

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Wiktor Pawłowski

*Czynniki prognostyczne chorób nowotworowych tarczycy u pacjentów operowanych
z powodu chorób tarczycy*

Rozprawa doktorska

Promotor: Dr hab. med. Renata Taboła

Promotor pomocniczy: Dr n. med. Mariusz Chabowski

Wrocław, 2020r.

Stworzenie prezentowanej pracy nie byłoby możliwe bez wsparcia tych, dzięki którym było mi dane uczestniczyć w rozwoju naukowym Kliniki Chirurgicznej 4. Szpitala Wojskowego i studiach doktoranckich na Uniwersytecie Medycznym im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Lista osób, którym tę wdzięczność jestem winien to najlepszy dowód na to, jak bardzo na pomoc i wsparcie liczyłem – i pełny pokory – otrzymałem.

Dr hab. med. Renata Taboła - jako promotor objęła nadzorem przewód doktorski i zadbała o jakość prezentowanej pracy, oferując mi wsparcie i konstruktywne uwagi, dzięki którym mogłem w skupieniu pracować. Dr Mariusz Chabowski – promotor pomocniczy, dopinguje mnie od czasów studenckich w rozwoju naukowym. Pomoc jaką od nich uzyskałem była znacznie większa od tego, o co śmiałem prosić.

Dziękuję moim Opiekunom Naukowym w trakcie studiów doktoranckich:

– Profesorowi Dariuszowi Janczakowi za wskazanie właściwej drogi w dynamicznym świecie naukowym, stawianie celów i wymagań oraz możliwość bezpośredniej nauki rzemiosła chirurgicznego od eksperta – Pana Profesora – mojego pierwszego Kierownika Specjalizacji.
- Profesorowi Jerzemu Błaszczukowi oraz Profesorowi Tomaszowi Szydełko – za objęcie opieką w trakcie studiów doktoranckich.

Chciałbym również podziękować mojemu Kierownikowi Specjalizacji,

Dr Jerzemu Pawełczykowi, za cenny czas jaki mi poświęca i dobre słowo.

Dziękuję całemu zespołowi Kliniki Chirurgicznej 4. WSK we Wrocławiu

– moim nauczycielom. Zebrany materiał z dziedziny Chirurgii Tarczycy jest świadectwem ich ciężkiej, rzetelnej pracy, o której najlepiej świadczą uzyskane wyniki – dobre wyniki.

Najwięcej winien jestem jednak rodzicom.

Mamie za bezwarunkowe wsparcie.

Tacie – najlepszemu Chirurgowi, Lekarzowi, Człowiekowi,
którego mam przywilej próbować naśladować.

Spis treści

1. Spis skrótów.....	4
2. Wstęp.....	5
3. Wybrane zagadnienia budowy anatomicznej tarczycy w aspekcie chirurgicznym.....	8
4. Wybrane zagadnienia fizjologii tarczycy.....	11
5. Rak tarczycy – epidemiologia, etiologia, diagnostyka, leczenie.....	14
5.1 Epidemiologia i etiologia.....	14
5.2 Klasyfikacja głównych typów raka tarczycy.....	17
5.3 Diagnostyka raka tarczycy.....	22
5.4 Leczenie raka tarczycy.....	31
6. Zarys współczesnej chirurgii tarczycy.....	39
7. Założenia i cele pracy.....	58
8. Materiał i metody.....	59
9. Wyniki.....	63
9.1 Część ogólna.....	63
9.2 Część szczegółowa – analiza statystyczna.....	66
9.2.1 Analiza czynników wpływających na przeżycie w latach: 2000-2015.....	70
9.2.2 Analiza czynników wpływających na przeżycie w latach: 2000-2009.....	84
9.2.3 Analiza czynników wpływających na przeżycie w latach: 2010-2015.....	95
10. Dyskusja.....	108
11. Wnioski	147
12. Streszczenie / Summary.....	149
13. Spis tabel i rycin.....	152
14. Bibliografia.....	154

1. Spis skrótów:

4.WSK – 4. Wojskowy Szpital Kliniczny we Wrocławiu

AJCC – Amerykański Wspólny Komitet ds. Raka / *American Joint Committee on Cancer*

ATA – Amerykańskie Towarzystwo Tarczycowe

AUN – autonomiczny układ nerwowy

BAC lub FNA – biopsja aspiracyjna cienkoigłowa

CEA – antygen karcinoembrionalny

ECIS – European Cancer Information System - europejski system informacji o raku – baza online

fT3 – frakcja wolna trijodotyroniny

fT4 – frakcja wolna tyroksyny

GZNKG – gałąź zewnętrzna nerwu krtaniowego górnego

¹³¹I – jod promieniotwórczy, radiojod

KRN – Krajowy Rejestr Nowotworów

MEN – zespół gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej

NKG – nerw krtaniowy górny

NKW – nerw krtaniowy wsteczny

NOAC – nowe doustne leki przeciwkrzepliwe

OUN – ośrodkowy układ nerwowy

PET – pozytonowa tomografia emisyjna

T3 – trijodotyronina

T4 – tyroksyna

Tg – tyreoglobulina

TBG – globulina wiążąca tyroksynę – thyroxine binding globulin

TBPA – frakcja prealbuminowa wiążąca tyroksynę – thyroxine binding prealbumin

TBSRTC – The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology – system Bethesda.

TIRADS - thyroid image reporting and data system – skala oceny zmian ogniskowych tarczycy

TRH – tyreoliberyna

TSH – tyreotropina

TK – tomografia komputerowa

UICC – Międzynarodowa Unia Walki z Rakiem / *Union for International Cancer Control*

USG – ultrasonografia

2. Wstęp

Choroby tarczycy, w tym nowotworowe, w obecnych czasach zmieniły radykalnie swoje miejsce w świecie medycyny. Uwieczniane od czasów starożytnych w doniesieniach naukowych i dziełach sztuki obrazy choroby tego wyjątkowego narządu, przez kolejne stulecia stanowiły jedynie powielenie powszechnie akceptowanych wówczas prawd – że choroby tarczycy są trudne, wręcz niemożliwe do leczenia. Wszelkie operacje tego narządu są obarczone wysokim ryzykiem zgonu chorego i z tego powodu nie powinny być wykonywane. Świadczą o tym pojedyncze opisy operacji tego narządu na przestrzeni wieków, zakończone śmiercią chorego z powodu krwotoku lub trwałym okaleczeniem – utratą głosu – jak w przypadku operacji dwóch chłopców, opisanych przez Galena w II. w. n.e.¹

Przełomem w leczeniu operacyjnym chorób tarczycy okazał się XIX. i początek XX. wieku, gdy pomimo nieakceptowalnych rezultatów wg dzisiejszych standardów – podejmowano liczne próby operacji tego narządu. Ukoronowaniem tych wysiłków były doniesienia naukowe Teodora Kochera, powszechnie uznawanego za ojca współczesnej, klasycznej techniki operacji tarczycy. Osobisty sukces Kochera został dostrzeżony – otrzymał on w 1909r. Nagrodę Nobla w dziedzinie Medycyny. Obiektywną miarą wartości jego dokonań niech będzie fakt, że zespół Teodora Kochera wykonując ponad 2000 operacji tarczycy zdołał zredukować śmiertelność tej operacji do 0,18% w 1898r. Dalsze doskonalenie techniki operacyjnej pozwoliło na wykonywanie tego zabiegu w sposób bezpieczny i powtarzalny.^{2,3}

Wiedząc od przeszło 100 lat jak prawidłowo przeprowadzać klasyczne operacje tarczycy – dziś dążymy do jednoznacznego określenia – komu, kiedy i jaki zakres operacji zaproponować. Końcówka wieku XX. i wiek XXI. to owoce postępu w diagnostyce przedoperacyjnej i monitorowaniu chorób tarczycy. Współczesna diagnostyka pozwala nie tylko wcześniej rozpoznawać zaburzenia czynności gruczołu tarczowego, na etapie subklinicznym, ale przede wszystkim szczegółowo określa rodzaj leczenia, najlepszy moment interwencji chirurgicznej oraz jej właściwy zakres radykalności. W większości przypadków standardem w ocenie zmian tarczycy stał się uproszczony schemat: badanie kliniczne → ocena ultrasonograficzna → biopsja aspiracyjna cienkoigłowa (BAC) → celowane leczenie (farmakologiczne, radioizotopem Jodu, operacją i in.). Zastosowanie dodatkowych technik obrazowania jak TK, PET, Scyntygrafii, RTG, badań laboratoryjnych z oznaczeniem hormonów, przeciwciał i markerów, detekcji mutacji genetycznych – pozwalają na właściwą kwalifikację chorych do danego rodzaju leczenia, definiują

grupy ryzyka onkologicznego. Umożliwia to dobre monitorowanie efektów leczenia i wczesne wykrycie wznowy choroby. W tym miejscu należy wspomnieć o wartościowej klasyfikacji wyników BAC tarczycy wg systemu Bethesda, opublikowanej w piśmiennictwie światowym w 2008r,⁴ zalecanej do powszechnego użytku w Polsce od 2010r. System ten w sposób jednoznaczny wymusza przyporządkowanie wyniku badania cytologicznego do jednej z sześciu klas, ściśle związanych z ryzykiem wystąpienia procesu nowotworowego. Opracowano szczegółowo także kryteria biopsji niediagnostycznej. Badanie BAC wg Bethesda stanowi razem z badaniem USG złoty standard diagnostyki przedoperacyjnej zmian ogniskowych tarczycy, także w procesie monitorowania efektów leczenia operacyjnego pod kątem wczesnego wykrycia wznowy procesu nowotworowego.

Interesującym i niepokojącym zjawiskiem ostatnich dwóch dekad okazał się globalny wzrost liczby zachorowań na choroby tarczycy, w tym nowotworowe. Poza poszukiwaniem nowych czynników ryzyka i ponownej oceny dotychczasowych – pojawiają się coraz liczniejsze doniesienia o 'sztucznym' zawyżeniu (lub – rzeczywistym?) liczby rozpoznań dzięki upowszechnieniu diagnostyki USG i BAC w warunkach ambulatoryjnych. W ten sposób lawinowo wzrasta liczba chorych skierowanych na leczenie, w tym operacyjne. Zwiększenie liczby operowanych na przestrzeni lat zostało także odnotowane w moich badaniach przeprowadzonych w obrębie Kliniki Chirurgicznej 4.WSK. W chwili obecnej nowotwory tarczycy w USA zajmują 5. miejsce pod względem częstości, w Polsce wg danych KRN z 2016 roku 6. miejsce u kobiet. W skali ogólnopolskiej w ciągu 1 roku oznacza to ponad 4000 nowych zachorowań na raka tarczycy, 30 000 operacji tarczycy ogółem, z czego > 1900 z powodu raka tarczycy.⁵ Znając łagodny przebieg i pomyślne rokowanie większości rozpoznawanych nowotworów tarczycy – pytanie – czy mamy obecnie do czynienia z epidemią chorób tarczycy czy epidemią skutecznej rozpowszechnionej diagnostyki chorób gruczołu tarczowego – pozostaje kwestią otwartą.

Rak tarczycy stanowi 1% wszystkich nowotworów, jednocześnie stanowi najczęściej rozpoznawany nowotwór układu wewnątrzwydzielniczego. Zachorowalność, zależnie od regionu świata, dostępności jodu w diecie i narażenia na promieniowanie jonizujące waha się od kilku do kilkunastu nowych przypadków na 100 000 tys. / 1 rok. Kobiety chorują kilkakrotnie częściej od mężczyzn, jednakże rak tarczycy u płci męskiej odznacza się gorszym rokowaniem. Nowotwory tarczycy dzielimy na: 1) raki zróżnicowane (przeważnie wrażliwe na leczenie uzupełniające radiojodem) tj. rak brodawkowy i pęcherzykowy – stanowiące razem niemal 90% wszystkich nowotworów tarczycy, 2) rak rdzeniasty, często związany z mutacją genu RET, występujący rodzinie, 3) rak anaplastyczny – cechujący się najgorszym rokowaniem i incydentalnymi przeżyciami odległymi, 4) chłoniaki, mięsaki i inne rzadkie nowotwory w obrębie gruczołu

tarczowego, 5) przerzuty nowotworowe w tarczycy, wtórne do odległego ogniska pierwotnego.

Pomimo udokumentowanego korzystnego efektu stosowania izotopów jodu radioaktywnego oraz substytucyjnych lub supresyjnych dawek L-tyroksyny, podstawową i najważniejszą formą leczenia raka tarczycy od lat pozostaje leczenie operacyjne. Staranne i radykalne wykonanie zabiegu gwarantuje wolne od powikłań, wieloletnie przeżycia, liczone nawet w okresach 10-letnich. Jest to szczególnie istotne, gdyż wznowa nowotworu tarczycy jest złym czynnikiem rokowniczym, a ponowne reoperacje w obszarze wtórnie zmienionej anatomii cechują się wyższym ryzykiem powikłań w postaci uszkodzeń NKW lub niedoczynności przytarczyc.

Pracując na co dzień w Klinice Chirurgicznej 4. Wojskowego Szpitala Wojskowego we Wrocławiu mam okazję uczyć się wymagającego zawodu Chirurga oraz obserwować wyniki przeprowadzonych operacji przez moich mistrzów. Pod surowym okiem nauczycieli trudnej sztuki chirurgii gruczołu tarczowego regularnie uczestniczę w klasycznych operacjach tarczycy, od 2017r. także jako operator. Korzystając z nowatorskich (jak na początek lat 90-tych) rozwiązań informatycznych autorstwa Profesora Telesfora Piecucha – Najstarszego żyjącego Kierownika Kliniki Chirurgicznej 4. WSK i obecnie najstarszego żyjącego Profesora - Chirurga – zidentyfikowałem kompletną historię choroby operacji totalnej tyroidektomii z powodu raka tarczycy z 1992r. Analizując kolejne przypadki chorych operowanych, z zadowoleniem stwierdzam, że trendy ogólnoswiatowe i ogólnopolskie jak zmiany zakresu resekcji mięszu tarczycy i wzrost liczby operacji na przestrzeni lat – znalazły swoje odzwierciedlenie w badanym materiale własnym. Klinika Chirurgiczna 4.WSK spełnia kryteria zdefiniowane przez Polską Unię Onkologii w zakresie ośrodka doświadczonego w operacjach tarczycy, ze średnią liczbą zabiegów przekraczającą 100 rocznie (od 2001r. włącznie) oraz 25 operacji / 1 chirurga operatora rocznie.

Z tego powodu bez obaw sięgam po dane retrospektywne, wierząc że ich szczegółowe opracowanie pozwoli zbadać istotne obecne, lub wskazać nowe czynniki prognostyczne chorób nowotworowych tarczycy na podstawie przypadków chorych poddanych operacjom tarczycy w Klinice Chirurgicznej 4.WSK.

3. Wybrane zagadnienia budowy anatomicznej tarczycy w aspekcie chirurgicznym.

Gruzoł tarczowy ze względu na swoją unikalną budowę i funkcję stanowi wyjątkowy składnik układu wewnątrzwydzielniczego człowieka. Przyjęta powszechnie nazwa narządu pochodzi od przypominającej kształtem starożytnej greckiej tarczy 'Thyros' . Termin zaproponował Thomas Wharton w 1656r. w dziele „The Description of the Glands of the Entire Body”.

W rozwoju płodowym tarczycy rozwija się z endodermalnego zawiązku gruczołu, zstępującego w kierunku dosercowym, na końcu przewodu tarczowo-językowego. Okres ten zapoczątkowany w 4. tygodniu życia płodowego kończy się podstawowym uformowaniem narządu zbudowanym z dwóch płatów połączonych węzłą w 7. tygodniu rozwoju.^{1,6}

Tarczycę zlokalizowana jest na szyi, od przodu dolnej części chrząstki tarczowatej krtani i tchawicy, otoczona bocznie i od tyłu przez pęczek naczyniowo-nerwowy zawierający duże naczynia szyjne (żyła szyjna wewnętrzna, tętnica szyjna wspólna) i nerw błędny. Po stronie lewej i od tyłu również sąsiaduje z przełykiem. Zbudowana jest z dwóch płatów bocznych , w obrębie których wyróżniamy bieguny górne i dolne, połączonych węzłą, w warunkach prawidłowych lewy płatek boczny jest zazwyczaj mniejszych wymiarów od prawego. Gruzoł osoby dorosłej waży ok. 15-60g. Tarczycę otoczona jest własną torebką włóknistą, w głąb której wnikają naczynia zaopatrujące narząd, co ma istotne znaczenie w trakcie operacji resekcji gruczołu tarczowego, zaopatrywanie odgałęzień naczyń krwionośnych 'na torebce' pozwala na stosunkowo bezkrwawy przebieg operacji oraz zmniejszenie ryzyka uszkodzenia NKW i GZKNG – jest to jedna z najważniejszych zasad bezpiecznej operacji tarczycy.⁶⁻⁸

Gruzoł w obszarze węziny, po stronie grzbietowej jest ściśle związany ubogą w naczynia tkanką włóknistą przedniej ściany tchawicy – co jest wykorzystywane do bezpiecznego odpreparowania płatów bocznych i węziny od tchawicy. Gruzoł tarczowy od przodu i strony bocznej pokrywają mięśnie podgnykowe (mostkowo-gnykowy, mostkowo-tarczowy i łopatkowo-gnykowy – unerwione przez pętlę szyjną) oraz mostkowo-obojętkowo-sutkowe. W większości przypadków istnieje możliwość dostatecznego rozsunienia mięśni na boki w trakcie zabiegu, bez potrzeby ich przecinania – to rozwiązanie jest zarezerwowane dla znacznych rozmiarów wola zamostkowego.

W 60% przypadków od bieguna górnego płata bocznego (częściej lewego) dogłównie w kierunku krtani przebiega wypustka tkanki tarczycowej określana mianem płata piramidowego (to pozostałość przewodu tarczowo-językowego) . Stanowi on ważny punkt wymagający

najwyższej uwagi podczas operacji, przy niestarannym agresywnym preparowaniu tej okolicy może dojść do kolizji z GZKNG. Przeoczenie tego nieraz długiego fragmentu tarczycy lub pozostawienie jego kikuta może z kolei być przyczyną nawrotu wola po operacji.^{7,9,10}

Innym punktem anatomicznym o dużym znaczeniu w trakcie operacji jest opisany w 1904r. guzek (wypustka) Zuckerkandla, naddatek tkanki tarczycowej w tylnobocznej części płatów bocznych gruczołu, zlokalizowany w bezpośrednim sąsiedztwie NKW i przytarczyc, stanowi dodatkowy punkt orientacyjny a także dodatkowe zagrożenie – w razie przerostu tej części gruczołu może dojść do przemieszczenia NKW i przytarczyc w kierunku bardziej powierzchownym.

Tarczycę charakteryzuje się znakomitym zaopatrzeniem w krew za sprawą głównych pni naczyń tarczowych – pary tętnic tarczowych górnych i pary tętnic tarczowych dolnych, w rzadkich odmianach z występującą dodatkowo pojedynczą tętnicą tarczową najniższą odchodzącą od pnia ramiennie-głowego lub bezpośrednio od aorty. Tętnice tarczowe górne i dolne wnikają dzieląc się na drobne odgałęzienia w płaty boczne, w pobliżu ich biegunów górnych i dolnych.

Tętnica tarczowa górna najczęściej bierze swój początek jako pierwsze odgałęzienie tętnicy szyjnej zewnętrznej, tuż powyżej podziału t. szyjnej wspólnej. Należy pamiętać o bliskim i zmiennym sąsiedztwie GZKNG z tętnicą tarczową górną w pobliżu bieguna górnego płata bocznego tarczycy.^{7,9}

Tętnica tarczowa dolna jest szczególnym naczyniem, którego przebieg i wzajemne stosunki anatomiczne powinny być znane w trakcie każdej operacji tarczycy. Tętnica bierze swój początek najczęściej z pnia tarczowo-szyjnego, tuż po jego odejściu od tętnicy podobojczykowej. Przebiega wzdłuż i grzbietowo od ww. pęczka naczyniowo-nerwowego, wnikając na wysokości chrząstki pierścieniowatej od strony tylnobocznej w środkową lub dolną część płata tarczycy. Krytycznym punktem w czasie operacji tarczycy jest okolica podziału tętnicy tarczowej dolnej tuż przed przebicciem torebki włóknistej gruczołu przez gałęzie dolną, tylną i wewnętrzną. W tym miejscu dochodzi do kolizji z NKW, którego przebieg względem głównego pnia naczynia lub wymienionych drobnych odgałęzień jest wysoce zmienny osobniczo, opisano nawet 28 (!) wariantów stosunku tętnicy tarczowej dolnej do NKW. Wskazówką diagnostyczną w ostrożnym preparowaniu tej okolicy może być także bliskie sąsiedztwo przytarczyc górnych, włókien więzadła Berryego i guzek Zuckerkandla. Warto wspomnieć, że przytarczycy dolne i często górne są zaopatrywane przez odgałęzienia t. tarczowej dolnej.

Fizjologiczny przepływ krwi przez gruczoł tarczowy charakteryzuje się wysokimi wartościami – do 8 ml/ 100g tkanki / 1 sek.¹¹⁻¹³, w stanie nadczynności tarczycy może wzrosnąć ponad dwukrotnie. Z tego powodu istotnym elementem każdej operacji tarczycy jest wspomniane wcześniej staranne i ostrożne preparowanie drobnych odgałęzień tętnic tarczowych blisko torebki

tarczycy, dodatkową korzyścią takiego postępowania jest stopniowe zmniejszenie się wymiarów gruczołu w czasie postępu operacji wraz z redukcją jego ukrwienia, co ułatwia jego bezpieczne częściowe bądź całkowite wycięcie.

Odływ krwi żyłnej z tarczycy odbywa się za pośrednictwem 3 parzystych żył: tarczowych górnych i środkowych (uchodzących do żył szyjnych wewnętrznych) oraz dolnych (uchodzących do żył ramienno-głowych lub szyjnych wewnętrznych). Warto zaznaczyć, że przebieg ww. żył w obrębie tarczycy i ich dopływów może być zróżnicowany, mogą one tworzyć łączone sploty żyłne o dużej średnicy. Uszkodzenie fragmentu takiego splotu żylnego skutkuje trudnym do opanowania krwotokiem, niskociśnieniowym, jednak w krótkim czasie wypełniającym pole operacyjne, opisano również przypadki zatorów powietrznych. Należy także pamiętać o możliwości migracji komórek nowotworowych raka pęcherzykowego drogą naczyń żylnych^{7,9,10}.

Drenaż limfatyczny tarczycy w obrębie samego gruczołu charakteryzuje się bogatą siecią drobnych dróg chłonnych o wielokierunkowym przepływie, organizując się w główne drogi wzdłuż jednoimiennych naczyń tarczowych. Chłonka odpływa z tarczycy w pierwszej kolejności do węzłów okołotarczycowych, przedkrtaniowych ('delfickich'), przedtchawicznych i okołotchawicznych. Wymienione grupy łącznie tworzą przedział centralny węzłów szyi (węzły przednie szyi , granice obszaru wyznaczają od góry: gość gnykowa, od boków: pęczek naczyniowo-nerwowy szyi, od dołu: wcięcie szyjne mostka). Wg Klasyfikacji Chirurgicznego Preparowania Głowy i Szyi Amerykańskiej Akademii Laryngologii są to węzły Grupy VI. Z punktu widzenia chirurgii tarczycy jest to najważniejsza grupa węzłów, bowiem tu najczęściej stwierdza się przerzuty raka tarczycy, w przypadku całkowitej tyroidektomii z powodu raka niezbędnym jest wykonanie drobiazgowej limfadenektomii węzłów grupy VI. W przypadku rutynowej limfadenektomii przerzuty raków zróżnicowanych w ww. węzłach stwierdza się nawet w 70%-90% przypadków. Drugorzędną drogą odpływu są węzły okolicy bocznej i dolnej szyi, oraz śródpiersiowe^{6,9,14}.

Unerwienie gruczołu tarczowego pochodzi z AUN: części współczulnej od splotów szyjnych i przywspółczulnej – od nerwu błędnego. W postaci nerwów tarczowych o przebiegu tożsamym z jednoimiennymi naczyniami krwionośnymi zaopatrują narząd, są w nich obecne także włókna czuciowe, odpowiedzialne za czucie bólu.

*Bezpieczna chirurgia tarczycy nie jest możliwa bez wspomnienia o niezwiązanych z funkcją samego gruczołu, ale przebiegających w pobliżu tarczycy NKW, GZKNG i przyległych przytarczyc, zagadnienia te zostaną poruszone rozdziale o leczeniu operacyjnym.

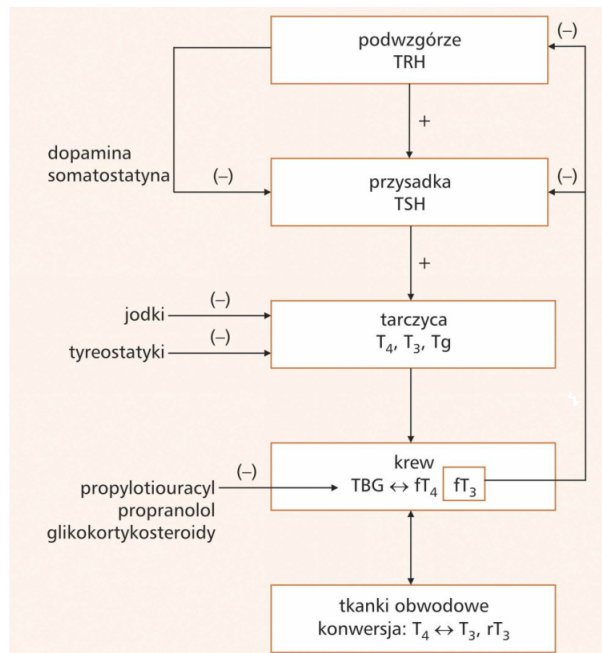
4. Wybrane zagadnienia fizjologii tarczycy

Gruzoł tarczowy jako ważny element układu endokrynnego reguluje wiele niezbędnych do życia procesów biologicznych za sprawą produkowanych hormonów. W uproszczeniu regulacja syntezy i sekrecji hormonów tarczycy jest realizowana w układzie wzajemnych sprzężeń zwrotnych między podwzgórzem, przysadką i tarczycą. Zaburzenia tego układu w wyniku choroby, pod wpływem stosowanego leczenia (pożądane lub jatrogenne) prowadzą do stanu nadczynności lub niedoczynności gruczołu. Podwzgórze produkuje peptyd TRH, pod wpływem którego w przednim płacie przysadki dochodzi do uwolnienia tyreotropiny – TSH, której punktem docelowym jest gruczoł tarczowy. Pod wpływem stymulacji przez TSH dochodzi w tarczycy do gromadzenia jodu w koncentracji 20x wyższej niż we krwi dzięki swoistej pompie jodkowej oraz produkcji i magazynowania Tg w formie koloidu (w ten sposób jest przechowywane ok. 80% jodu w organizmie człowieka, tj. ok 10mg). Pod wpływem swoistej peroksydazy tarczycowej TPO, z wykorzystaniem Tg dochodzi do syntezy docelowych hormonów tarczycy T3 i T4, które są uwalniane do krwiobiegu w stosunku odpowiednio 10 do 100ug /d. Niezbędny dla funkcjonowania całego układu jod jest pozyskiwany drogą pokarmową i wchłaniany z płuc, w dawce 150-200ug/d, zapotrzebowanie wzrasta w okresie ciąży i laktacji^{10-12,15}.

Hormony tarczycy we krwi są transportowane w połączeniu z białkami osocza: TBG, TBPA i albuminami, stanowiąc drugi po tarczycy, 2-miesięczny rezerwuar zapasowy tych hormonów. Warto pamiętać, że aktywność biologiczną w komórkach docelowych pełnią jedynie wolne frakcje hormonów tarczycy – fT3 i fT4, stanowiące łącznie tylko ok. 0,5% wszystkich hormonów tarczycy we krwi.⁷

Powyzsze zależności fizjologiczne zostały wykorzystane w praktyce w leczeniu farmakologicznym tyreostatykami (obecnie tiamazol i propylotiouracyl – blokujące enzym TPO) oraz preparatami jodu (w tym jego radioizotopów), gdzie wykorzystuje się aktywny transport tego pierwiastka do tarczycy. Efektem pożądanym tyreostatyków jest zablokowanie syntezy nowych hormonów tarczycy w stanie jej nadczynności, a w przypadku radiojodu zniszczenie (ablacja) resztkowej tkanki tarczycowej pozostawionej po operacji tyroidektomii w przypadku raków zróżnicowanych¹⁶ lub radykalne leczenie choroby Graves-Basedowa w razie braku odpowiedzi na preferowane w leczeniu 1. rzutu tyreostatyki.

Uproszczony schemat zależności fizjologicznych oraz punkty uchwytu stosowanych leków przedstawiono na rycinie 1.



Ryc. 1. Oś podwzgórze – przysadka - tarczyca⁷

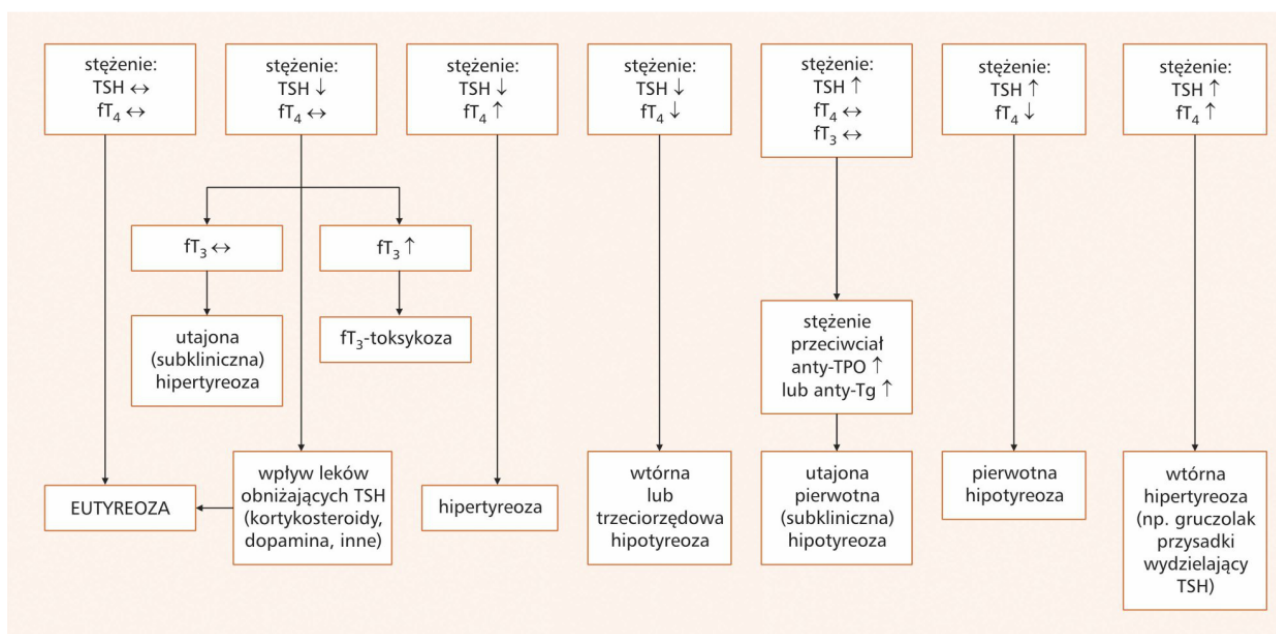
Główną rolą tyroksyny i trijodotyroniny w warunkach fizjologicznych jest efekt anaboliczny, realizowany poprzez pobudzenie całkowitej przemiany materii: stymulowanie syntezy białek i utleniania cukrów oraz glukoneogenezy i glikogenolizy, lipolizy i lipogenezy w wątrobie, przemiany kreatyny w tkance mięśniowej, syntezy witamin, stymulację przemiany wapniowej i fosforanowej, synteza i wydzielanie cholesterolu z żółcią, wzrost filtracji kłębuszkowej w nerkach, zwiększenie wrażliwości serca na działanie amin katecholowych, warunkuje prawidłowy rozwój płodu i jego OUN oraz kośćca.

O sile oddziaływania hormonów tarczycy na organizm świadczy dwojaki, wręcz antagonistyczny obraz zaburzeń w przypadku nadmiaru bądź niedoboru T3 i T4. W przypadku nadmiaru (nadczynności tarczycy) jest to m.in. katabolizm białek, nadpobudliwość i lęki, uszkodzenie mięśni (miopatia tyreotoksyczna), zaburzenia rytmu serca (migotanie przedsionków) i in. W skrajnej postaci zaburzenia mogą przyjąć postać zagrażającego życiu przełomu tarczycowego. W przypadku niedoboru hormonów tarczycy/ niedoczynności: niedorozwój OUN i przedwczesne kostnienie nasad kostnych (wady wrodzone), apatia, spowolnienie ruchowe, wydłużenie czasu odruchów ścięgniętych i in.^{7,11,12,15}.

Oprócz tyroksyny i trijodotyroniny, w obrębie tarczycy w komórkach okołopęcherzykowych C jest produkowany hormon Kalcytonina – działając antagonistycznie do Parathormonu, odpowiada

za obniżenie stężenia wapnia we krwi.

Badania laboratoryjne z oznaczeniem stężeń hormonów tarczycy znalazły zastosowanie w diagnostyce zaburzeń gruczołu tarczowego oraz monitorowania leczenia. Wybiórcze oznaczenie poziomu TSH jest czułym testem przesiewowym funkcji gruczołu tarczowego, należy pamiętać jednak o rzadkich przypadkach ektopowej produkcji TSH w przypadku zaśniadu groniastego i kosmówczaka (lub wtórnie w zaburzeniach osi podwzgórze-przysadka , guzach przysadki produkujących TSH i in.). Wyniki oznaczanych stężeń T3 oraz T4 są uzależnione od poziomu białek osoczowych uczestniczących w ich transporcie, dlatego znacznie lepszą i w praktyce stosowaną metodą jest oznaczanie stężeń niezwiązanych form hormonów – fT3 i fT4, aktywnych biologicznie. Oznaczenie Tg znalazło zastosowanie jako dobry wskaźnik oceny radykalności leczenia operacyjnego i/lub leczenia radiojodem, jest wykorzystywany w monitorowaniu chorych operowanych pod kątem wczesnego wykrycia nawrotu choroby^{17,18}. Wysokie stężenia Kalcytoniny (>100pg/ml)w przypadku podejrzenia raka rdzeniastego tarczycy w zasadzie potwierdzają rozpoznanie nowotworu, badanie poziomu kalcytoniny po tyroidektomii całkowitej z powodu raka rdzeniastego daje informację o radykalności zabiegu operacyjnego oraz stanowi czuły wskaźnik wznowy procesu nowotworowego.¹⁹ Interpretację profilu hormonalnego w chorobach tarczycy przedstawiono na rycinie 2.



Ryc. 2. Profil Hormonalny a rodzaj zaburzeń tarczycy. Legenda: ↑ wzrost, ↔ norma, ↓ spadek.⁷

5.1 Rak tarczycy : epidemiologia, etiologia, diagnostyka, leczenie.

Patofizjologia, diagnostyka i leczenie nienowotworowych schorzeń tarczycy są rozległą dziedziną medycyny, znacznie wykraczającą poza główne zagadnienia prezentowanej pracy. Z tego powodu ograniczono zakres wiadomości do nowotworów gruczołu tarczowego.

Rak tarczycy jest najczęstszym nowotworem układu wewnątrzwydzielniczego człowieka, stanowi ok. 1% wszystkich nowotworów. Szczytowa zachorowalność występuje u pacjentów w 4-5. dekadzie życia, kobiety chorują ok 5x częściej niż mężczyźni, jednak płeć męska charakteryzuje się gorszym odległym rokowaniem^{20,21}. Na wstępie warto odwołać się do najnowszych danych epidemiologicznych Krajowego Rejestru Nowotworów, podsumowujących rok 2016⁵. W tym czasie w Polsce zarejestrowano 164 000 nowych zachorowań i 100 000 zgonów z powodu wszystkich nowotworów. Choroby nowotworowe były przyczyną zgonu wśród 27,3% mężczyzn i 24,1% kobiet, stanowiąc drugą po chorobach układu sercowo-naczyniowego przyczynę zgonów ogółem.

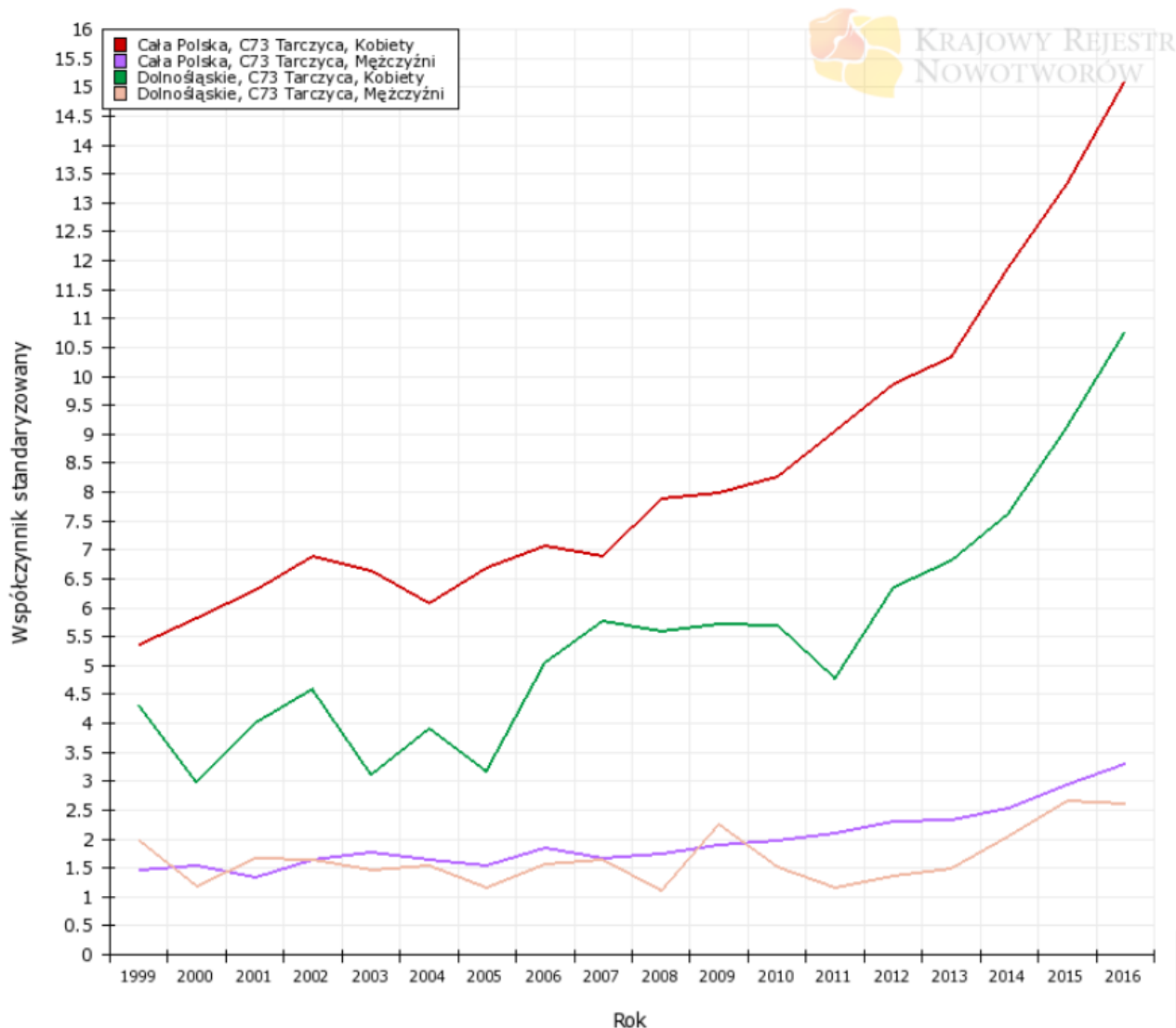
Rak tarczycy był 6. co do częstości (4,1%) rejestrowanym nowotworem złośliwym u kobiet, zaś u mężczyzn zajmuje odległe 21. miejsce z częstością 0,83%. W województwie Dolnośląskim zanotowano niższą częstość w porównaniu do średniej krajowej – 2,7% u kobiet. Zachorowalność (wg zalecanego współczynnika dla standardowej populacji Europy z 2013r. - ESP2013) na raka tarczycy (kod rozpoznania ICD-10: C73) w 2016 wyniosła odpowiednio: 17 / 10⁵ dla kobiet oraz 4 / 10⁵ dla mężczyzn.

W tym czasie zarejestrowano 3332 nowe przypadki raka tarczycy u kobiet i 683 przypadki u mężczyzn, co łącznie daje wartość 4015 pacjentów w 2016 roku, u których rozpoznano nowotwór złośliwy gruczołu tarczowego. Zwraca uwagę podwojenie liczby nowych przypadków raka w ciągu zaledwie sześciu lat (w 2010r – 2192 przypadki)

W tym okresie zgłoszono 220 zgonów (0,5% , współczynnik standaryzowany wg ESP-2013: 1,1) kobiet z powodu raka tarczycy, w przypadku mężczyzn odnotowano 108 zgonów (0,2%, współczynnik standaryzowany wg ESP-2013: 0,8). Warto zaznaczyć, że wyliczone wskaźniki jw. za rok 2016 są mniej korzystne dla płci żeńskiej.

Odwołując się do danych nt. rokowania, w okresie 2008 - 2010 w Polsce przeżycia 5-letnie u chorych na raka tarczycy wyniosły odpowiednio: 95% (najlepszy wynik spośród wszystkich nowotworów złośliwych) dla kobiet i 85% dla mężczyzn (2. wynik po raku jądra)

Trendy czasowe dla populacji polskiej na podstawie danych KRN przedstawiono na poniżej rycinie:

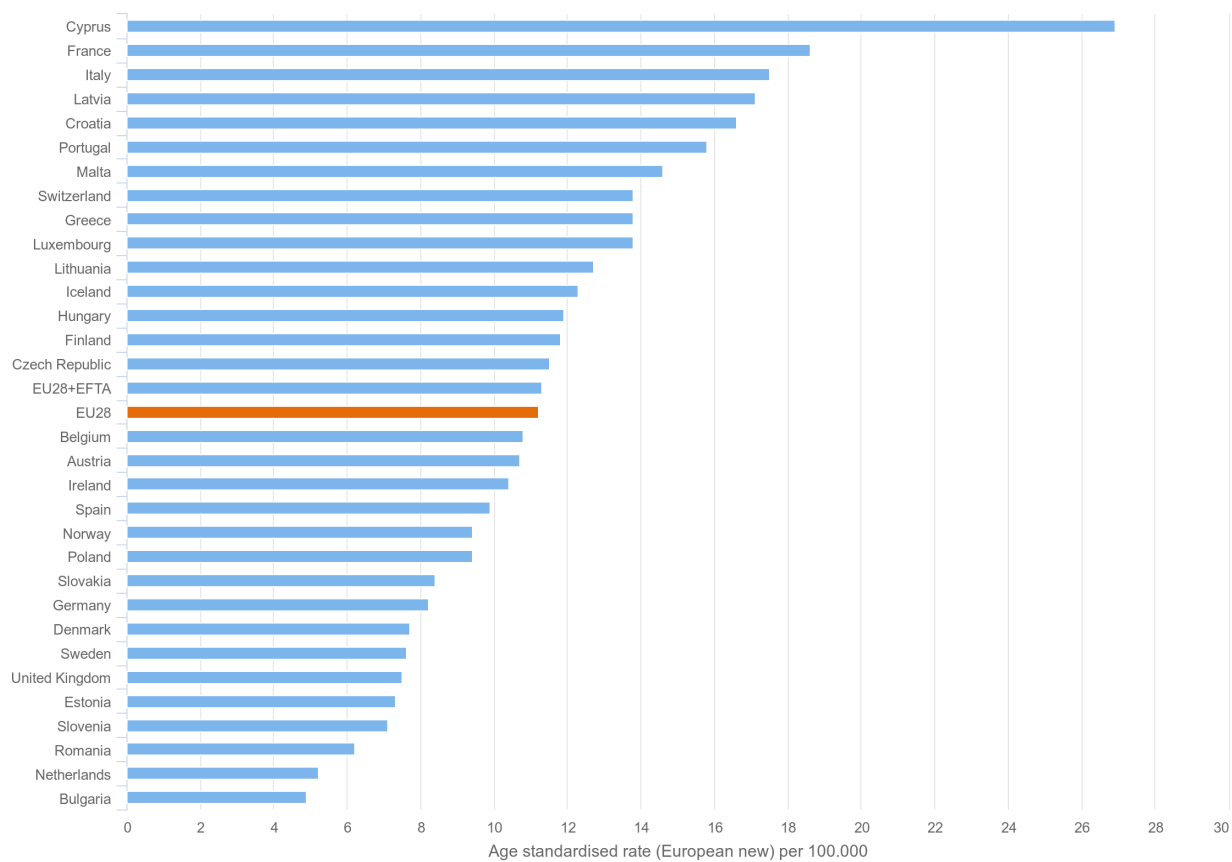


Ryc. 3. Trendy czasowe zachorowań (wg ESP-2013) na raka tarczycy: ogólnopolskie i dla województwa Dolnośląskiego.⁵

Od 05.03.2018r. dysponujemy nowym narzędziem gromadzącym dane nt. nowotworów z ponad 150 rejestrów onkologicznych z krajów członkowskich Unii Europejskiej oraz EFTA. Uruchomiona przez Wspólne Centrum Badawcze Komisji Europejskiej baza ECIS oprócz danych historycznych prezentuje także przewidywane trendy w epidemiologii chorób nowotworowych. Wg danych ECIS, w 2018r. szacowana zachorowalność na raka tarczycy dla obojga płci wynosi odpowiednio: $11,2 / 10^5$ dla krajów członkowskich (EU28) oraz $9,4 / 10^5$ dla Polski, co plasuje nasz kraj na 23. pozycji spośród 33 krajów²². Czy oznacza to niższą faktyczną zachorowalność na raka tarczycy w Polsce czy odzwierciedla niedostatki w diagnostyce chorób tarczycy na szczeblu krajowym – pozostaje kwestią do otwartej dyskusji. Dane szacunkowe ECIS za 2018r. przedstawiono poniżej:

Estimated incidence by country

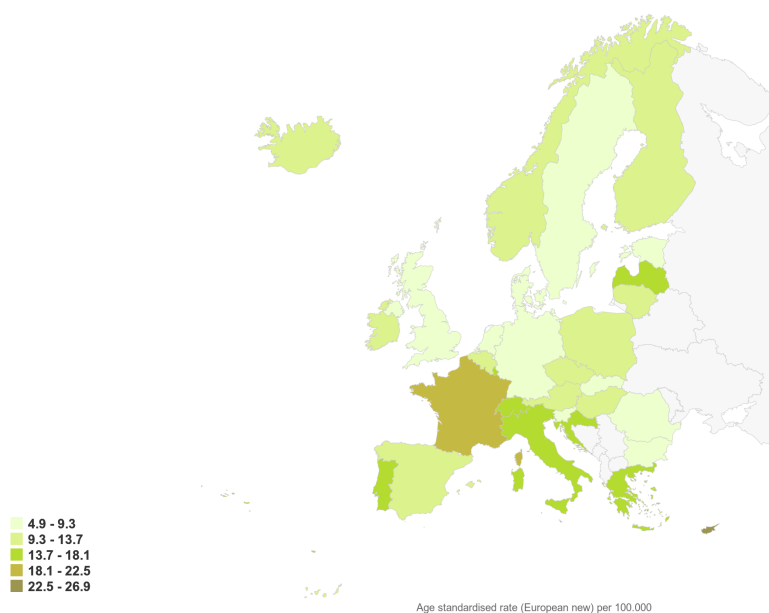
Both sexes, Thyroid, All ages, 2018



Ryc. 4. Szacowana zachorowalność na raka tarczycy dla krajów EU + EFTA w 2018r.²²

Estimated incidence by country

Both sexes, Thyroid, All ages, 2018



Ryc. 5. Szacowana zachorowalność na raka tarczycy w 2018r. - geograficznie.²²

Najlepiej poznane czynniki ryzyka raka tarczycy obejmują m.in.:

- 1) Narażenie na promieniowanie jonizujące – niepodważalnym i tragicznym potwierdzeniem onkogenego wpływu promieniowania są obserwacje ludności zamieszkałej w pobliżu katastrof: wybuchu bomb atomowych nad Hiroshimą i Nagasaki oraz awarii elektrowni atomowej w Czernobylu. Obserwowano zwiększenie liczby zachorowań na raka tarczycy, szczególnie brodawkowego wśród dzieci i dorosłych^{23,24}.
- 2) Dostęp do jodu: niedobór jodu sprzyja występowaniu raka pęcherzykowego, nadmiar – brodawkowego. Warto zaznaczyć, że w Polsce przywrócono w 1997r. Program Profilaktyki Jodowej (pozostając w zgodzie z historią – 1. program profilaktyki jodowej wdrożono w Polsce w roku 1935r.) polegający na jodowaniu soli kuchennej, osiągnięto sukces zmniejszając częstość wola u dzieci <5% w roku 2003r.²⁵
- 3) Obciążenia rodzinne - 25% przypadków raka rdzeniastego tarczycy ma podłoże dziedziczne, w postaci aktywnej mutacji genu RET, także jako składowa zespolów MEN.
- 4) Onkogeny : a) mutacje genetyczne np. BRAF typowa dla raka brodawkowego, rzadziej anaplastycznego ; b) rearanzacja w obrębie RET/PTC w raku brodawkowym; c) mutacje genu RAS i onkogen PAX8/PPARγ – rak pęcherzykowy, d) mutacje genu RET – rak rdzeniasty (½ przypadków)^{7,10,15-17}

5.2 Klasyfikacja głównych typów raka tarczycy.

Najnowsza klasyfikacja guzów tarczycy WHO z 2017r. obejmuje 21 typów z wyszczególnionymi podkategoriami. Z punktu widzenia praktyki klinicznej należy skupić się na głównych , najczęstszych typach raka tarczycy, do których odnosi się znakomita większość dostępnej literatury i zaleceń^{16-18,26}:

a) Raki zróżnicowane – stanowią do 98% wszystkich raków tarczycy, wywodzą się z komórek pęcherzykowych gruczołu tarczowego, dzięki czemu jako jedyne są podatne na leczenie jodem promieniotwórczym. Cechują się dobrym rokowaniem, odległymi przeżyciami mierzonymi w okresach 10-letnich bądź dłuższych. Zaliczmy do nich raka brodawkowego i pęcherzykowego:

Rak brodawkowy: obejmuje ok 60-80% wszystkich raków gruczołu tarczowego, występuje częściej w populacji kobiet, w 3.-5. dekadzie życia. Cechuje się dobrym rokowaniem, nawet 80-90% chorych przeżywa okres 20 lat. Cechą charakterystyczną są przerzuty drogą

limfatyczną do okolicznych węzłów chłonnych. Obecność przerzutów węzłowych jest istotnym negatywnym czynnikiem rokowniczym, jednak radykalny zabieg tyroidektomii wsparty leczeniem radiojodem daje bardzo dobre wyniki odległe (jw.). Sytuacją wyjątkową w postępowaniu operacyjnym są przypadki mikroraka brodawkowatego – tj. pojedynczego guza wielkości do 10mm, bez przerzutów do okolicznych węzłów chłonnych bądź odległych (cT1aN0). W takim przypadku, jeśli nie istnieją inne czynniki zwiększonego ryzyka złośliwości i uzyskano zgodę pacjenta na proponowany wariant leczenia – wystarczający zakres operacji obejmuje wycięcie całego płata zawierającego guz wraz z cieśnią^{10,16,17}.

Rak pęcherzykowy – obejmuje ok. 10-20% wszystkich raków tarczycy, występuje w 4. - 5. dekadzie życia, częściej u kobiet. Charakteryzuje się nieco niższymi odsetkami przeżyć 10 letnich od raka brodawkowatego. Cechą charakterystyczną jest szerzenie się przerzutów drogą naczyń krwionośnych (do płuc i kości) oraz naciek torebki. Rak ten pomimo dobrego rokowania, jest trudny do diagnostyki różnicowej na etapie przedoperacyjnym, wynik biopsji BAC (zwłaszcza w przypadku klasy III. lub IV. wg Bethesda) nie pozwala na odróżnienie zmiany złośliwej raka pęcherzykowego (w tym jego wariantu kwasochłonnego – z komórek Hurthle'a) od gruczolaka pęcherzykowego lub innych zmian łagodnych. Wynik biopsji BAC klasy IV. (podejrzenie nowotworu pęcherzykowego) wg Bethesda jest ponadto wskazaniem do oznaczenia poziomu kalcytoniny celem diagnostyki różnicowej raka rdzeniastego tarczycy.^{10,15,17,27}

Dopiero pełne badanie histopatologiczne całego preparatu (cechy nacieku naczyń krwionośnych i torebki) pozwalają na postawienie ostatecznego rozpoznania raka pęcherzykowego. Aktualne rekomendacje zezwalają na odstępianie od leczenia operacyjnego w wybranych przypadkach¹⁷⁻¹⁹:

- guza autonomicznego tj. „gorącego” w badaniu scyntygraficznym, gdyż ryzyko raka w takich zmianach nie przekracza 2%. Dotyczy to również zmian zakwalifikowanych do III. lub IV. Kategorii wg Bethesda (jeśli biopsja została wykonana). Takie zmiany można skutecznie leczyć docelowo jodem promieniotwórczym.
- w przypadkach kategorii III. w BAC – dopuszczalna jest czujna obserwacja kliniczna i ultrasonograficzna z powtórzeniem badania BAC po 3, 6 lub 12 miesiącach, zależnie od obecności cech złośliwości w badaniu ultrasonograficznym lub opisywanych zaburzeniach struktury komórkowej w badaniu cytologicznym
- w przypadku kategorii IV. w BAC – guzy <10mm przy braku cech klinicznych i ultrasonograficznych ryzyka złośliwości, dopuszczalne jest również odstępianie od zabiegu w guzach <20mm w warunkach starannej obserwacji , w tym powtarzania biopsji aspiracyjnej

cienkoigłowej.

