 mutation | 0% | 0% | 0 – 25% | 66% |
| TP53 mutation | 0 – 5% | 0 – 9% | 17 – 38% | 67 – 88% |

Οι πιο γνωστές γενετικές μεταλλάξεις που ανευρίσκονται σε μη οικογενή καρκίνο θυρεοειδούς. Tobias Carling and Robert Udelsman, Thyroid Cancer, Annu. Rev. Med. 2014. 65:125-37¹⁷

Οικογενειακό Ιστορικό

Το ιστορικό θυρεοειδικής κακοήθειας σε συγγενείς α' βαθμού σχετίζεται με 10 φορές αυξημένο σχετικό κίνδυνο εμφάνισης μη μυελοειδούς καρκίνου θυρεοειδούς, αποτέλεσμα βασισμένο σε μεγάλη πολυκεντρική μελέτη που διεξήχθη στον Καναδά.¹⁸ Άλλη μελέτη από την Σουηδία, ανέδειξε την αύξηση του σχετικού κινδύνου έως 11.2 φορές, όσον αφορά στις γυναίκες συγγενείς α' βαθμού¹⁹, καταδεικνύοντας επίσης τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης στο γυναικείο φύλο. Ειδικότερα, όσον αφορά στο μυελοειδή καρκίνο, παρόλο που το 75% των περιπτώσεων παραμένουν σποραδικές περιπτώσεις, το υπόλοιπο 25% συνδέεται με τα σύνδρομα MEN2A, MEN2B και το οικογενές μυελοειδές καρκίνωμα (FMTC). Άλλα οικογενειακά κληρονομικά σύνδρομα που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κακοήθειας στο θυρεοειδή αδένα είναι η οικογενής αδενωματώδης πολυποδίαση (FAP), η νόσος Cowden, το σύνδρομο Werner και το σύνδρομο Carney.⁹

Παχυσαρκία

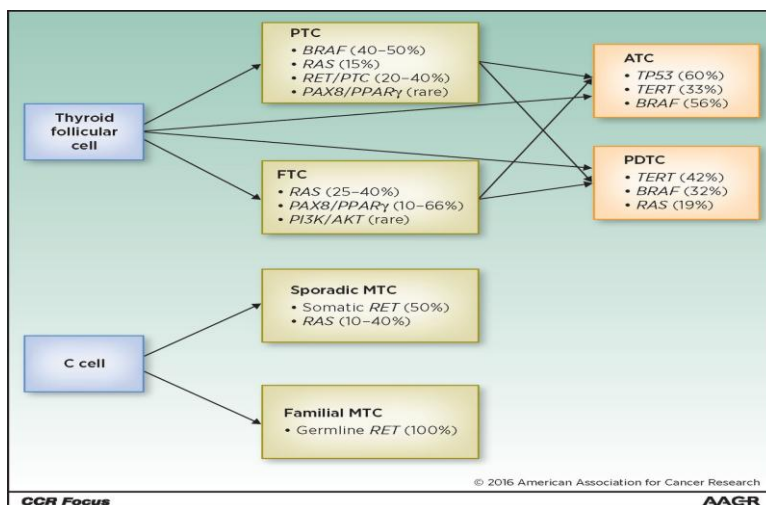
Η επίπτωση της παχυσαρκίας έχει αυξηθεί της 3 τελευταίες δεκαετίες στον Δυτικό κόσμο.²⁰ Μελέτες στον πληθυσμό έχουν αναδείξει ότι το 39.8% των ενηλίκων και το 18.5% του παιδικού πληθυσμού είναι παχύσαρκοι.²¹ Έχει αναδειχθεί αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης PTC, FTC και αναπλαστικού θυρεοειδικού καρκίνου σε παχύσαρκους ασθενείς.²² Ο μηχανισμός με τον οποίο σχετίζεται η παχυσαρκία με τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης δεν είναι απόλυτα κατανοητός.²³ Ωστόσο, έχει αναδειχθεί ότι σε παχύσαρκους ασθενείς υπάρχει αύξηση της λεπτίνης στην κυκλοφορία, η οποία μειώνει την παραγωγή της T3. Υπάρχει λοιπόν αύξηση της TSH από 0.8 – 2.0 mU/L σε σχέση με μη παχύσαρκους ασθενείς.²⁴ Στην πάροδο του χρόνου, αυτή η άνοδος μπορεί να σχετίζεται με αύξηση της εμφάνισης της πολυοζώδους βρογχοκήλης και του PTC.²⁵⁻²⁶

ΜΟΡΙΑΚΗ ΓΕΝΕΤΙΚΗ

Αξιοσημείωτη πρόοδος έχει γίνει όσον αφορά στην κατανόηση των μοριακών μηχανισμών και μονοπατιών που εμπλέκονται στον θυρεοειδικό καρκίνο τα τελευταία 20 έτη. Κοινές ανωμαλίες, οι οποίες εμπλέκονται στην ανάπτυξη του PTC, περιλαμβάνουν τη συνεχή ενεργοποίηση του MAPK κυτταρικού μονοπατιού, διαμέσου ενεργοποίησης της μετάλλαξης των BRAF, NRAS και αλλομετάθεσης γονιδίων, συμπεριλαμβάνοντας την τυροσινική κινάση RET/PTC.²⁷⁻²⁹ Το FTC συνδέεται συχνά με την ενεργοποίηση των PI3K και MAPK μονοπατιών, με μεταλλάξεις του NRAS και αλλομεταθέσεις όπως η PPARγ/PAX8.²⁷⁻²⁸ Τα ATCs είναι γενομικά πιο σύνθετα, στα οποία συνήθως υπάρχουν πολλαπλές ανωμαλίες, εμπλέκοντας γονίδια τα οποία κωδικοποιούν τους υποδοχείς της τυροσινικής κινάσης (TKR), όπως οι VEGFR, MET, EGFR, PDGFR, KIT και PI3K/AKT και αυξημένη έκφραση των βλαστοκυττάρων. Όσον αφορά το MTC, το οποίο προέρχεται από τα C κύτταρα του θυρεοειδούς αδένου, προέρχεται συνήθως από γενετικές μεταλλάξεις (FMTC και MEN2A) ή από σωματικές μεταλλάξεις που αφορούν τα RET και RAS γονίδια.³⁰⁻³² Στο σποραδικό MTC, συνήθως δεν συνυπάρχουν μεταλλάξεις και στα δύο αυτά γονίδια, γεγονός που υποδεικνύει ότι κάθε μετάλλαξη αποτελεί και διαφορετικό μονοπάτι για την εμφάνιση MTC.³³ Παρά τις τόσες γενετικές μεταλλάξεις που έχουν ανακαλυφθεί και μελετηθεί τα τελευταία χρόνια και τις προσπάθειες που γίνονται για την ανακάλυψη και άλλων ενεργοποιημένων

ογκογονιδίων, στο 5 – 10% των PTCs, στο 50 – 60% των MTCs και στο 10% των ATCs ο γενετικός έλεγχος είναι αρνητικός για όλες τις γνωστές έως τώρα γενετικές μεταλλάξεις.³³⁻³⁴

Η ταυτοποίηση των μεταλλάξεων έχει διαγνωστική και προγνωστική αξία και παρέχει την ευκαιρία για την δημιουργία στοχευμένων θεραπειών στα συγκεκριμένα γενετικά μονοπάτια. Οι μεταλλάξεις του BRAF υπάρχουν σε ποσοστό 30% έως και 67% των PTCs και σχετίζονται με τοπικοπεριοχικές μεταστάσεις, εξωθυρεοειδική νόσο και υψηλότερο στάδιο στην ταξινόμηση του AJCC κατά την ώρα της διάγνωσης.³⁵⁻³⁸ Επίσης, οι μεταλλάξεις στο BRAF και στο TERT, οι οποίες σε μία μελέτη ήταν παρούσες στο 13% από 242 ασθενείς με PCT, σχετίζονται με κλινικά και παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά αυξημένου κινδύνου.³⁹ Αυτές οι μεταλλάξεις, όπως και μεταλλάξεις ή αλλομεταθέσεις γονιδίων που επηρεάζουν τα RAS, RET/PTC και PAX8/PPARY, χρησιμοποιούνται πλέον ως μοριακοί δείκτες σε ένα πολυγονιδιακό panel μεταλλάξεων, το οποίο εξετάζεται σε δείγματα από FNA ή χειρουργικά παρασκευάσματα. Χρησιμοποιώντας το συγκεκριμένο γονιδιακό panel για ανάλυση θυρεοειδικών όζων με ακαθόριστη κυτταρολογία κατά το σύστημα Bethesda, βρέθηκε 91% ευαισθησία και 92% ειδικότητα στην ανεύρεση κακοήθειας, όπως επίσης και 97% αρνητική προγνωστική αξία και 77% θετική προγνωστική αξία αντίστοιχα.⁴⁰⁻⁴¹ Πολλές μελέτες βρίσκονται εν εξελίξει, όσον αφορά στα γονιδιακά panels των μεταλλάξεων⁴²⁻⁴³, αφήνοντας την ελπίδα για καλύτερη κατανόηση των μοριακών μονοπατιών του καρκίνου του θυρεοειδούς αδένα και ανάπτυξη περισσότερων στοχευμένων θεραπειών στο μέλλον.



EIKONA 3

Κύριοι υπότυποι του θυρεοειδικού καρκίνου και οι πιο συχνές γενετικές μεταλλάξεις που εμπλέκονται στον καθένα. Wells SA Jr, Santoro M. Update: the status of clinical trials

with kinase inhibitors in thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:1543–55

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Η παθολογία του θυρεοειδούς αδένος και κυρίως οι θυρεοειδικοί όζοι διαγιγνώσκονται συνήθως τυχαία, κατά τη διάρκεια εξέτασης ρουτίνας με φυσική εξέταση και ψηλάφηση του τραχήλου ή με απεικόνιση του τραχήλου, η οποία πραγματοποιείται συνήθως για άλλο λόγο, μη σχετιζόμενο με τον θυρεοειδή αδένος (αξονική τομογραφία, υπερηχογράφημα, PET scan). Συχνό φαινόμενο είναι η ανεύρεση θυρεοειδικών όζων κατά την διενέργεια αγγειακού triplex για νόσο καρωτίδων. Σε μελέτες στις οποίες χρησιμοποιούνται υψηλής ευκρίνειας υπερηχοτομογράφοι, ανευρίσκονται όζοι οι οποίοι δεν θα βρίσκονταν ποτέ στο παρελθόν.⁴⁴⁻⁴⁶ Μάλιστα, η επίπτωση των θυρεοειδικών όζων στο γενικό πληθυσμό μπορεί να φτάσει ακόμα και το 60%, με το μεγαλύτερο ποσοστό εξ αυτών να είναι καλοήθεις.⁴⁷ Παρόλο που το 90% είναι μικροί, μη ψηλαφητοί, καλοήθεις όζοι, οι οποίοι δεν θα εξαλλαγούν ποτέ σε κλινικά σημαντικούς και επικίνδυνους όγκους^{48,49}, ορισμένοι όζοι οι οποίοι είναι είτε ψηλαφητοί είτε μη ψηλαφητοί είναι κακοήθεις. Η ταυτοποίησή τους είναι σημαντική, ειδικά εκείνων οι οποίοι δυνητικά θα προκαλέσουν θνητότητα, εφόσον δεν διαγνωστούν και θεραπευτούν εγκαίρως. Σε άλλες περιπτώσεις, οι ασθενείς μπορεί να αναζητήσουν ιατρική βοήθεια λόγω συμπτωμάτων όπως ψηλαφητή μάζα στον τράχηλο, πνευματικά φαινόμενα, δυσφαγία, δυσκαταποσία, αλλαγές φωνής, δύσπνοια ή αιμόπτυση. Συνήθως, όταν η συμπτωματολογία αφορά τον θυρεοειδή αδένος η νόσος είναι πλέον προχωρημένη και με αρκετά επιθετική βιολογική συμπεριφορά.

Η εκτίμηση του ασθενούς περιλαμβάνει αναλυτικό ατομικό και οικογενειακό ιστορικό, φυσική εξέταση, εργαστηριακές εξετάσεις, υπερηχογράφημα υψηλής ευκρίνειας τραχηλικής χώρας και για τους ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια, βιοψία δια λεπτής βελόνης (FNA).⁵⁰ Λειτουργικοί όζοι, οι οποίοι προκαλούν υπερθυρεοειδισμό, θα πρέπει να διαγιγνώσκονται πριν τη βιοψία με σκοπό να αποφευχθούν οι επιπλοκές αυτής και να διασφαλισθεί η σωστή θεραπεία. Το σπινθηρογράφημα του θυρεοειδούς αδένος συστήνεται μόνο σε ασθενείς με κατεσταλμένη TSH. Συμπληρωματικές απεικονιστικές εξετάσεις μπορεί να χρειαστούν σε συγκεκριμένες περιπτώσεις, όπως η αξονική τομογραφία τραχήλου σε περίπτωση καταδυσόμενης βρογχοκήλης και το PET 18-FDG.

Ιστορικό

Ιδιαίτερη έμφαση πρέπει να δίδεται κατά τη λήψη του ατομικού και οικογενειακού ιστορικού και να καταγραφεί η πιθανή συμπτωματολογία του ασθενούς. Συνήθως ο θυρεοειδικός καρκίνος εμφανίζεται ως ασυμπτωματικός όζος. Ταχεία αύξηση του μεγέθους του που μπορεί να συνοδεύεται από πόνο ίσως υποδεικνύει πολύ επιθετική νόσο. Είναι καίριας σημασίας, λοιπόν, να αποσαφηνιστεί εάν πρόκειται για όζο, ο οποίος έγινε αντιληπτός από τον ασθενή ή βρέθηκε σε τυχαίο έλεγχο και εάν έχει ταχεία αύξηση μεγέθους.⁵¹ Το βράγχος φωνής μπορεί να υποδεικνύει διήθηση του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου. Δυσφαγία, δύσπνοια ή ενόχληση του τραχήλου σε συγκεκριμένες θέσεις καταδεικνύουν συνήθως βρογχοκήλη. Επίσης, πρέπει να αναζητηθούν συμπτώματα υπερθυρεοειδισμού ή υποθυρεοειδισμού.⁵¹ Ιστορικό ακτινοβολίας της ανατομικής περιοχής της κεφαλής και του τραχήλου, ειδικά κατά την παιδική και εφηβική ηλικία ή ολόσωμη ακτινοβολία για μεταμόσχευση μυελού των οστών ή ακτινοβολία για άλλους λόγους, όπως θεραπευτική για ακμή ή σημείων γέννησης, καθώς και η ακτινοβολία από επαγγελματική έκθεση αποτελεί καλά τεκμηριωμένο παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη PTC, όπως έχει ήδη προαναφερθεί.⁵²⁻⁵⁴ Τέλος, σημαντική παράμετρο αποτελεί η λήψη του οικογενειακού ιστορικού με σκοπό να αποσαφηνιστεί εάν υπάρχει συγγενής α' βαθμού με ιστορικό θυρεοειδικής κακοήθειας ή γενετικό σύνδρομο, το οποίο σχετίζεται με την εμφάνισή της (FAP, Cowden, Carney, Werner, MEN2)

Φυσική Εξέταση

Όπως προαναφέρθηκε, στις περισσότερες περιπτώσεις, ο ασθενής είναι ασυμπτωματικός. Κατά τη φυσική εξέταση, πρέπει να αποσαφηνιστεί εάν ο όζος είναι ψηλαφητός ή όχι και να χαρακτηριστεί ως προς το μέγεθος, την εντόπιση και την υφή του. Επίσης, δίδεται σημασία στο αν υπάρχουν ψηλαφητοί τραχηλικοί λεμφαδένες. Η παρουσία σκληρού και καθηλωμένου όζου με συνοδό λεμφαδενοπάθεια υποδεικνύει συνήθως κακοήθεια.⁵⁵ Αναζητούνται, επίσης, ενδεικτικά σημεία υπερθυρεοειδισμού ή υποθυρεοειδισμού.

Εργαστηριακές Εξετάσεις

Η πρώτη εργαστηριακή εξέταση στην οποία υποβάλλονται οι ασθενείς, πέρα από το συνήθη εργαστηριακό έλεγχο, είναι η μέτρηση της TSH. Ο στόχος είναι να αποκλειστούν οι περιπτώσεις λειτουργικών όζων (<5% όλων των όζων).⁵⁶ Σε περίπτωση χαμηλής TSH, μετρώνται οι fT4, T4 και fT3. Σε περίπτωση παθολογικά αυξημένων τιμών, ο ασθενής χρειάζεται να υποβληθεί σε σπινθηρογράφημα με σκοπό την αναζήτηση εστιακής πρόσληψης ραδιοφαρμάκου.⁵⁷ Αντίθετα, σε περίπτωση αυξημένης TSH, μετρώνται η fT4 και το αντιθυροειδικό αντίσωμα της περοξιδάσης, με σκοπό να καθοριστεί η θυροειδική υπολειτουργία και να αξιολογηθεί ο ασθενής για πιθανή αυτοάνοση θυροειδίτιδα Hashimoto.

Όσον αφορά τη μέτρηση της θυρεοσφαιρίνης, δε συστήνεται στον τακτικό έλεγχο για την αξιολόγηση ενός θυροειδικού όζου.⁴⁰ Ακόμα και αν ορισμένοι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι υψηλή τιμή θυρεοσφαιρίνης μπορεί να υποδηλώνει κακοήθεια⁴⁰, μπορεί εξίσου να βρεθεί παθολογικά αυξημένη και σε άλλες καλοήθεις παθήσεις, όπως η πολυοζώδης βρογχοκήλη και η θυροειδίτιδα.

Τέλος, η μέτρηση της καλσιτονίνης, η οποία παράγεται στα παραθυλακικά κύτταρα του θυροειδούς αδένος και αποτελεί δείκτη για MTC, δε συστήνεται επίσης στον συνηθισμένο εργαστηριακό έλεγχο ρουτίνας του υπό εξέταση όζου.⁵⁹ Παρόλο που η μέτρηση του συγκεκριμένου δείκτη θα μπορούσε να ανιχνεύσει τον μυελοειδή καρκίνο σε πρώιμο στάδιο, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να υποστηρίζουν ότι η πρώιμη διάγνωση θα μειώσει τη θνησιμότητα.⁴⁰ Πάντως, αν μετρηθεί, τιμή πάνω από 100pg/ml υποδεικνύει συνήθως MTC.⁶⁰

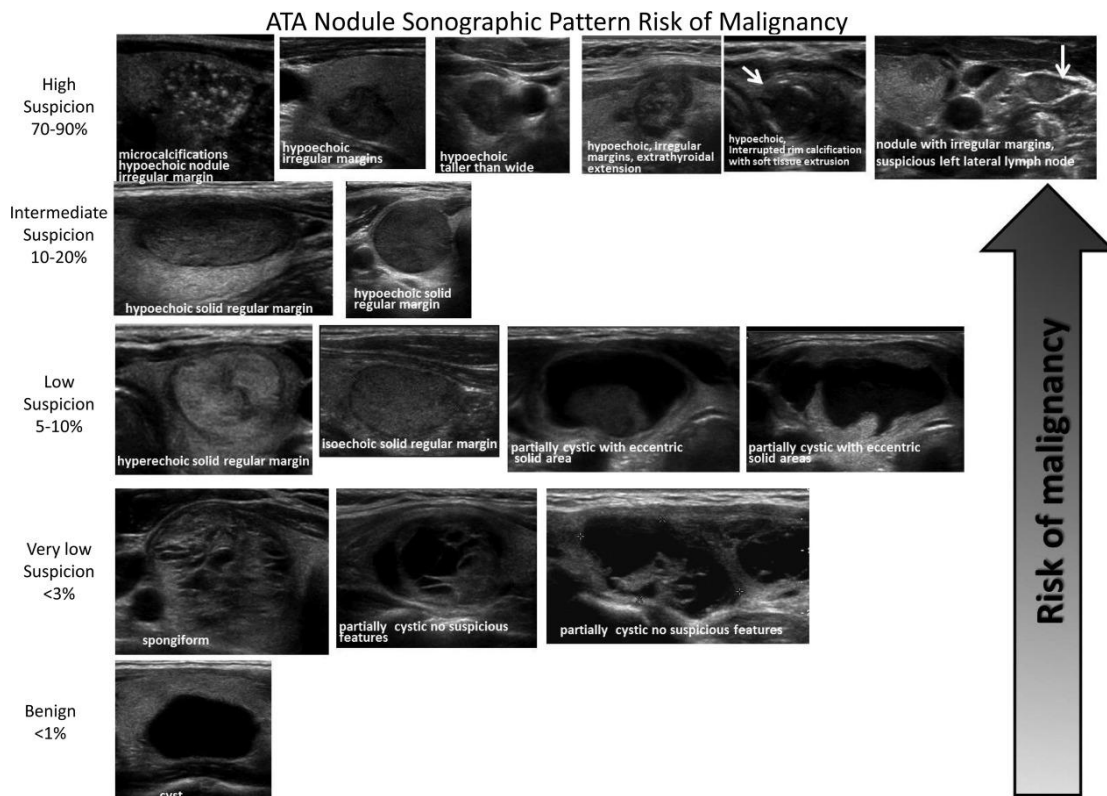
Απεικονιστικές Εξετάσεις

Το υπερηχογράφημα αποτελεί την απεικονιστική μέθοδο εκλογής για την αρχική εκτίμηση του κινδύνου ύπαρξης κακοήθειας σε έναν θυροειδικό όζο και την ανάγκη ή μη περαιτέρω διερεύνησης με βιοψία δια λεπτής βελόνης (FNA). Από τη στιγμή που ο θυροειδής αδένος εντοπίζεται επιφανειακά στον πρόσθιο τράχηλο, οι ευθύγραμμες κεφαλές προσφέρουν εξαιρετική απεικόνιση. Το υπερηχογράφημα

ενδείκνυται όταν ο θυροειδής αδένας δεν είναι φυσιολογικός κατά την ψηλάφηση ή όταν ανευρίσκεται τυχαία ένας θυροειδικός όζος σε κάποια άλλη απεικονιστική εξέταση.⁵⁹ Μια διαγνωστική υπερηχογραφική έκθεση πρέπει να περιλαμβάνει την περιγραφή του θυροειδούς αδένος, την εντόπιση του όζου, το μέγεθός του (σε 3 διαστάσεις), τα υπερηχογραφικά του χαρακτηριστικά και έλεγχο των λεμφαδένων όλων των τραχηλικών ομάδων.⁶¹

Συγκεκριμένα υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά ενός θυροειδικού όζου έχουν συσχετιστεί με καρκίνο θυροειδούς, ενώ άλλα είναι πιθανότερο να υποδηλώνουν καλοήγη νόσο. Αυτά που σχετίζονται με κακοήθεια περιλαμβάνουν τη στέρεα σύνθεση, την υποηχογένεια, τα ανώμαλα όρια και την παρουσία μικροαποτιτανώσεων. Επίσης, ένας όζος ο οποίος περιβάλλεται από αποτιτανώσεις με ενδείξεις εξώθησης των πέριξ ιστών είναι πιθανόν να αφορά σε διηθητικό καρκίνο.⁶² Αντίθετα, οι απλές κύστες και όζοι με μορφή δίκην σπόγγου είναι σχεδόν απίθανο να είναι κακοήθεις (<2%). Η πιθανότητα κακοήθειας είναι επίσης μικρή (<5% - 10%) για συμπαγείς, μη αποτιτανωμένους όζους με ομαλά όρια, οι οποίοι είναι είτε ισοηχογενείς είτε υπερηχογενείς.⁶³

ΕΙΚΟΝΑ 4



Υπερηχογραφικά ευρήματα με υποψία κακοήθειας.⁴⁰

Πολλοί οργανισμοί, όπως η ATA – American Thyroid Association, η AACE – American Association of Clinical Endocrinologists, η ACE – American College of Endocrinology, η AME – Associazione Medici Endocrinologi και η ACR – American College of Radiologists⁶⁴⁻⁶⁶, έχουν εκδώσει παρόμοια αλλά όχι πανομοιότυπα κριτήρια ταξινόμησης των όζων με πιθανότητα κακοήθειας και συστάσεις για το πότε χρειάζεται να γίνει FNA. Πριν από ορισμένα έτη, προτάθηκε μάλιστα από το ACR – American College of Radiologists το σύστημα ταξινόμησης TIRADS – Thyroid Imaging Reporting and Data System. Παρόμοια συστήματα ταξινόμησης του ρίσκου κακοήθειας υφίστανται και για άλλα όργανα, όπως ο μαστός. Με βάση πέντε υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά, δίδεται βαθμολογία στον όζο και το συνολικό αποτέλεσμα αντικατοπτρίζει το TIRADS score, την πιθανότητα κακοήθειας και τις συστάσεις όσον αφορά στην διενέργεια ή μη FNA και στο πρωτόκολλο παρακολούθησης. Όπως προαναφέρθηκε, η υπερηχογραφική ταξινόμηση σε όλα τα συστήματα είναι παρόμοια, έχοντας όμως μικρές διαφορές στις συστάσεις όσον αφορά στην FNA.

