

Prognostični dejavniki in zdravljenje bolnikov s papilarnim mikrokarcinomom ščitnice

Nikola Bešič, Gašper Pilko in Rok Petrič

Povzetek

Papilarni mikrokarcinom ščitnice (PMKŠ) je po WHO opredeljen kot tumor, velik 1,0 cm ali manjši. V zadnjih letih narašča število preiskav ščitnice z ultrazvokom in število ultrazvočno vodenih tankoigelnih aspiracijskih biopsij, kar omogoča odkrivanje raka, še preden postane klinično zaznaven, zaradi česar narašča incidenca PMKŠ. Bolniki s PMKŠ imajo zelo dobro prognozo, zato se postavlja vprašanje, kako naj jih zdravimo, da bi jih pozdravili, a jim hkrati ne bi po nepotrebnem povzročili škode. Namen naše študije je bil ugotoviti, kateri dejavniki so pri naših bolnikih s PMKŠ povezani s ponovitvijo bolezni.

Analizirali smo rezultate o 135 bolnikih s PMKŠ, ki so bili zdravljeni v letih 1976–2002 na Onkološkem inštitutu v Ljubljani. Srednja doba spremljanja bolnikov je bila od enega do 359 mesecev (srednja vrednost 85 mesecev). V tem obdobju se je pri sedmih bolnikih (5,2 %) bolezen ponovila, a nihče ni umrl zaradi bolezni. S statistično analizo z χ^2 -testom smo ugotovili, da je bila s pogostostjo ponovitve bolezni povezana le velikost tumorja. Z raziskavo smo potrdili opažanja drugih avtorjev, da imajo bolniki s PMKŠ dobro prognozo.

Uvod

Rak ščitnice predstavlja le 1 % vseh malignomov (1). Pogosteje se pojavlja pri ženskah (2). Incidenčna stopnja se je pri nas z 1,3/100.000 pri moških in 3,1/100.000 pri ženskah v letih 1983–87 povečala na 2,4/100.000 pri moških in 6,7/100.000 pri ženskah v letih 1998–2002 (2). Predvsem se je povečalo število novih primerov papilarnega karcinoma ščitnice (PKŠ) (2). Ta predstavlja do 80 % vseh primerov raka ščitnice (3).

Po opredelitvi WHO je papilarni mikrokarcinom ščitnice (PMKŠ) tisti papilarni karcinom ščitnice (PKŠ), ki ima premer $\leq 1,0$ cm (4). V zadnjih letih narašča število preiskav ščitnice z ultrazvokom (UZ) in število ultrazvočno vodenih tankoigelnih aspiracijskih biopsij, kar omogoča diagnostiko raka ščitnice, še preden postane klinično zaznaven, zaradi česar narašča incidenca PMKŠ (5–7). Zato ne preseneča, da je med bolniki s PKŠ delež tistih s PMKŠ do 30 % (8), v zadnjem desetletju pa celo do 39,5 % (9).

Na prognozo PKŠ vplivajo starost bolnika, velikost tumorja, kapsularna invazija, stopnja diferenciacije tumorja, prisotnost zasevkov v regionalnih bezgavkah in oddaljenih organih ter kirurška odstranitev tumorja (10, 11). A ti dejavniki pri bolnikih s PMKŠ niso dovolj natančni pri napovedovanju prognoze (12–14).

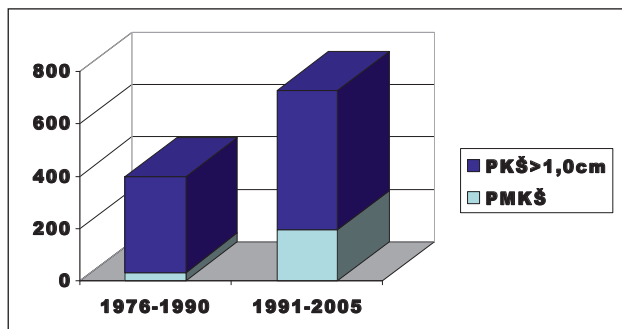
Namen naše študije je bil ugotoviti, kateri dejavniki so pri naših bolnikih s PMKŠ povezani s ponovitvijo bolezni. Z raziskavo smo želeli potrditi delovno hipotezo, da je premer tumorja prognostični dejavnik za ponovitev bolezni.