Zakres leczenia operacyjnego podobnie jak w przypadku raka brodawkowego, powinien być dobrany indywidualnie do całkowitego ryzyka złośliwości – od wycięcia danego płata tarczycy wraz z cieśnią do całkowitej tyroidektomii.

b) rak rdzeniasty – z komórek przypęcherzykowych C, wytwarzających Kalcytoninę (standardowy marker – szczegółowe omówienie w części dot. badań laboratoryjnych poniżej). Występuje z częstością ok 5% wszystkich raków tarczycy, jak już wspomniano, w 25% przypadków posiada tło rodzinne, związane z mutacją genu RET. Szczyt zachorowalności obejmuje pacjentów nieco starszych, w 50-60r.ż. Opisano możliwe współwystępowanie raka rdzeniastego jako składowej zespołów gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej: MEN 2A (zespół Sipple'a: rak rdzeniasty tarczycy + guz chromochłonny nadnercza [u 50% chorych] + pierwotna nadczynność przytarczyc [u 20% chorych]) oraz MEN 2B (zespół Gorlina: rak rdzeniasty tarczycy + guz chromochłonny nadnercza + wielonerwiakowatość [głównie języka] + budowa ciała typu z. Marfana)¹⁵. W związku z powyższym, u chorego z czynnikami ryzyka raka rdzeniastego tarczycy, a także zakwalifikowanego do operacji z tego powodu należy dodatkowo wykonać diagnostykę w kierunku guza chromochłonnego nadnerczy – w przypadku jego potwierdzenia – należy wykonać zabieg wycięcia guza nadnercza w 1. kolejności. Z uwagi na praktycznie 100% ryzyko zachorowania na raka rdzeniastego u nosicieli mutacji genu RET – należy wykonać całkowitą tyroidektomię u dzieci po 5 r.ż lub niezwłocznie po wykryciu ww. mutacji u chorego z rozpoznaniem zespołem MEN 2B. Elementem niezbędnej diagnostyki i monitorowania po leczeniu operacyjnym jest oznaczenie poziomu Kalcytoniny^{10,16,17}.

Rozpoznanie raka rdzeniastego można z dużym prawdopodobieństwem postawić na podstawie badania BAC (kategoria V. i VI. wg Bethesda, z zastosowaniem metod immynohistochemicznych) a także w badaniu śródoperacyjnym skrawków mrożonych. Rokowanie w raku rdzeniastym jest gorsze niż w rakach zróżnicowanych, przeżycia 10 letnie uzyskuje 50-70% chorych, jednak nawet ½ pacjentów operowanych nie uzyskuje pożądanej normalizacji poziomu Kalcytoniny. O szansach na trwałe wyleczenie decyduje zaawansowanie choroby oraz możliwość przeprowadzenia zabiegu radykalnego (całkowitej tyroidektomii z limfadenektomią grupy VI). Rak rdzeniasty daje przerzuty do okolicznych węzłów chłonnych oraz wątroby, często są to zmiany wielomiejscowe, dlatego dodatkowe leczenie operacyjne nie przynosi chorym korzyści^{10,17,28}.

c) rak anaplastyczny, niezróżnicowany: obejmuje 2-5% przypadków raka tarczycy.

Charakteryzuje się dramatycznym przebiegiem, agresywnym wzrostem w ciągu kilku tygodni (często obserwowanego od wielu lat wola guzkowego) i najgorszym rokowaniem. Większość pacjentów umiera z powodu uduszenia. Radykalne leczenie operacyjne zazwyczaj nie jest możliwe, chemioterapia i radioterapia mają zastosowanie jedynie jako formy leczenia paliatywnego. Średni czas przeżycia większości chorych od momentu rozpoznania nie przekracza 6 m-cy. Rozpoznanie raka anaplastycznego w badaniu BAC lub jego wysokie prawdopodobieństwo jest stanem pilnym i wymaga możliwie najszybszego postępowania, kolejne dni bowiem decydują o długości życia pacjenta.^{7,10,15,16,21,29}

d) inne raki tarczycy – chłoniaki, mięsaki i in.

Pierwotny chłoniak tarczycy typu MALT zdarza się rzadko, podejrzenie tego nowotworu wymaga wykonania dodatkowych badań USG, MR lub TK celem wykluczenia uogólnionego chłoniaka. Podstawą leczenia jest radio- i chemioterapia. Leczenie operacyjne nie jest zalecane, nie poprawia rokowania.^{10,16,17}

e) przerzuty do tarczycy, wtórne do ogniska pierwotnego, najczęściej pochodzą z raków: nerki (najczęstsze), płuca, sutka, jajnika, czerniaka. Z uwagi na chorobę podstawową efekty leczenia są złe.

Poniżej przedstawiono aktualnie obowiązujące klasyfikacje TNM i stopnie zaawansowania klinicznego - AJCC/UICC z 2017r., Wydanie 8. Przy określaniu zaawansowania nowotworu na etapie przedoperacyjnym (cTNM) czy pooperacyjnym po uzyskaniu pełnego wyniku histopatologicznego (pTNM) należy wskazać edycję klasyfikacji TNM, z której korzystano, z podaniem roku jej opublikowania^{16,17,29}.

Cecha T — guz pierwotny	
Tx	Guz pierwotny nie może być oceniony
T0	Brak cech guza pierwotnego
T1	Guz średnicy do 2 cm w największym wymiarze, ograniczony do tarczycy
T1a	Guz średnicy ≤ 1 cm, ograniczony do tarczycy
T1b	Guz średnicy > 1 cm, do ≤ 2 cm w największym wymiarze, ograniczony do tarczycy
T2	Guz o średnicy > 2 cm, do ≤ 4 cm w największym wymiarze, ograniczony do tarczycy
T3	Guz o średnicy > 4 cm w największym wymiarze, ograniczony do tarczycy lub guz każdej wielkości z obecnością nacieku pozatarczycowego mięśni szkieletowych (mięśnia mostkowo-gnykowego, mostkowo-tarczowego lub łopatkowo-gnykowego)
T3a	Guz o średnicy > 4 cm w największym wymiarze, ograniczony do tarczycy
T3b	Guz każdej wielkości z obecnością nacieku pozatarczycowego ograniczonego do mięśni szkieletowych (mięśnia mostkowo-gnykowego, mostkowo-tarczowego lub łopatkowo-gnykowego)
T4	Guz każdej wielkości naciekający podskórną tkankę tłuszczową, krtień, tchawicę, przełyk lub nerw krtaniowy wsteczny, powięź przedkręgową, naczynia śródpiersia lub zamykający tętnice szyjne
T4a	Guz każdej wielkości naciekający podskórną tkankę tłuszczową, krtień, tchawicę, przełyk lub nerw krtaniowy wsteczny
T4b	Guz każdej wielkości naciekający powięź przedkręgową, naczynia śródpiersia lub zamykający tętnice szyjne
Uwaga cecha T dotyczy wszystkich pierwotnych raków tarczycy, w tym niezróżnicowanego (anaplastycznego) raka tarczycy	
Cecha N — regionalne węzły chłonne	
Nx	Regionalne węzły chłonne nie mogą być ocenione
N0	Brak przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
N1	Obecne przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych
N1a	Przerzuty w węzłach chłonnych grupy VI (przedtchawicze, okołotchawicze, przedkrtaniowe) lub do węzłów górnego śródpiersia
N1b	Przerzuty w innych węzłach chłonnych szyjnych bocznych jednostronnie, obustronnie, po stronie przeciwnej do ogniska pierwotnego (grupa I, II, III, IV lub V) lub w węzłach chłonnych zagardłowych
Cecha M — przerzuty odległe	
M0	Brak przerzutów odległych
M1	Obecne przerzuty odległe

Tab. 1. Klasyfikacja TNM AJCC/UICC 2017r, wydanie 8.^{17,29}

Stopień	T	N	M
Rak brodawkowy, pęcherzykowy, oksyfilny i niskodróżnicowany; wiek < 55. roku życia			
Stopień I	Każde T	Każde N	M0
Stopień II	Każde T	Każde N	M1
Rak brodawkowy, pęcherzykowy, oksyfilny i niskodróżnicowany; wiek ≥ 55. roku życia			
Stopień I	T1a, T1b, T2	N0	M0
Stopień II	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Stopień III	T4a	Każde N	M0
Stopień IVA	T4b	Każde N	M0
Stopień IVB	Każde T	Każde N	M1
Rak rdzeniasty			
Stopień I	T1a, T1b	N0	M0
Stopień II	T2, T3	N0	M0
Stopień III	T1, T2, T3	N1a	M0
Stopień IVA	T1, T2, T3	N1b	M0
	T4a	Każde N	M0
Stopień IVB	T4b	Każde N	M0
Stopień IVC	Każde T	Każde N	M1
Rak niezróżnicowany (anaplastyczny)			
Stopień IVA	T1, T2, T3a	N0	M0
Stopień IVB	T1, T2, T3a	N1	M0
	T3b, T4a, T4b	Każde N	M0
Stopień IVC	Każde T	Każde N	M1

Tab. 2. Klasyfikacja TNM AJCC/UICC 2017r, wydanie 8. Stopnie zaawansowania klinicznego.^{17,29}

5.3 Diagnostyka raka tarczycy.

Standardem terapeutycznym w raku tarczycy jest postępowanie w kolejności następującej:
badanie kliniczne → badanie USG → biopsja BAC → leczenie operacyjne (i in.)^{7,10,17}

Badanie podmiotowe i przedmiotowe: w przypadku raka tarczycy niestety nie występują charakterystyczne dolegliwości zgłaszane przez chorego jednoznacznie sugerujące proces nowotworowy, są to objawy wynikające z zaburzeń funkcjonowania gruczołu tarczowego, jego ucisku na drogi oddechowe lub objawy późne, świadczące o znacznym zaawansowaniu choroby. Klasycznie w piśmiennictwie zwraca się uwagę na następujące 'podejrzane' onkologicznie objawy kliniczne^{7,10,15,17}:

- szybki wzrost znanego w wywiadzie guzka lub powiększenie całej tarczycy, w ciągu tygodni
- ekspozycja na promieniowanie jonizujące
- rak tarczycy w rodzinie, składowe zespołu MEN w rodzinie (dla raka rdzeniastego)
- twarde wole o nieregularnej powierzchni, nieprzesuwalne względem skóry
- powiększenie węzłów chłonnych szyi i/lub nadobojczykowych, bez poprzedzającego stanu zapalnego, podejrzenie przerzutów odległych
- chrypka (ucisk/naciek NKW) - zwłaszcza w przypadku jednostronnego niedowładu fałdu głosowego
- zespół Hornera
- dysfagia lub świst krtaniowy (ucisk mechaniczny przez wole, naciek guza)
- ból okolicy głowy/szyi
- zastój żylny w obrębie głowy/szyi
- biegunka (charakterystyczne w raku rdzeniastym)
- pojawienie się guzka <20r.ż. lub >60r. ż.
- wymiary guza > 4cm

Badanie ultrasonograficzne.

W przypadku wykrycia w badaniu przedmiotowym wola lub zmian guzkowych tarczycy, standardowym postępowaniem pozostaje wykonanie badania USG. Jest to podstawowy element diagnostyki chorób tarczycy, w połączeniu z biopsją aspiracyjną cienkoigłową stanowi złoty standard w ocenie zmian ogniskowych gruczołu tarczowego. Zaletą badania jest brak zagrożeń dla pacjenta związanych z jego wykonaniem oraz łatwa dostępność i niski koszt, także w warunkach ambulatoryjnych. Ciągłe udoskonalanie sprzętu ultrasonograficznego sprawia, że uzyskanie dobrej jakości obrazu stało się łatwiejsze niż kiedykolwiek. Prawidłowo przeprowadzone badanie może być decydujące w szacowaniu ryzyka nowotworowego, wyboru zmian ogniskowych wymagających biopsji cienkoigłowej (zwłaszcza z dodatkową opcją elastografii) lub dalszej czujnej obserwacji, oceny węzłów chłonnych szyi i in. Jest to także standardowa, niezbędna metoda

monitorowania chorych po operacji gruczołu tarczowego.^{10,17} Nierzadko zdarza się, że dobre badanie ultrasonograficzne tarczycy zwraca uwagę także na inne, zagrażające zdrowiu patologie jak np. krytyczne zwężenie tętnicy szyjnej wspólnej lub wewnętrznej.

Mimo licznych zalet, badanie USG ma swoje ograniczenia. Jakość tego dynamicznego badania będzie tak dobra jak doświadczenie ultrasonografisty, klasa sprzętu i warunki samego badania. Niestety w przypadku pacjentów z wolem zamostkowym lub śródpiersiowym pełna ocena dolnych biegunów płatów bocznych sięgających poniżej obojczyków może okazać się trudna, wręcz niemożliwa. Guzki z makrozwapnieniami mogą z kolei przesłonić obraz tarczycy poniżej zmiany. Badanie USG również nie daje odpowiedzi, czy zdiagnozowana zmiana ogniskowa jest guzkiem 'zimnym' czy 'gorącym'. W tej sytuacji należy posłużyć się dodatkowymi badaniami obrazowymi. Warto zaznaczyć, że zgodnie z aktualnymi rekomendacjami „Diagnostyki i leczenia raka tarczycy” z 2018r., nie zaleca się wykonywania USG tarczycy jako badania przesiewowego, gdy nie podejrzewa się choroby tarczycy.^{7,10,16,17}

Odwołując się do ww. rekomendacji, wskazania do wykonania badania USG tarczycy są następujące:

- 1) wole guzkowe (wcześniej rozpoznane lub podejrzewane na podstawie badania przedmiotowego, zwłaszcza, gdy występuje <20r.ż lub >60r.ż)
- 2) wyczuwalny w badaniu palpacyjnym guzek w rejonie tarczycy
- 3) zmiana ogniskowa tarczycy wykryta w badaniu USG szyi (wykonanym z innych wskazań) lub w innym badaniu obrazowym
- 4) powiększenie tarczycy bez wyczuwalnego guzka
- 5) stwierdzenie lub podejrzenie powiększonych węzłów chłonnych szyjnych, występujących bez poprzedzającego stanu zapalnego w tej okolicy
- 6) przebyta ekspozycja szyi na promieniowanie jonizujące
- 7) stwierdzona mutacja genu RET i/lub wysokie stężenie kalcytoniny we krwi
- 8) inne podejrzenie choroby tarczycy

Dobry opis badania USG powinien zawierać informacje o kształcie, wielkości tarczycy (wymiary w 3 płaszczyznach, każdego płata), jej echogeniczności, ogólnym rysunku naczyniowym, te same parametry powinny dotyczyć stwierdzonych zmian ogniskowych, z uwzględnieniem sonograficznych cech zwiększonego ryzyka złośliwości, oceny okolicznych węzłów chłonnych i sąsiednich narządów, w tym przytarczyc.^{30,31} W dostępnych rekomendacjach diagnostyki i leczenia raka tarczycy wyróżniono następujące cechy zmian ogniskowych tarczycy

'podejrzanych' onkologicznie w badaniu USG^{18,32}:

- 1) podejrzenie zajęcia węzłów chłonnych
- 2) cechy nacieku torebki tarczycy
- 3) cechy nacieku okolicznych narządów
- 4) mikrozwapnienia w obrębie guzka
- 5) charakter lity i hipoechogeniczny zmiany ogniskowej tarczycy
- 6) kształt zmiany ogniskowej „wyższy niż szerszy”
- 7) nieregularne granice zmiany ogniskowej
- 8) wzmożony, centralny chaotyczny przepływ naczyniowy w zmianie ogniskowej

Zdefiniowano również cechy podejrzanych onkologicznie węzłów chłonnych:

- 1) tworzą pakiety
- 2) wymiar w osi krótkiej >5mm
- 3) okrągłe lub policykliczne
- 4) nieregularne, zatarte granice
- 5) zanik zatoki tłuszczowej – to często pierwszy objaw!
- 6) wzmożony przepływ naczyniowy na powierzchni węzła, o chaotycznym utkaniu naczyń
- 7) niejednorodne lub hyoechogeniczne
- 8) zmienione torbielowato
- 9) obecne mikrozwapnienia

*W dostępnej literaturze wymienia się również twardą konsystencję guzka lub węzła chłonnego w badaniu elastograficznym, które może dodatkowo pomóc w wyborze zmian ogniskowych do biopsji³³.

Badania laboratoryjne.

Standardowym postępowaniem w diagnostyce chorób gruczołu tarczowego jest podstawowa ocena aktywności hormonalnej. Oznaczenie poziomu TSH w surowicy jest wystarczającym, czułym wskaźnikiem czynności gruczołu tarczowego. Nie ma wskazań do rutynowego oznaczania poziomu frakcji wolnych hormonów tarczycy FT3 i FT4, jeżeli stężenie TSH zawiera się w zakresie wartości referencyjnych^{17,18}.

Oznaczanie stężenia TG w surowicy, pomimo możliwie podwyższonego poziomu

w przypadku raków zróżnicowanych tarczycy – nie wnosi istotnych informacji na etapie diagnostyki w kierunku raka tarczycy i jego rutynowe oznaczanie obecnie nie jest zalecane. Jednocześnie oznaczanie poziomu TG jest niezbędne w ocenie radykalności leczenia operacyjnego i/lub efektów leczenia radiojodem bądź L-tyroksyną – to stały element monitorowania chorych po leczeniu raka zróżnicowanego tarczycy. Bardzo niskie lub nieoznaczalne wartości TG świadczą o skutecznym kompletnym leczeniu i utrzymanej remisji, zaś stymulowane przez podaż TSH lub samoczynny wzrost TG po zakończonym leczeniu jest czułym i swoistym wskaźnikiem nawrotu choroby. Należy podkreślić, że sygnałem alarmowym jest wzrost stężenia TG, nie sam fakt jego obecności po leczeniu operacyjnym i uzupełniającym^{16,17,19} (szczegóły w podrozdziale 'Monitorowanie leczenia').

Oznaczenie poziomu Kalcytoniny jest zarezerwowane dla szczególnych przypadków zwiększonego ryzyka wystąpienia raka rdzeniastego, nie powinno być rutynowo wykonywane u wszystkich chorych ze względu na niską częstość ww. raka. Wysoka czułość i swoistość tego badania w zasadzie pozwala na potwierdzenie rozpoznania raka rdzeniastego u chorego z czynnikami ryzyka na etapie diagnostyki przedoperacyjnej, gdy poziom Kalcytoniny przekracza 100pg/ml. Normalizacja stężenia Kalcytoniny po leczeniu operacyjnym świadczy o wykonaniu tyroidektomii w sposób radykalny i jest korzystnym czynnikiem rokowniczym. Podobnie jak w przypadku TG, wzrost stężenia Kalcytoniny w okresie monitorowania po leczeniu operacyjnym jest sygnałem alarmowym sugerującym wznowę¹⁶⁻¹⁸.

Wskazania do oznaczenia poziomu Kalcytoniny są następujące: 1) dodatni wywiad rodzinny w kierunku raka rdzeniastego; 2) wole guzkowe u chorego z guzem chromochłonnym; 3) uporczywe biegunki o nieznannej etiologii; 4) podejrzenie raka rdzeniastego w BAC; 5) podejrzenie nowotworu pęcherzykowego (Bethesda st. IV), zwłaszcza odmiany oksyfilnej.

* Należy zwrócić uwagę, że stanowiska Europejskiego (ETA) i Amerykańskiego (ATA) Towarzystwa Tarczycowego są sprzeczne co do zasadności wykonywania badania poziomu Kalcytoniny – wg ETA wskazane jest wykonanie ww. badania w każdym przypadku wola guzkowego, wg ATA nie jest ono zalecane. Powyższa rozbieżność została wyszczególniona w Rekomendacjach Polskich 'Diagnostyki i Leczenia Raka tarczycy' z 2018r.

Jednoznaczne wskazania do oznaczania poziomu przeciwciał anti-TPO lub anti-TG nie zostały jasno określone, przy czym poziom przeciwciał anti-TG jest wykorzystywany w ocenie odpowiedzi na leczenie raków zróżnicowanych wg ATA.

Biopsja Aspiracyjna Cienkoigłowa.

Zależnie od piśmiennictwa, całkowite ryzyko nowotworu złośliwego w zdiagnozowanym

w dowolny sposób guzku tarczycy waha się od 5% do nawet 30%. Zmiany guzkowe tarczycy stwierdza się od 5% (w badaniu palpacyjnym) do 60% (uwzględniając badania USG) populacji dorosłej^{32,34}. Badanie kliniczne oraz USG tarczycy wsparte biopsją BAC stanowią złoty standard w ocenie zmian ogniskowych gruczołu tarczowego. W pierwotnym założeniu BAC jest badaniem łatwo dostępnym , możliwym do wykonania w warunkach ambulatoryjnych, powtarzalnym, bezpiecznym dla pacjenta i charakteryzuje się wysoką czułością i swoistością przekraczającymi 90%. Biopsja zmian ogniskowych wykonywana jest pod kontrolą USG igłą śr. 0,4-0,6mm, nie opisano dotychczas przypadków wszczęcia komórek nowotworowych wzdłuż kanału wprowadzonej igły (takie przypadki zostały odnotowane po wykonywaniu biopsji gruboigłowej, obecnie niewykonywanej). Momentem przełomowym w metodzie biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej okazała się klasyfikacja BAC wg systemu Bethesda opublikowana w 2008r^{4,17-19}. Biopsje wg systemu Bethesda zostały zarekomendowane do stosowania w Polsce w 2010r. System ten uporządkował dotychczasowe dość dowolne i chaotyczne opisy wyników biopsji (co zostało odnotowane również w badanym materiale Kliniki Chirurgicznej 4. WSK sprzed 2010r.), których jakość i przydatność w podjęciu ostatecznej decyzji o skierowaniu na leczenie operacyjne bądź dalszą obserwację była często niewystarczająca²⁰. Klasyfikacja nie tylko określa warunki jakie musi spełnić preparat aby zostać poddany ocenie, ale określa też 6 klas, do których należy przyporządkować wynik badania cytologicznego, co ważne zostały również sprecyzowane kryteria biopsji niediagnostycznej. Każda z 6 klas w wybranych przypadkach określa ryzyko wystąpienia raka tarczycy oraz proponowane dalsze postępowanie, z uwzględnieniem czynników dodatkowych u danego chorego. Efektem powszechnej diagnostyki USG i BAC odnotowanym w piśmiennictwie jest zwiększenie częstości stwierdzanych przypadków raka tarczycy w pełnym badaniu histopatologicznym pooperacyjnym o 50%. Szacuje się, że także o 50% wzrosła liczba zmian ogniskowych gruczołu tarczowego poddawanych dalszej czujnej obserwacji.

Aktualną wersję klasyfikacji Bethesda z uwzględnieniem danych dla populacji Polskiej przedstawiono w poniższej tabeli³⁵:

Tab. 3 Kategorie rozpoznania w badaniu cytologicznym tarczycy wg klasyfikacji Bethesda^a

<u>Kategoria rozpoznania</u>	<u>Ryzyko raka tarczycy</u>	<u>Najczęstsze rozpoznania histopatologiczne</u>	<u>Wskazania do kolejnej BAC</u>	<u>Najczęściej zalecane postępowanie</u>
I – biopsja niediagnostyczna lub niesatysfakcjonująca	5–10% ^{b,c}	może odpowiadać każdemu rozpoznaniu	konieczna kolejna BAC, zazwyczaj za 3–12 mies., w zależności od ryzyka; w razie klinicznego podejrzenia	wskazania do leczenia operacyjnego zależą od klinicznego ryzyka złośliwości; biopsja niediagnostyczna jest częsta

			raka niezróżnicowanego diagnostykę należy kontynuować niezwłocznie	w torbielach i zapaleniach tarczycy
II – zmiana łagodna	<1% ^{b,c} (0–3%)	– wole guzkowe, w tym guzki hiperplastyczne i guzki koloidowe – zapalenia tarczycy	tak, jeśli od początku stwierdza się w USG cechy ryzyka złośliwości, jeżeli wzrost guzka jest znaczący klinicznie lub jeśli pojawiają się nowe cechy ryzyka w badaniu USG	zachowawcze
III – zmiana pęcherzykowa bliżej nieokreślona (FLUS) lub atypia o nieokreślonym znaczeniu (AUS)	2,4–5,2% ^b (6–18%) ^c	kategoria używana tylko wtedy, gdy nie jest możliwe uściślenie rozpoznania cytologicznego	tak (za 3–6 mies., w zależności od ryzyka)	to rozpoznanie stanowi <i>per se</i> podstawę do rozważenia leczenia operacyjnego w przypadku występowania istotnych cech ryzyka w obrazie USG
IV – nowotwór pęcherzykowy lub podejrzenie nowotworu pęcherzykowego ^d	8,2–19% ^b (10–40%) ^c	może odpowiadać zarówno zmianie nienowotworowej (w ≥25% to guzki hiperplastyczne lub zapalenie), jak i nowotworowi niezłośliwemu, których cytologicznie nie da się odróżnić od nowotworu złośliwego	nie, ale jeśli planuje się leczenie operacyjne, konieczne jest potwierdzenie rozpoznania przez drugiego cytologa; w guzkach poddanych obserwacji kolejną BAC wykonuje się po 3– 6 mies., w zależności od ryzyka	w guzkach <1 cm średnicy, jeśli nie wykazują one cech ryzyka, dopuszczalna jest strategia zachowawcza (pod warunkiem starannego monitorowania klinicznego i ultrasonograficznego); w większych guzkach oraz jeśli się stwierdza cechy ryzyka, na ogół konieczne jest leczenie operacyjne
V – podejrzenie złośliwości	75% ^b (45– 60%) ^c	podejrzenie: raka brodawkowego tarczycy, raka rdzeniastego, przerzutu do tarczycy, chłoniaka, raka anaplastycznego lub mięsaka naczyniowego	nie, ale konieczne jest potwierdzenie rozpoznania przez drugiego cytologa	leczenie operacyjne
VI – nowotwór złośliwy	≥95– 100% ^b (94–96%) ^c	rak brodawkowy, rak rdzeniasty, chłoniak, przerzut do tarczycy, rak anaplastyczny, mięsak naczyniowy lub inny nowotwór złośliwy	nie, ale konieczne jest potwierdzenie rozpoznania przez drugiego cytologa	leczenie operacyjne

^a na podstawie Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology 2017

^b ryzyko raka przyjmowane w populacji polskiej, na podstawie: Diagnostyka i leczenie raka tarczycy – rekomendacje polskie. Endokr. Pol., 2018; 69: 34–74

^c ryzyko raka z pominięciem przypadków pooperacyjnych rozpoznania nieinwazyjnego nowotworu pęcherzykowego tarczycy o jądrach komórkowych przypominających raka brodawkowego (uznawanego obecnie za nowotwór niezłośliwy) – na podstawie: Cibas E.S., Ali S.Z.: The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. Thyroid 2017; 27: 1341–1346

^d W rozpoznaniu „podejrzenie nowotworu pęcherzykowego” mieści się także „podejrzenie nowotworu z komórek Hürthle’a” (dawniej „oksyfilnego”), które jest obciążone większym (15–25%) ryzykiem złośliwości i częściej stanowi jednoznaczne wskazanie do leczenia operacyjnego.

Należy wyraźnie zaznaczyć, że powyższe szacowane ryzyko raka i zalecane postępowanie w zależności od kategorii BAC powinny stanowić jedynie wskazówkę dla klinicysty w podejmowaniu ostatecznej decyzji dla dobra chorego. Istnieją ściśle określone sytuacje kliniczne dotyczące kategorii BAC (co oczywiste, z wyjątkiem klasy V. i VI.), w których postępowanie i jego dynamika mogą się znacząco różnić od powyższego schematu. Niejednokrotnie obciążające czynniki w wywiadzie chorobowym i niekorzystny wynik badań obrazowych mogą przesądzać o skierowaniu pacjenta na leczenie operacyjne, pomimo niższej kategorii wyniku BAC. Niepokojącym sygnałem są publikacje z pojedynczych ośrodków wskazujące na znaczną rozbieżność w uzyskiwanych wartościach czułości i specyficzności badania BAC, oraz wyższym odsetku biopsji fałszywie ujemnych²⁰.

Podstawowymi wskazaniami do przeprowadzenia BAC są ww. cechy zwiększonego ryzyka złośliwości w badaniu klinicznym i/lub USG^{4,16,17}, w aktualnych rekomendacjach polskich wymieniono:

- 1) Zmiana ogniskowa tarczycy o wszystkich 3 wymiarach $\geq 5\text{mm}$, w tym jednym $\geq 10\text{mm}$, jeśli nie występują inne zmiany o wyższym ryzyku złośliwości, które powinny zostać zbadane w 1. kolejności.
- 2) Zmiana ogniskowa o największym wymiarze $< 10\text{mm}$, jeśli w badaniu klinicznym i/lub USG występują istotne cechy wysokiego ryzyka złośliwości. Warunkiem koniecznym jest techniczna możliwość wykonania wiarygodnej biopsji tak małego ogniska. Dopuszczalna jest również obserwacja takiej zmiany w USG powtarzanym (zależnie od czynników ryzyka złośliwości) co 3-6 m-cy. W przypadku powiększenia się zmiany $> 10\text{mm}$ – zaleca się biopsję.
- 3) zmiana ogniskowa dowolnych wymiarów, gdy stwierdzono przerzuty raka tarczycy do węzłów chłonnych lub odległe, wysoki poziom Kalcytoniny we krwi i/lub nosicielstwo mutacji genu RET.

Wykonanie BAC wiąże się z ryzykiem wystąpienia zazwyczaj niegroźnych powikłań w postaci krwaka, omdlenia, bólu i obrzęku, w rzadkich przypadkach zakażenia tkanek miękkich, w tym gronkowcowych, incydentalnie krwaka lub krwotoku wymagających leczenia operacyjnego lub porażenie NKW (ryzyko 0,036%).

Przeciwwskazania do wykonania badania BAC obejmują: brak zgody i współpracy chorego, ciężką skazę krwotoczną, zmiany troficzne – ropne – skóry. Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów stosujących leki przeciwkrzepliwe, HDCz, doustne antykoagulanty,

w tym NOAC i leki przeciwpłytkowe – na szczęście przy zachowaniu odpowiedniego odstępu czasowego można bezpiecznie wykonać BAC także w tych grupach chorych³⁶.

Badanie śródoperacyjne^{17,19} (patomorfologiczne) – obejmuje badanie cytologiczne odblaskowe oraz skrawków mrożonych. Badanie świeżego materiału jest trudne i powinno być wykonywane w ośrodkach o największym doświadczeniu, wówczas odsetki czułości i swoistości mogą osiągnąć odpowiednio do 70% i 90%⁷. Ocena śródoperacyjna pozwala na ewaluację węzłów chłonnych pod kątem przerzutów z raków zróżnicowanych oraz na różnicowanie zmian nienowotworowych i raków: rdzeniastego, brodawkowego i anaplastycznego. Pomimo ww. zalet metoda posiada ograniczenia:

- 1) nie jest zalecana w przypadku guzów III i IV. Kategorii w BAC wg Bethesda (postawienie pewnego rozpoznania raka pęcherzykowego wymaga stwierdzenia nacieku naczyń krwionośnych i torebki – obraz ten jest możliwy do uzyskania w pełnym badaniu histopatologicznym całego preparatu metodą bloczków parafinowych)
- 2) nie pozwala na odróżnienie chłoniaka tarczycy od raków niezróżnicowanych i rdzeniastych – wymagane jest wówczas dodatkowe badanie immunohistochemiczne.

Zaawansowane badania obrazowe.^{7,10,16,17} Wykonywanie Badań TK, MR lub PET w formie diagnostyki różnicowej zmian ogniskowych tarczycy wg aktualnych rekomendacji nie jest zalecane. Jednak badania te mogą okazać się niezbędne w rozpoznawaniu nawrotu choroby bądź przerzutów miejscowych i/lub odległych. Na etapie przedoperacyjnym ww. badania mogą dostarczyć cennych informacji nt. szans resekcyjności nowotworu (np. w stadium cT4 wg TNM). Jednakże zmiany ogniskowe wykryte przy pomocy ww. badań obrazowych lub USG okolicy głowy/szyi wykonanego z innej przyczyny – powinny zostać poddane standardowej ocenie USG tarczycy jw. , z uwzględnieniem cech klinicznych zwiększonego ryzyka złośliwości. Dopiero wówczas powinna zostać podjęta decyzja o wykonaniu BAC lub dalszej obserwacji. Badanie TK jest wskazane w przypadku podejrzenia przerzutów raków zróżnicowanych do płuc. Należy przy tym pamiętać, że wykonanie TK z użyciem kontrastu jodowego upośledza jodochwytność gruczołu tarczowego przez kolejne 2 miesiące, co może mieć krytyczne znaczenie w przypadku konieczności zastosowania radiojodu jako formy ablacji resztkowej tkanki tarczycowej (lub przerzutów jodochwytnych).

Scyntygrafia podobnie jak ww. badania również nie jest zalecana w diagnostyce różnicowej zmian ogniskowych, jednak stwierdzenie w tym badaniu guzków autonomicznych tzw. 'gorących' pozwala przy nieobecności innych czynników ryzyka z dużym prawdopodobieństwem wykluczyć chorobę nowotworową , gdyż w przypadku takich zmian ryzyko raka nie przekracza 2%.

Analogicznie rozpoznanie 'zimnego' guzka jest czynnikiem zwiększonego ryzyka złośliwości i powinno skutkować dalszą diagnostyką. Scyntygrafia jest wskazana w przypadku pojedynczego wola guzkowego w przypadku wartości TSH w dolnej granicy normy lub poniżej. Badanie to znalazło zastosowanie w pomiarze jodochwytności – jako pomoc w określeniu dawki jodu promieniotwórczego. Jest również dobrym narzędziem w kontroli pooperacyjnej, pozwala na ocenę radykalności tyroidektomii oraz wczesne wykrycie nawrotów bądź przerzutów, w tym odległych, np. przerzutów raka zróżnicowanego do kości.

Klasyczne RTG klatki piersiowej w 2 projekcjach zgodnie z rekomendacjami wchodzi w skład badań podstawowych u chorych kierowanych na leczenie operacyjne z powodu podejrzenia nowotworu tarczycy. Można w nim ocenić szerokość i przemieszczenie tchawicy przez uciskające wole guzkowe, zasięg wola zamostkowego i in.

5.4 Leczenie raka tarczycy.

Jak już wspomniano, najważniejszą metodą terapii dającą szansę na trwałe wyleczenie i uzyskanie wieloletnich przeżyć odległych w raku tarczycy pozostaje leczenie operacyjne – chirurgii tarczycy został poświęcony kolejny rozdział. W tej części zostaną omówione pozostałe formy leczenia – stosowanie jodu promieniotwórczego, L-tyroksyny, radio- i chemio-terapia.

Leczenie jodem promieniotwórczym – ^{131}I – to niezbędny etap terapii u pacjentów po leczeniu operacyjnym, zarezerwowany wyłącznie dla chorych z rozpoznaniem form jodochwytnych raka tarczycy – czyli tylko raka zróżnicowanego: brodawkowatego i pęcherzykowego. Z tego powodu zastosowanie radiojodu w przypadkach raka anaplastycznego i rdzeniastego nie jest wskazane ani skuteczne. Pożądanym efektem zastosowania jodu promieniotwórczego po leczeniu operacyjnym jest:

- 1) ablacja resztkowej tkanki tarczycowej – po wykonaniu tyroidektomii może i często pozostaje w łożu operacyjnej śladowa objętość tkanki tarczycowej, zniszczenie tych pozostałości przy pomocy radiojodu jest warunkiem wdrożenia starannego monitorowania pacjenta pod kątem nawrotu nowotworu przy pomocy bardzo czułego markera – poziomu Tg w surowicy
- 2) zniszczenie mikroprzerzutów w łożu tarczycy, okolicznych węzłach chłonnych lub przerzutów odległych. W przypadku zmian odległych – szczególne skuteczne okazało się zastosowanie ^{131}I u chorych z mikrorozsiewem (przerzuty wykrywane wyłącznie w badaniu scyntygraficznym) raka brodawkowatego do płuc – dzięki jodochwytności ognisk rozsiewu możliwe jest uzyskanie wyleczenia nawet u 80% chorych, zaś połowa chorych u których nie osiągnięto całkowitego

zniszczenia przerzutów płucnych przeżywa >10 lat^{10,16}.

Warunkiem uzyskania radykalnego leczenia jodem promieniotwórczym jest dostateczna (oceniana w scyntygrafii) jodochwytność przerzutów raka zróżnicowanego, pozwalająca na uzyskanie pochłonięcia dawki ablacyjnej ¹³¹I , a ich wielkość nie powinna przekraczać 10mm. Warto pamiętać, że leczenie jodem promieniotwórczym będzie tym skuteczniejsze, im bardziej radykalnie wykonano zabieg tyroidektomii (dążenie do minimalizowania ilości resztkowej tkanki gruczołu tarczowego)

W przypadkach nieoperacyjnych: raka pierwotnego lub wznowy miejscowej oraz w przerzutach odległych z niedostateczną jodochwytnością , zastosowanie radiojodu ma charakter leczenia paliatywnego. Oczekiwany efektem jest zmniejszenie objętości guza i spowolnienie jego wzrostu (ograniczenie duszności z ucisku, porażenia NKG i in.) oraz złagodzenie dolegliwości bólowych – np. w przypadku przerzutów raka do kości¹⁶.

Wskazaniem do zastosowania radiojodu są chorzy po operacji całkowitej tyroidektomii z rozpoznaniem rakiem zróżnicowanym w stadium pT3-4N0 , oraz we wszystkich przypadkach N1, niezależnie od rozmiarów guza¹⁷.

W przypadku małych raków <1cm ograniczonych do gruczołu tarczowego tj. pT1aN0M0 nie ma wskazań do leczenia jodem promieniotwórczym. Wg aktualnych zaleceń ATA¹⁸, u pacjentów z rakiem tarczycy w stadium pT1b-T2N0M0 nie dowiedziono korzyści ze stosowania jodu promieniotwórczego. Warto jednak zaznaczyć, że w kolejnych edycjach polskich wytycznych 'Diagnostyki i leczenia raka tarczycy' utrzymano zalecenie rutynowego leczenia radiojodem po tyroidektomii całkowitej w stadium pT1b-T2N0M0 , z zastrzeżeniem konieczności indywidualnego rozpatrywania ryzyka i korzyści dodatkowego leczenia, omawianego z chorym.

Istnieje możliwość leczenia uzupełniającego jodem promieniotwórczym po niecałkowitych zabiegach resekcji tarczycy, gdy istnieją przeciwwskazania do radykalizacji leczenia operacyjnego lub pacjent nie wyraził na nie zgody.

Bezwzględne przeciwwskazania do leczenia radiojodem^{16,17} obejmują ciążę (obowiązuje wykonanie testu ciążowego) i okres karmienia piersią – należy zachować odstęp minimum 6 tygodni od momentu zakończenia karmienia. Po zakończonym leczeniu zaleca się stosowanie antykoncepcji przez 6-12 miesięcy u kobiet oraz 4-6 miesięcy u mężczyzn. W celu zmniejszenia ryzyka powstania nowotworów wtórnych związanych z leczeniem radioizotopem jodu , należy starannie rozważyć dalsze wskazania do leczenia przy przekroczeniu dawki >500mCi.

Zgodnie z aktualnymi zaleceniami należy wdrożyć leczenie radiojodem najwcześniej 4 tygodnie po zabiegu operacyjnym- tj. po ustąpieniu wczesnych zmian pooperacyjnych w tkankach i zaopatrzeniu ew. powikłań. Rozpoczęcie leczenia powyżej 3. miesiąca również jest traktowane jako właściwe postępowanie wczesne, dopiero wydłużenie tego okresu >9-12 miesięcy jest działaniem późnym. Zakończenie pełnego cyklu leczenia jodem promieniotwórczym wymaga wykonania tzw. scyntygrafii poterapeutycznej, która w połączeniu z USG, badaniem poziomu Tg i TSH daje informacje o efektach leczenia: czy istnieją ogniska jodochwytne w łożu pooperacyjnej lub przerzuty odległe, jakie jest ryzyko nawrotu choroby nowotworowej, w jakich odstępach czasu i jakie badania kontrolne należy wykonywać w trakcie dalszego monitorowania onkologicznego¹⁷.

Leczenie L-tyroksyną. Jako element terapii kombinowanej jest stosowane w niższej dawce w celu substytucji niedoboru hormonów tarczycy po usunięciu gruczołu tarczowego lub w wyższej dawce supresyjnej – blokującej na zasadzie sprzężenia zwrotnego przysadkowe wydzielanie TSH i w konsekwencji jego wpływ wolotwórczy – w tym wypadku negatywny, sprzyjający odrostowi tkanki tarczycowej (i nawrotowi choroby – także raka tarczycy). Należy kontrolować poziom hormonów tarczycy regularnie, aby ich niewielki supresyjny naddatek nie wywoływał objawów tyreotoksykozy. W celu zabezpieczenia chorego przed wpływem supresyjnych dawek L-tyroksyny na indukowany przerost mięśnia sercowego, dopuszczalne jest stosowanie β -blokerów lub inhibitorów konwertazy angiotensyny^{10,16,17}.

Dawki supresyjne lub substytucyjne stosuje się w przypadku raków zróżnicowanych, o rodzaju dawkowania decyduje indywidualne ryzyko nawrotu i odpowiedź pacjenta na zastosowane leczenie. W rakach rdzeniastych i niskozróżnicowanych stosuje się wyłącznie dawki substytucyjne, leczenie supresyjne nie jest zalecane.

Wskazania do uzyskania pełnej supresji ([TSH] < 0,1 mUI/l) obejmują przypadki jawnej objawowej choroby nowotworowej oraz pacjentów z niepełną odpowiedzią biochemiczną wg kryteriów ATA z 2015r., mierzoną stężeniem TSH, Tg i poziomem przeciwciał anti-Tg. Leczenie supresyjne można rozważyć także w przypadkach wysokiego ryzyka wznowy procesu nowotworowego, z uwzględnieniem indywidualnego ryzyka i korzyści wyższych dawek L-tyroksyny.

Pacjenci po leczeniu raka zróżnicowanego, z udokumentowaną co najmniej 5 letnią remisją choroby, u których wystąpiła doskonała odpowiedź biochemiczna na leczenie wg ATA mogą bezpiecznie kontynuować leczenie dawkami substytucyjnymi.

Aktualne wytyczne dopuszczają możliwość odstąpienia od dawkowania supresyjnego na rzecz substytucji w grupie niskiego ryzyka, tj. w przypadkach pT1aN0M0 oraz u chorych

z pT1b-2N0M0 po leczeniu radykalnym, jeśli uzyskano doskonałą odpowiedź biochemiczną na leczenie.¹⁷ W tej drugiej grupie chorych dostępnym wariantem pośrednim jest również zastosowanie niepełnej supresji – tj. utrzymywanie TSH w przedziale 0,1-0,4mIU/l

Niezależnie od stosowanego rodzaju dawkowania, wg obowiązujących rekomendacji należy unikać u pacjentów leczonych z powodu raka tarczycy wzrostu stężenia TSH > 2mUI/l, z wyjątkiem okresów niezbędnej stymulacji TSH na potrzeby badań dodatkowych.

Pacjenci leczeni przewlekłe L-tyroksyną wymagają regularnych badań kontrolnych w celu utrzymania stężeń TSH w zakresie pożądanym (jw.) . Dawkowanie hormonów tarczycy może wymagać modyfikacji w kolejnych latach terapii. Biodostępność oferowanych na rynku preparatów również może się różnić, mimo teoretycznie równoważnych dawek substancji leczniczej. Z tego powodu należy kontrolować poziom TSH co 3-6 miesięcy , a w przypadku modyfikacji dawki leku (wstępnie dawkowanie: 1,5-2 µg/kg m.c. , korygowane nie więcej niż o 25 µg / dobę) kolejne oznaczenie należy wykonać po 6-8 tygodniach.¹⁰

Teleradioterapia obszaru głowy i szyi - jej skuteczność i zastosowanie ma ograniczony wpływ na leczenie raków tarczycy. Wskazania do jej stosowania obejmują przypadki nieradykalnego leczenia operacyjnego w raku zróżnicowanym (jeśli powtórna radykalizacja operacyjna lub leczenie radiojodem nie jest możliwe) i rdzeniastym oraz w rakach niskozróżnicowanych / anaplastycznych. Radioterapia ma także zastosowanie jako forma terapii paliatywnej przeciwbólowej w przypadkach raka nieoperacyjnego oraz przerzutów odległych^{10,16,17}.

Chemioterapia – nie jest zalecana w rakach zróżnicowanych i rdzeniastym. W raku anaplastycznym (doksorubicyna lub shematy wielolekowe) efekty leczenia nie są zadowalające. W obecnych rekomendacjach status chemioterapii sprowadza się przede wszystkim do terapii doświadczalnej lub paliatywnej. Warto wspomnieć, że w Unii Europejskiej jest zarejestrowana terapia z użyciem Sorafenibu i Lenvatinibu, w wybranych przypadkach nieresekcyjnych opornych na leczenie radiojodem raków zróżnicowanych, a w przypadku nieresekcyjnego raka rdzeniastego – Wandetanib lub Kabozantynib^{17,19,37,38}.

*Należy podkreślić, że leczenie pierwotnego chłoniaka tarczycy stanowi wyjątek od przedstawionych powyżej reguł. Jak już wspomniano – podstawową leczeniem chłoniaka jest radio- i chemioterapia.

Monitorowanie leczenia. Strategie monitorowania chorych po leczeniu z powodu raka tarczycy są odmienne dla raków zróżnicowanych i rdzeniastego, wymagają osobnego omówienia.

Raki zróżnicowane^{17,18} (brodawkowaty i pęcherzykowy) wywodzą się histologicznie z komórek pęcherzykowych tarczycy – w związku z tym produkują Tg. Pełne monitorowanie pacjenta obejmuje 3 obszary:

1) badanie kliniczne – jw.
2) badania obrazowe – podstawowym i najważniejszym badaniem pozostaje USG wg zasad przedstawionych powyżej. Stwierdzenie nowych podejrzanych zmian ogniskowych w łożu po operacji lub powiększenie okolicznych węzłów chłonnych wymaga bacznej obserwacji, a jeśli ich wymiar przekracza 10mm - należy wykonać BAC. Rola ultrasonografii jest szczególnie ważna u pacjentów z obecnością przeciwciał Anti-Tg, u których interpretacja poziomu tyreoglobuliny nie jest miarodajna.

Bardziej zaawansowana diagnostyka typu MR, PET, Scyntygrafia czy TK są zarezerwowane dla aktywnego poszukiwania ognisk przerzutów lub wznowy przy ich uzasadnionym podejrzeniu. Wzrost poziomu Tg jest wskazaniem do wykonania TK płuc. Warto pamiętać, że wykonanie TK z kontrastem jodowym upośledza wychwyty jodu przez ogniska jodochwytnie (tkanka tarczycowa, nowotworowa, w tym przerzuty odległe) na okres dwóch miesięcy. Podobnie badanie PET-TK może być wykonane przy podejrzeniu wznowy lub przerzutów u chorych z podwyższonym poziomem Tg, w przypadkach gdy nie udało się ich uwidocznić w innych badaniach obrazowych, w tym scyntygrafii.

Aktualne rekomendacje diagnostyki i leczenia raka tarczycy zawierają polemikę nt. badania scyntygraficznego – jak wspomniano wyżej – jest ono wymagane po zakończeniu leczenia radiojodem (scyntygrafia poterapeutyczna – ocena stopnia ablacji) . Chociaż rekomendacje monitorowania chorych po leczeniu nie określają tego badania jako obligatoryjne (rutynowa scyntygrafia nie jest zalecana) , wg ekspertów polskich nie warto rezygnować z takiego badania, gdyż w połączeniu z oznaczeniem poziomu Tg może zapewnić cenne informacje o lokalizacji ognisk jodochwytnych. Badanie scyntygraficzne jest niezbędne w każdym przypadku wzrostu Tg w badaniach kontrolnych^{16,17}.

3) Badania laboratoryjne – najważniejszym badaniem charakteryzującym się wysoką czułością jest oznaczenie poziomu Tg we krwi. Kontrola poziomu Tg dostarcza informacji o tzw. odpowiedzi biochemicznej na leczenie wg kryteriów ATA . W przypadku radykalnego leczenia operacyjnego i uzyskania całkowitej ablacji dzięki terapii radiojodem i L-tyroksyną, stężenie Tg powinno być

niskie, praktycznie nieoznaczalne ($<1\text{ng/ml}$). Inaczej interpretujemy oznaczenie Tg u pacjentów poddanych niecałkowitym zabiegom resekcyjnym i/lub gdy nie zastosowano leczenia ^{131}I – wówczas stężenie Tg będzie wyższe od 1 ng/ml , a znaczenie kliniczne będzie miał istotny wzrost stężenia Tg w badaniu kontrolnym. Trudności interpretacyjnych dostarcza też obecność przeciwciał anty-Tg, nie można wówczas uznać niskiego stężenia Tg za miarodajne – jak wspomniano – w tej grupie chorych podstawową metodą kontrolną pozostaje badanie ultrasonograficzne. Każdy pacjent objęty kontrolą po leczeniu raka tarczycy powinien mieć oznaczany poziom przeciwciał anty-Tg co najmniej raz w roku.

Zgodnie z rekomendacjami¹⁶⁻¹⁸, kryteria remisji choroby spełniają pacjenci, u których równocześnie nie stwierdza się zmian podejrzanych w badaniu USG, stężenie Tg (po stymulacji TSH) wynosi $<1\text{ng/ml}$ i nie istnieją inne cechy przetrwałej choroby lub wznowy. Największe ryzyko nawrotu raków zróżnicowanych występuje w ciągu pierwszych 5 lat od zakończonego leczenia, w tym okresie obowiązuje wykonywanie badań kontrolnych obowiązkowo co najmniej w postaci USG i stężenia Tg co 6-12 miesięcy, po tym okresie dopuszcza się rzadsze kontrole, niemniej obowiązek nadzoru onkologicznego po leczeniu raka tarczycy obowiązuje przez całe życie pacjenta. Aktualnie obowiązujące kryteria odpowiedzi na leczenie i ryzyko nawrotu raka zróżnicowanego wg ATA z 2015r. przedstawiono na poniższych tabelach.

Klasyfikacja ryzyka nawrotu raka brodawkowatego lub pęcherzykowego tarczycy według ATA 2015

Rak niskiego ryzyka	<p>Rak brodawkowaty ze wszystkimi cechami wymienionymi poniżej:</p> <ul style="list-style-type: none"> — Nieobecne przerzuty regionalne i odległe — W ocenie makroskopowej guz wycięty w całości — Nieobecny naciek pozatarczycowy — Rak nie posiada agresywnego typu histologicznego (np. wysokokomórkowy, kolumnowo komórkowy, z komórek hufnalowych) — Nieobecne gromadzenie 131I poza łożą tarczycy w scyntygrafii poterapeutycznej po pierwszym leczeniu <ul style="list-style-type: none"> — o ile zostało ono zastosowane — Nieobecna inwazja naczyniowa — Węzły chłonne — klinicznie N0 lub ≤ 5 mikroprzerzutów do węzłów chłonnych ($< 0,2$ cm) w największym wymiarze <p>Wewnątrztrznaczycowy dobrze zróżnicowany rak pęcherzykowy z inwazją torebki — bez inwazji naczyń lub < 4 ognisk inwazji naczyniowej</p> <p>Wewnątrztrznaczycowy mikrorak brodawkowaty jedno- lub wielogniskowy, również z obecnością mutacji BRAF^{V600E}</p>
Rak pośredniego ryzyka	<p>Mikroskopowy naciek pozatarczycowy</p> <p>Obecne gromadzenie 131I na szyi poza łożą tarczycy w scyntygrafii poterapeutycznej po pierwszym leczeniu</p> <p>Agresywny podtyp histologiczny</p> <p>Rak brodawkowaty z inwazją naczyń</p> <p>Klinicznie N1 lub > 5 zajętych węzłów chłonnych (0,2–3 cm)</p> <p>Wielogniskowy mikrorak brodawkowaty z naciekiem pozatarczycowym i obecnością mutacji BRAF</p>
Rak wysokiego ryzyka	<p>Rozległy naciek pozatarczycowy</p> <p>Niecałkowite wycięcie guza</p> <p>Przerzuty odległe</p> <p>Wysokie pooperacyjne stężenie Tg sugerujące przerzuty odległe</p> <p>Obecne przerzutowe węzły chłonne > 3 cm w największym wymiarze</p> <p>Rak pęcherzykowy z rozległą inwazją naczyń (> 4 ognisk inwazji naczyniowej)</p>

ATA — American Thyroid Association

Tabela 4. Klasyfikacja ryzyka nawrotu raków zróżnicowanych.

Klasyfikacja odpowiedzi na leczenie raka brodawkowatego lub pęcherzykowego tarczycy według ATA 2015

Doskonała odpowiedź	Brak klinicznych, biochemicznych i morfologicznych cech choroby: — prawidłowe wyniki badań obrazowych I albo — Tg (supresja) < 0,2 ng/ml lub — Tg (stymulacja) < 1 ng/ml
Niepełna odpowiedź biochemiczna	Przetrwale nieprawidłowe stężenie Tg przy braku morfologicznych ognisk choroby: — prawidłowe wyniki badań obrazowych oraz — Tg (supresja) ≥ 1,0 ng/ml lub — Tg (stymulacja) ≥ 10 ng/ml lub — rosnące miano przeciwciał anty-Tg
Niepełna odpowiedź strukturalna	Wykazanie obecności choroby w badaniach strukturalnych lub czynnościowych: — niezależnie od stężenia Tg — niezależnie od obecności lub nieobecności anty-Tg
Odpowiedź nieokreślona	Niespecyficzne wyniki badań obrazowych Niewielki wychwyty 131I w łożu tarczycy Tg niestymulowana wykrywalna, ale < 1,0 ng/ml Tg stymulowana wykrywalna, ale < 10 ng/ml lub — miano przeciwciał anty-Tg stabilne lub zanikające przy niewidocznieniu ognisk choroby w badaniach strukturalnych lub czynnościowych

ATA — American Thyroid Association

Tabela 5. Klasyfikacja odpowiedzi na leczenie w rakach zróżnicowanych.

Monitorowanie po leczeniu raka rdzeniastego tarczycy.