Σε αντίθεση με το υπερηχογράφημα που επιτρέπει την απεικόνιση της δομής, το σπινθηρογράφημα με ραδιοϊσότοπο (Τεχνητό – 99, ⁹⁹Tc) επιτρέπει την λειτουργική αξιολόγηση του όζου. Διενεργείται μόνο όταν η TSH είναι κατεσταλμένη με σκοπό τη διάγνωση θερμού όζου ή τοξικής πολυοζώδους βρογχοκήλης, όπου οι θυρεοειδικοί όζοι χαρακτηρίζονται ως θερμοί ή ψυχροί. Η συγκεκριμένη εξέταση δεν συστήνεται να διενεργείται όταν η TSH είναι φυσιολογική ή αυξημένη. Οι θερμοί όζοι, συνήθως δεν χρειάζονται FNA, λόγω αμελητέας πιθανότητας κακοήθειας.⁴⁰ Περιστασιακά, ωστόσο, μπορεί να χρειαστεί FNA για μεγάλους θερμούς όζους με ύποπτα υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά.

Όταν υπάρχει πολυοζώδης βρογχοκήλη ή όζος >4cm με συνοδά πιεστικά φαινόμενα, η αξονική τομογραφία τραχήλου δίχως χρήση ενδοφλέβιου σκιαγραφικού είναι χρήσιμη για να αποσαφηνιστεί ο βαθμός κατάδυσης οπισθοστερνικά και η πιθανή παρεκτόπιση της τραχείας. Σε περιπτώσεις διαγνωσμένης κακοήθειας, αξιολογείται και ο βαθμός διήθησης των εμπλεκόμενων τραχηλικών και των λεμφαδένων του ανώτερου μεσοθωρακίου. Η χρήση του ενδοφλέβιου σκιαγραφικού παραμένει

αμφίβολη, καθώς παρότι παρέχει καλύτερη ανάλυση των δομών και βοηθά στην πληρέστερη προετοιμασία του χειρουργικού πλάνου, καθυστερεί την έναρξη της θεραπείας με ραδιενεργό ιώδιο για περίπου 2 μήνες. Αυτή η καθυστέρηση, ωστόσο, δεν έχει συσχετιστεί με χειρότερα αποτελέσματα για τους ασθενείς.^{67,68}

Βιοψία Δια Λεπτής Βελόνης (FNA)

Η FNA παρέχει την κυτταρολογική αξιολόγηση των θυρεοειδικών όζων και ο κύριος σκοπός της είναι να μειωθούν οι επεμβάσεις που δεν χρειάζονται και να διευκολύνει την χειρουργική θεραπεία για τον θυρεοειδικό καρκίνο σε ένα στάδιο. Οι κατευθυντήριες οδηγίες της ATA – American Thyroid Association, οι οποίες εκδόθηκαν το 2015 συστήνουν την FNA για όζους >1cm με υψηλής ή μέσης υπερηχογραφικής υποψίας χαρακτηριστικά και για όζους >1.5cm με χαμηλής υπερηχογραφικής υποψίας χαρακτηριστικά.⁴⁰ Δεν υπάρχουν σαφή δεδομένα πως η εξέταση ρουτίνας σε ύποπτους όζους <1cm βελτιώνει το όφελος για τον ασθενή.⁶⁹ Οι ύποπτοι τραχηλικοί λεμφαδένες θα πρέπει να υποβάλλονται και αυτοί εξίσου σε FNA και σε έκπλυση για δείγμα με σκοπό τη μέτρηση θυρεοσφαιρίνης. Υπό φυσιολογικές συνθήκες οι λεμφαδένες δεν περιέχουν θυρεοσφαιρίνη και η ανεύρεσή της σε αυτούς είναι ύποπτη για μεταστατική νόσο.⁷⁰ Σε περίπτωση πολύ χαμηλής υπερηχογραφικής υποψίας, όπως η κυστική εμφάνιση του όζου και η μορφή δίκην σπόγγου η FNA περιορίζεται σε όζους >2cm. Διαφορετικά, ο ασθενής μπαίνει σε πρωτόκολλο παρακολούθησης για κλινικές ή υπερηχογραφικές αλλαγές. Η παρακολούθηση συστήνεται επίσης για ασθενείς με χαμηλό προσδόκιμο ζωής ή πολύ υψηλό και μη αποδεκτό χειρουργικό ρίσκο. Όταν δεν συστήνεται η FNA, συστήνεται ένα καινούριο υπερηχογράφημα παρακολούθησης σε 12 – 24 μήνες.⁵¹

Τα αποτελέσματα της FNA παρατίθενται με βάση το σύστημα Bethesda.⁷¹ Καλοήθης παθολογία ανευρίσκεται στο 70% περίπου όλων των εξετάσεων, αδιευκρίνιστη παθολογία (Atypia – AUS / Follicular Lesion of Undetermined Significance – FLUS και Follicular Neoplasm – FN / Suspicious for Follicular Neoplasm / SFN) στο 15% - 20%, κακοήθης παθολογία σε ποσοστό μέχρι και 10% και μη διαγνωστικής αξίας FNA γίνονται σε ποσοστό επίσης 10%.⁷²

EIKONA 5

| Bethesda category | Cytopathologic category | Approximate expected frequency | Malignancy rate | Suggested treatment (Prior to availability of molecular testing) |
|-------------------|---|--------------------------------|-----------------|--|
| I | Non-diagnostic/Inadequate | 5-11% | 1-4% | Repeat FNA |
| II | Benign | 55-74% | 0-3% | US follow-up |
| III | Atypia/follicular lesion of undetermined significance | 5-15% | 5-15% | Repeat FNA or US follow-up or Lobectomy |
| IV | Follicular neoplasm/suspicious for FN | 2-25% | 15-30% | Lobectomy |
| V | Suspicious for malignancy | 1-6% | 60-75% | Lobectomy or Thyroidectomy |
| VI | Malignant | 2-5% | 97-99% | Near-total thyroidectomy |

FNA: Fine-needle aspiration, FN: Follicular neoplasm, US: Ultrasonographic

Το σύστημα ταξινόμησης Bethesda. Πηγή: www.researchgate.net

Το ποσοστό των μη διαγνωστικών εξετάσεων μπορεί να μειωθεί μέσω της κατάλληλης επιλογής των όζων που χρήζουν FNA, της χρήσης υπερηχογραφικής καθοδήγησης κατά τη λήψη του δείγματος, με 2 – 5 δείγματα κατά τη λήψη, στοχεύοντας στο συμπαγές τμήμα του όζου και πραγματοποιώντας άμεσο έλεγχο του δείγματος. Καίριας σημασίας είναι, επίσης, το δείγμα να αξιολογηθεί από έμπειρο κυτταρολόγο με εξειδίκευση στον θυρεοειδή αδένα.⁷³ Η ανεπάρκεια του δείγματος, η λήψη από όζο >3cm και ένας άπειρος κυτταρολόγος είναι παράγοντες που συμβάλλουν σε ψευδώς αρνητική FNA.⁷⁴⁻⁷⁶

Η αδιευκρίνιστη παθολογία (Atypia – AUS / Follicular Lesion of Undetermined Significance – FLUS και Follicular Neoplasm – FN / Suspicious for Follicular Neoplasm / SFN) αποτελεί πρόκληση για τον ιατρό. Το θυλακιώδες καρκίνωμα διαγιγνώσκεται με την μονιμοποίηση από τον παθολογοανατόμο, ο οποίος διακρίνει διήθηση της κάψας και / ή των αγγείων και όχι από την κυτταρική μορφολογία. Συνεπώς, όσον αφορά στα θυλακιώδη καρκινώματα, η FNA μπορεί να αποτυπώσει μόνο πιθανότητα κακοήθειας. Το ρίσκο κακοήθειας σε περιπτώσεις αδιευκρίνιστης παθολογίας είναι 5 – 30%.⁴⁰ Επόμενες διαγνωστικές προσεγγίσεις σε αδιευκρίνιστης παθολογίας εξετάσεις, σε συνάφεια με τα κλινικά χαρακτηριστικά του ασθενούς,

είναι η στενή παρακολούθηση και η επανάληψη του υπερηχογραφήματος και της FNA σε 6 – 12 μήνες ή η διαγνωστική λοβεκτομή.⁵¹

Μοριακός Έλεγχος

Η μοριακή ανάλυση του υλικού της FNA, μία όχι και τόσο διαδεδομένη τεχνική στην κλινική πράξη, είναι πιθανό να βελτιώσει την επιλογή των όζων προς χειρουργική αντιμετώπιση είτε μέσω της απουσίας είτε της παρουσίας γενετικών μεταλλάξεων σχετιζόμενων με θυρεοειδικό καρκίνο.⁷⁷⁻⁷⁸ Το Afirma Gene Expression Classifier (Veracyte, California)⁷⁹ αναλύει την έκφραση του mRNA σε 167 γονίδια, παρέχοντας υψηλή αρνητική προγνωστική αξία σε ποσοστό 94% - 95% σε όζους με αδιευκρίνιστη κυτταρική παθολογία, καθιστώντας το ένα χρήσιμο διαγνωστικό εργαλείο για αποκλεισμό της κακοήθειας. Το ThyGenX (Interpace Diagnostics, New Jersey) χρησιμοποιεί νέας γενιάς αλληλουχία για να εντοπίσει αλλαγές σε 8 σχετιζόμενα γονίδια με τον καρκίνο του θυρεοειδούς αδένου, με αρνητική προγνωστική αξία 94% και θετική προγνωστική αξία 74% για κακοήθεια.⁸⁰ Το ThyroSeq v2 (CBLPath, New York)^{81,82} χρησιμοποιεί νέας γενιάς αλληλουχία για να αναλύσει μεγαλύτερο φάσμα γενετικών μεταλλάξεων και πρωτεϊνών σύντηξης του RNA από ότι το ThyGenX και ίσως να προσφέρει μεγαλύτερα ποσοστά θετικής και αρνητικής προγνωστικής αξίας. Παρότι η τεχνική είναι πολλά υποσχόμενη, ακόμη χρησιμοποιείται μόνο σε εξειδικευμένα κέντρα χειρουργικής ενδοκρινών αδένων, και χρειάζονται αρκετές μελέτες όσον αφορά τη χρήση του μοριακού έλεγχου στην κλινική πράξη.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Ο ακρογωνιαίος λίθος της θεραπευτικής προσέγγισης του θυρεοειδικού καρκίνου ήταν και παραμένει η χειρουργική αντιμετώπιση, παρότι κάθε ογκολογικός ασθενής αντιμετωπίζεται πάντοτε από ιατρούς πολλών ειδικοτήτων, στα πλαίσια του ογκολογικού συμβουλίου (Multidisciplinary Team Approach – MDT). Από τη στιγμή που η θνητότητα από τον καλώς διαφοροποιημένο θυρεοειδικό καρκίνο, ο οποίος αφορά το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών, είναι πια σε πολύ χαμηλά ποσοστά, ο στόχος για την ιατρική ομάδα είναι η πρόληψη της υποτροπής.⁸³ Η απόφαση να χρησιμοποιηθεί η κλασική επιθετική χειρουργική θεραπεία παραμένει

αμφιλεγόμενη, λόγω του εξαιρετικού αποτελέσματος για τους ασθενείς με WDTC, ανεξάρτητα από το είδος της χειρουργικής επέμβασης.^{84,85} Οι κατευθυντήριες οδηγίες της ATA – American Thyroid Association, οι οποίες εκδόθηκαν το 2015, είναι πιο συντηρητικές, όσον αφορά στην θεραπευτική αντιμετώπιση, σε σχέση με αυτές του 2009. Οι ασθενείς υψηλού κινδύνου αντιμετωπίζονται επιθετικά, ενώ ασθενείς χαμηλού ρίσκου είναι υποψήφιοι για ενεργό παρακολούθηση ή λοβεκτομή.^{86,87} Σε γενικές γραμμές, το πλάνο αντιμετώπισης αποφασίζεται βάσει της κλινικής εικόνας, των δεδομένων του όγκου, του δεδομένου ρίσκου και της βούλησης του ασθενούς.

Παρακολούθηση

Υπάρχει αυξανόμενο ενδιαφέρον στην μη επεμβατική, ενεργή παρακολούθηση ως θεραπευτική επιλογή για τα χαμηλού κινδύνου θηλώδη μικροκαρκινώματα (<1cm). Ως χαμηλού ρίσκου θεωρούνται τα καρκινώματα στα οποία δεν υπάρχει λεμφαδενική συμμετοχή, εξωθυρεοειδική διήθηση, διήθηση της τραχείας ή του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου και δεν υπάρχει επιθετικός παθολογοανατομικός τύπος (tall cell, columnar, hobnail, invasive follicular type). Το σκεπτικό της παρακολούθησης ξεκίνησε από μία μεγάλη μελέτη, η οποία ξεκίνησε στο νοσοκομείο Kuma της Ιαπωνίας το 1993, όπου ο Dr. Miyauchi πρότεινε δύο τρόπους αντιμετώπισης για το PMC, είτε άμεσο χειρουργείο, είτε παρακολούθηση και χειρουργείο αν υπήρχε πρόοδος νόσου. Τα ευρήματα συνηγορούν υπέρ της παρακολούθησης⁸⁸ και αυτή η σύσταση έχει υιοθετηθεί και από την ATA – American Thyroid Association.⁴⁰ Τα συγκεκριμένα PMCs σπάνια παρουσιάζουν πρόοδο νόσου και το άμεσο χειρουργείο θέτει τον ασθενή σε κίνδυνο επιπλοκών, όπως ο υποπαραθυρεοειδισμός και η κάκωση του RLN. Κανένας ασθενής και από τα δύο group της μελέτης δεν απεβίωσε λόγω της νόσου.⁸⁸ Πρόσφατη μελέτη που διεξήχθη στο Memorial Sloan Kettering Cancer Center ανέδειξε παρόμοια αποτελέσματα.⁸⁹

Κάθε ασθενής θα πρέπει να προσεγγίζεται ατομικά και να έχει συμμετοχή στην θεραπευτική επιλογή, καθώς η διάγνωση του καρκίνου έχει ψυχολογικό αντίκτυπο σε αυτόν και μπορεί να υπάρχουν συγκεκριμένα οφέλη ή κίνδυνοι από την οποιαδήποτε θεραπευτική απόφαση.⁹⁰ Εφόσον επιλεγεί η ενεργός παρακολούθηση, ο ασθενής παρακολουθείται με υπερηχογράφημα επανελέγχου σε 6 μήνες μετά τη διάγνωση και μετά σε ετήσια βάση για την αξιολόγηση του μεγέθους του όγκου και των

λεμφαδένων. Ύποπτοι λεμφαδένες θα πρέπει να υποβάλλονται σε FNA και σε έκπλυση θυρεοσφαιρίνης.⁹¹ Ενδείξεις για χειρουργική εκτομή αποτελούν η αύξηση του μεγέθους του PMC >3mm ή μετάσταση στους λεμφαδένες.⁹²

Ημιθυρεοειδεκτομή

Οι πιο πρόσφατα δημοσιευμένες κατευθυντήριες οδηγίες της ATA – American Thyroid Association, οι οποίες εκδόθηκαν το 2015, προτείνουν την ημιθυρεοειδεκτομή ως αποδεκτή θεραπεία για τον καλώς διαφοροποιημένο καρκίνο <4cm χωρίς εξωθυρεοειδική διήθηση ή λεμφαδενικές μεταστάσεις, εφόσον ο ασθενής δεν έχει ιστορικό έκθεσης σε ιονίζουσα ακτινοβολία στον τράχηλο ή οικογενειακό ιστορικό.⁴⁰ Επίσης, η λοβεκτομή μπορεί να είναι διαγνωστική σε περιπτώσεις αδιευκρίνιστης παθολογίας στην FNA (AUS / FLUS ή FN / SFN). Σε περιπτώσεις AUS / FLUS, τα απεικονιστικά χαρακτηριστικά και το μοριακό screening μπορούν να βοηθήσουν στον καθορισμό του πιθανού ρίσκου κακοήθειας, γεγονός το οποίο μπορεί να καθορίσει την σωστή επιλογή των ασθενών προς λοβεκτομή. Σε περιπτώσεις FN / SFN, η οριστική διάγνωση δεν μπορεί να γίνει κυτταρολογικά, παρά μόνο από τον παθολογοανατόμο, όπου ευρήματα διήθησης της κάψας ή των αγγείων υποδηλώνουν κακοήθεια. Για αυτό το λόγο, πολλές φορές χρειάζεται αρχικά η λοβεκτομή για να τεθεί η οριστική διάγνωση της κακοήθειας.⁹³

Το πλεονέκτημα της ημιθυρεοειδεκτομής είναι η αποφυγή επιπλοκών όπως ο υποπαραθυρεοειδισμός, οι αμφοτερόπλευρες κατώσεις του RLN και η ανάγκη θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης. Μόνο το 14% των ασθενών που υποβάλλονται σε λοβεκτομή θα χρειαστούν θεραπεία με λεβοθυροξίνη, λόγω υποθυρεοειδισμού.⁹⁴ Παρόλα αυτά, αν ακολουθηθούν οι συστάσεις της ATA – American Thyroid Association όσον αφορά την καταστολή της TSH μετά από λοβεκτομή για θυρεοειδικό καρκίνο, το ποσοστό των ασθενών που ενδέχεται να χρειαστούν θεραπεία υποκατάστασης φτάνει μέχρι και 70%.⁹⁵ Πολλοί ασθενείς επιλέγουν τη λοβεκτομή με γνώμονα τον συγκεκριμένο παράγοντα, οπότε είναι σημαντικό να υπάρχει πλήρης ενημέρωση από τον θεράποντα ιατρό και να αξιολογηθεί η σχέση οφέλους – ρίσκου.

Τα μειονεκτήματα της λοβεκτομής είναι ότι δεν επιτρέπει την παρακολούθηση του ασθενούς κατά την περίοδο του follow – up με επίπεδα θυρεοσφαιρίνης, όπως επίσης και την επικουρική θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο (RAI). Το ποσοστό της τοπικοπεριοχικής υποτροπής μετά από λοβεκτομή είναι 1% - 4%, η οποία συνήθως αντιμετωπίζεται αποτελεσματικά, δίχως επίπτωση στην επιβίωση.⁹⁶⁻⁹⁸ Πολλαπλές μελέτες δεν έχουν δείξει στατιστικά σημαντική διαφορά στο ελεύθερου νόσου διάστημα ή στη 10ετή επιβίωση μεταξύ λοβεκτομής και ολικής θυρεοειδεκτομής σε σωστά επιλεγμένους ασθενείς.⁴⁰ Ωστόσο, πολλοί ασθενείς με όγκους 1 – 4cm επιλέγουν την ολική θυρεοειδεκτομή λόγω παρουσίας πολυζώδους βρογχοκήλης, επιθυμίας για επικουρική θεραπεία με RAI και καλύτερη μετεγχειρητική παρακολούθηση με επίπεδα θυρεοσφαιρίνης.⁹⁹

Ολική Θυρεοειδεκτομή

Η ολική θυρεοειδεκτομή αποτελεί την επέμβαση εκλογής για κάθε όγκο >4cm, όγκους με εξωθυρεοειδική επέκταση, τραχηλικές λεμφαδενικές μεταστάσεις, απομακρυσμένες μεταστάσεις, όπως επίσης και αν έχει αποφασιστεί συμπληρωματική θεραπεία με RAI. Τέτοιες περιπτώσεις αποτελούν η ηλικία του ασθενούς >45 έτη, το ιστορικό ακτινοβολίας στον τράχηλο, η πολυεστιακή νόσος και το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου.⁴⁰ Δεν συστήνεται η παραμονή >1gr θυρεοειδικού ιστού, η αφαίρεση μόνο ενός όζου ή η ημιθυρεοειδεκτομή στις παραπάνω περιπτώσεις καθώς περιπλέκεται η μετεγχειρητική παρακολούθηση και αυξάνεται ο κίνδυνος επανεπέμβασης στο μέλλον.¹⁰⁰

Τα πλεονεκτήματα της ολικής θυρεοειδεκτομής περιλαμβάνουν τα μειωμένα ποσοστά υποτροπής, την καλύτερη παρακολούθηση μετεγχειρητικά με επίπεδα θυρεοσφαιρίνης και την δυνατότητα της θεραπείας με RAI. Στα μειονεκτήματα συμπεριλαμβάνονται τα αυξημένα ποσοστά επιπλοκών όπως η αμφοτερόπλευρη κάκωση του RLN, η υπασβεστιαμία και ο υποπαραθυρεοειδισμός και η δημιουργία αιματώματος ή ορώματος, καθώς και η ανάγκη θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης εφ'όρου ζωής.⁹⁹ Πολλές μελέτες έχουν αποδείξει χαμηλότερα ποσοστά επιπλοκών και λιγότερες ημέρες νοσηλείας, όταν η επέμβαση πραγματοποιείται από έμπειρους χειρουργούς σε εξειδικευμένα κέντρα.¹⁰¹ Στα χέρια έμπειρου χειρουργού, το ποσοστό κάκωσης του RLN είναι <1% και το ποσοστό του υποπαραθυρεοειδισμού κυμαίνεται

από 2 – 4%.¹⁰² Ο ορισμός του έμπειρου χειρουργού διαφέρει στη βιβλιογραφία. Αναφορές από το Health Care Utilization Project National Inpatient Sample (HCUP – NIS) χωρίζουν τους χειρουργούς σε 3 κατηγορίες: χαμηλής κλίμακας (<10 περιστατικά / έτος), μεσαίας κλίμακας (10 – 99 περιστατικά / έτος) και υψηλής κλίμακας (>100 περιστατικά / έτος).¹⁰³ Αναφέρεται επίσης στη βιβλιογραφία πως πολλές επεμβάσεις πραγματοποιούνται από χειρουργούς χαμηλής κλίμακας.^{101,104} Μπορεί η πρόσβαση σε εξειδικευμένα κέντρα να υπόκειται σε περιορισμούς λόγω γεωγραφίας και αδυναμίας πρόσβασης, άλλα ειδικά οι περίπλοκες περιπτώσεις θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σε τέτοια κέντρα.¹⁰⁵

