

Pregled kirurškega zdravljenja folikularnih neoplazem



Prof. dr. Nikola Bešić, dr. med., spec. kirurgije

nbesic@onko-i.si

Izvleček

Citološka diagnoza folikularna neoplazma odraža omejitve ščitnične citologije in vključuje tako benigne kot maligne tumorje. Razlikovanje med benignim tumorjem in malignomom s citološko preiskavo vzorca iz ščitnice ni mogoče in je možno le s pregledom histološkega materiala. Diagnozo karcinoma postavi patolog z dokazom kapsularne in/ali vaskularne invazije. Glede obsega operativne odstranitve ščitnice nam pomagajo napovedni dejavniki: starost bolnika, koncentracija tiroglobulina, solitarnost tumorja in molekularno-biološke značilnosti tumorja. Na obseg operativne odstranitve ščitnice vpliva stopnja tveganja za malignom, prisotnost ekstratiroidnega širjenja izven ščitnice, prisotnost zasevkov v vratnih bezgavkah, druge spremembe v ščitnici (velikost, kompresivna simptomatika, prisotnost drugih sumljivih tumorjev), velikost tumorja, prisotnost bazedovke, obsevanje vratu v otroštvu, dedna predispozicija za raka ščitnice, molekularno-biološke značilnosti tumorja (če so znane) in pričakovana življenjska doba pacienta. Upoštevamo tudi spremljajoče bolezni, ki bi lahko vplivale na splošno anestezijo, kirurški poseg in/ali zdravljenje z radiojodom in seveda želje bolnika. Pri diagnostični operaciji je najmanjši dovoljen poseg lobektomija na strani sumljivega tumorja in istmektomija. Lobektomijo naredimo pri bolnikih s prognostično ugodnimi dejavniki, totalno tiroidektomijo pa pri večini bolnikov s prognostično neugodnimi dejavniki.

Ključne besede: folikularna neoplazma, diagnostika, napovedni dejavniki, kirurgija, zdravljenje

Uvod

Citološka diagnoza folikularna neoplazma (FN) odraža omejitve ščitnične citologije in vključuje tako benigne kot maligne tumorje [1]. Razlikovanje med benignim tumorjem in malignomom s citološko preiskavo vzorca iz ščitnice ni mogoče in je možno le s pregledom histološkega materiala [2]. Diagnozo karcinoma postavi patolog z dokazom kapsularne in/ali vaskularne invazije [2]. Glede obsega operativne odstranitve ščitnice

nam pomagajo napovedni dejavniki: starost bolnika, koncentracija tiroglobulina, solitarnost tumorja in molekularno-biološka analiza. Pri odločitvi o obsegu operativnega posega pa nam pomagajo tudi bolnikove želje in značilnosti.

Definicija folikularne neoplazme

Ultrazvočno (UZ) vodena aspiracijska biopsija s tanko iglo in citološka preiskava (ABTICP) je najpomembnejša predoperativna diagnostična metoda za opredelitev tumorjev ščitnice oziroma za oceno morfolologije ščitničnih nodusov [8,9]. Ena od omejitev ABTICP je nezmožnost razlikovanja benignega folikularnega ali onkocirnega tumorja od malignega [10–12]. Citološka diagnoza FN odraža omejitve ščitnične citologije in vključuje tako benigne kot maligne tumorje [1]. Razlikovanje med benignim tumorjem in malignomom s citološko preiskavo vzorca iz ščitnice ni mogoče [1] in je možno le s pregledom histološkega materiala [2]. Diagnozo folikularnega karcinoma postavi patolog z dokazom kapsularne in/ali vaskularne invazije. Ker pregled z zaledenelim rezom ni zanesljiv [13,14], se mora kirurg že pred operativnim posegom s pacientom dogovoriti glede obsega odstranitve ščitnice.

Citološka klasifikacija tumorjev ščitnice po Bethesda

Citologi tumor ščitnice opredelijo s klasifikacijo po Bethesda. Bethesda I pomeni nedignostičen vzorec (verjetnost malignosti 13 %), Bethesda II benigne spremembe (verjetnost malignosti 4 %), Bethesda III atipijo nedoločenega pomena (verjetnost malignosti 22 %), Bethesda IV folikularno ali onkocitno neoplazmo (verjetnost malignosti 30 %), Bethesda V sum na malignost (verjetnost malignosti 74 %), Bethesda VI pa pomeni malignom (verjetnost malignosti 97 %) [15]. V preglednem članku Rotondi in sod. [3] poročajo, da imajo bolniki z Bethesda III ali IV manj agresiven klinični potek kot bolniki z Bethesda V ali VI tumorji.