Stężenie kalcytoniny jest najważniejszym, czułym wskaźnikiem kontrolnym w przypadku raka rdzeniastego^{19,39}. Jak już wspomniano, normalizacja stężenia po leczeniu operacyjnym dowodzi radykalności operacji i jest korzystnym czynnikiem rokowniczym, mimo to oczekiwany spadek odnotowuje się jedynie u ok 50% operowanych. Wzrost stężenia kalcytoniny jest czułym i swoistym markerem wznowy procesu nowotworowego. W przypadku stężeń < 150pg/ml nie ma wskazań do rozszerzenia diagnostyki w kierunku zmian przerzutowych. Jeśli dynamika wzrostu stężenia kalcytoniny przekracza 400-1000pg/ml – wówczas należy aktywnie poszukiwać ognisk przerzutu wykonując zaawansowane badania obrazowe jak TK, PET lub MR^{17,28}.

Obok oznaczeń stężenia Kalcytoniny we krwi, standardowe monitorowanie po leczeniu raka rdzeniastego obejmuje badanie USG i poziom CEA (marker nieswoisty).

6. Zarys współczesnej chirurgii tarczycy.

Zgodnie z aktualnymi rekomendacjami - każdy pacjent zakwalifikowany do leczenia operacyjnego przy podejrzeniu raka tarczycy powinien mieć wykonane następujące badania¹⁷:

- 1) badanie podmiotowe , przedmiotowe, USG tarczycy oraz węzłów chłonnych i biopsję BAC
- 2) Oznaczenie stężenia TSH – ocena stopnia równowagi hormonalnej, z uwzględnieniem wpływu farmakoterapii
- 3) Oznaczenie poziomu wapnia we krwi
- 4) Oznaczenie poziomu kalcytoniny
- 5) RTG klatki piersiowej w 2 projekcjach
- 6) pełna ocena laryngologiczna z uwzględnieniem ruchomości fałdów głosowych

Dodatkowe zaawansowane badania obrazowe nie są niezbędne, natomiast mogą okazać się pomocne w wybranych sytuacjach. Omówienie powyższych kwestii znalazło miejsce w rozdziale 5.

Operacja tarczycy jest trudnym i niebezpiecznym zabiegiem, który w przypadku wystąpienia skrajnych powikłań prowadzi do ciężkiego kalectwa chorego. Biorąc pod uwagę stosunkowo młody wiek pacjentów (częściej – pacjentek) kierowanych na leczenie operacyjne, często czynnych zawodowo , należy bardzo dokładnie zapoznać się z historią każdego pacjenta – uwzględniając oprócz 'surowych' danych medycznych także informacje dodatkowe jak rodzaj pracy którą chory wykonuje. Osoby pracujące 'głosem' są szczególnie poszkodowane w przypadku zaburzeń fonacji po leczeniu operacyjnym, zwłaszcza kobiety zwracają uwagę na zmianę charakteru głosu po operacji^{6,7}.

Należy zwrócić baczną uwagę na pacjentów, którzy na etapie diagnostyki przedoperacyjnej mogą być zakwalifikowani do leczenia mniej radykalnego niż tyroidektomia całkowita – chory musi uzyskać szczegółową informację o możliwych następstwach zabiegu mniej radykalnego, takich jak konieczność radykalizacji leczenia przez kolejną operację lub zastosowania leczenia jodem promieniotwórczym (plany pacjentek dotyczące ew. zajścia w ciążę), o konieczności monitorowania onkologicznego, o ryzyku nawrotu wola lub rozwoju raka w pozostałym miększu gruczołu, o zwiększonym ryzyku typowych powikłań chirurgii tarczycy w przypadku konieczności powtórnej operacji w przyszłości i in¹⁷. Odwołując się do doświadczeń własnych z Kliniki Chirurgicznej 4. WSK – nierzadko pacjentki, które mogą zostać zakwalifikowane do zabiegu mniej radykalnego, w porozumieniu z lekarzem świadomie z niego rezygnują na rzecz wykonania tyroidektomii całkowitej. Pomijając różnorodność argumentów prowadzących do takiej decyzji

- w naszej ocenie bazując na aktualnych zaleceniach – jest ona dopuszczalna^{20,40,41}.

Truizmem niech pozostanie zapewnienie wyczerpującej informacji każdemu pacjentowi o przebiegu operacji tarczycy, najczęstszych powikłaniach i indywidualnych cech chorego które mogą zwiększać ich prawdopodobieństwo, czasie w którym mogą wystąpić i sposobie ich leczenia, o możliwym zaleceniu zażywania dodatkowych leków, wreszcie – o alternatywnych formach leczenia i konsekwencjach niepoddania się proponowanej operacji. Pacjent wyrażając świadomą zgodę na każde leczenie operacyjne ponosi wspólnie z zespołem leczącym ryzyko zabiegu. Rolą lekarza jest każdorazowo zadbać, aby pacjent był przekonany co do zasadności leczenia oraz korzyści jakie ze sobą niesie, gdyż jedynie wówczas chory będzie w stanie zaakceptować ewentualne powikłania – jeśli wystąpią - lub inne subiektywne niedogodności związane z leczeniem.

Klasycznymi wskazaniami do operacji tarczycy są: podejrzenie raka tarczycy, nadczynność tarczycy (nawrót po leczeniu farmakologicznym, choroba Gravesa-Basedowa z oftalmopatią, przeciwwskazania lub brak zgody na leczenie ¹³¹I), dolegliwości z ucisku przez wole (przemieszczeniei/lub zwężenie tchawicy), wole zamostkowe lub śródpiersiowe oraz względy kosmetyczne⁶⁻⁸.

Najważniejszą formą leczenia raka tarczycy, która daje szansę na całkowite wyleczenie i uzyskanie długiego okresu przeżyć bez choroby – pozostaje leczenie operacyjne. Upraszczając sytuacje wyjątkowe – podstawowym rodzajem operacji jest całkowita lub prawie całkowita tyroidektomia, z zaleceniem limfadenektomii szyjnej węzłów grupy VI^{7,9,16,17}.

Aktualne rekomendacje nie precyzują preferowanego dostępu operacyjnego dla wykonania tyroidektomii. Chirurgia tarczycy, podobnie do pozostałych dziedzin chirurgicznych, podąża w kierunku zabiegów małoinwazyjnych. W przypadku operacji tarczycy oznacza to zmniejszenie, a w najnowszych technikach nawet zupełną likwidację skórnych blizn pooperacyjnych dzięki zastosowaniu dostępów pozaszyjnych lub przez naturalne otwory ciała (przedśionek jamy ustnej). Nowe techniki wymagają oczywiście zaawansowanego instrumentarium np. robotów operacyjnych, charakteryzują się dłuższym czasem zabiegu operacyjnego, stromą krzywą uczenia oraz nowymi rodzajami zagrożeń i powikłań, nieobecnych przy zabiegach klasycznych.^{9,42,43} Typowe powikłania tyroidektomii w postaci objawów uszkodzenia NKW są również częstsze fazy uczenia się technik małoinwazyjnych. Doszczędność całkowitej tyroidektomii mierzona pooperacyjnym stężeniem Tg oraz liczba uzyskanych węzłów chłonnych w preparatach operacyjnych okazały się niższe w porównaniu do klasycznej tyroidektomii z dostępu szyjnego⁴⁴. Nie każdy pacjent może być

również zakwalifikowany do tego rodzaju leczenia (ograniczenie stanowią rozmiary wola, podejrzenie nacieku nowotworowego okolicznych struktur, przebyte operacje w zakresie głowy/szyi, przebyte napromieniowanie i wiele innych) . Co oczywiste w przypadku każdej wdrażanej metody chirurgicznej – początkowo wyższy koszt zabiegu może mocno ograniczyć stosowanie danej metody. Będąc świadkiem rewolucji chirurgii laparoskopowej, gdzie jeszcze na pierwszych latach studiów lekarskich uczyłem się przeciwwskazań do laparoskopowej cholecystektomii w postaci ostrego zapalenia pęcherzyka i otyłości chorego (co dziś nie jest żadną przeszkodą) - jestem przekonany, że powyższe "wady" chirurgii małoinwazyjnej tarczycy zostaną wyeliminowane, a rozwijane metody niebawem zostaną uznane za standard leczenia.

Szczegółowe omówienie operacji małoinwazyjnych tarczycy znacznie wykracza poza zakres i tematykę prezentowanej pracy. Ciągłe dążenie do uzyskania najlepszej formy minimalnie inwazyjnej chirurgii tarczycy na przestrzeni ostatnich 20 lat zaowocowało opisaniem 16 dostępów operacyjnych dla tyroidektomii. Mnogość technik i ich ciągłe modyfikacje są dowodem na niezakończone poszukiwania idealnej metody małoinwazyjnej tyroidektomii. Pierwszy zabieg endoskopowej lobektomii z użyciem CO₂ do wytworzenia przestrzeni roboczej wykonano w 1997r.⁴⁵ Pierwszy zabieg minimalnie inwazyjnej wideoskopowej tyroidektomii (MIVAT) wykonano w 1999r. – jest on wykonywany do dnia dzisiejszego. Dla porządku, w zależności od miejsca dostępu operacyjnego, metody wytworzenia przestrzeni roboczej i stosowanego instrumentarium, należy wyróżnić następujące rodzaje małoinwazyjnej chirurgii tarczycy⁴³:

1) z użyciem CO₂ do wytworzenia przestrzeni roboczej

- * dostęp szyjny (A)
- * dostęp na przedniej ścianie klatki piersiowej (C)
- * jednostronny pachowy (E)
- * obustronny piersiowy z dodatkowym portem okołomostkowo (J)
- * pachowo-piersiowy:
 - obustronny piersiowy z jednym portem w pasze (ABBA), 3 porty (K)
 - obustronny pachowo-piersiowy (BABA), 2 porty pachowe + 2 piersiowe (M)
 - jedno/obu -stronny dostęp pachowy z jednym portem piersiowym (E)
- * przez przedsionek jamy ustnej (O, P)

2) z użyciem retraktorów tkankowych do uzyskania przestrzeni roboczej (bez CO₂)

- * minimalnie inwazyjna wideoskopowa tyroidektomia, dostęp szyjny przedni – MIVAT (B)
- * szyjny wideoskopowy (D)

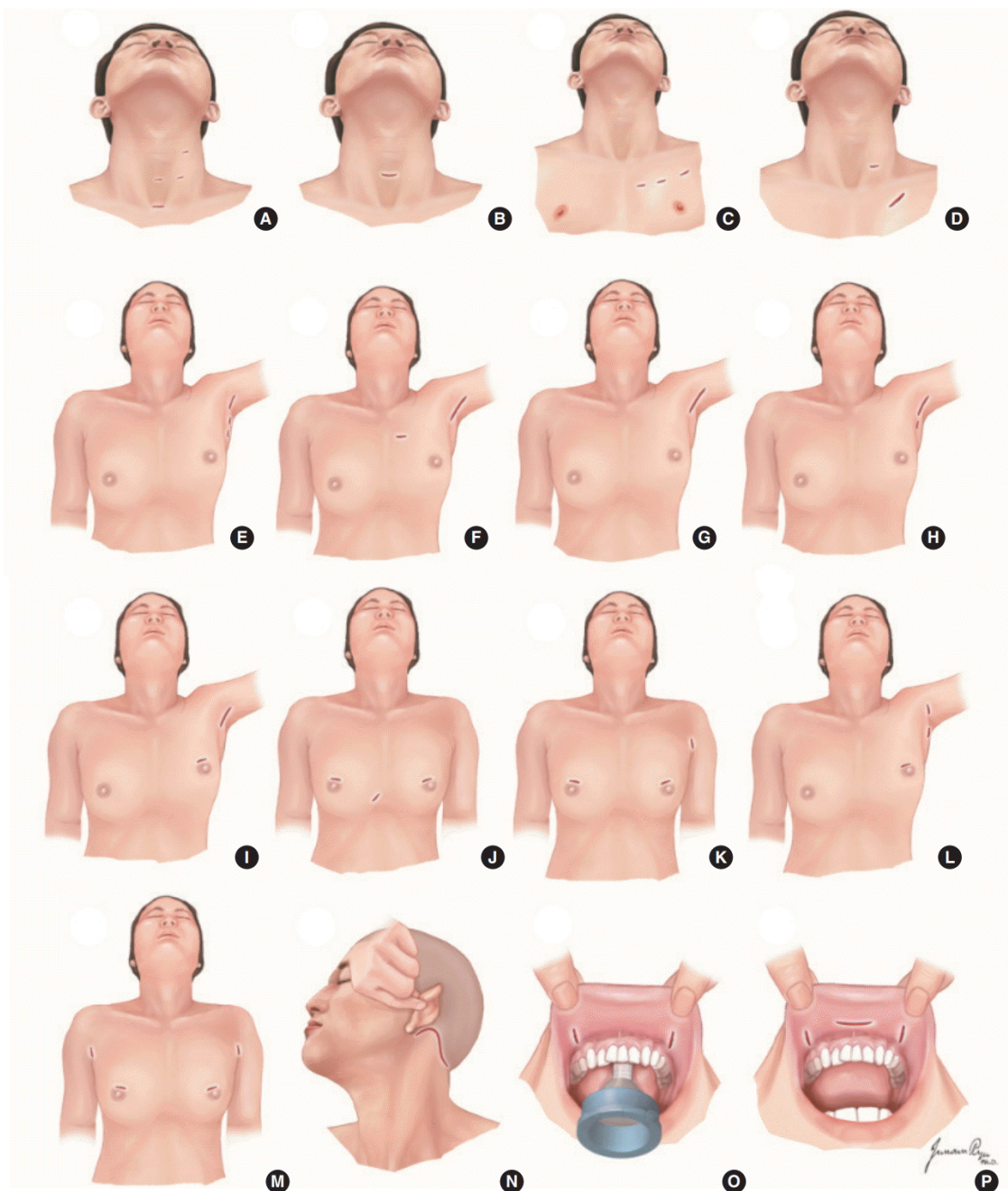
* dostęp na przedniej ścianie klatki piersiowej (C)

* pachowy:

- jednostronny pachowy z jednym portem na przedniej ścianie klatki piersiowej (F)
- jednostronny pachowy z pojedynczego małego cięcia (G)
- jednostronny pachowo-piersiowy lub pachowy - GUA (I)

* zauszny (N)

* przez przedsionek jamy ustnej (O, P)



Rycina 6. Schemat dostępów operacyjnych, oznaczenia literowe – jw.⁴³

Rozwój wspomnianych technik operacyjnych nie byłby możliwy bez stale ulepszanej aparatury endoskopowej oraz rozwinięcia techniki chirurgii robotowej. Spośród wyżej wymienionych, obok najstarszej MIVAT tylko 4 zaawansowane metody dostępu zdalnego zyskały popularność i są stosowane najczęściej: jednostronny bezgazowy dostęp pachowy (GUA), obustronny dostęp pachowo-piersiowy (BABA), dostęp zauszny i dostęp przez przedsionek jamy ustnej – każda z tych metod w optymalnym wariantcie wykorzystuje roboty operacyjne. Poniżej przedstawiono ogólne założenia każdej z nich w najczęstszej odmianie.

1. MIVAT – Minimalnie Inwazyjna Videoskopowa Tyroidektomia, opracowana w 1999r. Najstarsza z technik, najbardziej zbliżona do klasycznej tyroidektomii^{8,46,47}. Polega na wykonaniu drobnego 15-20mm cięcia poprzecznego na szyi w miejscu klasycznego cięcia Kochera. Przy użyciu retraktorów tkankowych, dedykowanych 'tradycyjnych' narzędzi chirurgicznych i urządzeń wysokiej energii, pod kontrolą optyki skośnej 30st średnicy 5mm można wykonać zabieg całkowitej tyroidektomii z limfadenektomią przedziału centralnego w sposób zbliżony do klasycznego. W przeciwieństwie do pozostałych technik, jest jedyną operacją z bezpośredniego dostępu nad operowanym gruczołem, nie wymaga preparowania rozległych przestrzeni roboczych dla stosowanych narzędzi, oddalonych od okolicy operowanej.

2. GUA – Gassles Unilateral Axillary approach^{43,48}. - Technika robotowa, bez użycia gazu, z dostępu przez jeden dół pachowy zostaje wypreparowana przestrzeń pod mięśniem szerokim szyi, powyżej mięśnia piersiowego większego kierując się w kierunku szyjnym. Następnie pomiędzy głowami mięśnia mostkowo-obojczykowo-sutkowego docierając pod mięśnie podgnykowe finalnie uzyskuje się dostęp do gruczołu tarczowego. Ograniczeniem metody jest trudniejsze wykonanie całkowitej tyroidektomii w wolu dużych rozmiarów z uwagi na dostęp jednostronny.

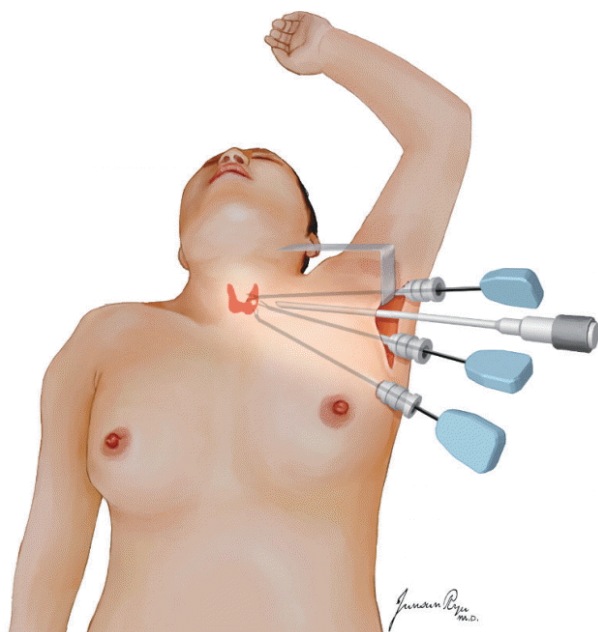
3. BABA – Bilateral Axillo-Breast Approach.^{9,43} Technika robotowa z użyciem 4 dostępów, przez obie pachy i obie otoczki brodawek sutkowych. Jest rozwinięciem techniki ABBA (z użyciem 3 portów, 2 piersiowych i jednego pachowego). Przestrzeń robocza zostaje wypreparowana na tępo z 12 mm dostępów piersiowych w warstwie podskórnej, do poziomu chrząstki tarczowatej oraz przyśrodkowych brzegów mięśni mostkowo-obojczykowo-sutkowych. 2 dodatkowe porty pachowe zapewniają dostęp od strony płatów bocznych. Obszar operowany jest utrzymywany przez insuflację CO₂ na poziomie 4-6 mmHg. Ograniczeniem metody są gorsze warunki dla wykonania właściwej limfadenektomii centralnej i bocznej.

4. Dostęp zauszny. Technika robotowa, z wykorzystaniem cięcia zausznego na granicy małżowiny usznej i skóry głowy, przedłużonego w kierunku potylicznym wzdłuż granicy owłosienia. Poprzez

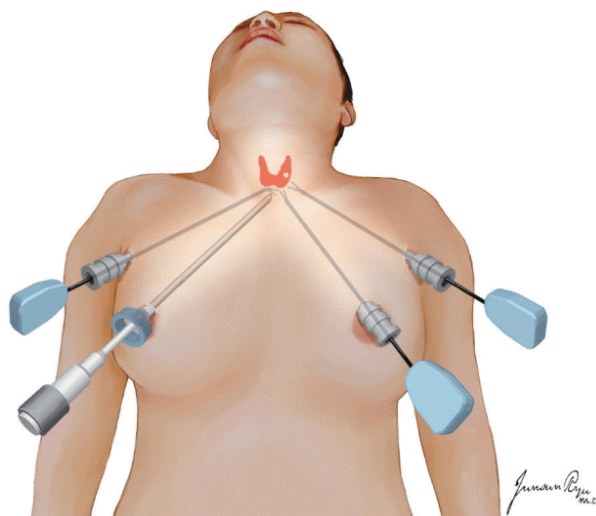
trakcję płata skórnoego ponad poziom gałęzi żuchwy wytwarza się przestrzeń roboczą po górnej powierzchni mięśnia mostkowo-obończykowo-sutkowego, z zaoszczędzeniem żyły szyjnej zewnętrznej i nerwu usznego wielkiego. Poprzez rozwarstwienie mięśni: łopatkowo-gnykowego, mostkowo-gnykowego i mostkowo-tarczowego uzyskuje się dostęp do gruczołu tarczowego.⁴³ Obszar roboczy jest utrzymany z użyciem retraktorów tkankowych. Opisano charakterystyczne powikłania w postaci uszkodzenia nerwu twarzowego w trakcie tej procedury. Podobnie jak w dostępie GUA – z powodu dostępu jednostronnego wykonanie całkowitej tyroidektomii jest trudne.

5. Dostęp przez przedsionek jamy ustnej. Metoda opracowana przez zespół Kai'a Witzela w Niemczech, pierwsza publikacja o wykonaniu tyroidektomii z dostępu wewnątrz jamy ustnej na 10 świniach i 2 zwłokach ludzkich ukazała się w 2008r.⁴⁹ Technika całkowicie endoskopowa, z możliwością zastosowania robota. Jedyna technika pozwalająca na całkowite wyeliminowanie blizn skórnych. W porównaniu do GUA, BABA i dostępu zausznego - wymaga najmniejszej powierzchni preparowania dla uzyskania obszaru roboczego⁴³. Dostęp do tarczycy uzyskuje się poprzez 3 naciecia wewnątrz jamy ustnej – jedno poprzeczne środkowe dł 15-20mm w okolicy wędzidełka wargi dolnej oraz dwa mniejsze – boczne. Zważając na możliwość uszkodzenia nerwu żuchwowego, pod kontrolą optyki skośnej 30 st. i dwóch narzędzi endoskopowych dokonuje się preparowania przestrzeni podbródkowej do poziomu wcięcia mostka w warstwie pod mięśniem szerokim szyi, oraz do granic bocznych brzegów mięśni mostkowo-obończykowo-sutkowych. Obszar roboczy jest utrzymywany dzięki insuflacji dwutlenku węgla. Zabieg tyroidektomii można kontynuować z użyciem narzędzi endoskopowych lub po wytworzeniu w sposób opisany dostępu operacyjnego wprowadza się narzędzia robota operacyjnego. Ograniczeniem metody jest rozmiar wola, jaki można usunąć przez niewielkie cięcie wewnątrz jamy ustnej. Oprócz uszkodzenia nerwu żuchwowego opisano przypadki zatorów gazowych.

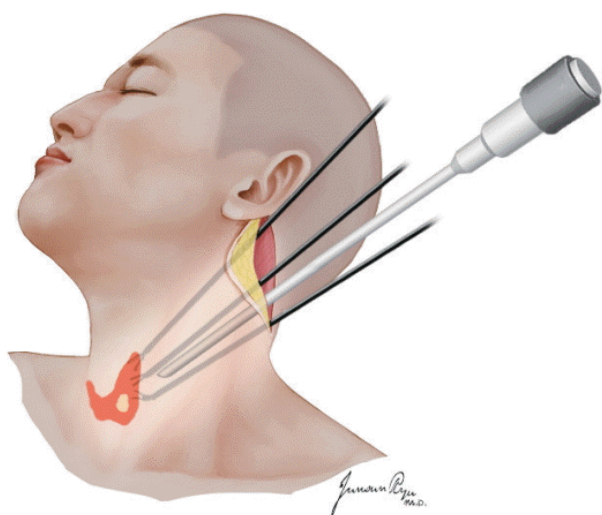
Warto odnotować, że pierwszy zabieg wycięcia guza tarczycy w Polsce z dostępu przez przedsionek jamy ustnej wykonano w styczniu 2019r. w Centralnym Szpitalu Klinicznym UM w Łodzi, pod kierownictwem prof. Lecha Pomorskiego.⁵⁰ Pierwszy zabieg całkowitej endoskopowej tyroidektomii z zastosowaniem neuromitoringu z dostępu przez przedsionek jamy ustnej (TOETVA = TransOral Endoscopic Thyroidectomy by Vestibular Approach) wykonał prof. Marcin Barczyński razem z dr hab. Aleksandrem Konturkiem, w Klinice Chirurgii Endokrynologicznej III Katedry Chirurgii Ogólnej UJ CM w Krakowie, w maju 2019r.⁵¹



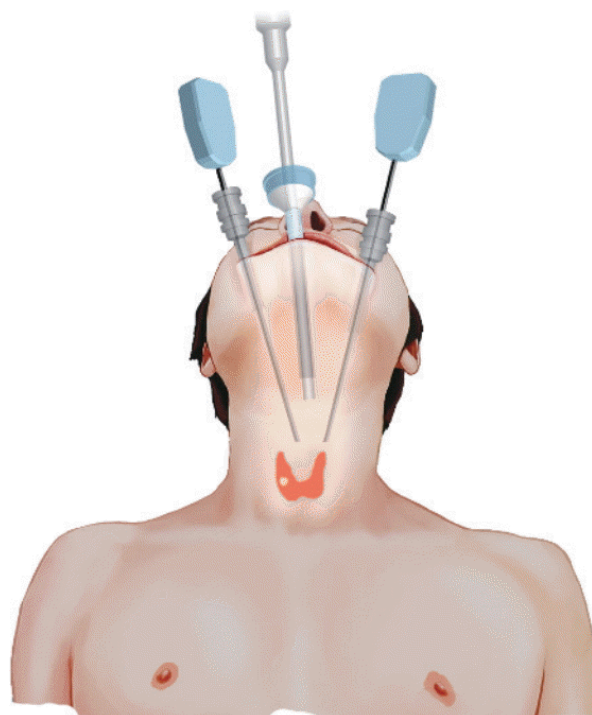
Ryc. 7. GUA



Ryc. 8. BABA



Ryc. 9. Dostęp zauszny



Ryc. 10. TOETVA

Źródło rycin - Tae K, Ji YB, Song CM, Ryu J. Robotic and Endoscopic Thyroid Surgery: Evolution and Advances. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2019;12(1):1–11. doi:10.21053/ceo.2018.00766 .

[dostęp: 10.09.2019] <https://www.e-ceo.org/journal/view.php?doi=10.21053/ceo.2018.00766#f1-ceo-2018-00766>

Techniki małoinwazyjne w chirurgii są naturalnym następstwem rozwoju technologicznego, jednak nadal najczęściej wykonywanym rodzajem operacji pozostaje tyroidektomia klasyczna – otwarta. Trudno oszacować liczbę wszystkich wykonywanych tyroidektomii każdego roku na świecie, przykładowo w Stanach Zjednoczonych wykonuje się obecnie 130 000 takich zabiegów, w Polsce ponad 30 000. W skali światowej chirurgia małoinwazyjna tarczycy obejmuje niewielki odsetek wszystkich operacji. W ciągu ostatnich lat pojawiły się pierwsze publikacje porównujące techniki małoinwazyjnej tyroidektomii z zabiegiem klasycznym, jednak obejmują one zestawienia od kilkudziesięciu do kilkuset chorych operowanych, na podstawie danych retrospektywnych, w ramach jednego ośrodka. Wnioski z publikowanych prac często można streścić stwierdzeniem, że różne warianty tyroidektomii endoskopowej i/lub robotowej są nie gorsze od zabiegu klasycznego⁴⁴. Większość literatury dostępnej o tej tematyce pochodzi z krajów azjatyckich. Wieloletnie efekty tyroidektomii małoinwazyjnych pod kątem sukcesu onkologicznego wymagają przeprowadzenia kolejnych wieloośrodkowych badań na znacznie większych grupach pacjentów.

Skoro wyniki technik minimalnie inwazyjnych wg dostępnej literatury dorównują standardowej otwartej chirurgii tarczycy – należy omówić podstawy bezpiecznej tyroidektomii klasycznej jako punkt odniesienia⁶⁻⁹. Wiele z tych zasad ma charakter uniwersalny, dotyczą każdej techniki chirurgii tarczycy. Wyróżniamy 5 podstawowych etapów tyroidektomii klasycznej:

- 1) odsłonięcie tarczycy
- 2) wypreparowanie górnego bieguna płata bocznego z zaopatrzeniem naczyń
- 3) wypreparowanie pozostałej części płata bocznego, bieguna dolnego z zaopatrzeniem naczyń
- 4) limfadenektomia centralna węzłów grupy VI
- 4) zamknięcie rany

Ad 1. Odsłonięcie gruczołu tarczowego.

Zespół operujący powinien być obecny przy chorym na etapie indukcji znieczulenia, w przypadku trudności z wentylacją i/lub intubacją przy wiotkiej wąskiej lub przemieszczonej tchawicy może zajść potrzeba wykonania intubacji z użyciem bronchofiberoskopu lub ratunkowej tracheostomii. Ergonomia zabiegu wymaga ułożenia chorego z uniesieniem pleców (z użyciem podkładek, poduszek) i odchyleniem głowy ku tyłowi, co wyeksponuje gruczoł tarczowy na szyi. Dodatkowy efekt uzyskamy ściągając obie kończyny górne chorego w dół, wzdłuż ciała co obniży poziom ramion i obojczyków. Należy zachować szczególną ostrożność przy odchylaniu głowy w celu uniknięcia powikłań neurologicznych. Stabilne umocowanie rurki intubacyjnej wyposażonej w elektrody w linii środkowej ciała często eliminuje problemy z zanikiem sygnału

neuromonitoringu. Przechylenie chorego na stole do pozycji anty-Trendelenburga zmniejsza ciśnienie krwi w zakresie głowy i szyi, pozwoli ograniczyć krwawienie w czasie zabiegu.

Klasycznie cięcie poprzeczne na szyi sp. Kochera wykonuje się ok 1-2 palców powyżej wcięcia szyjnego mostka, dla uzyskania lepszego efektu kosmetycznego często udaje się je wykonać w fałdzie zmarszczki poprzecznej skóry szyi. Z zastosowaniem elektrokoagulacji i częściowo preparując na tępo wytwarza się płaty skórno-mięśniowe z przecięciem cienkiej warstwy mięśnia najszerzego szyi, uzyskując przestrzeń sięgającą w górę - do poziomu chrząstki tarczowatej, bocznie – do brzegów mięśni mostkowo-obojczykowo-sutkowych oraz w dół , do poziomu wcięcia mostka i obojczyków. Należy zachować ostrożność u chorych szczupłych przy preparowaniu płata górnego, aby nie przepalić elektrokoagulacją rany na wylot, co skutkuje szpecącą blizną powyżej właściwej linii cięcia. Dalszy etap odsłaniania gruczołu tarczowego obejmuje rozsuniecie w linii środkowej mięśni podgnykowych na boki. Odnalezienie linii środkowej szyi sugerując się wyniosłością chrząstki tarczowatej lub tchawicy nieraz bywa trudne z powodu rozmiarów gruczołu tarczowego przemieszczającego tchawicę, otyłości chorego i in. Pomocne okazuje się rozpoczęcie preparowania mięśni podgnykowych w dolnym biegunie rany, od strony mostka, gdzie przyczepy mięśniowe są fizjologicznie przemieszczone do boków. Jak wspomniano, nieraz uzyskanie wymaganego dostępu w przypadkach bardzo dużego wola wymaga poprzecznego przecięcia tych mięśni w ich górnej 1/3 przebiegu, zaoszczędzając w ten sposób ich unerwienie^{6,9}. W przypadku olbrzymiego wola zamostkowego lub śródpiersiowego może okazać się konieczne poszerzenie cięcia i rozcięcie mostka. Po rozsunieciu/przecięciu mięśni podgnykowych w linii środkowej uzyskujemy dostęp do cieśni gruczołu tarczowego, pokrytej luźną beznaczyniową warstwą tkanki łącznej, powierzchownie od właściwej torebki gruczołu.

Ad 2. Wypreparowanie bieguna górnego i zaopatrzenie naczyń tarczowych górnych.

Podstawową zasadą klasycznej chirurgii tarczycy jest drobiazgowo zaopatrywanie odgałęzień naczyń krwionośnych możliwie blisko gruczołu, 'na torebce', co pozwala na ograniczenie krwawienia do minimum, zwiększa też bezpieczną odległość od narażonych na uszkodzenie nerwów krtaniowych i przytarczyc^{6,8,9,52,53}.

Poprzez delikatne pociąganie płata bocznego w dół i na stronę przyśrodkową rozpoczyna się ostrożne preparowanie bieguna górnego od strony górno-bocznej, równocześnie oddzielając od płata na tępo lub z użyciem elektrokoagulacji mięśnie podgnykowe (głównie mostkowo-tarczowy) , odciągane hakiem przez asystenta w kierunku bocznym. Należy unikać forsownego pociągania za gruczoł, aby nie rozrywać jego mięszu oraz delikatnych splotów żylnych oplatających gruczoł, co może wywołać uporczywe krwawienie. Wyróżniamy 3 punkty krytyczne

w okolicy bieguna górnego płata bocznego – przytarczycę górną, GZKNG i płat piramidowy.

Należy prześledzić okolicę górnych biegunów tarczycy i cieśni w poszukiwaniu płata piramidowego, który częściej odchodzi od górnego bieguna płata lewego tarczycy – należy go usunąć. Pozostawienie kikutu płata piramidowego może być przyczyną nawrotu wola lub raka tarczycy (częściej w przypadku wieloogniskowego raka brodawkowatego).

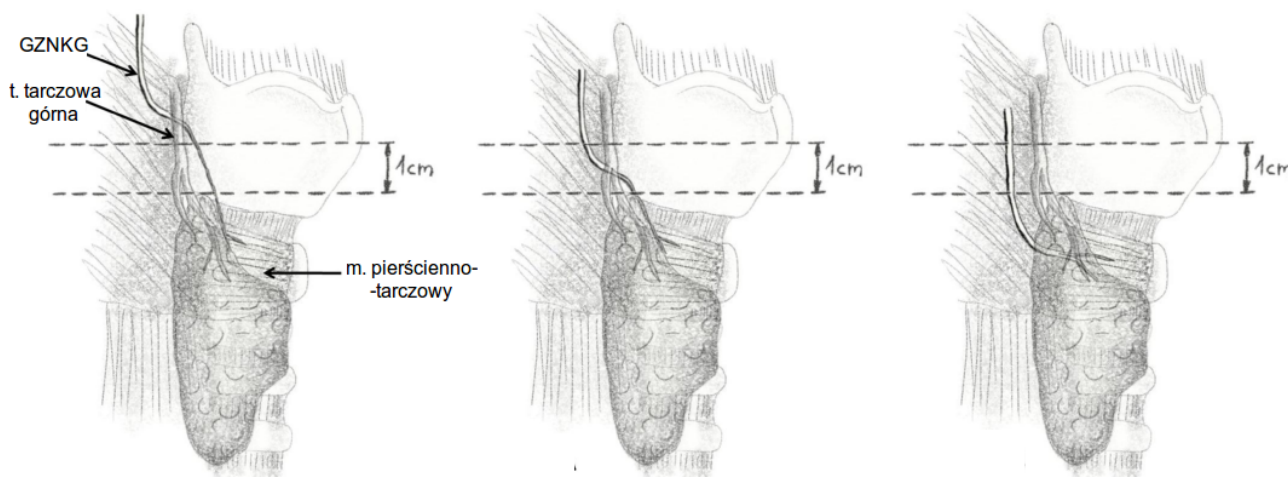
Nerw krtaniowy górny jest odgałęzieniem nerwu błędnego, oddaje 2 nerwy w postaci gałęzi wewnętrznej i gałęzi zewnętrznej (GZKNG). Końcowy odcinek GZKNG jako gałąź ruchowa przebiega pod brzoścem krtaniowym m. mostkowo-tarczowego i wnika od strony bocznej w mięsień pierścienno-tarczowy. GZKNG krzyżuje w trakcie opisanego przebiegu naczynia tarczowe górne, które wnikają do górnego bieguna płata od strony przedniej^{6,7,9,54,55}. Wyróżniamy 3 typy stosunków anatomicznych wg klasyfikacji Cernea:

1- gdy GZKNG krzyżuje naczynia tarczowe górne w odległości > 1cm od bieguna górnego

2a - gdy GZKNG krzyżuje naczynia tarczowe górne w odległości < 1cm od bieguna górnego

2b - gdy GZKNG krzyżuje naczynia tarczowe górne poniżej granicy bieguna górnego.

Zasada ochrony GZKNG przed uszkodzeniem polega na zaopatrzeniu naczyń tarczowych górnych w obrębie ich najdrobniejszych odgałęzień torebkowych, na gruczole, aby uzyskać maksymalny odstęp od nerwu. Manewr ten wymaga rozważki, uszkodzone kikuty naczyń tarczowych cofają się w kierunku dogłowym w tkanki, zaopatrywanie ich w warunkach krwotoku często prowadzi do uszkodzenia GZKNG. Mapowanie przebiegu nerwu dzięki sondzie neuromonitoringu pozwala na bezpieczne ustalenie jego przebiegu. Klinicznie uszkodzenie GZKNG objawia się osłabieniem siły głosu i niemożnością wydawania tonów wysokich.



Ryc 11. Klasyfikacja Cernea.⁵⁴

Przytarczyce (najczęściej cztery – 2 górne i dwie dolne po lewej i prawej stronie) odpowiadają za zwiększenie poziomu wapnia, produkując parathormon. Usunięcie lub uszkodzenie przytarczyc w trakcie operacji prowadzi do niedoczynności przytarczyc – objawowej hipokalcemii. Należy dążyć do zachowania ich w stanie nienaruszonym. Przytarczyce in situ mają barwę żółto-brązową, wielkości do ok. 1cm, odróżniają się barwą na tle miększu gruczołu tarczowego, ostrożne preparowanie w ich okolicy najczęściej pozwala uwidocznić delikatną szypułkę tętniczą przytarczycy, co jest dodatkową wskazówką w ich rozpoznaniu. W przypadku stwierdzenia usunięcia przytarczycy lub uszkodzenia jej ukrwienia , należy umieścić ją w roztworze soli fizjologicznej, a fragment usuniętej tkanki przekazać do doraźnego badania histologicznego – w przypadku potwierdzenia , że to przytarczyca – obowiązuje procedura przeszczepu przytarczycy, poprzez wszczepienie rozdrobnionych fragmentów $\sim 1\text{mm}^3$ w brzusiec mięśnia mostkowo-obojczykowo-sutkowego tożstronnie lub kontralateralnie. Miejsca wszczepów oznacza się klipsami metalowymi.

Przytarczyce górne mają zazwyczaj stałą lokalizację anatomiczną na grzbietowej (tylnej) powierzchni górnej 1/3 części płata bocznego tarczycy, na wysokości chrząstki pierścieniowatej, w pobliżu wypustki Zuckerkandla. Ochrona przytarczycy polega na uniesieniu i odciągnięciu płata bocznego w kierunku przyśrodkowym i delikatnym zsunięciu przytarczycy na tępo z torebki tarczycy w głąb łoży operacyjnej, dbając o zachowanie szypuły naczyniowej^{6,9}.

Ad. 3 Wypreparowanie pozostałej części płata bocznego, bieguna dolnego z zaopatrzeniem naczyń tarczowych dolnych.

Podobnie jak w przypadku bieguna górnego, ten etap zabiegu wymaga oddzielenia płata bocznego tarczycy, unoszonego i rotowanego dogłównie na stronę przyśrodkową, od mięśni podgnykowych odciąganych na stronę boczną. W praktyce znaczną część tego etapu można wykonać jednocześnie, kierując się w początkowej fazie operacji preparowaniem od środkowej części płata bocznego w kierunku bieguna górnego, po jego właściwym zaopatrzeniu kontynuując oddzielanie mięśni podgnykowych od płata bocznego w kierunku mostka – rozdział tych czynności ma charakter teoretyczny na potrzeby opisu.

W trakcie traktacji płata bocznego należy zwrócić uwagę na dużej średnicy żyłę (lub splot kilku żył) środkową tarczycy ,dobrze widoczną na przednio-bocznej powierzchni płata, należy ją jak najwcześniej zaopatrzyć aby uniknąć obfitego krwawienia (uważa się, że jest to również pewnego stopnia ograniczenie ryzyka migracji komórek nowotworowych raka pęcherzykowego, przerzutującego drogą naczyń krwionośnych)⁶. Podobna sytuacja dotyczy wydobywania

powiększonego wola zamostkowego w kierunku dogłowym, należy pamiętać o możliwości zaopatrywania wola przez naczynia śródpiersiowe (zgodnie z nazewnictwem polskim – wole zamostkowe jest zaopatrywane przez naczynia tarczowe, wole śródpiersiowe – także przez naczynia śródpiersia⁷), zerwanie ich może wywoływać trudno dostępny do opanowania krwotok.

Dalsze preparowanie płata bocznego w kierunku bruzdy tchawiczoprzełykowej wymaga dobrej znajomości przebiegu NKW i lokalizacji przytarczyc dolnych. Nerw krtaniowy wsteczny prawy i lewy są odgałęzieniami nerwów błędnych, zapewniają funkcję czuciową i ruchową krtani. Uszkodzenie nerwu krtaniowego prowadzi do upośledzenia czynności lub całkowitego unieruchomienia fałdu głosowego (od chrypki po całkowity bezgłos i duszności), w skrajnym przypadku uszkodzenia obu NKW i unieruchomieniu strun w przywiedzeniu – prowadzi do mechanicznej niedrożności dróg oddechowych i wymaga wykonania tracheostomii. Oba NKW zawracają z klatki piersiowej na szyję w stronę tarczycy i krtani , lewy NKW przewijając się pod łukiem aorty, prawy pod t. podobojczykową prawą. Przebieg NKW prawego i lewego w okolicy tarczycy jest odmienny⁶⁻⁸. Lewy NKW na szyi przebiega równolegle najczęściej w bruzdzie tchawiczoprzełykowej, prawy NKW przebiega z kierunku bocznego skośnie ku górze i przyśrodkowo w kierunku krtani, osiągając ww. bruzdę po stronie prawej znacznie później. Istnieją w tej okolicy 4 punkty anatomiczne, których względnie stała lokalizacja nakazuje poszukiwania NKW: Guzek Zuckerkandla, przytarczycyca dolna ,t. tarczowa dolna i więzadło wieszadłowe Berry'ego^{9,56}

NKW pozostaje w ścisłym stosunku anatomicznym z końcowymi, gruczołowymi gałęziami t. tarczowej dolnej, przebiegając zazwyczaj powierzchownie, grzbietowo lub pomiędzy nimi. W celu ochrony nerwu należy zaopatrywać jedynie końcowe gałęzie t. tarczowej dolnej na gruczole, zmniejszając ryzyko kolizji z NKW. Po stronie prawej należy się spodziewać NKW dochodzącego do t. tarczowej dolnej skośnie od strony bocznej, po lewej – równolegle w bruzdzie tchawiczoprzełykowej. Używanie koagulacji w okolicy odgałęzień t. tarczowej dolnej nie jest zalecane.

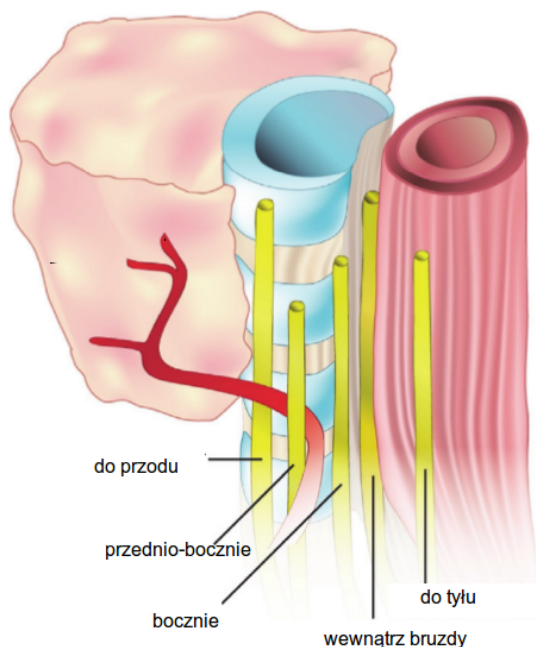
Guze Zuckerkandla ,również jest wskazówką anatomiczną w poszukiwaniu NKW, jego znaczenie opisano w rozdziale 3.

Więzadło Berryego to mocny fałd tkanki łącznej zlokalizowany dogłowo w stosunku do gałęzi t. tarczowej dolnej i przytarczycy dolnej, przytwierdza płat boczny tarczycy do przednio-bocznej powierzchni pierwszych trzech pierścieni tchawicznych. Uwolnienie płata bocznego wymaga przecięcia więzadła Berry-ego, należy zachować ostrożność , gdyż powierzchownie (zazwyczaj) lub poniżej więzadła NKW zmierza w kierunku krtani. Okolica więzadła wieszadłowego jest częstym miejscem uszkodzenia NKW.

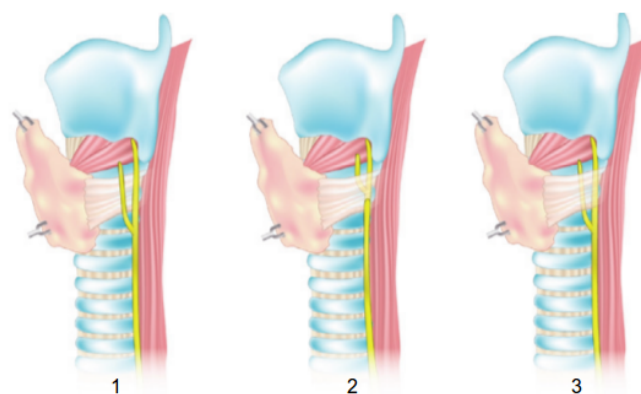
Przytarczycy dolne w lokalizacji typowej znajdują się po grzbietowej (tylnej) stronie płata bocznego w okolicy bieguna dolnego, w 85% przypadków w odległości ~1 cm od miejsca skrzyżowania NKW z odgałęzieniami t. tarczowej dolnej, stanowią dobry punkt orientacyjny (w przeciwieństwie do przytarczyc górnych – dolne mogą również występować w innych lokalizacjach np. okołotarczycowo, w okolicy grasicy lub śródpiersiu górnym)^{6,9}. Techniczna ochrona przytarczycy dolnej i postępowanie w przypadku usunięcia lub uszkodzenia zostały opisane w poprzednim punkcie. Warto wspomnieć, że przytarczycy górne i dolne otrzymują ukrwienie przeważnie od t. tarczowej dolnej – stanowi to kolejny argument, aby zaopatrywać jedynie najbardziej obwodowe odgałęzienia t. tarczowej dolnej na torebce gruczołu, zaoszczędzając w ten sposób ukrwienie przytarczyc.

Uwolnienie płata bocznego z newralgicznej okolicy NKW pozwala na dalsze bezpieczne uniesienie go i rotację na stronę przyśrodkową i docelowo kontrlateralną. W tym momencie można bezpiecznie z użyciem elektrokoagulacji odpreparować całkowicie przez ciągłość płat boczny i cieśń tarczycy od przedniej ściany tchawicy, zważając aby jej nie uszkodzić. Dalszy etap zabiegu oznacza powtórzenie wyżej opisanych etapów dla drugiego płata tarczycy.

* Innym popularnym wariantem tyroidektomii klasycznej jest rozpoczęcie zabiegu od wstępnego przecięcia cieśni gruczołu tarczowego w linii środkowej aż do przedniej ściany tchawicy i usunięcie każdego z płatów bocznych osobno. Taka sekwencja jest często wymagana w przypadku ww. opisanych dostępów małoinwazyjnych⁹.



Ryc. 12.1 Stosunek NKW do bruzdy tchawiczo-przełykowej.⁵⁶



Ryc 12.2. Stosunek NKW do więzadła Berry'ego.
1 – NKW na powierzchni więzadła; 2 – NKW przebija więzadło; 3 – NKW poniżej więzadła⁵⁶.

Ad. 4 Limfadenektomia centralna węzłów grupy VI.

Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi, u chorych operowanych z powodu raka tarczycy należy wykonać tyroidektomię całkowitą uzupełnioną o limfadenektomię przedziału centralnego tj. grupy VI. Anatomicznie obszar grupy VI sięga ku górze do poziomu kości gnykowej, ku odłowi do wcięcia szyjnego mostka i bocznie do pęczka naczyniowo-nerwowego (do tętnicy szyjnej wspólnej). Podstawę naukową takiego postępowania stanowią dowody w postaci częstości przerzutów raków zróżnicowanych w elektywnie usuniętych węzłach grupy VI, sięgająca nawet 90% przypadków^{5,6,9,36,57}.

Zabieg polega na usunięciu tkanki tłuszczowej zawierającej węzły wzdłuż przebiegu nerwów krtaniowych wstecznych na szyi – obejmuje obszar między płatem bocznym tarczycy, bruzdą tchawiczo-przełykową i pęczkiem naczyniowo-nerwowym. Innymi słowy, zabieg limfadenektomii polega na dokładnym preparowaniu i tym samym uwidocznieniu przebiegu nerwów krtaniowych wstecznych. Dowiedziono, że ryzyko powikłań w postaci uszkodzeń NKW jest niższe w ośrodkach posiadających doświadczenie w wykonywaniu limfadenektomii przedziału centralnego szyi. Obowiązujące wytyczne polskie zwracają uwagę na stanowisko ATA^{18,36} dotyczące wybranych sytuacji, gdy można zrezygnować z wykonania limfadenektomii centralnej: 1) w raku brodawkowym niskiego ryzyka w stopniu zaawansowania do cT2, przy braku cech przerzutów węzłowych w ocenie USG lub śródoperacyjnej; 2) w wysoko-zróżnicowanym raku pęcherzykowym z rozpoznanymi przerzutami odległymi, przy jednoczesnym braku cech przerzutów w węzłach. Limfadenektomia centralna elektywna jest wskazana również w przypadku raka rdzeniastego, w przypadkach raka anaplastycznego lub niskozróżnicowanego również jest dopuszczalna, jednak rzadko wpływa na poprawę rokowania.

* Przypadki nacieku raka tarczycy na narządy sąsiednie mogą wymagać operacji wielonarządowych i dodatkowej limfadenektomii szyjnej bocznej lub śródpiersiowej. Rozszerzenie zabiegu o dodatkowe rozległe obszary jest uzasadnione w przypadku przekonania na podstawie dodatkowych badań obrazowych o technicznej możliwości uzyskania resekcji R0³⁶. Z uwagi na rzadki i indywidualny charakter takich przypadków – postępowanie szczegółowe zostanie pominięte.

Ad. 5. Zamknięcie rany.

Zamykanie rany operacyjnej powinno być poprzedzone staranną hemostazą, w celu uwidocznienia drobnych krwawień można przechylić stół w pozycję Trendelenburga zwiększając ciśnienie krwi w obszarze głowy i szyi. Po sprawdzeniu stanu zgodności materiałów operacyjnych

zamyka się ranę zbliżając brzegi mięśni podgnykowych, aby pokryć nimi tchawicę – jest to niezbędne aby uniknąć wytworzenia zrostu przedniej ściany tchawicy ze skórą co uniemożliwia jej swobodne przemieszczanie względem skóry podczas przełykania. Dowiedziono, że wykonanie starannej hemostazy pozwala na bezpieczne zrezygnowanie z drenowania okolicy operowanej, równocześnie założenie drenu nie jest postępowaniem błędnym, według zwolenników ewakuacja każdej ilości treści z loży operacyjnej jest korzystna, obecność drenu pozwala również w ciągu pierwszych godzin pooperacyjnych obserwować pacjenta pod kątem wczesnego wykrycia krwawienia. Zamknięcie rany skórnej powinno być staranne z zamierzeniem uzyskania jak najlepszego efektu kosmetycznego – wiele ośrodków stosuje własne odmiany, od delikatnych szwów pojedynczych, pograżonych wchłaniających lub ciągłego śródskórnego, przez kleje tkankowe i całkowitą rezygnację ze stosowania szwów na rzecz 'steri-stripów'⁶⁻⁸.

Zastosowanie neuromonitoringu w chirurgii tarczycy.

Zmniejszenie ryzyka uszkodzeń NKW i GZNKG w trakcie operacji tarczycy wymaga od chirurga identyfikacji ww. nerwów – zalecenie to zostało również wyróżnione w aktualnych rekomendacjach diagnostyki i leczenia raka tarczycy, dopuszczalne jest także zastosowanie technik neuromonitoringu w celu ułatwienia jego identyfikacji¹⁷. Związek zmniejszenia ryzyka jatrogennych uszkodzeń z wzrokową identyfikacją i zachowaniem ciągłości NKW został udokumentowany przez Laheya w 1938r.⁵⁸ W roku 1966r. ukazało się pierwsze doniesienie o zastosowaniu wariantu elektrycznej stymulacji NKW w trakcie operacji w zakresie szyi u 14 pacjentów.⁵⁹ Od 16.04. 2011r. za sprawą rekomendacji Grupy Badawczej ds. Neuromonitoringu Polskiego Klubu Chirurgii Endokrynologicznej możemy mówić o oficjalnym zaleceniu wyposażenia polskich ośrodków wykonujących operacje tarczycy w neuromonitoring.

Odsetek operacji tarczycy z użyciem neuromonitoringu jest zróżnicowany w zależności od regionu. W Niemczech ok. 90% ze 100 000 wykonywanych operacji tarczycy rocznie przebiega z użyciem neuromonitoringu, w USA ok. 40% zabiegów⁶⁰. Choć rola tej techniki została określona jako pomocnicza, wtórna do podstawowego zalecenia identyfikacji wzrokowej nerwów (złoty standard) – wiodące rekomendacje Niemieckiego Towarzystwa Chirurgii Endokrynologicznej i Międzynarodowej Grupy Badawczej ds. Neuromonitoringu (INMSG) zalecają stosowanie neuromonitoringu we wszystkich operacjach tarczycy i przytarczyc^{51,61-63}.

Przeprowadzono liczne metaanalizy weryfikujące przydatność neuromonitoringu. Najnowsza wnikliwa ocena tych badań została opublikowana w 2017r. przez Henry'ego Brandona oraz m.in. ekspertów polskich (Barczyński M., Pękała P., Walocha J., Tomaszewski K.). Nie wykazano istotnej statystycznie redukcji ryzyka uszkodzenia NKW przy zastosowaniu

neuromonitoringu. Zwrócono uwagę na przydatność techniki u chorych wysokiego ryzyka uszkodzeń nerwowych – w wolu zamostkowym, toksycznym, chorobie Hashimoto i Graves-Basedova. Obiektywną ocenę badań utrudniały m.in. niektóre publikacje skupione wyłącznie na operacjach chorych podwyższonego ryzyka⁶⁴. Zabiegi z zastosowaniem neuromonitoringu są częściej wykonywane przez młodszych chirurgów tj. < 40 r.ż⁶⁵. Zastosowanie aparatury częściej pozwalało na rozpoznanie dokonanego śródoperacyjnie uszkodzenia NKW. Należy podkreślić, że wspomniane badania dotyczyły najbardziej rozpowszechnionej wersji neuromonitoringu przerywanego tj. i-IONM, gdzie monitorowanie przebiegu nerwu wykonuje się doraźnie z użyciem ręcznej sondy. Z analizy wykluczono doniesienia o najnowszej, wciąż rozwijanej generacji neuromonitoringu : c-IONM, gdzie wykorzystując elektrody obejmujące nerwy błędne uzyskano system ciągłego monitorowania sygnału elektromiograficznego w czasie rzeczywistym – dowiedziono, że zagrażające manipulacje chirurgiczne w okolicy nerwów mają odzwierciedlenie w spadku amplitudy i opóźnieniu sygnału EMG – w ten sposób możliwe jest wczesne ostrzeżenie przed możliwością uszkodzenia nerwu. Metoda c-IONM wydaje się być właściwym kierunkiem dalszych badań⁶⁶⁻⁶⁸.