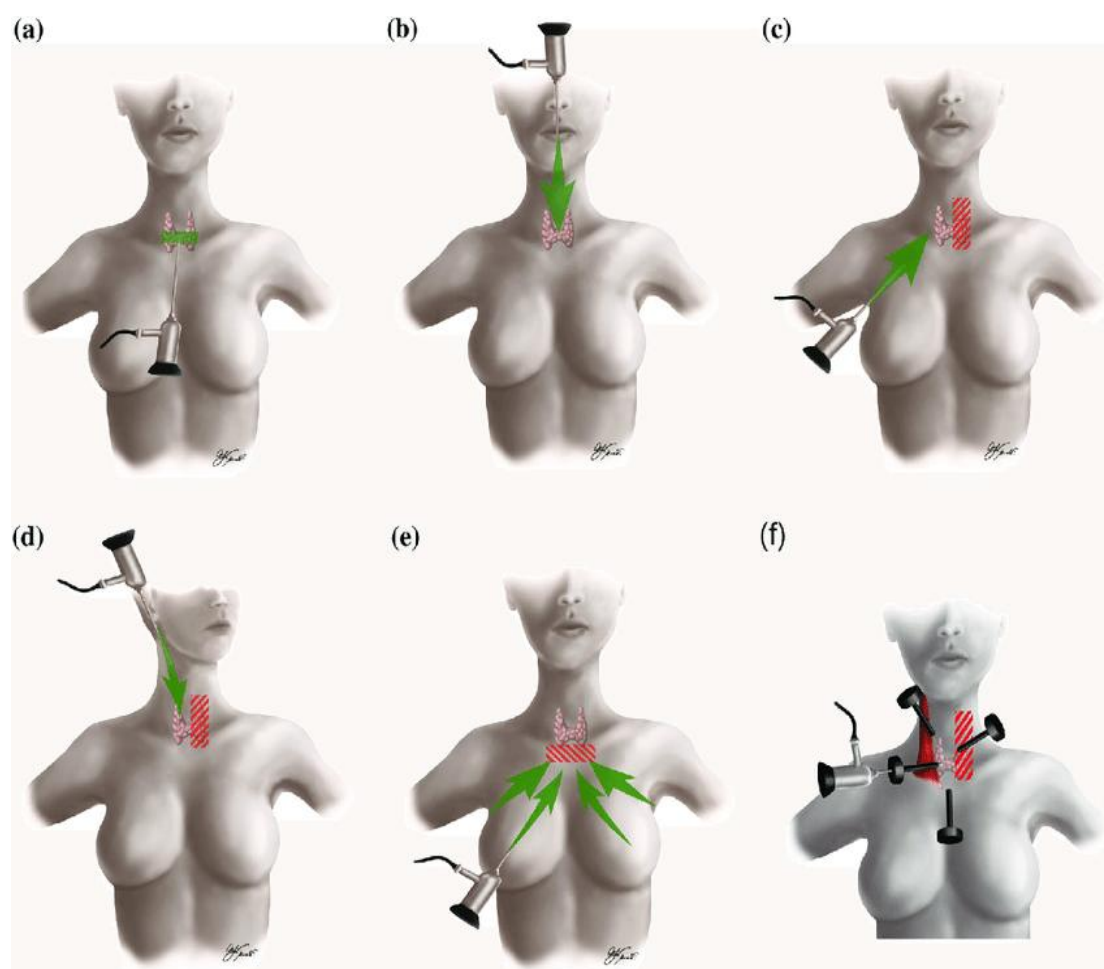
Η περίπτωση του αναπλαστικού καρκινώματος αποτελεί πρόκληση για τους θεράποντες ιατρούς, καθώς συνήθως διαγιγνώσκεται σε χρόνο που η χειρουργική προσφέρεται μόνο ως παρηγορητική θεραπεία. Σε σπάνιες περιπτώσεις που η διάγνωση γίνεται τυχαία ή νωρίς, η ολική θυρεοειδεκτομή με ριζικό λεμφαδενικό καθαρισμό του τραχήλου αποτελεί την επέμβαση εκλογής και την καλύτερη ευκαιρία επιβίωσης των ασθενών, στην περίπτωση που ο όγκος δεν εκτείνεται εκτός του θυρεοειδούς αδένου. Λόγω της επιθετικής φύσης της νόσου και του περιορισμένου προσδόκιμου επιβίωσης των ασθενών, η επιθετική χειρουργική προσέγγιση με αφαίρεση γειτνιαζόντων δομών που έχουν προσβληθεί, όπως ο λάρυγγας, ο φάρυγγας και ο οισοφάγος, αποφεύγεται λόγω αυξημένης θνητότητας. Ίσως, μπορεί να εφαρμοστεί μόνο σε καλά επιλεγμένους ασθενείς σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία.⁹

Ελάχιστα Επεμβατική Χειρουργική

Η ανάπτυξη της ελάχιστα επεμβατικής χειρουργικής τις τελευταίες 2 δεκαετίες ενίσχυσε την προσπάθεια της εφαρμογής της και στον θυρεοειδή αδένου. Λόγω του γεγονότος ότι η παθολογία του θυρεοειδούς αδένου αφορά κυρίως γυναίκες νεαρής ηλικίας, πολλοί χειρουργοί προσπάθησαν να ανακαλύψουν αισθητικά αποδεκτές προσπελάσεις για τον θυρεοειδή αδένου, σε σχέση με την τραχηλική τομή Kocher που εφαρμόζεται στην ανοικτή προσπέλαση.^{106,107} Το δίλημμα μεταξύ της κλασσικής προσπέλασης και των ενδοσκοπικών και ρομποτικών τεχνικών παραμένει μεταξύ της ορατής ουλής στον τράχηλο και μιας απομακρυσμένης «κρυφής» ουλής, όπου απαιτείται όμως περισσότερη παρασκευή των ιστών.¹⁰⁸ Όταν οι ενδοσκοπικές

τεχνικές ήρθαν στο προσκήνιο, αρχικά θεωρήθηκε ότι δεν μπορούν να προσφέρουν καλύτερα συνολικά αποτελέσματα, πέραν του αισθητικού.¹⁰⁹ Από τότε, αναγνωρίστηκαν κάποια πλεονεκτήματα των τεχνικών αυτών, όπως μειωμένα προβλήματα κατά την κατάποση, λιγότερος μετεγχειρητικός πόνος, μείωση επιπλοκών που σχετίζονται με το τραύμα και σαφώς καλύτερο αισθητικό αποτέλεσμα.^{110,111} Παρά τον αρχικό σκεπτικισμό, η ελάχιστα επεμβατική χειρουργική αποτελεί πλέον μία εναλλακτική προσπέλαση σε καλά επιλεγμένους ασθενείς και στα χέρια καλά εκπαιδευμένων χειρουργών. Όσον αφορά τις κακοήθεις παθήσεις του θυρεοειδούς αδένος, οι ενδείξεις είναι σαφώς πολύ περιορισμένες, περιλαμβάνοντας μόνο το PTC <1cm χωρίς ένδειξη μεταστάσεων.¹¹² Η προσπέλαση γίνεται είτε δια της στοματικής κοιλότητας, είτε οπισθοωτιαία, είτε δια της μασχालιαίας κοιλότητας, είτε δια του μαστού.¹¹³

ΕΙΚΟΝΑ 6



Ελάχιστα επεμβατική χειρουργική θυρεοειδούς αδένος. Διαθέσιμες προσπελάσεις.
Πηγή: www.researchgate.net

Λεμφαδενικός Καθαρισμός

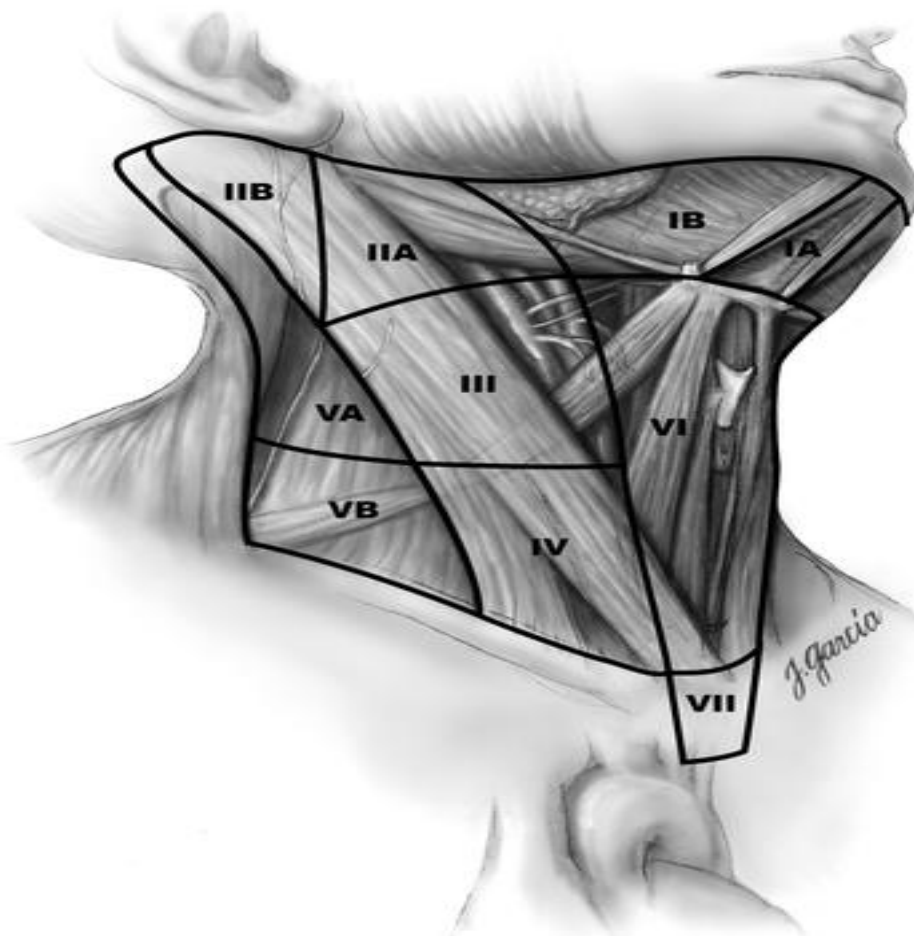
Ο καλώς διαφοροποιημένος καρκίνος του θυρεοειδούς αδένος μεθίσταται με διαφορετικούς τρόπους. Το PTC μεθίσταται λεμφογενώς, κυρίως στο κεντρικό διαμέρισμα VI¹¹⁴, και δευτερευόντως και λιγότερο συχνά στα πλάγια διαμερίσματα. Μικρομεταστάσεις μπορεί να ανευρεθούν ακόμα και στο 90% των περιπτώσεων των PTCs, πολλές από τις οποίες όμως, δεν έχουν κλινική σημασία. Οι παράγοντες αυξημένου κινδύνου για ύπαρξη μεταστάσεων στο PTC περιλαμβάνουν την πολυεστιακή νόσο, την εξωθυρεοειδική επέκταση ή το αυξημένο μέγεθος, την νεαρή ηλικία, τους επιθετικούς παθολογοανατομικούς υπότυπους και την μετάλλαξη του BRAF.¹¹⁴ Το FTC μεθίσταται κυρίως αιματογενώς, με <5% των περιπτώσεων να έχουν λεμφαδενικές μεταστάσεις. Όταν αυτές υπάρχουν στο κεντρικό διαμέρισμα, υπάρχουν αυξημένες πιθανότητες να υπάρχει μεταστατική νόσος και στα πλάγια τραχηλικά διαμερίσματα.¹¹⁵

Εφόσον η λεμφαδενική διασπορά διαγνωστεί προεγχειρητικά, η θεραπευτική επιλογή είναι ο στοχευμένος λεμφαδενικός καθαρισμός. Η ATA – American Thyroid Association συστήνει κεντρικό λεμφαδενικό καθαρισμό κατά την ολική θυρεοειδεκτομή για κλινικά θετικούς για κακοήθεια λεμφαδένες στο επίπεδο VI και πλάγιο λεμφαδενικό καθαρισμό για λεμφαδένες που έχουν αποδειχθεί μεταστατικοί από την FNA.⁴⁰ Έχει αναδειχθεί πως όταν υπάρχουν λεμφαδενικές μεταστάσεις κατά την αρχική διάγνωση του καλώς διαφοροποιημένου θυρεοειδικού καρκίνου, υπάρχει μεγαλύτερη πιθανότητα τοπικής υποτροπής και πιθανότατα αυξάνεται το ρίσκο της επανεπέμβασης.¹¹⁶ Υπάρχουν ορισμένες ενδείξεις για κεντρικό προφυλακτικό λεμφαδενικό καθαρισμό, χωρίς, ωστόσο, να υπάρχουν κατά το παρόν ενδείξεις για προφυλακτικό πλάγιο λεμφαδενικό καθαρισμό, καθώς δεν φαίνεται να υπάρχει όφελος στη συνολική επιβίωση.^{117,118} Σημαντικό ρόλο φαίνεται να διαδραματίζει ο λόγος των λεμφαδένων (LN ratio – LNR), που ορίζεται ως ο αριθμός των κακόηθων λεμφαδένων προς τον αριθμό των συνολικών λεμφαδένων που αφαιρούνται. Υψηλότερο LNR σχετίζεται με υψηλότερο ποσοστό τοπικής υποτροπής, οπότε σε τέτοιες περιπτώσεις συστήνεται πιο ένθερμα η μετέπειτα θεραπευτική προσέγγιση με RAI και πιο στενό απεικονιστικό follow – up.¹¹⁹

Προφυλακτικός Κεντρικός Λεμφαδενικός Καθαρισμός (CLND)

Ο CLND παραμένει αμφιλεγόμενο ζήτημα ανάμεσα στους χειρουργούς ενδοκρινών αδένων. Συστήνεται από την ATA – American Thyroid Association σε περιπτώσεις προχωρημένου T3 ή T4 PTC ή εάν υπάρχει αποδεδειγμένη λεμφαδενική μετάσταση σε πλάγιο διαμέρισμα.⁴⁰ Δεν έχει φανεί σημαντικό όφελος από τον CLND ρουτίνας, σε προηγούμενες αναδρομικές μελέτες.¹²⁰ Παρόλα αυτά, ορισμένες μελέτες έχουν αναδείξει τα πλεονεκτήματα του CLND, όπως βελτίωση του ελεύθερου νόσου διαστήματος¹²¹, χαμηλότερα ποσοστά τοπικής υποτροπής^{122,123} και βοήθεια στην απόφαση για μετεγχειρητικό RAI.¹²⁴ Ωστόσο, αναφέρεται αυξημένη νοσηρότητα, κυρίως λόγω της αύξησης του ρίσκου υποπαραθυρεοειδισμού και υπασβεστιαμίας.¹²⁵

ΕΙΚΟΝΑ 7



Ανατομικά διαμερίσματα του τραχήλου. Carty SE, Cooper DS, Doherty GM, et al. Consensus statement on the terminology and classification of central neck dissection for thyroid cancer. Thyroid 2009;19:1153–1158.)

ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ

Ο θυρεοειδικός καρκίνος συνήθως σταδιοποιείται κυρίως με το σύστημα AJCC (American Joint Committee on Cancer). Υπάρχουν και άλλα προγνωστικά συστήματα ταξινόμησης που έχουν χρησιμοποιηθεί για τη σταδιοποίηση της νόσου, όπως το AGES (Age, Grade, Extent, Size), το AMES (Age, Metastasis, Extent, Size) και το MACIS (Metastasis, Age, Completeness of Resection, Invasion, Size). Σε μελέτες έχει φανεί η ανωτερότητα του συστήματος AJCC TNM σε σχέση με τα υπόλοιπα, όσον αφορά την θνησιμότητα.⁴⁰

Στην 8^η έκδοση του AJCC, η οποία εκδόθηκε το 2016, υπάρχουν αλλαγές όσον αφορά το μέγεθος του όγκου και τις μεταστάσεις στους περιοχικούς λεμφαδένες. Η ηλικία κατά τη διάγνωση αποτελεί τον πιο σημαντικό προγνωστικό παράγοντα, με το όριο να ανεβαίνει στα 55 έτη από 45 έτη, σε σχέση με την προηγούμενη έκδοση. Το άρρεν φύλο, επίσης, αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα, καθώς η συγκεκριμένη κακοήθεια είναι πιο επιθετική στους άνδρες. Οι λεμφαδενικές μεταστάσεις σε σύγκριση με την πρόγνωση είναι ακόμη υπό διερεύνηση, καθώς φαίνεται ότι συμβάλλουν στην τοπική υποτροπή, αλλά όχι στη συνολική επιβίωση.⁹

ΕΙΚΟΝΑ 8

| TNM definitions (AJCC 8e) for papillary, follicular, poorly differentiated, Hürthle cell, medullary, and anaplastic thyroid carcinomas | |
|--|---|
| TX | Primary tumor cannot be assessed |
| T0 | No evidence of primary tumor |
| T1 | Tumor ≤ 2 cm in greatest dimension limited to the thyroid |
| T1a | Tumor ≤ 1 cm in greatest dimension limited to the thyroid |
| T1b | Tumor > 1 cm but ≤ 2 cm in greatest dimension limited to the thyroid |
| T2 | Tumor > 2 cm but ≤ 4 cm in greatest dimension limited to the thyroid |
| T3* | Tumor > 4 cm limited to the thyroid or gross extrathyroidal extension invading only strap muscles |
| T3a* | Tumor > 4 cm limited to the thyroid |
| T3b* | Gross extrathyroidal extension invading only strap muscles (sternohyoid) from a tumor of any size |
| T4 | Includes gross extrathyroidal extension into major neck structures |
| T4a | Gross extrathyroidal extension invading subcutaneous soft tissues, larynx, trachea, esophagus, or recurrent laryngeal nerve from a tumor of any size |
| T4b | Gross extrathyroidal extension invading prevertebral fascia or encasing carotid artery or mediastinal vessels from a tumor of any size |
| NX | Regional lymph nodes cannot be assessed |
| N0 | No evidence of regional lymph nodes metastasis |
| N0a* | One or more cytologic or histologically confirmed benign lymph node |
| N0b* | No radiologic or clinical evidence of locoregional lymph node metastasis |
| N1* | Metastasis to regional nodes |
| N1a* | Metastasis to level VI or VII (pretracheal, paratracheal, or prelaryngeal/Delphian, or upper mediastinal) lymph nodes; this can be unilateral or bilateral or bilateral disease |
| N1b* | Metastasis to unilateral, bilateral, or contralateral lateral neck lymph nodes (levels I, II, III, IV, or V) or retropharyngeal lymph nodes |
| M0 | No distant metastasis |
| M1 | Distant metastasis |
| *all categories may be subdivided as solitary tumor (s) and multifocal tumor (m) – the largest tumor determines the classification | |

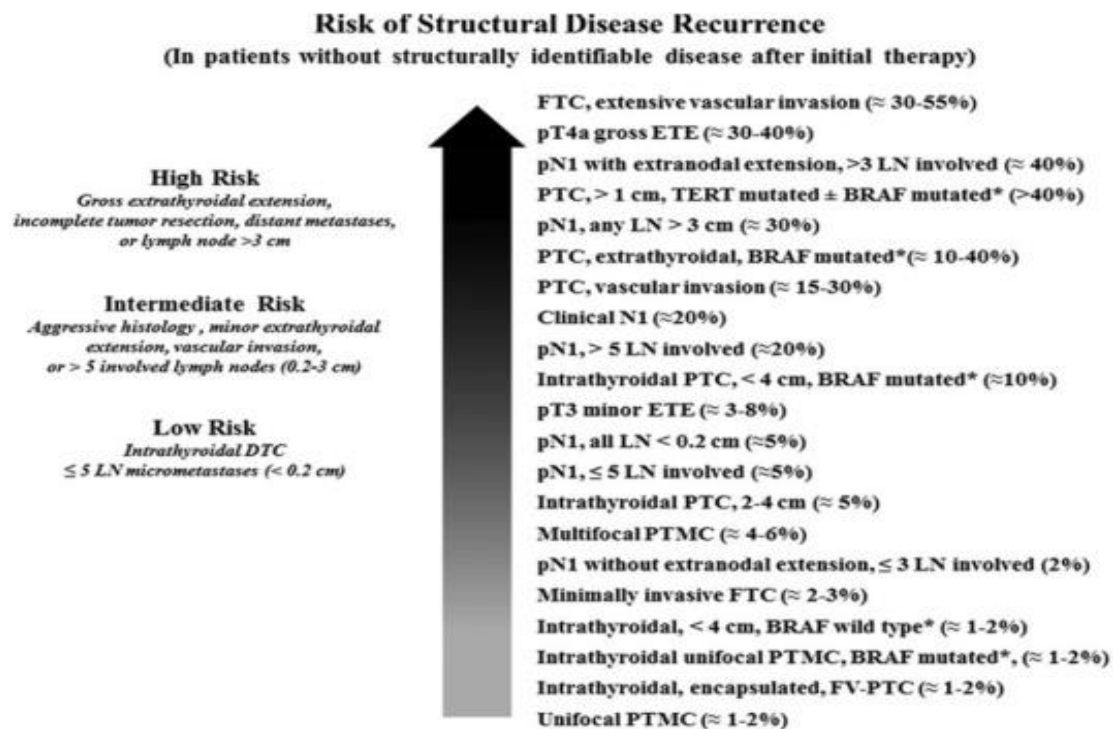
AJCC TNM, AJCC Cancer Staging Manual, 8th edition

EIKONA 9

| Staging guide for thyroid cancer (AJCC 8e) | | | | | |
|--|------------|------------|------------|------------|--------------------|
| Age at diagnosis | T category | N category | M category | Stage | Expected 10-yr DSS |
| <i>Differentiated thyroid cancer</i> | | | | | |
| <55 years | any T | any N | M0 | I | 98–100% |
| | any T | any N | M1 | II | 85–95% |
| ≥ 55 years | T1 | N0/NX | M0 | I | 98–100% |
| | T1 | N1 | M0 | II | 85–95% |
| | T2 | N0/NX | M0 | I | 98–100% |
| | T2 | N1 | M0 | II | 85–95% |
| | T3a/T3b | any N | M0 | II | 85–95% |
| | T4a | any N | M0 | III | 60–70% |
| | T4b | any N | M0 | IVA | < 50% |
| | any T | any N | M1 | IVB | < 50% |
| <i>Medullary thyroid cancer</i> | | | | | |
| any | T1 | N0 | M0 | I | |
| | T2 | N0 | M0 | II | |
| | T3 | N0 | M0 | II | |
| | T1-3 | N1a | M0 | III | |
| | T4a | any N | M0 | IVA | |
| | T1-3 | N1b | M0 | IVA | |
| | T4b | any N | M0 | IVB | |
| | any T | any N | M1 | IVC | |
| <i>Anaplastic thyroid cancer</i> | | | | | |
| any | T1-T3a | N0/NX | M0 | IVA | |
| | T1-T3a | N1 | M0 | IVB | |
| | T3b | any N | M0 | IVB | |
| | T4 | any N | M0 | IVB | |
| | any T | any N | M1 | IVC | |