Napovedni dejavniki za raka pri neoplazmi ščitnice

Napovedni dejavniki za raka ščitnice pri folikularni neoplazmi

Med 388 bolniki (314 žensk, 74 moških; povprečna starost 50 let, razpon 9–81 let) s FN, ki so bili na Onkološkem inštitutu v Ljubljani kirurško zdravljeni v obdobju od 1988 in 2009 je histološka preiskava pokazala karcinom v 127 (33 %), adenom v 126 (32 %) in benigno golšo v 135 (35 %) primerih [4]. Z multivariatno logistično regresijo smo ugotovili, da so bili neodvisni napovedni dejavniki za malignom starost bolnikov (razmerje obetov 1,88; $p = 0,008$), solitarni tumor (razmerje obetov 1,72; $p = 0,037$) in koncentracija tiroglobulina (Tg) (razmerje obetov 2,36; $p = 0,001$). Karcinom je bil pogostejši pri bolnikih, mlajših od 45 let, s solitarnim tumorjem in s predoperativno serumsko koncentracijo Tg nad 400 ng/mL. V Tabeli 1 so prikazane koncentracije tiroglobulina glede na velikost benignega tumorja in raka, v Tabeli 2 pa pri različnih histoloških diagnozah bolnikov s citološko ugotovljeno FN.

Tabela 1: Koncentracija tiroglobulina glede na velikost benignega tumorja in raka pri bolnikih s folikularno neoplazmo.

Velikost tumorja (cm)	Število bolnikov	Koncentracija Tg mg/mL mediana (razpon)	
		Benigni tumor	Rak
0,5 do 1	20	11 (1–113)	17 (2–441)
1,01 do 2	78	72 (5–1026)	88 (3–3429)
2,01 do 3	112	138 (2–9020)	290 (8–10602)
3,01 do 4	71	332 (2–2829)	453 (13–13400)
4,01 do 6	84	519 (22–16300)	1181 (22–18640)
6,01 do 8	8	2046 (2016)	3094 (588–9930)

Tabela 2: Koncentracija tiroglobulina pri različnih histoloških diagnozah bolnikov s folikularno neoplazmo.

Histologija	Število bolnikov	Koncentracija Tg mg/mL mediana	Koncentracija Tg mg/mL razpon
Rak	127	407	2–18640
Folikularni	33	684	2–18560
Onkocitni	3	42	5–2925
Papilarni – klasični tip	17	333	1–9930
Papilarni – folikularni tip	71	294	3–18640
Papilarni – solidni/ trabekularni tip	1	22	22
Slabo diferenciran	3	1485	10574–18589
Adenom	126	128	1–9020
Benigna golša	135	214	2–16300

Napovedni dejavniki za raka ščitnice pri onkocitni neoplazmi

Med 279 bolniki (241 žensk, 38 moških; mediana starost 55 let, razpon 15–86 let) z onkocitno neoplazmo, ki so bili na Onkološkem inštitutu v Ljubljani kirurško zdravljeni v obdobju od 1990 do 2007, je histološka preiskava pokazala karcinom v 71 (25 %), benigno golšo v 68 (25 %) in adenom v 140 (50 %) primerih [5]. Z multivariatno logistično regresijo smo ugotovili ($p < 0,001$), da sta bila neodvisna napovedna dejavnika za malignom starost bolnikov in koncentracija Tg. Karcinom je bil pogostejši pri bolnikih, starejših od 65 let (razmerje obetov 2,88), in pri bolnikih s koncentracijo Tg nad 1000 ng/ml (razmerje obetov 2,11). V Tabeli 3 so prikazane koncentracije tiroglobulina pri različnih histoloških diagnozah bolnikov z onkocitno neoplazmo.

Tabela 3: Koncentracija tiroglobulina pri različnih histoloških diagnozah bolnikov z onkocitno neoplazmo.