Bolniki in metode

• Bolniki

V obdobju 1976–2002 je bilo na Onkološkem inštitutu (OI) v Ljubljani zdravljenih 979 bolnikov s PKŠ, od tega jih je imelo 135 PMKŠ (13,8 %). Slika 1 prikazuje, da je bilo na OI v obdobju 1976–1990 zdravljenih 398 bolnikov s PKŠ, od tega jih je 32 (7,5 %) imelo PMKŠ. V enako dolgem obdobju (1991–2005) je bilo bolnikov s PKŠ 710, med temi jih je kar 179 imelo PMKŠ (20 %). Med 135 bolniki s PMKŠ je bilo 107 žensk in 28 moških; stari so bili od 14 do 85 let, srednja starost je bila 45 let. Trije bolniki so imeli ob začetku zdravljenja oddaljene zasevke.

Zbrali smo podatke o spolu in starosti bolnikov, razširjenosti bolezni, patomorfoloških značilnostih tumorja, zdravljenju, ponovitvi bolezni in dolžini preživetja.



Slika 1. Delež bolnikov s PMKŠ med 1108 bolniki, zdravljenimi zaradi PKŠ na Onkološkem inštitutu v Ljubljani v obdobju od leta 1976 do leta 2005.

• Zdravljenje

Vsi bolniki so bili primarno zdravljeni kirurško. Totalno tiroidektomijo (TT) ali skoraj totalno tiroidektomijo (STT) smo opravili pri 114 bolnikih (85 %), lobektomijo z istmektomijo (LI) pri sedmih (5 %) in subtotalno tiroidektomijo (ST) pri 14 bolnikih (10 %). Pooperativno je imelo prehodno hipokalcemijo 48 bolnikov in trajno hipokalcemijo pet bolnikov. Trajno paralizirano glasilke po operaciji imajo trije bolniki. Modificirano disekcijo vratnih bezgavk smo opravili pri 43 bolnikih (32 %). Pooperativno ablacijo ostanka ščitnice z radioaktivnim jodom je imelo 71 bolnikov (53 %).

Po operaciji so vsi bolniki jemali ščitnične hormone v supresijskih ali nadomestnih odmerkih.

• Spremljanje bolnikov

Vse bolnike smo spremljali na OI vsaj enkrat letno. Ob kontrolnem pregledu smo opravili anamnezo, klinični pregled in določili serumsko koncentracijo tumorskega označevalca tiroglobulina.

Ponovitev bolezni in njeno lokalizacijo ter razširjenost smo

diagnosticirali s tankoigelno aspiracijsko biopsijo, scintigrafijo z radiojodom, scintigrafijo skeleta ali radiološkimi preiskavi (RTG, UZ, CT).

• Statistična analiza

Statistično povezavo med možnimi prognostičnimi dejavniki (starost, spol, premer tumorja, multicentričnost tumorja, širjenje tumorja v okolna tkiva, zasevki v bezgavkah, obseg operacije, ablacija ostanka ščitnice z radioaktivnim jodom) in pogostostjo ponovitve bolezni smo analizirali z χ^2 -testom oziroma Pearsonovim χ^2 -testom.

