

Rezultati kirurškega zdravljenja folikularnih neoplazem na OI LJ



**Lea Ivanovska, dr. med.,
specializantka splošne kirurgije na OI**

livanovska@onko-i.si

Izvleček

Folikularne neoplazme ščitnice predstavljajo klinični izziv, saj se njihova stopnja malignosti giblje med 25 in 40 %. Ta negotovost postavlja vprašanje o optimalnem kirurškem pristopu, saj nepravilna izbira lahko vodi do neustrezne obravnave bolnikov in povečanega tveganja za zaplete.

Cilj naše analize je bil predstaviti demografske, klinične in patohistološke značilnosti bolnikov ter oceniti tveganje za malignost in zaplete, povezane z operativnim zdravljenjem folikularnih neoplazem ščitnice na Onkološkem inštitutu v obdobju od 2019 do 2023.

V raziskavo je bilo vključenih 425 bolnikov, od katerih je bilo 78,4 % žensk. Ugotovili smo, da je pri večjih nodusih (>40 mm) verjetnost malignih tumorjev višja (59 %), medtem ko so bili manjši nodusi (<40 mm) v 60 % benigni. Najpogosteje izvedena operacija je bila totalna tiroidektomija (47,5 %), benigne diagnoze pa so predstavljale 56,2 % vseh končnih histoloških izvidov. Zapleti so bili redki, v večini primerov so se pojavili po totalni tiroidektomiji.

Naša analiza poudarja ključno potrebo po nadaljnjem raziskovanju za natančnejšo predoperativno oceno tveganja za malignost, kar bi prispevalo k boljšemu usmerjanju terapevtskih pristopov in zmanjšanju zapletov.

Ključne besede: folikularne neoplazme, rak ščitnice, totalna tiroidektomija, lobektomija z istmektomijo, zapleti po operacijah ščitnice.

Uvod

Širok razpon stopnje malignosti v različnih raziskavah predstavlja težava pri odločanju o ustrezni obravnavi bolnikov s citopatološko diagnozo »folikularna neoplazma« (FN). Novejše raziskave, ki so neinvazivne folikularne neoplazme ščitnice z jedri, podobnimi kot pri papilarnem karcinomu (*angl.* non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features, NIFTP) reklasificirali kot nemaligna obolenja, poročajo o še nižji stopnji malignosti (22–30 %).

Po smernicah Ameriškega tirološkega združenja (*angl.* American Thyroid Association, ATA) iz leta 2015 je diagnostična lobektomija zlati standard pri obravnavi teh bolnikov. To je trenutno tudi edini način, da dokončno določimo, ali gre za maligno ali benigno neoplazmo, saj diagnoza temelji na prisotnosti kapsularne in/ali žilne invazije. V nekaterih državah se za oceno verjetnosti malignosti uporabljajo tudi molekularna testiranja, ki naj bi zmanjšala število operacij ter prilagodila obsežnost operacij glede na verjetnost za malignost. To v Sloveniji še ni običajna praksa. Glavna težava pri izbiri operativne tehnike je obsežnost operacije. Prekomerno zdravljenje benignih lezij s totalno tiroidektomijo (TT) nepotrebno povečuje tveganje za zaplete, medtem ko je lobektomija z istmektomijo (LI) lahko neustrezna za maligne bolezni, kar vodi v pogostejše ponovne operacije (sprva lobektomija in nato dokončanje totalne tiroidektomije, DTT), ki prav tako prinašajo višje tveganje za zaplete ter ponovne sprejeme bolnikov v bolnišnico in s tem dodatno obremenitev zdravstvenega sistema.

Cilj te analize je bilo bolj natančno opredeliti verjetnosti za malignom glede na specifične demografske in klinične parametre ter citopatološko opredelitev neoplazem na folikularne (FN) in onkocitne (ON). Poleg tega smo preučili tudi vrste operacij in zaplete po operacijah.

Materiali in metode

Izvedena je bila retrospektivna analiza 425 bolnikov, ki so bili kirurško zdravljeni na Onkološkem inštitutu (OI) s citopatološko diagnozo FN in ON v obdobju od 2019 do 2023. Bolniki, ki so začeli zdravljenje v prejšnjih letih in pri katerih se je diagnoza spremenila med predoperativno pripravo, so bili izključeni iz analize.