Histologija	Število bolnikov	Koncentracija Tg mg/mL mediana	Koncentracija Tg mg/mL razpon
Rak	71	194	1–12000
Onkocitni	45	255	2–12000
Folikularni	8	823	90–3685
Papilarni – folikularni tip	8	80	1–1100
Papilarni – klasični tip	7	61	1–644
Papilarni – onkocitni tip	3	38	4–5680
Adenom	140	125	0,1–15790
Benigna golša	68	121	0,2–10000

Napovedni dejavniki za raka ščitnice pri folikularni ali onkocitni neoplazmi, velikosti 2 cm ali manj

Med 244 bolniki (214 žensk, 30 moških, starostni razpon od 9 do 82 let, mediana starost 52 let) s FN ali onkocitno neoplazmo velikosti 2 cm ali manj, ki so bili na Onkološkem inštitutu v Ljubljani kirurško zdravljeni v obdobju od 1988 do 2013, je histološka preiskava pokazala karcinom v 62 (25,5 %), adenom v 67 (27,5 %) in benigno golšo v 115 (47 %) primerih [6]. Z multivariatno logistično regresijo smo ugotovili, da so bili neodvisni napovedni dejavniki za malignom moški spol (razmerje obetov 2,57; $p = 0,02$) in koncentracijo Tg nad 80 ng/ml (razmerje obetov 2,35; $p = 0,005$). V Tabeli 4 so prikazane koncentracije tiroglobulina glede na velikost benignega tumorja in raka, v Tabeli 5 pa pri različnih histoloških diagnozah pri FN ali onkocitni neoplazmi, veliki 2 cm ali manj.

Tabela 4: Koncentracija tiroglobulina glede na velikost benignega tumorja in raka pri folikularni neoplazmi velikosti 2 cm ali manj.

Velikost tumorja (cm)	Število bolnikov	Koncentracija Tg mg/mL mediana (razpon)		p-vrednost
		Benigni tumor	Rak	
0,01 do 0,5	9	12 (11-27)	60 (1-974)	-
0,51 do 1	46	18 (1-839)	32 (2-441)	
1,01 do 1,5	83	41 (2-1026)	119 (3-3424)	
1,51 do 2	106	62 (3-860)	90 (1-1757)	

Tabela 5: Koncentracija tiroglobulina pri različnih histoloških diagnozah pri folikularni ali onkocitni neoplazmi, veliki 2 cm ali manj.

Histologija	Število bolnikov	Koncentracija Tg mg/mL mediana	Koncentracija Tg mg/mL razpon
Rak	62	86	1-3424
Folikularni	10	72	2-3424
Onkocitni	11	106	1-1757
Papilarni – klasični tip	9	85	1-974
Papilarni – folikularni tip	31	90	1-540
Papilarni – onkocitni tip	1	4	4
Benigni tumor	182	41	1-1203
Adenom	115	32	1-1026
Benigna golša	67	54	1-839

Molekularni biološki napovedni dejavniki za raka ščitnice pri folikularni neoplazmi

V zadnjem desetletju predvsem v Združenih državah Amerike pogosto uporabljajo molekularno-biološke napovedne teste za oceno, če gre v FN za raka ščitnice. S testom lahko s precejšno gotovostjo ocenijo odsotnost malignoma v vzorcu, težava pa je, da so preverjeni testi zelo dragi in niso zelo zanesljivi. Tako je test »ThyroSeq v3« pri bolnikih z Bethesda III ali IV tumorjem imel pozitivno napovedno vrednost 78,2 % in negativno napovedno vrednost 75,9 % [7].

V Evropi strokovna združenja uporabe testov za zdaj ne svetujejo in zdravstvene zavarovalnice ne financirajo komercialnih molekularno-bioloških testiranj. Testiranja pa izvajajo v raziskovalne namene v posameznih institucijah z uporabo različnih panelov molekularno-bioloških testov, ki pa niso verificirani na zadostnem številu bolnikov.

Obseg operativnega posega pri raku ščitnice

Na obseg operativne odstranitve ščitnice vpliva stopnja tveganja za malignom, prisotnost ekstratiroidnega širjenja izven ščitnice, prisotnost zasevkov v vratnih bezgavkah, druge spremembe v ščitnici (velikost, kompresivna simptomatika, prisotnost drugih sumljivih tumorjev), velikost tumorja, prisotnost basedovke, obsevanje vratu v otroštvu, dedna predispozicija za raka ščitnice, molekularno-biološke značilnosti tumorja (če so znane) in pričakovana življenjska doba pacienta. Upoštevamo tudi spremljajoče bolezni, ki bi lahko vplivale na splošno anestezijo, kirurški poseg in/ali zdravljenje z radiojodom in seveda želje bolnika [5,7]. Dejstvo je, da je povečana ščitnica zaradi benigne golšavosti zdaj redkejša kot pred nekaj desetletji. Incidentalomi, ki jih zdaj pogosto zaznamo in diagnosticiramo zaradi radioloških in nuklearnomedcinskih preiskav (UZ vratu, računalniška tomografija in pozitronska izsevalna tomografija), so manjši kot klinično zaznavni tumorji [16], kakršne smo diagnosticirali

pred nekaj desetletji. Prav zato zdaj pride v poštev pogostejše odstranitev le obolelega režnja ščitnice v diagnostični ali terapevtski namen.

