

MEDICINSKI CENTAR U ZAJEČARU, HIRURŠKA SLUŽBA

## **PRILOG SAVREMENOM STAVU HIRURŠKOG LEČENJA MALIGNOMA TIREOIDEJE**

*Vladislav Nikolić, Nebojša Paunković, Miroslav Oprić*

Danas se više ne može zamisliti celishodno lečenje malignoma tireoideje bez timskog zbrinjavanja koje, pored hirurga, obavezno uključuje endokrinologa, radioizotopistu i patologa. Savremena primena scintigrafije, moderne patofiziologije i histopatologije omogućuju dijagnozu tumora u ranoj evolutivnoj fazi i svrstavanje istih u »diferencirane« i »nediferencirane« oblike, što je od presudnog značaja za terapiju i prognozu. Došlo se je do saznanja da su diferencirani tumori hormono zavisni pa su pogodni za hormonsku supresiju njihovog rasta.

Terapijski stavovi pojedinih autora na strani i u nas razlikuju se uglavnom po shvatanju radikalnosti hirurškog postupka. Koristeći se iskustvima mnogih autora mi smo prihvatili umereno radikalnan stav želeći da ga ovim radom i potvrdimo.

### **NAŠ MATERIJAL**

Na Hirurškom odeljenju u periodu od 1969 do 1975 godine operisana su 22 bolesnika od malignoma tireoideje. Žena je bilo 15 i muškaraca 7. Kod mlađih su dominirali diferencirani oblici u u kasnijim godinama nediferencirani. Najveća učestalost pripadala je IV, V, i VI deceniji života. Najmlađa bolesnica imala je 18 a najstarija 76 godina. U odnosu na histopatološke karakteristike bilo je 41% sa papilarnim, 32% sa folikularnim, 9% sa anaplastičnim i 18% sa medularnim kacinomima.

U našem radu koristili smo klasifikaciju malignoma tireoideje Hazard-a i Woolner-a sa Mayo klinike čiji se kriterijumi zasnivaju na kliničkim i patološkim karakteristikama (14). Ova klasifikacija rasvetljava mogućnost biološkog ponašanja malignoma, ukazuje na njihovu prognozu i usmerava tretman (tabela 1).

#### **TABELA I KLASIFIKACIJA TIREOIDNIH KANCERA**

##### **1 PAPILARNI**

- a) Okultni
- b) Intratireoidni
- c) Ekstratireoidni

##### **2 FOLIKULARNI**

- Minimalna ili sumnjiva invazija sudova kapsule(mikroinvazivni)
- Invazija kapsule umerenog ili znatnog stepena(angioinvazivni)

##### **3 ANAPLASTIČNI**

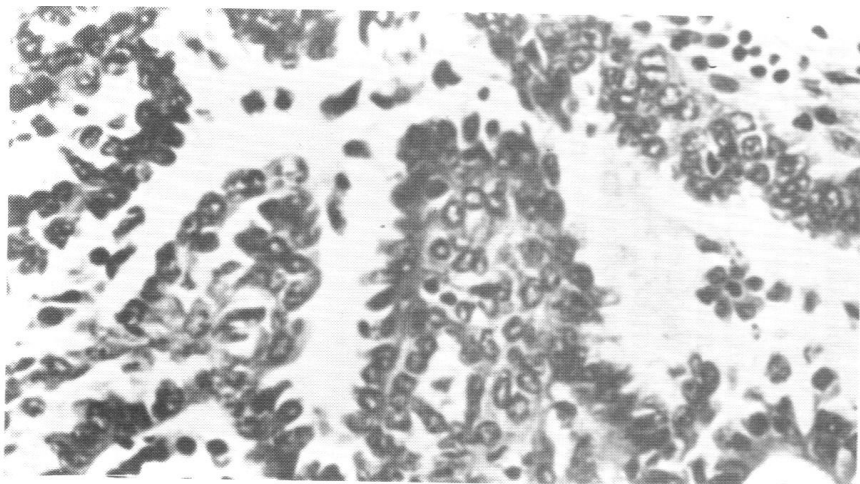
##### **4 MEDULARNI**

##### **5 MALIGNI LIMFOMI**

##### **6 DRUGI RETKI PRIMARNI TUMORI**

##### **7 METASTAZE**

PAPILARNI karcinomi su diferencirani maligni tumori tireoidnog parenhima gde su neke ćelije tumora grupisane u »papile« (slika 1). Makroskopski on je obično solitaran tumor u tireoideji. Obično nemaju kapsulu ali se u oko 5% mogu da jave inkapsulirani. Invazija krvnih sudova tumora se nalazi u 10-15% uzoraka, obično je manje izražena nego kod folikularnih karcinoma. Najvažnija karakteristika ovih tumora je njihova veličina i stepen infiltracije u susedne strukture. Na osnovu ovog, papilarni karcinomi su podeljeni na okultne, intratireoidne i ekstratireoidne.