Podatki so bili pridobljeni iz informacijskih sistemov WebDoctor, Clinical in CRPP. Beležili smo zaplete, ki so temeljili na laboratorijskih vrednostih kalcija (Ca) in paratiroidnega hormona (PTH), potrebah po reoperacijah ter pooperativni oceni glasu ali pregledu pri otorinolaringologu (ORL) za oceno pareze povratnega grlnega živca (*angl.* recurrent laryngeal nerve, RLN). Pomembni dejavniki kakovosti obravnave so vključevali tudi

število odstranjenih bezgavk in obščitnic, čas hospitalizacije ter potrebe po ponovni hospitalizaciji bodisi zaradi zapletov bodisi zaradi potrebe po DTT.

Analiza podatkov je bila izvedena s testom Hi-kvadrat, analizo variance in t-testom za odvisna vzorca. Pri obdelavi podatkov je bil uporabljen program SPSS, verzija 26.

Rezultati

Demografski in klinični podatki

Od 425 bolnikov, vključenih v analizo, je bilo 333 žensk (78,4 %) in 92 moških (21,6 %). Povprečna starost moških je bila 58,5 leta, žensk pa 56,8 leta.

Več kot polovica bolnikov (52,5 %) je imela opravljen predoperativni ORL-pregled. Drugi pregleda niso opravili ali izvida ni bilo na voljo za analizo. Le en bolnik je imel predoperativno parezo RLN.

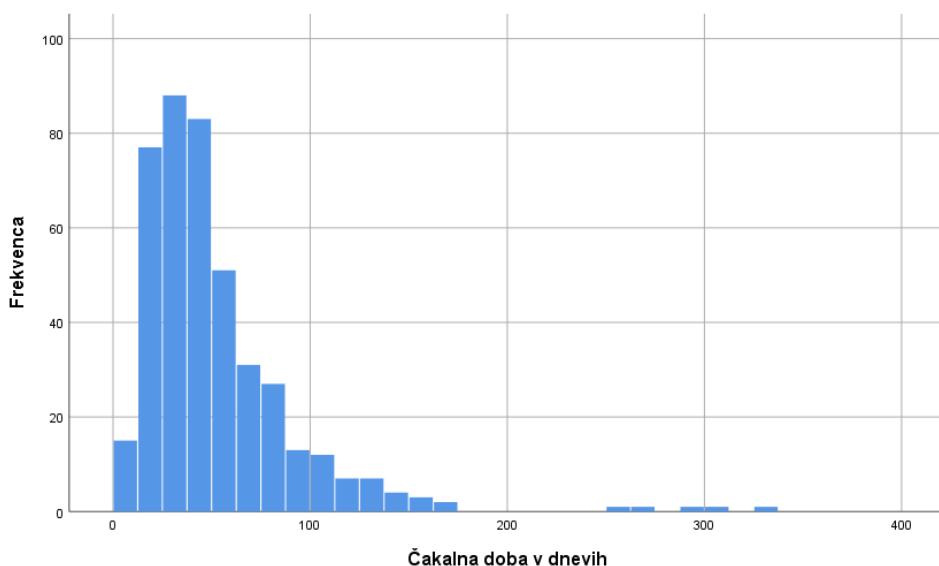
Pri 221 bolnikih (52 %) je bila predoperativna citopatološka diagnoza FN ali suspektno za FN. Pri 204 bolnikih (48 %) je bila postavljena diagnoza ON. Povprečna velikost nodusov pri FN je bila 28,9 mm, pri ON pa 29,9 mm.

Predoperativno oceno velikosti smo razdelili v tri kategorije. Med njimi je pri 46,6 % ugotovljenih nodusov velikost znašala 20–40 mm, 32,7 % nodusov je bilo manjših od 20 mm, medtem ko je bilo 20,7 % nodusov večjih od 40 mm.

Kirurško zdravljenje in končne patohistološke diagnoze

Povprečna čakalna doba na operacijo je bila 51,7 dneva, s standardnim odklonom 40,9 dneva. Minimalno število dni čakanja je bilo 10, maksimalno pa 328 dni.

Slika 1: Čakalna doba na operacijo v dnevih



Večina izvedenih operacij je bila TT, ki je predstavljala 47,5 % vseh posegov. Sledila je LI pri 40,9 %, medtem ko je bila v 11,5 % primerov bila potrebna DTT.