Prognostic Stage Group, AJCC Cancer Staging Manual, 8th edition

EIKONA 10



Ρίσκο υποτροπής. Πηγή: www.clinicaloncologyonline.net

ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Ραδιενεργό Ιώδιο (RAI)

Ο στόχος του RAI είναι η καταστροφή του υπολειπόμενου θυρεοειδικού ιστού και η χρήση του ως συμπληρωματική θεραπεία για ύποπτη ή επιβεβαιωμένη τοπική ή μεταστατική νόσο για να βελτιωθεί το ελεύθερο νόσου διάστημα. Η δόση ποικίλει από 30 – 100mCi (millicuries) για κακοήθεια που περιλαμβάνει τους περιοχικούς λεμφαδένες και από 100 – 200mCi για τη θεραπεία απομακρυσμένων και οστικών μεταστάσεων. Απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία καθώς μπορεί να συμβεί καταστολή του μυελού των οστών. Αντενδείξεις για τη χρήση του αποτελούν η εγκυμοσύνη και ο θηλασμός.⁴⁰

Ο ολόσωμος ραδιενεργός έλεγχος (WBS) και η θεραπεία πρέπει να γίνει σε κατάσταση διέγερσης της TSH, καθώς επιτρέπει την πρόσληψη του ιωδίου από τα θυρεοειδικά επιθηλιακά και θυλακίωδη κύτταρα και από τον καρκινικό ιστό.¹²⁶ Όποτε, κατά την προετοιμασία χρειάζεται η άνοδος της TSH ορού >30mIU/L, επίπεδο πάνω από το οποίο συγκεντρώνεται το ιώδιο στον θυρεοειδικό ιστό και ανευρίσκεται η υπολειπόμενη νόσος ή η τοπική υποτροπή.¹²⁷ Αυτό γίνεται είτε με απόσυρση της T4 για 3 – 4 εβδομάδες ή με ενέσιμη rhTSH. Περαιτέρω βελτιστοποίηση της θεραπείας μπορεί να γίνει με απόσυρση του ιωδίου από τις διατροφικές συνήθειες για 2 εβδομάδες πριν το WBS.^{128,129} Ο διαγνωστικός έλεγχος με χαμηλή δόση βοηθά στον καθορισμό της θεραπευτικής δόσης και στο να βρεθούν ασθενείς χωρίς θυρεοειδικό υπόλειμμα ή νόσο και μπορεί να παραβλεφθεί η θεραπεία.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες του 2015 της ATA – American Thyroid Association συστήνουν τη χρήση του RAI μετά από ολική θυρεοειδεκτομή σε ασθενείς με ενδιάμεσου κινδύνου DTC, σε όγκους >4cm, με μικροσκοπική εξωθυρεοειδική διήθηση, σε ασθενείς >45 ετών και σε λεμφαδενικές μεταστάσεις. Σε ασθενείς με υψηλού κινδύνου DTC με οποιαδήποτε εξωθυρεοειδική διήθηση και τοπικές ή απομακρυσμένες μεταστάσεις χρησιμοποιείται ευρέως. Δεν υπάρχει σύσταση για τη χρήση του σε ασθενείς με χαμηλού κινδύνου DTC, οι οποίοι υποβλήθηκαν είτε σε λοβεκτομή, είτε σε ολική θυρεοειδεκτομή δίχως άλλους παράγοντες κινδύνου.¹³⁰

Στοχευμένες Θεραπείες

Πριν την πρόοδο των στοχευμένων θεραπειών, η χημειοθεραπεία αποτελούσε τη μοναδική θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με προχωρημένο θυρεοειδικό καρκίνο, με χαμηλή, όμως, αποτελεσματικότητα.¹³¹ Η κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών στη φάση της ογκογένεσης οδήγησε στη χρήση των αναστολέων της τυροσινικής κινάσης (TKIs – Tyrosine Kinase Inhibitors), οι οποίες αναστέλλουν την RET, VEGF1,2,3, VEGFR, όπως και άλλες κινάσες. Έχουν ένδειξη σε ασθενείς με σημαντικό καρκινικό φορτίο και πρόοδο νόσου και σε ασθενείς με σημαντική κλινική σημειολογία λόγω διήθησης ανατομικών δομών (τραχεία, οισοφάγος) και πιεστικών φαινομένων. Προς το παρόν, 4 TKIs (Sorafenib, Lenvatinib, Vandetanib, Cabozantinib) έχουν λάβει έγκριση για τη θεραπεία σε DTC, με αντοχή στη θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο και στο μεταστατικό MTC.⁸³ Πολλά TKIs, ωστόσο, βρίσκονται σε στάδια μελετών φάσης II και III με σκοπό να λάβουν έγκριση για ευρεία χρήση. Παρόλα αυτά, υπάρχουν σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες και σε σημαντικό ποσοστό ασθενών χρειάζεται να γίνει τροποποίηση της δόσης ή ακόμα και διακοπή της θεραπείας. Ορισμένες από αυτές είναι η δερματική αντίδραση χεριών – ποδιών, η υπέρταση, οι διαρροϊκές κενώσεις, το εξάνθημα, η κόπωση και η απώλεια βάρους.¹³²

Ακτινοθεραπεία - Χημειοθεραπεία

Ο ρόλος της ακτινοθεραπείας ως αρχική επικουρική θεραπεία για το DTC παραμένει αμφιλεγόμενος. Ορισμένες αναδρομικές μελέτες έχουν αναδείξει ότι μπορεί να βελτιωθεί ο τοπικός έλεγχος της νόσου, ειδικά σε ασθενείς με υπολειπόμενη νόσο μετά την θυρεοειδεκτομή ή σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο υποτροπής. Ωστόσο, υπάρχουν αρκετές ανεπιθύμητες ενέργειες. Κατά το παρόν, η ακτινοθεραπεία χρησιμοποιείται σπάνια, κυρίως με παρηγορητικό ρόλο σε μεταστατική ή τοπικά προχωρημένη νόσο, προς αποφυγή μεγαλύτερης χειρουργικής επέμβασης (π.χ. λαρυγγεκτομή). Η κλασική κυτταροτοξική χημειοθεραπεία δεν έχει υπάρξει αποτελεσματική στην θυρεοειδική κακοήθεια. Σήμερα, χρησιμοποιείται μόνο σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία σε περιπτώσεις ATC, όπου υπάρχει έλλειψη αποτελεσματικών θεραπειών.⁹

ΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΤΕΧΝΙΚΗ

Ανατομικές Θεωρήσεις

Τρεις ανατομικές δομές πρέπει να προστατευθούν κατά τη διάρκεια της θυρεοειδεκτομής: το παλίνδρομο λαρυγγικό νεύρο, ο έξω κλάδος του άνω λαρυγγικού νεύρου και οι παραθυρεοειδείς αδένες. Η λεπτομερής γνώση της φυσιολογικής ανατομίας, αλλά και οι παραλλαγές, αποτελούν απαραίτητη προϋπόθεση για να ολοκληρώσει ο χειρουργός μια ασφαλή θυρεοειδεκτομή.

Το παλίνδρομο λαρυγγικό νεύρο (RLN) αποτελεί κλάδο του πνευμονογαστρικού νεύρου (10^η εγκεφαλική συζυγία) και νευρώνει όλους τους λαρυγγικούς μύες, εκτός του κρικοθυρεοειδούς. Το δεξιό RLN εκφύεται άνωθεν της υποκλειδίου αρτηρίας, κυκλώνει κάτωθεν και οπισθίως της και ανέρχεται οπισθίως της κοινής καρωτίδας για να φτάσει στην δεξιά μεριά της τραχείας. Το αριστερό RLN εκφύεται αριστερά του αορτικού τόξου, περνώντας από κάτω του κάνοντας καμπύλη για να ανέβει στην αριστερή μεριά της τραχείας. Στο 64% των περιπτώσεων στη δεξιά μεριά και στο 77% στην αριστερή, ανέρχεται εντός της τραχειοοισοφαγικής αύλακας. Συνήθως, το RLN περνάει οπισθίως της κάτω θυρεοειδικής αρτηρίας. Όμως, σε ποσοστό 10% - 37% ανέρχεται άνωθεν της. Επίσης, στο 35% των ασθενών πορεύεται διαμέσου των τελικών κλάδων της.¹³³ Εν συνεχεία, περνά επί τα εκτός του συνδέσμου του Berry για να εισέλθει στο λάρυγγα κάτωθεν του κρικοφαρυγγικού μυός. Σε ποσοστό 0.7% - 1% των ασθενών, το δεξιό RLN απουσιάζει, αντικαθιστόμενο από μη παλίνδρομο λαρυγγικό νεύρο, το οποίο εκφύεται στον τράχηλο. Με αυτή την παραλλαγή, παρατηρούνται συνήθως και αγγειακές ανατομικές παραλλαγές, όπως απουσία της κάτω θυρεοειδικής αρτηρίας.¹³⁴

Οι άνω παραθυρεοειδείς αδένες προέρχονται εμβρυολογικά από τον 4^ο φαρυγγικό θύλακο και κατέρχονται ελάχιστα κατά την ενηλικίωση. Συνεπώς, υπάρχει σχετική σχέση μεταξύ αυτών και του μεσαίου τμήματος του θυρεοειδούς αδένου. Οι κάτω παραθυρεοειδείς αδένες προέρχονται από τον 3^ο φαρυγγικό θύλακο και κατέρχονται μαζί με τον θύμο αδένου, οπότε υπάρχει συνήθως ευρεία ανατομική κατανομή αυτών. Μπορούν να βρεθούν οπουδήποτε, από την κάτω γνάθο έως και το περικάρδιο.

Ο έξω κλάδος του άνω λαρυγγικού νεύρου νευρώνει τον κρικοθυρεοειδή και τον κρικοφαρυγγικό μυ. Ανευρίσκεται κοντά στις αγγειακές δομές του άνω πόλου του θυρεοειδούς αδένου και στο 21% των περιπτώσεων είναι σε πολύ στενή σχέση με την άνω θυρεοειδική αρτηρία, με κίνδυνο κάκωσης κατά την απολίνωση αυτής.¹³⁵

Εγχειρητική Τεχνική

Η τραχηλική τομή Kocher, συνήθως σε μία προϋπάρχουσα δερματική πτυχή, γίνεται σε απόσταση ενός με δύο δακτυλικών διαστημάτων από τη σφαγιτιδική εντομή. Ο διαχωρισμός του μυώδους πλατύσματος γίνεται συνήθως με τη χρήση διαθερμίας και διανοίγεται το πλάνο από τον θυρεοειδή χόνδρο έως και τη σφαγιτιδική εντομή. Έπειτα, οι μύες κάτωθεν του υοειδούς οστού διανοίγονται στη μέση γραμμή. Σε περίπτωση διήθησης αυτών από το θυρεοειδικό καρκίνωμα, πρέπει να αφαιρούνται en block με το παρασκεύασμα.⁹

Μόλις το εγχειρητικό πεδίο είναι έτοιμο, παρασκευάζεται ο στερνοθυρεοειδής μυς από τον θυρεοειδή αδένου (εκτός και αν διηθείται, οπότε αφαιρείται en block με τον αδένου) και κινητοποιείται ο λοβός του θυρεοειδούς με τη μείζονα παθολογία με σκοπό να αναγνωριστεί και να απολινωθεί η μέση θυρεοειδική φλέβα. Αυτό επιτρέπει την περαιτέρω κινητοποίηση του λοβού, χωρίς να κινδυνεύει η φλέβα, με σκοπό την πρόσβαση στον άνω πόλο και στα άνω θυρεοειδικά αγγεία. Ο κίνδυνος στον άνω πόλο είναι ο τραυματισμός του έξω κλάδου του άνω λαρυγγικού νεύρου στο σημείο που εισέρχεται στον κρικοθυρεοειδή μυ, με αποτέλεσμα την δυσκολία φώνησης σε υψηλές συχνότητες. Για αυτό το λόγο, τα άνω θυρεοειδικά αγγεία πρέπει να παρασκευαστούν κοντά στον θυρεοειδή αδένου και να απολινωθούν ξεχωριστά.¹³⁵

Το RLN αναγνωρίζεται καλύτερα χαμηλά στην τραχειοοισοφαγική αύλακα, καθώς πορεύεται κεφαλικά και η αναγνώρισή του γίνεται καλύτερα όταν ο άνω πόλος έχει ελευθερωθεί. Σε αυτό τον χρόνο, ο χειρουργός έρχεται αντιμέτωπος με την κάτω θυρεοειδική αρτηρία. Το RLN, όπως προαναφέρθηκε, συνήθως πορεύεται κάτωθεν της, αλλά μπορεί να βρεθεί και άνωθεν της, όπως και ανάμεσα στους τελικούς της κλάδους. Οι κλάδοι της κάτω θυρεοειδικής αρτηρίας, όπως αντίστοιχα και της άνω, πρέπει να απολινωθούν ξεχωριστά, κοντά στον αδένου, με σκοπό την αποφυγή

κάκωσης του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου και την διατήρηση της αιμάτωσης των παραθυροειδών αδένων. Η πιο συχνή αιτία μετεγχειρητικού υποπαραθυροειδισμού είναι η διαταραχή της αιμάτωσης στον συγκεκριμένο χειρουργικό χρόνο.⁹ Οι παραθυροειδείς αδένες παρασκευάζονται και αποκολλώνται προσεκτικά από τον θυροειδή αδέν. Σε περίπτωση διαταραχής της αιμάτωσης τους, επανεμφυτεύονται, μετά από ιστολογική ταυτοποίηση, στον σύστοιχο στερνοκλειδομαστοειδή μυ.¹³⁵ Σε περίπτωση λοβεκτομής, ο πάσχων λοβός διατέμνεται από το υπόλοιπο υγιές παρέγχυμα, ενώ σε περίπτωση ολικής θυροειδεκτομής ακολουθείται η ίδια διαδικασία στον αντίπλευρο λοβό.

Ο λεμφαδενικός καθαρισμός του επιπέδου VI γίνεται με σκοπό να αφαιρεθεί όλος ο λεμφικός ιστός από το υοειδές οστόν έως το επίπεδο της ανωνύμου αρτηρίας και πλαγίως έως τις καρωτίδες, δίνοντας ιδιαίτερη προσοχή στον λεμφικό ιστό πέριξ του RLN. Ο στόχος είναι να αφαιρεθούν όλοι οι προλαρυγγικοί, προτραχειακοί και παρατραχειακοί λεμφαδένες από την μεριά του όγκου. Εάν υπάρχουν κλινικά ύποπτοι λεμφαδένες και στην αντίθετη μεριά, ο λεμφαδενικός καθαρισμός επεκτείνεται και εκεί. Ο ρόλος του προφυλακτικού καθαρισμού, σε περίπτωση απουσίας μακροσκοπικής νόσου, παραμένει αμφιλεγόμενος και, εξαιρουμένων κάποιων περιπτώσεων, βρίσκεται στην κρίση του χειρουργού. Δεν συστήνεται η απομάκρυνση μόνο μακροσκοπικά ορατής νόσου ή συγκεκριμένων λεμφαδένων, περιγραφόμενο ως «berry picking», καθώς συσχετίζεται με υψηλότερα ποσοστά υποτροπής και νοσηρότητας σε πιθανή επανεπέμβαση. Οι λεμφαδένες του επιπέδου VII βρίσκονται στο άνω μεσοθωράκιο, κάτωθεν της ανωνύμου αρτηρίας. Συνήθως δεν συμπεριλαμβάνονται στον κεντρικό λεμφαδενικό καθαρισμό, αλλά σε περίπτωση ορατής μακροσκοπικά νόσου, η τραχηλική πρόσβαση είναι συνήθως δύσκολη. Μερική ή ολική στερνοτομή μπορεί σπανίως να χρειαστεί. Όταν ενδείκνυται η αφαίρεση των λεμφαδένων των πλάγιων διαμερισμάτων για μεταστατική νόσο, ο ασθενής υποβάλλεται σε λειτουργικό λεμφαδενικό καθαρισμό από τα επίπεδα II έως V. Η εκτομή εκτείνεται οπισθίως έως το πρόσθιο χείλος του τραπεζοειδούς μυός, κάτω στην κλείδα, έσω στο έξω χείλος του στερνουοειδούς μυός και άνω έως την κάτω επιφάνεια του σώματος της κάτω γνάθου.⁹

ΟΛΙΚΗ ΘΥΡΕΟΕΙΔΕΚΤΟΜΗ vs ΗΜΙΘΥΡΕΟΕΙΔΕΚΤΟΜΗ

Τις τελευταίες 3 δεκαετίες, η επίπτωση του θυρεοειδικού καρκίνου έχει αυξηθεί κατά 300% περίπου. Όπως ήδη προαναφέρθηκε, το μεγαλύτερο ποσοστό αναλογεί στον καλώς διαφοροποιημένο καρκίνο και ιδίως στο θηλώδες καρκίνωμα, το οποίο είναι ο πιο συχνός ιστολογικός τύπος. Ωστόσο, δεν έχει καταστεί ακόμα σαφές εάν οφείλεται σε πραγματική επίπτωση ή υπερδιάγνωση, λόγω της βελτίωσης των απεικονιστικών μεθόδων, καθώς και της FNA. Άλλωστε, ευρήματα θηλώδους μικροκαρκινώματος <1cm (PTMC) ανευρίσκονται σε νεκροτομές, από θάνατο άλλης αιτίας, σε ποσοστό 35%. Το συγκεκριμένο γεγονός υποδηλώνει την καλοήγη συμπεριφορά της συγκεκριμένης κλινικής οντότητας.¹³⁶

Η χειρουργική αντιμετώπιση αποτελεί την αρτιότερη θεραπευτική προσέγγιση για το PTC. Παρόλα αυτά, το εύρος της χειρουργικής επέμβασης αποτελεί για δεκαετίες εστία διχογνωμίας μεταξύ των χειρουργών ενδοκρινών αδένων παγκοσμίως. Η ολική θυρεοειδεκτομή παρέχει πλεονεκτήματα όπως τη δυνατότητα του RAI ως συμπληρωματική θεραπεία, την εξάλειψη πιθανών μικροσκοπικών καρκινικών εστιών στον αντίπλευρο λοβό του οργάνου σε έναν χειρουργικό χρόνο και την καλύτερη μετεγχειρητική παρακολούθηση με επίπεδα θυρεοσφαιρίνης.¹³⁷ Η ημιθυρεοειδεκτομή έχει σαφώς μικρότερο ρίσκο, όσον αφορά την κάκωση του RLN και την υπασβεστιαμία λόγω υποπαραθυρεοειδισμού.¹³⁸

Σε γενικές γραμμές, οι ασθενείς με PTC έχουν εξαιρετική πορεία με την 5-ετή επιβίωση να αγγίζει το 99%. Επομένως, η διαμάχη μεταξύ των δύο τύπων επέμβασης αφορά κυρίως τη συνολική επιβίωση (OS) και το διάστημα ελεύθερο νόσου (RFS) και την πιθανή ανωτερότητα της ολικής θυρεοειδεκτομής έναντι της λοβεκτομής σε αυτούς τους τομείς. Βέβαια, στη λήψη της θεραπευτικής απόφασης διαδραματίζει σημαντικό ρόλο, πέραν των πλεονεκτημάτων της μιας ή της άλλης προσέγγισης, η βούληση του ασθενούς.

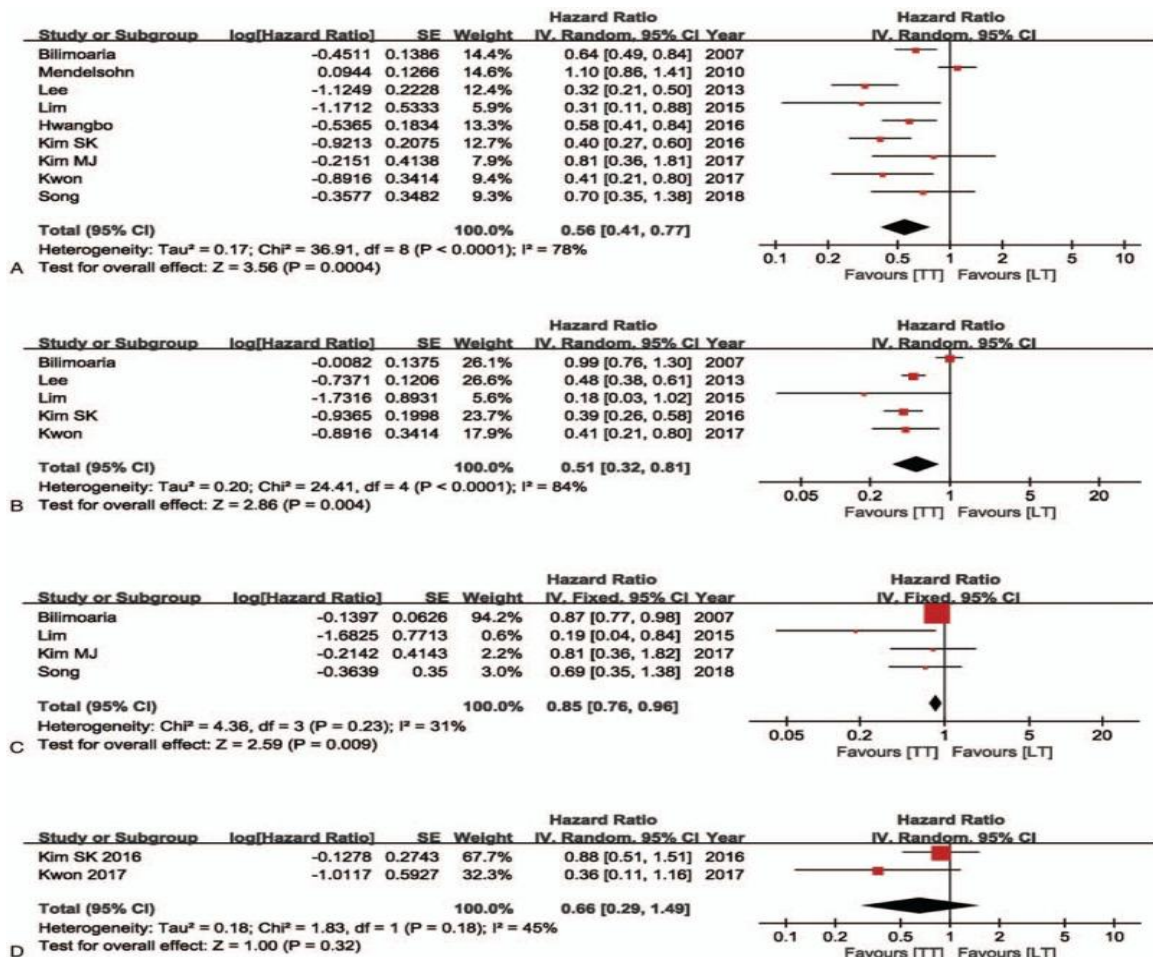
Τα τελευταία 15 χρόνια η κατευθυντήριες οδηγίες της ATA – American Thyroid Association συστήνουν τη λοβεκτομή ως εναλλακτική επιλογή για όλο και μεγαλύτερο πλήθος ασθενών.⁴⁰ Το 2006, η ολική θυρεοειδεκτομή συστήνεται ως η