Privsaki diagnostični operaciji je treba odstraniti vse patološko spremenjeno tkivo ščitnice, da se izognemo kasnejšim preiskavam preostanka ščitnice in ponovni operaciji. Pri diagnostični operaciji je najmanjši dovoljeni poseg lobektomija na strani sumljivega tumorja in istmektomija [5]. Na ta način se v primeru, da histološka preiskava potrdi raka, izognemo ponovni operaciji na strani tumorja in preprečimo pooperativne zaplete pri ponovni operaciji, ki nastanejo celo v 20 %, kadar moramo operirati na področju brazgotine. Primerni čas za ponovni operativni poseg je v prvih sedmih dneh ali po več kot treh mesecih od prve operacije, zato da se izognemo operiranju v vnetno spremenjenem tkivu, ki zelo rado krvavi.

Odstranitev enega režnja ščitnice imenujemo lobektomija, odstranitev obeh režnjev pa tiroidektomija, ki je lahko totalna, skoraj totalna (ostanek do 2 ml) ali subtotalna (ostanek več od 2 ml). Lobektomijo naredimo pri bolnikih s prognostično ugodnimi dejavniki: pri papilarnem mikrokarcinomu ali minimalno invazivnem folikularnem raku ali onkocitnem raku ščitnice [5]. Novejše raziskave so pokazale, da za veliko večino bolnikov s papilarnim rakom ščitnice (solitarni, brez vraščanja v okolne strukture, ugoden histološki podtip, manjši od 4 cm, in brez zasevkov v vratnih bezgavkah ali oddaljenih organih) zadošča zgolj lobektomija. Lobektomija ščitnice je zadosten kirurški poseg tudi za bolnike z minimalno invazivnim folikularnim ali onkocitnim rakom. Že pred lobektomijo opozorimo pacienta, da je zelo verjetno, da bo moral imeti vse življenje nadomestno zdravljenje z levotiroksinom.

Prednosti totalne ali skoraj totalne tiroidektomije pred manj obsežno operacijo so, da odstranimo vse ščitnično tkivo z morebitnimi multicentričnimi fokusi in tako zmanjšamo možnost ponovitve raka v ščitnici in možnost za razvoj nediferenciranega karcinoma iz diferenciranega v ostanku ščitnice. Tiroidektomija omogoči zdravljenje z radiojodom, večjo senзитivnost pooperativne scintigrafije z radioaktivnim jodom in tumorskega markerja tiroglobulina pri nadzoru bolnikov glede ponovitve in/ali razsoja raka. Pri prognostično ugodnih tumorjih bolnik jemlje hormone v nadomestnih odmerkih, pri prognostično neugodnih pa v zavornih odmerkih [5].

Aktivno sledenje bolnika

Na odločitev, ali naj ne operiramo pacienta s folikularno neoplazmo, vplivajo številni faktorji: pričakovana življenjska doba pacienta, spremljajoče bolezni, ki bi lahko vplivale na splošno anestezijo, kirurški poseg in/ali zdravljenje z radiojodom, stopnja tveganje za malignom, druge spremembe v ščitnici (velikost, kompresivna simptomatika, prisotnost drugih sumljivih tumorjev, prisotnost bazedovke), molekularno-biološke značilnosti tumorja in želja bolnika. Kadar se ne odločimo za kirurški poseg, naredimo UZ preiskavo vratu, da izključimo povečanje tumorja, morebitno rast izven ščitnice in/ali prisotnost zasevkov v bezgavkah. Preiskavo ponavljamo najprej na pol leta, po enem ali dveh letih pa jo delamo na 1–2 leti. Nikakor pa ne smemo bolnika spremljati toliko časa, da se diferencirani rak razširi v oddaljene organe, začne rasti v okolne organe (sapnik, požiralnik, povratni živec) ali iz diferenciranega raka nastane anaplastični rak ščitnice.