Rezultati

Rezultati statistične analize so prikazani v tabeli 1. Premer tumorja je bil od 0,5 do 10 mm (srednja vrednost 6,4 mm). Ob diagnozi so bili zasevki v bezgavkah prisotni pri 55 bolnikih (41 %) in oddaljeni zasevki pri treh (2 %). Pri 124 bolnikih (92 %) je bil tumor omejen na ščitnico, pri 11 (8 %) pa se je širil skozi kapsulo ščitnice v okolna tkiva. Tumor je bil multicentričen pri 35 bolnikih (26 %). Srednja doba opazovanja bolnikov je bila 85 mesecev (1–359 mesecev). V tem obdobju se je bolezen ponovila pri sedmih bolnikih (5,2 %), v šestih primerih je šlo za lokoregionalno ponovitev bolezni, pri enem pa so se pojavili oddaljeni zasevki. Do ponovitve bolezni je prišlo po 11, 62, 70, 81, 95, 102 in 197 mesecih od operacije. Nobeden od bolnikov ni umrl zaradi bolezni.

Dejavnik	Podskupina	Bolniki brez ponovitve bolezni	Bolniki s ponovitvijo bolezni	p-vrednost
Spol	Ženske	103	4	0,16
	Moški	25	3	
Starost (leta)	44 ali manj	61	5	0,22
	45 ali več	67	2	
Premer tumorja (mm)	1–6	49	0	0,04
	7–10	79	7	
Tumor multicentričen	Ne	96	4	0,29
	Da	32	3	
Širjenje tumorja zunaj ščitnice	Ne	114	7	0,36
	Da	14	0	
Zasevki v vratnih bezgavkah	Ne	77	3	0,36
	Da	51	4	
Obseg operacije	TT ali STT	108	6	0,92
	LI ali ST	20	1	
Disekcija vratnih bezgavk	Ne	89	3	0,14
	Da	39	4	
Ablacija ščitnice z radiojodom	Ne	59	5	0,59
	Da	69	2	

Tabela 1. Značilnosti bolnikov s PMKŠ in ponovitev bolezni.

Bolniki, ki so bili zdravljeni s TT, so imeli srednjo vrednost premera tumorja 6,6 mm. Zasevki v bezgavkah so bili prisotni v 38,6 %, oddaljeni zasevki pa pri treh bolnikih. V 8,8 % se je tumor širil skozi kapsulo ščitnice in bil multicentričen v 29,8 %. Bolezen se je ponovila pri šestih bolnikih (5,2 %). Bolniki, ki so bili zdravljeni s ST ali LI, so imeli srednjo vrednost premera tumorja 5,2 mm. Zasevki v bezgavkah so bili prisotni v 9,5 %, noben od teh bolnikov pa ni imel oddaljenih zasevkov. Tumor se je širil skozi kapsulo ščitnice v 4,8 % in v enakem odstotku je bil multicentričen. Bolezen se je ponovila pri enem bolniku (4,8 %).

S pogostostjo ponovitve bolezni je bila statistično značilno povezana velikost tumorja ($p = 0,04$). Bolezen se ni ponovila pri nobenem bolniku s tumorjem, katerega premer je bil 6 mm ali manjši.

Nismo ugotovili, da bi bili s pogostostjo ponovitve bolezni povezani spol ali starost bolnikov, multicentričnost tumorja, širjenje tumorja v okolna tkiva, zasevki v bezgavkah, oddaljeni zasevki, obseg tiroidektomije ali ablacija ostanka ščitnice z radiojodom.

Diskusija

PKŠ ima ponavadi dobro prognozo z desetletnim preživetjem bolnikov, večjim od 90 % (10, 15). Veliko študij je pokazalo, da imajo bolniki s PMKŠ boljše prognozo kot tisti z večjimi tumorji (10, 15, 16). Vendar pa se nekateri PMKŠ obnašajo agresivno in lahko celo povzročijo smrt zaradi lokoregionalne rasti tumorja ali oddaljenih zasevkov. Bolezen naj bi se pri do 5 % bolnikov ponovila lokoregionalno v prvih desetih letih (6, 13). Smrtnost v desetih letih po operaciji je pri PMKŠ manj od 1 % (7, 12, 13).