Ocena radykalności tyroidektomii.

Stopień doszczętności resekcji tarczycy należy wyjściowo ocenić wykonując 1-2 miesiące po operacji szereg badań : USG tarczycy i węzłów chłonnych, scyntyografię jodową, stężenie Tg po stymulacji endogennym lub egzogennym TSH. Tyroidektomia prawie całkowita oznacza stan, w którym ocenione w USG objętości kikutów płatów bocznych nie przekraczają 1ml¹⁶⁻¹⁸.

Pomiar jodochwytności w scyntygrafii po operacji całkowitej tyroidektomii nie jest bezwzględnym kryterium radykalności leczenia operacyjnego, jednak wyznaczono wartości pożądane:

- 1) po stymulacji egzogennym TSH jodochwytność zazwyczaj wynosi < 1%
- 2) po stymulacji endogennym TSH (tj. 3-4 tygodniowej przerwie w stosowaniu L-tyroksyny) jodochwytność <5%, wartości <2% świadczą o doskonałym stopniu całkowitej resekcji
- 3) wyższe wskaźniki jodochwytności przy równocześnie małej objętości resztkowego mięszu w ocenie USG nie stanowią wskazania do reoperacji.

Kwalifikacja do powtórnego wycięcia pozostałości tkanki tarczycowej powinna być podejmowana na drodze konsylium wielospecjalistycznego w przypadkach, gdy oceniona objętość mięszu w USG znacznie przekracza 1ml, w badaniu histologicznym stwierdzono guz w stopniu zaawansowania >T1 oraz szacowane ryzyko wznowy jest pośrednie lub wysokie.

Leczenie wznowy raka tarczycy.

Nawrót raka tarczycy jest złym czynnikiem rokowniczym. Leczeniem z wyboru w przypadku wznowy miejscowej/lokoregionalnej (w tym węzłowej) raków zróżnicowanych oraz rdzeniastego jest leczenie operacyjne – o kwalifikacji do leczenia operacyjnego decyduje ocena szansy na resekcyjność obszaru wznowy. W przypadku nieresekcyjnej wznowy, progresji choroby pomimo leczenia uzupełniającego, obecności mnogich przerzutów (opornych na leczenie radiojodem lub niejodochwytnych) leczenie sprowadza się do teleradioterapii^{16-19,28}.

Powikłania chirurgii tarczycy.

W dostępnych rekomendacjach polskich znajdziemy zalecenie: „zabieg wycięcia tarczycy z powodu raka powinien być wykonywany przez doświadczonego chirurga w wyspecjalizowanych ośrodkach, dysponujących odpowiednim doświadczeniem operacyjnym i zapleczem diagnostycznym”. Rekomendowanym postępowaniem jest również rozszerzenie zabiegu w kierunku bardziej radykalnego w przypadku wzrostu ryzyka złośliwości lub wyższego stopnia zaawansowania nowotworu. Polska Unia Onkologii rekomenduje, aby operacje tyroidektomii z powodu raka były wykonywane w oddziałach przeprowadzających co najmniej 50 tyroidektomii w ciągu roku¹⁶. Najnowsze dostępne publikacje nie są spójne, ale zaostrzają to kryterium. Minimalne doświadczenie skutkujące spadkiem częstości powikłań chirurgii tarczycy oznacza nawet co najmniej 90-100 zabiegów tyroidektomii rocznie w danym ośrodku oraz 35-40 operacji przypadających na 1 chirurga rocznie⁶⁹. Pozostając w zgodzie z zaleceniami, nie można ignorować pojedynczych doniesień prezentujących znacznie niższe wartości. Dla przykładu, w analizie Adama i wsp. z 2017r.⁷⁰ wykazano, że spośród 16954 tyroidektomii wykonanych w USA w latach 1998-2009 , 81% zostało wykonanych w ośrodkach wykonujących poniżej 25 tyroidektomii /rok, mediana zabiegów wyniosła 7 operacji /1 chirurga na 1 rok, a 51% chirurgów wykonało tylko jeden zabieg tyroidektomii w ciągu roku, w tym badaniu wyznaczono minimalny próg 'doświadczonego' chirurga w zakresie tyroidektomii na > 25 operacji / 1 rok⁷¹.

Najważniejsze i najczęstsze powikłania operacji tarczycy wpływające negatywnie na jakość życia chorego obejmują uszkodzenie NKW/GZNKG (przemijające/utrwalone, jednostronne/obustronne) oraz niedoczynność przytarczyc^{6,10,16,17,53,72}. Większość dostępnych publikacji na temat powikłań i bezpieczeństwa w chirurgii tarczycy bada różne czynniki w odniesieniu do przejściowego lub trwałego uszkodzenia nerwów krtaniowych lub niedoczynności przytarczyc^{17,52,72,73}. Znacznie rzadziej występują krwiak/krwotok, chłonkotok , przełom tarczycowy

lub zakażenia miejsca operowanego. Odsetek powikłań trwałych w zakresie niedoczynności przytarczyc lub uszkodzeń nerwów krtaniowych pośrednio świadczy o doświadczeniu danego ośrodka, ale jest też związany z zaawansowaniem choroby^{16,17}.

Możliwości uszkodzenia nerwów krtaniowych i przytarczyc wynikające z ich lokalizacji oraz techniki zmniejszające ryzyko jatrogennych powikłań zostały omówione powyżej. Powtarzany od lat w piśmiennictwie pożądaný docelowy odsetek powikłań trwałych nie powinien przekraczać 2%.⁷² Doniesienia o faktycznej częstości powikłań pozostają od lat w sprzeczności, wpływają na to m.in. indywidualnie definiowane kryteria ich stwierdzenia, zróżnicowane okresy follow-up, niejednorodne grupy chorych, rodzaje operacji tarczycy oraz zmieniające się trendy w chirurgii tarczycy na rzecz przewagi tyroidektomii całkowitej, wprowadzenia neuromonitoringu, rozwoju technik małoinwazyjnych i in^{53,74}.

Nie ulega dyskusji, że ryzyko uszkodzeń NKW, GZKNG i niedoczynności przytarczyc wzrasta w przypadku chorych o krótkiej szyi, po przebytych operacjach mniej radykalnych niż całkowita tyroidektomia, (w przypadku tyroidektomii powtórnej z powodu odmiennych warunków anatomicznych), napromienianiu okolic szyi, w wolu zamostkowym, toksycznym, chorobie Hashimoto i Graves-Basedova⁶⁵. Częstość najważniejszych powikłań po operacji tyroidektomii subtotalnej, prawie całkowitej lub całkowitej jest określana następująco:

a) przejściowe uszkodzenie NKW : do 10%^{6,52,53,72},

b) trwałe uszkodzenie NKW: do 3%

Całkowite ryzyko uszkodzenia NKW wzrasta drastycznie w przypadku powtórnej operacji tarczycy – nawet do 24%^{52,72}. Leczenie niedowładu fałdów głosowych wymaga kompleksowej rehabilitacji w ramach poradni laryngologicznej lub foniatrycznej, poprawa w zakresie fonacji związana z regeneracją nerwów może zająć nawet 12 miesięcy. Opisano techniki chirurgicznej korekcji pozycji lub napięcia fałdów głosowych przez wstrzyknięcie pasty teflonowej lub silikonowej, operacje plastyki chrząstki tarczowatej lub mikrochirurgiczne rekonstrukcje NKW z użyciem pętli szyjnej⁶. Jak wspomniano, w wariantcie krytycznym obustronnego ustawienia nieruchomych fałdów w przywiedzeniu – postępowaniem ratunkowym jest tracheostomia.

c) przejściowa niedoczynność przytarczyc: do 50%

d) trwała niedoczynność przytarczyc : do 10%

Uderzająca rozbieżność w częstości zgłaszanej niedoczynności przytarczyc jest uzasadniana wielokierunkowo: odmiennym sposobem jej rozpoznawania, nie wszystkie ośrodki chirurgii tarczycy rutynowo oznaczają poziom wapnia po operacji tarczycy, inne

wykonują takie badania dopiero w momencie wystąpienia objawów hipokalcemii, istnieją również publikacje, w których pooperacyjna hipokalcemia nie jest traktowana w kategorii powikłania, ale jako naturalne następstwo operacji. Najczęściej objawy hipokalcemii występują w 2-3 dobie pooperacyjnej. Aktualne rekomendacje zalecają badanie poziomu wapnia u każdego pacjenta przed i po tyroidektomii. Leczenie obejmuje podawanie preparatów wapnia oraz witaminy D z docelowym poziomem kalcemii w dolnej granicy normy. Przejściowa niedoczynność przytarczyc zazwyczaj mija w ciągu 1-6 miesięcy, jednak w wybranych przypadkach może trwać nawet 2 lata^{6,7,10,17,52,53,72,75}.

e) krwiałokrwotok: <2%

Największe ryzyko krwotoku wymagającego pilnej interwencji chirurgicznej występuje w ciągu pierwszych 4 godzin po operacji tarczycy, w tym okresie chory wymaga wzmożonej obserwacji. W razie wystąpienia obfitego krwawienia z rany, powiększenia obwodu szyi, znacznego zacieku treści krwistej do drenu, duszności – należy natychmiast dokonać reoperacji z rewizją rany w poszukiwaniu źródła krwawienia, w przypadkach niewydolności oddechowej może być konieczna natychmiastowa intubacja przy łóżku chorego, zanim dojdzie do całkowitej obturacji dróg oddechowych z powodu mas krwiaka. Jeśli intubacja okaże się niemożliwa – postępowanie ratunkowe wymaga tracheostomii. U 10-20% chorych krwiałoki łoża operacyjnej mogą jednak wystąpić później w ciągu 24 godzin – stanowi to często uzasadnienie w hospitalizacji 2-dniowej. Warto pamiętać, że niedrożność dróg oddechowych może wystąpić także w przebiegu obrzęku krtani, przyczyną najczęściej jest krwiałok łoża operacyjnej lub uraz intubacyjny, objawowy obrzęk krtani występuje w ciągu pierwszych 12 godzin po operacji^{6-8,52,72,75}.

Zagadnienia dotyczące zasadności obecnego trendu radykalizacji zakresu chirurgii gruczołu tarczowego w kierunku tyroidektomii całkowitej zostaną omówione w rozdziale dyskusji. Trend ten również znalazł swoje odzwierciedlenie w badanym materiale Kliniki Chirurgicznej 4. WSK.

7. Założenia i cele pracy

Celem pracy jest zbadanie wpływu czynników socjo-demograficznych, klinicznych oraz sposobu zastosowanego leczenia na przeżywalność pacjentów operowanych z powodu chorób tarczycy w Klinice Chirurgicznej 4. WSK, u których w badaniu histopatologicznym pooperacyjnym wykryto raka gruczołu tarczowego.

Dodatkowym aspektem pracy jest wyróżnienie 3 okresów czasowych dla przeprowadzonych badań tj. chorzy operowani przed 2010r. , po 2010r. i łącznie, celem sprawdzenia czy wdrożenie w tym roku w Polsce biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej wg kryteriów Bethesda skutkowało odmiennymi wynikami.

Zebrane wyniki poddane analizie statystycznej mogą pozwolić na zidentyfikowanie nowych bądź dodatkowych czynników prognostycznych nowotworów tarczycy, co pozwoli lepiej zaplanować rodzaj i zakres leczenia pacjentów.

8. Materiał i metody

Projekt pracy badawczej.

Zaplanowane badanie na potrzeby rozprawy doktorskiej ma charakter retrospektywny, nieinterwencyjny, opiera się na analizie danych medycznych wybranych historii chorób, nie wiąże się z żadnym ryzykiem dla pacjentów. Uzyskano pisemną zgodę Komendanta 4. WSK i Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu na jego przeprowadzenie.

Na potrzeby oceny retrospektywnej zidentyfikowano historie chorób pacjentów operowanych z powodu chorób tarczycy w Klinice Chirurgicznej 4. WSK, u których w pooperacyjnym badaniu histopatologicznym stwierdzono raka tarczycy (ostateczne rozpoznanie choroby wg ICD-10: C73). Okres badania określono na lata 2000-2015.

Analizowano historie chorób pacjentów pod kątem:

- * danych socjo-demograficznych,
- * danych klinicznych z uwzględnieniem cech ryzyka złośliwości na etapie diagnostyki przedoperacyjnej obejmującej badania obrazowe, wyniki biopsji cienkoigłowej i in.
- * rodzaju przeprowadzonego leczenia operacyjnego
- * wyniku badania histopatologicznego
- * powikłań pooperacyjnych
- * długości pobytu

Następnie prześledzono dalsze losy chorych operowanych (po uzyskaniu zgody), uwzględniające m.in. zastosowane leczenie uzupełniające, nawroty choroby, konieczność radykalizacji lub reoperacji, wreszcie – daty i przyczyny zgonów, jeśli wystąpiły.

Ostatecznie utworzono bazę danych zawierającą następujące czynniki:

- 1) płeć (K/M)
- 2) wiek (lata)
- 3) ogólna budowa gruczołu tarczowego (pojedynczy guz / wole wieloguzkowe)
- 4) lokalizacja dominującego guza (płat lewy / prawy / obustronnie)
- 5) średnica dominującego guza w badaniu USG lub in. bad. obrazowym (mm)

- 6) obecność zwapnień w USG lub innym bad. obrazowym (tak / nie)
- 7) zajęte węzły chłonne (tak / nie)
- 8) obecność wola zamostkowego (tak / nie)
- 9) wole nawrotowe (tak / nie)
- 10) rodzaj zabiegu operacyjnego (całkowita tyroidektomia / subtotalna tyroidektomia / lobektomia z cieśnią)
- 11) data zabiegu
- 12) data zgonu
- 13) przyczyna zgonu
- 14) czy stosowano leczenie uzupełniające radiojodem (tak / nie)
- 15) czy wystąpił nawrót choroby (tak / nie)
- 16) biopsja aspiracyjna cienkoigłowa 'FNA' (z uwagi na ówczesne 'opisowe' wyniki biopsji sprzed okresu systemu Bethesda <2010r. dokonano dodatkowego podziału wszystkich biopsji na kategorie: niediagnostyczna / prawidłowa / podejrzenie nowotworu / nowotwór)
- 17) Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa wg Bethesda (klasy 1-6)
- 18) wynik pooperacyjnego badania histopatologicznego raka tarczycy
- 19) średnica raka w badaniu pooperacyjnym histopatologicznym (mm)
- 20) lokalizacja raka w badaniu pooperacyjnym (porównanie z czynnikiem nr 4 – płat prawy / lewy / obustronnie)
- 21) czy wykonano radykalizację zabiegu operacyjnego (tak / nie)
- 22) długość hospitalizacji (dni)
- 23) powikłania pooperacyjne (uszkodzenia NKW, reoperacje z powodu krwawienia, niedoczynność przytarczyc i in.)
- 24) uwagi dodatkowe (opisowe, nie podlegały analizie statystycznej)

Przygotowanie pacjentów, technika chirurgiczna, postępowanie pooperacyjne w Klinice Chirurgicznej 4. WSK

Pacjenci operowani w Klinice Chirurgicznej byli kwalifikowani do leczenia operacyjnego po konsultacji endokrynologicznej, z powodu pojedynczego guza tarczycy, wola wieloguzkowego, zamostkowego, choroby Graves-Basedowa, podejrzenia raka gruczołu tarczowego. Przygotowanie do zabiegu obejmowało badanie podmiotowe, przedmiotowe i podstawowe badania laboratoryjne (grupa krwi, morfologia krwi, jonogram, układ krzepnięcia, poziom TSH, FT3 i FT4). W Klinice nie wykonywano rutynowego oznaczenia poziomu kalcytoniny przed operacją tarczycy. Oceniano

dostępne badania USG tarczycy i BAC (jeśli była wykonana), w razie wskazań powtarzano badanie USG lub rozszerzano diagnostykę o dodatkowe badania obrazowe. Każdy pacjent przed zabiegiem operacyjnym miał wykonane badanie laryngologiczne z oceną ruchomości fałdów głosowych oraz zdjęcie RTG klatki piersiowej.

Po uzyskaniu pisemnej zgody na zabieg operacyjny chorych operowano w znieczuleniu ogólnym metodą chirurgii klasycznej, otwartej - wg zasad opisanych w rozdziale 6. W Klinice wypracowano następujący schemat doboru leczenia operacyjnego (co oczywiście, w indywidualnych przypadkach modyfikowany wg wskazań, w kierunku wzrastającej radykalności) :

* pojedynczy guzek tarczycy → lobektomia z cieśnią (zakres resekcji docelowo odpowiadający operacji sp. Dunhilla tj. pozostałość kikuta kontralateralnego płata bocznego wielkości ok. 2g)

* wole wieloguzkowe/ zamostkowe → całkowita tyroidektomia lub subtotalna tyroidektomia (pozostałości obu kikutów płatów bocznych ok. 2g)

* podejrzenie raka tarczycy → całkowita tyroidektomia

W badanym okresie dostęp do aparatury neuromonitoringu był mocno ograniczony do przypadków pacjentów wysokiego ryzyka uszkodzenia NKW, nie stwierdzono zastosowania neromonitoringu u żadnego z pacjentów z rozpoznaniem pooperacyjnie rakiem tarczycy w latach 2000-2015.

Drenowanie łoża operacyjnej w badanym okresie było postępowaniem rutynowym. Przy niepowikłanym przebiegu pacjent zostawał wypisany ze szpitala w 2. dobie pooperacyjnej, po usunięciu szwu śródskórnego i zabezpieczeniu rany 'steri-stripami'.

Oznaczenie wapnia zjonizowanego w badanym okresie było zarezerwowane dla pacjentów z powziętym śródoperacyjnie podejrzeniem uszkodzenia/usunięcia przytarczyc oraz w przypadku objawowej hipokalcemii. Dodatkowe badanie laryngologiczne jest wykonywane u pacjentów po operacji z obecnymi zaburzeniami fonacji, nie jest postępowaniem rutynowym.

W przypadkach rozpoznanego pooperacyjnie raka tarczycy pacjent otrzymywał dodatkowo z kartą informacyjną szczegółowy opis zabiegu operacyjnego i 'szkiełka' z badania histopatologicznego. Wszyscy pacjenci z rozpoznaniem rakiem tarczycy w Klinice Chirurgicznej są kierowani rutynowo celem dalszego leczenia i kontroli do Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie , Oddziału w Gliwicach.

Zastosowane metody statystyczne i użyte oprogramowanie.

- * Porównanie wartości zmiennych jakościowych w dwóch okresach czasu wykonano za pomocą testu chi-kwadrat (z korektą Yatesa dla tabel 2x2) lub dokładnego testu Fishera tam, gdzie w tabelach pojawiały się niskie licznosci oczekiwane.
- * Porównanie wartości zmiennych ilościowych w dwóch okresach czasu wykonano za pomocą testu t-Studenta (gdy zmienna miała w tych grupach rozkład normalny) lub testu Manna-Whitney'a (w przeciwnym przypadku).
- * Porównanie krzywych Kaplana-Meiera wykonano za pomocą testu log-rank (LR).
- * Analizę wpływu zmiennych ilościowych oraz wieloczynnikową analizę niezależnego wpływu wielu zmiennych na przeżywalność analizowano za pomocą modelu hazardów proporcjonalnych Coxa. Wyniki przedstawiono w postaci współczynników HR (hazard ratio, hazard względny) z 95-procentowym przedziałem ufności. Normalność rozkładu zmiennych badano za pomocą testu Shapiro-Wilka.
- * W analizie przyjęto poziom istotności 0,05 → wszystkie wartości p poniżej 0,05 interpretowano jako świadczące o istotnych statystycznie zależnościach.
- * W celu zagwarantowania rzetelności wyników badań i doboru właściwych metod statystycznych nawiązano współpracę z doświadczonym statystykiem medycznym.
- * Analizę statystyczną wykonano w programie R, wersja 3.6.1⁷⁶.
- * Bazę danych sporządzono w arkuszu kalkulacyjnym pakietu LibreOffice Calc, wersja 5.4.7.
- * Opracowanie tekstu wykonano w edytorze tekstu pakietu LibreOffice Writer, wersja 5.4.7, z wtyczką obsługi cytowań Mendeley, wersja 1.19.5.
- *Opracowanie rycin wykonano w programie Pinta, wersja 1.3.

9. Wyniki

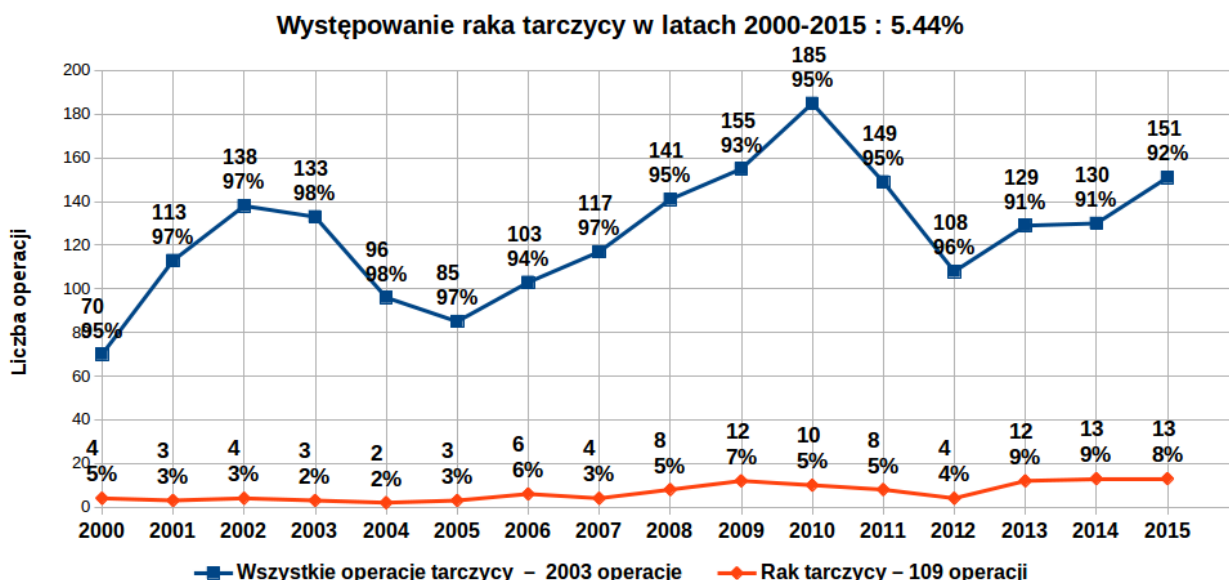
9.1. CZĘŚĆ OGÓLNA – wybrane zagadnienia.

Ograniczenia przeprowadzonego badania.

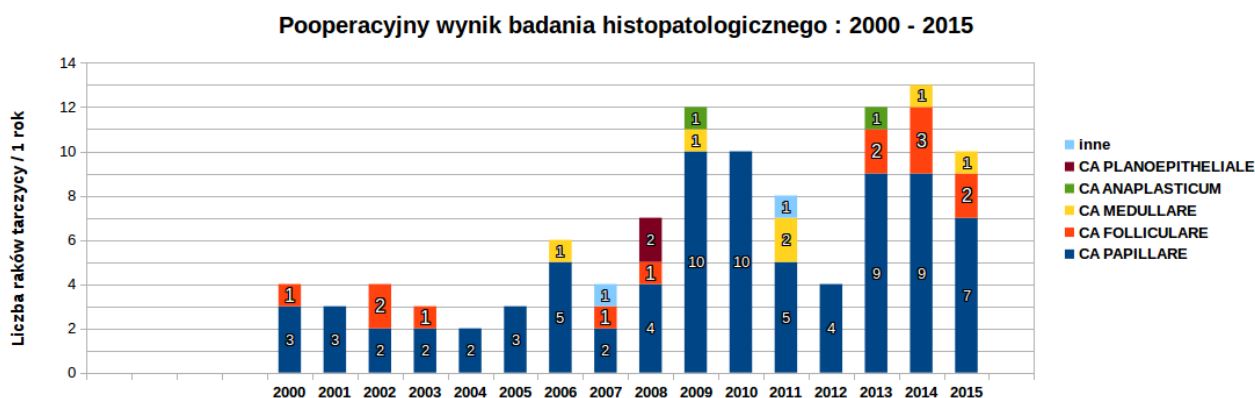
W badanym okresie 2000-2015 wykonano 2003 operacje gruczołu tarczowego, zidentyfikowano 113 pacjentów z rozpoznaniem w pooperacyjnym badaniu histopatologicznym rakiem tarczycy, nie ustalono dalszego losu 3 pacjentów, a 1 osoba nie wyraziła zgody na przekazanie informacji na temat swojego stanu zdrowia. Ostatecznie włączono do analizy przypadki 109 chorych. Zanotowano łącznie 16 zgonów (14 przypadków włączono do badania) - dziesięć w okresie 2000-2009 i cztery w latach 2010-2015.

Chirurgia tarczycy w Klinice Chirurgicznej 4. WSK w latach 2000-2015

Częstość rozpoznawanego raka tarczycy względem wszystkich operacji w ujęciu rocznym i typy histologiczne rozpoznawanego raka w badanym okresie przedstawiono na poniższych wykresach. Zwraca uwagę wzrost częstości występowania wszystkich raków tarczycy ogółem oraz typów zróżnicowanych w ostatnich latach.



Ryc. 13. Występowanie raka tarczycy w latach 2000-2015r.



Ryc. 14. Rozpoznane pooperacyjnie raki tarczycy w latach 2000-2015r.

* z 4 przypadków grupy 'inne' wyodrębniono w drodze wyjątku dwa przypadki raka płaskonabłonkowego.

Dane socjodemograficzne.

Średni wiek pacjenta (w latach) w momencie rozpoznania głównych typów histologicznych raków tarczycy wyniósł odpowiednio:

- dla raka brodawkowego: 49,7 (od 32 do 76) dla mężczyzn, 49,3 (od 20 do 75) dla kobiet
- dla raka pęcherzykowego: 44 (od 34 do 57) dla mężczyzn, 53,2 (od 31 do 80) dla kobiet
- dla raka rdzeniastego: 52,3 (od 39 do 57) dla mężczyzn, 62,5 (od 49 do 76) dla kobiet
- dla raka anaplastycznego: 65,5 (od 53 do 78) - stwierdzone przypadki wystąpiły wyłącznie u kobiet.

Powikłania pooperacyjne.

Uszkodzenia nerwów krtaniowych , potwierdzone w pooperacyjnym badaniu laryngologicznym:

- niedowład lewego fałdu głosowego – 2x
- niedowład prawego fałdu głosowego – 1x
- niedowład obustronny fałdów głosowych – 2x (w tym 1 zakończony wyłonieniem tracheostomii)

Częstość uszkodzeń nerwów krtaniowych = 4,5%, w 2 przypadkach (1,8%) o charakterze trwałym - u kobiet.

Niedoczynność przytarczyc – objawowa hipokalcemia potwierdzona laboratoryjnie wystąpiła łącznie u 4 chorych (3,6%) tj. 3 kobiet i 1 mężczyzny. Objawy miały charakter przemijający.

Objawowy krwiałokolicy operowanej wymagający pilnej rewizji rany wystąpił u 2 pacjentek (1,8%) w sposób typowy – w ciągu 4 godzin od zabiegu operacyjnego.

Stosunkowo wysoka bezwzględna liczba pacjentów z uszkodzeniem nerwów krtaniowych (5 / 109 operowanych, tj. 4,5%) wymaga komentarza. Dwoje pacjentów operowano w trybie ostrodyżurowym, z powodu zagrażającej życiu duszności w przebiegu olbrzymich guzów szyi nieznanego pochodzenia – z uwagi na ratunkowy charakter zabiegów nie było możliwości przeprowadzenia pełnej typowej diagnostyki. Osoby te zostały również ujęte w badaniu ze względu na ostateczny wynik badania histopatologicznego: rzadkie raki tarczycy - Fibrosarcoma i rak anaplastyczny. W obu przypadkach doszło do śródoperacyjnych uszkodzeń nerwów krtaniowych (prawego i obustronnie – w drugim przypadku wymagającego tracheostomii). Pacjenci zmarli w ciągu 30 dni od zabiegu operacyjnego.

Wznowa po leczeniu operacyjnym.

Potwierdzono 4 wznowy procesu nowotworowego, z uwagi na niską licznosc nie ma możliwości przeprowadzenia sensownej analizy statystycznej dla tych chorych, jednak ich przypadki należy krótko przedstawić:

1) Mężczyzna 61-letni z pojedynczym guzem lewego płata, bez cech zwiększonego ryzyka złośliwości w badaniach obrazowych i podmiotowych/przedmiotowych, z prawidłowym wynikiem BAC – operowany w 2009r, wykonano wówczas subtotalną tyroidektomię, wykryto ognisko raka rdzeniastego w guzie. Rozpoznano u pacjenta 02/2012r. wznowę węzłową okolicy operowanej, leczoną operacyjnie. Rozpoznano u pacjenta przerzut okolicy wnęki wątroby 05/2015r, wykonano wówczas paliatywną resekcję guza. Chory zmarł 02/2016r.

2) Kobieta 59-letnia z wolem wieloguzkowym zamostkowym, w biopsji wg Bethesda kategoria 5. Operowana 11/2010r. - wykonano tyroidektomię całkowitą, w badaniu pooperacyjnym stwierdzono raka płaskonabłonkowego. Stosowano leczenie uzupełniające w postaci radiojodu. W czerwcu 2016r. wykryto wznowę miejscową, leczoną operacyjnie. Chora żyje.

3) Kobieta 85-letnia z wolem wieloguzkowym ze zwapnieniami w USG, w biopsji Bethesda kategoria 3. Operowana 10/2013r – wykonano tyroidektomię całkowitą, rozpoznano raka brodawkowatego. Stosowano leczenie uzupełniające radiojodem. Stwierdzono wznowę miejscową

11/2014r, leczoną operacyjnie. Chora żyje.

4) Kobieta 33-letnia z wolem wieloguzkowym, z dodatnim wywiadem rodzinnym (rak tarczycy u matki), w biopsji Bethesda kategoria 5. Chorą operowano 11/2013, wykonano tyroidektomię całkowitą, rozpoznano raka brodawkowatego. Stwierdzono wznowę miejscową 10/2016, leczoną operacyjnie, powikłaną trwałym uszkodzeniem prawego NKW. Chora żyje.

9.2. CZĘŚĆ SZCZEGÓŁOWA – analiza statystyczna czynników wpływających na przeżycie.

Charakterystyka grupy badanej (Tabela 6.)

Wartości p niższe od 0,05 wskazują na istotne statystycznie różnice pomiędzy pacjentami z lat 2000-2009 i 2010-2015. U pacjentów z lat 2010-2015:

- pobyt był krótszy,
- częściej wykonywano całkowitą a rzadziej subtotalną tyroidektomię,
- częściej stosowano leczenie uzupełniające jodem promieniotwórczym

Pozostałe cechy nie różniły się u pacjentów z obu okresów.

Cecha		Lata 2000-2009	Lata 2010-2015	Łącznie	p *
Wiek [lata]	śr±SD	51,08±15,92	52,48±16,18	51,86±16,01	0,625
	mediana	50,5	55	53	NP
	kwartyle	35,75-61,25	41-62	40-62	
Średnica dominującego guza [mm]	śr±SD	26,78±15,18	28,63±22,32	27,93±19,82	0,757
	mediana	21	20	20	NP
	kwartyle	16,75-36,25	15-33	15-35	
Średnica raka w hist-pat [mm]	śr±SD	12,72±10,52	15,82±12,71	13,9±11,28	0,379
	mediana	9	12	10	NP
	kwartyle	5,25-14,5	8-16,5	6-15	
Długość pobytu [dni]	śr±SD	5,38±1,88	4±2,14	4,61±2,13	<0,001
	mediana	5	3	4	NP
	kwartyle	4-6	3-4	3-5	
Płeć	Mężczyźni	8 (16,67%)	8 (13,11%)	16 (14,68%)	0,804
	Kobiety	40 (83,33%)	53 (86,89%)	93 (85,32%)	chi2
Budowa gruczołu	Wole wieloguzkowe	25 (52,08%)	37 (60,66%)	62 (56,88%)	0,482
	Pojedynczy guz	23 (47,92%)	24 (39,34%)	47 (43,12%)	chi2
Lokalizacja dominującego guza	Prawy płat	23 (47,92%)	27 (44,26%)	50 (45,87%)	0,552
	Lewy płat	18 (37,50%)	18 (29,51%)	36 (33,03%)	chi2
	Oba płaty	7 (14,58%)	13 (21,31%)	20 (18,35%)	
	Brak danych	0 (0,00%)	3 (4,92%)	3 (2,75%)	

Zwapnienia	Nie	43 (89,58%)	45 (73,77%)	88 (80,73%)	0,067
	Tak	5 (10,42%)	16 (26,23%)	21 (19,27%)	chi2
Zajęte węzły	Nie	40 (83,33%)	54 (88,52%)	94 (86,24%)	0,616
	Tak	8 (16,67%)	7 (11,48%)	15 (13,76%)	chi2
Wole zamostkowe	Nie	44 (91,67%)	54 (88,52%)	98 (89,91%)	0,752
	Tak	4 (8,33%)	7 (11,48%)	11 (10,09%)	F
Wole nawrotowe	Nie	46 (95,83%)	60 (98,36%)	106 (97,25%)	0,582
	Tak	2 (4,17%)	1 (1,64%)	3 (2,75%)	F
Zabieg	Całkowita tyroidektomia	8 (16,67%)	41 (67,21%)	49 (44,95%)	<0,001
	Subtotalna tyroidektomia	33 (68,75%)	17 (27,87%)	50 (45,87%)	F
	Lobektomia	4 (8,33%)	3 (4,92%)	7 (6,42%)	
	Guz nieoperacyjny	3 (6,25%)	0 (0,00%)	3 (2,75%)	
Leczenie radiojodem	Nie	43 (89,58%)	32 (52,46%)	75 (68,81%)	<0,001
	Tak	0 (0,00%)	18 (29,51%)	18 (16,51%)	chi2
	Brak danych	5 (10,42%)	11 (18,03%)	16 (14,68%)	
Wznowa choroby nowotworowej	Nie	41 (85,42%)	47 (77,05%)	88 (80,73%)	0,623
	Tak	1 (2,08%)	3 (4,92%)	4 (3,67%)	F
	Brak danych	6 (12,50%)	11 (18,03%)	17 (15,60%)	
Biopsja FNA	Biopsja prawidłowa	11 (22,92%)	17 (27,87%)	28 (25,69%)	0,528
	Podjęzienie NPL	8 (16,67%)	9 (14,75%)	17 (15,60%)	F
	NPL	5 (10,42%)	15 (24,59%)	20 (18,35%)	
	Biopsja niediagnostyczna	2 (4,17%)	2 (3,28%)	4 (3,67%)	
	Brak danych	22 (45,83%)	18 (29,51%)	40 (36,70%)	
Biopsja wg Bethesda	1	0 (0,00%)	2 (3,28%)	2 (1,83%)	0,548
	2	0 (0,00%)	5 (8,20%)	5 (4,59%)	F
	3	1 (2,08%)	7 (11,48%)	8 (7,34%)	
	4	0 (0,00%)	5 (8,20%)	5 (4,59%)	
	5	0 (0,00%)	8 (13,11%)	8 (7,34%)	
	6	1 (2,08%)	3 (4,92%)	4 (3,67%)	
	Brak danych	46 (95,83%)	31 (50,82%)	77 (70,64%)	
Rak	Bez NPL	0 (0,00%)	4 (6,56%)	4 (3,67%)	0,426
	Ca papillare	36 (75,00%)	44 (72,13%)	80 (73,39%)	F
	Ca folliculare	6 (12,50%)	7 (11,48%)	13 (11,93%)	
	Ca medullare	2 (4,17%)	4 (6,56%)	6 (5,50%)	
	Ca anaplasticum	1 (2,08%)	1 (1,64%)	2 (1,83%)	
	Inne	3 (6,25%)	1 (1,64%)	4 (3,67%)	
Lokalizacja raka	Prawy płat	11 (22,92%)	2 (3,28%)	13 (11,93%)	0,103
	Lewy płat	8 (16,67%)	7 (11,48%)	15 (13,76%)	F
	Oba płaty	1 (2,08%)	2 (3,28%)	3 (2,75%)	
	Brak danych	28 (58,33%)	50 (81,97%)	78 (71,56%)	
Radykalizacja zabiegu	Nie	47 (97,92%)	53 (86,89%)	100 (91,74%)	0,075
	Tak	1 (2,08%)	8 (13,11%)	9 (8,26%)	F

* chi2 = test chi-kwadrat, F = dokładny test Fishera (niskie wartości oczekiwane w tabeli); P = normalność rozkładu, analiza parametryczna, test t-Studenta, NP = brak normalności rozkładu, analiza nieparametryczna, test Manna-Whitney'a

Follow-up

Średni czas obserwacji pacjenta (*follow-up*) wynosił 8,55 lat (SD=4,35) i wahał się od 2 dni do 19,3 lat. Mediana wynosiła 8,26 lat, a więc połowa pacjentów była obserwowana krócej, a połowa dłużej niż 8,26 lat. Pierwszy i trzeci kwartył wynosiły odpowiednio 5,44 i 10,9 lat. Oznacza to, że typowy czas obserwacji wahał się od 5,44 do 10,9 lat.

Follow-up [lata]							
N	Średnia	SD	Mediana	Min	Max	Q1	Q3
109	8,55	4,35	8,26	2 dni	19,3	5,44	10,9

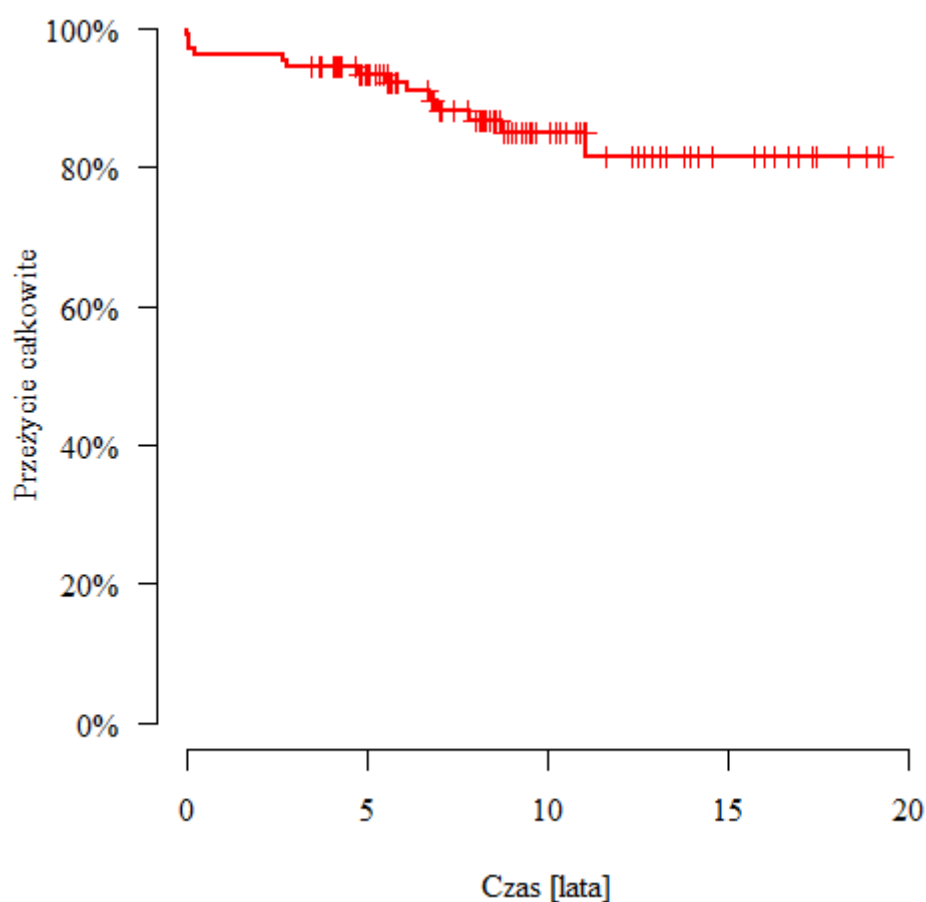
Przeżycie całkowite (Rycina 15.)

Z tabeli możemy odczytać przeżycia 3-, 5- i 10-letnie oraz medianę przeżycia.

Np. przeżycie 5-letnie wynosiło 93,47%, a więc 93,47% pacjentów przeżywało 5 lat lub dłużej.

Mediana przeżycia jest większa od czasu najdłuższej obserwacji. Oznacza to, że po zakończeniu obserwacji żyła jeszcze ponad połowa pacjentów (krzywa Kaplana-Meiera nie schodzi do 50%).

Liczba pacjentów	Liczba zdarzeń (zgonów)	Przeżycie 3-letnie	Przeżycie 5-letnie	Przeżycie 10-letnie	Mediana przeżycia [lata]
109	14	94,50%	93,47%	84,98%	> max obs.

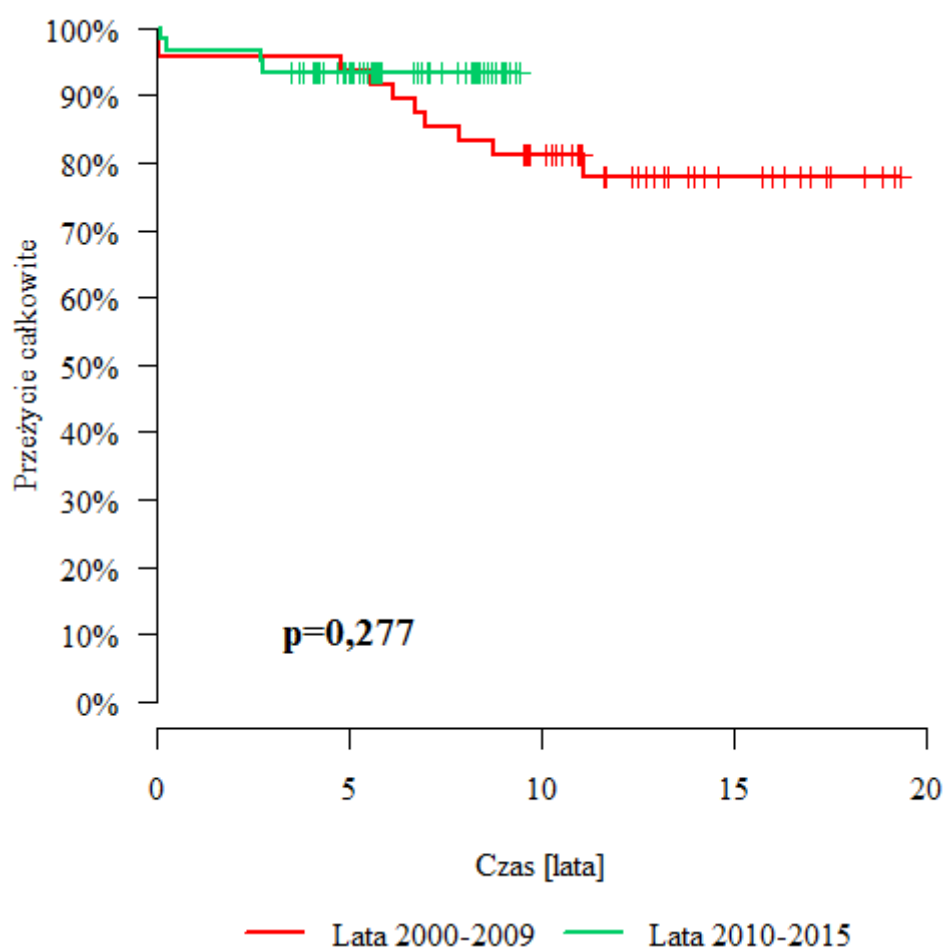


Porównanie przeżyć w latach 2000-2009 i 2010-2015 (Rycina 16.)

Wartość p z testu log-rank jest wyższa od 0,05, a więc krzywe przeżycia dla analizowanych okresów czasu nie różnią się istotnie - przeżywalność pacjentów, którzy mieli zabieg przed 2010 rokiem nie różni się istotnie od przeżywalności pacjentów, którzy mieli zabieg po 2010 roku.

Okres	Liczba pacjentów	Liczba zdarzeń (zgonów)	Przeżycie 3-letnie	Przeżycie 5-letnie	Przeżycie 10-letnie	Mediana przeżycia [lata]	p *
2000-2009	48	10	95,83%	93,75%	81,25%	> max obs.	0,277
2010-2015	61	4	93,44%	93,44%	93,44%	> max obs.	

* Test LR (log-rank)



Chociaż przeżycia obu grup nie różnią się istotnie ($p = 0,277$), na powyższym wykresie można dostrzec interesujące zjawisko – przecięcie krzywych. Przedstawione porównanie dotyczy tylko okresu obserwacji do którego sięgają obie krzywe, czyli około 10 lat po zabiegu operacyjnym. W okolicach 7-8 lat od operacji krzywe zaczynają się „rozjeżdżać” sugerując lepsze przeżycia w grupie operowanych w latach 2010-2015 (krzywa zielona jest wyżej, >90%). Nie można wykluczyć, że dalsza obserwacja grupy „2010-2015” przez okres > 10 lat może skutkować uzyskaniem istotnych statystycznie różnic w przeżyciach obu grup. W takim przypadku, zmiana

procedur, jaką zaobserwowano po 2010r. (wprowadzenie kryteriów Bethesdy i /lub większy odsetek całkowitych tyroidektomii) mogłaby odpowiadać za lepszą przeżywalność chorych operowanych po 2010r.

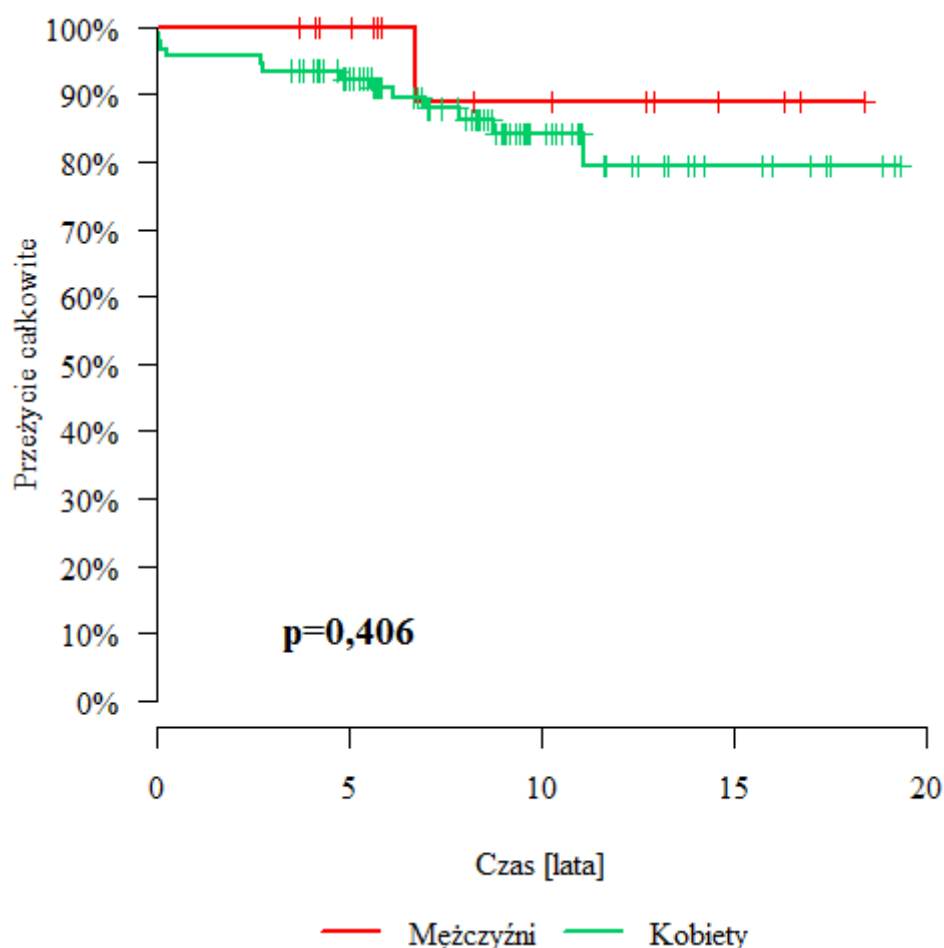
9.2.1 Analiza czynników wpływających na przeżycie w latach: 2000-2015

Płeć (Rycina 17.)

Wartość p z testu log-rank jest wyższa od 0,05, krzywe przeżycia dla analizowanych grup nie różnią się istotnie.

Płeć	Liczba pacjentów	Liczba zdarzeń (zgonów)	Przeżycie 3-letnie	Przeżycie 5-letnie	Przeżycie 10-letnie	Mediana przeżycia [lata]	p *
Mężczyźni	16	1	100%	100%	88,89%	> max obs.	0,406
Kobiety	93	13	93,55%	92,36%	84,14%	> max obs.	

* Test LR (log-rank)



Wiek

Wiek wpływa istotnie na prawdopodobieństwo zgonu w każdym czasie ($p < 0,05$).

HR wynosi 1,125, każdy kolejny rok życia podnosi to prawdopodobieństwo o 12,5%.

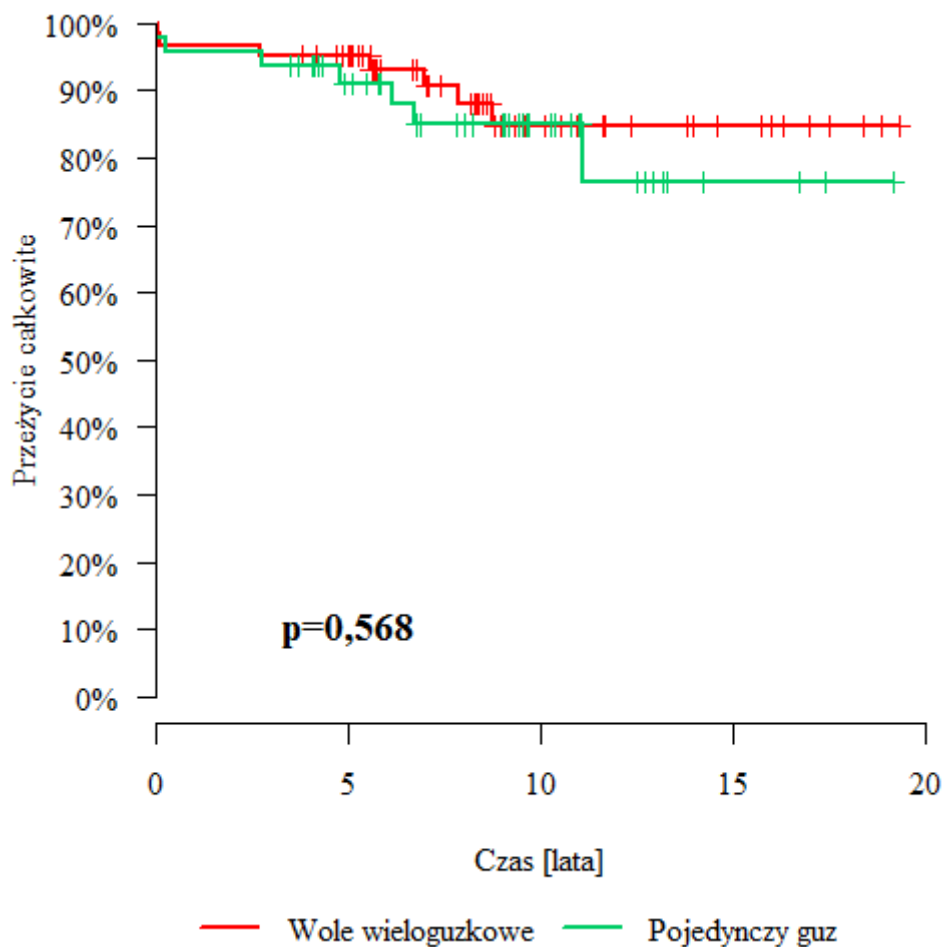
Zmienna	HR	95% CI	p
Wiek [lata]	1,125	1,066 1,187	<0,001

Budowa gruczołu (Rycina 18.)

Wartość p z testu log-rank jest wyższa od 0,05, krzywe przeżycia dla analizowanych grup nie różnią się istotnie.

Budowa gruczołu	Liczba pacjentów	Liczba zdarzeń (zgonów)	Przeżycie 3-letnie	Przeżycie 5-letnie	Przeżycie 10-letnie	Mediana przeżycia [lata]	p *
Wole wieloguzkowe	62	7	95,16%	95,16%	84,67%	> max obs.	0,568
Pojedynczy guz	47	7	93,62%	91,02%	84,95%	> max obs.	