Zaključek

FN je še vedno diagnostični in terapevtski izziv. UZ vodena ABTICP je najpomembnejša predoperativna diagnostična metoda za opredelitev tumorjev ščitnice. Napovedni dejavniki za prisotnost raka so: starost bolnika, koncentracija tiroglobulina, solitarnost tumorja in molekularno-biološka analiza. Pomagajo nam pri odločitvi o obsegu kirurške odstranitve ščitnice. Na obseg operativne odstranitve ščitnice vpliva stopnja tveganja za malignom, prisotnost ekstratiroidnega širjenja izven ščitnice, prisotnost zasevkov v vratnih bezgavkah, druge spremembe v ščitnici (velikost, kompresivna simptomatika, prisotnost drugih sumljivih tumorjev), velikost tumorja, prisotnost bazedovke, obsevanje vratu v otroštvu, dedna predispozicija za raka ščitnice, molekularno-biološke značilnosti tumorja (če so znane) in pričakovana življenjska doba pacienta. Upoštevamo tudi spremljajoče bolezni, ki bi lahko vplivale na splošno anestezijo, kirurški poseg in/ali zdravljenje z radiojodom in seveda želje bolnika. Pri diagnostični operaciji je najmanjši dovoljen poseg lobektomija na strani sumljivega tumorja in istmektomija. Lobektomijo naredimo pri bolnikih s prognostično ugodnimi dejavniki, totalno tiroidektomijo pa pri večini bolnikov s prognostično neugodnimi dejavniki.



Literatura

1. Baloch ZW, LiVolsi VA: Fine-needle aspiration of the thyroid: Today and tomorrow. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008;22:929–39.
2. Rosai J: Tumors of thyroid gland. In: Rosai J, Carcangiu ML, Delellis RA, editors. *Atlas of tumor pathology.* Washington: Armed Forces Institute of Pathology; 1992. pp. 31–50.
3. Rotondi M, Endo M, Teliti M, et al.: Beyond malignancy risk stratification: FNAC report anticipates thyroid cancer staging. Insights from recent studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2024 Oct 1: (Online ahead of print)
4. Petric R, Perhavec A, Gazic B, Besic N. Preoperative serum thyroglobulin concentration is an independent predictive factor of malignancy in follicular neoplasms of the thyroid gland. *J Surg Oncol.* 2012;4:351–6.
5. Strazisar B, Petric R, Sesek M, Zgajnar J, Hocevar M, Besic N. Predictive factors of carcinoma in 279 patients with Hurthle cell neoplasm of the thyroid gland. *J Surg Oncol.* 2010;7:582–6.
6. Petric R, Besic H, Besic N. Preoperative serum thyroglobulin concentration as a predictive factor of malignancy in small follicular and Hurthle cell neoplasms of the thyroid gland. *World J Surg Oncol.* 2014;12:282.
7. Sirotnikov S, Griffith CC, Zhang C et al. ThyroSeq overview on indeterminate thyroid nodules: An institutional experience. *Diagnostic Cytopathology.* 2024;52:353–61.
8. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al.: Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2009;19:1167–214.
9. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, et al.: European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol.* 2006;154:787–803.
10. Baloch ZW, LiVolsi VA: Our approach to follicular-patterned lesions of the thyroid. *J Clin Pathol.* 2007;60:244–50.
11. DeMay RM: Follicular lesions of the thyroid. *Am J Clin Pathol.* 2000;114:681–3.

12. Mihai R, Parker AJ, Roskell D, Sadler GP: One in four patients with follicular thyroid cytology (THY3) has a thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2009;19:33–7.
13. Lumachi F, Borsato S, Tregnaghi A, et al.: FNA cytology and frozen section examination in patients with follicular lesions of the thyroid gland. *Anticancer Res*. 2009;29:5255–7.
14. Udelsman R, Westra WH, Donovan PI, et al.: Randomized prospective evaluation of frozen-section analysis for follicular neoplasms of the thyroid. *Ann Surg*. 2001;233:716–22.
15. Ali SZ, Baloch ZW, Cochand-Priollet B, Schmitt FC, Vielh P, VanderLaan PA. The 2023 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *J Am Soc Cytopathol*. 2023;5:319–25.
16. Jansen T, Stikkelbroeck N, van de Ven A, et al. Clinical characteristics, diagnostic approach and outcome of thyroid incidental findings vs. clinically overt thyroid nodules: An observational single-centre study. *Cancers (Basel)*. 2023;8:2350.