Več kot polovica končnih histoloških diagnoz je bilo benignih, vključno z benignimi nodusi, strumami in tiroiditisom (56,2 %). Sledili so dobro diferencirani karcinomi, pri čemer sta bila najpogostejši papilarni (21,9 %) in onkocitni (10,4 %) karcinom. Ostale diagnoze pa so se pojavljale redkeje (Tabela 1).

Tabela 1: Tip tumorja

	Frekvenca	Odstotek	Odstotek
Benigno (Benigni nodusi, strume in tiroiditisi)	239	56,2 %	-
Maligno	164	38,6 %	-
- Papilarni karcinom ščitnice	93	21,9 %*	56,7 %**
- Onkocitni karcinom ščitnice	44	10,4 %*	26,8 %**
- Folikularni karcinom ščitnice	20	4,7 %*	12,1 %**
- Slabo diferenciran karcinom ščitnice	5	1,2 %*	3,0 %**
- Medularni karcinom ščitnice	2	0,5 %*	1,2 %**
Drugo	22	5,2 %	-
- NIFTP	11	2,6 %	-
- Tumor z nejasnim malignim potencialnom	11	2,6 %	-
Skupaj	425	100 %	100 %

Opomba: NIFTP - neinvazivna folikularna neoplazma ščitnice z jedri, podobnimi kot pri papilarnem karcinomu (non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features); * - odstotek od vseh operiranih bolnikov; ** - odstotek od vseh malignomov.

Ugotavljali smo povezavo med spolom, predoperativno oceno velikosti nodusa, opredelitvijo nodusov na FN in ON in dokončno diagnozo s tipom operacije (Tabela 2). Bolniki z manjšimi nodusi (<20 mm) so v večini primerov imeli opravljeno LI, medtem ko so bolniki z večjimi nodusi (>20 mm) pogosteje imeli TT. Maligni tumorji so bili večinoma zdravljeni s TT, ostali tumorji pa pogosteje z LI. Nismo pa odkrili statistično značilne povezave med tipom operacije in predoperativno opredelitvijo lezij na FN in ON ter spolom.

Tabela 2: Tip operacije glede na spol, predoperativno oceno velikosti nodusov, porazdelitev na FN in ON in tip tumorja.

		TT (N=202)	LI (N=174)	DDT (N=49)	P
Spol	Ženske	161 (48,3 %)	140 (42 %)	32 (9,6 %)	0,061
	Moški	41 (44,6 %)	34 (37 %)	17 (18,5 %)	
Predoperativna ocena velikosti nodusov	< 20 mm	64 (46,3 %)	69 (50 %)	6 (3,7 %)	0,001
	20–40 mm	98 (49,9 %)	80 (40,4 %)	20 (9,7 %)	
	> 40 mm	40 (44,9 %)	25 (28 %)	23 (27,1 %)	
Opredelitev nodusov	FN	100 (45,3 %)	96 (43,4 %)	25 (11,3 %)	0,542
	ON	102 (50 %)	78 (38,2 %)	24 (11,8 %)	
Dokončna diagnoza	Benigno	113 (47,3 %)	126 (52,7 %)	0 (0 %)	0,001
	Maligno	82 (50 %)	36 (22 %)	46 (28,0 %)	
	TNMP	7 (31,8 %)	12 (54,5 %)	3 (13,6 %)	

Opomba: TT- totalna tiroidektomija; LI – lobektomija s istmusom; DDT – sprva lobektomija, nato dokončanje totalne tiroidektomije; P – statistična pomembnost; TNMP – tumorji nejasnega malignega potenciala, vključno z NIFTP.

Analiza je pokazala povezavo med predoperativno oceno velikosti nodusov in dokončno diagnozo (Tabela 3). Ugotovili smo, da pri večjih nodusih (>40 mm) obstaja večja verjetnost karcinoma ščitnice (59 %). Nasprotno so pri manjših nodusih (<40 mm) najpogostejše diagnoze benigne (60 %). Povezave med opredelitvijo nodusov na FN in ON ter spolum in dokončno diagnozo ni bilo.