* Test LR (log-rank)

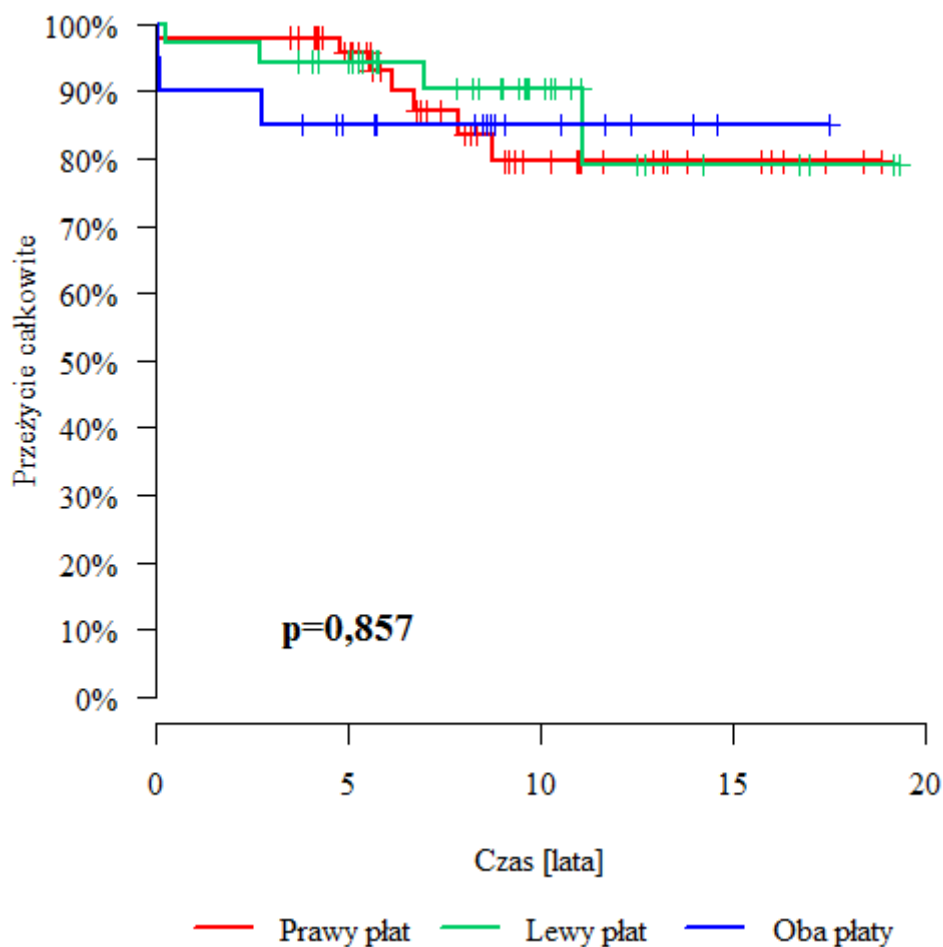


Lokalizacja dominującego guza (Rycina 19.)

Wartość p z testu log-rank jest wyższa od 0,05, krzywe przeżycia dla analizowanych grup nie różnią się istotnie.

Lokalizacja dominującego guza	Liczba pacjentów	Liczba zdarzeń (zgonów)	Przeżycie 3-letnie	Przeżycie 5-letnie	Przeżycie 10-letnie	Mediana przeżycia [lata]	p *
Prawy płąt	50	7	98,00%	95,72%	79,60%	> max obs.	0,857
Lewy płąt	36	4	94,44%	94,44%	90,51%	> max obs.	
Oba płaty	20	3	85,00%	85,00%	85,00%	> max obs.	

* Test LR (log-rank)



Średnica dominującego guza w badaniach obrazowych na etapie przedoperacyjnym

Średnica dominującego guza wpływa istotnie na prawdopodobieństwo zgonu w każdym czasie ($p < 0,05$).

HR wynosi 1,048 ,wzrost średnicy o 1 mm podnosi to prawdopodobieństwo o 4,8%.

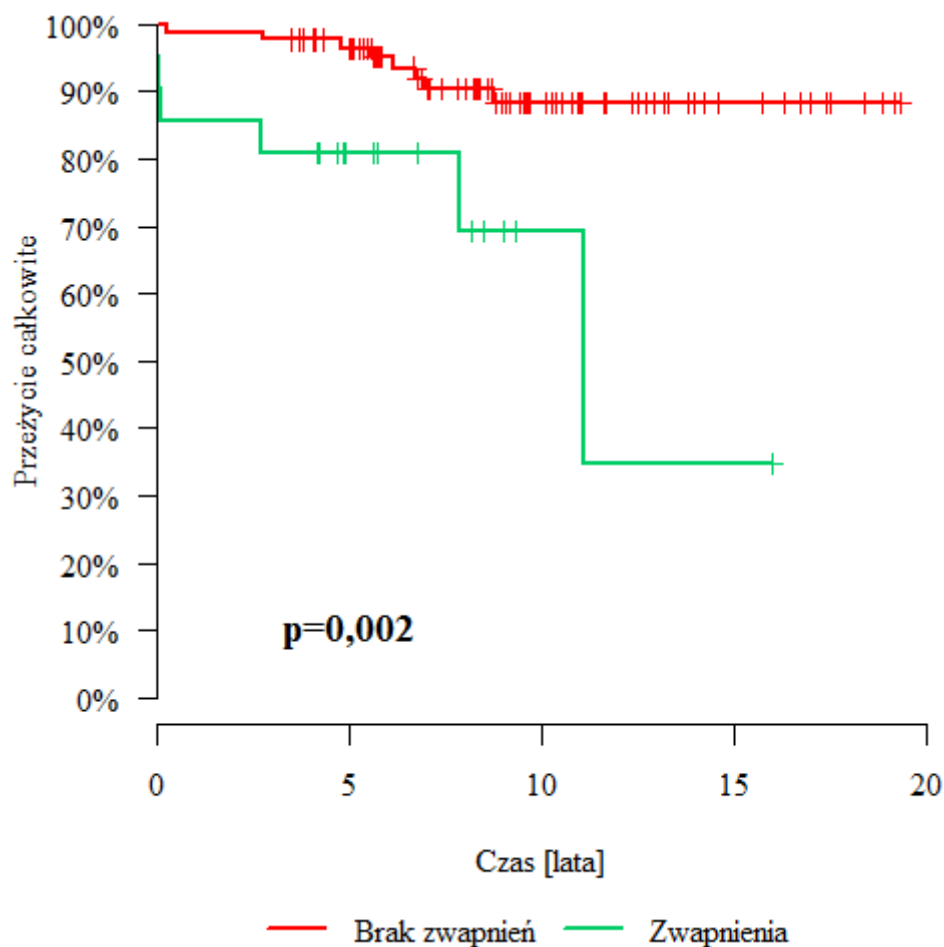
Zmienna	HR	95% CI	p
Średnica dominującego guza [mm]	1,048	1,027 1,07	<0,001

Zwapnienia (Rycina 20.)

Wartość p z testu log-rank jest niższa od 0,05, krzywe przeżycia dla analizowanych grup różnią się istotnie. Gorsze rokowania (niższe przeżycia, krzywa KM położona niżej) obserwowano w grupie ze zwapnieniami.

Zwapnienia	Liczba pacjentów	Liczba zdarzeń (zgonów)	Przeżycie 3-letnie	Przeżycie 5-letnie	Przeżycie 10-letnie	Mediana przeżycia [lata]	p *
Brak zwapnień	88	8	97,73%	96,49%	88,38%	> max obs.	0,002
Zwapnienia	21	6	80,95%	80,95%	69,39%	11,05	

* Test LR (log-rank)

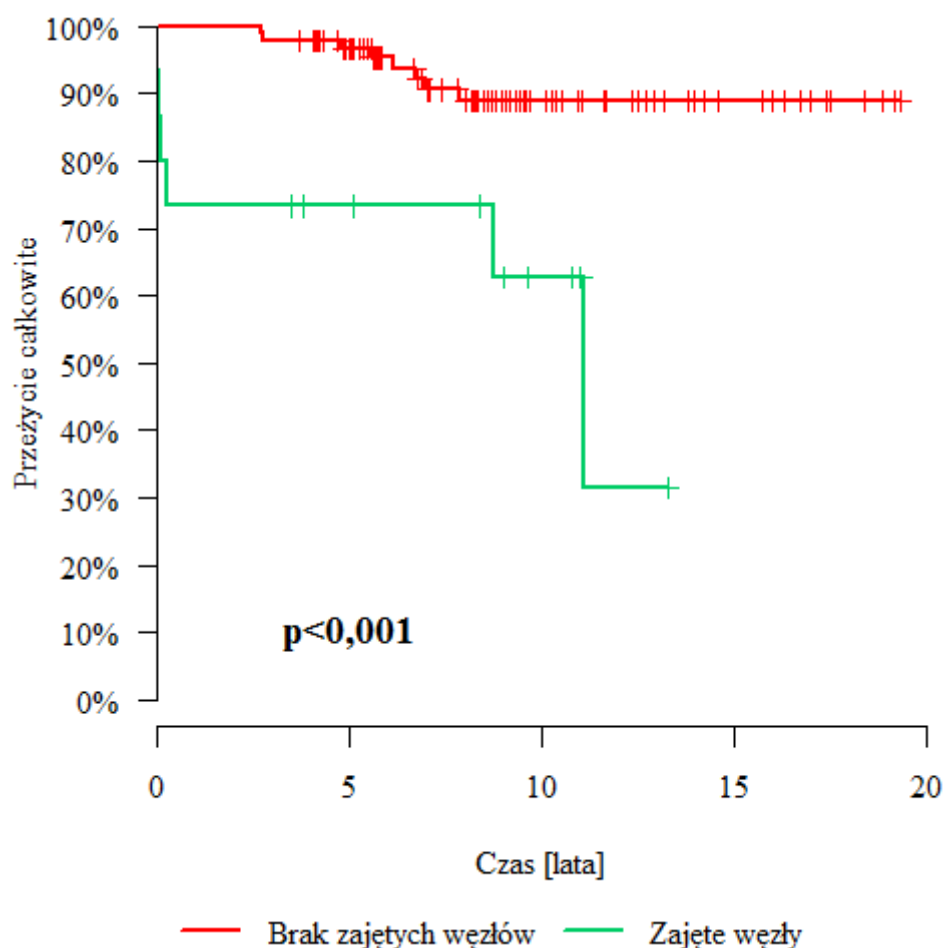


Zajęte węzły chłonne (Rycina 21.)

Wartość p z testu log-rank jest niższa od 0,05, krzywe przeżycia dla analizowanych grup różnią się istotnie. Gorsze rokowania (niższe przeżycia, krzywa KM położona niżej) są w grupie z zajętymi węzłami.

Zajęte węzły	Liczba pacjentów	Liczba zdarzeń (zgonów)	Przeżycie 3-letnie	Przeżycie 5-letnie	Przeżycie 10-letnie	Mediana przeżycia [lata]	p *
Brak zajętych węzłów	94	8	97,87%	96,69%	88,82%	> max obs.	<0,001
Zajęte węzły	15	6	73,33%	73,33%	62,86%	11,05	

* Test LR (log-rank)

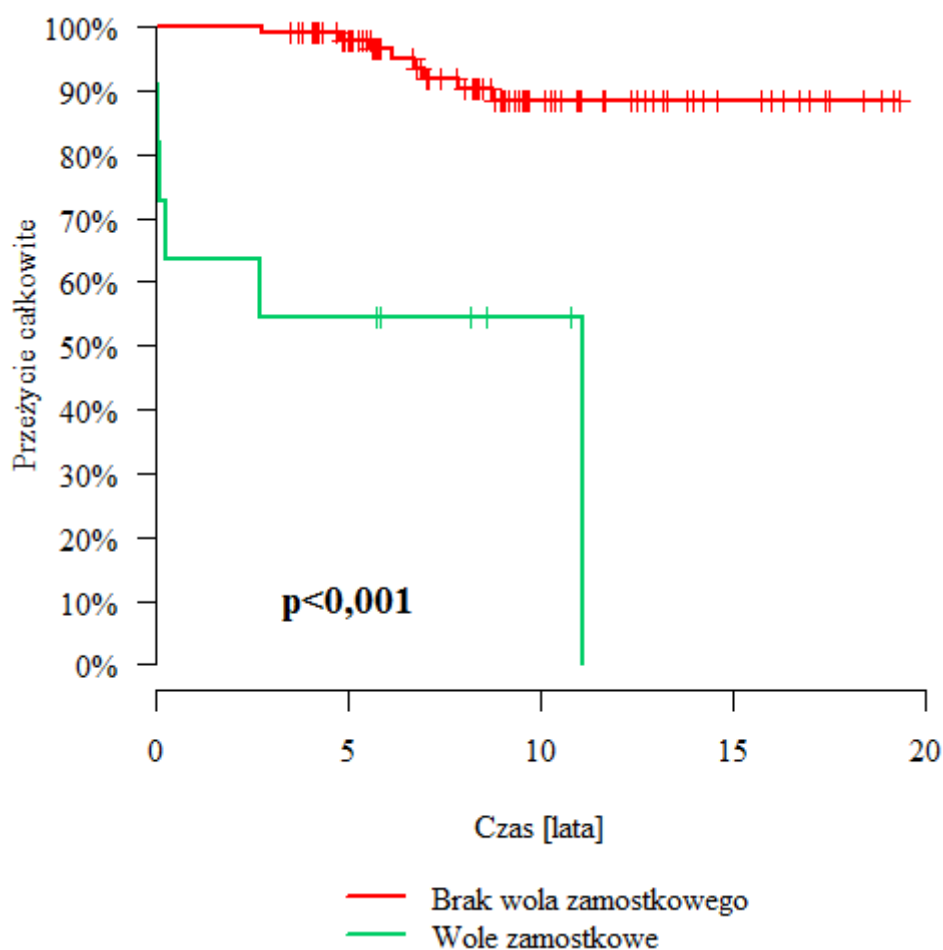


Wole zamostkowe (Rycina 22.)

Wartość p z testu log-rank jest niższa od 0,05, krzywe przeżycia dla analizowanych grup różnią się istotnie. Gorsze rokowania (niższe przeżycia, krzywa KM położona niżej) są w grupie z wolem zamostkowym.

Wole zamostkowe	Liczba pacjentów	Liczba zdarzeń (zgonów)	Przeżycie 3-letnie	Przeżycie 5-letnie	Przeżycie 10-letnie	Mediana przeżycia [lata]	p *
Brak wola zamostkowego	98	8	98,98%	97,83%	88,41%	> max obs.	<0,001
Wole zamostkowe	11	6	54,55%	54,55%	54,55%	11,05	

* Test LR (log-rank)



Wole nawrotowe

Tylko 3 pacjentów było operowanych z powodu wola nawrotowego. Analiza statystyczna jego wpływu na przeżywalność nie ma uzasadnienia przy tak małej liczbie przypadków.

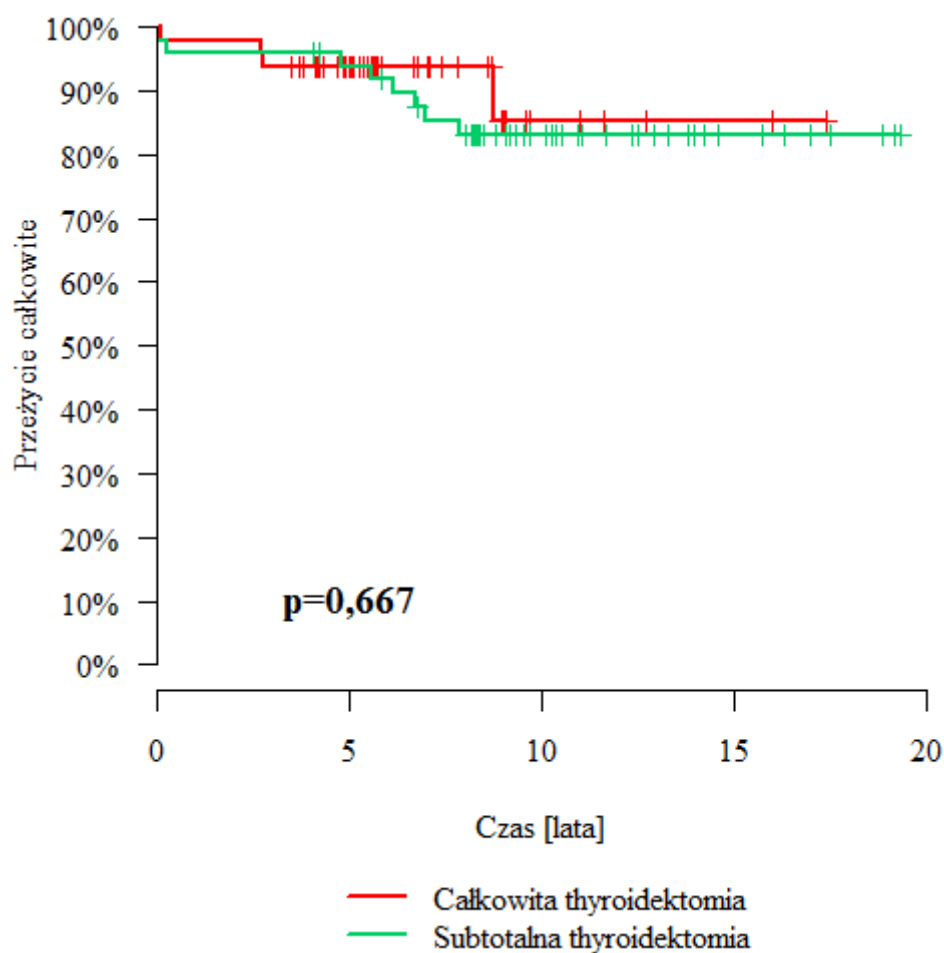
Typ zabiegu (Rycina 23.)

Wartość p z testu log-rank jest wyższa od 0,05, krzywe przeżycia dla analizowanych grup nie różnią się istotnie.

W przypadku 7 chorych wykonano zabieg sp. Dunhilla (lobektomia z cieśnią), w kolejnych 3 przypadkach stwierdzono guz nieoperacyjny . Przypadki te ze względu na niską licznosc zostały pominięte.

Typ zabiegu	Liczba pacjentów	Liczba zdarzeń (zgonów)	Przeżycie 3-letnie	Przeżycie 5-letnie	Przeżycie 10-letnie	Mediana przeżycia [lata]	p *
Całkowita tyroidektomia	49	4	93,88%	93,88%	85,34%	> max obs.	0,667
Subtotalna tyroidektomia	50	8	96,00%	93,91%	83,18%	> max obs.	

* Test LR (log-rank)

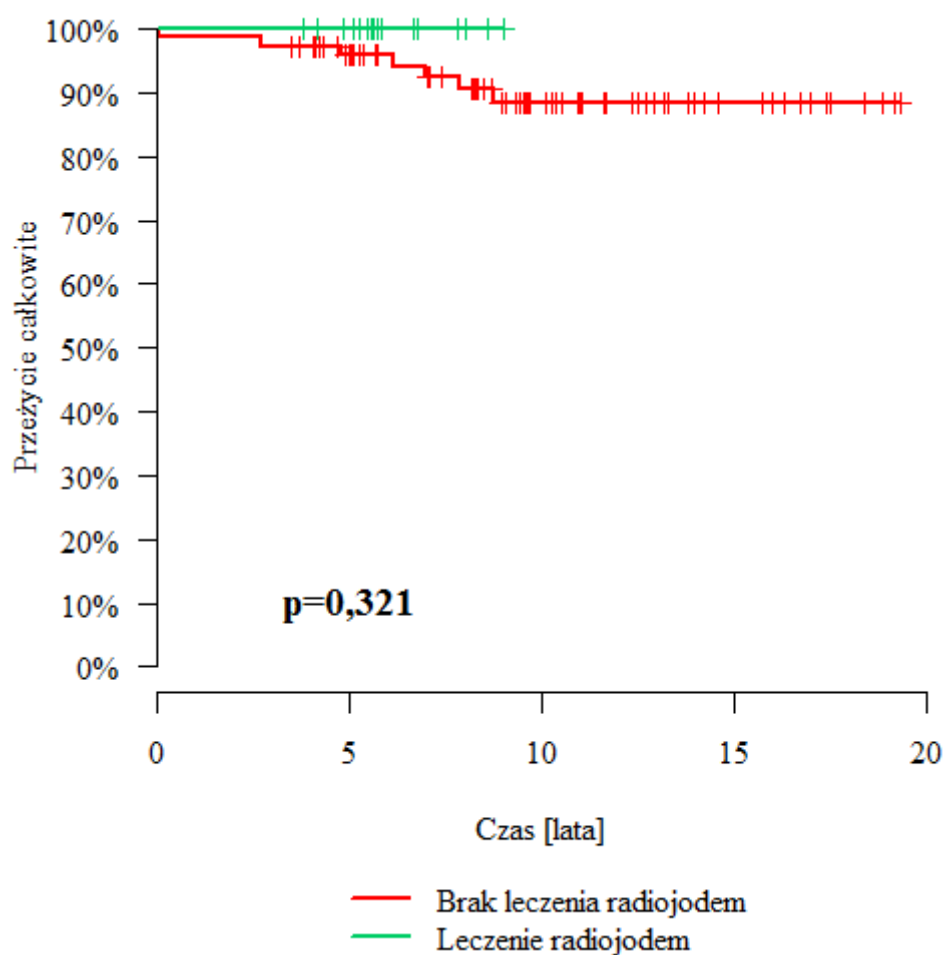


Radiojod – leczenie uzupełniające (Rycina 24.)

Wartość p z testu log-rank jest wyższa od 0,05, krzywe przeżycia dla analizowanych grup nie różnią się istotnie.

Radiojod	Liczba pacjentów	Liczba zdarzeń (zgonów)	Przeżycie 3-letnie	Przeżycie 5-letnie	Przeżycie 10-letnie	Mediana przeżycia [lata]	p *
Brak leczenia radiojodem	75	7	97,33%	95,84%	88,54%	> max obs.	0,321
Leczenie radiojodem	18	0	100%	100%	100%	> max obs.	

* Test LR (log-rank)



Wznowa choroby nowotworowej

Tylko u 4 chorych stwierdzono wznowę. Analiza statystyczna wpływu na przeżywalność nie ma uzasadnienia przy tak małej liczbie przypadków.

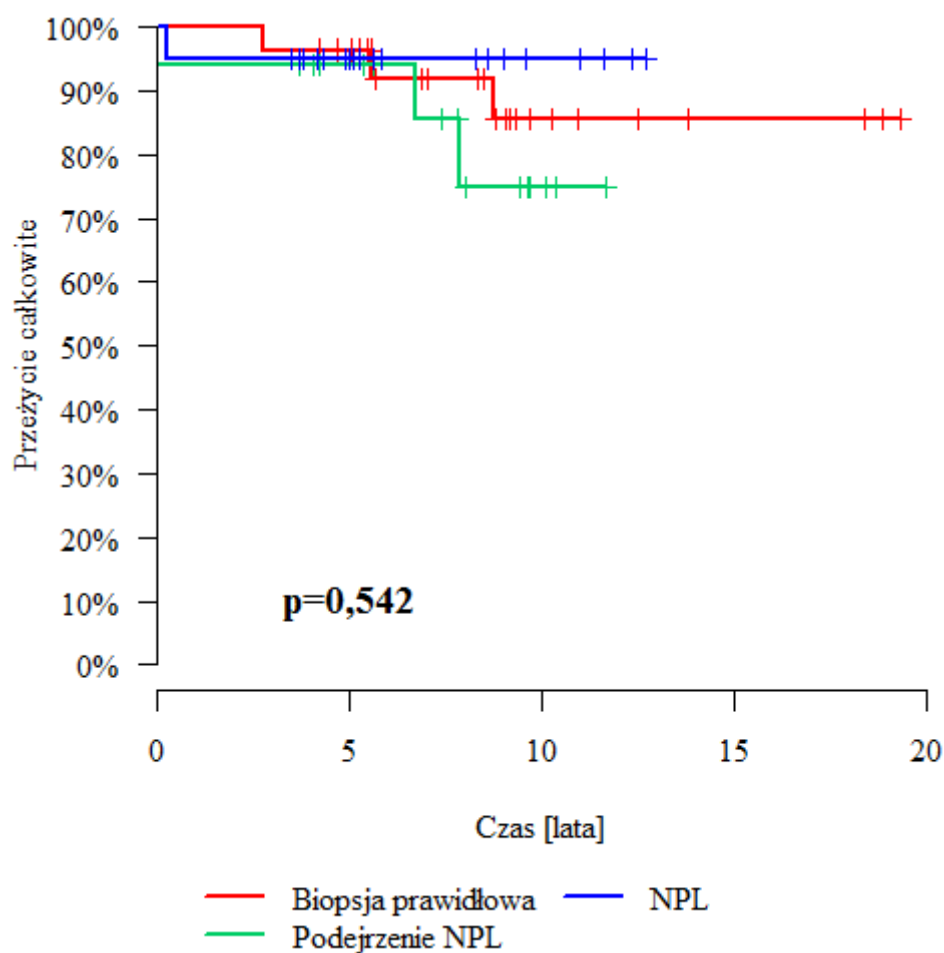
Biopsja 'FNA' (BAC z podziałem własnym na 4 kategorie) - Rycina 25.

Wartość p z testu log-rank jest wyższa od 0,05, krzywe przeżycia dla analizowanych grup nie różnią się istotnie.

Tylko 4 pacjentów miało biopsję niediagnostyczną, zostali pominięci w analizie.

Biopsja FNA	Liczba pacjentów	Liczba zdarzeń (zgonów)	Przeżycie 3-letnie	Przeżycie 5-letnie	Przeżycie 10-letnie	Mediana przeżycia [lata]	p *
Biopsja prawidłowa	28	3	96,43%	96,43%	85,71%	> max obs.	0,542
Podjęzanie NPL	17	3	94,12%	94,12%	74,87%	> max obs.	
NPL	20	1	95,00%	95,00%	95,00%	> max obs.	

* Test LR (log-rank)

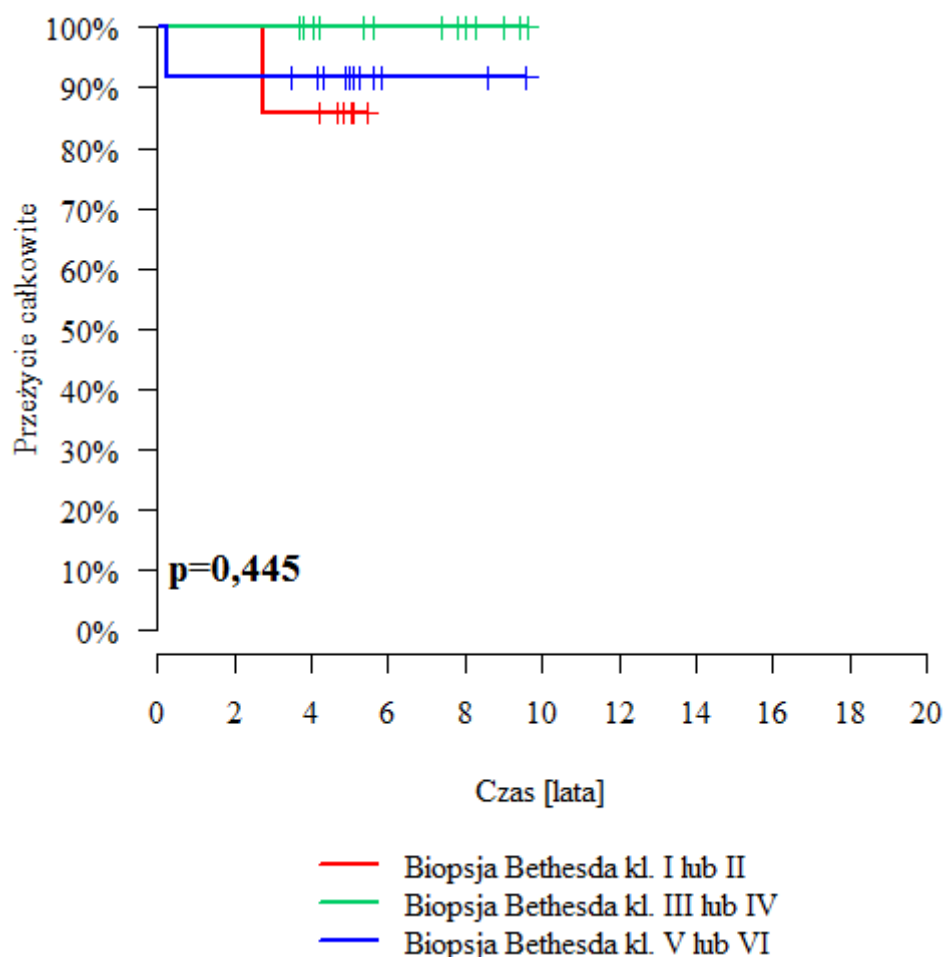


Biopsja wg Bethesda (Rycina 26.)

Wartość p z testu log-rank jest wyższa od 0,05, krzywe przeżycia dla analizowanych grup nie różnią się istotnie.

Biopsja Bethesda	Liczba pacjentów	Liczba zdarzeń (zgonów)	Przeżycie 3-letnie	Przeżycie 5-letnie	Przeżycie 10-letnie	Mediana przeżycia [lata]	p *
kl. I lub II	7	1	85,71%	85,71%	85,71%	> max obs.	0,445
kl. III lub IV	13	0	100%	100%	100%	> max obs.	
kl. V lub VI	12	1	91,67%	91,67%	91,67%	> max obs.	

* Test LR (log-rank)



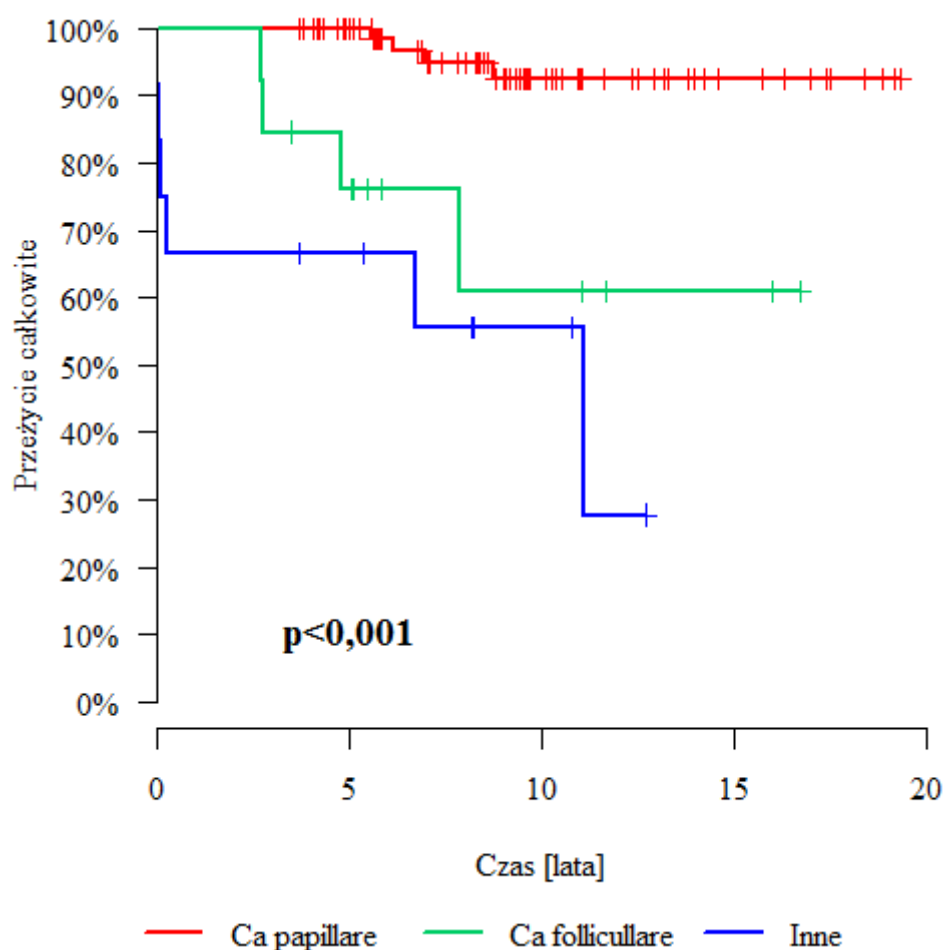
Rak – typ histologiczny (Rycina 27.)

Wartość p z testu log-rank jest niższa od 0,05, krzywe przeżycia dla analizowanych grup różnią się istotnie. Najgorsze rokowania (najniższe przeżycia, krzywa KM położona najniżej) są w grupie „inne*”, najlepsze w grupie z Ca papillare.

Rak rdzeniasty (6x) i anaplastyczny (2x) występowały rzadko (8 przypadków). Zostały dołączone do grupy „inne”

Rak	Liczba pacjentów	Liczba zdarzeń (zgonów)	Przeżycie 3-letnie	Przeżycie 5-letnie	Przeżycie 10-letnie	Mediana przeżycia [lata]	p *
Ca papillare	80	4	100%	100%	92,53%	> max obs.	<0,001
Ca folliculare	13	4	84,62%	76,15%	60,92%	> max obs.	
Inne	12	6	66,67%	66,67%	55,56%	11,05	

* Test LR (log-rank)



Średnica ogniska raka w pooperacyjnym badaniu histopatologicznym

Średnica raka w hist-pat nie wpływa istotnie na prawdopodobieństwo zgonu w każdym czasie ($p > 0,05$).

Zmienna	HR	95% CI	p
Średnica raka w hist-pat [mm]	0,749	0,456 1,23	0,253

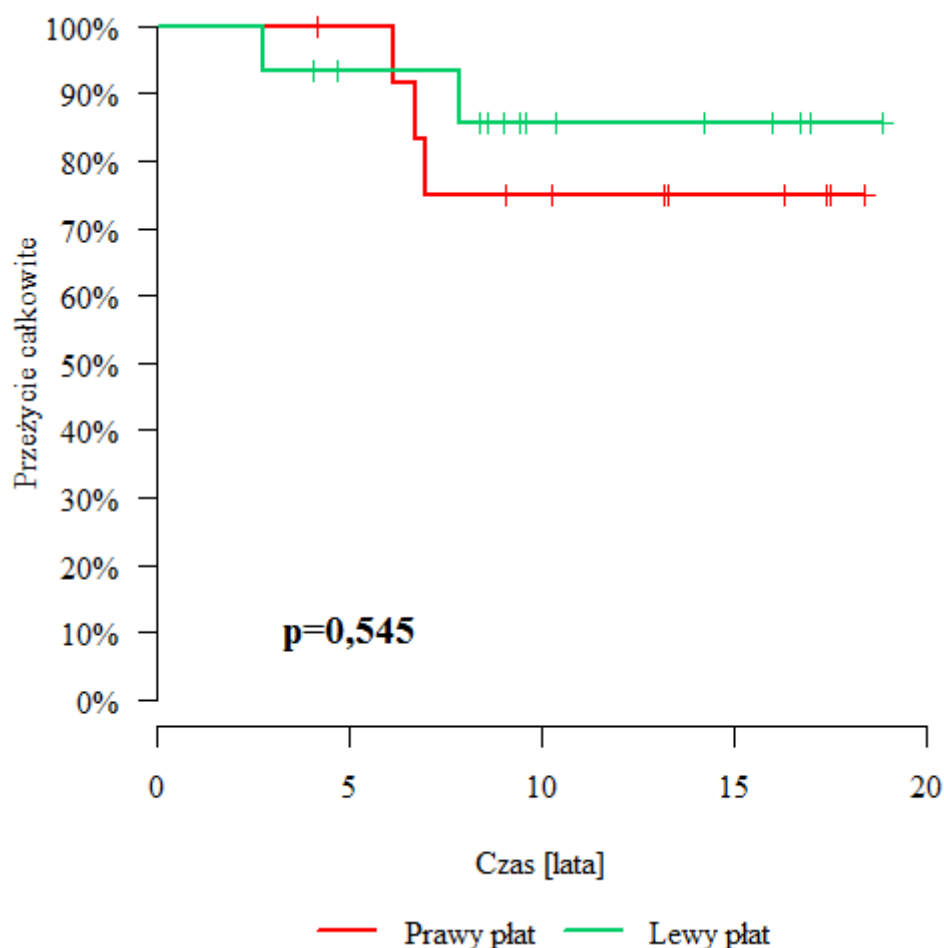
Lokalizacja raka (Rycina 28.)

Wartość p z testu log-rank jest wyższa od 0,05, krzywe przeżycia dla analizowanych grup nie różnią się istotnie.

Tylko u 3 pacjentów stwierdzono w badaniu pooperacyjnym obustronnie ogniska raka, zostali pominięci w analizie.

Lokalizacja raka	Liczba pacjentów	Liczba zdarzeń (zgonów)	Przeżycie 3-letnie	Przeżycie 5-letnie	Przeżycie 10-letnie	Mediana przeżycia [lata]	p *
Prawy płąt	13	3	100%	100%	75,00%	> max obs.	0,545
Lewy płąt	15	2	93,33%	93,33%	85,56%	> max obs.	

* Test LR (log-rank)



Radykalizacja zabiegu (w przypadku dodatnich/niepewnych marginesów onkologicznych)

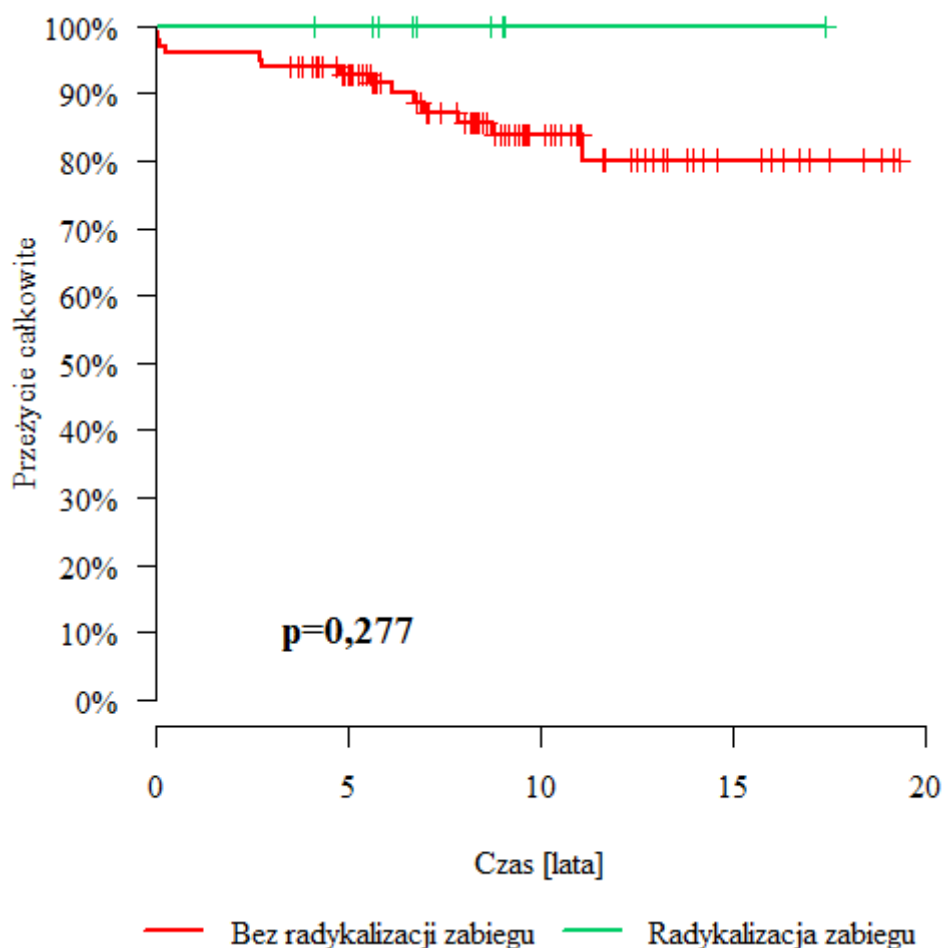
– Rycina 29.

Wartość p z testu log-rank jest wyższa od 0,05, a więc krzywe przeżycia dla analizowanych grup nie różnią się istotnie.

Uwaga! Do interpretacji wyników tej analizy należy podchodzić z rezerwą, gdyż została wykonana w drodze wyjątku porównując nieliczną grupę 9 chorych, którzy wymagali radykalizacji zabiegu operacyjnego.

Radykalizacja zabiegu	Liczba pacjentów	Liczba zdarzeń (zgonów)	Przeżycie 3-letnie	Przeżycie 5-letnie	Przeżycie 10-letnie	Mediana przeżycia [lata]	p^*
Bez radykalizacji zabiegu	100	14	94,00%	92,88%	83,80%	> max obs.	0,277
Radykalizacja zabiegu	9	0	100%	100%	100%	> max obs.	

* Test LR (log-rank)



Długość pobytu

Długość pobytu wpływa istotnie na prawdopodobieństwo zgonu w każdym czasie ($p < 0,05$).

HR wynosi 1,368, a więc każdy kolejny dzień pobytu podnosi to prawdopodobieństwo o 36,8%.

Zmienna	HR	95% CI	p
Długość pobytu [dni]	1,368	1,18 1,586	<0,001

ANALIZA WIELOCZYNNIKOWA (Tabela 7.)

Model Coxa pokazał, że na prawdopodobieństwo zgonu w każdym czasie wpływ mają ($p < 0,05$):

- Wiek: HR=1,315, każdy kolejny rok życia podnosi to prawdopodobieństwo o 31,5%;
- Zajęcie węzłów: HR=226,636, podnosi to prawdopodobieństwo 226,636 razy.
- Rak pęcherzykowy : HR=28,414, a więc podnosi on to prawdopodobieństwo 28,414 razy w porównaniu z (referencyjnym) rakiem brodawkowym.

Zmienna		HR	95% CI		p
	Wiek [lata]	1,315	1,082	1,599	0,006
	Długość pobytu [dni]	0,817	0,563	1,185	0,286
Płeć	Mężczyźni	1	ref.		
	Kobiety	0,123	0,003	5,353	0,276
Budowa gruczołu	Wole wieloguzkowe	1	ref.		
	Pojedynczy guz	4,191	0,503	34,936	0,185
Lokalizacja dominującego guza	Prawy płat	1	ref.		
	Lewy płat	1,17	0,224	6,11	0,852
	Oba płaty	0,76	0,089	6,482	0,802
Zwapnienia	Brak zwapnień	1	ref.		
	Zwapnienia	0,061	0,002	2,114	0,122
Zajęte węzły	Brak zajętych węzłów	1	ref.		
	Zajęte węzły	226,636	6,884	7461,323	0,002
Wole zamostkowe	Brak wola zamostkowego	1	ref.		
	Wole zamostkowe	13,583	0,284	649,086	0,186
Typ zabiegu	Całkowita tyroidektomia	1	ref.		
	Subtotalna tyroidektomia	1,129	0,224	5,678	0,883
Rak	Ca papillare	1	ref.		
	Ca folliculare	28,414	1,727	467,565	0,019
	Inne	4,247	0,199	90,44	0,354

Powyższy model ma dobre własności teoretyczne:

- test residuów Schoenfelda pokazuje, że założenie proporcjonalności hazardów jest spełnione;
- współczynnik zgodności wynosi 0,954, a więc zgodność przewidywań modelu z rzeczywistością jest bardzo wysoka.
- pseudo-R² wynosi 45,99% przy maksymalnej wartości 66,45%. Oznacza, to że powyższy model wyjaśnia wiele z przeżycia. Reszta może być wyjaśniona przez zmienne nieuwzględnione w modelu oraz przez czynniki losowe.

W celu wykonania analizy wieloczynnikowej o dobrych własnościach teoretycznych – zrezygnowano z analizy zmiennych z dużymi brakami danych oraz tych, które zostały pominięte w powyższych analizach jednoczynnikowych, mimo to udało się ostatecznie uwzględnić aż 10 zmiennych w analizie wieloczynnikowej.

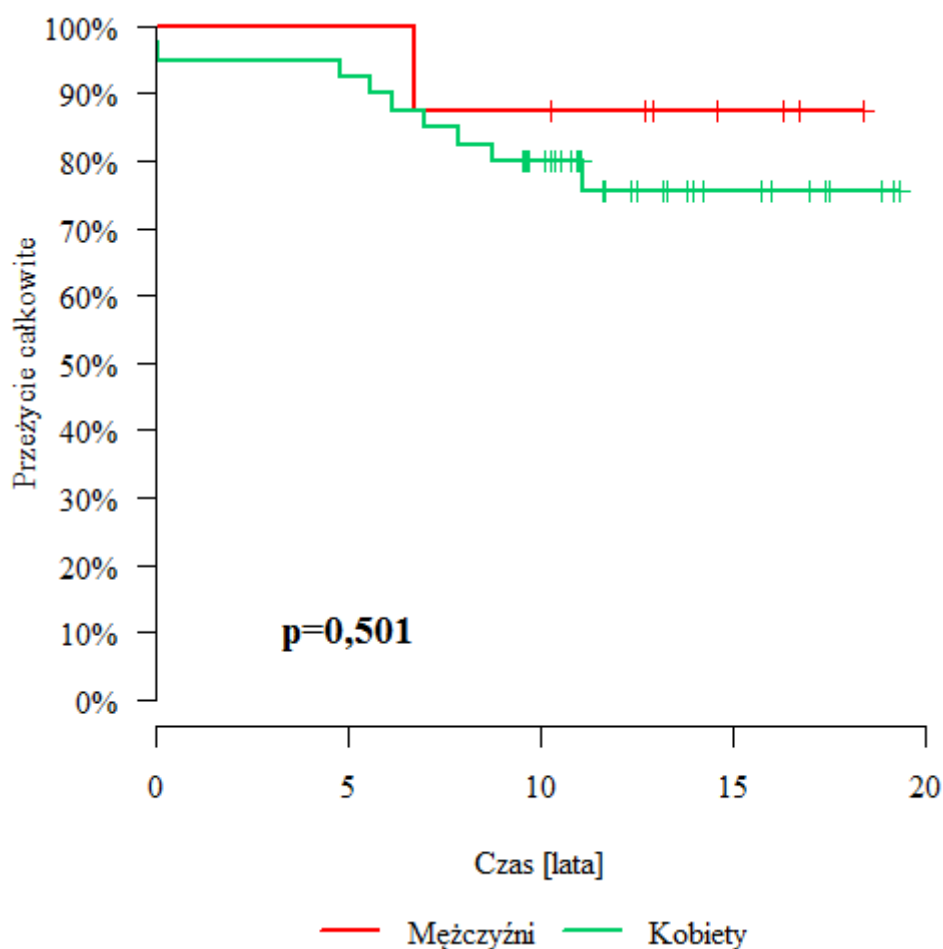
9.2.2 Analiza czynników wpływających na przeżycie w latach: 2000-2009

Płeć (Rycina 30.)

Wartość p z testu log-rank jest wyższa od 0,05, a więc krzywe przeżycia dla analizowanych grup nie różnią się istotnie.

Płeć	Liczba pacjentów	Liczba zdarzeń (zgonów)	Przeżycie 3-letnie	Przeżycie 5-letnie	Przeżycie 10-letnie	Mediana przeżycia [lata]	p *
Mężczyźni	8	1	100%	100%	87,50%	> max obs.	0,501
Kobiety	40	9	95,00%	92,50%	80,00%	> max obs.	

* Test LR (log-rank)



Wiek

Wiek wpływa istotnie na prawdopodobieństwo zgonu w każdym czasie ($p < 0,05$).

HR wynosi 1,118, a więc każdy kolejny rok życia podnosi to prawdopodobieństwo o 11,8%.

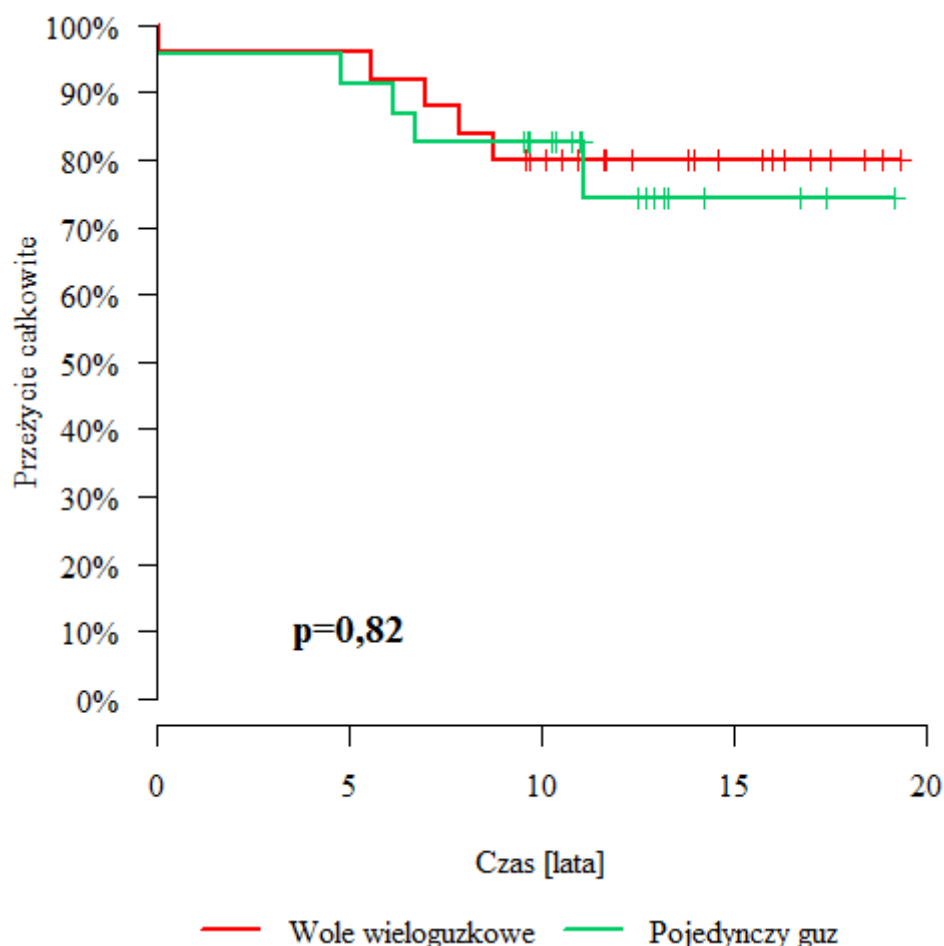
Zmienna	HR	95% CI	p
Wiek [lata]	1,118	1,049 1,192	0,001

Budowa gruczołu (Rycina 31.)

Wartość p z testu log-rank jest wyższa od 0,05, a więc krzywe przeżycia dla analizowanych grup nie różnią się istotnie.

Budowa gruczołu	Liczba pacjentów	Liczba zdarzeń (zgonów)	Przeżycie 3-letnie	Przeżycie 5-letnie	Przeżycie 10-letnie	Mediana przeżycia [lata]	p *
Wole wieloguzkowe	25	5	96,00%	96,00%	80,00%	> max obs.	0,82
Pojedynczy guz	23	5	95,65%	91,30%	82,61%	> max obs.	

* Test LR (log-rank)

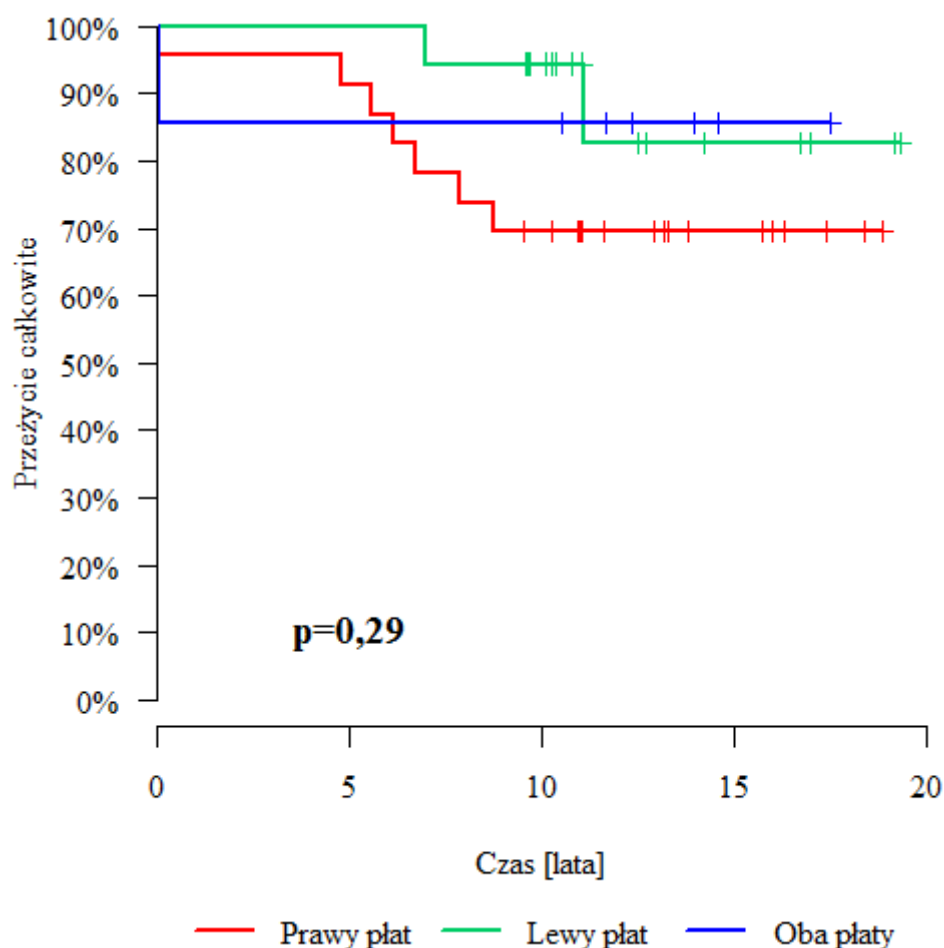


Lokalizacja dominującego guza (Rycina 32.)

Wartość p z testu log-rank jest wyższa od 0,05, a więc krzywe przeżycia dla analizowanych grup nie różnią się istotnie.

Lokalizacja dominującego guza	Liczba pacjentów	Liczba zdarzeń (zgonów)	Przeżycie 3-letnie	Przeżycie 5-letnie	Przeżycie 10-letnie	Mediana przeżycia [lata]	p *
Prawy płąt	23	7	95,65%	91,30%	69,57%	> max obs.	0,29
Lewy płąt	18	2	100%	100%	94,44%	> max obs.	
Oba płaty	7	1	85,71%	85,71%	85,71%	> max obs.	

* Test LR (log-rank)



Średnica dominującego guza w badaniach obrazowych na etapie przedoperacyjnym
 Średnica dominującego guza wpływa istotnie na prawdopodobieństwo zgonu w każdym czasie ($p < 0,05$).

HR wynosi 1,052, wzrost średnicy guza o 1 mm podnosi to prawdopodobieństwo o 5,2%.