Slika 1. Patohistološki izgled papilarnog karcinoma

*Okultni papilarni karcinom* obično nije palpabilan u tireoidnoj žlezdi jer mu je veličina manja od 1,5 cm. On može biti klinički skriven i otkriva se operacijom i od patologa često u ekscidiranom tkivu tireoideje kod neke druge bolesti.

*Intratireoidni papilarni karcinom* je veći tumor nego okultni ali je ograničen tkivom tiroidne žlezde.

*Ekstratireoidni papilarni karcinom* veći je i od okultnog i najčešće od intratireoidnog. U ovom tipu tumora postoji prodor kroz kapsulu u susedne strukture.

U kliničkom pogledu, papilarni karcinom se može javiti u pacijenata ma kojih godina, oba pola, i najčešći je tumor tiroideje mladih pacijenata. Njega karakterišu metastaze u limfnim čvorovima vrata na istoj strani. Nalaz čvorova na suprotnoj strani navodi na rasprostranjenost stanja unutar tiroideje. U plućima retko karakteristične depozite u vidu »snežne mećave«. Od naših 9 slučajeva papilarnog karcinoma, 3 tumora su bila nadjena od patologa dok su ispitivali tireoidno tkivo zbog tirotoksikoze, tiroiditisa i netoksične strume. Ovi pacijenti nisu imali kliničku ni operativnu očitost. U 4 slučaja imali smo samo solitarni tireoidni čvor bez metastaza u limfne čvorove vrata i oni su uglavnom pripadali intratireoidnom tipu papilarnog karcinoma. U 2 slučaja postojala je abnormalnost tiroideje sa uvećanim limfnim žlezdama vrata na istoj strani, sa bolom, promuklošću i disfagijom. Prve dve podgrupe papilarnog karcinoma imaju dobru, dok ekstratireoidnim tip ima nepovoljnu prognozu.

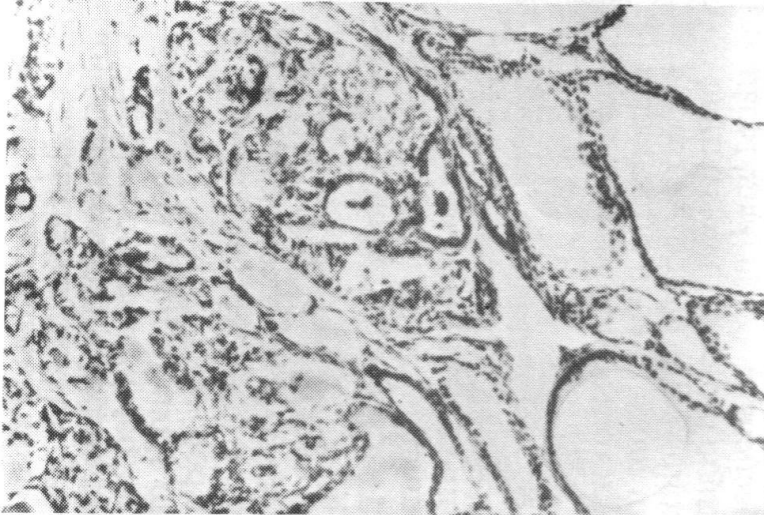
FOLIKULARNI karcinom je drugi tip malignog diferenciranog tireoidnog tumora u kome folikularno uobličjenje ima predominantnu histološku karakteristiku. Makroskopski to je obično solitarni inkapsulirani tumor. Vrlo retko primarni tumor može biti razgranat i zapremati ceo

lobus tiroideje. Gubitak celosti kapsule je odlika koja se opaža u malignim folikularnim neoplazmama prema benignim. Stepem penetracije kapsule tumorom ima važan značaj za prognozu. Histiološki, folikuli u karcinomu su različite veličine. Neki su ispunjeni koloidom a drugi zbijeni u ploču i trake. Folikularni karcinom može da sadrži izvesne pesudopapilarne strukture koje se razlikuju od pravih papilarnih oblika u papilarnom karcinomu (tabela 2). Čelijski tipovi i grupisanje nisu pojava koja ima merljivo značenje na biološko ponašanje folikularnog karcinoma.