Tabela 3: Tip tumorja glede na spol, porazdelitev na FN in ON in predoperativno oceno velikosti nodusov

		BN (N=239)	MLG (N=164)	TNMP (N=22)	P
Spol	Ženske	189 (54,3 %)	127 (40,2 %)	17 (5,5 %)	0,918
	Moški	50 (56,8 %)	37 (38,1 %)	5 (5,1 %)	
Opredelitev nodusov	FN	129 (58,4 %)	83 (37,6 %)	13 (4 %)	0,453
	ON	110 (53,9 %)	81 (39,7 %)	9 (6,4 %)	
Predoperativna ocena velikosti nodusov	< 20 mm	86 (61,8 %)	45 (32,3 %)	8 (5,8 %)	0,005
	20-40 mm	120 (60 %)	88 (44,4 %)	10 (2,6 %)	
	> 40 mm	33 (37,5 %)	52 (59,0 %)	3 (3,5 %)	

Opomba: **BN** – benigno; **MLG** – maligno; **TNMP** – tumorji nejasnega malignega potenciala vključno z NIFTP; **FN** – folikularna neoplazma; **ON** – onkocitna neoplazma; **P** – statistična pomembnost.

Ocena kakovosti in zapletov po kirurškem zdravljenju FN

Povprečno je bilo odstranjeno 0,25 obščitnice in 1,8 bezgavke. Analiza ni pokazala pomembnih razlik med številom odstranjenih obščitnic in/ali bezgavk in tipom operacije, dokončno diagnozo in predoperativno oceno velikosti nodusa.

Reoperacija je bila potrebna v 9 primerih (2,1 %). Pri 7 bolnikih (1,6 %) je bila reoperacija izvedena zaradi krvavitve ali hematoma, pri enem

bolniku (0,2 %) zaradi vnetja pooperativne rane, in pri eni bolnici (0,2 %) zaradi ileusa, ki se je pojavil med hospitalizacijo in ni bil vzročno povezan z operacijo ščitnice. Izvedena je bila pri šestih bolnikih po TT, pri dveh bolnikih po LI in pri enem bolniku po DTT. Reoperacija ni bila statistično povezana s tipom operacije ali predoperativno oceno velikosti nodusov (Tabela 4).

Tabela 4: Reoperacija glede na tip operacije in predoperativno oceno velikosti nodusov

		Reoperacija ni opravljena (N=416)	Reoperacija opravljena (9)	P
Tip operacije	TT	196 (97 %)	6 (3 %)	0,473
	LI	172 (98,9 %)	2 (1,1 %)	
	DDT	48 (98 %)	1 (2 %)	
Predoperativna ocena velikosti nodusa	< 20mm	135 (97,4 %)	4 (2,6 %)	0,675
	20-40mm	194 (97,9 %)	4 (2,1 %)	
	> 40mm	87 (98,7 %)	1 (1,3 %)	

Opomba: TT – totalna tiroidektomija; LI – lobektomija s istmusom; DDT – sprva lobektomija; nato dokončanje totalne tiroidektomija; P – statistična pomembnost.

Hipokalcemija je bila definirana kot serumska vrednost Ca <2,10 mmol/L, medtem ko je bil hipoparatiroidizem opredeljen kot serumska vrednost PTH <15 ng/L. Prehodna hipokalcemija in hipoparatiroidizem sta bili določeni kot znižane vrednosti Ca oziroma PTH do sedem mesecev po operaciji. Trajna hipokalcemija in hipoparatiroidizem (znižane vrednosti Ca in PTH od 7. meseca dalje) smo beležili pri dveh bolnikih po TT. Pri enem od teh bolnikov sta bili odstranjeni dve obščitnici, pri drugem pa ena (Tabela 5).

Tabela 5: Prehodna in trajna hipokalcemija in hipoparatiroidizem

	Frekvenca	Odstotek 1* (N=251)	Odstotek 2** (N=425)
Hipokalcemija do 31. dneva	92	36,6 %	21,6 %
Hipoparatiroidizem do 31. dneva	17	6,7 %	4 %
Hipokalcemija 2.–7. mesec	4	1,5 %	0,9 %
Hipoparatiroidizem 2.–7. mesec	5	1,99 %	1,1 %
Hipokalcemija od 7. meseca dalje	2	0,7 %	0,4 %
Hipoparatiroidizem od 7. meseca dalje	2	0,7 %	0,4 %

Opomba: * – Odstotek od bolnikov ki so imeli bodisi TT bodisi DTT; ** – Odstotek od vseh bolnikov, ki so bili operirani na OI zaradi FN.