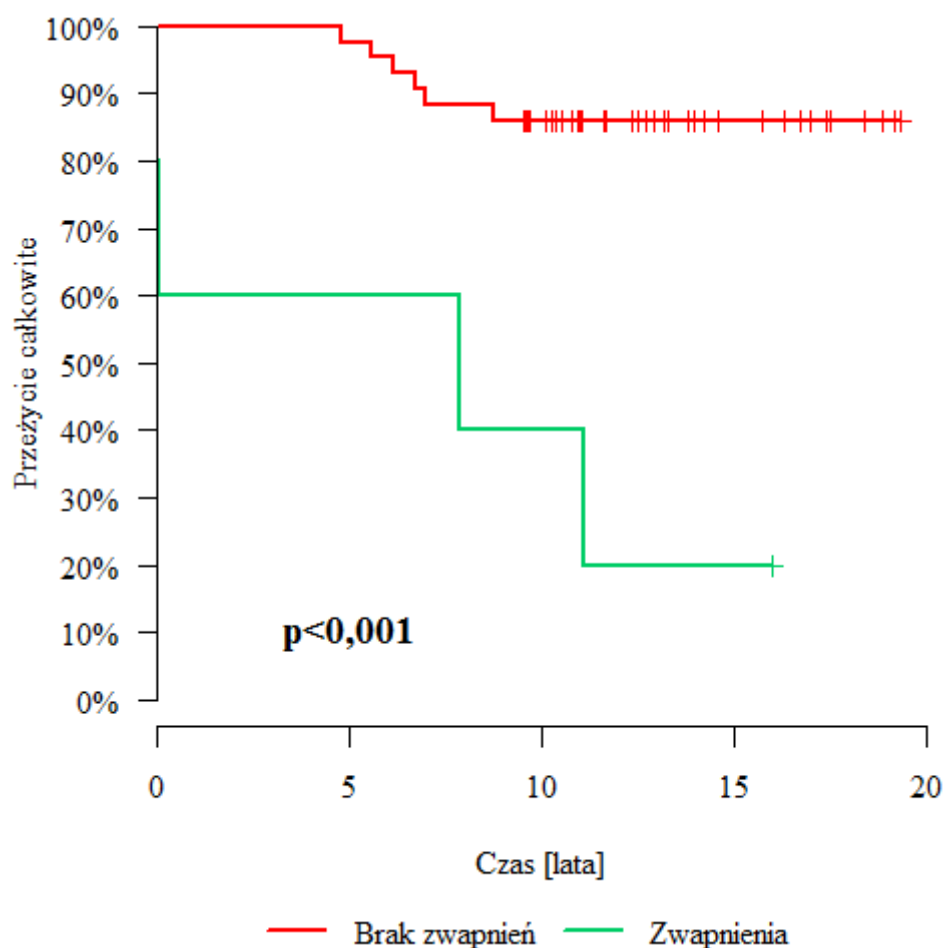
Zmienna	HR	95% CI	p
Średnica dominującego guza [mm]	1,052	1,006 - 1,1	0,025

Zwapnienia (Rycina 33.)

Wartość p z testu log-rank jest niższa od 0,05, krzywe przeżycia dla analizowanych grup różnią się istotnie. Gorsze rokowania (niższe przeżycia, krzywa KM położona niżej) są w grupie ze zwapnieniami.

Zwapnienia	Liczba pacjentów	Liczba zdarzeń (zgonów)	Przeżycie 3-letnie	Przeżycie 5-letnie	Przeżycie 10-letnie	Mediana przeżycia [lata]	p *
Brak zwapnień	43	6	100%	97,67%	86,05%	> max obs.	<0,001
Zwapnienia	5	4	60,00%	60,00%	40,00%	7,84	

* Test LR (log-rank)

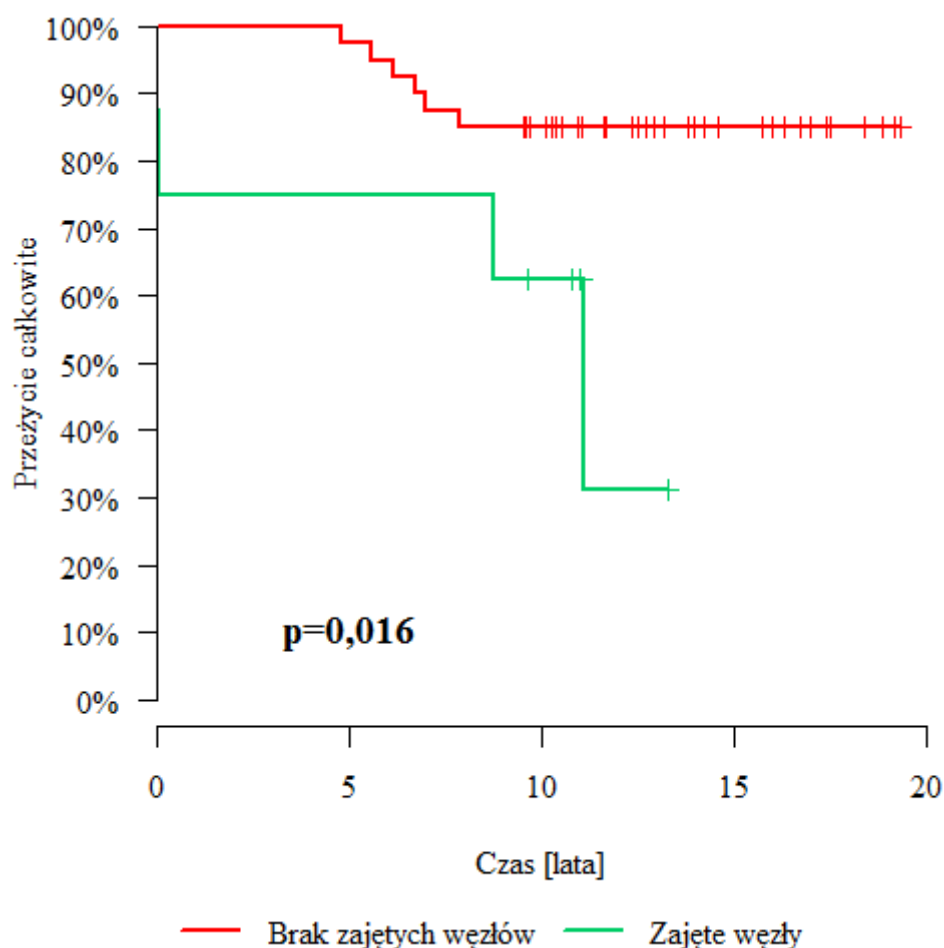


Zajęte węzły chłonne (Rycina 34.)

Wartość p z testu log-rank jest niższa od 0,05, krzywe przeżycia dla analizowanych grup różnią się istotnie. Gorsze rokowania (niższe przeżycia, krzywa KM położona niżej) są w grupie z zajętymi węzłami chłonnymi

Zajęte węzły	Liczba pacjentów	Liczba zdarzeń (zgonów)	Przeżycie 3-letnie	Przeżycie 5-letnie	Przeżycie 10-letnie	Mediana przeżycia [lata]	p *
Brak zajętych węzłów	40	6	100%	97,50%	85,00%	> max obs.	0,016
Zajęte węzły	8	4	75,00%	75,00%	62,50%	11,05	

* Test LR (log-rank)

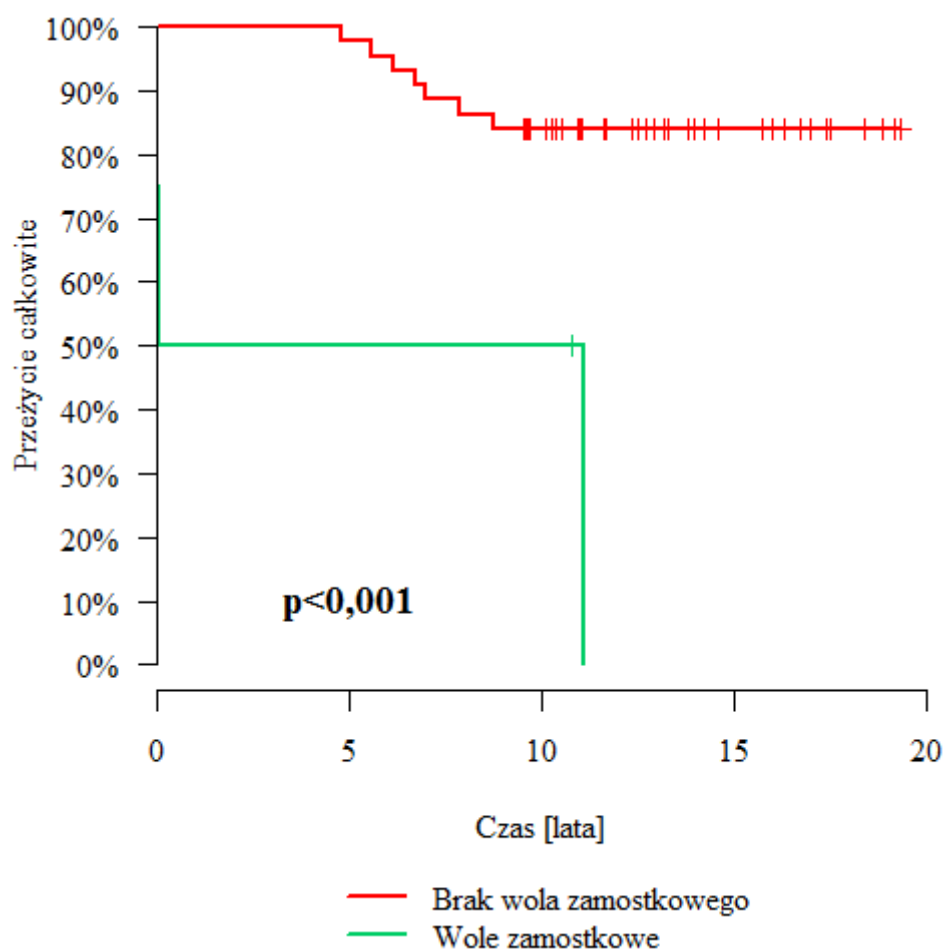


Wole zamostkowe (Rycina 35.)

Wartość p z testu log-rank jest niższa od 0,05, krzywe przeżycia dla analizowanych grup różnią się istotnie. Gorsze rokowania (niższe przeżycia, krzywa KM położona niżej) są w grupie z wolem zamostkowym.

Wole zamostkowe	Liczba pacjentów	Liczba zdarzeń (zgonów)	Przeżycie 3-letnie	Przeżycie 5-letnie	Przeżycie 10-letnie	Mediana przeżycia [lata]	p *
Brak wola zamostkowego	44	7	100%	97,73%	84,09%	> max obs.	<0,001
Wole zamostkowe	4	3	50,00%	50,00%	50,00%	0,06	

* Test LR (log-rank)



Wole nawrotowe

Tylko 2 pacjentów było operowanych z powodu wola nawrotowego. Analiza statystyczna jego wpływu na przeżywalność nie ma uzasadnienia przy tak małej liczbie przypadków.

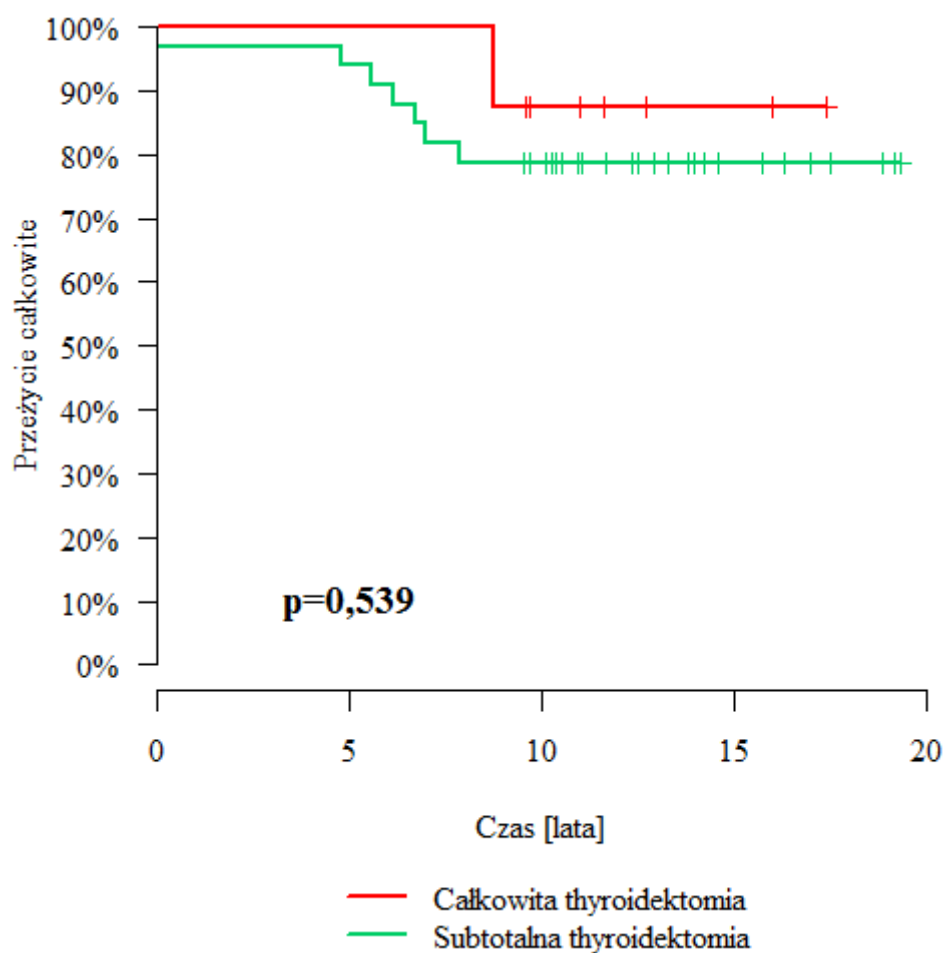
Typ zabiegu (Rycina 36.)

Wartość p z testu log-rank jest wyższa od 0,05, a więc krzywe przeżycia dla analizowanych grup nie różnią się istotnie.

W przypadku 4 chorych wykonano zabieg sp. Dunhilla (lobektomia z cieśnią), w kolejnych 3 przypadkach stwierdzono guz nieoperacyjny . Przypadki te ze względu na niską licznosc zostały pominięte.

Typ zabiegu	Liczba pacjentów	Liczba zdarzeń (zgonów)	Przeżycie 3-letnie	Przeżycie 5-letnie	Przeżycie 10-letnie	Mediana przeżycia [lata]	p *
Całkowita thyroidektomia	8	1	100%	100%	87,50%	> max obs.	0,539
Subtotalna thyroidektomia	33	7	96,97%	93,94%	78,79%	> max obs.	

* Test LR (log-rank)



Radiojod – leczenie uzupełniające

Brak informacji o przypadkach zastosowania radiojodu w tej grupie chorych.

Wznowa choroby nowotworowej

Tylko u 1 pacjenta z tej grupy odnotowano wznowę. Analiza statystyczna wpływu na przeżywalność nie ma uzasadnienia przy tak małej liczbie przypadków.

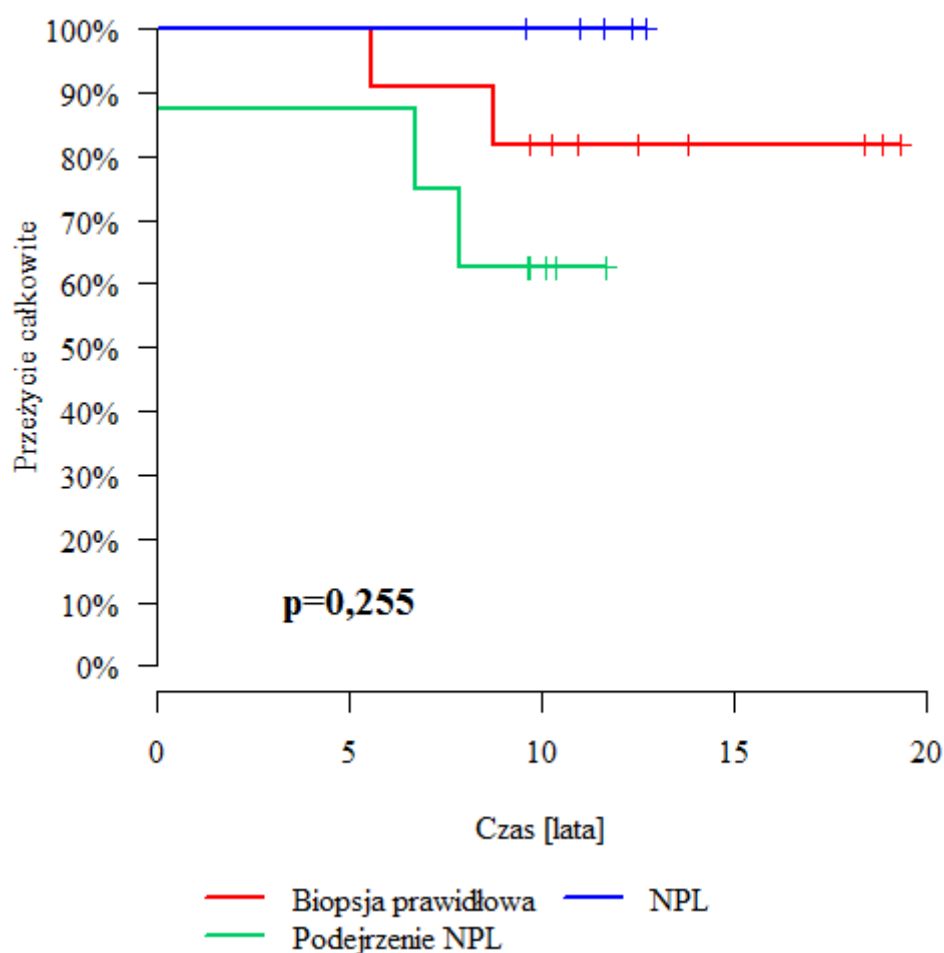
Biopsja 'FNA' (BAC z podziałem własnym na 4 kategorie) - Rycina 37

Wartość p z testu log-rank jest wyższa od 0,05, a więc krzywe przeżycia dla analizowanych grup nie różnią się istotnie.

Tylko 2 pacjentów miało biopsję 'niediagnostyczną', zostali pominięci w analizie.

Biopsja FNA	Liczba pacjentów	Liczba zdarzeń (zgonów)	Przeżycie 3-letnie	Przeżycie 5-letnie	Przeżycie 10-letnie	Mediana przeżycia [lata]	p *
Biopsja prawidłowa	11	2	100%	100%	81,82%	> max obs.	0,255
Podjęzrenie NPL	8	3	87,50%	87,50%	62,50%	> max obs.	
NPL	5	0	100%	100%	100%	> max obs.	

* Test LR (log-rank)



Biopsja BAC wg kryteriów Bethesda

Tylko 2 pacjentów miało biopsję wykonaną wg kryteriów Bethesda. Analiza statystyczna wpływu na przeżywalność nie ma uzasadnienia przy tak małej liczbie przypadków.

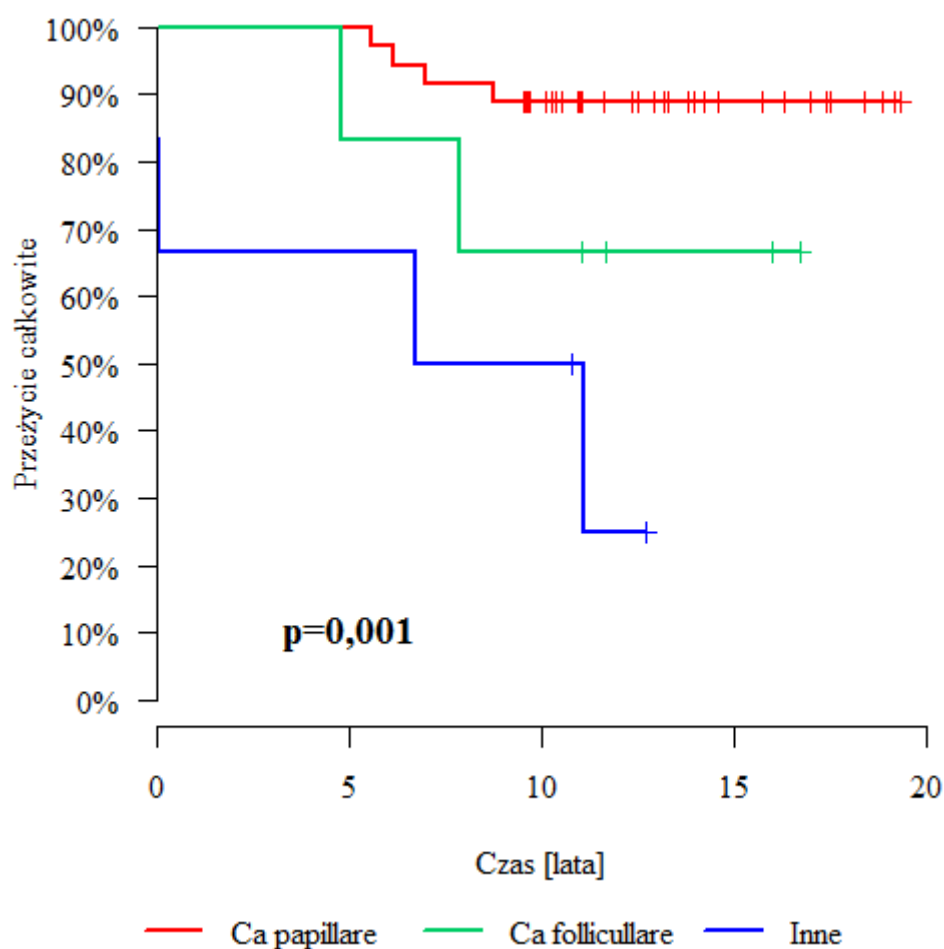
Rak – typ histologiczny (Rycina 38.)

Wartość p z testu log-rank jest niższa od 0,05, krzywe przeżycia dla analizowanych grup różnią się istotnie. Najgorsze rokowania (najniższe przeżycia, krzywa KM położona najniżej) są w grupie z rakami „innymi*”, a najlepsze w grupie z Ca papillare.

*Rak rdzeniasty (2x) i anaplastyczny (1x)występowały rzadko (3 przypadki). Zostały dołączone do grupy „inne”

Rak	Liczba pacjentów	Liczba zdarzeń (zgonów)	Przeżycie 3-letnie	Przeżycie 5-letnie	Przeżycie 10-letnie	Mediana przeżycia [lata]	p *
Ca papillare	36	4	100%	100%	88,89%	> max obs.	0,001
Ca folliculare	6	2	100%	83,33%	66,67%	> max obs.	
Inne	6	4	66,67%	66,67%	50,00%	6,72	

* Test LR (log-rank)



Średnica ogniska raka w pooperacyjnym badaniu histopatologicznym

Średnica raka w hist-pat nie wpływa istotnie na prawdopodobieństwo zgonu w każdym czasie ($p > 0,05$).

Zmienna	HR	95% CI	p
Średnica raka w hist-pat [mm]	0,766	0,461 1,271	0,302

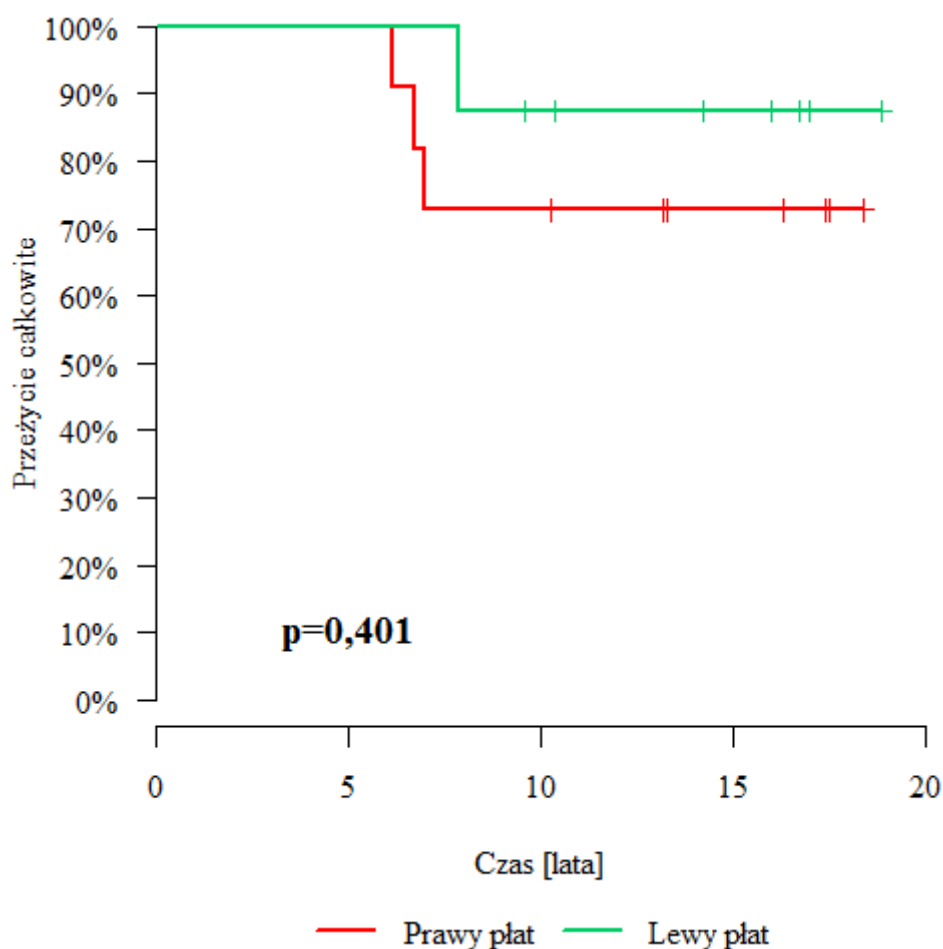
Lokalizacja raka (Rycina 39.)

Wartość p z testu log-rank jest wyższa od 0,05, a więc krzywe przeżycia dla analizowanych grup nie różnią się istotnie.

Tylko u 1 pacjenta stwierdzono w badaniu pooperacyjnym obustronnie ogniska raka, został pominięty w analizie.

Lokalizacja raka	Liczba pacjentów	Liczba zdarzeń (zgonów)	Przeżycie 3-letnie	Przeżycie 5-letnie	Przeżycie 10-letnie	Mediana przeżycia [lata]	p *
Prawy płąt	11	3	100%	100%	72,73%	> max obs.	0,401
Lewy płąt	8	1	100%	100%	87,50%	> max obs.	

* Test LR (log-rank)



Radykalizacja zabiegu (w przypadku dodatnich/niepewnych marginesów onkologicznych)

Tylko 1 pacjent przeżył radykalizację zabiegu.

Długość pobytu

Długość pobytu nie wpływa istotnie na prawdopodobieństwo zgonu w każdym czasie ($p > 0,05$).

Zmienna	HR	95% CI		p
Długość pobytu [dni]	1,267	0,953	1,685	0,103

Analiza wieloczynnikowa

Analiza wieloczynnikowa obejmowałaby 48 pacjentów, po konsultacji ze statystykiem uznano, że to zbyt mała liczba aby uzyskać sensowny model statystyczny.

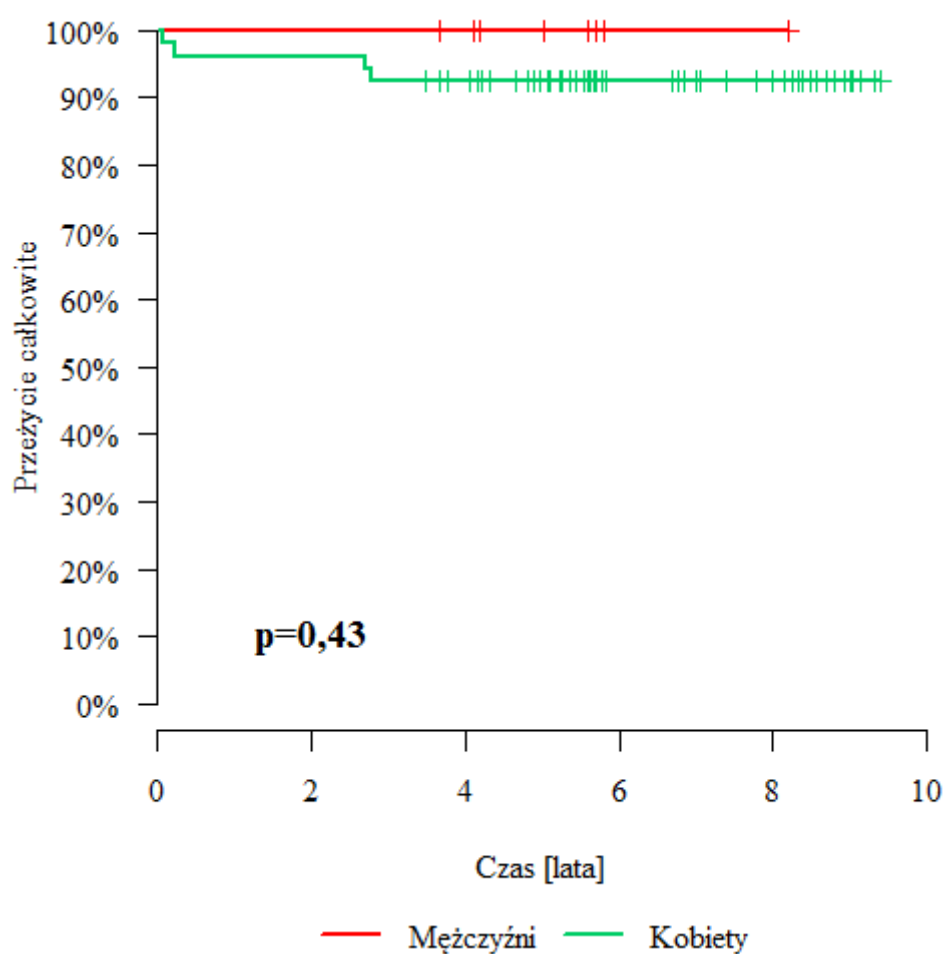
9.2.3 Analiza czynników wpływających na przeżycie w latach: 2010-2015

Płeć (Rycina 40.)

Wartość p z testu log-rank jest wyższa od 0,05, a więc krzywe przeżycia dla analizowanych grup nie różnią się istotnie. (wniosek jest identyczny jak w grupie z 2000-2009)

Płeć	Liczba pacjentów	Liczba zdarzeń (zgonów)	Przeżycie 3-letnie	Przeżycie 5-letnie	Mediana przeżycia [lata]	p *
Mężczyźni	8	0	100%	100%	> max obs.	0,43
Kobiety	53	4	92,45%	92,45%	> max obs.	

* Test LR (log-rank)



Wiek

Wiek wpływa istotnie na prawdopodobieństwo zgonu w każdym czasie ($p < 0,05$).

HR wynosi 1,16, każdy kolejny rok życia podnosi to prawdopodobieństwo o 16%.

(W grupie 2000-2009 odnotowano tu wartość 11,8% , zatem 'mniej niekorzystną')

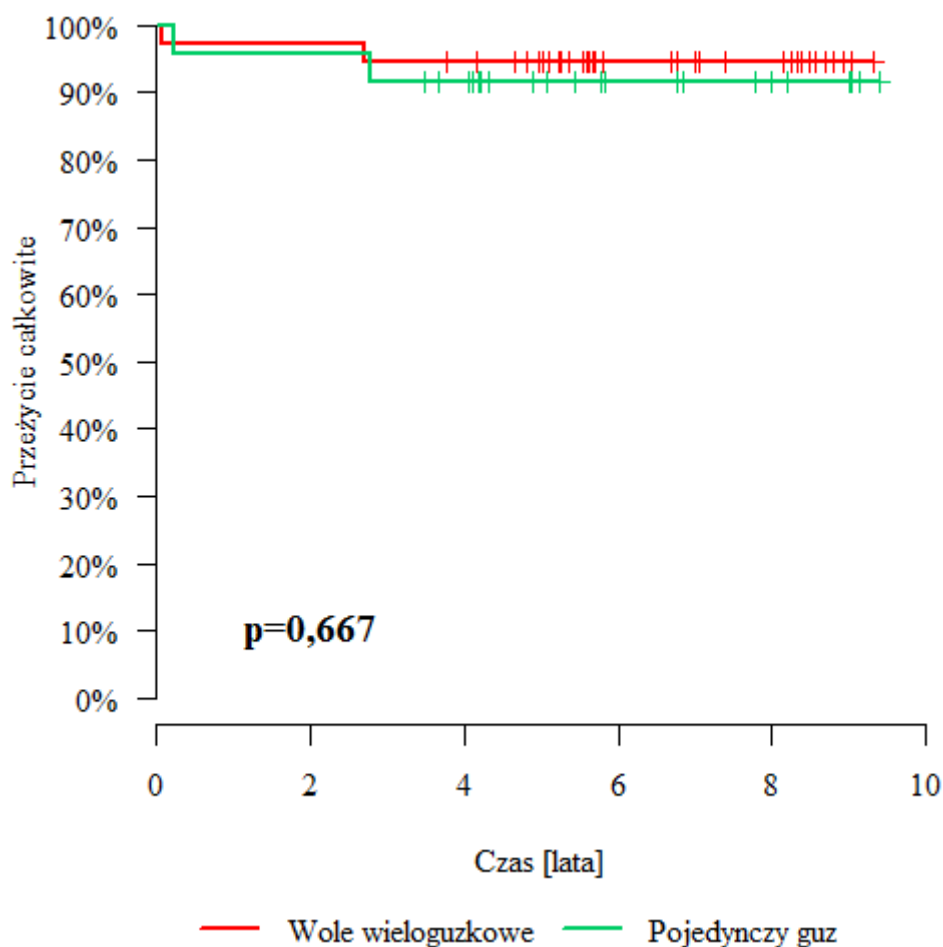
Zmienna	HR	95% CI	p
Wiek [lata]	1,16	1,035 1,299	0,011

Budowa gruczołu (Rycina 41.)

Wartość p z testu log-rank jest wyższa od 0,05, krzywe przeżycia dla analizowanych grup nie różnią się istotnie.

Budowa gruczołu	Liczba pacjentów	Liczba zdarzeń (zgonów)	Przeżycie 3-letnie	Przeżycie 5-letnie	Mediana przeżycia [lata]	p *
Wole wieloguzkowe	37	2	94,59%	94,59%	> max obs.	0,667
Pojedynczy guz	24	2	91,67%	91,67%	> max obs.	

* Test LR (log-rank)

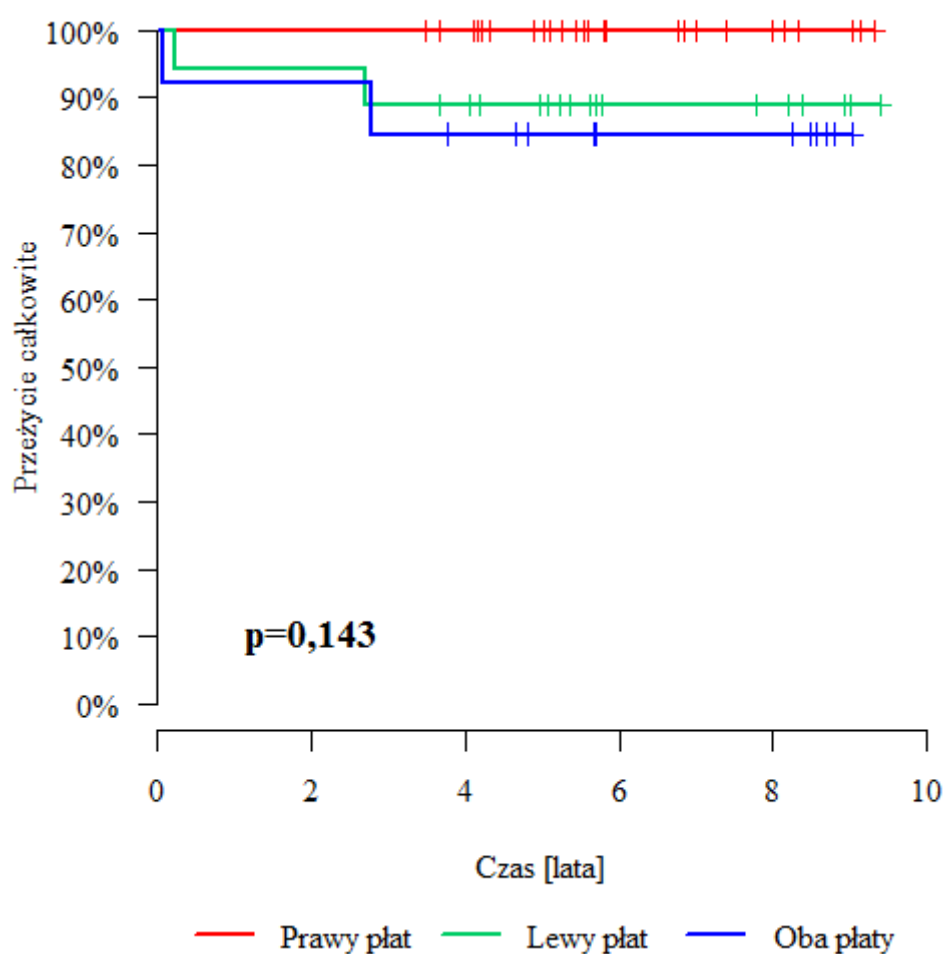


Lokalizacja dominującego guza (Rycina 42.)

Wartość p z testu log-rank jest wyższa od 0,05, a więc krzywe przeżycia dla analizowanych grup nie różnią się istotnie.

Lokalizacja dominującego guza	Liczba pacjentów	Liczba zdarzeń (zgonów)	Przeżycie 3-letnie	Przeżycie 5-letnie	Mediana przeżycia [lata]	p *
Prawy płąt	27	0	100%	100%	> max obs.	0,143
Lewy płąt	18	2	88,89%	88,89%	> max obs.	
Oba płaty	13	2	84,62%	84,62%	> max obs.	

* Test LR (log-rank)



Średnica dominującego guza w badaniach obrazowych na etapie przedoperacyjnym

Średnica dominującego guza wpływa istotnie na prawdopodobieństwo zgonu w każdym czasie (gdyż p jest niższe 0,05).

HR wynosi 1,048, a więc wzrost średnicy o 1 mm podnosi to prawdopodobieństwo o 4,8%.

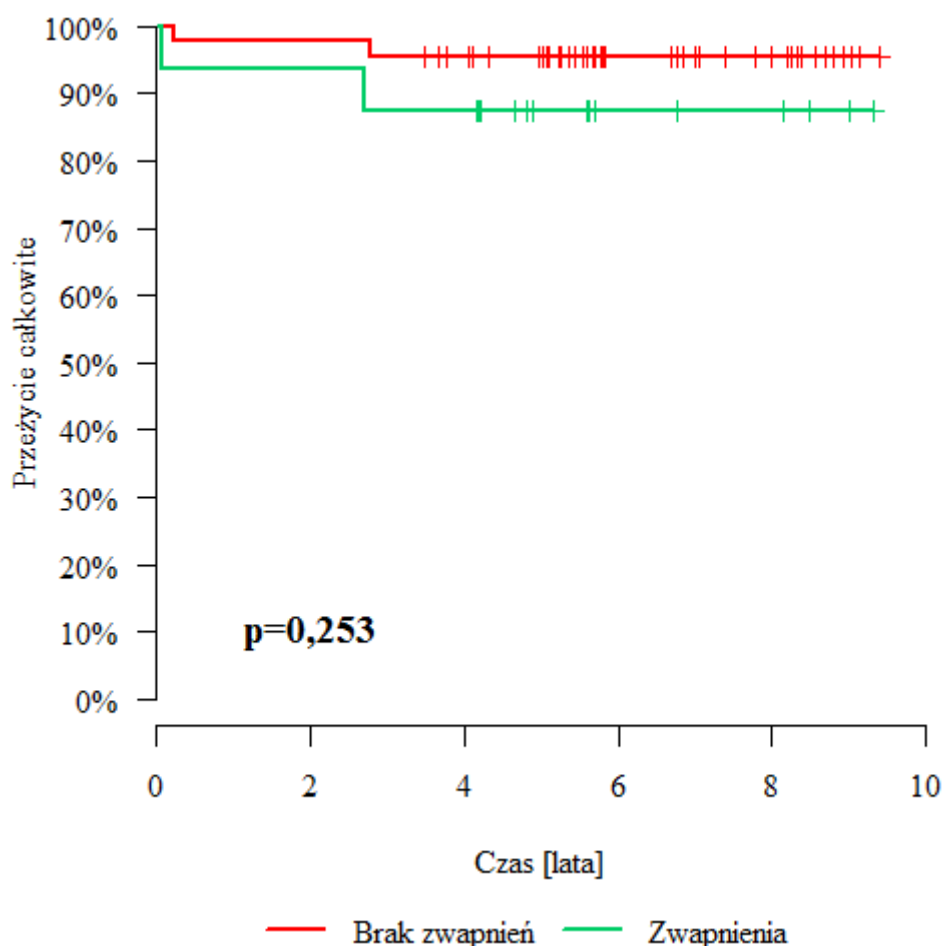
Zmienna	HR	95% CI	p
Średnica dominującego guza [mm]	1,048	1,021 1,076	<0,001

Zwapnienia (Rycina 43.)

Wartość p z testu log-rank jest wyższa od 0,05, a więc krzywe przeżycia dla analizowanych grup nie różnią się istotnie. (W latach 2000-2009 odnotowano istotny, niekorzystny wpływ)

Zwapnienia	Liczba pacjentów	Liczba zdarzeń (zgonów)	Przeżycie 3-letnie	Przeżycie 5-letnie	Mediana przeżycia [lata]	p *
Brak zwapnień	45	2	95,56%	95,56%	> max obs.	0,253
Zwapnienia	16	2	87,50%	87,50%	> max obs.	

* Test LR (log-rank)

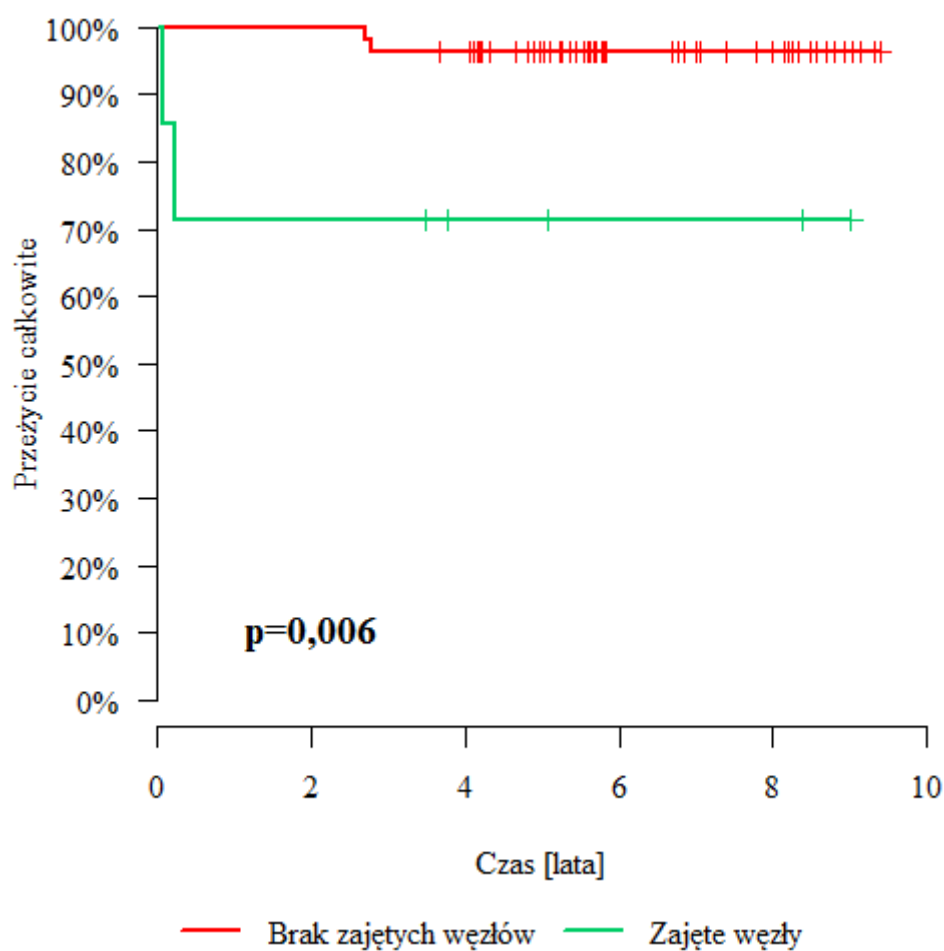


Zajęte węzły chłonne (Rycina 44.)

Wartość p z testu log-rank jest niższa od 0,05, a więc krzywe przeżycia dla analizowanych grup różnią się istotnie. Gorsze rokowania (niższe przeżycia, krzywa KM położona niżej) są w grupie z zajętymi węzłami chłonnymi.

Zajęte węzły	Liczba pacjentów	Liczba zdarzeń (zgonów)	Przeżycie 3-letnie	Przeżycie 5-letnie	Mediana przeżycia [lata]	p *
Brak zajętych węzłów	54	2	96,30%	96,30%	> max obs.	0,006
Zajęte węzły	7	2	71,43%	71,43%	> max obs.	

* Test LR (log-rank)

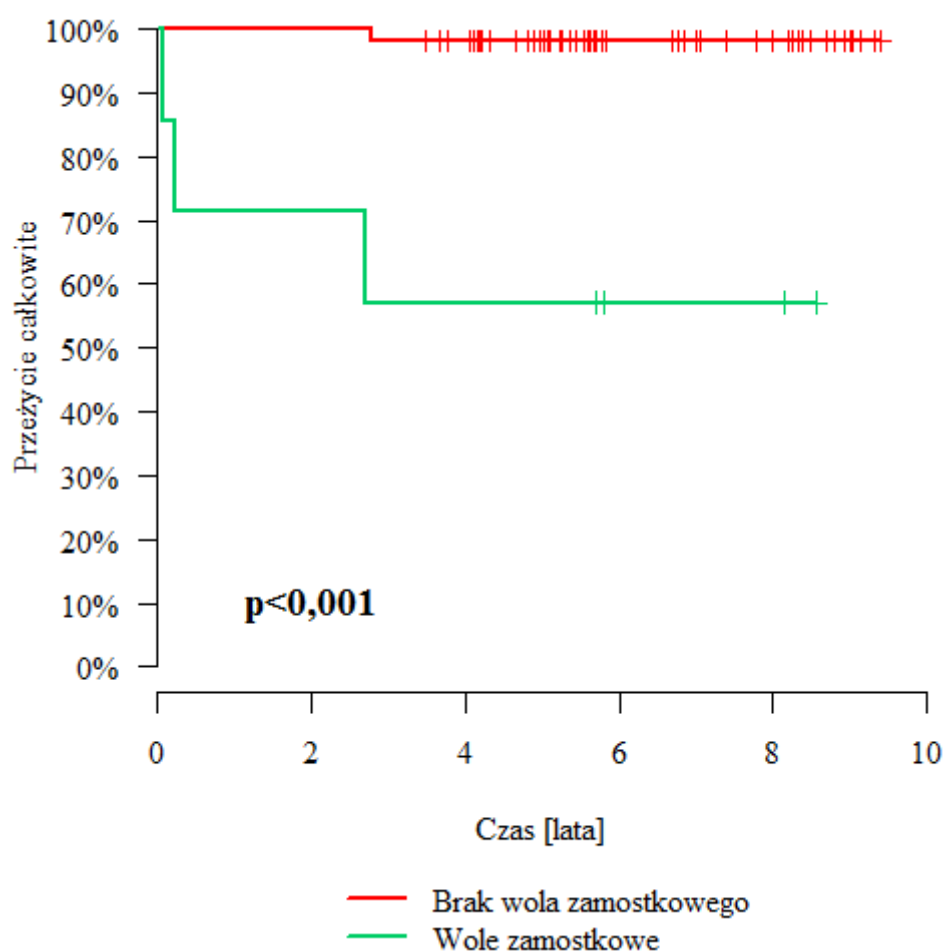


Wole zamostkowe (Rycina 45.)

Wartość p z testu log-rank jest niższa od 0,05, a więc krzywe przeżycia dla analizowanych grup różnią się istotnie. Gorsze rokowania (niższe przeżycia, krzywa KM położona niżej) są w grupie z wolem zamostkowym.

Wole zamostkowe	Liczba pacjentów	Liczba zdarzeń (zgonów)	Przeżycie 3-letnie	Przeżycie 5-letnie	Mediana przeżycia [lata]	p *
Brak wola zamostkowego	54	1	98,15%	98,15%	> max obs.	<0,001
Wole zamostkowe	7	3	57,14%	57,14%	> max obs.	

* Test LR (log-rank)



Wole nawrotowe

Tylko 1 pacjent był operowany z powodu wola nawrotowego.

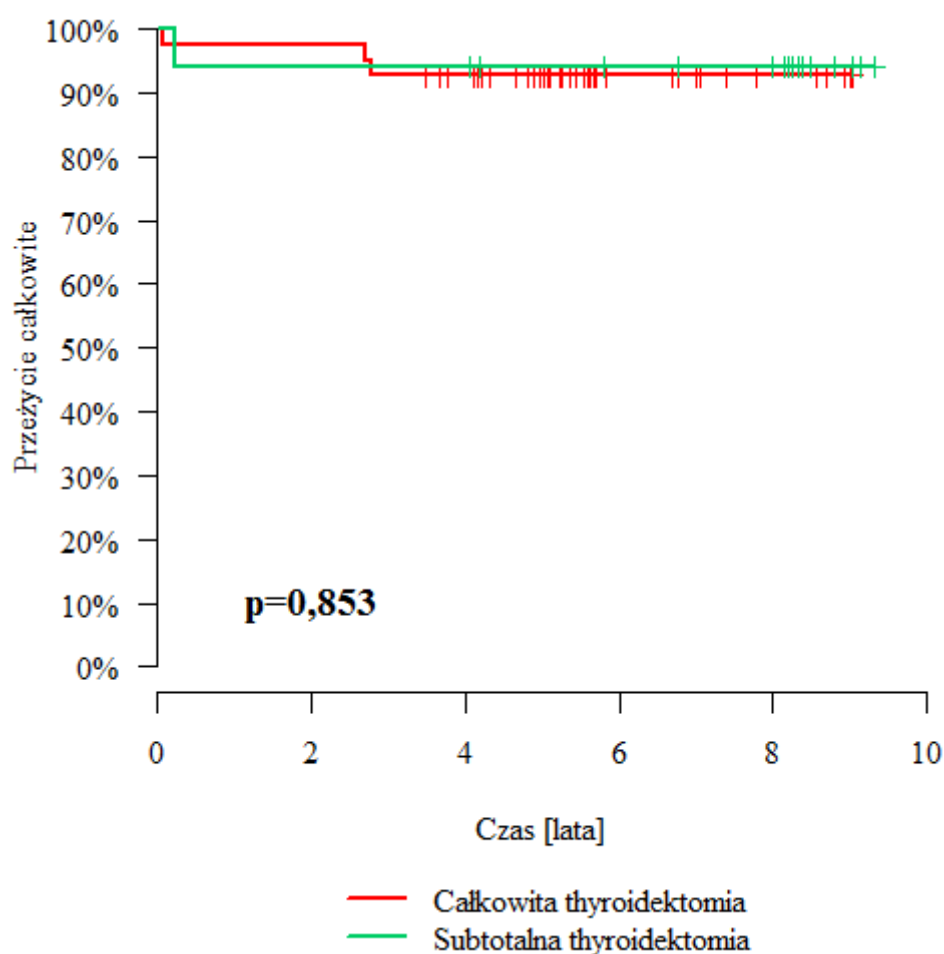
Typ zabiegu (Rycina 46.)

Wartość p z testu log-rank jest wyższa od 0,05, a więc krzywe przeżycia dla analizowanych grup nie różnią się istotnie.

W przypadku 3 chorych wykonano zabieg sp. Dunhilla. Przypadki te zostały pominięte w analizie.

Typ zabiegu	Liczba pacjentów	Liczba zdarzeń (zgonów)	Przeżycie 3-letnie	Przeżycie 5-letnie	Mediana przeżycia [lata]	p *
Całkowita tyroidektomia	41	3	92,68%	92,68%	> max obs.	0,853
Subtotalna tyroidektomia	17	1	94,12%	94,12%	> max obs.	

* Test LR (log-rank)

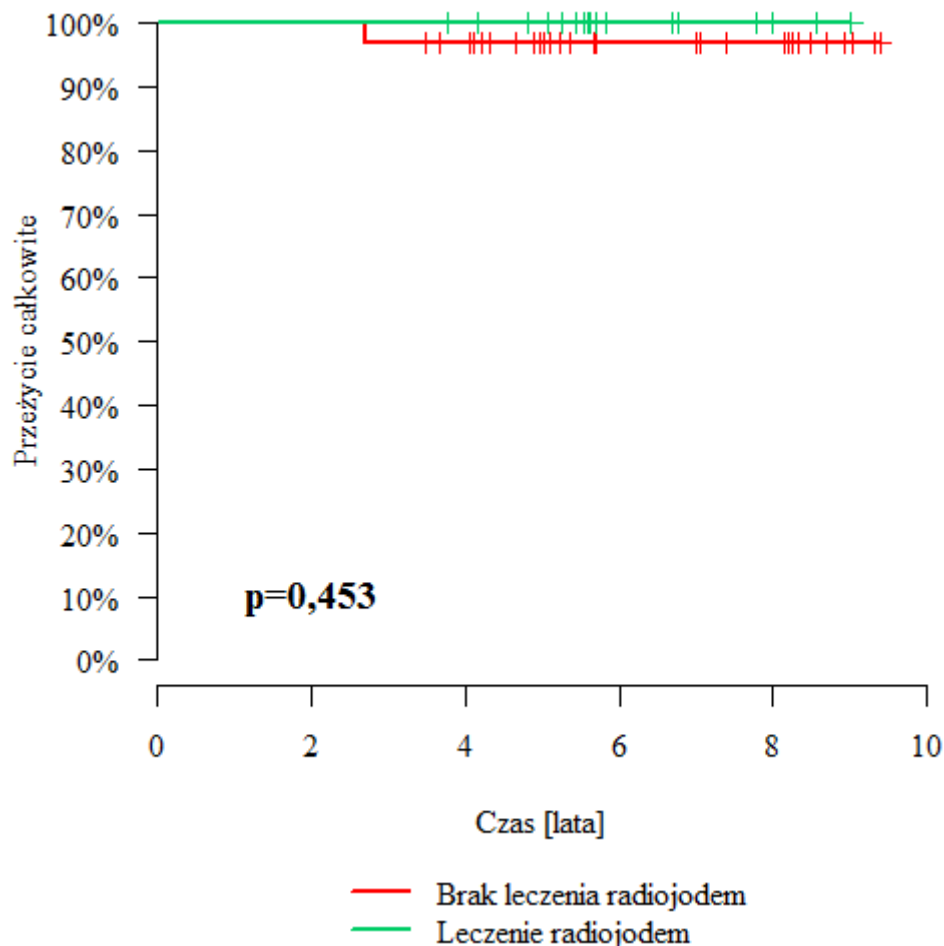


Radiojod – leczenie uzupełniające (Rycina 47.)