επέμβαση εκλογής για τους περισσότερους ασθενείς με PTC.¹³⁹ Εκείνη την περίοδο, πολλές μελέτες απέδειξαν θετική πρόγνωση για ασθενείς με όγκους <1cm. Το 2009, αναθεωρήθηκαν οι οδηγίες, οι οποίες συνιστούσαν ολική θυρεοειδεκτομή για ασθενείς με PTC >1cm και λοβεκτομή για ασθενείς χαμηλού κινδύνου με όγκο <1cm.¹³⁷ Το 2015, εκδόθηκαν οι τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες, οι οποίες ισχύουν μέχρι και σήμερα, και συστήνουν την λοβεκτομή σε επιλεγμένους ασθενείς με όγκους έως και 4cm.⁴⁰ Σε πρόσφατη μελέτη των Gartland et al, η οποία δημοσιεύθηκε το 2018, συγκρίνοντας την ολική επιβίωση και την υποτροπή, αναφέρεται πως το ογκολογικό αποτέλεσμα είναι παρόμοιο και με τις δύο μεθόδους.¹⁴¹ Παρά την διεύρυνση του αριθμού των ασθενών, οι οποίοι είναι κατάλληλοι για ημιθυρεοειδεκτομή, η ολική θυρεοειδεκτομή αποτελεί την επέμβαση εκλογής, ακόμα και για ασθενείς χαμηλού κινδύνου με μικρούς όγκους, σε αρκετά κέντρα παγκοσμίως.^{142,143}

Ακόμη και σήμερα, δεν υπάρχει τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη, η οποία να συγκρίνει τις δύο θεραπευτικές προσεγγίσεις, καθώς θα απαιτούσε πολύ μεγάλο δείγμα ασθενών, οι οποίοι χρειάζονται follow – up για πολλά χρόνια. Υπάρχουν, ωστόσο, δημοσιευμένες αρκετές αναδρομικές μελέτες στη διεθνή βιβλιογραφία συγκρίνοντας την ολική θυρεοειδεκτομή σε σχέση με την ημιθυρεοειδεκτομή, όσον αφορά το OS και το RFS. Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση, δημοσιευμένη το 2020 από τους Zhang et al¹⁴⁴, αναλύθηκαν 13 μελέτες (5 από Η.Π.Α. και 8 από Κορέα), δημοσιευμένες από το 2004 έως και το 2018, με δείγμα ασθενών πάνω από 186.000. Στη συγκεκριμένη μελέτη, αναδείχτηκε καλύτερο RFS για ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ολική θυρεοειδεκτομή σε σχέση με την λοβεκτομή. Στην ανάλυση των υποομάδων, οι ασθενείς με όγκους <1cm, όπως και εκείνοι με όγκους >1cm, βρέθηκε ότι ωφελούνται παραπάνω με την ολική θυρεοειδεκτομή όσον αφορά στο ελεύθερο νόσου διάστημα, χωρίς να βρεθεί στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα όσον αφορά στην συνολική επιβίωση. Διαφορά στο OS βρέθηκε μόνο στην υποομάδα ασθενών με PTC από 2cm έως 4cm, με υπεροχή της ολικής θυρεοειδεκτομής έναντι της λοβεκτομής. Τα συγκεκριμένα αποτελέσματα συμφωνούν με αποτελέσματα προηγούμενων παρόμοιων μελετών.¹⁴⁵⁻¹⁴⁷ Οι περισσότερες υποτροπές σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε λοβεκτομή συνέβησαν στον αντίπλευρο λοβό του θυρεοειδούς αδένου, γεγονός που μπορεί να αντιμετωπιστεί με δεύτερη επέμβαση. Ωστόσο, αρκετοί συγγραφείς θεωρούν την συγκεκριμένη κλινική οντότητα ως νέα κακοήθεια και όχι

ως υποτροπή. Είναι σαφές πως υπάρχουν αρκετοί περιορισμοί στη συγκεκριμένη μετα-ανάλυση. Όλες οι μελέτες που αναλύθηκαν είναι μη τυχαιοποιημένες μελέτες παρατήρησης, οπότε θεωρούνται χαμηλής ποιότητας, παρά το μεγάλο δείγμα ασθενών. Επίσης, τα διαφορετικά κριτήρια επιλογής των ασθενών μπορούν να οδηγήσουν σε ετερογένεια. Επιπροσθέτως, υπάρχει κίνδυνος στατιστικού σφάλματος λόγω του διαφορετικού follow – up, που ορίζεται στην κάθε μελέτη. Τέλος, στατιστικό σφάλμα μπορεί να προκύψει και λόγω παραγόντων που επηρεάζουν την υποτροπή, όπως η μεταστατική δραστηριότητα στους λεμφαδένες και η συμπληρωματική θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο.¹⁴²

EIKONA 11



Forest plot of studies comparing TT with LT for RFS in patients with PTC. (A) including all group of patients; (B) in patients with tumors $\leq 1.0\text{cm}$; (C) in patients with tumors $> 1\text{cm}$; (D) after exclusion of contralateral lobe recurrence. Zhang C, Li Y, Li J, Chen X. Total thyroidectomy versus lobectomy for papillary thyroid cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Feb;99(6):e19073.

Αρκετές μετα-αναλύσεις έχουν δημοσιευθεί στη διεθνή βιβλιογραφία, όσον αφορά στη σύγκριση των δύο τύπων επεμβάσεων για το θηλώδες μικροκαρκίνωμα. Τα αποτελέσματα των περισσότερων συμφωνούν ως προς το RFS και για τις δύο υποομάδες ασθενών. Πιο συγκεκριμένα, σε μετα-ανάλυση, η οποία δημοσιεύθηκε το 2020 από τους van Gerwen et al, με 21.594 ασθενείς (10.186, οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν με ολική θυρεοειδεκτομή και 11.408, οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν με λοβεκτομή), βρέθηκε πως το 5-ετές RFS είναι 98% για τις δύο υποομάδες και το 10-ετές RFS είναι ελαφρώς καλύτερο για τους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με ολική θυρεοειδεκτομή με 96%, έναντι 95% για αυτούς που αντιμετωπίστηκαν με λοβεκτομή.¹⁴⁸ Το συγκεκριμένο δεδομένο ίσως έχει αξιόλογη κλινική σημασία στην θεραπευτική απόφαση, καθώς ο ασθενής και ο χειρουργός θα πρέπει να επιλέξουν ανάμεσα στην εφ' όρου ζωής θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης ή στο πιθανό ρίσκο συμπληρωματικής θυρεοειδεκτομής λόγω υποτροπής στον εναπομείναντα λοβό.

Παρόλο που οι κατευθυντήριες οδηγίες της ATA – American Thyroid Association επιτρέπουν πλέον την επιλογή του τύπου της επέμβασης για όγκους έως 4cm, η παρουσία πολυεστιακής νόσου, εξωθυρεοειδικής επέκτασης ή κλινική υποψία μεταστάσεων στους λεμφαδένες συνδέονται με αυξημένο ρίσκο μετάστασης ή υποτροπής. Στις περισσότερες δημοσιευμένες μετα-αναλύσεις, οι υποομάδες των ασθενών διαφέρουν αρκετά όσον αφορά στην πολυεστιακή νόσο (5.3% - 57%), στην εξωθυρεοειδική επέκταση (2% - 57.7%) και στις λεμφαδενικές μεταστάσεις (0% - 100%). Δυστυχώς, λόγω της φύσης των συγκεκριμένων μελετών, δεν είναι δυνατή η ανάλυση των δεδομένων σε μικρότερες υποομάδες.

Όσον αφορά στις επιπλοκές και στη σύγκρισή τους μεταξύ των δύο επεμβάσεων, οι περισσότερες μελέτες συμφωνούν πως το ποσοστό των επιπλοκών στα χέρια εξειδικευμένων χειρουργών ενδοκρινών αδένων με μεγάλη εμπειρία είναι πολύ μικρό και για τους δύο τύπους επεμβάσεων. Ωστόσο, σε αναδρομική μελέτη των Kwon et al, δημοσιευμένη το 2017, αναφέρεται πως το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν παροδικό ή μόνιμο υποπαραθυρεοειδισμό ήταν σημαντικά μεγαλύτερο στην υποομάδα που αντιμετωπίστηκε με ολική θυρεοειδεκτομή. Το 15% των ασθενών εμφάνισαν παροδικό και 1.7% των ασθενών εμφάνισαν μόνιμο υποπαραθυρεοειδισμό σε σχέση με το 0% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με λοβεκτομή. Τα ποσοστά των υπόλοιπων επιπλοκών κυμαίνονται στα ίδια επίπεδα, με την μετεγχειρητική

αιμορραγία να έχει ίδια συχνότητα και την ετερόπλευρη κάκωση του RLN να συμβαίνει σε 2 ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με λοβεκτομή και σε 4 ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με ολική θυρεοειδεκτομή.¹⁴⁹

Παρά το γεγονός πως οι νέες κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν την λοβεκτομή ως αποδεκτή θεραπευτική προσέγγιση για ασθενείς με όγκους έως 4cm, η χειρουργική κοινότητα παραμένει προβληματισμένη και διχασμένη ως προς την αρτιότερη αντιμετώπιση. Χρειάζονται σαφώς περισσότερες μελέτες και follow – up των ασθενών για μεγάλο χρονικό διάστημα με σκοπό τη συλλογή περισσότερων δεδομένων και την αξιολόγησή τους. Παγκοσμίως, υπάρχουν ένθερμοι υποστηρικτές και των δύο τύπων επεμβάσεων. Η κάθε θεραπευτική απόφαση, ωστόσο, θα πρέπει να λαμβάνεται αφού έχουν αναλυθεί και συζητηθεί όλα τα δεδομένα με τον ασθενή, ο οποίος πληρεί τα κριτήρια για να υποβληθεί σε λοβεκτομή, για να συμμετέχει και ο ίδιος στη θεραπεία του, γνωρίζοντας τα πλεονεκτήματα και τους πιθανούς κινδύνους και των 2 επιλογών.

ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΘΥΡΕΟΕΙΔΕΚΤΟΜΗ

Οι τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες της ATA – American Thyroid Association, οι οποίες εκδόθηκαν το 2015, συστήνουν τη λοβεκτομή ως αποδεκτή επέμβαση για αποδεδειγμένους κακοήθεις όγκους χαμηλού ρίσκου από την FNA και τον απεικονιστικό έλεγχο έως 4cm, εφόσον δεν υπάρχει εξωθυρεοειδική διήθηση ή λεμφαδενικές μεταστάσεις και ο ασθενής δεν έχει ατομικό ιστορικό ιονίζουσας ακτινοβολίας στον τράχηλο ή οικογενειακό ιστορικό καρκίνου.⁴⁰ Επίσης, η λοβεκτομή συστήνεται ως διαγνωστικό εργαλείο σε περιπτώσεις αδιευκρίνιστης παθολογίας από την FNA, όπως σε περιπτώσεις κυτταρικής ατυπίας ή ύποπτου όζου για θηλακιώδες καρκίνωμα (AUS / FLUS ή FN / SFN). Όλο και περισσότεροι ασθενείς, στις δυτικές χώρες, αντιμετωπίζονται με λοβεκτομή, ενώ στις ανατολικές χώρες, όπως στην Ιαπωνία, η συγκεκριμένη πρακτική ακολουθείται περισσότερο χρόνια, καθώς έχουν δημοσιευτεί επιτυχή αποτελέσματα.¹⁵⁰⁻¹⁵² Η παθολογοανατομική έκθεση και τα ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά του όγκου μετά από την λοβεκτομή αποτελούν τη βάση για την ανάγκη συμπληρωματικής χειρουργικής θεραπείας ή μη.¹⁵³ Πρακτικά, η απόφαση για διενέργεια συμπληρωματικής θυρεοειδεκτομής (CT) μετά από τη λοβεκτομή βασίζεται στο εάν ο ασθενής θα υποβαλλόταν σε ολική θυρεοειδεκτομή εφόσον γνώριζε ο χειρουργός την ιστολογική διάγνωση προεγχειρητικά.⁴⁰ Η συγκεκριμένη απόφαση αφορά όλα τα χαμηλού ρίσκου DTC, τα FTC και το Hurthle cell καρκίνωμα. Ωστόσο, πρέπει να τεθούν υπόψιν πολλαπλοί παράγοντες, όπως το επιθυμητό ογκολογικό αποτέλεσμα, το ρίσκο υποτροπής, η συνολική επιβίωση, η ανάγκη συμπληρωματικής θεραπείας με RAI, το performance status του ασθενούς, οι πιθανές επιπλοκές από μία δεύτερη χειρουργική επέμβαση και η συνολική επίδραση όλων των παραπάνω στον ασθενή και στους οικείους του.

Η φιλοσοφία «η θεραπεία να μην είναι χειρότερη από τη διάγνωση» πρέπει να ακολουθείται στην προσέγγιση του θυρεοειδικού καρκίνου. Πολλές μελέτες, κυρίως αναδρομικές, αναφέρουν μεικτά αποτελέσματα, σε σχέση με την έκταση της θυρεοειδεκτομής, παρά τις συστάσεις των οργανισμών, συνεχίζοντας τη διχογνωμία ως προς το είδος της επέμβασης.¹⁵⁴⁻¹⁵⁷ Πρακτικά, με την συμπληρωματική θυρεοειδεκτομή, ο ασθενής απολαμβάνει τα πλεονεκτήματα της ολικής

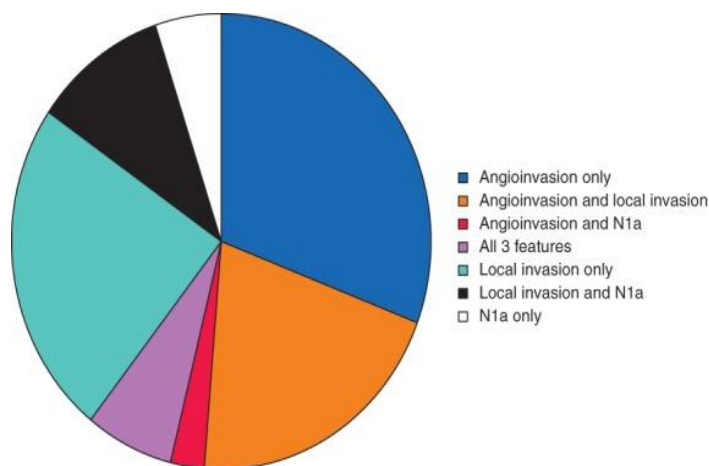
θυρεοειδεκτομή: τη δυνατότητα θεραπείας με RAI, την αποφυγή υποτροπής στον αντίπλευρο λοβό και την καλύτερη παρακολούθηση με επίπεδα θυρεοσφαιρίνης, έχοντας θεωρητικά ελαφρώς μεγαλύτερο ρίσκο όσον αφορά στις επιπλοκές.

Πολλές κλινικές, όπως η Mayo Clinic, η Lahey Clinic και το Memorial Sloan Kettering Cancer Center έχουν αναπτύξει τα δικά τους προγνωστικά μοντέλα για την διαστρωμάτωση ρίσκου των ασθενών με θυρεοειδική κακοήθεια (AGES, MACIS, AMES, AIMS).¹⁵⁸⁻¹⁶¹ Γενικά, οι δείκτες επιθετικής βιολογίας του όγκου περιλαμβάνουν την μεγαλύτερη ηλικία, το μεγάλο μέγεθος του όγκου, την εξωθυρεοειδική επέκταση, τις λεμφαδενικές μεταστάσεις και τον επιθετικό ιστολογικό υπότυπο. Ορισμένοι από τους συγκεκριμένους παράγοντες μπορούν να διαγνωστούν ή να υπάρχει ισχυρή κλινική υποψία κατά τον προεγχειρητικό έλεγχο. Βέβαια, πολλά από τα χαρακτηριστικά που τα προηγούμενα χρόνια αποτελούσαν ένδειξη συμπληρωματικής θυρεοειδεκτομής έχουν αρχίσει και τίθενται υπό αμφισβήτηση ως χαμηλοί δείκτες της βιολογίας του όγκου από αρκετές μελέτες. Οι μικρομεταστάσεις στους λεμφαδένες του κεντρικού τραχηλικού διαμερίσματος¹⁶², η πολυεστιακή νόσος στο PTMC¹⁶³ και το ελάχιστο διηθητικό θυλακιάδες καρκίνωμα με λίγες εστίες διήθησης της κάψας ή των αγγείων (<4)¹⁵⁹, έχουν αρχίσει και αμφισβητούνται και ίσως η κακοήθεια να μπορεί χαρακτηριστεί ως «μη απειλητική».

Ο χειρουργός συνήθως έρχεται αντιμέτωπος με δύο κλινικά σενάρια, όταν βρίσκεται στο δίλημμα της συμπληρωματικής θυρεοειδεκτομής. Είτε ο ασθενής είχε προεγχειρητικά γνωστή κακοήθεια, αλλά τα παθολογοανατομικά ευρήματα υποδεικνύουν τη χρήση ραδιενεργού ιωδίου, είτε ο ασθενής διαγνώστηκε με κακοήθεια μετά από διαγνωστική λοβεκτομή. Το πρώτο σενάριο είναι συνήθως σπάνιο, λόγω των προγνωστικών μοντέλων και της ακμής των απεικονιστικών μεθόδων. Συναντάται, σε λίγο μεγαλύτερη συχνότητα, σε νοσοκομεία που δεν έχουν μεγάλο όγκο περιστατικών.¹⁶⁴ Το δεύτερο σενάριο θα μπορούσε να αποφευχθεί με την ταχεία βιοψία (frozen section), πιστοποιώντας την παρουσία κακοήθειας, αλλά και συμβάλλοντας στην απόφαση της επέμβασης που θα ακολουθηθεί (λοβεκτομή ή ολική θυρεοειδεκτομή), αναλόγως με τον ιστολογικό τύπο. Ωστόσο, η χρήση της ταχείας βιοψίας συνδέεται επίσης άμεσα με το εκάστοτε νοσοκομειακό κέντρο, λόγω αξιοπιστίας του προσωπικού και του κόστους.^{165,166}

Πολλές μελέτες και ιδίως μετα-αναλύσεις έχουν δημοσιευτεί τα τελευταία χρόνια, όσον αφορά στην ανάγκη συμπληρωματικής θυρεοειδεκτομής μετά από λοβεκτομή και στις πιθανές επιπλοκές αυτής εν συγκρίσει με την ολική θυρεοειδεκτομή. Οι περισσότερες αφορούν στο PTMC, καθώς οι κατευθυντήριες οδηγίες έχουν αλλάξει μόλις 6 έτη πριν. Ωστόσο, υπάρχουν ορισμένες ακόμη πιο πρόσφατες, που αφορούν σε μεγαλύτερους όγκους. Βέβαια, οι περισσότερες είναι αναδρομικές μελέτες, οι οποίες έχουν διεξαχθεί κατά βάση με μικρό δείγμα ασθενών από συγκεκριμένα κέντρα χειρουργικής ενδοκρινών αδένων.

Πρόσφατη αναδρομική μελέτη, δημοσιευμένη από τους Sidhu et al το 2019 σε μεγάλο κέντρο χειρουργικής ενδοκρινών αδένων της Αυστραλίας (>1500 περιστατικά / έτος), συγκρίνει τα χαρακτηριστικά που μπορεί να οδηγήσουν τον χειρουργό και τον ασθενή σε συμπληρωματική θυρεοειδεκτομή. Από τους 750 ασθενείς με PTC στην κυτταρολογική ή στην τελική παθολογοανατομική έκθεση, οι 275 θα μπορούσαν να υποβληθούν σε λοβεκτομή, με βάση τα κριτήρια της ATA – American Thyroid Association του 2015. Οι 253 επέλεξαν την ολική θυρεοειδεκτομή και μόνο 22 τη λοβεκτομή. Η παθολογοανατομική διάγνωση απέδειξε πως μόνο οι 158 ασθενείς (57.5%) θα μπορούσαν να έχουν αντιμετωπιστεί με λοβεκτομή ως τελική θεραπεία και οι υπόλοιποι 117 (42.5%) θα χρειαζόνταν να υποβληθούν σε συμπληρωματική θυρεοειδεκτομή. Τα χαρακτηριστικά, τα οποία συνέστησαν την CT είναι η διήθηση των αγγείων σε 36 ασθενείς, η εξωθυρεοειδική επέκταση σε 28 ασθενείς, η λεμφαδενικές μεταστάσεις σε >5 λεμφαδένες του κεντρικού διαμερίσματος σε 6 ασθενείς και συνδυασμός των παραπάνω παραγόντων σε 47. Μόνο 3 από τους ασθενείς εμφάνισαν τοπική υποτροπή, εκ των οποίων οι 2 χαρακτηρίζονταν ως χαμηλού κινδύνου, οπότε χρειάστηκαν συμπληρωματική εκτομή.¹⁶⁷

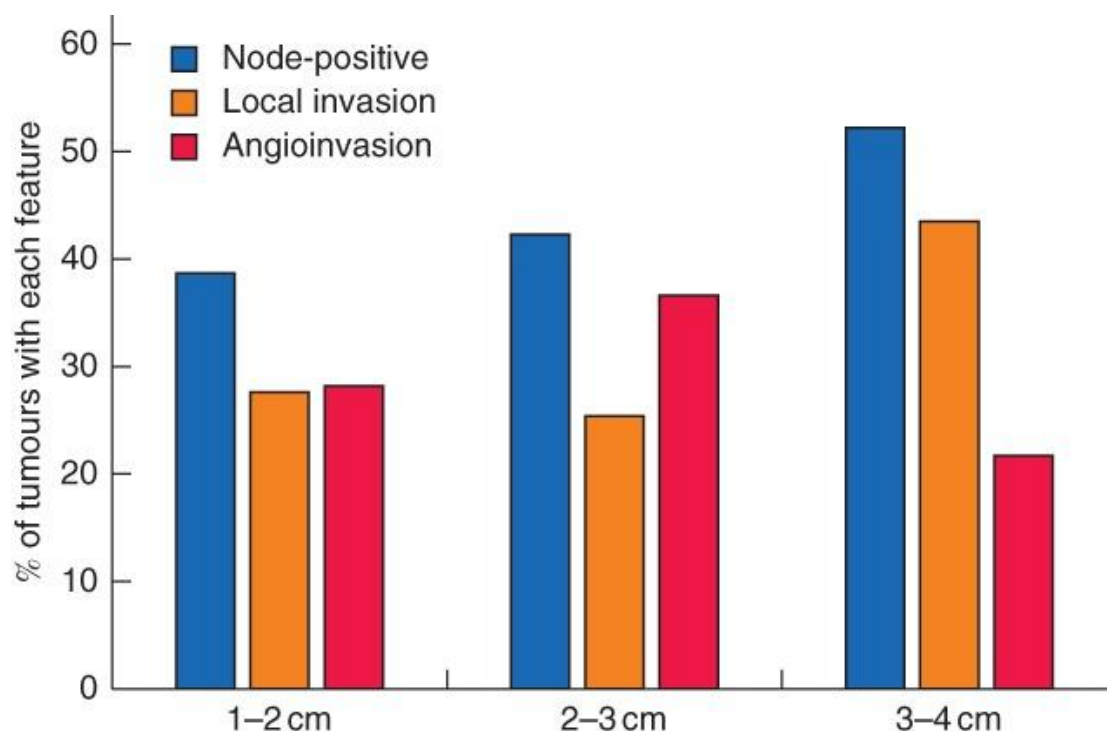


EIKONA 12

Features leading to recommendation for completion thyroidectomy. DiMarco AN, Wong MS, Jayasekara J, Cole-Clark D, Aniss A, Glover AR, Delbridge LW, Sywak MS, Sidhu SB. Risk of needing completion thyroidectomy for low-risk papillary thyroid cancers treated by lobectomy. BJS Open. 2019 Feb 6;3(3):299-304