Bolnik, ki je imel predoperativno parezo RLN, ni bil vključen v končno oceno zapletov. Prehodno parezo smo definirali kot parezo, potrjeno z ORL-pregledom do sedem mesecev po operaciji, medtem ko je bila trajna poškodba opredeljena kot pareza, potrjena z ORL-pregledom po 7. mesecu. Ena od dveh trajnih parez je nastala po TT, druga pri DTT. Ena prehodna pareza je bila prav tako po TT, druga pa po LI. Zabeležena je bila tudi ena pareza RLN po LI. Statistično pomembnih razlik med poškodbami živcev in tipom operacije nismo dokazali.

Tabela 6: Ocena poškodbe povratnega grlnega živca (angl. recurrent laryngeal nerve, RLN)

	Prehodna poškodba RLN (N=425)	Trajna poškodba RLN (N=425)	Trajna poškodba RLN* (N=202)
Ni opisa	109 (25,6 %)		
Glas klinično čist/ nespremenjen	95 (22,3 %)		
ORL – brez poškodbe	217 (51 %)		
ORL – pareza	4 (0,9 %)	2 (0,4 %)	2 (0,9 %)*

Opomba: * – Odstotek od vseh opravljenih TT.

Ponovni sprejem v bolnišnico je bil potreben pri petih bolnikih (1,2 %) zaradi simptomov hipokalcemije in pri enem bolniku (0,2 %) zaradi vnetja pooperativne rane. Naša analiza je pokazala povezanost ($p=0,035$) med ponovnim sprejemom in tipom operacije, pri čemer so imeli vsi bolniki, ponovno sprejeti zaradi zapletov, opravljeno TT. Povezave med ponovnim sprejemom in dokončno diagnozo nismo ugotovili. 49 bolnikov (11,5 %) je bilo ponovno sprejetih zaradi dokončanja totalne tiroidektomije.

Od 425 bolnikov je bilo 387 (91,3 %) odpuščenih prvi dan po operaciji, 23 bolnikov (5,4 %) drugi, 9 bolnikov (2,1 %) tretji, 3 bolniki (0,7 %) četrti dan, medtem ko sta bila 2 bolnika (0,5 %) odpuščena na dan operacije. En bolnik je bil hospitaliziran dlje časa (več mesecev) zaradi zapletov, ki niso bili povezani z operacijo ščitnice.

Naša analiza je pokazala povezanost med tipom operacije in dolžino hospitalizacije ($p=0,001$). Ugotovili smo, da je imelo 76 % bolnikov, ki so bili hospitalizirani več kot en dan po operaciji, opravljeno TT. Nismo pa odkrili povezanosti med dolžino hospitalizacije in definitivno diagnozo.

Razprava

Analiza je pokazala, da je bila večina bolnikov ženskega spola in srednjih let, kar se ujema z obstoječimi podatki o pogostosti bolezni ščitnice. Povprečna čakalna doba na operacijo je znašala 51,7 dneva, predoperativni ORL-pregled pa je imela le dobra polovica bolnikov. Povečan delež predoperativnih pregledov bi omogočil boljšo oceno operativnih tveganj in natančnejše predvidevanje zapletov.

Stopnja malignosti za vse FN je bila 38,6 %, kar je nekoliko višje od podatkov iz literature, kjer je odstotek okrog 30 %. To nakazuje, da je naša predoperativna ocena tveganja kakovostna, saj operiramo več bolnikov z malignimi obolenji. Velikost nodusov je pomemben napovednik malignoma; večji nodusi (>40 mm) so imeli večjo verjetnost malignih diagnoz (59 %), medtem ko so bili manjši nodusi (<20 mm) v 60 % benigni, kar je primerljivo z drugimi raziskavami.