Wartość p z testu log-rank jest wyższa od 0,05, a więc krzywe przeżycia dla analizowanych grup nie różnią się istotnie.

Radiojod	Liczba pacjentów	Liczba zdarzeń (zgonów)	Przeżycie 3-letnie	Przeżycie 5-letnie	Mediana przeżycia [lata]	p *
Brak leczenia radiojodem	32	1	96,88%	96,88%	> max obs.	0,453
Leczenie radiojodem	18	0	100%	100%	> max obs.	

* Test LR (log-rank)



Wznowa choroby nowotworowej

Tylko 3 pacjentów miało udokumentowaną wznowę choroby nowotworowej. Analiza statystyczna wpływu na przeżywalność nie ma uzasadnienia przy tak małej liczbie przypadków.

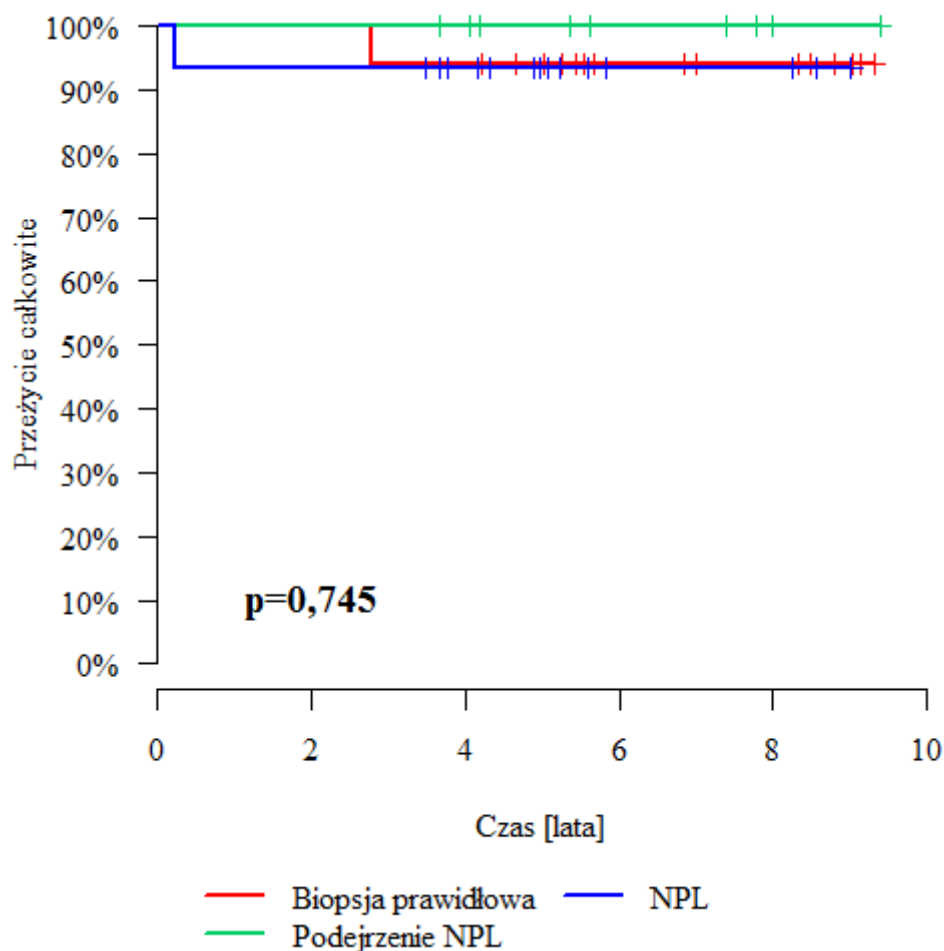
Biopsja 'FNA' (BAC z podziałem własnym na 4 kategorie) - Rycina 48.

Wartość p z testu log-rank jest wyższa od 0,05, a więc krzywe przeżycia dla analizowanych grup nie różnią się istotnie.

Tylko 2 pacjentów miało biopsję 'niediagnostyczną'. Przypadki te zostały pominięte w analizie.

Biopsja FNA	Liczba pacjentów	Liczba zdarzeń (zgonów)	Przeżycie 3-letnie	Przeżycie 5-letnie	Mediana przeżycia [lata]	p *
Biopsja prawidłowa	17	1	94,12%	94,12%	> max obs.	0,745
Podjęzienie NPL	9	0	100%	100%	> max obs.	
NPL	15	1	93,33%	93,33%	> max obs.	

* Test LR (log-rank)

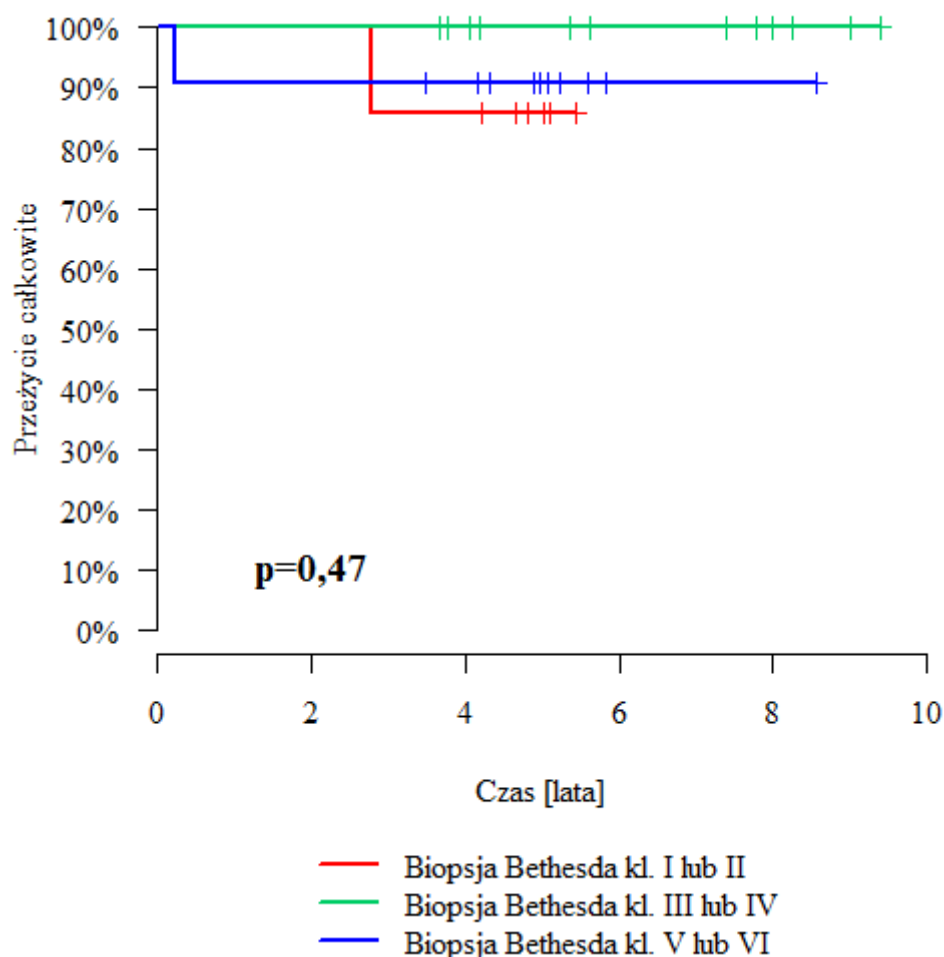


Biopsja wg Bethesda (Rycina 49.)

Wartość p z testu log-rank jest wyższa od 0,05, a więc krzywe przeżycia dla analizowanych grup nie różnią się istotnie.

Biopsja Bethesda	Liczba pacjentów	Liczba zdarzeń (zgonów)	Przeżycie 3-letnie	Przeżycie 5-letnie	Mediana przeżycia [lata]	p *
kl. I lub II	7	1	85,71%	85,71%	> max obs.	0,47
kl. III lub IV	12	0	100%	100%	> max obs.	
kl. V lub VI	11	1	90,91%	90,91%	> max obs.	

* Test LR (log-rank)



Rak – typ histologiczny(Rycina 50.)

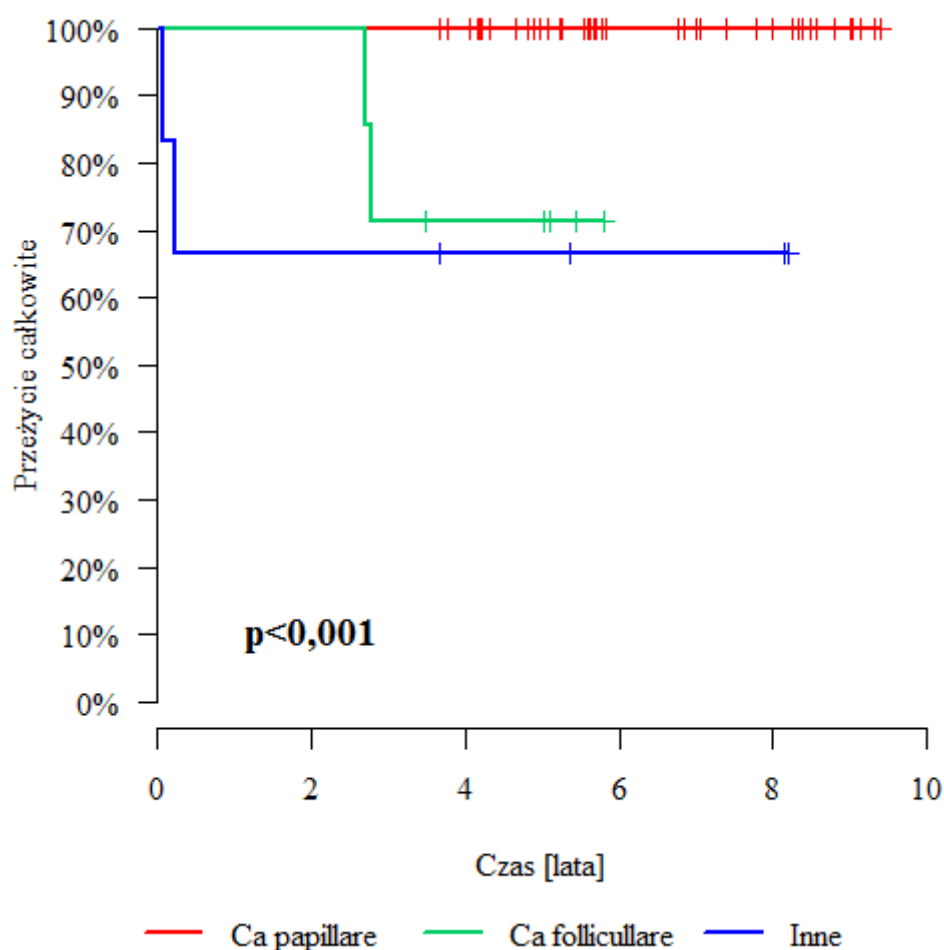
Wartość p z testu log-rank jest niższa od 0,05, a więc krzywe przeżycia dla analizowanych grup różnią się istotnie. Najgorsze rokowania (najniższe przeżycia, krzywa KM położona najniżej) są w grupie z rakami „innymi*”, a najlepsze w grupie z Ca papillare.

(Wniosek identyczny, jak w grupie 2000-2009)

*Rak rdzeniasty (4x) i anaplastyczny (1x) występowały rzadko (5 przypadków). Zostały dołączone do grupy „inne”

Rak	Liczba pacjentów	Liczba zdarzeń (zgonów)	Przeżycie 3-letnie	Przeżycie 5-letnie	Mediana przeżycia [lata]	p *
Ca papillare	44	0	100%	100%	> max obs.	<0,001
Ca folliculare	7	2	71,43%	71,43%	> max obs.	
Inne	6	2	66,67%	66,67%	> max obs.	

* Test LR (log-rank)



Średnica ogniska raka w pooperacyjnym badaniu histopatologicznym

Tylko jeden pacjent, dla którego znamy średnicę ogniska raka zmarł.

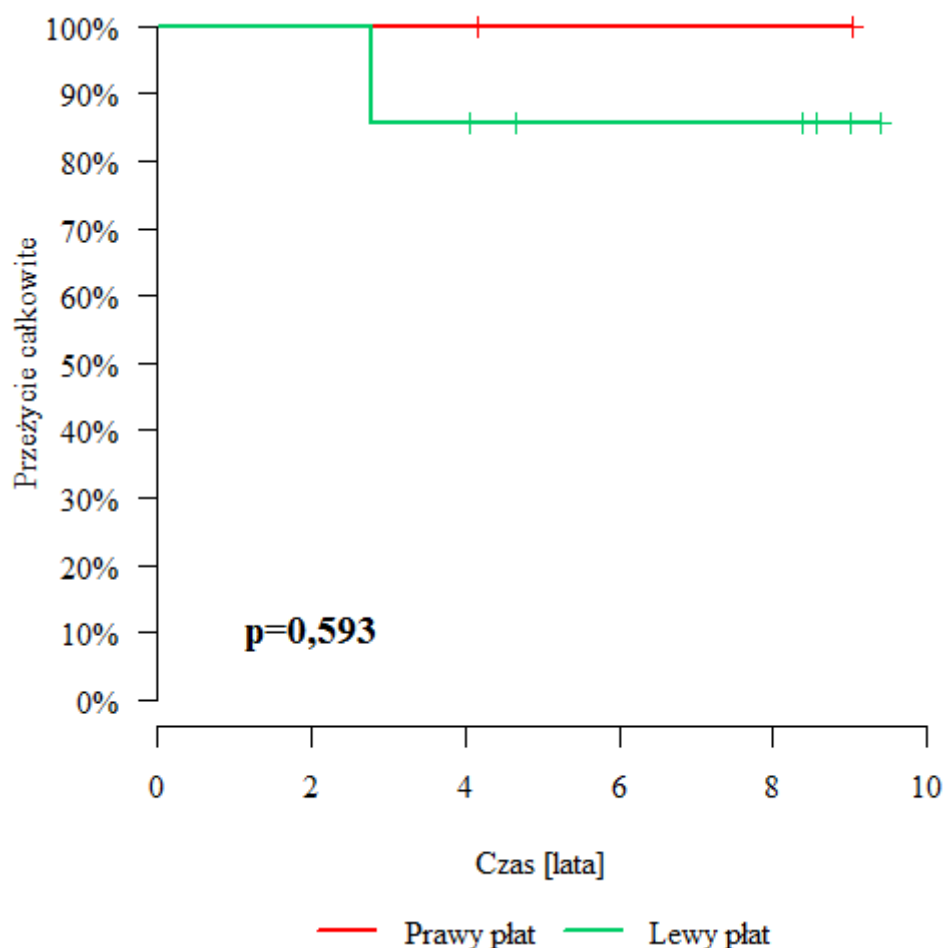
Lokalizacja raka (Rycina 51.)

Wartość p z testu log-rank jest wyższa od 0,05, a więc krzywe przeżycia dla analizowanych grup nie różnią się istotnie.

Tylko u 3 pacjentów stwierdzono w badaniu pooperacyjnym obustronnie ogniska raka, zostali pominięci w analizie.

Lokalizacja raka	Liczba pacjentów	Liczba zdarzeń (zgonów)	Przeżycie 3-letnie	Przeżycie 5-letnie	Mediana przeżycia [lata]	p *
Prawy płąt	2	0	100%	100%	> max obs.	0,593
Lewy płąt	7	1	85,71%	85,71%	> max obs.	

* Test LR (log-rank)



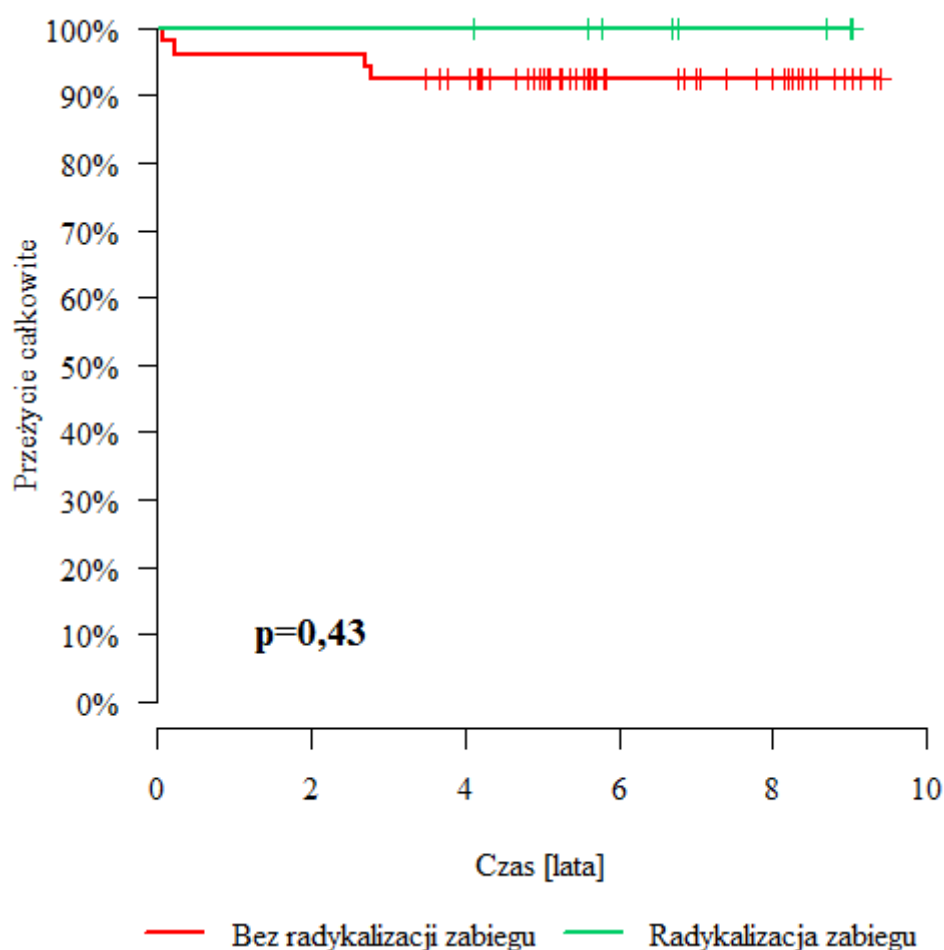
Radykalizacja zabiegu (w przypadku dodatnich/niepewnych marginesów onkologicznych)

- Rycina 52.

Wartość p z testu log-rank jest wyższa od 0,05, a więc krzywe przeżycia dla analizowanych grup nie różnią się istotnie.

Radykalizacja zabiegu	Liczba pacjentów	Liczba zdarzeń (zgonów)	Przeżycie 3-letnie	Przeżycie 5-letnie	Mediana przeżycia [lata]	p *
Bez radykalizacji zabiegu	53	4	92,45%	92,45%	> max obs.	0,43
Radykalizacja zabiegu	8	0	100%	100%	> max obs.	

* Test LR (log-rank)



Długość pobytu

Długość pobytu wpływa istotnie na prawdopodobieństwo zgonu w każdym czasie ($p < 0,05$). HR wynosi 1,984, a więc każdy kolejny dzień pobytu podnosi to prawdopodobieństwo o 98,4%.

Zmienna	HR	95% CI	p
Długość pobytu [dni]	1,984	1,104 3,566	0,022

Analiza wieloczynnikowa

W porozumieniu ze statystykiem medycznym uznano, że wykonanie analizy wieloczynnikowej dla 61 pacjentów z tej grupy, w której wystąpiły 'tylko' 4 zgony nie ma uzasadnienia.

10. Dyskusja

Wybór okresu czasu dla przeprowadzonej analizy.

Analiza danych archiwalnych wiąże się z potrzebą korzystania z zawartych informacji takich – jakie są, bez wpływu na ich jakość. Z tego powodu zrezygnowano z analizy historii chorób sprzed roku 2000 - po szczegółowym zapoznaniu się z takimi przypadkami uznano, że z powodu braku zbyt dużej ilości istotnych danych nie można się nimi posłużyć. Tematyka onkologiczna badań i nadrzędny cel - oceny wpływu różnych czynników na przeżycie – wymagała określenia ram czasowych obserwacji. Typowo posłużono się najczęściej spotykanymi okresami przeżyć 3- 5- i 10- letnich. Aby uzyskać taki okres obserwacji, ograniczono wykorzystanie danych do roku 2015 włącznie. Gromadzenie bazy pacjentów Kliniki Chirurgicznej z rakiem tarczycy trwa nadal, jakość i ilość danych z ostatnich lat jest zadowalająca, liczba operacji tarczycy i pacjentów z rozpoznawanym rakiem również rok-rocznie stopniowo wzrasta. Niestety dla spełnienia typowego okresu obserwacji 5-letniej nie było możliwości posłużenia się danymi z lat 2016+, jednak dalsze gromadzenie danych za lata 2016-2020 może pozwolić na ciekawy kierunek badań z oceną dwóch dekad chirurgii tarczycy w Klinice Chirurgicznej 4. WSK. Moment wdrożenia systemu BAC wg kryteriów Bethesda w roku 2010 w Polsce oraz opublikowanie kolejnej edycji wytycznych amerykańskich (ATA) leczenia raka tarczycy w 2009r. doskonale wpisuje się pośrodku tego okresu.

Badanie kliniczne

Podjęto próbę oceny czynników ryzyka nowotworowego w badaniu podmiotowym i przedmiotowym. Ostatecznie zrezygnowano z badania ich wpływu. Odnotowane w dokumentacji medycznej objawy podmiotowe/przedmiotowe były dość subiektywną oceną – zarówno chorego jak i lekarza przeprowadzającego wywiad. Informacje zebrane od chorego lub wynik badania przedmiotowego były często zredukowane do podstawowych danych stanowiących obowiązkowe dopełnienie wskazań do leczenia operacyjnego. Wywiad i badanie przedmiotowe szczególnie ukierunkowane na poszukiwanie czynników ryzyka nowotworowego były wyraźnie staranniej przeprowadzone u chorych z innymi cechami zwiększającymi ryzyko choroby nowotworowej – w wynikach badań obrazowych, laboratoryjnych, biopsji cienkoigłowej i in. Można to częściowo tłumaczyć niską częstością występowania nowotworów tarczycy w populacji ogólnej. 113 przypadków (ok. 5,5%) raka tarczycy na ponad 2000 operacji tarczycy w ciągu 15 lat pracy wieloprofilowej Kliniki Chirurgicznej oznacza, że większość operacji tarczycy jest przeprowadzana

ze wskazań 'nienowotworowych'. Kwalifikacja pacjentów w Klinice Chirurgicznej 4. WSK nie jest ograniczana do przypadków podejrzanych onkologicznie. Chociaż klasycznie w piśmiennictwie przyjmuje się, że nie ma typowo swoistych objawów raka tarczycy w badaniu klinicznym, obowiązujące wytyczne zawierają rekomendacje także w najwyższej klasie G1 siły zaleceń dotyczące niektórych cech ryzyka złośliwości (omówione w rozdziale 5.).

Badania laboratoryjne.

Poza podstawowym zestawem badań laboratoryjnych wymaganych przed leczeniem operacyjnym, nie stwierdzono przypadków pacjentów ,u których na etapie przedoperacyjnym w Klinice Chirurgicznej oznaczano swoiste (Tg, Kalcytonina) bądź nieswoiste markery nowotworowe (CEA) . Warto wspomnieć, że oznaczenie Tg obecnie nie jest zalecane przed operacją. Wedle aktualnych zaleceń ETA należy oznaczać poziom Kalcytoniny w każdym przypadku wola guzkowego, chociaż wg ATA badanie to nie jest zalecane rutynowo¹⁷. Istnieją badania, w których dowiedziono przewagę czułości i specyficzności oznaczeń stężeń kalcytoniny w porównaniu z wynikiem BAC. Poziom kalcytoniny powinien być zawsze oznaczony przy podejrzeniu raka rdzeniastego. Trudno ocenić zastosowanie tego zalecenia w praktyce w tut. ośrodku z uwagi na rzadkie występowanie raka rdzeniastego – na 6 stwierdzonych przypadków, u 3 pacjentów nie występowały cechy zwiększonego ryzyka nowotworowego w badaniu klinicznym i badaniach dodatkowych, a tym samym – podstawy do oznaczenia poziomu kalcytoniny.

Specyfika nauki procedur chirurgicznych w Klinice Chirurgicznej 4. WSK i zmiana trendów w chirurgii tarczycy na przestrzeni lat.

Szkolenie kolejnych pokoleń chirurgów w Klinice Chirurgicznej 4. WSK od lat polega na stopniowej nauce kolejnych 'obszarów chirurgicznych' . Każdy z chirurgów 'wdrożony' w dziedzinę chirurgii tarczycy wykonywał w trakcie nauki docelowo ok. 25 operacji jako operator rocznie, stopniowo ustępując miejsca kolejnym młodszym koleżankom i kolegom – to oznacza że na przestrzeni 15 lat operacje tarczycy były wykonywane przez różnych chirurgów Kliniki. Wybrane osoby najbardziej doświadczone w chirurgii tarczycy asystują lub nadzorują przebieg zabiegów. Liczne publikacje dowodzą, że zabiegi wykonywane przez chirurga mniej doświadczonego (w trakcie nauki) w asyście eksperta są bezpieczne i skuteczne.⁷² Zwracam uwagę na te standardy Kliniki, aby podkreślić, że wykonywane operacje nie były dziełem 2-3 najbardziej zainteresowanych lekarzy, tylko zespołu chirurgów. 'Czynnik ludzki' w postaci kolejnych adeptów

'operatorów' mógł mieć z tego powodu pewien wpływ na efekty operacji. Jak już wspomniano, liczba tyroidektomii w Klinice Chirurgicznej począwszy od 2000r. przekracza 100 operacji rocznie, wartość ta jest najczęściej definiowanym punktem odcięcia dla ośrodków wysoko wyspecjalizowanych w chirurgii tarczycy.

Zaobserwowano opisywany w literaturze trend radykalizacji leczenia operacyjnego^{40,41,52,71,74,77}. W latach 2000-2009 częściej wykonywano zabiegi mniej radykalne: subtotalna tyroidektomia – 68% operacji vs totalna tyroidektomia 16% vs lobektomia z cieśnią - 8%. W okresie 2010-2015 przeważały zabiegi bardziej doszczętne: totalna tyroidektomia 67% vs subtotalna tyroidektomia 27% vs lobektomia z cieśnią 4,9%. Należy także zwrócić uwagę na wzrost całkowitej liczby rozpoznania raka w ostatnich latach: w okresie 2000-2009 rozpoznano 48 przypadków raka tarczycy po operacji, w dwukrotnie krótszym okresie 2010-2015 : 61. W materiale kliniki nie odnotowano istotnych różnic w przeżyciach chorych operowanych sposobem subtotalnej vs. całkowitej tyroidektomii – jednak warto mieć na uwadze, że analizowano jedynie przypadki pacjentów z rozpoznaniem pooperacyjnie rakiem tarczycy, którzy z tego powodu są poddawani regularnym kompleksowym kontrolom w celu ew. wczesnego rozpoznania wznowy. Pozostała dominująca populacja operowanych nie podlega tak ścisłej kontroli, wiele przypadków nawrotu może pozostawać nierozpoznanych, ukrytych w grupie chorych operowanych w sposób nieradykalny z ostatecznym rozpoznaniem łagodnym w badaniu histopatologicznym^{71,72,78}. Niemniej progresywna zmiana zakresu resekcji tarczycy jest ewidentna. Warto dodać, że ww. tendencja także ma swoje odzwierciedlenie w Polsce – gdzie w roku 1997 spośród 15696 wszystkich operacji tarczycy, 90% stanowiły resekcje niecałkowite (60% częściowa + 30% subtotalna), zaś w roku 2004 spośród 23000 operacji już 65% stanowiły tyroidektomie całkowite, w roku 2018 liczba operacji tarczycy w Polsce przekroczyła 30000 (dane Polskiego Klubu Chirurgii Endokrynologicznej)^{7,42,60}.

Dobór piśmiennictwa : wytyczne vs 'twarde' dane kliniczne vs praktyka kliniczna.

Tytułem wstępu do omówienia uzyskanych wyników, należy zwrócić uwagę na dostępne piśmiennictwo. Analizując najnowsze i najważniejsze pozycje naukowe zauważono kwestie, które nakazują w sposób ostrożny formułować wnioski. Warto zaznaczyć, że poniżej wymienione 'wady' są skrupulatnie odnotowywane przez autorów publikowanych badań.

Ilościowe rozpoznawanie raka tarczycy wzrosło ponad trzykrotnie w ciągu ostatnich 30 lat z częstości 4,9 / 100 000 os. do 14,3 / 100 000 w 2014r. (USA) – tj. w stopniu budzącym niekoniernie niepokój onkologiczny – co pytania o nadrozpoznowalność^{39,79}. Szacuje się,

że w najbliższych latach rak tarczycy zajmie 3 lub 4 miejsce najczęstszego nowotworu u kobiet^{14,21,80,81}. Mimo kolejnych dekad rozwoju diagnostyki i leczenia – umieralność z powodu raka tarczycy pozostaje na stałym, niskim poziomie 0,5/ 100 000 osób⁸²⁻⁸⁴. Za lawinowy wzrost liczby rozpoznań raka odpowiada przede wszystkim zwiększenie liczby rozpoznawanych raków zróżnicowanych⁸⁵ (do 90% wszystkich raków tarczycy) – zwłaszcza brodawkowego, większość nowo-rozpoznanych przypadków to niewielkie guzy, mikroraki lub raki niskiego ryzyka wg kryteriów ATA⁷⁸. Przeżycia odległe w takich przypadkach są doskonałe, sięgając nawet 95% dla okresów >10 letnich⁸⁶. Pojawiają się prace, w których nie wykazano istotnego wpływu na wydłużenie życia takich chorych dzięki leczeniu w stosunku do populacji ogólnej¹⁹, większość pacjentów z najczęściej rozpoznawanym rakiem zróżnicowanym niskiego ryzyka umiera z innych przyczyn niż rak tarczycy.

Z tego powodu w ostatnich latach ruszyła debata, że współczesna epidemia raka tarczycy jest efektem ubocznym – niekoniecznie korzystnym – łatwo dostępnej diagnostyki w postaci USG i BAC^{39,78,87}. Badania poświęcone diagnostyce obrazowej dowodzą, że rozmiar guzka tarczycy w ultrasonografii jest zawyżany średnio o 5mm - pomijając inne istotne czynniki ryzyka złośliwości – może to prowadzić do kwalifikowania większej ilości 'niemych' guzków do dalszych etapów diagnostyki i leczenia⁸⁸. Jest to szczególnie istotne, ze względu na najczęściej uznane kryterium 'istotnego' wzrostu guzka określonego jako zwiększenie rozmiaru o 3mm w badaniu USG⁹⁰. Biorąc pod uwagę 5mm margines błędu, czy można wiarygodnie ocenić rozmiar guza w badaniu USG jako czynnik prognostyczny? Analiza narodowej bazy danych w Korei Południowej dowiodła, że 94% małych guzków wykrytych w USG poddawano biopsji, do roku 2010 odsetek BAC dla guzów >5mm wyniósł 100%²³ - od 2014r. trwa dyskusja nt. zasadności tak szeroko zakrojonej diagnostyki⁸⁹.

Niska częstość raka tarczycy wśród wszystkich pacjentów operowanych z powodu chorób tarczycy – tj. ok 5-10% , (gdzie ok. 90% rozpoznawanych przypadków to dobrze rokujące raki zróżnicowane z doskonałym okresem przeżyć odległych) powoduje, że większość dostępnych badań dotyczy raków zróżnicowanych tj. brodawkowego i pęcherzykowego. Raki gorzej rokujące jak rdzeniasty, anaplastyczny i in. są zupełnie pomijane lub publikacje na ich temat dotyczą małej serii przypadków z pojedynczych ośrodków. Zalecenia międzynarodowe i krajowe powstają na podstawie i w głównej mierze – w związku z badaniami dotyczącymi raków zróżnicowanych^{17,19}.

Kolejną kwestią jest przewaga badań retrospektywnych z pojedynczych ośrodków na niewielkiej, (przez to – o małym znaczeniu statystycznym) 'historycznej' grupie chorych^{19,78,90}. Ocena różnych czynników w przypadku raka, dla którego sensowny okres przeżycia odległego

określa się na +10 lat oznacza, że opublikowane w ostatnich 5 latach badania dotyczą okresu chorych leczonych na przełomie XX. i XXI. wieku. Z powodu ww. niskiej częstości raka w materiale operacyjnym, prezentowane badania dotyczą najczęściej wyselekcjonowanych grup ok. 100 – 130 przypadków. (wyjątkowo zdarzają się publikacje azjatyckie z pojedynczych ośrodków obejmujące grupy kilkuset chorych operowanych z rozpoznaniem rakiem tarczycy). Aby uzyskać taką liczbę przypadków, okresy badania nierzadko sięgają do lat 80 XX w. - ówczesna technologia USG czy np. standardy BAC (wprowadzenie klasyfikacji Bethesda) nie mogą być porównywalne ze sprzętem używanym choćby w ostatnich 15 latach. Heterogenność grup, publikacje kolejnych edycji wytycznych, odmienne lokalne standardy postępowania, indywidualne doświadczenie chirurgów, różne okresy obserwacji czy różnice w definiowaniu różnych pojęć skutkują często sprzecznymi wnioskami. Niewielka liczba przypadków stanowi dodatkowe ograniczenie dla analizy statystycznej – niektóre cechy zachowują istotność statystyczną jedynie w przypadku analizy jednoczynnikowej (o mniejszej wartości), zaś przeprowadzenie analizy wieloczynnikowej jest często utrudnione lub wykluczone^{19,78,90}. Porównanie takich serii badań celem wypracowania 'konsensusów' jest ryzykowne i trudne. Żeby uzmysłwić jak wielką 'sprawczość' przypisuje się danym opartym na małych grupach chorych przytoczę przykłady. Najlepiej znane i najczęściej stosowane w piśmiennictwie klasyfikacje prognostyczne raków tarczycy opracowano na następującej liczbie przypadków:

- EORTC (European Organisation for Research on the Treatment of Cancer) - opracowana na grupie 507 pacjentów ze wszystkimi typami raka tarczycy
- AMES (Age, Metastasis, Extent of Disease, Size) - 814 chorych z rakiem zróżnicowanym
- AGES (Age, Grade, Extent of Disease, Size) i MACIS (Metastasis, Age, Completeness of resection, Invasion and Size) - 1779 przypadków raka brodawkowego⁸⁵.

Dla przypomnienia, w 2016r. Odnotowano 4015 nowych zachorowań na raka tarczycy w Polsce, w USA – ok. 64 000. Dość kuriozalną sytuacją jest zupełny brak konsensusu w systemach klasyfikacji zaawansowania raka tarczycy. Do najpopularniejszych należą wymienione EORTC, AMES, AGES, MACIS a także SAG, NTCTCS, Ohio State University for differentiated thyroid carcinoma, Noguchi for papillary thyroid carcinoma, GAMES (Memorial Sloan Kettering Cancer Centre), DAMES (DNA-Ploidy modified AMES) oraz oczywiście ATA.

Brierley i wsp. na przykładzie raka tarczycy porównali klasyfikacje EORTC, AMES , AGES i MACIS , nie wykazując istotnej przewagi żadnej z nich w porównaniu z klasyczną klasyfikacją TNM raka tarczycy wg AJCC ^{91,92}.

Należy również zwrócić uwagę, że dostępne badania populacyjne powstają na podstawie

analizy retrospektywnej krajowych rejestrów nowotworowych. Takie publikacje prezentują imponujące analizy statystyczne na dużych kohortach kilkudziesięciu tysięcy czy > 100 tys. pacjentów. Najczęściej cytowane publikacje obejmują analizę baz amerykańskich NCDB i zwłaszcza SEER⁷⁸. Również obszerne badania prezentują dane rejestrów z Korei i Japonii^{21,89}. Baza SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) obejmuje ok 28% obywateli USA. Rejestry te są stale uzupełniane o kolejne dane, które nie były dostępne lub gromadzone w przeszłości – przykładowo <2003r. NCDB nie zawiera danych dotyczących chorób współistniejących, <2004r. SEER nie zawiera informacji o wieloogniskowości/ pozatarczycowej inwazji raka tarczycy, żadna z wymienionych baz nie gromadzi danych o wznowie choroby nowotworowej tarczycy ani powikłaniach leczenia. Zwraca się uwagę również na niedoskonałość 'jednolitego' wprowadzania danych przez rozproszone ośrodki^{19,78,86,90}. Podobnie jak w przypadku badań z pojedynczych ośrodków – odmienny dobór pacjentów z bazy, rozbieżności w definiowaniu tożsamyh pojęć, branie pod uwagę lub pominięcie pojedynczych cech prowadzi często do serii publikacji o sprzecznych wnioskach, kolejno nawiązujących w polemice do badań poprzedników.

Istotnym głosem w dyskusji są także opublikowane krytyczne doniesienia o rozbieżności między obowiązującymi zaleceniami, a rzeczywistymi metodami terapeutycznymi. Dotyczy to głównie grupy chorych z rakiem zróżnicowanym (głównie brodawkowatym) niskiego ryzyka oraz mikrorakiem. Szacuje się, że 40% wszystkich leczonych raków tarczycy w krajach uprzemysłowionych to zróżnicowane mikroraki brodawkowate (<1cm). Chociaż kolejne edycje wiodących zaleceń ATA z ostatnich 10 lat sugerują w przypadku chorych niskiego ryzyka i mikroraków operacje oszczędzające jak lobektomia lub aktywną czujną obserwację – rzeczywiste dane pochodzące z bazy SEER za lata 2007-2010 pokazują, że 77% operacji tarczycy w przypadku mikroraka brodawkowatego w tym czasie stanowiły tyroidektomie całkowite^{39,78,86}. Podobne odstępstwo odnotowano w zakresie rzeczywistego stosowania radiojodu w grupie chorych niskiego ryzyka. Na decyzje o 'nadmiernym leczeniu' (tj. w kontraście do zaleceń) składa się wiele czynników – od zbyt pochopnej diagnostyki zorientowanej na leczenie choroby onkologicznej, osobistego doświadczenia lekarza (chirurdzy częściej skłaniają się w kierunku interwencji chirurgicznej), przez dobre doświadczenia pojedynczych ośrodków w przypadku szansy na definitywną operację radykalną, do osobistej woli chorego i in.^{41,82,86,93-95} Nowym problemem dostrzeganym w publikacjach jest obciążenie psychiczne pacjenta z podejrzeniem lub rozpoznaniem raka tarczycy niskiego ryzyka, poddanego aktywnej obserwacji – część chorych nie jest w stanie żyć ze świadomością obecnej choroby nowotworowej niskiego ryzyka i decyduje się na leczenie operacyjne^{13,95}.

Zauważony brak arbitralnego wpływu wytycznych na dane rzeczywiste jest zjawiskiem interesującym, dając pole do krytycznej oceny ich słuszności poprzez publikację indywidualnych wyników, z zastrzeżeniami jw.

Po czwarte, opierając się na publikacjach opracowanych na podstawie rejestrów nowotworowych jak SEER, trzeba mieć świadomość, że w latach 1998-2009 51% chirurgów wykonujących operację tarczycy, wykonało średnio w tym czasie tylko jeden zabieg / rok. We wspomnianym badaniu Adam i wsp. wykazał, że 81% wszystkich operacji tarczycy z badanego okresu (ponad 16 000 zabiegów) zostało wykonanych przez chirurgów mniej doświadczonych (tj. <25 operacji / 1 chirurga / 1 rok). Z drugiej strony istnieją doniesienia, w których dobre wyniki odległe operacji ośrodków wyspecjalizowanych (tj. >100 operacji / rok) tłumaczy się raczej indywidualnym, jednostkowym sukcesem pracujących tam specjalistów, niż poziomem ośrodka, jako instytucji^{53,70,77,96}. Jednym z najlepiej udokumentowanych i jednocześnie najstarszym w świecie medycyny doniesieniem, że w chirurgii tarczycy „ilość przechodzi w jakość” są wyniki Teodora Kochera, gdzie śmiertelność w przypadku pierwszych 100 operacji tarczycy wyniosła 13%, zaś w roku 1917 została zredukowana do 0,5% przy liczbie 5000 operacji. Sto lat później w 2017r. Prof. Barczyński z zespołem opublikowali w World Journal of Surgery interesujące badanie randomizowane, porównujące efekty 10-letnie operacji sp. Dunhilla, subtotalnej tyroidektomii i całkowitej tyroidektomii – gdzie również ponadprzeciętne wyniki odległe wiążą m.in. z indywidualnym doświadczeniem chirurgów wykonujących >200 operacji rocznie, zalecając tym samym ostrożność w prostym odniesieniu wyników badań do 'średniej'^{53,77}.

Tak rażąca dysproporcje w doświadczeniu Oddziałów Chirurgicznych i samych operatorów w chirurgii tarczycy mogą dodatkowo tłumaczyć sprzeczne wnioski. Świadomość ww. różnic nakazuje rezerwę w interpretacji prezentowanych badań.

Kończąc wstęp do właściwego omówienia czynników prognostycznych, można odnieść wrażenie, że w zasadzie każdy z prezentowanych w tej pracy wyników można wedle uznania potwierdzić lub uznać za błędny – zależnie od dobranego piśmiennictwa – wyczerpująco uzasadnić. Dążąc do naukowego obiektywizmu, na tym etapie można stwierdzić następujące fakty nt. przeprowadzonego badania w Klinice Chirurgicznej 4. WSK:

- 1) demografia nowotworów tarczycy w Klinice Chirurgicznej 4. WSK – częstość, średni wiek w momencie diagnozy, rozkład nowotworów wg płci, typów histologicznych i in. doskonale odzwierciedla dane prezentowane przez współczesne piśmiennictwo
- 2) w badanym materiale zaobserwowano tendencje wzrostowe liczby rozpoznań nowotworów

tarczycy, zwiększenie liczby wszystkich operacji i ich radykalizację w kierunku tyroidektomii całkowitej na przestrzeni lat

3) Klinika Chirurgiczna 4. WSK spełnia kryterium ośrodka 'high-volume' z liczbą >100 operacji tarczycy rocznie

4) liczba analizowanych przypadków tj. 109 chorych operowanych w 4. WSK odpowiada najczęściej spotykanym badaniom z pojedynczych ośrodków

5) badany okres 2000-2015 pozwala na analizę przeżyć 5-10 letnich, w odróżnieniu od większości publikacji z pojedynczych ośrodków – badana grupa jest 'nowsza', nie obejmuje chorych operowanych w latach 90-tych lub wcześniej.

6) identycznie jak w innych badaniach z pojedynczych ośrodków – niektóre czynniki nie zostały poddane analizie z powodu zbyt niskiej częstości zdarzeń, inne zostały uwzględnione w analizie jednoczynnikowej, połowa w wieloczynnikowej. Stanowi to największe ograniczenie badania – chociaż odnosząc się do powyższych uwag – nie jest to przypadek odosobniony, raczej nieunikniony efekt badania retrospektywnego z jednej kliniki chirurgicznej, obejmującego przypadki rzadko występującego raka wśród wszystkich chorych operowanych z powodu chorób tarczycy, który w dodatku charakteryzuje się niską śmiertelnością i wieloletnimi przeżyciami odległymi.

Omówienie wyników analizy statystycznej.

Przeżycia całkowite, porównanie przeżyć w latach 2000-2009 vs 2010-2015.

W analizowanym materiale uzyskane wyniki przeżyć całkowitych odpowiadają danym prezentowanym w piśmiennictwie, nawet rozpatrując łącznie nowotwory zróżnicowane z rakami gorzej rokującymi, przeżycia 5-letnie i 10-letnia są satysfakcjonujące, sięgając odpowiednio 94,5% i 85%. Jak wspomniano, przeżycia całkowite grup 2000-2009 i 2010-2015 nie różnią się istotnie, jednak zauważono trend w kierunku dłuższych przeżyć w grupie operowanych po 2010r. Główne różnice w nowszej grupie chorych to większa ilość i nowe zasady wykonywanych BAC (wg Bethesda) oraz tendencja w kierunku zdecydowanie najczęściej wykonywanej tyroidektomii całkowitej. Chociaż nie wykazano różnic statystycznych w przeżyciach przy porównaniu tyroidektomii całkowitej i subtotalnej w materiale Kliniki Chirurgicznej 4. WSK – kontynuowanie obserwacji w dłuższym okresie tj. >10 letnim może skutkować wykazaniem istotnie dłuższego przeżycia w grupie 2010-2015.

Wiek i płeć

Istnieje dobrze udokumentowana liniowa zależność między wiekiem chorego i śmiertelnością z powodu raka tarczycy^{78,81}. Wiek chorego jest jednym z najważniejszych czynników prognostycznych, obecnym we wszystkich klasyfikacjach prognostycznych raka tarczycy – jako wartość ciągła (np. w systemach EORTC lub AGES) lub w postaci konkretnego punktu odcięcia – jak 55 r.ż. w najnowszej 8. edycji TNM wg AJCC. Warto podkreślić, że spośród wszystkich systemów oceny zaawansowania nowotworów TNM wg AJCC, jedynie w klasyfikacji TNM dla raka tarczycy ujęto kryterium wieku, który wpływa na stopień zaawansowania nowotworu. W opublikowanej w 2017r. 8. edycji klasyfikacji TNM podwyższono kryterium wieku z 45 do 55 r.ż, co spowodowało obniżenie stopnia zaawansowania u chorych <55 r.ż w stosunku do edycji 7. TNM^{29,91,97}. Polskie wytyczne diagnostyki i leczenia raka tarczycy z 2018r. uwzględniają już edycję 8. TNM, poza tym bazując m.in. na ostatnich wytycznych ATA z roku 2015. Chorzy w wieku starszym cechują się gorszym wynikiem leczenia, bardziej agresywnym przebiegiem choroby nowotworowej , wyższą częstością powikłań pooperacyjnych , większym ryzykiem przerzutów, nawrotów i dłuższym czasem hospitalizacji⁹⁸. Nawet po przekroczeniu okresu 5-letniego od momentu rozpoznania wiek chorego wywiera negatywny wpływ na przeżycie^{86,88,91,93,99–102}. Częstość raków zróżnicowanych zależnie od płci znacznie wzrasta osiągając pik w 40-49r.ż dla kobiet i 60-69 r.ż dla mężczyzn⁸⁰. Zgodnie z powyższym, w badanym materiale Kliniki Chirurgicznej 4. WSK wykazano istotny, negatywny wpływ wieku na przeżycie w obu grupach badanych 2000-2009 i 2010-2015 oraz w analizie wieloczynnikowej dla wszystkich chorych. Warto zaznaczyć, że w grupie 2000-2009 wiek miał mniej niekorzystny wpływ niż w grupie 2010-2015.

Płeć jest typową zmienną ocenianą pod różnym kątem w badaniach nt. raka tarczycy. Klasycznie powielane fakty w publikacjach są następujące: kobiety chorują kilkakrotnie częściej od mężczyzn i w młodszy od nich wieku, jednak to płeć męska charakteryzuje się gorszym rokowaniem, bardziej agresywnym przebiegiem choroby, większym rozmiarem guza nowotworowego, gorzej rokującymi wariantami histologicznymi raków tarczycy, krótszymi okresami wolnymi od choroby i przeżyciami odległymi^{80,91,97}. W przypadku raka rdzeniastego i anaplastycznego częstość występowania u obojga płci jest podobna. Za przyczynę gorszego rokowania u mężczyzn uznaje się m.in. dyskutowany wpływ hormonów, generalnie krótszą oczekiwaną długość życia oraz np. gorszą dyscyplinę w zakresie dbania o własne zdrowie i korzystanie z pomocy lekarskiej^{85,99}. Dla kontrastu zwrócę uwagę na 2 interesujące publikacje.

W 2019r. Lenschow i wsp⁹⁰. zaprezentowali badanie na podstawie rejestru 2258 chorych operowanych z powodu raków zróżnicowanych w latach 1980-2016 w Würzburgu. Zarówno w analizie jednoczynnikowej i co ważne - wieloczynnikowej danych z 37 lat nie wykazano istotnych różnic wpływu jednej z płci na przeżycie. W 2017r. Glikson i wsp. dokonali oceny literatury nt. czynników prognostycznych raków tarczycy. W odniesieniu do płci, z analizy 37 badań obejmujących łącznie 136892 pacjentów, jedynie w 14 z nich (37,84%) wykazano istotny statystycznie wpływ płci na przeżycie⁸⁵. W badanym materiale Kliniki Chirurgicznej nie wykazano istotnych różnic w przeżyciach kobiet i mężczyzn. W obu przypadkach przeżycia 3- , 5- i 10-letnie w odniesieniu do wszystkich nowotworów przekraczają 80%, jednak u kobiet w każdym z badanych okresów oraz łącznie - przeżycia są gorsze od mężczyzn o co najmniej 4,5% (choć nie jest to wartość istotna statystycznie). Wy tłumaczeniem dla takiego wyniku wydaje się być występowanie w badanym materiale raków najgorzej rokujących w grupie kobiet (13 pacjentek zmarło, z czego u 4 z nich zdiagnozowano: 2 przypadki raka anaplastycznego, 1 fibrosarcoma i 1 rozsiany rak z komórek mezenchymalnych) co zaniżyło korzystny wynik całkowity.

Lokalizacja dominującego guza w badaniach obrazowych i ogniska raka w badaniu histologicznym pooperacyjnym

Nie wykazano istotnych różnic w przeżyciu w zależności od lokalizacji dominującego guza (w rozumieniu – najbardziej podejrzanego onkologicznie) lub pooperacyjnie potwierdzonego ogniska raka względem lokalizacji w prawym vs lewym płacie tarczycy vs obustronnie. Analizując dostępne piśmiennictwo również nie stwierdzono badań, w których wykazano znaczenie takiego rozróżnienia. Pojawiły się natomiast pojedyncze doniesienia (wg ich autorów – dotychczas niebadane), w których stwierdzono większe ryzyko złośliwości w przypadku zmian ogniskowych zlokalizowanych w cieśni lub w biegunach górnych płatów tarczycy^{13,33,103}.

Po przeanalizowaniu dostępnych opisów USG, biopsji i wyników histopatologicznych stwierdzono zbyt duże rozbieżności lub braki w dostępnych danych medycznych, aby spróbować powtórzyć powyższe badania.

Zwracam natomiast uwagę na istotne w mojej ocenie, nieujęte w analizie statystycznej porównanie lokalizacji faktycznego ogniska raka względem podejrzanych zmian ogniskowych w USG i BAC. U 4 pacjentów ze zmianami ogniskowymi w jednym płacie, w pooperacyjnym badaniu histopatologicznym wykryto ogniska raka w kontrlateralnym płacie tarczycy w stosunku do badania USG lub BAC, a u jednego chorego stwierdzono ogniska raka w obu płatach tarczycy, pomimo podejrzanych zmian tylko w płacie lewym. Dwoje pacjentów wymagało powtórnego

zabiegu uzupełniającego - całkowitej tyroidektomii z powodu stwierdzonych zmian. Pozostałych troje uniknęło narażenia na kolejny zabieg operacyjny dzięki pierwotnie wykonanemu zabiegowi całkowitej tyroidektomii. W przypadkach pojedynczych raków brodawkowatych obejmujących (wg diagnostyki przedoperacyjnej) jeden płąt tarczycy, stwierdzenie ognisk raka po przeciwnej stronie może wystąpić niemal w 50% przypadków – zależnie od ostatecznego stopnia zaawansowania przeoczenie tych przypadków z powodu zabiegu mniej radykalnego może mieć negatywny wpływ na rokowanie¹⁰⁴. Pięcioro chorych na 109 pacjentów z 4. WSK stanowi niewielki odsetek (4,5%), jednak w mojej ocenie istotny, gdyż uzupełniająca tyroidektomia u jednego z dwóch ww. pacjentów była powikłana trwałym niedowładem nerwu krtaniowego wstecznego. Ryzyko uszkodzenia NKW (czy uszkodzenia przytarczyc) istnieje podczas każdej operacji tarczycy – wzrasta jednak istotnie podczas powtórnych zabiegów operacyjnych^{52,72}, co mogło mieć znaczenie w tym konkretnym przypadku.

Wole nawrotowe

W badanym materiale, trzech chorych (2,75%) operowano z powodu nawrotu wola wieloguzkowego – pierwotnie nienowotworowego. Każdy z tych pacjentów przebył pierwszy zabieg lobektomii, w jednym przypadku odpowiadający operacji sp. Dunhilla. Chorzy ci byli operowani odpowiednio 10, 14 i 17 lat po pierwszym zabiegu operacyjnym, we wszystkich przypadkach rozpoznano raka brodawkowego, wszyscy chorzy byli operowani sposobem tyroidektomii całkowitej, bez powikłań pooperacyjnych. Jedna z pacjentek zmarła 9 lat po operacji uzupełniającej z przyczyny niezwiązanej z rakiem tarczycy (pierwotnie operowana w 1992 r. sp. lobektomii, powtórnie operowana w 2009r. , zmarła w 2018r. w wieku 67 lat w przebiegu ostrego zespołu wieńcowego) . Z powodu niskiej częstości wola nawrotowego w grupie pacjentów 4. WSK z rozpoznaniem pooperacyjnie nowotworem nie można wiarygodnie ocenić jego wpływu na przeżycie.