TABELA II UPOREDJENJE PAPILARNOG O FOLIKULARNOG KARCINOMA

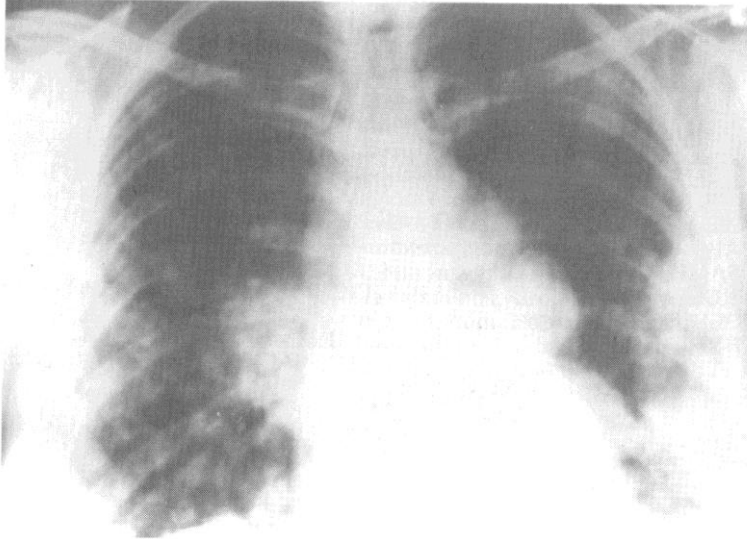
KARAKTERISTIKA	PAPILARNI	FOLIKULARNI
PAPILE	+	-
PSAMOZNA TELA	+ (50%)	-
NUCLEUSI	SPECIFIČNI (60%)	NESPECIFIČNI
FOLIKULI	+	++
THYROIDITIS	UOBIČAJEN (40%)	REDAK (10%)
ANTIGENI	ODSUSTVO	ČESTO PRISUTNI
RELATIVNA INCIDENCA	X 2	X 1
VASKULARNA INVAZIJA	RETKA	TIPIČNA
INKAPSULIRAN TUMOR	RETKO	KARAKTERISTIČNO
METASTAZE		
LIMFNI ČVOROVI	UOBIČAJENO	RETKO
KOSTI	RETKO	TIPIČNO
PLUĆA	IZUZETNO	ČESTO

Stepen maligniteta folikularnog karcinoma zavisi od veličine prekida njegove kapsule i prodora u krvne sudove. Od stepena vaskularne invazije folikularni karcinomi su podeljeni u sve grupe: mikroangioinvazivne (slika 2) i jasno invazivne gde je tumor narušio kapsulu i napredovao u okolni tireoidni parenhim i u velike ekstrakapsularne vene.

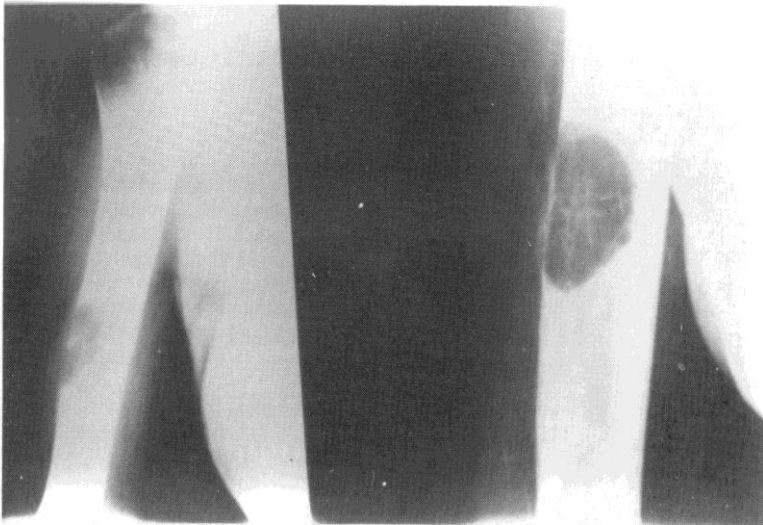


Slika 2. PH izgled mikroinvazivnog folikularnog karcinoma

Klinička karakteristika ovih tumora je da se javljaju u pacijenata svih godina ali najčešće u četvrtoj i petoj dekadi. Retki su u prvoj i drugoj deceniji života. On karakteristično metastazira krvnim putem a retko u limfne čvorove. Probijanje tumorskih ćelija u njene kapsularne krvne sudove je početna tačka za razvijanje udaljenih metastaza. Folikularni karcinom se obično javlja kao solitaran čvor ili udaljena hematogena metastaza (slike 3 i 4). Takve udaljene metastaze mogu da se jave u odsustvu palpatornog tireoidnog tumora.