Najpogostejša operacija je bila TT (47,5 %). Bolniki z večjimi nodusi so večinoma imeli opravljeno TT, kar pomeni, da so bili malignomi v večini primerov zdravljeni s TT; pri 28 % malignomov LI ni bila zadostno zdravljenje, zato je bila opravljeno še DTT. Naša ustanova izvaja približno 300 operacij ščitnice letno, kar nas uvršča med „high volume center.“ Ta izkušnja se odraža v nižji stopnji zapletov. Kljub redkim zapletom smo trajno hipokalcemijo in hipoparatiroidizem zabeležili izključno pri bolnikih po TT. Ponovni sprejem je bil potreben le pri 1,4 % bolnikov, kar kaže na dobro pooperativno obravnavo.

Povezava med ponovnim sprejemom in tipom operacije kaže, da imajo večji operativni posegi večjo verjetnost za zaplete. Povprečna dolžina hospitalizacije je bila daljša za bolnike po TT, saj je bilo 76 % bolnikov hospitaliziranih vsaj en dan. Nasprotno pa je naša analiza pokazala, da dokončna diagnoza ni imela vpliva na dolžino hospitalizacije.

Zaključek

Naša analiza je osvetlila ključne demografske, klinične in patohistološke značilnosti bolnikov s folikularnimi neoplazmami ščitnice. Ugotovili smo, da verjetnost malignomov narašča z velikostjo nodusov. Dokazali smo tudi, da sta tip operacije in predoperativna velikost nodusov povezana. Zapleti, kot so hipoparatiroidizem in poškodbe RLN, so relativno redki. Ponovni sprejemi zaradi zapletov so bili prav tako redki, kar je znak dobre kakovosti kirurškega dela. Ponovni sprejemi za DTT predstavljajo socioekonomsko težavo, ki jo je mogoče zmanjšati z natančnejšo oceno tveganja za malignom. Zaradi pomanjkljivosti naše analize so potrebne nadaljnje raziskave, ki bi zajemale večje in bolj raznolike skupine bolnikov ter dolgotrajno spremljanje kakovosti življenja po operaciji. Razmisliti je treba tudi o vključitvi molekularnih preiskav in spremljajočih bolezni v analizo, kar bi lahko vplivalo na izid zdravljenja.



Literatura:

1. Bešić N, Grošel A, Perhavec A, Doma A, Schwarzbartl-Pevce AA, Klevišar Ivančič A, et al. Posodobljena priporočila diagnostike in zdravljenja diferenciranega raka ščitnice. Onkološki inštitut Ljubljana; 2022. p. 76–106.
2. 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*. January 2016;26(1):1–133.
3. Ali SZ, VanderLaan PA, Baloch ZW, Cochand-Priollet B, Schmitt FC, Vielh P, ed. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: Definitions, Criteria, and Explanatory Notes. 3rd ed. Cham: Springer International Publishing AG; 2023. p. 81–113
4. Carty SE, Ohori NP, Hilko DA, McCoy KL, French EK, Manroa P, et al. The Clinical Utility of Molecular Testing in the Management of Thyroid Follicular Neoplasms (Bethesda IV Nodules). *Ann Surg*. October 2020;272(4):621–7.

5. Li W, Sciallis A, Lew M, Pang J, Jing X. Implementing noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features may potentially impact the risk of malignancy for thyroid nodules categorized as AUS/FLUS and FN/SFN. *Diagn Cytopathol*. February 2018;46(2):148–53.
6. Patel KN, Yip L, Lubitz CC, Grubbs EG, Miller BS, Shen W, et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for the Definitive Surgical Management of Thyroid Disease in Adults. *Ann of Surg*. 2020;271(3).
7. Conzo G, Calò PG, Gambardella C, Tartaglia E, Mauriello C, Della Pietra C, et al. Controversies in the surgical management of thyroid follicular neoplasms. Retrospective analysis of 721 patients. *Int J Surg*. August 2014;12: S29–34.
8. Staubitz JI, Musholt TJ. Current surgical management of follicular thyroid carcinoma. *Ann Thyroid*. December 2020; 5:23–23.
9. Grussendorf M, Ruschenburg I, Brabant G. Malignancy rates in thyroid nodules: a long-term cohort study of 17,592 patients. *Eur Thyroid J*. 1. August 2022;11(4): e220027.
10. Lorenz K, Raffaeli M, Barczyński M, Lorente-Poch L, Sancho J. Volume, outcomes, and quality standards in thyroid surgery: an evidence-based analysis—European Society of Endocrine Surgeons (ESES) positional statement. *Langenbecks Arch Surg*. June 2020;405(4):401–25.