Z naraščanjem števila preiskav ščitnice z UZ in ultrazvočno vodenih tankoigelnih aspiracijskih biopsij je prevalenca PMKŠ v zadnjem desetletju močno narasla in bo nedvomno v naslednjih letih še naraščala. Še vedno obstajajo razhajanja glede tega, kateri dejavniki bolniku s PMKŠ napovedujejo slabšo prognozo. Roti in sod. (9) so ugotovili, da nanjo vpliva velikost tumorja. Hay in sod. (13) so ugotovili, da so prognostični dejavniki pri PMKŠ prisotnost zasevkov v vratnih bezgavkah in obseg operacije ščitnice. Tudi Baudin in sod. (14) so ugotovili, da na prognozo bolnikov vpliva obseg operacije ščitnice, poleg tega pa tudi multicentričnost tumorja.

V naši študiji smo ugotovili, da se bolezen ni nikoli ponovila, če je bil premer tumorja 6 mm ali manj. Roti in sod. (9) so ugotovili, da bolniki niso dobili oddaljenih zasevkov, če je bil premer tumorja manjši do 8 mm. Ito in sod. (17) so ugotovili, da imajo operirani bolniki s tumorjem, večjim od 6 mm, pogosteje zasevke v vratnih bezgavkah, kar velja za centralni in tudi lateralni predel. Ito in sod. (17) niso operirali vseh bolnikov, ampak so 211 bolnikov s PMKŠ, ki niso imeli zasevkov v lateralnem predelu ali oddaljenih zasevkov, ob supresijskem zdravljenju s ščitničnimi hormoni le opazovali. Med opazovanjem, ki je trajalo povprečno 48 mesecev, kar je glede na naravni potek raka ščitnice zelo kratko obdobje, se 70 % tumorjev ni povečalo. V kar 10 % je tumor presegel 10 mm, v 1,2 % pa so se pojavili zasevki v lateralnem predelu vratu (17).

V naši skupini bolnikov so bili zasevki v bezgavkah ob odkritju bolezni prisotni pri 41 %, kar je podobno kot v doslej objavljenih študijah, ki navajajo bolezen v bezgavkah v 22 % (6) do 44 % bolnikov (17). Ito in sod. (17) so s histološkim pregledom po elektivni odstranitvi bezgavk v centralnem vratnem predelu našli zasevke pri 43 % in v lateralnem vratnem predelu pri 44 % bolnikov. Vpliv zasevkov v bezgavkah na prognozo je še vedno nezanesljiv. Nekateri avtorji niso dokazali povezave (6), drugi pa so vendarle ugotovili, da obstaja povezava med zasevki v bezgavkah ob odkritju bolezni in verjetnostjo za ponovitev bolezni (12, 13).

Bolezen je bila multicentrična pri 26 % naših bolnikov, kar prav tako ustreza podatkom iz literature, kjer navajajo, da je bila bolezen multicentrična pri 20 % (6) do 40 % bolnikov

(14). V opazovanem obdobju, dolgem povprečno 85 mesecev, se je pri sedmih naših bolnikih (5,2%) bolezen ponovila, a nihče ni umrl zaradi bolezni, kar je v skladu z rezultati, objavljenimi v drugih študijah (12, 14, 17).