Slika 3. Rentgenogram pluća sa metastazama folikularnog karcinoma



Slika 4. Rentgenogram humerusa sa metastazama folikularnog karcinoma

Prognoza folikularnih karcinoma zavisi od stepena invazivnosti. U našoj seriji od 7 slučajeva folikularnog karcinoma, 7 je spadalo u mikroinvazivnu podgrupu. Tri pacijenta su imala invazivan tip folikularnog karcinoma.

Tretman oba »diferentovana« tireoidna karcinoma (papilarni i folikularni) treba razmatrati u celini, ne zato što je to ista bolest, već što često zadaju iste kliničke probleme, naime oni se javljaju kao solitarni tireoidni nodusi. Aspekti tretmana koje treba razmotriti su vrsta operacije tumora i resekcije limfnih čvorova zahvaćenih metastazama, mesto tiroksina i radijacione terapije kao i konzervativna terapija u inoperabilnim slučajevima.

Glavni problem je da li uraditi totalnu tireoidektomiju u diferenciranim malignomima. Glavni argumenti za totalnu tireoidektomiju su što ona dopušta eksciziju celog tireoidnog tkiva, uključujući i neke mikroskopske tumore u lobusu koji ne sadrži dominantnu neoplazmu. Sem toga postoperativni radiojodni tretman će biti efikasniji.

Glavna nezgoda kod totalne tiroidektomije je permanentni hipoparatiroidizam koja je incidenca 15% i više i u specijalizovanim centrima. Ovakav rizik bi trebalo prihvatiti samo kada bi svi diferencirani karcinomi imali visok maligni potencijal.

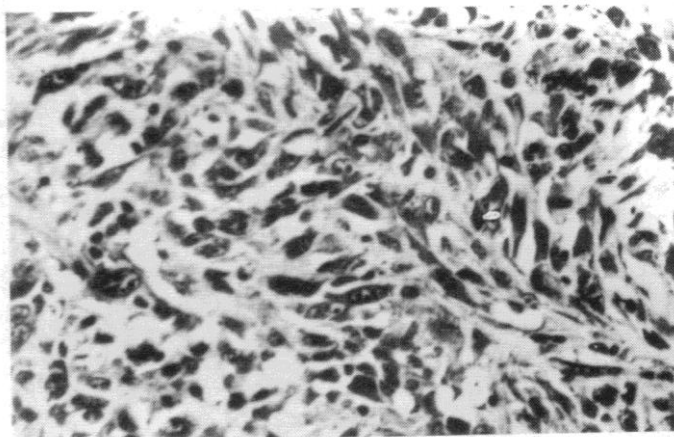
Naš stav u tretmanu diferenciranih karcinoma tiroideje je nešto konzervativniji. Kada nam je klinička dijagnoza jasna u toku operacije, lobektomija na strani primarnog tumora sa ekscizijom istmusa i resekcijom donjeg pola kontralateralnog lobusa (lobektomija sa subtotalnom lobektomijom) trebalo bi da pruži najbolje izgleda za iskorenjenje tumora. Ovom metodom odstranjuje se primarna lezija sa širokom ivicom normalnog tkiva bez rizika lezije oba rekurensa i paratiroidne žlezde. Totalnu tireoidektomiju radili smo u ekstratiroidnim subtipovima papilarnog karcinoma. Klasičan tip radikalne blok disekcije vrata smatra se za najpovoljniji tretman metastaza u limfnim čvorovima kod papilarnog karcinoma tiroideje.

U postoperativnom toku kod diferenciranih tumora sa i bez metastaza primenjujemo supresiju TSH Thyral-om sa dobrim rezultatima.