Η συγκεκριμένη μελέτη, δίνοντας έμφαση σε συγκεκριμένα παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά, ανέδειξε πολύ υψηλό ποσοστό ανάγκης επανεπέμβασης (>40%) σε σχέση με άλλες αναδρομικές μελέτες, οι οποίες αφορούν όλα τα DTCs.¹⁶⁸ Ίσως αυτό να συμβαίνει λόγω αποκλεισμού των τυχαιωματικών PTCs (αποκλεισμός Bethesda III – IV) και λόγω του συστηματικού ομόπλευρου κεντρικού λεμφαδενικού καθαρισμού, αυξάνοντας έτσι τα ποσοστά της ανεύρεσης μεταστάσεων στους λεμφαδένες και την ανάγκη για συμπληρωματική θεραπεία με RAI.¹⁶⁷

ΕΙΚΟΝΑ 13



Factors favouring completion thyroidectomy by tumour size. DiMarco AN, Wong MS, Jayasekara J, Cole-Clark D, Aniss A, Glover AR, Delbridge LW, Sywak MS, Sidhu SB. Risk of needing completion thyroidectomy for low-risk papillary thyroid cancers treated by lobectomy. *BJS Open*. 2019 Feb 6;3(3):299-304

Ενδιαφέρουσα μελέτη του 2020, δημοσιευμένη από τους Kuo et al, χωρίς ωστόσο μεγάλο δείγμα ασθενών, καταλήγει στο συμπέρασμα ότι το ποσοστό της συμπληρωματικής θυρεοειδεκτομής μειώθηκε κατά 34% στο σύνολο και κατά 49% για ασθενείς χαμηλού ρίσκου με DTCs από 1cm έως 4cm, υποδεικνύοντας μεγάλη αλλαγή στην θεραπευτική αντιμετώπιση με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες του

2015, σε σχέση με αυτές του 2009. Παρόλα αυτά, 25% των ασθενών χαμηλού κινδύνου, οι οποίοι είχαν ένδειξη για λοβεκτομή χρειάστηκαν εν τέλει συμπληρωματική εκτομή λόγω επιθετικού ιστολογικού υπότυπου, όγκου >4cm, εξωθυροειδικής επέκτασης, διήθησης των αγγείων, λεμφαδενικών μεταστάσεων σε >5 λεμφαδένες και R1 εκτομής.¹⁶⁹

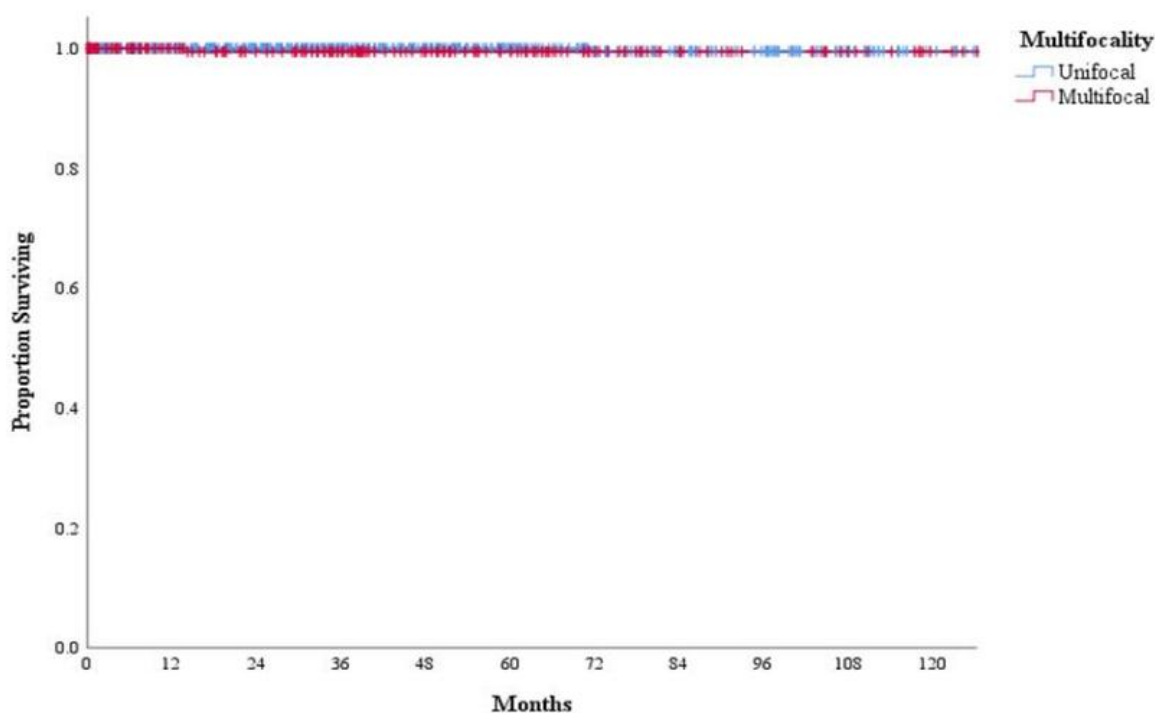
Σε πρόσφατη έρευνα του 2018, που διεξήχθη σε μεγάλα πανεπιστημιακά νοσοκομεία των Η.Π.Α. με συμμετοχή ενδοκρινολόγων και χειρουργών ενδοκρινών αδένων, έγιναν ερωτήσεις με τη μορφή κλινικών σεναρίων και σκοπό την θεραπευτική αντιμετώπιση που θα ακολουθούσαν για τους ασθενείς τους. Τα αποτελέσματα έδειξαν μεγάλη ετερογένεια στο πως υιοθετούνται οι οδηγίες του 2015. Μόνο οι νεαρότεροι ηλικιακά ιατροί ήταν πιο πιθανό να συμμορφώνονται πλήρως με την υπόθεση να είναι πως η προσκόλληση σε δοκιμασμένες θεραπευτικές πρακτικές πολλών ετών ίσως να αποτρέπει αρκετούς ιατρούς από το να εφαρμόσουν καινούριες οδηγίες.¹⁷⁰

Η συμπληρωματική θυροειδεκτομή θεωρείται από πολλούς συγγραφείς, ότι προάγει την ογκολογική ριζικότητα της επέμβασης, μετά από την ιστολογική ταυτοποίηση του καρκινώματος, ιδίως σε περιπτώσεις αδιευκρίνιστης παθολογίας από την FNA. Πράγματι, το ποσοστό νεοπλασματικής νόσου ξεπερνά το 40% στον πάσχοντα λοβό του θυροειδούς αδένα και το 30% στον αντίπλευρο λοβό.¹⁷¹⁻¹⁷³ Η υπολειπόμενη νόσος θεωρείται από αρκετούς ως ο πιο σημαντικός προγνωστικός παράγοντας και έτσι η ριζική εκτομή μειώνει την τοπικοπεριοχική υποτροπή.^{174,175}

Παρόλα αυτά, η πολυεστιακή νόσος, δηλαδή η ανεύρεση εστιών μικροκαρκινώματος είτε στον πάσχοντα λοβό είτε στον αντίπλευρο, η οποία θεωρείται βασική ένδειξη συμπληρωματικής θυροειδεκτομής, έχει αρχίσει να αμφισβητείται από ορισμένες μελέτες. Μελέτη του 2019, δημοσιευμένη από τους Harries et al από το Memorial Sloan Kettering Cancer Center με δείγμα 889 ασθενείς (619 με μονοεστιακή νόσο και 230 με πολυεστιακή νόσο), καταλήγει πως η πολυεστιακή νόσος δεν αποτελεί προγνωστικό δείκτη για την συνολική επιβίωση. Πιο συγκεκριμένα, τα ποσοστά 5-ετούς και 10-ετούς επιβίωσης ήταν 96.6% και 91.6% για τους ασθενείς με μονοεστιακή νόσο και 96.5% και 93.1% αντίστοιχα για τους ασθενείς με πολυεστιακή νόσο.¹⁷⁶ Οι συγγραφείς προσπάθησαν να εστιάσουν μόνο στην

πολυεστιακότητα, εξαιρώντας τους ασθενείς που έχρηζαν συμπληρωματικής θυρεοειδεκτομής για άλλη αιτία. Εκτός του OS, δεν υπήρχε επίσης στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο υποομάδες ούτε στην πιθανότητα ανάπτυξης PTC στον αντίπλευρο λοβό, ούτε στην πιθανότητα υποτροπής, παρά την ετερογένεια που παρατηρήθηκε στα χαρακτηριστικά των ασθενών και του όγκου (ηλικία, ιστολογικός υπότυπος, χειρουργικά όρια και παρουσία μικροσκοπικής εξωθυρεοειδικής επέκτασης). Εν κατακλείδι, οι συγγραφείς συστήνουν πως η ανεύρεση τυχαίας πολυεστιακής νόσου στην παθολογοανατομική έκθεση δεν πρέπει να αποτελεί ένδειξη για συμπληρωματική θυρεοειδεκτομή σε καλά επιλεγμένους ασθενείς.¹⁷⁶ Σε αυτό συμβάλει η ανάπτυξη των απεικονιστικών μεθόδων και φυσικά η βούληση του ασθενούς για στενό follow – up, με σκοπό την έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση των περιπτώσεων υποτροπής.

EIKONA 14

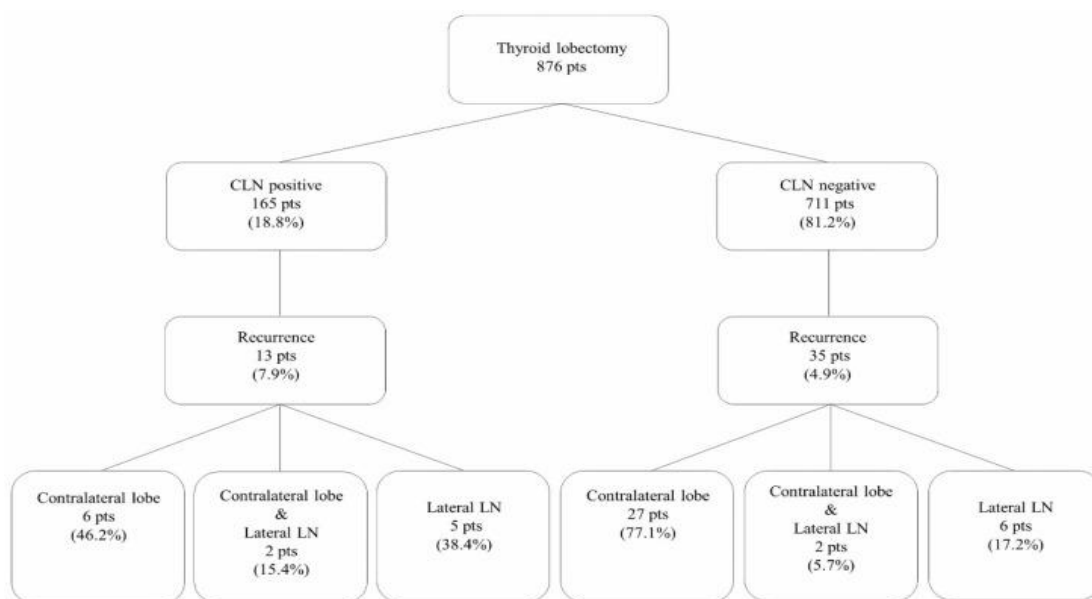


Kaplan-Meier estimates of recurrence-free survival (RFS) by multifocality. Harries V, Wang LY, McGill M, Xu B, Tuttle RM, Wong RJ, Shaha AR, Shah JP, Ghossein R, Patel SG, Ganly I. Should multifocality be an indication for completion thyroidectomy in papillary thyroid carcinoma? Surgery. 2020 Jan;167(1):10-17

Μεγάλη διχογνωμία επικρατεί επίσης όσον αφορά στην ανάγκη συμπληρωματικής θυρεοειδεκτομής λόγω ανεύρεσης λεμφαδενικών μεταστάσεων, χωρίς να υπάρχουν συγκεκριμένα κριτήρια για επανεπέμβαση, κατά την ανεύρεσή τους στην

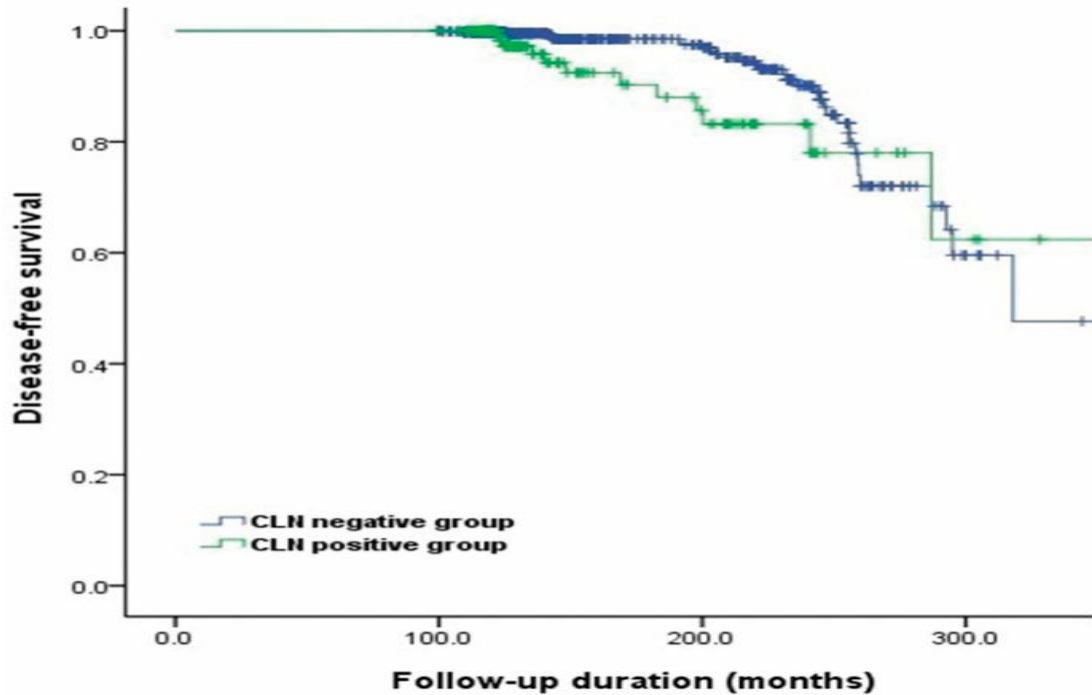
παθολογοανατομική εξέταση. Σε αυτή τη διχογνωμία συμβάλλει ο προφυλακτικός λεμφαδενικός καθαρισμός του επιπέδου VI, ο οποίος, παρά τα κριτήρια της ATA – American Thyroid Association για τις ενδείξεις διενέργειάς του, παραμένει αμφιλεγόμενος και στην κρίση του εκάστοτε χειρουργού. Σε πρόσφατη αναδρομική μελέτη από τους Choi et al (2020) έγινε σύγκριση μεταξύ 876 ασθενών, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε λοβεκτομή λόγω PTMC με προφυλακτικό κεντρικό λεμφαδενικό καθαρισμό. Οι ασθενείς ταξινομήθηκαν με βάση την παρουσία ή μη λεμφαδενικών μεταστάσεων στην παθολογοανατομική εξέταση του παρασκευάσματος. 165 ασθενείς (18.8%) ανευρέθησαν θετικοί (pCLNM) και 711 ασθενείς (81.2%) αρνητικοί (nCLNM). Οι ασθενείς που παρουσίασαν λεμφαδενικές μεταστάσεις συσχετίστηκαν σε στατιστικά σημαντικό ποσοστό με το ανδρικό φύλο, τον μεγαλύτερο μέγεθος του όγκου και την μικροσκοπική διήθηση της κάψας, σε σχέση με την υποομάδα των ασθενών που βρέθηκαν αρνητικοί. Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο υποομάδων στα ποσοστά υποτροπής και διαστήματος ελεύθερο νόσου. Η υποτροπή συνδέεται σε στατιστικά σημαντικό βαθμό μόνο με το ανδρικό φύλο. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο αποτέλεσμα πως η συμπληρωματική θυρεοειδεκτομή δεν είναι απαραίτητη στην ανεύρεση λεμφαδενικών μεταστάσεων του επιπέδου VI, μετά από λοβεκτομή για θηλώδες μικροκαρκίνωμα εφόσον ο ασθενής τίθεται υπό στενή παρακολούθηση.¹⁷⁷

EIKONA 15



Recurrence in the CLN-positive and CLN-negative groups. Choi SM, Kim JK, Lee CR, Lee J, Jeong JJ, Nam KH, Chung WY, Kang SW. Completion Total Thyroidectomy Is Not Necessary for Papillary Thyroid Microcarcinoma with Occult Central Lymph Node Metastasis: A Long-Term Serial Follow-Up. Cancers (Basel). 2020 Oct 18;12(10):3032

EIKONA 16



*Kaplan–Meier curve for disease-free survival ($p = 0.065$). Choi SM, Kim JK, Lee CR, Lee J, Jeong JJ, Nam KH, Chung WY, Kang SW. Completion Total Thyroidectomy Is Not Necessary for Papillary Thyroid Microcarcinoma with Occult Central Lymph Node Metastasis: A Long-Term Serial Follow-Up. *Cancers (Basel)*. 2020 Oct 18;12(10):3032*

Ένας επιπλέον προβληματισμός, όσον αφορά στις λεμφαδενικές μεταστάσεις, είναι το γεγονός πως ο θετικός για κακοήθεια προφυλακτικός κεντρικός λεμφαδενικός καθαρισμός (pCLNM) μπορεί να επηρεάσει την υποτροπή στους λεμφαδένες του πλάγιου τραχηλικού διαμερίσματος, όπως έχει υποτεθεί σε παλαιότερες μελέτες.¹⁷⁸⁻¹⁸¹ Ορισμένες, όμως, μελέτες κατάφεραν να αποδείξουν τη σχέση μεταξύ του pCLNM και της υποτροπής του PTMC σε πλάγιους λεμφαδένες, όπως σε εκείνη των Ryu et al.¹⁸² Οι Choi et al απέδειξαν στατιστικά σημαντική σχέση της skip metastasis, όπως ονομάζεται στη διεθνή βιβλιογραφία, με την υποομάδα των ασθενών με pCLNM και ιδιαίτερα με τους ασθενείς ανδρικού φύλου και με όγκους >5mm.¹⁷⁷

Όσον αφορά στον θυλακιώδη καρκίνο του θυρεοειδούς αδένος, οι κατευθυντήριες οδηγίες των περισσότερων οργανισμών (ATA – American Thyroid Association, BTA – British Thyroid Association, ESES – European Society of Endocrine Surgeons) συστήνουν τη λοβεκτομή ως αποδεκτή χειρουργική προσέγγιση στον ελάχιστα διηθητικό θυλακιώδη καρκίνο με διήθηση της κάψας (miFTC).¹⁸³ Ωστόσο, όπως ήδη αναφέρθηκε, η διάγνωση και σταδιοποίηση του FTC γίνεται κατά κανόνα

μετεγχειρητικά, στο παθολογοανατομικό εργαστήριο. Ο χειρουργός θα πρέπει να είναι σε θέση να αλλάξει το πλάνο της προγραμματισμένης επέμβασης (π.χ. η λοβεκτομή να μετατραπεί σε ολική θυρεοειδεκτομή), εφόσον διαπιστώσει διεγχειρητικά ευρεία διήθηση στους περίξ ιστούς, αγγειοδιήθηση, σπανιότερα λεμφαδενικές μεταστάσεις ή όζους στον αντίπλευρο λοβό, οι οποίοι πιθανόν να είχαν διαλάθει του προεγχειρητικού ελέγχου.

Η συμπληρωματική θυρεοειδεκτομή έχει θέση σε ιστολογική απάντηση ενθυλακωμένου αγγειοδιηθητικού θυλακιδώδους καρκινώματος (eaFTC) και ευρέως διηθητικού θυλακιδώδους καρκινώματος (wiFTC), εφόσον δεν έχει διαπιστωθεί διεγχειρητικά. Όσον αφορά στο miFTC, συστήνεται η συμπληρωματική χειρουργική θεραπεία εφόσον ο ασθενής είναι >45 ετών, το μέγεθος του όγκου είναι >4cm και υπάρχει παρουσία αγγειοδιήθησης στο παρασκευάσμα.¹⁸⁴ Ο ρόλος της συμπληρωματικής θεραπείας με RAI είναι πιο περιορισμένος σε σχέση με το FTC και χρησιμοποιείται κυρίως σε μεγαλύτερους ηλικιακά ασθενείς, σε ευρεία διήθηση ή παρουσία αγγειοδιήθησης και σε περιπτώσεις απομακρυσμένων μεταστάσεων.¹⁸³

Η θυρεοειδεκτομή 2 σταδίων (αρχική ημιθυρεοειδεκτομή και εν συνεχεία συμπληρωματική θυρεοειδεκτομή) θεωρείται ότι αυξάνει τον χρόνο, το κόστος και τη δυσφορία του ασθενούς εν συγκρίσει με την ολική θυρεοειδεκτομή, κατά την θεραπευτική αντιμετώπιση του θυρεοειδικού καρκίνου. Ορισμένοι ειδικοί, μάλιστα, θεωρούν πως αυξάνεται το ρίσκο επιπλοκών (κάκωση του RLN και υποπαραθυρεοειδισμός), λόγω του γεγονότος πως η επανεπέμβαση πραγματοποιείται σε ουλώδη ιστό.¹⁸⁵ Παρόλα αυτά, υπάρχει μικρός αριθμός δεδομένων για να υποστηριχθεί ή να διαψευσθεί η συγκεκριμένη παραδοχή, έκτος από μίας προηγούμενης μετα-ανάλυσης των Li et al, η οποία αναφέρει ανάλογα ποσοστά επιπλοκών για την ολική θυρεοειδεκτομή και τη συμπληρωματική θυρεοειδεκτομή.¹⁸⁶ Στην εποχή της τεχνολογίας και της ακμής των απεικονιστικών μεθόδων, οι χειρουργοί θυρεοειδούς αδένα όταν διενεργούν την ημιθυρεοειδεκτομή, αποφεύγουν την παρασκευή και τη διήθηση των ιστών του αντίπλευρου λοβού. Αυτό συμβαίνει με σκοπό να διευκολυνθεί η συμπληρωματική θυρεοειδεκτομή, σε περίπτωση που χρειαστεί, με την αποφυγή δημιουργίας συμφύσεων.