Zaradi neenotnosti glede vprašanja, kateri prognostični dejavniki so odločilni, tudi priporočila za zdravljenje PMKŠ niso enotna. Večina avtorjev svetuje, da je treba bolnike s PMKŠ operirati (3, 7, 9, 12, 13, 17–20). Nekateri avtorji zagovarjajo manjši obseg operacije (3, 18, 19), to je LI pri bolnikih z unicentričnim PMKŠ in pri tistih, ki se uvrščajo v skupino z majhno ogroženostjo za ponovitev bolezni (unicentričen tumor, ni preraščanja kapsule ščitnice, ni vaskularne invazije, dobro diferencirani, NO, MO). Pri tistih z močno ogroženostjo pa priporočajo TT ali STT (14, 17, 18). Zagovorniki radikalnejšega zdravljenja pri vseh bolnikih predlagajo TT ali STT (7, 9, 12). Nasprotniki TT oz. STT menijo, da je po TT tveganje za hipokalcemijo in paralizo glasilke zaradi poškodbe povratnega živca preveliko, da bi odtehtalo koristi pri bolezni s tako dobro prognozo. Zagovorniki TT oz. STT pa poudarjajo, da je v rokah izkušenega kirurga operacija varna, saj se trajna paraliza glasilke tako kot trajna hipokalcemija pojavljata v manj kot 2 %. Tveganje za ponovitev bolezni pri bolnikih z multicentričnim karcinomom je po TT manjše (5 %) v primerjavi z 20 % po LI, saj s TT odstranimo vsa žarišča PMKŠ (14). Poleg tega TT ali STT omogoča nadaljevanje zdravljenja z radioaktivnim jodom, hkrati pa tudi zgodnjo diagnozo ponovitve bolezni z določitvijo koncentracije serumskega tiroglobulina ali s scintigrafijo z radiojodom (12). Naši bolniki so bili kar v 85 % zdravljeni s TT ali STT. Očitno naši kirurgi spadajo med zagovornike obsežnejšega kirurškega zdravljenja. Ker je delež ponovitev bolezni pri naših bolnikih, zdravljenih s TT ali STT (5,2 %), praktično enak kot po manj obsežni operaciji ščitnice (4,8 %), bi lahko sklepali, da obsežnejša operacija ni smiselna. Vendar je med bolniki, zdravljenimi s TT ali STT, večji delež tistih, pri katerih je večja možnost ponovitve bolezni (večji tumor od 6 mm, zasevki v vratnih bezgavkah), kot med bolniki po manj obsežni operaciji.

Nekateri avtorji poleg TT zagovarjajo tudi elektivno odstranitev centralnega predela (16, 17), večina pa se za to odloči le v primeru multicentričnega tumorja ali klinično povečanih bezgavk (14).

Smiselnost radiojodnega zdravljenja po TT je pri PMKŠ še vedno nezanesljiva. Nekateri študije so pokazale, da se pri bolnikih iz skupine z večjo ogroženostjo za ponovitev bolezni (multicentričnost, preraščanje kapsule, vaskularna invazija, slaba diferenciranost, N1, M1) verjetnost ponovitve bolezni s takim zdravljenjem zmanjša (7, 21). Drugi avtorji pa niso odkrili bistvenega vpliva na prognozo (14).

Res je, da imajo bolniki s PMKŠ dobro prognozo. A ne smemo pozabiti, da večina podatkov v literaturi temelji na izkušnjah tistih, ki so bolnike zdravili s TT ali STT, ablacijo ostanka ščitnice in supresijskimi odmerki ščitničnih hormonov. Čeprav je želja po manj obsežnem zdravljenju bolnikov s PMKŠ še tako mamljiva, se moramo zavedati, da tako zdravljenje najbrž ni enako varno za preprečevanje ponovitve bolezni. Podatkov v literaturi o tem, kako majhen je še lahko PMKŠ, da ga lahko zdravimo zgolj z lobektomijo, je za zdaj še zelo malo. Velja pa prepričanje (22), da bolnikom ni treba jemati ščitničnih hormonov v supresijskih odmerkih in da zadoščajo že nadomestni odmerki ščitničnih hormonov.

Sklep

Z raziskavo smo potrdili dejstvo, da je PMKŠ bolezen z odlično prognozo. Ugotovili smo, da je le premer tumorja, večji od 6 mm, povezan z večjo verjetnostjo, da se bo bolezen ponovila.