ANAPLASTIČNI karcinom tiroideje je jedan od najmalignijih tumora u humanoj patologiji. Javlja se u svim godinama ali je najčešći u odmaklim srednjim i kasnim godinama. Makroskopski anaplastični karcinomi nemaju kapsulu i često infiltrišu okolinu. Površina preseka je mesnata, bela a može biti i nekrotična. Histološki ovi tumori mogu da se podele u dve grupe: vretenasta i mikrocelularna (slika 5). Klinički tok ovih tumora je obično brz. Pacijenti opažaju otok vrata, često u toku nekoliko nedelja ili meseci. Uobičajen je bol u vratu, licu i ušima. Tumor često prouzrokuje disfagiju i promuklost. Palpatorno je čvrst i fiksiran a postoje i limfne žlezde. Mada su anaplastični karcinomi uznapredovali kada se prvi put dijagnostikuju mogu se ponekad pojaviti kao solitarni »hladni« čvorovi u tiroideji bez simptoma pritiska, te se mikroskopski ne mogu razlikovati od diferenciranih karcinoma. U takvim slučajevima operacija je opravdana jer se tumor može odstraniti lobektomijom. U ostalim slučajevima operacija nije opravdana i dijagnoza se postavlja »dril-biopsijom«.

Na našem materijalu imali smo samo u jednom slučaju solitarni čvor sa anaplastičnim karcinomom, dok su ostala 3 bila difuzna.

Za većinu ovih bolesnika prognoza je loša. Većina umire unutar prve godine od postavljanja dijagnoze ali po neki prežive i nekoliko godina. Uobičajeni tretman je eksterna iradijacija. Neki pokušavaju totalnu tireoidektomiju posle iradijacije. Najteže pitanje koje postavljaju pacijenti je kako ublažiti simptome pritiska u vratu. U nelečenih pacijenata traheostoma može biti tehnički izvodljiva i dati neposredne rezultate olakšanja.



Slika 5. PH izgled anaplastičnog tireoidnog karcinoma

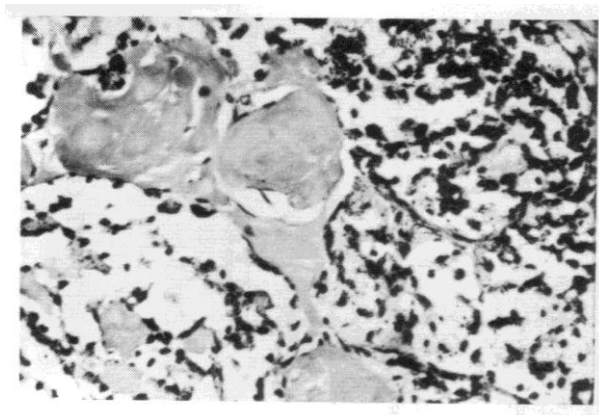
MEDULARNI karcinom je maligni tumor »C« ili parafolikularnih ćelija tiroideje opisan od Hazard-a i Crile-a 1959. Termin »medularni« nije sasvim primenjiv jer tumor nije mek, često kamenasto tvrd. Makroskopski je obično ograničen ali ne i inkapsuliran. Može biti i manji od 1,5 cm ali i veći od 8 cm. Obično je jedina tumorozna masa u tiroideji ali može ih biti i nekoliko. Na preseku je tumor beličasto-siv. Histološki ćelije su izdužene ili vretenaste sa umerenim ili malim brojem mitozu (slika 6). Medularni karcinom se javlja u svim uzrastima. Češći je u žena nego u muškaraca. U izvesnim familijama on je nasledan sa dominantno-autozomnom penetracijom. On može da luči kalcitonin a može da sekretuje i ACTH, prostaglandine, serotonin i histaminazu. Medularni karcinom može da se predstavi u različitim vidovima kao druge neoplazme tiroideje, sa metastazama u limfne čvorove vrata; kao posledica njegove hormonske sekrecije ili kroz udružene familijarne anomalije. Uobičajeni simptom ovog karcinoma je dijareja uzrokovana ubrzanom peristaltikom usled tumorske sekrecije (oko 30% pacijenata ima ovaj klinički znak u izveštajima). Mi smo imali samo dva slučaja, bez ovog znaka.

Stepen maligniteta ovog tumora povezan je sa histološkim izgledom. U manje malignim primerima ima mnogo amiloida, ćelije su pravilnih kontura sa obilnom citoplazmom koja sadrži granule. U malignijim tumorima ima više mitozu, a ćelije su vretenastog oblika.