Σε αναδρομική μελέτη, δημοσιευμένη το 2019 από τους Nicholson et al¹⁸⁷, έγινε σύγκριση των επιπλοκών σε 300 ασθενείς μεταξύ της ολικής θυρεοειδεκτομής, της λοβεκτομής και της συμπληρωματικής θυρεοειδεκτομής, οι οποίες πραγματοποιήθηκαν σε κέντρο χειρουργικής ενδοκρινών αδένων με μεγάλο όγκο περιστατικών. Τα αποτελέσματα παρατίθενται στον παρακάτω πίνακα.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3

| | TL (100) | TT (100) | CT (100) | ΣΥΝΟΛΟ (300) |
|---------------------------------|----------|----------|----------|--------------|
| Αιμάτωμα / Όρωμα | 0 | 2 | 0 | 2 |
| Προσωρινή Δυσπραγία RLN | 3 | 2 | 0 | 5 |
| Μόνιμη Δυσπραγία RLN | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Προσωρινός υποπαραθυρεοειδισμός | 0 | 3 | 0 | 3 |
| Μόνιμος υποπαραθυρεοειδισμός | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ΣΥΝΟΛΟ | 3 | 7 | 0 | 10 |

Επιπλοκές κάθε τύπου επέμβασης. TL – Λοβεκτομή, TT – Ολική Θυρεοειδεκτομή, CT – Συμπληρωματική Θυρεοειδεκτομή. Nicholson KJ, Teng CY, McCoy KL, Carty SE, Yip L. Completion thyroidectomy: A risky undertaking? Am J Surg. 2019 Oct;218(4):695-699

Παρόλο που βρισκόμαστε στην εποχή της αποκλιμάκωσης της χειρουργικής του θυρεοειδούς αδένου, όπου αυτό είναι εφικτό, η πλήρης και λεπτομερής κατανόηση των επιπλοκών είναι πολύ σημαντική για την σωστή ενημέρωση των ασθενών και για τον προγραμματισμό του θεραπευτικού πλάνου. Μολονότι οι, απειλητικές για τη ζωή, επιπλοκές είναι σπάνιες¹⁸⁸, οι επιπλοκές της θυρεοειδεκτομής αυξάνουν τη νοσηρότητα και επηρεάζουν μακροπρόθεσμα την ποιότητα ζωής των ασθενών.¹⁸⁹ Εν τέλει, οι περισσότερες μελέτες συμφωνούν ότι στα χέρια έμπειρων χειρουργών και με λεπτομερή προεγχειρητικό σχεδιασμό, το ποσοστό των επιπλοκών είναι αρκετά μικρό και αποδεκτό.

Ένα ακόμη ερώτημα, όσον αφορά στη συμπληρωματική θυρεοειδεκτομή, αποτελεί ο χρόνος εκτέλεσής της, όταν αυτή απαιτείται. Παλαιότερες μελέτες εστιάζουν στην ιδανική στιγμή της επανεπέμβασης, σε σχέση με τις πιθανές επιπλοκές της, όπως ο υποπαραθυρεοειδισμός και η κάκωση του RLN. Στις περισσότερες αναφέρεται πως ο ιδανικός χρόνος είναι είτε τις πρώτες τρεις ημέρες από την πρώτη επέμβαση είτε μετά από τρεις μήνες.¹⁹⁰ Ωστόσο, υπάρχουν λίγα δεδομένα στη διεθνή βιβλιογραφία για το αν επηρεάζεται το ογκολογικό αποτέλεσμα από τον χρόνο που επιλέγει ο χειρουργός να επέμβει. Σε παλαιότερη μετα-ανάλυση των Li et al¹⁸⁶, συνοψίζοντας 7 αναδρομικές μελέτες με συνολικό δείγμα 1208 ασθενών, παρατηρήθηκε ότι η καθυστέρηση στη διενέργεια της συμπληρωματικής θυρεοειδεκτομής δεν αποτελεί παράγοντα κινδύνου για υποτροπή.

Ίσως η μεγαλύτερη αναδρομική μελέτη που ανευρίσκεται στη διεθνή βιβλιογραφία είναι των Lenschow et al, δημοσιευμένη το 2017, με δείγμα 2258 ασθενών σε βάθος 36 ετών, όπου έγινε σύγκριση της συμπληρωματικής θυρεοειδεκτομής μετά από ημιθυρεοειδεκτομή ή μετά από επέμβαση Dunhill σε σχέση με την ολική θυρεοειδεκτομή.¹⁹¹ Ανεξαρτήτως της αιτίας για την οποία χρειάστηκε η συμπληρωματική θυρεοειδεκτομή (στάδιο κακοήθειας, πολυεστιακή νόσος, λεμφαδενικές μεταστάσεις, διακοπή επέμβασης και μετατροπή της σε ημιθυρεοειδεκτομή λόγω διακοπής του σήματος στη νευροπαρακολούθηση), οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα πως η συνολική επιβίωση ή το διάστημα ελεύθερο νόσου δεν επηρεάζεται, αν η επέμβαση πραγματοποιηθεί μετά από 3 μήνες. Παρόμοια αποτελέσματα ανέδειξαν και οι μελέτες των Walgenbach et Junginger¹⁹² και των Scheumann et al¹⁹³, με όλους τους συγγραφείς να καταλήγουν πως οποιαδήποτε στιγμή έως και 6 μήνες μετά την πρώτη επέμβαση δεν επηρεάζει το ογκολογικό αποτέλεσμα του ασθενούς.

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Ο καλώς διαφοροποιημένος καρκίνος του θυρεοειδούς αδένου ανευρίσκεται όλο και πιο συχνά, εδώ και 3 δεκαετίες περίπου, λόγω της ποιοτικής και ποσοτικής εξέλιξης των απεικονιστικών μεθόδων είτε σε προσυμπτωματικό έλεγχο, είτε ως τυχαίωμα σε εξέταση για οποιοδήποτε άλλο λόγο ή παθολογία. Δημιουργήθηκε λοιπόν, εύλογα, η ανάγκη ταξινόμησης των περιστατικών με σκοπό τη βέλτιστη εξατομικευμένη θεραπεία. Όλοι οι ιατροί, οι οποίοι εμπλέκονται, προσπαθούν να αποφύγουν την «υπερθεραπεία» και τις επιπλοκές της, χωρίς ωστόσο να επηρεάζεται το τελικό ογκολογικό αποτέλεσμα για τον ασθενή. Από την ολοκληρωμένη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, παρατηρήθηκε ότι η διχογνωμία στο ζήτημα ημιθυρεοειδεκτομή – ολική θυρεοειδεκτομή μεταξύ των χειρουργών ενδοκρινών αδένων συνεχίζεται και ίσως βρίσκεται στο ζενίθ της, λόγω των πρόσφατων κατευθυντήριων οδηγιών της ATA – American Thyroid Association, όπου αποκλιμακώνεται η ανάγκη ριζικής χειρουργικής επέμβασης.

Αποδεικνύεται πως η συμπληρωματική θυρεοειδεκτομή αποτελεί μία ασφαλή επιλογή στα χέρια έμπειρων χειρουργών, όταν και όπου χρειάζεται. Με τις καινούριες κατευθυντήριες οδηγίες, το 25% των ασθενών περίπου θα χρειαστεί να υποβληθούν σε συμπληρωματική επέμβαση για ολοκληρωτική θεραπεία της νόσου. Η παραπομπή σε κέντρα ενδοκρινών αδένων, όπου ο όγκος των περιστατικών είναι μεγάλος, οπότε και η εμπειρία των χειρουργών ανάλογη, αποτελεί μονόδρομο για την ασφαλή αντιμετώπιση των ασθενών.

Είναι σαφές πως χρειάζονται αρκετές παραπάνω μελέτες με σκοπό να γίνουν πλήρως κατανοητές οι ενδείξεις της συμπληρωματικής θυρεοειδεκτομής. Η ιδανική μελέτη θα ήταν προοπτική πολυκεντρική μελέτη, με σκοπό την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων. Αφενός, όμως, μια τέτοια μελέτη υπόκειται σε ηθικούς περιορισμούς και αφετέρου λόγω της «καλοήθους» φύσης του καλώς διαφοροποιημένου θυρεοειδικού καρκίνου, απαιτείται χρονικά πολύ μεγάλο follow – up των ασθενών, το οποίο συνήθως δεν είναι δυνατό να γίνει.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες εκδίδονται για να βοηθούν τους κλινικούς ιατρούς και είναι πανταχού παρούσες. Ωστόσο, η προσκόλληση των ιατρών σε αυτές, μάλλον δεν είναι και ίσως δεν πρέπει και να είναι συνεχής. Η θεραπευτική απόφαση θα πρέπει να έγκειται στις ανάγκες και τις αξίες του κάθε ασθενούς εξατομικευμένα. Παρόλα αυτά, ο χειρουργός δεν πρέπει να αποτελεί εμπόδιο στην εφαρμογή των οδηγιών, λόγω προσωπικής επιλογής. Μέσω διεξοδικής συζήτησης, θα πρέπει να δίνονται στον ασθενή όλες οι επιλογές, καθώς και τα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα της κάθε επιλογής. Ο χειρουργός αποτελεί τον θεματοφύλακα όλων αυτών των πληροφοριών και έχει την ηθική υποχρέωση να ενημερώνεται συνεχώς ο ίδιος, αλλά και να μεταλαμπαδεύει την γνώση, με σκοπό την βέλτιστη αντιμετώπιση του ασθενούς. Μόνο ο συνδυασμός των κατευθυντήριων οδηγιών, οι οποίες εκδίδονται μετά από χρόνια κοπιαστικής έρευνας, και της εξατομικευμένης προσέγγισης θα δώσει το καλύτερο αποτέλεσμα έχοντας στο επίκεντρο τον ασθενή.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1) DANIEL D. LYDIATT AND GREGORY S. BUCHERAG. Historical Vignettes of the Thyroid Gland. *Clinical Anatomy* 24:1–9 (2011)
- 2) <http://www.thyroid.org/about-american-thyroid-association/clark-t-sawin-history-resource-center/thyroid-history-timeline/>
- 3) Surveillance Research Program NCI. Fast stats: an interactive tool for access to SEER cancer statistics. Available at: <https://seer.cancer.gov/faststats>.
- 4) Kilfoy BA, Zheng T, Holford TR, et al. International patterns and trends in thyroid cancer incidence, 1973–2002. *Cancer Causes Control* 2009;20(5):525–31.
- 5) Institute NC. SEER cancer stat facts: thyroid cancer. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html>.
- 6) Davies L, Welch HG. Current thyroid cancer trends in the United States. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;140(4):317–22.
- 7) Lim H, Devesa SS, Sosa JA, et al. Trends in thyroid cancer incidence and mortality in the United States, 1974–2013. *JAMA* 2017;317(13):1338–48.
- 8) Maria E Cabanillas, David G McFadden, Cosimo Durante, Thyroid cancer. *Lancet* 2016; 388: 2783–95.
- 9) Barry Feig (2018), *The MD Anderson Surgical Oncology Handbook*
- 10) Carolyn Dacey Seib, MD, MASa, Julie Ann Sosa, MD, MAb,c. Evolving Understanding of the Epidemiology of Thyroid Cancer. *Endocrinol Metab Clin Nam* (2018)
- 11) Hoffman K, Lorenzo A, Butt CM, et al. Exposure to flame retardant chemicals and occurrence and severity of papillary thyroid cancer: a case-control study. *Environ Int* 2017;107:235–42.
- 12) Ron E, Lubin JH, Shore RE, et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiat Res* 1995;141(3):259–77.
- 13) Cardis E, Kesminiene A, Ivanov V, et al. Risk of thyroid cancer after exposure to 131 I in childhood. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(10):724–32.
- 14) Parker LN, Belsky JL, Yamamoto T, et al. Thyroid carcinoma after exposure to atomic radiation: a continuing survey of a fixed population, Hiroshima and Nagasaki, 1958–1971. *Ann Intern Med* 1974;80(5):600–4.

- 15) Robbins J, Schneider AB. 2000. Thyroid cancer following exposure to radioactive iodine. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 1:197–203
- 16) Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. 2009. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 19:1167–214
- 17) Tobias Carling and Robert Udelsman, Thyroid Cancer. *Annu. Rev. Med.* 2014. 65:125–37
- 18) Pal T, Vogl FD, Chappuis PO, et al. Increased risk for nonmedullary thyroid cancer in the first degree relatives of prevalent cases of nonmedullary thyroid cancer: a hospital-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(11):5307–12.
- 19) Hemminki K, Eng C, Chen B. Familial risks for nonmedullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(10):5747–53.
- 20) Kitahara CM, Sosa JA. The changing incidence of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol* 2016;12(11):646.
- 21) Hales CM, Carroll MD, Fryar CD, et al. Prevalence of obesity among adults and youth: United States, 2015-2016. NCHS data brief, no 288. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 2017.
- 22) Schmid D, Ricci C, Behrens G, et al. Adiposity and risk of thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2015;16(12):1042–54.
- 23) Kim WG, Cheng SY. Mechanisms Linking Obesity and Thyroid Cancer Development and Progression in Mouse Models. *Horm Cancer.* 2018 Apr;9:108-116.
- 24) Yıldırım Sımsır I. Cetinkalp S. Kabalak T. Review of Factors Contributing to Nodular Goitre and Thyroid Carcinoma. *Medical Principles and Practice*, Published(online): 9/23/2019
- 25) Ortega-Carvalho TM, Oliveira KJ, Soares BA, Pazos-Moura CC. The role of leptin in the regulation of TSH secretion in the fed state: in vivo and in vitro studies. *J Endocrinol.* 2002 Jul;174:121-125.
- 26) Santini F, Marzullo P, Rotondi M, Ceccarini G, Pagano L, Ippolito S, et al. Mechanisms in endocrinology: the crosstalk between thyroid gland and adipose tissue: signal integration in health and disease. *Eur J Endocrinol.* 2014 Oct;171:R137-52.

- 27) Nikiforov YE, Nikiforova MN. Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol* 2011;7:569–80.
- 28) Xing M. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer. *Nat Rev Cancer* 2013;13:184–99.
- 29) Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell* 2014;159:676–90.
- 30) Boichard A, Croux L, Al Ghuzlan A, Broutin S, Dupuy C, Leboulleux S, et al. Somatic RAS mutations occur in a large proportion of sporadic RET-negative medullary thyroid carcinomas and extend to a previously unidentified exon. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:E2031–5.
- 31) Ciampi R, Mian C, Fugazzola L, Cosci B, Romei C, Barollo S, et al. Evidence of a low prevalence of RAS mutations in a large medullary thyroid cancer series. *Thyroid* 2013;23:50–7.
- 32) Wells SA Jr, Pacini F, Robinson BG, Santoro M. Multiple endocrine neoplasia type 2 and familial medullary thyroid carcinoma: an update *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:3149–64.
- 33) Ji JH, Oh YL, Hong M, Yun JW, Lee HW, Kim D, et al. Identification of driving ALK fusion genes and genomic landscape of medullary thyroid cancer. *PLoS Genet* 2015;11:e1005467.
- 34) Giordano TJ, Beaudenon-Huibregtse S, Shinde R, Langfield L, Vinco M, Laosinchai-Wolf W, et al. Molecular testing for oncogenic gene mutations in thyroid lesions: a case-control validation study in 413 postsurgical specimens. *Hum Pathol* 2014;45:1339–47.
- 35) Zheng X, Wei S, Han Y, Li Y, Yu Y, Yun X, et al. Papillary microcarcinoma of the thyroid: clinical characteristics and BRAF(V600E) mutational status of 977 cases. *Ann Surg Oncol* 2013;20:2266–73.
- 36) Kim TY, Kim WB, Rhee YS, Song JY, Kim JM, Gong G, et al. The BRAF mutation is useful for prediction of clinical recurrence in low-risk patients with conventional papillary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol* 2006;65:364–8.
- 37) Bastos AU, Oler G, Nozima BH, Moyses RA, Cerutti JM. BRAF V600E and decreased NIS and TPO expression are associated with aggressiveness of a subgroup of papillary thyroid microcarcinoma. *Eur J Endocrinol* 2015;173:525–40.

- 38) Li F, Chen G, Sheng C, Gusdon AM, Huang Y, Lv Z, et al. BRAFV600E mutation in papillary thyroid microcarcinoma: a meta-analysis. *Endocr Relat Cancer* 2015;22:159–68
- 39) Lee SE, Hwang TS, Choi YL, Han HS, Kim WS, Jang MH, et al. Prognostic significance of TERT promoter mutations in papillary thyroid carcinomas in a BRAFV600E mutation-prevalent population. *Thyroid* 2016;26: 901–10.
- 40) Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, 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;26:1–133.
- 41) Nikiforov YE, Carty SE, Chiosea SI, Coyne C, Duvvuri U, Ferris RL, et al. Impact of the multi-gene ThyroSeq next-generation sequencing assay on cancer diagnosis in thyroid nodules with atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance cytology. *Thyroid* 2015;25:1217–23.
- 42) Marti JL, Avadhani V, Donatelli LA, Niyogi S, Wang B, Wong RJ, et al. Wide inter-institutional variation in performance of a molecular classifier for indeterminate thyroid nodules. *Ann Surg Oncol* 2015;22:3996–4001.
- 43) WuJX, Young S, Hung ML, Li N, Yang SE, Cheung DS, et al. Clinical factors influencing the performance of gene expression classifier testing in indeterminate thyroid nodules. *Thyroid* 2016;26:916–22.
- 44) Davies L, Ouellette M, Hunter M, Welch HG. The increasing incidence of small thyroid cancers: where are the cases coming from? *Laryngoscope* 2010; 120: 2446–51.
- 45) Sosa JA, Hanna JW, Robinson KA, Lanman RB. Increases in thyroid nodule fine-needle aspirations, operations, and diagnoses of thyroid cancer in the United States. *Surgery* 2013; 154: 1420–26.
- 46) Smith-Bindman R, Lebda P, Feldstein VA, et al. Risk of thyroid cancer based on thyroid ultrasound imaging characteristics: results of a population-based study. *JAMA Intern Med* 2013; 173: 1788–96.
- 47) Lim H, Devessa SS, Sosa JA, Check D, Kitahara CM. Trends in Thyroid Cancer Incidence and Mortality in the United States, 1974-2013. *JAMA*. 2017;317(13):1338-1348

- 48) Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-doppler features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1941–46.
- 49) Durante C, Costante G, Lucisano G, et al. The natural history of benign thyroid nodules. *JAMA* 2015; 313: 926–35.
- 50) Filetti S, Durante C, Torlontano M. Nonsurgical approaches to the management of thyroid nodules. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006; 2: 384–94.
- 51) Rosemary Wong, Stephen G Farrell, Mathis Grossmann. Thyroid nodules: diagnosis and management. *Med J Aust.* 2018 Jul 16;209(2):92-98.
- 52) Schneider AB, Ron E, Lubin J, et al. Dose-response relationships for radiation-induced thyroid cancer and thyroid nodules: evidence for the prolonged effects of radiation on the thyroid. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77: 362-369.
- 53) Curtis RE, Rowlings PA, Deeg HJ, et al. Solid cancers after bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1997; 336: 897-904.
- 54) Shibata Y, Yamashita S, Masyakin VB, et al. 15 years after Chernobyl: new evidence of thyroid cancer. *Lancet* 2001; 358: 1965-1966.
- 55) Burman KD, Wartofsky L. Clinical practice. Thyroid nodules. *N Engl J Med* 2015; 373: 2347-2356.
- 56) Bomeli SR, LeBeau SO, Ferris RL. Evaluation of a thyroid nodule. *Otolaryngol Clin North Am.* 2010;43(2):229-238.
- 57) Gharib H, Papini E, Garber JR, et al; AACE/ACE/AME Task Force on Thyroid Nodules. 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(5):622-639.
- 58) Trimboli P, Treglia G, Giovanella L. Preoperative measurement of serum thyroglobulin to predict malignancy in thyroid nodules: a systematic review. *Horm Metab Res.* 2015;47(4):247-252.
- 59) Durante C, Grani G, Lamartina L, Filetti S, Mandel SJ, Cooper DS. The Diagnosis and Management of Thyroid Nodules: A Review. *JAMA.* 2018 Mar 6;319(9):914-924.

- 60) Costante G, Meringolo D, Durante C, et al. Predictive value of serum calcitonin levels for preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma in a cohort of 5817 consecutive patients with thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(2):450-455.
- 61) American Institute of Ultrasound in Medicine; American College of Radiology; Society for Pediatric Radiology; Society of Radiologists in Ultrasound. AIUM practice guideline for the performance of a thyroid and parathyroid ultrasound examination. *J Ultrasound Med.* 2013;32(7):1319-1329.
- 62) Moon HJ, Sung JM, Kim EK, Yoon JH, Youk JH, Kwak JY. Diagnostic performance of gray-scale US and elastography in solid thyroid nodules. *Radiology.* 2012;262(3):1002-1013.
- 63) Moon WJ, Jung SL, Lee JH, et al; Thyroid Study Group, Korean Society of Neuro- and Head and Neck Radiology. Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation—multicenter retrospective study. *Radiology.* 2008;247(3):762-770.
- 64) Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): white paper of the ACR TI-RADS Committee. *J Am Coll Radiol.* 2017;14(5):587-595.
- 65) 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.
- 66) Shin JH, Baek JH, Chung J, et al; 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.
- 67) Tsirona S, Vlassopoulou V, Tzanela M, et al. Impact of early vs late postoperative radioiodine remnant ablation on final outcome in patients with low-risk well-differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014;80:459-463.
- 68) Suman P, Wang CH, Abadin SS, et al. Timing of radioactive iodine therapy does not impact overall survival in high-risk papillary thyroid carcinoma.

- EndocrPract 2016; 22: 822-831.
- 69) Topliss D. Thyroid incidentaloma: the ignorant in pursuit of the impalpable. Clin Endocrinol (Oxf) 2004; 60: 18-20.
- 70) Yap NS, Maher R, Learoyd DL. Any detectable thyroglobulin in lymph node biopsy washouts suggests local recurrence in differentiated thyroid cancer. Endocr Connect 2014; 3: 150-155.
- 71) Cibas ES, Ali SZ, National Cancer Institute Thyroid FNA State of the Science Conference. The Bethesda System for reporting thyroid cytopathology. Am J Clin Pathol 2009; 132: 658-665.
- 72) Tamhane S, Gharib H. Thyroid nodule update on diagnosis and management. Clin Diabetes Endocrinol 2016; 2: 17.
- 73) Baloch ZW, Cibas ES, Clark DP, et al. The National Cancer Institute thyroid fine needle aspiration state of the science conference: a summation. CytoJournal 2008; 5: 6.
- 74) Oertel YC, Miyahara-Felipe L, Mendoza MG, Yu K. Value of repeated fine needle aspirations of the thyroid: an analysis of over ten thousand FNAs. Thyroid 2007; 17: 1061-1066.
- 75) Bongiovanni M, Spitale A, Faquin WC, et al. The Bethesda System for reporting thyroid cytopathology: a meta-analysis. Acta Cytol 2012; 56: 333-339.
- 76) Giles WH, Maclellan RA, Gawande AA, et al. False negative cytology in large thyroid nodules. Ann Surg Oncol 2015; 22: 152-157.
- 77) Mond M, Alexiadis M, Eriksson N, et al. Nuclear receptor expression in human differentiated thyroid tumors. Thyroid 2014; 24: 1000-1011.
- 78) Zhang M, Lin O. Molecular testing of thyroid nodules: a review of current available tests for fine-needle aspiration specimens. Arch Pathol Lab Med 2016; 140: 1338-1344.
- 79) Alexander EK, Kennedy GC, Baloch ZW, et al. Preoperative diagnosis of benign thyroid nodules with indeterminate cytology. N Engl J Med 2012; 367: 705-715.
- 80) Labourier E, Shifrin A, Busseniers AE, et al. Molecular testing for miRNA, mRNA, and DNA on fine-needle aspiration improves the preoperative diagnosis of thyroid nodules with indeterminate cytology. J Clin Endocrinol Metab 2015; 100:2743-2750.