Viri

1. Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med.* 1998 Jan 29; 338(5): 297–306.
2. Pompe-Kirn V. Podrobnejši pregled trenda incidence raka ščitnice v obdobju 1983–2002 v Sloveniji. *Onkologija.* 2005; 1: 12–4.
3. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med.* 1994 Nov; 97(5): 418–28.
4. Hedinger C W, Sobin LH. Histologic typing of thyroid tumours. In: Hedinger C W, Sobin LH, editor. *International histological classification of tumours No11.* Geneva: World Health Organization; 1988. p. 1–18.
5. Gomez Segovia I, Gallowitsch HJ, Kresnik E, et al. Descriptive epidemiology of thyroid carcinoma in Carinthia, Austria: 1984–2001. Histopathologic features and tumor classification of 734 cases under elevated general iodination of table salt since 1990: population-based age-stratified analysis on thyroid carcinoma incidence. *Thyroid.* 2004 Apr; 14(4): 277–86.
6. Appetecchia M, Scarcello G, Pucci E, Procaccini A. Outcome after treatment of papillary thyroid microcarcinoma. *J Exp Clin Cancer Res.* 2002 Jun; 21(2): 159–64.
7. Pelizzo MR, Boschin IM, Toniato A, et al. Papillary thyroid microcarcinoma (PTMC): prognostic factors, management and outcome in 403 patients. *Eur J Surg Oncol.* 2006 Dec; 32(10): 1144–8.
8. Bramley MD, Harrison BJ. Papillary microcarcinoma of the thyroid gland. *Br J Surg.* 1996 Dec; 83(12): 1674–83.
9. Roti E, Rossi R, Trasforini G, et al. Clinical and histological characteristics of papillary thyroid microcarcinoma: results of a retrospective study in 243 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Jun; 91(6): 2171–8.
10. Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, Ebersold JR, Grant CS. 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 Dec; 114(6): 1050–7; discussion 7–8.
11. Cady B, Rossi R. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery.* 1988 Dec; 104(6): 947–53.
12. Pellegriti G, Scollo C, Lumera G, Regalbuto C, Vigneri R, Belfiore A. Clinical behavior and outcome of papillary thyroid cancers smaller than 1.5 cm in diameter: study of 299 cases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Aug; 89(8): 3713–20.
13. Hay ID, Grant CS, van Heerden JA, Goellner JR, Ebersold JR, Bergstralh EJ. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 535 cases observed in a 50-year period. *Surgery.* 1992 Dec; 112(6): 1139–46; discussion 46–7.
14. Baudin E, Travagli JP, Ropers J, et al. Microcarcinoma of the thyroid gland: the Gustave-Roussy Institute experience. *Cancer.* 1998 Aug 1; 83(3): 553–9.
15. Passler C, Scheuba C, Prager G, et al. Prognostic factors of papillary and follicular thyroid cancer: differences in an iodine-replete endemic goiter region. *Endocr Relat Cancer.* 2004 Mar; 11(1): 131–9.

16. Sugitani I, Fujimoto Y. Symptomatic versus asymptomatic papillary thyroid microcarcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome and prognostic factors. *Endocr J*. 1999 Feb; 46(1): 209–16.
17. Ito Y, Tomoda C, Uruno T, et al. Papillary microcarcinoma of the thyroid: how should it be treated? *World J Surg*. 2004 Nov; 28(11): 1115–21.
18. Kebebew E, Peng M, Reiff E, Duh QY, Clark OH, McMillan A. Diagnostic and prognostic value of angiogenesis-modulating genes in malignant thyroid neoplasms. *Surgery*. 2005 Dec; 138(6): 1102–9; discussion 9–10.
19. Rassael H, Thompson LD, Heffess CS. A rationale for conservative management of microscopic papillary carcinoma of the thyroid gland: a clinicopathologic correlation of 90 cases. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1998; 255(9): 462–7.
20. DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Straus FH. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990 Aug; 71(2): 414–24.
21. Chow SM, Law SC, Mendenhall WM, et al. Papillary thyroid carcinoma: prognostic factors and the role of radioiodine and external radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 Mar 1; 52(3): 784–95.
22. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2006 Feb; 16(2): 109–42.