Ovi tumori se leče operativno. Nisu senzitivni na zračnu terapiju ali sa njom može da se pokuša u inoperabilnim slučajevima. Za tumore koji se prezentuju kao solitaran nodus uobičajeno se radi lobektomija sa ekscizijom istmusa. Ako su lezije bilateralne (kod familijarnih formi) radi se totalna tireodektomija. Limfne čvorove trebalo bi ekscidirati ograničenom disekcijom vrata mada je nekad neophodna radikalna blok disekcija. Ishod tretmana naša dva bolesnika je nezadovoljavajući, nisu preživeli dve godine nakon operacije.

## REZULTATI

Nismo imali operativne smrtnosti. Neposredne postoperativne komplikacije nastupile su u tri operisana i to: pareza rekurensa u jednog, trajna tetanija kod jedne bolesnice i sekundarno krvavljenje sa stvaranjem manjeg hematoma u jednom slučaju. Pareza rekurensa i tetanija bile su kod totalne tireodektomije kod medularnog odnosno anaplastičnog karcinoma. Petogodišnje preživljavanje postoji kod svih diferenciranih karcinoma.



Slika 6. PH izgled medularnog karcinoma štitaste žlezde

### ZAKLJUČAK

Koristeći se iskustvima mnogih autora u lečenju karcinoma tiroideje opredelili smo se za umereno radikalnan hirurški stav i smatramo da je opravdan. Postigli smo dugotrajno preživljavanje u diferenciranim formama sa malim operativnim rizikom. To su hormon-zavisni tumori gde u postoperativnom toku primenjujemo supresiju TSH Thyral-om. U nediferenciranim oblicima potpuno odstranjenje tumora retko je moguće. Primenjivali smo uglavnom palijativno odstranjenje tumora da bi oslobodili disajne puteve a u izvesnim slučajevima i traheostomiju. Lošu prognozu ovih bolesnika moli smo samo nešto ublažiti.

### LITERATURA

- 1 Balme H.W. Metastatic carcinoma of the thyroid successfully treated with thyroxine. *Lancet*, 1:812-813, 1954.
- 2 Beaugie J.M., Brown C.L., Doniach I., Richardson J.E. Follicular carcinoma of the thyroid: the subtypes and their treatment, 1975.
- 3 Beaugie J.M., Brown C.L., Doniach I., Richardson J.E. Papillary carcinoma of the thyroid: the subtypes and their treatment, 1975.
- 4 Crile G.Jr. Late results of treatment for papillary cancer of the thyroid. *Annals of Surgery*, 16:178-182, 1964.
- 5 Crile G.Jr. Treatment of carcinomas of the thyroid. In *Thyroid Neoplasia*, ed. Young S. and Inman D.R., London-New York, Academic Press. 1968, 39-46.
- 6 Beaugie J.M. Malignant neoplasms of the thyroid. In: *Principles of Thyroid Surgery*, 1975, 133-186.
- 7 Kaplan E.L., Peskin G.E. Physiologic implications of medullary carcinoma of the thyroid gland. *Surgical Clinics of North America*, 51:125-135, 1971.
- 8 Mustard R.A. Treatment of papillary carcinoma of the thyroid with emphasis on conservative neck dissection. *American Journal of Surgery*, 120:697-703, 1970.
- 9 Olen E., Klinck H.G. Hyperthyroidism and thyroid cancer. *Archives of Pathology*, 81:531-535, 1966.
- 10 Richardson J.E., Doniach I., Brown C.L. Thyroid cancer in young patients in Great Britain. *British Journal of Surgery*, 61:85-89, 1974.
- 11 Taylor S. Surgical treatment of carcinoma of the thyroid. *British Journal of Surgery*, 52:740-742, 1965.
- 12 Tollefsen H.R., De Cosse J.J. Papillary carcinoma of the thyroid. *American Journal of Surgery*, 106:728-734, 1963.
- 13 Thompson N.W., Harness J.K. Complications of total thyroidectomy for carcinoma. *Surgery, Gynecology and Obstetrics*, 131:861-868, 1970.
- 14 Woolner L.H., Behars O.H., Black B.M., et al. Classification and prognosis of thyroid carcinoma – a study of 885 cases observed in a thirty years period. *American Journal of Surgery*, 102:354-387, 1961.

**Timoč Med Glas II (3):13-20, 1977.**