- 81) Nikiforova MN, Wald AI, Roy S, et al. Targeted next-generation sequencing panel (ThyroSeq) for detection of mutations in thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: E1852-E1860
- 82) Nikiforov YE, Carty SE, Chiosea SI, et al. Highly accurate diagnosis of cancer in thyroid nodules with follicular neoplasm/suspicious for a follicular neoplasm cytology by ThyroSeq v2 next-generation sequencing assay. *Cancer* 2014; 120: 3627-3634.
- 83) Friedhelm Raue and Karin Frank-Raue, Thyroid Cancer: Risk-Stratified Management and Individualized Therapy. *Clin Cancer Res*; 22(20) October 15, 2016.
- 84) Haigh PI, Urbach DR, Rotstein LE. Extent of thyroidectomy is not a major determinant of survival in low- or high-risk papillary thyroid cancer. *Ann Surg Oncol* 2005;12:81–9.
- 85) Barney BM, Hitchcock YJ, Sharma P, Shrieve DC, Tward JD. Overall and cause-specific survival for patients undergoing lobectomy, near-total, or total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer. *Head Neck* 2011;33:645–9.
- 86) Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, Higashiyama T, Kobayashi K, Miya A. Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation. *Thyroid* 2014;24:27–34.
- 87) Oda H, Miyauchi A, Ito Y, Yoshioka K, Nakayama A, Sasai H, et al. Incidences of unfavorable events in the management of low-risk papillary microcarcinoma of the thyroid by active surveillance versus immediate surgery. *Thyroid* 2016;26:150–5.
- 88) Miyauchi, A., Clinical Trials of Active Surveillance of Papillary Microcarcinoma of the Thyroid. *World J Surg*, 2016. 40(3): p. 516-22.
- 89) Tuttle, R.M., et al., Natural History and Tumor Volume Kinetics of Papillary Thyroid Cancers During Active Surveillance. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2017. 143(10): p. 1015-1020.
- 90) Gupta, P., R. Wong, and B.R. Roman, Active surveillance for low risk papillary thyroid cancer. *Annals of Thyroid*, 2018. 3(1).
- 91) Uruno, T., et al., Usefulness of thyroglobulin measurement in fine-needle aspiration biopsy specimens for diagnosing cervical lymph node metastasis in patients with papillary thyroid cancer. *World J Surg*, 2005. 29(4): p. 483-5.
- 92) Ito, Y., A. miyauchi, and H. oda, Active Surveillance as the Initial Course of

- Action in Low-Risk Papillary Carcinoma, in Management of Differentiated Thyroid Cancer, A. Mancino and L. Kim, Editors. 2017, Springer International Publishing AG: Cham, Switzerland. p. 135-141
- 93) Goffredo, P., et al., *Minimally invasive follicular carcinoma: predictors of vascular invasion and impact on patterns of care*. *Endocrine*, 2016. 51(1): p. 123-30.
- 94) Stoll, S.J., et al., *Thyroid hormone replacement after thyroid lobectomy*. *Surgery*, 2009. 146(4): p.554-8; discussion 558-60.
- 95) Cox, C., et al., *Lobectomy for treatment of differentiated thyroid cancer: can patients avoid postoperative thyroid hormone supplementation and be compliant with the American Thyroid Association guidelines?* *Surgery*, 2018. 163(1):p. 75 – 80.
- 96) Matsuzo, K., et al., *Thyroid lobectomy for papillary thyroid cancer: long-term follow-up study of 1,088 cases*. *World J Surg*, 2014. 38(1): p. 68 – 79.
- 97) Nixon, I.J., et al., *Thyroid lobectomy for treatment of well differentiated intrathyroid malignancy*. *Surgery*, 2012. 151(4): p. 571-9.
- 98) Vaisman, F., et al., Initial therapy with either thyroid lobectomy or total thyroidectomy without radioactive iodine remnant ablation is associated with very low rates of structural disease recurrence in properly selected patients with differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2011. 75(1): p. 112-9.
- 99) Amanda Doubleday & Rebecca S. Sippel, Surgical options for thyroid cancer and post-surgical management. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*, 13 Apr 2018.
- 100) Duren, M., et al., Impact of initial surgical treatment on survival of patients with differentiated thyroid cancer: experience of an endocrine surgery center in an iodine-deficient region. *World J Surg*, 2000. 24(11): p. 1290-4.
- 101) Sosa JA, Bowman HM, Tielsch JM, et al. 1998. The importance of surgeon experience for clinical and economic outcomes from thyroidectomy. *Ann. Surg.* 228:320–30
- 102) Carling T, Carty SE, Ciarleglio MM, et al. 2012. American Thyroid Association design and feasibility of a prospective randomized controlled trial of prophylactic central lymph node dissection for papillary thyroid

- carcinoma. *Thyroid* 22:237–44
- 103) Kandil, E., et al., The impact of surgical volume on patient outcomes following thyroid surgery. *Surgery*, 2013. 154(6): p. 1346-52; discussion 1352-3.
- 104) Loyo, M., R.P. Tufano, and C.G. Gourin, National trends in thyroid surgery and the effect of volume on short-term outcomes. *Laryngoscope*, 2013. 123(8): p. 2056-63.
- 105) Hauch, A., et al., Total thyroidectomy is associated with increased risk of complications for low and high-volume surgeons. *Ann Surg Oncol*, 2014. 21(12): p. 3844-52.
- 106) Tan CT, Cheah WK, Delbridge L. "Scarless" (in the neck) endoscopic thyroidectomy (SET): an evidence-based review of published techniques. *World J Surg* 2008;32(7):1349e57.
- 107) Dionigi G, Boni L, Duran-Poveda M. Evolution of endoscopic thyroidectomy. *Surg Endosc* 2011;25(12):3951 – 2.
- 108) Slotema ET, Sebag F, Henry JF. What is the evidence for endoscopic thyroidectomy in the management of benign thyroid disease? *World J Surg* 2008;32(7):1325e32.
- 109) Dionigi G. Evidence-based review series on endoscopic thyroidectomy: real progress and future trends. *World J Surg* 2009;33(2):365e6.
- 110) Lee HY, Lee JY, Dionigi G, et al. The efficacy of intraoperative neuromonitoring during robotic thyroidectomy: a prospective, randomized case-control evaluation. *J Laparoendosc Adv Surg Tech* 2015;25(11):908e14.
- 111) Miccoli P, Berti P, Raffaelli M, et al. Comparison between minimally invasive video-assisted thyroidectomy and conventional thyroidectomy: a prospective randomized study. *Surgery* 2001;130(6):1039e43.
- 112) Russell JO, Anuwong A, Dionigi G, et al. Transoral thyroid and parathyroid surgery vestibular approach: a framework for assessment and safe exploration. *Thyroid* 2018;28(7):825e9.
- 113) Anuwong A, Sasanakietkul T, Jitpratoom P, et al. Transoral endoscopic thyroidectomy vestibular approach (TOETVA): indications, techniques and results. *Surg Endosc* 2018;32(1):456e65.
- 114) Moley, J., *Lymph Node Dissection for Differentiated Thyroid Cancer*,

- in *Management of Differentiated Thyroid Cancer*, A. Mancino and L. Kim, Editors. 2017, Springer International Publishing, AG: Cham, Switzerland. p. 153-170.
- 115) Howell, G.M., et al., *BRAF V600E mutation independently predicts central compartment lymph node metastasis in patients with papillary thyroid cancer*. *Ann Surg Oncol*, 2013. 20(1): p. 47-52.
- 116) Conzo, G., et al., Predictive value of nodal metastases on local recurrence in the management of differentiated thyroid cancer. Retrospective clinical study. *BMC Surg*, 2013. 13 Suppl 2: p. S3.
- 117) Randolph, G.W., et al., The prognostic significance of nodal metastases from papillary thyroid carcinoma can be stratified based on the size and number of metastatic lymph nodes, as well as the presence of extranodal extension. *Thyroid*, 2012. 22(11):p. 1144-52.
- 118) Sippel, R.S. and H. Chen, Controversies in the surgical management of newly diagnosed and recurrent/residual thyroid cancer. *Thyroid*, 2009. 19(12): p. 1373-80.
- 119) Schneider, D.F., et al., Lymph node ratio predicts recurrence in papillary thyroid cancer. *Oncologist*, 2013. 18(2): p. 157-62.
- 120) Conzo, G., et al., The current status of lymph node dissection in the treatment of papillary thyroid cancer. A literature review. *Clin Ter*, 2013. 164(4): p. e343-6.
- 121) Barczynski, M., et al., Prophylactic central neck dissection for papillary thyroid cancer. *Br J Surg*, 2013. 100(3): p. 410-8.
- 122) Hartl, D.M., et al., Influence of prophylactic neck dissection on rate of retreatment for papillary thyroid carcinoma. *World J Surg*, 2013. 37(8): p. 1951-8.
- 123) Popadich, A., et al., A multicenter cohort study of total thyroidectomy and routine central lymph node dissection for cN0 papillary thyroid cancer. *Surgery*, 2011. 150(6): p. 1048-57.
- 124) Laird, A.M., et al., Evaluation of postoperative radioactive iodine scans in patients who underwent prophylactic central lymph node dissection. *World J Surg*, 2012. 36(6): p. 1268-73.
- 125) Lang, B.H., et al., A systematic review and meta-analysis of prophylactic central neck dissection on short-term locoregional recurrence in

- papillary thyroid carcinoma after total thyroidectomy. *Thyroid*, 2013. 23(9): p. 1087-98.
- 126) Elisei, R., et al., How to manage patients with differentiated thyroid cancer and a rising serum thyroglobulin level. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2014. 43(2): p. 331-44.
- 127) Edmonds, C.J., et al., Measurement of serum TSH and thyroid hormones in the management of treatment of thyroid carcinoma with radioiodine. *Br J Radiol*, 1977. 50(599): p. 799-807.
- 128) Kirk, D., Surveillance Strategies After Initial Treatment of Differentiated Thyroid Cancer, in *Management of Differentiated Thyroid Cancer*, L. Kim and A. Mancino, Editors. 2017, Springer International Publishing AG: Cham, Switzerland. p. 281-312.
- 129) Sawka, A.M., et al., Dietary iodine restriction in preparation for radioactive iodine treatment or scanning in well-differentiated thyroid cancer: a systematic review. *Thyroid*, 2010. 20(10): p. 1129-38.
- 130) Alexander, C., et al., Intermediate and long-term side effects of high-dose radioiodine therapy for thyroid carcinoma. *J Nucl Med*, 1998. 39(9):p. 1551 – 4.
- 131) Albero A, Lopez JE, Torres A, de la Cruz L, Martin T. Effectiveness of chemotherapy in advanced differentiated thyroid cancer: a systematic review. *Endocr Relat Cancer* 2016;23:R71–84.
- 132) Klein Hesselink EN, Steenvoorden D, Kapiteijn E, Corssmit EP, van der Horst-Schrivers AN, Lefrandt JD, et al. Therapy of endocrine disease: response and toxicity of small-molecule tyrosine kinase inhibitors in patients with thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2015;172:R215–25.
- 133) WADE J. S. H. (1955) Vulnerability of the recurrent laryngeal nerves at thyroidectomy. *Br. J. Surg.* 43.164.
- 134) SANDERGS. , UYEDRA. Y. & KARM M. S. (1988) Partial superior laryngeal nerve lesions before and after thyroid surgery. *World J. Surg.* 12,522-7.
- 135) L. Delbridge, T.S. Reeve, M. Khadra, A.G. Poole. Total Thyroidectomy: The technique of capsular dissection. *Aust.N.Z.J.Surg.* 1992, 92, 96-99.

- 136) Lang W, Borrusch H, Bauer L. Occult carcinomas of the thyroid. Evaluation of 1020 sequential autopsies. *Am J Clin Pathol* 1998;90:72e6.
- 137) Ryu J, Ryu YM, Jung YS, et al. Extent of thyroidectomy affects vocal and throat functions: a prospective observational study of lobectomy versus total thyroidectomy. *Surgery* 2013;154:611–20.
- 138) Shiryazdi SM, Kargar S, Afkhami-Ardekani M, et al. Risk of postoperative hypocalcemia in patients underwent total thyroidectomy, subtotal thyroidectomy and lobectomy surgeries. *Acta Med Iran* 2014;52:206–9.
- 139) Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006;16:109–42.
- 140) American Thyroid Association Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer , Cooper DS, Doherty GM, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19:1167–214.
- 141) Gartland RM, Lubitz CC. Impact of extent of surgery on tumor recurrence and survival for papillary thyroid cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2018;25:2520–5.
- 142) Zhang HS, Lee EK, Jung YS, et al. Total thyroidectomy’s association with survival in papillary thyroid cancers and the high proportion of total thyroidectomy in low-risk patients: analysis of Korean nationwide data. *Surgery* 2019;165:629–36.
- 143) Nixon IJ, Ganly I, Patel SG, et al. Thyroid lobectomy for treatment of well differentiated intrathyroid malignancy. *Surgery* 2012;151:571–9.
- 144) Zhang C, Li Y, Li J, Chen X. Total thyroidectomy versus lobectomy for papillary thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2020;99:6(e19073).
- 145) Macedo FI, Mittal VK. Total thyroidectomy versus lobectomy as initial operation for small unilateral papillary thyroid carcinoma: a metaanalysis. *Surg Oncol* 2015;24:117–22.
- 146) Zheng W, Li J, Lv P, et al. Treatment efficacy between total thyroidectomy and lobectomy for patients with papillary thyroid

- microcarcinoma: a systemic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2018;44:1679–84.
- 147) Ross DS, Litofsky D, Ain KB, et al. Recurrence after treatment of micropapillary thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19:1043–8.
- 148) M. van Gerwen, M. Alsen, E. Lee, C. Sinclair, E. Genden, E. Taioli. Recurrence-free survival after total thyroidectomy and lobectomy in patients with papillary thyroid microcarcinoma. *Journal of Endocrinological Investigation*. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01342-1>.
- 149) Hyemi Kwon, Min Ji Jeon, Won Gu Kim, Suyeon Park, Mijin Kim, Dong Eun Song, Tae-Yon Sung, Jong Ho Yoon, Suck Joon Hong, Tae Yong Kim, Young Kee Shong and Won Bae Kim. A comparison of lobectomy and total thyroidectomy in patients with papillary thyroid microcarcinoma: a retrospective individual risk factor-matched cohort study. *European Journal of Endocrinology* (2017) 176, 371–378.
- 150) Mishra A, Mishra SK (2002) Total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer: primary compared with completion thyroidectomy. *Eur J Surg* 168:283–287.
- 151) Udelsman R, Shaha A (2005) Is total thyroidectomy the best possible surgical management for well-differentiated thyroid carcinoma? *Lancet Oncol* 6:529–531.
- 152) Wanebo H, Coburn M, Teates D, Cole B (1998) Total thyroidectomy does not enhance disease control or survival even in high-risk patients with differentiated thyroid cancer. *Ann Surg* 227(6):912–921.
- 153) B. Veyseller, A. Yenigun, F. Aksoy, A. Meric, O. Ozturan. The need for completion thyroidectomy in cases of differentiated cancer. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. DOI 10.1007/s12070-017-1083-8.
- 154) Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, et al. Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer. *Ann Surg*. 2007;246:375–81; discussion 381–74.
- 155) Hay ID, Grant CS, Bergstralh EJ, Thompson GB, van Heerden JA, Goellner JR. Unilateral total lobectomy: is it sufficient surgical treatment for patients with AMES low-risk papillary thyroid carcinoma? *Surgery*. 1998;124:958–64; discussion 964–56.
- 156) Adam MA, Pura J, Goffredo P, et al. Impact of extent of surgery on

- survival for papillary thyroid cancer patients younger than 45 years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:115–21.
- 157) Nixon IJ, Ganly I, Patel SG, et al. Thyroid lobectomy for treatment of well-differentiated intrathyroid malignancy. *Surgery.* 2012;151:571–79.
- 158) Hay ID, Thompson GB, Grant CS, et al. Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades (1940–1999): temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2444 consecutively treated patients. *World J Surg.* 2002;26:879–85.
- 159) Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, et al. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery.* 1993;114:1050–57; discussion 1057–58.
- 160) Shaha AR, Loree TR, Shah JP. Intermediate-risk group for differentiated carcinoma of thyroid. *Surgery.* 1994;116:1036–40; discussion 1040–31.
- 161) Cady B, Rossi R. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery.* 1988;104:947–53.
- 162) Cranshaw IM, Carnaille B. Micrometastases in thyroid cancer: an important finding? *Surg Oncol.* 2008;17:253–58.
- 163) Chow SM, Law SC, Chan JK, Au SK, Yau S, Lau WH. Papillary microcarcinoma of the thyroid: prognostic significance of lymph node metastasis and multifocality. *Cancer.* 2003;98:31–40.
- 164) Lang BH, Lo CY, Chan WF, Lam KY, Wan KY. Staging systems for papillary thyroid carcinoma: a review and comparison. *Ann Surg.* 2007;245:366–78.
- 165) Paphavasit A, Thompson GB, Hay ID, et al. Follicular and Hurthle cell thyroid neoplasms: is frozen-section evaluation worthwhile? *Arch Surg.* 1997;132:674–78; discussion 678–80.
- 166) Udelsman R, Westra WH, Donovan PI, Sohn TA, Cameron JL. Randomized prospective evaluation of frozen-section analysis for follicular neoplasms of the thyroid. *Ann Surg.* 2001;233:716–22.
- 167) A. N. DiMarco, M. S. Wong, J. Jayasekara, D. Cole-Clark, A. Aniss, A. R. Glover, L. W. Delbridge, M. S. Sywak and S. B. Sidhu. Risk of needing completion thyroidectomy for low-risk papillary thyroid cancers treated by

- lobectomy. *BJS Open* 2019; 3: 299–304.
- 168) Kluijfhout WP, Pasternak JD, Drake FT, Beninato T, Shen WT, Gosnell JE *et al.* Application of the new American Thyroid Association guidelines leads to a substantial rate of completion total thyroidectomy to enable adjuvant radioactive iodine. *Surgery* 2017; **161**: 127–133.
- 169) Kuo LE, Angell TE, Pandian TK, Moore AL, Alexander EK, Barletta JA, Gawande AA, Lorch JH, Marqusee E, Moore FD Jr, Nehs MA, Doherty GM, Cho NL. Completion Thyroidectomy is Less Common Following Updated 2015 American Thyroid Association Guidelines. *Ann Surg Oncol.* 2021 Jan;28(1):484-491. doi: 10.1245/s10434-020-08709-x. Epub 2020 Jun 24.
- 170) Welch HG, Doherty GM. Saving thyroids: overtreatment of small papillary cancers. *N Engl J Med.* 2018;279(4):310-11.
- 171) Alzahrani AS, Al Mandil M, Chaudhary 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;131:443–9.
- 172) Kim ES, Kim TY, Koh JM, Kim YI, Hong SJ, Kim WB, *et al.* Completion thyroidectomy in patients with thyroid cancer who initially underwent unilateral operation. *Clin Endocrinol.* 2004;61:145–8.
- 173) Ibrahim B, Forest VI, Hier M, Mlynarek AM, Caglar D, Payne RJ. Completion thyroidectomy: predicting bilateral disease. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;44:23.
- 174) Esnaola NF, Cantor SB, Sherman SI, Lee JB, Evans DB. Optimal treatment strategy in patients with papillary thyroid cancer: a decision analysis. *Surgery.* 2001;130:921–30.
- 175) Lee HS, Roh JL, Gong G, Cho KJ, Choi SH, Nam SY, *et al.* Risk factors for recurrence after first reoperative surgery for locoregional recurrent/persistent papillary thyroid carcinoma. *World J Surg.* 2015;39:1943–50.
- 176) Harries V, Wang LY, McGill M, Xu B, Tuttle RM, Wong RJ, Shaha AR, Shah JP, Ghossein R, Patel SG, Ganly I. Should multifocality be an indication for completion thyroidectomy in papillary thyroid carcinoma?

- Surgery. 2020 Jan;167(1):10-17. doi: 10.1016/j.surg.2019.03.031. Epub 2019 Sep 9
- 177) Choi SM, Kim JK, Lee CR, Lee J, Jeong JJ, Nam KH, Chung WY, Kang SW. Completion Total Thyroidectomy Is Not Necessary for Papillary Thyroid Microcarcinoma with Occult Central Lymph Node Metastasis: A Long-Term Serial Follow-Up. *Cancers (Basel)*. 2020 Oct 18;12(10):3032. doi: 10.3390/cancers12103032.
- 178) Zhao, H.; Huang, T.; Li, H. Risk factors for skip metastasis and lateral lymph node metastasis of papillary thyroid cancer. *Surgery* 2019, 166, 55–60.
- 179) Back, K.; Kim, J.S.; Kim, J.-H.; Choe, J.-H. Superior located papillary thyroid microcarcinoma is a risk factor for lateral lymph node metastasis. *Ann. Surg. Oncol.* 2019, 26, 3992–4001.
- 180) Feng, J.W.; Yang, X.H.; Wu, B.Q.; Sun, D.L.; Jiang, Y.; Qu, Z. Predictive factors for central lymph node and lateral cervical lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma. *Clin. Transl. Oncol.* 2019, 21, 1482–1491.
- 181) Wu, X.; Li, B.; Zheng, C.; He, X. Predicting factors of lateral neck lymph node metastases in patients with papillary thyroid microcarcinoma. *Medicine* 2019, 98, e16386–e16386.
- 182) Ryu, Y.J.; Kang, S.J.; Cho, J.S.; Yoon, J.H.; Park, M.H. Identifying risk factors of lateral lymph node recurrence in clinically node-negative papillary thyroid cancer. *Medicine* 2018, 97, e13435, doi:10.1097/MD.00000000000013435.
- 183) Staubitz JJ, Musholt PB, Musholt TJ. The surgical dilemma of primary surgery for follicular thyroid neoplasms. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019 Aug;33(4):101292.
- 184) Dionigi G, Kraimps JL, Schmid KW, et al. Minimally invasive follicular thyroid cancer (MIFTC)—a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbeck's Arch Surg* 2014;399(2):165e84.
- 185) Kranthikumar G, Syed N, Nemade H, et al. Safety of completion thyroidectomy for initially misdiagnosed thyroid carcinoma. *Rambam Maimonides Med J.* 2016;7(3). Epub 2016/08/04.
- 186) Li YJ, Wang YZ, Yi ZB, Chen LL, Xiao-Dong Z. Comparison of

- completion thyroidectomy and primary total surgery for differentiated thyroid cancer: a meta-analysis. *Oncol Res Treat.* 2015;38:528e531
- 187) Nicholson KJ, Teng CY, McCoy KL, Carty SE, Yip L. Completion thyroidectomy: A risky undertaking? *Am J Surg.* 2019 Oct;218(4):695-699.
- 188) Khavanin N, Mlodinow A, Kim JY, et al. Assessing safety and outcomes in outpatient versus inpatient thyroidectomy using the NSQIP: a propensity score matched analysis of 16,370 patients. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(2):429e436.
- 189) Rosato L, Avenia N, Bernante P, et al. Complications of thyroid surgery: analysis of a multicentric study on 14,934 patients operated on in Italy over 5 years. *World J Surg.* 2004;28(3):271e276.
- 190) Glockzin, G., et al., Completion thyroidectomy: effect of timing on clinical complications and oncologic outcome in patients with differentiated thyroid cancer. *World J Surg*, 2012. 36(5): p. 1168-73.
- 191) Lenschow C, Mäder U, Germer CT, Reiners C, Schlegel N, Verburg FA. The time point of completion thyroidectomy has no prognostic impact in patients with differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019 Mar;90(3):479-486.
- 192) Walgenbach, S. and T. Junginger, [Is the timing of completion thyroidectomy for differentiated thyroid carcinoma prognostic significant?]. *Zentralbl Chir*, 2002. 127(5): p. 435-8.
- 193) Scheumann, G.F., et al., Completion thyroidectomy in 131 patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Surg*, 1996. 162(9): p. 677-84.