Częstość raka w wolu guzkowym nawrotowym wg piśmiennictwa zawiera się w przedziale 3% – 16,6%. Klinicznie jawne wole nawrotowe potwierdzone w USG dotyczy nawet 1/3 chorych operowanych w sposób nieradykalny, ryzyko nawrotu wola po operacji subtotalnej tyroidektomii zależnie od doboru grupy i czasu obserwacji (im później od pierwszego zabiegu – tym częściej rozpoznawane nawroty) sięga 50%.^{17,71,72} Najczęściej dochodzi do nawrotu wola w ciągu 10-20 lat od pierwotnego zabiegu operacyjnego, wartości szczytowe osiągane są 13 lat po operacji, również 13 lat po 1. operacji najczęściej dochodzi do powtórnej tyroidektomii – w przypadku chorych pierwotnie operowanych sposobem subtotalnej tyroidektomii może to dotyczyć od 13 do 20%

pacjentów. Menegaux i wsp. wykazali, że u 20% chorych powtórnie operowanych stwierdzono wielogniskowego raka i przerzuty w węzłach chłonnych.^{105,106} Należy pamiętać, że powyższe wartości dotyczą jedynie pacjentów, którzy zgłosili się z powodu nawrotu objawów lub wykonanej diagnostyki, co skutkowało kwalifikacją do powtórnej tyroidektomii. Nieznany jest odsetek pacjentów którzy nie są objęci kontrolą po leczeniu operacyjnym. We wspomnianym prospektywnym randomizowanym badaniu prof. Barczyńskiego, w obserwacji 10 letniej chorych po operacji wola wieloguzkowego stwierdzono wole nawrotowe w 31% przypadków operacji nieradykalnych i u jednej osoby (0,6%) po operacji tyroidektomii całkowitej⁵³.

Typ pierwotnego zabiegu operacyjnego

W trakcie przygotowywania dyskusji dostrzegłem najwięcej kontrowersji i sprzecznych doniesień w piśmiennictwie w kwestii właściwego zakresu resekcji gruczołu tarczowego. Standardowym postępowaniem operacyjnym w przypadku raka tarczycy jest totalna tyroidektomia – taki 'dogmat' na drodze empirycznej, wspartej powtarzalnymi wynikami kolejnych badań, zgodny z najważniejszymi zaleceniami obowiązywał w teorii i w praktyce do ok. 2015 roku. Podstawowe zalecenia ATA z roku 1996, 2006 i 2009 standardowo zalecały tyroidektomię całkowitą z rutynowym stosowaniem leczenia uzupełniającego radiojodem (gdy możliwe) w przypadkach raka > 1cm^{78,86,90,93}. Przez ostatnie 30 lat ukazało się mnóstwo publikacji próbujących odpowiedzieć na pytanie, jaki jest właściwy zakres resekcji gruczołu tarczowego w chorobach nowotworowych i nienowotworowych. Większość badań dotyczy porównania subtotalnej i całkowitej/prawie całkowitej tyroidektomii. Wykazano, że tyroidektomia całkowita lub prawie całkowita może być właściwym, podstawowym postępowaniem operacyjnym w wolu wieloguzkowym i raku tarczycy, w licznych badaniach z wyspecjalizowanych ośrodków i wielokrotnie cytowanych metaanalizach dowiedziono, że częstość najważniejszych powikłań w postaci trwałej niedoczynności przytarczyc, częściowych lub trwałych uszkodzeń nerwów krtaniowych nie różni się istotnie na niekorzyść tyroidektomii całkowitej, pomimo częściej występującej przejściowej niedoczynności przytarczyc^{53,71,72,107,108}. Potwierdzono również, że tyroidektomia całkowita wykonywana przez chirurga szkolącego się pod nadzorem osoby doświadczonej w tyroidektomii lub wykonywana przez doświadczonego chirurga w ośrodku niższej referencyjności jest równie bezpieczna i skuteczna jak w rękach eksperta⁷². Wśród zalet tyroidektomii całkowitej wymienia się przede wszystkim:

- 1) możliwość ostatecznego 1-etapowego zaopatrzenia wola wieloguzkowego , w tym wykrytych w nim przypadkowo ognisk raka tarczycy, dodatkowym wzmocnieniem tego argumentu jest typowa

dla raka tarczycy wieloogniskowość (zwłaszcza brodawkowego) i częste przerzuty węzłowe⁵⁷. Szczególnie w przypadku warunków ograniczonego dostępu do właściwego monitorowania po leczeniu operacyjnym, całkowita tyroidektomia może być postępowaniem preferowanym^{78,83,102,104,109,110}.

2) wyeliminowanie zjawiska wola nawrotowego (częstość nawrotu wola po tyroidektomii całkowitej ocenia się na 0,3%, aczkolwiek wskazywano na możliwe niedoszacowania z powodu obawy o zarzut niestarannej 'całkowitej tyroidektomii' w przypadku nawrotu);

3) umożliwienie zastosowania radiojodu w leczeniu uzupełniającym, skuteczność radiojodu jest tym większa, im bardziej doszczętnie wykonana tyroidektomia^{17,87};

4) umożliwienie czułego monitorowania w kierunku nawrotu przy pomocy kontroli stężeń Tg;

5) umożliwienie dokładnej kontroli w badaniach obrazowych – USG, Scyntygrafii i in⁴¹ .;

6) uchronienie chorego przed powtórna tyroidektomią w przypadku nawrotu, mając na uwadze znacznie wyższe ryzyko powikłań w postaci uszkodzeń nerwów krtaniowych i niedoczynności przytarczyc w warunkach zmienionej anatomii⁹⁰ (ryzyko potrzeby powtórnej operacji po pierwotnej subtotalnej tyroidektomii wzrasta 20-krotnie w porównaniu do pierwotnej tyroidektomii całkowitej⁵³)

Wreszcie – co nadrzędne w kierunku tej dyskusji – dowiedziono korzystny wpływ na przeżycia odległe , lepsze rokowanie chorych z rakiem tarczycy poddanych całkowitej tyroidektomii^{19,78,111} (najlepiej z jednoczasową limfadenektomią centralną i leczeniem uzupełniającym radiojodem).

Najważniejszym punktem zwrotnym w dotychczasowym faworyzowaniu tyroidektomii całkowitej okazało się badanie kohortowe chorych z amerykańskiej bazy NCDB Adama i wsp. z 2014¹¹² , w którym porównano przeżycia 61775 pacjentów operowanych w latach 1998-2006 metodą tyroidektomii całkowitej vs lobektomii z powodu raka brodawkowego tarczycy , z guzami wymiarów od 1 do 4 cm , mediana obserwacji wynosiła 82 miesiące. Nie stwierdzono istotnej przewagi w przeżyciach całkowitych w przypadku operacji całkowitej tyroidektomii⁷⁸. Takie same wyniki uzyskano dla grupy chorych z rakami < 1cm. Dowiedziono, że w przypadku raków zróżnicowanych niskiego ryzyka - po leczeniu sposobem lobektomii - częstość nawrotu w kikucie gruczołu tarczowego i przerzutów w lokalnych węzłach chłonnych zawiera się w niskim przedziale 6-9%, a odległe przeżycia sięgają nawet 100% w okresie 25 letnim^{78,113}. Tożsame wyniki podobnych badań znalazły swoje miejsce w najnowszych zaleceniach leczenia raka tarczycy ATA z 2015^{18,86}, gdzie po raz pierwszy dopuszcza się wykonanie lobektomii w raku zróżnicowanym wielkości

do 4cm, przy braku nacieku torebki tarczycy i/lub okolicznych narządów, braku odległych lub lokoregionalnych przerzutów węzłowych i ujemnym wywiadzie w kierunku radioterapii okolicy głowy i szyi¹⁹. Powyższe zalecenie zostało uznane również przez Brytyjskie Towarzystwo Tarczycowe^{19,26,114}. Poprzednie edycje zaleceń ATA dopuszczały lobektomię wyłącznie w przypadku jednoogniskowych mikroraków (< 1cm), umiejscowionych w głębi mięszu gruczołu tarczowego⁹⁰. Kolejne badania odtwarzają powyższe wyniki, wykluczając związek bardziej rozległego zakresu resekcji tarczycy z korzystnym wpływem na przeżycia odległe i ogólne rokowanie^{19,78}. Co warto podkreślić, do chwili obecnej nie ukazały się żadne zalecenia klasy 1, które określałyby właściwy zakres resekcji gruczołu tarczowego ani badania potwierdzające korzystny wpływ na przeżycie i zmniejszenie częstości nawrotów w rakach niskiego ryzyka wg kryteriów ATA, gdy stosowano bardziej rozległą resekcję niż lobektomię^{93,94,115}. Dodatkowo, analiza danych z bazy SEER, chorych operowanych w latach 1998-2010 z powodu mikroraka brodawkowego sposobem tyroidektomii całkowitej wykazała, że przeżycia 5- i 10-letnie osób operowanych nie różniły się istotnie od populacji ogólnej¹¹⁶. Mimo to Wang i wsp. wykazali (także analizując dane archiwalne bazy SEER), że 73,4% chorych z mikrorakiem brodawkowym (< 1cm) w latach 1988-2010 przebyło zabieg całkowitej tyroidektomii, z wzrastającym odsetkiem radykalnej resekcji w czasie (70,5% tyroidektomii całkowitych w latach 1988-1999; 77,7% tyroidektomii całkowitych w latach 2007-2010r.), niezależnie od obowiązujących zaleceń ATA. Należy zwrócić uwagę, że rzeczywiste faworyzowanie tyroidektomii całkowitej miało związek nie tylko z decyzją terapeutyczną lekarza, ale również pacjentów, którzy mogli decydować się na tyroidektomię całkowitą w przypadkach wola nienowotworowego a także raków zróżnicowanych niskiego ryzyka w sytuacjach, które dopuszczały wykonanie zabiegu resekcji częściowej⁸⁶ – takie przypadki również odnotowano w badanym materiale Kliniki Chirurgicznej 4. WSK.

Jedną z propozycji mającej pomóc w wyborze właściwego zakresu resekcji jest zastosowanie śródoperacyjnego badania doraźnego histopatologicznego⁹³, które mogłoby wpłynąć na decyzję o rozszerzeniu lub zaprzestaniu dalszej resekcji. Dostępność takiej diagnostyki, jej użyteczność i koszt są jednak mocno uzależnione od zasobów danego ośrodka.

Nawiązując do wieku jako ważnego niezależnego czynnika prognostycznego, dobór właściwego zabiegu operacyjnego jest szczególnie problematyczny u pacjentów starszych. Znając bowiem wpływ starszego wieku na bardziej agresywny przebieg raków tarczycy (w tym częstsze przerzuty odległe i raki anaplastyczne), należałoby oferować pacjentom starszym bardziej radykalny zakres leczenia operacyjnego⁸⁶. Z drugiej strony jednak dowiedziono, że u chorych > 70 r.ż. rozległe operacje tarczycy wiążą się z większym odsetkiem powikłań, dłuższym czasem

hospitalizacji i większym kosztem leczenia¹¹⁷. Aktualne rekomendacje ATA i Polskie nie zawierają dedykowanych zaleceń dla starszych chorych z rakiem tarczycy.

Obok badań krytycznie oceniających wpływ totalnej tyroidektomii w rakach < 4cm, istnieją publikacje, w których zwraca się uwagę na znacznie większy odsetek powikłań pooperacyjnych i gorsze rokowania chorych poddanych tyroidektomii całkowitej w porównaniu z lobektomią. Nawet w przypadku chirurgów najbardziej doświadczonych (którzy również częściej wykonują tyroidektomię całkowitą), ryzyko powikłań tyroidektomii totalnej w porównaniu do lobektomii wzrasta dwukrotnie z 7,6% do 14,5%^{86,118}. Niepokojącym sygnałem jest obniżenie oceny jakości życia chorych z generalnie dobrze rokującym rakiem tarczycy, związane m.in. z leczeniem operacyjnym i jego powikłaniami, osiągając zbliżony poziom do gorzej rokujących nowotworów jak np. raki układu rodnego, piersi, kolorektalne czy glejaki¹¹⁹.

Równoległe z publikacjami nt. zakresu resekcji tarczycy pojawiły się w ostatnich latach wyniki badań sugerujące bezpieczną alternatywę dla leczenia operacyjnego w postaci aktywnej czujnej obserwacji^{19,78,95,120-122} raków zróżnicowanych niskiego ryzyka wg ATA, zwłaszcza u młodszych chorych (wg 7. edycji TNM <45 r.ż, wg 8 edycji : <55r.ż.)⁹⁵. Warto zauważyć, że w aktualnych wytycznych ATA nie ma wskazań do wykonywania BAC guzków wielkości < 1cm, także w przypadku ultrasonograficznych cech zwiększonego ryzyka złośliwości^{18,78}. Opublikowano liczne badania, w których uzyskano dobre wyniki odległe w trakcie aktywnej obserwacji raków zróżnicowanych niskiego ryzyka, argumentując sens monitorowania i odroczenia leczenia operacyjnego następująco:

- 1) większość raków zróżnicowanych niskiego ryzyka (zwłaszcza mikroraków) rzadko ma agresywny przebieg, charakteryzuje się powolnym wzrostem i nie wywołuje przerzutów odległych^{39,93}
- 2) bardzo częste występowanie przerzutów węzłowych raków zróżnicowanych w przedziale centralnym szyi w coraz liczniejszych badaniach nie jest związane z gorszym rokowaniem^{115,123}
- 3) udowodniono istnienie guzów nowotworowych tarczycy ulegających samo-ograniczeniu^{91,124}
- 4) aktywna obserwacja pozwala uniknąć powikłań związanych z leczeniem operacyjnym, wywołującym trwale i znaczne obniżenie jakości życia (uszkodzenie przytarczyc / NKW)
- 5) udowodniono dobre wyniki odroczonego leczenia operacyjnego do chwili, gdy odnotuje się istotny klinicznie wzrost guza^{78,95} (najczęściej określany jako przyrost >3mm w badaniu USG)
- 6) koszt natychmiastowej tyroidektomii jest 4,1 x wyższy niż w przypadku aktywnej obserwacji grupy chorych trwającej 10 lat, zakładając, że 8% z aktywnie obserwowanych zostanie ostatecznie zakwalifikowanych do leczenia operacyjnego^{78,121}.

Do chwili obecnej opublikowano wyniki dwóch badań z Japonii, gdzie okres aktywnej obserwacji chorych z rakiem brodawkowatym tarczycy przekroczył 15 lat, należy jednak zaznaczyć, że obserwowano nieliczne grupy 27 i 26 pacjentów. Aby skutecznie prowadzić aktywną obserwację należy zapewnić dostęp do odpowiedniej infrastruktury i umożliwić regularne kontrole. Wykazano również, że obciążenie psychiczne chorych świadomych obecności guza tarczycy poddawanych regularnym kontrolom ma negatywny wpływ – może skutkować przerwaniem okresu obserwacji i decyzji o podjęciu leczenia operacyjnego^{19,78,95,122,124}. Porównując wskaźniki stanu zdrowia - długości życia skorygowanej o jego jakość (QUALY) osób poddanych operacji lobektomii vs aktywnie obserwowanych wykazano nieznacznie lepsze wyniki u chorych operowanych¹¹⁹.

Podsumowując powyższe uwagi o odpowiednim zakresie leczenia operacyjnego, można uznać że przedstawione przeze mnie wyniki dobrze korespondują z wnioskami badań opublikowanych w ostatnich latach. Jak wspomniano – zaobserwowano trend radykalizacji leczenia operacyjnego na przestrzeni lat, niezależnie czy wskazania do operacji obejmowały podejrzenie nowotworu, czy choroby łagodne. Z powodu niewielkiej liczby chorych operowanych sp. lobektomii dokonano porównania najczęściej wykonywanych: tyroidektomii subtotalnej i całkowitej. Nie wykazano różnicy w przeżyciach odległych w zależności od zakresu resekcji – z zastrzeżeniem o przecięciu krzywych KM w kierunku lepszych przeżyć chorych operowanych po 2009r. – czyli bardziej radykalnie (omówiono wyżej).

Radykalizacja (tyroidektomia uzupełniająca)

Radykalizację zabiegu – tj. tyroidektomię uzupełniającą wykonano w badanym materiale łącznie u 9 chorych, z czego u 8 w nowszej grupie tj. operowanych po 2009r. Zabiegi wykonywano z powodu niepewnych lub dodatnich marginesów onkologicznych lub przypadkowego wykrycia raka tarczycy w wolu wieloguzkowym. U dwojga pacjentów stwierdzono przejściowe uszkodzenie NKW po zabiegu uzupełniającym. Tylko jedna osoba, u której wykonano tyroidektomię uzupełniającą prezentowała na etapie diagnostyki przedoperacyjnej cechy zwiększonego ryzyka nowotworu, w tym wynik BAC w klasie 4. wg Bethesdy, pozostali pacjenci byli operowani z powodu wola wieloguzkowego (7 przypadków) i pojedynczego guza w jednym płacie (1 osoba). Wszystkie osoby były ponownie operowane w ciągu 3 miesięcy od zabiegu pierwotnego.

Podobnie jak w przypadku operacji wola nawrotowego, powszechnie udokumentowano znacznie zwiększone ryzyko powikłań w postaci uszkodzeń NKW i niedoczynności przytarczyc podczas tyroidektomii uzupełniającej. 'Ryzyko' zaistnienia wskazań do wykonania takiej resekcji uzupełniającej wzrasta w przypadku chorych bez cech zwiększonego ryzyka złośliwości, którzy byli operowani pierwotnie w sposób mniej radykalny niż tyroidektomia całkowita / prawie

całkowita. Częściej tyroidektomii całkowitej są poddawani chorzy w starszym wieku, z większym ryzykiem przerzutów odległych^{72,94,125}. We wspomnianej analizie danych z rejestru niemieckiego z okresu 37-letniego stwierdzono, że nawet 1/3 chorych operowanych może wymagać tyroidektomii uzupełniającej, pomimo stosowania USG, BAC i dostępu do doraźnego badania histopatologicznego. Osobnym czynnikiem zwiększającym ryzyko wykonania tyroidektomii uzupełniającej jest zalecenie Niemieckiego Towarzystwa Chirurgii Endokrynologicznej o przerwaniu zabiegu w sytuacji utraty sygnału z monitorowanego NKW⁹⁰. Pojawiają się pierwsze prace poświęcone technice monitoringu NKW w technice ciągłego pomiaru w czasie rzeczywistym (C-IONM) sugerujące planowe 2-etapowe uzupełnienie tyroidektomii w momencie zwiększonego ryzyka uszkodzenia NKW^{42,66,68,73}.

Tyroidektomia uzupełniająca najczęściej jest wykonywana w sytuacji obawy przed ryzykiem nawrotu wieloogniskowego raka oraz dodatkowo w celu umożliwienia lepszej ekspozycji na leczenie uzupełniające radiojodem^{94,125}. W zaleceniach ATA istnieje nieco nieprecyzyjne zalecenie, aby „proponować tyroidektomię uzupełniającą u tych chorych, którzy zostaliby zakwalifikowani do tyroidektomii całkowitej lub prawie całkowitej, gdyby ostateczna diagnoza była znana przed leczeniem operacyjnym”^{18,94,100}.

Badano właściwy czas wykonania tyroidektomii uzupełniającej, dla zminimalizowania ryzyka powikłań pooperacyjnych. Największe uznanie zyskała reguła, aby wykonywać ponowny zabieg w ciągu 3 dni od operacji pierwotnej lub dopiero po 3 miesiącach. W późniejszych badaniach dowiedziono, że czas wykonania tyroidektomii uzupełniającej nie wpływa istotnie na ryzyko powikłań^{90,125}.

Opublikowano badania oceniające wpływ momentu wykonania tyroidektomii uzupełniającej na rokowanie. Lenschow i wsp⁹⁰. we wspomnianym badaniu z okresu 37 lat wykazali w analizie jednoczynnikowej istotnie dłuższy czas wolny od choroby u pacjentów poddanych tyroidektomii uzupełniającej vs operowanych jeden raz. (podczas gdy Walgenbach i wsp¹²⁶. w swoim badaniu na grupie 230 chorych takich różnic nie wykazali). Jednocześnie w analizie wieloczynnikowej nie wykazano istotnego wpływu na przeżycia odległe dzięki tyroidektomii uzupełniającej. Nie wykazano także istotnego wpływu na przeżycie w zależności od odstępu czasowego (od zabiegu pierwotnego) wykonanej tyroidektomii uzupełniającej. Z kolei Scheumann i wsp.¹²⁷ wykazał, że wykonanie tyroidektomii całkowitej w ciągu 6 miesięcy od operacji pierwotnej istotnie zmniejsza ryzyko lokalnej wznowy, rozsiewu krwiopochodnego i węzłowego oraz pozytywnie wpływa na przeżycie.

Krytyka tyroidektomii uzupełniającej opiera się m.in. na wykazaniu niewielkiego wpływu czynników dotychczas uznawanych za główne wskazania do tyroidektomii uzupełniającej^{93,94}:

- 1) mikroprzerzuty raków zróżnicowanych w węzłach przedziału centralnego mają marginalny wpływ na rokowanie
- 2) wieloogniskowość w przypadku mikroraka brodawkowatego również ma niewielki wpływ na efekt leczenia onkologicznego
- 3) raki pęcherzykowe z nielicznymi małymi ogniskami nacieku naczyń i torebki mogą mieć wieloletni indolentny przebieg.

Chociaż w materiale Kliniki Chirurgicznej 4. WSK nie wykazano istotnego wpływu tyroidektomii uzupełniającej na przeżycia odległe (co z kolei odpowiada najnowszym publikacjom), jednak należy zaznaczyć, że wszyscy pacjenci poddani radykalizacji żyją nadal i są w obserwacji co najmniej 5-letniej. Wszyscy chorzy zostali zoperowani w ciągu 3 miesięcy od zabiegu pierwotnego, trudno w tym wypadku o porównanie wpływu czasu wykonania tyroidektomii uzupełniającej, gdyż moment reoperacji był często uzależniony od dostępności wyniku badania histopatologicznego (nierzadko > 3 tygodni).

Wieloogniskowość i wznowa choroby nowotworowej.

Wieloogniskowość (obecność >1 ogniska guzowatego) występuje z częstością 18-87% przypadków raków zróżnicowanych, mimo to wg zaleceń ETA oraz ATA pacjenci z mnogimi ogniskami raka brodawkowatego są zaliczani do grupy niskiego ryzyka. Podobnie jak w przypadku oceny znaczenia zakresu resekcji tarczycy, wpływ mnogich ognisk na rokowanie jest dyskusyjny¹⁰⁷. Ze względu na brak informacji o wieloguzkowości i nawrotach nowotworów w rejestrach SEER i NCDB < 2004r.^{19,78} , zbiorcze analizy opierają się na wynikach badań z pojedynczych ośrodków. Opublikowano badania, w których nie wykazano wpływu wieloogniskowości na rokowanie¹⁰⁷, jednak przeważają publikacje, w których zgodnie zwraca się uwagę na znacznie częstsze nawroty choroby nowotworowej, przerzuty węzłowe, lokoregionalne i odległe u chorych z wieloguzkowością, oraz istotnie gorsze rokowanie w postaci krótszych przeżyć całkowitych, okresów wolnych od choroby i CSS (zależnych od choroby), zwłaszcza w okresie >5 lat od rozpoznania. Z tego powodu często stwierdzenie wieloguzkowości skutkuje bardziej radykalnym zakresem resekcji gruczołu tarczowego^{78,87,102,108}. Zwraca się uwagę, że chorzy z mnogimi zmianami ogniskowymi gruczołu tarczowego bez przesłanek o zwiększonym ryzyku nowotworu na etapie diagnostyki przedoperacyjnej również częściej wybierają rozległy wariant resekcji. Mazzaferri

i wsp. wykazali, że co najmniej 3 ogniska guzowate są dodatkowym negatywnym czynnikiem rokowniczym w raku brodawkowatym^{102,128}. Opublikowano badania, w których stwierdzono gorsze rokowanie uzależnione od rozmiaru głównego guza, a nie liczby zmian ogniskowych¹²⁹. Joseph i wsp. analizując 5 badań pod kątem wznowy nowotworowej u 116775 pacjentów z rakiem brodawkowatym wykazał istotnie częstsze wznowy w przypadku pacjentów z wieloogniskowym rakiem brodawkowatym¹⁰⁸. Guo i wsp. analizując dane 7048 pacjentów z 13 badań nie wykazali związku wieloogniskowości z ryzykiem nawrotu¹³⁰. Z kolei Wang i wsp. w 2017r. w obszernej analizie łącznie 89680 pacjentów wykazali istotny wpływ wieloguzkowości na częstość wznowy tylko w analizie jednoczynnikowej, jednocześnie nie wykazując wpływu na częstość przerzutów odległych i śmiertelność¹³¹. Jak wspomniano, wznowa raka tarczycy jest złym czynnikiem rokowniczym, może obejmować do 30% przypadków raków zróżnicowanych, zależnie od indywidualnych cech guza, ryzyko to zawiera się w przedziale 1-70%⁷⁸.

W badanym materiale 4. WSK nie wykazano istotnych różnic w przeżyciach pacjentów z mnogimi zmianami ogniskowymi w porównaniu do pojedynczych guzów. Zauważono, że nie u wszystkich chorych ze zmianami wieloogniskowymi gruczołu tarczowego wykonywano zabieg tyroidektomii całkowitej – np. w grupie 2000-2009 spośród 25 chorych z wolem wieloguzkowym wykonano 20 operacji subtotalnej tyroidektomii i 5 tyroidektomii całkowitych – taki wynik można tłumaczyć 'mniej radykalnym' trendem resekcji we wcześniejszych latach i faktem, że nie każdy pacjent z rozpoznaniem pooperacyjnie rakiem tarczycy prezentował cechy zwiększonego ryzyka nowotworowego. Odwrotną tendencję tj. przewagę tyroidektomii całkowitej w wolem wieloguzkowym zaobserwowano u chorych operowanych w grupie 2010-2015r. Potwierdzono 4 wznowy procesu nowotworowego (3 z nich u chorych operowanych po 2009r.), omówione szczegółowo w rozdziale 'Wyniki'. Należy odnotować fakt, że w przypadku jednego pacjenta doszło do wznowy raka rdzeniastego w 3. roku po pierwotnym zabiegu operacyjnym (wykonano wówczas subtotalną tyroidektomię z powodu pojedynczego guza w jednym płacie, bez cech zwiększonego ryzyka nowotworowego), pacjent zmarł w 7 roku od czasu rozpoznania, z potwierdzonym przerzutem odległym w wątrobie. Powyższy jednostkowy przypadek potwierdza złe rokowanie w przypadku nawrotu gorzej rokującego raka rdzeniastego. Chociaż nie wykazano istotnego wpływu wieloogniskowości na przeżycia odległe (co jest zgodne z wybranymi pozycjami piśmiennictwa), nie można pominąć faktu, że pozostałych 3 chorych z potwierdzoną wznową raka tarczycy miało pierwotnie wole wieloguzkowe, a do nawrotu nowotworu doszło pomimo operacji tyroidektomii całkowitej.

Wole zamostkowe

Wole zamostkowe zostało opisane przez Hallera w 1749r. , pierwszą operację wola zamostkowego wykonał Klein w 1820r. Najczęściej występuje w 5. dekadzie życia, ok. 3-4x częściej u kobiet. Nie istnieje jedna uniwersalna definicja wola zamostkowego, w piśmiennictwie pojawiają się najczęściej następujące opisy^{132,133}:

- 1) wole, w którym co najmniej 50% gruczołu znajduje się poniżej granicy rękojeści mostka
- 2) wole którego dolnej granicy nie można zbadać palpacyjnie
- 3) wole, którego dolny brzeg sięga poniżej poziomu rękojeści mostka, klinicznie lub radiologicznie.

* jak wspomniano, m.in. w nazewnictwie Polskim rozróżnia się dodatkowo wole śródpersiowe i zamostkowe, w zależności od przeważającego typu unaczynienia⁷.

Z powodu niejednolitej definicji częstość wola zamostkowego waha się od 1 do 48%¹³⁴. W trakcie przeglądu piśmiennictwa zaskoczył mnie brak publikacji nt. wpływu wola zamostkowego na rokowanie w raku tarczycy. Zostały opublikowane badania z pojedynczych ośrodków obejmujące od kilkudziesięciu do nieco ponad stu przypadków, w których dowiedziono (lub zaprzeczono) częstszego występowania raka tarczycy w porównaniu z wolem 'niezamostkowym'. Niezależnie od istotności statystycznej – częstość nowotworów tarczycy w wolu zamostkowym w prezentowanych badaniach sięga 25%¹³²⁻¹³⁵. Elementem wspólnym tych badań jest zwrócenie uwagi na brak możliwości wykonania BAC w wolu zamostkowym. Dlatego też każdy przypadek wola zamostkowego - niezależnie od ryzyka nowotworowego - powinien być leczony operacyjnie. Takie postępowanie daje szansę na usunięcie nierozpoznanego dotychczas nowotworu¹³². Operacje wola zamostkowego są obarczone wysokim ryzykiem powikłań^{6,133,134}.

W badanym materiale Kliniki 4. WSK stwierdzono wole zamostkowe na podstawie opisów protokołów operacyjnych lub badań obrazowych u 11 pacjentów (10%). Zwraca uwagę fakt, że najgorzej rokujące nowotwory w badanym materiale stwierdzono właśnie w grupie chorych z wolem zamostkowym – tj. 2 przypadki raka anaplastycznego i 1 przypadek włókniakomięsaka. Dwoje pacjentów z grupy z wolem zamostkowym było operowanych w trybie nagłym z powodu zagrożenia uduszeniem. W przypadku czterech operacji wystąpiły powikłania – niedowład prawego NKW; krwotok wymagający pilnej reoperacji; ciężka niewydolność oddechowa u 2 pacjentów, w jednym przypadku zakończona wyłonieniem tracheostomii. W analizie jednoczynnikowej każdej z grup badanych oraz łącznie wykazano istotny wpływ obecności wola zamostkowego na gorsze przeżycia odległe, równocześnie takiego wpływu nie wykazano w analizie wieloczynnikowej. Nie odnotowałem dotychczas badań związanych z wpływem wola zamostkowego na rokowanie w raku tarczycy. Powyższe wyniki należy interpretować ostrożnie, ponieważ najgorzej rokujące szybko rosnące nowotwory w badanym materiale wystąpiły właśnie w wolu zamostkowym.

Zwapnienia

Obecność zwapnień (konkretnie – mikrozwapnień) jest zaliczana do ultrasonograficznych cech zwiększonego ryzyka nowotworowego zmiany ogniskowej. Pomimo specyficzności przekraczającej 70%, czułość rzadko osiąga istotne wartości^{13,39}. Obecność zwapnień obok innych cech ryzyka nowotworowego może przesądzić o zakwalifikowaniu konkretnej zmiany ogniskowej do badania BAC, aczkolwiek należy zaznaczyć, że aktualne rekomendacje nie zalecają wykonywania biopsji zmian <10mm, nawet w przypadku obecności cech zwiększonego ryzyka nowotworowego^{18,78}. W dostępnym piśmiennictwie zaprezentowano przeważnie badania dotyczące raków zróżnicowanych – najczęściej brodawkowego, gdzie niezmiennie od lat potwierdza się większe ryzyko nowotworów w przypadku guzków ze zwapnieniami oraz częstsze przerzuty węzłowe^{82,136–141}. Interesujące badanie opublikował Fukuoka i wsp. w 2015r, gdzie w grupie pacjentów z rakiem brodawkowym poddanych czujnej obserwacji stwierdzono, że stopień zwapnień zmian ogniskowych wzrastał z czasem obserwacji, równocześnie zmniejszała się ich waskularyzacja – co prowadziło do powstrzymania progresji choroby. Szczególnie w przypadku zwapnień obrączkowatych postulowano ich mechanizm ochronny, naturalnie powstrzymujący dalszy wzrost guza¹²⁴. Podobnie jak w przypadku wola zamostkowego, nie znaleziono publikacji badających wpływ zwapnień na rokowanie i okresy przeżyć chorych z rakiem tarczycy.

W badanym materiale Kliniki Chirurgicznej 4. WSK stwierdzono interesujące dysproporcje w kwestii obecności zwapnień. Nie dokonano rozróżnienia na mikro i makrozwapnienia z powodu często braku zdecydowanego rozróżnienia tych zjawisk w dostępnych opisach badań obrazowych lub histopatologicznych, z tego powodu zbadano sam fakt obecności zwapnień w jakiegokolwiek formie. Częstość zwapnień u chorych z rakiem tarczycy stwierdzono 3x częściej w grupie operowanych po 2009r. (16 pacjentów vs 5 operowanych <2010r.). Zauważono, że zwapnienia były obecne u pacjentów z najbardziej agresywnymi nowotworami, jakie były rozpoznane w badanym materiale tj. w 2 przypadkach raka anaplastycznego, 1 płaskonabłonkowym, 1 włókniakomięsaku i 1 rdzeniastym, co oznacza, że niemal co 4 chory ze zwapnieniami miał źle rokujący nowotwór tarczycy. Wykazano istotnie gorsze przeżycie odległe w analizie jednoczynnikowej:

- wszystkich chorych tj. 2000-2015 → przeżycie 10-letnie zanotowano u 88% pacjentów bez zwapnień vs 69% ze zwapnieniami
- w grupie 2000-2009r → przeżycie 10-letnie zanotowano u 86% pacjentów bez zwapnień vs 40% ze zwapnieniami.

Nie wykazano istotnego wpływu zwapnień na przeżycie w grupie nowszej tj. 2010-2015, pomimo

3x częstszego występowania zwapnień. Możliwe, że częstość stwierdzonych zwapnień w nowszej grupie to także efekt wyższej jakości badań USG wykonanych sprzętem nowszej generacji, dla pewnej oceny wskazane byłoby kontynuowanie obserwacji do momentu przekroczenia okresu 10 letniego. Podsumowując należy stwierdzić, że podobnie jak w przypadku wola zamostkowego – stwierdzono w analizie jednoczynnikowej istotnie gorsze przeżycia pacjentów ze zwapnieniami. Analogicznie - zwapnienia zostały wykryte u chorych z nowotworami najgorzej rokującymi.

Zajęte węzły

Przerzuty w węzłach chłonnych są jednym z najważniejszych 'klasycznych' czynników rokowniczych w nowotworach, wchodzi w skład klasyfikacji TNM⁸⁵. W przypadku raków tarczycy, podobnie jak w kwestii zakresu resekcji tarczycy w piśmiennictwie pojawia się dużo wykluczających się wyników badań, co wynika w głównej mierze z odpowiedniego doboru grup pacjentów. Warto zaznaczyć, że większość publikacji i zaleceń bazuje na wpływie przerzutów węzłowych w rakach zróżnicowanych – przeważnie - brodawkowatym. Według najnowszych badań, nie podlega dyskusji, że obecność przerzutów w węzłach chłonnych znacznie zwiększa ryzyko nawrotu choroby nowotworowej, zwłaszcza w przypadkach wieloogniskowych guzów^{91,102,125}. Obecność przerzutów węzłowych (cecha N1) zwiększa ryzyko nawrotu do 22% (10-42%, zależnie od piśmiennictwa) w porównaniu do 2% w przypadku cechy N0 - i to niezależnie od zakresu pierwotnej resekcji gruczołu tarczowego^{85,115,142}. Szacuje się, że od 20 do 50% pacjentów z rakiem zróżnicowanym tarczycy ma przerzuty w węzłach przedziału centralnego szyi, przy uwzględnieniu celowego poszukiwania mikroprzerzutów węzłowych odsetek ten wzrasta do 90%^{87,143}. Klasyfikacja TNM dla raków zróżnicowanych identyfikuje cechę N1a – przerzuty w węzłach przedziału centralnego(grupy VI) i N1b - przerzuty w węzłach bocznych szyi. Pierwszą stacją przerzutów węzłowych raków zróżnicowanych są węzły grupy VI – co znalazło swoje uzasadnienie w badaniach faworyzujących uzupełnienie tyroidektomii całkowitej w przypadkach raka o limfadenektomię przedziału centralnego szyi^{6,9,16,17,78,101}. Podczas elektywnie wykonywanej limfadenektomii stwierdzano przerzuty węzłowe nawet w 90% przypadków, nie bez znaczenia pozostają krytyczne uwagi na szczególnie drobiazgowo badanie preparatów histologicznych w kierunku poszukiwania mikroprzerzutów węzłowych, których wpływ na ostateczne rokowanie w raku zróżnicowanym jest niewielki.

Niestety publikacje dotyczące wpływu przerzutów na rokowanie pozostają w sprzeczności. Opublikowane w latach 90-tych duże badania populacyjne nie wykazały różnicy w częstości nawrotów i przeżyciach pacjentów z przerzutami węzłowymi w przypadku raków zróżnicowanych^{91,143}. Podobny brak wpływu na rokowanie uzyskano we wspomnianym badaniu

z 2019 (Lenschow i wsp.) bazującym na analizie niemieckiego rejestru raków zróżnicowanych tarczycy z ostatnich 37 lat⁹⁰. Według dostępnej wiedzy, nie opublikowano dotychczas badań, w których profilaktyczna limfadenektomia przedziału centralnego szyi w rakach zróżnicowanych ma wpływ na istotne przedłużenie życia i zmniejszenie częstości nawrotów¹¹⁵. Szacuje się, że dla uzyskania wyników o odpowiedniej sile statystycznej, należałoby wykonać badanie obejmujące grupę > 5 tys. pacjentów, zaś zmniejszenie liczby nawrotów o 1 przypadek wymaga przeprowadzenia profilaktycznej limfadenektomii przedziału centralnego u 31 chorych⁷⁸. Biorąc pod uwagę ryzyko powikłań związanych z uszkodzeniem NKW i przytarczyc – wykonanie limfadenektomii jest szczególnie polecane tylko w przypadku chorych wysokiego ryzyka oraz raków źle rokujących^{87,115}. Nixon i wsp. opublikowali w 2016r. badanie obejmujące 1798 chorych, w którym wykazali doskonałe wyniki odległe uzyskując 100% przeżyć 5-letnich u pacjentów z rakiem brodawkowatym – także umiarkowanego i wysokiego ryzyka wg ATA – u których nie wykonano profilaktycznej limfadenektomii, wskazując, że wykonanie profilaktycznej limfadenektomii centralnej u pacjentów bez podejrzenia zajęcia węzłów chłonnych na etapie przedoperacyjnym nie poprawia rokowania^{78,123}.

Z drugiej strony w ostatnich latach ukazały się liczne publikacje badające bardziej szczegółowo wpływ przerzutów węzłowych i ich cech w określonych grupach chorych, w których dowiedziono negatywny wpływ zajęcia węzłów chłonnych na rokowanie^{57,87}. Wykazano, że obecność co najmniej 6 węzłów zajętych przerzutami jest negatywnym czynnikiem rokowniczym, podobnie jak zajęcie węzłów grupy bocznej szyi (cecha N1b wg TNM)^{14,101,143}. W ostatnim czasie opublikowano serię badań, w których podkreśla się prognostyczne znaczenie wskaźnika LNR (lymph node ratio - stosunek węzłów zajętych do wszystkich zbadanych w preparacie), jako bardziej wartościowe niż liczba węzłów, ich rozmiar bądź lokalizacja. Wykazano, że wartości LNR w zakresie 0,22-0,42 istotnie wpływają na okresy wolne od choroby i przeżycia odległe^{85,101,143}. Negatywny wpływ przerzutów węzłowych na przeżycie udokumentowano w licznych badaniach u chorych > 45r.ż z rakiem zróżnicowanym^{14,142}.

Podsumowując rozważania nt. wpływu rokowniczego przerzutów węzłowych należy odnieść się do opublikowanej w 2017r. najnowszej edycji 8. Klasyfikacji TNM raków tarczycy, która 'umniejsza' dotychczasowe znaczenie przerzutów węzłowych. Według dotychczasowej 7. edycji TNM pacjenci z rakiem zróżnicowanym >45r.ż z cechą N1a (przerzuty w węzłach centralnych) byli zaliczani do stopnia III, chorzy z N1b (przerzuty węzłowe grupy bocznej szyi) do stopnia IV zaawansowania, zaś u chorych <45r.ż cecha N i T nie miały wpływu na stopień zaawansowania - wszyscy chorzy byli zaliczani do stopnia I (przy braku przerzutów odległych).

W najnowszej 8 klasyfikacji stopnie zaawansowania zależnie od cechy N uległy obniżeniu przy jednoczesnym podniesieniu granicy wieku do 55 lat. Obecnie chorzy >55r.ż z cechą N1a lub N1b (czyli niezależnie od lokalizacji przerzutów węzłowych) , przy nieobecności nacieku pozatarczycowego i przerzutów odległych są zaliczani do stopnia II, a nie jak poprzednio III lub IV, w dodatku w młodszym o 10 lat wieku¹⁷.

W komentarzu do 8. edycji TNM²⁹ zwrócono uwagę, że szczegółowe cechy zajętych węzłów jak rozmiar, lokalizacja, liczba zajętych węzłów, LNR, czy naciek pozawęzłowy – chociaż mogą indywidualnie mieć wpływ na ryzyko nawrotu lub przetrwałej choroby - wg dostępnych badań nie są wystarczające aby mieć wpływ na stopień zaawansowania TNM. Wpływ analiz retrospektywnych na obecną 8. edycję również jest dyskusyjny w świetle znacznego postępu w diagnostyce obrazowej i jakości wykonywanych badań histologicznych (np. celowe ukierunkowanie badań z wykryciem mikroprzerzutów węzłowych). Wg obecnej wiedzy powszechnie akceptuje się ok. 80% udział przerzutów węzłowych w rakach zróżnicowanych (zwłaszcza brodawkowatym), których wpływ na gorsze przeżycia odległe mierzone w okresach 10-letnich jest marginalny, kilkuprocentowy. Aby pogłębić wiedzę na temat wpływu przerzutów węzłowych na rokowanie w raku tarczycy na poczet przysłych badań, najnowsza 8. edycja TNM zaleca gromadzenie takich danych jak naciek pozawęzłowy, lokalizacja zajętych węzłów (N1a vs. N1b), liczbę zajętych węzłów, rozmiar największego zajętego węzła, rozmiar największego ogniska przerzutowego wewnątrz węzła i in.

Odnosząc się do wyników badanego materiału z Kliniki Chirurgicznej 4. WSK wykazano istotnie gorsze przeżycia odległe u chorych z zajęтыми węzłami chłonnymi we wszystkich grupach w analizach jednoczynnikowych oraz, co bardzo ważne – w analizie wieloczynnikowej. W grupie pacjentów bez przerzutów węzłowych przeżycie 10-letnie wyniosło 88,8%, w grupie z zajęтыми węzłami – tylko 62,8%. Niepokojącym wynikiem jest niska liczba pacjentów z zajęтыми węzłami – 15 chorych (13,7%), jednak należy pamiętać, że wpływ na taki wynik mogły mieć liczne zmienne jak operacje pierwotne bez podejrzenia choroby nowotworowej, mniej radykalny zakres resekcji, brak dedykowanego ukierunkowania na poszukiwanie mikroprzerzutów węzłowych (nie stwierdzono w żadnym z opisów histologicznych) ,indywidualnie podejmowana decyzja o rozszerzeniu tyroidektomii całkowitej o limfadenektomię i in. Niezależnie od powyższych uwag – w badanym materiale wykazano szczególnie gorsze rokowanie u chorych ze stwierdzonymi przerzutami węzłowymi (ale nie mikroprzerzutami).

Leczenie uzupełniające jodem promieniotwórczym (radiojodem)

Stosowanie radiojodu w leczeniu uzupełniającym raków zróżnicowanych było szeroko stosowanym postępowaniem w praktyce ATA przez przeszło 5 dekad. Dodatkowo trendy radykalizacji leczenia operacyjnego w kierunku tyroidektomii całkowitej szły w parze z kwalifikowaniem pacjentów do terapii ^{131}I ^{39,93,94,109,115,125}, z dwóch powodów: 1) radykalne leczenie operacyjne umożliwia określenie jodochwytności resztkowej tkanki tarczycowej i zastosowanie radiojodu; 2) skuteczność leczenia radiojodem jest tym większa, im bardziej radykalna resekcja gruczołu tarczowego. Bazując na najczęściej komentowanych wytycznych ATA^{16,17,19,78}, terapia radiojodem znajduje zastosowanie w 3 obszarach:

- 1) terapia lecznicza (gdy stwierdzono pozostałości tkanki nowotworowej lub jodochwytność przerzuty odległe)
- 2) terapia adjuwantowa dla pacjentów wysokiego ryzyka wg ATA
- 3) terapia ablacyjna – mająca na celu całkowite zniszczenie resztek tkanki tarczycowej po tyroidektomii całkowitej.

Należy zaznaczyć, że terapia radiojodem nie jest zalecana w przypadku mikroraka brodawkowatego ani pacjentów zaliczanych do kategorii najniższego ryzyka^{17,18,94}.

Jak wspomniano – leczenie radiojodem jest skuteczne jedynie w rakach zróżnicowanych, które charakteryzują się jodochwytnością. Dowiedziono, że leczenie uzupełniające ^{131}I po tyroidektomii całkowitej istotnie zmniejsza ryzyko nawrotów choroby¹¹⁵. U pacjentów z czynnikami ryzyka agresywnego wariantu raka zróżnicowanego (starszy wiek, większy rozmiar guza, naciek pozatarczycowy, przerzuty węzłowe, przebyta ekspozycja na promieniowanie jonizujące i in.), w 25% przypadków agresywnego wariantu raka może dojść do wznowy miejscowej. W 6-20% przypadków zaawansowanego raka zróżnicowanego dochodzi do rozwoju przerzutów odległych w kościach (25%), płucach (50%), kościach i płucach (20%) i in (5%)³⁸. W razie stwierdzenia przerzutów odległych zazwyczaj pierwszą linią terapii jest leczenie radiojodem oraz długotrwała supresja TSH. Szczególnie podatne na takie leczenie są mikroprzerzuty zlokalizowane w płucach. Niestety nawet 1/3 przerzutów odległych raków zróżnicowanych charakteryzuje się niską, niewystarczającą jodochwytnością dla skutecznego leczenia ^{131}I . Szanse chorego z obecnością jodochwytnych przerzutów na przeżycie 10 lat sięgają 60%, w przypadku utraty jodochwytności spadają do 10%^{142,144}. Dowiedziono również, że chorzy z przerzutami węzłowymi grupy bocznej szyi (cecha N1b) charakteryzują się gorszą odpowiedzią na ^{131}I ¹⁴².

Rutynowe stosowanie radiojodu zostaje poddane krytyce z wielu powodów. Leczenie jodem promieniotwórczym wywołuje przykre dla chorego powikłania^{39,78,86} w postaci zaburzenia funkcji

ślinianek (>40% chorych) skutkujących rozwojem próchnicy i bolesnemu obrzękowi policzków, suchych oczu (>25% chorych) lub nadmiernego łzawienia w przebiegu uszkodzenia przewodów łzowych , przejściowej leuko- i trombo-cytopenii, czy zaburzeń płodności. Wykazano, że często kwalifikacja do terapii radiojodem nie miała wiele wspólnego z obowiązującymi zaleceniami^{19,78,86}, a najczęściej stwierdzanymi czynnikami warunkującymi jej zastosowanie była wieloogniskowość, stwierdzenie raka brodawkowatego na etapie przedoperacyjnym, rozmiar guza > 2cm, zakres resekcji gruczołu tarczowego i jej doszczętność (resekcje R1-R2), wiek pacjenta, a także indywidualne życzenie chorego czy obawa klinicysty o ryzyko nawrotu. Dawki stosowanego radiojodu również nie zostały ujednolicone, najczęściej spotykane wartości zawierają się w przedziale 30-100 mCi⁷⁸.

Opublikowano liczne badania, w których poddano ocenie wpływ leczenia radiojodem. W analizie 21870 chorych z rakiem brodawkowatym umiarkowanego ryzyka, definiowanym jako T3N0M0/Mx oraz T1-T3/N1/M0/Mx w analizie wieloczynnikowej wykazano redukcję ryzyka zgonu o 29%¹⁴⁵, z kolei w badaniu chorych z rakiem w stopniu II wg NTCTCS wykazano istotny wpływ na dłuższe przeżycia całkowite (OS), jednocześnie nie wykazując takiego efektu dla okresów wolnych i zależnych od choroby (DFS i DSS). Najwięcej kontrowersji wiąże się ze stosowaniem radiojodu u chorych z rakiem niskiego ryzyka. Dwa prospektywne badania grupy NTCTCS nie wykazały korzystnego wpływu na całkowite i zależne od choroby przeżycie u pacjentów z rakiem brodawkowatym >45r.ż z guzami <4cm przy nieobecności nacieku pozatarczycowego i przerzutów węzłowych, którzy byli leczeni radiojodem^{78,146}. Podobne wyniki zostały uzyskane w wielu publikacjach z ostatnich lat, zwracających uwagę na brak korzyści w postaci dłuższych przeżyć w grupie chorych niskiego ryzyka poddanych terapii ¹³¹I, jednocześnie narażonych na ww. działania niepożądane skutkujące obniżeniem jakości życia pacjentów^{86,147}. Dowiedziona redukcja ryzyka wznowy u chorych po leczeniu jodem promieniotwórczym wg obecnego stanu wiedzy jest niewystarczającym argumentem dla powszechnego stosowania radiojodu w leczeniu uzupełniającym u wszystkich chorych operowanych z rozpoznaniem rakiem zróżnicowanym. Zbyt liberalne podejście do stosowania ¹³¹I w zaleceniach ATA zostało konstruktywnie skrytykowane przez specjalistów niemieckich^{17,19}. Na szczęście istnieje szansa na uzyskanie konsensusu nt. wytycznych stosowania radiojodu u chorych z rakiem zróżnicowanym niskiego ryzyka w przyszłości, za sprawą będących w toku dwóch badań prospektywnych: IoN w Wielkiej Brytanii oraz Estimabl 2 we Francji¹⁹.

W badanym materiale Kliniki Chirurgicznej 4. WSK zastosowano leczenie uzupełniające ¹³¹I u 18 chorych – co interesujące – wyłącznie w grupie 2010-2015r. , co stanowiło 29,5% wszystkich pacjentów tego okresu - lub bardziej precyzyjnie - 35% pacjentów z rakiem zróżnicowanym,

operowanych po 2009r. Z wyjątkiem jednego pacjenta z rakiem pęcherzykowym, u wszystkich pozostałych leczonych radiojodem stwierdzono raka brodawkowatego. Odsetek leczonych wpisuje się pośrodku wyników prezentowanych w piśmiennictwie. Kwalifikacji do leczenia uzupełniającego dokonywano w Instytucie Onkologii w Gliwicach. Populacja pacjentów objętych leczeniem radiojodem była zróżnicowana, w 6 przypadkach chorzy nie ukończyli 45 r.ż, z czego trzech pacjentów było w wieku < 30 lat. Wielkość guza wahała się od 13 mm do 40mm, rzadko przekraczając wymiar 25mm, w pojedynczych przypadkach stwierdzono obecność zwapnień lub przerzutów węzłowych. W dostępnym piśmiennictwie odnotowano podobne zróżnicowanie, zwracając uwagę na trudną do wytłumaczenia dowolność w stosowaniu ¹³¹I, zgodną nie tyle z obowiązującymi wytycznymi, co z trendem radykalizacji leczenia operacyjnego. Niezależnie od charakterystyki chorych poddanych dodatkowemu leczeniu, w wykonanej analizie statystycznej nie stwierdzono istotnego wpływu na przeżycie chorych leczonych jodem promieniotwórczym, należy jednak zaznaczyć, że 100% chorych poddanych takiemu leczeniu przekroczyło próg przeżyć 5-letnich i nie odnotowano dotychczas żadnego zgonu.

Średnica guza w badaniach obrazowych i średnica raka w pooperacyjnym badaniu histopatologicznym.

Guzy tarczycy stwierdza się podczas badania ultrasonograficznego w 30-67% populacji ogólnej, 5-20% z rozpoznanych w ten sposób guzków ulega przemianie nowotworowej. Jak wspomniano, liczba rozpoznawanych raków tarczycy rośnie lawinowo w ciągu ostatnich dekad, większość z nich to raki zróżnicowane wielkości do 2cm, 50% nowych przypadków raka to guzy nieprzekraczające 10 mm^{41,78,79}.

Zgodnie z najnowszym piśmiennictwem, zaczynają przeważać wyniki badań o bezpieczeństwie częściowych resekcji (lobektomii) lub aktywnej czujnej obserwacji pojedynczych guzów <2 cm (wg najnowszych wytycznych ATA, NCCN oraz Brytyjskiego Towarzystwa Tarczycowego - nawet do 4cm) bez dodatkowych czynników ryzyka¹¹⁵. Mimo to, dane rzeczywiste rejestrów nowotworowych pokazują, że ponad 3/4 pacjentów z rozpoznany mikrorakiem <1cm jest operowanych metodą całkowitej tyroidektomii (77% chorych z rakiem brodawkowatym <1cm z bazy SEER operowanych w latach 2007-2010 miało wykonany zabieg totalnej tyroidektomii⁷⁸). Przeprowadzenie badania aktywnej czujnej obserwacji u pacjenta świadomego obecności w jego ciele guza nowotworowego tarczycy wystawia na próbę poczucie bezpieczeństwa tak pacjenta – jak zespołu leczącego, mimo opublikowanych dowodów skuteczności odroczonego zabiegu operacyjnego do czasu stwierdzenia istotnego powiększenia guzka (tj. o 3 mm). W chwili obecnej (Maj 2019) 4 ośrodki na świecie rekrutują pacjentów

do badań prospektywnych aktywnej obserwacji chorych z pojedynczym rakiem zróżnicowanym⁹⁵.

Rozmiar guza, obok wieku, płci, przerzutów i zajęcia węzłów chłonnych jest klasycznym czynnikiem prognostycznym w większości systemów klasyfikacji zaawansowania raka tarczycy i oceny zmian ogniskowych, jak warianty międzynarodowe systemu TIRADS, AMES, AGES, MACIS i in. , z kolejnymi edycjami klasyfikacji TNM na czele^{85,91}. Co istotne, na etapie diagnostyki przedoperacyjnej zmian ogniskowych przy wyborze guzków do wykonania BAC - w świetle aktualnych zaleceń większą wagę poświęca się innym czynnikom zwiększonego ryzyka złośliwości guzka w badaniu USG (omówione w rozdziale 5.) niż jego wymiarom¹³. Najbardziej dokładnym systemem oceny zmian ogniskowych tarczycy w Europie jest EU-TIRADS¹⁴⁸, system ten nie został jednak powszechnie zaakceptowany w rekomendacjach polskich.

Nie wypracowano powszechnego konsensusu odnośnie punktu odcięcia dla wymiarów guza, powyżej których wzrasta ryzyko nowotworu lub pogarsza się rokowanie. Udokumentowano w licznych publikacjach zależność między większym rozmiarem guza, a ryzykiem nawrotu, przerzutów i gorszym rokowaniem^{79,85,88,91,142}. Hay i wsp. w ocenie materiału z okresu 50-letniego (!) wykazał u pacjentów z rakiem brodawkowatym 1,4x wzrost ryzyka zgonu związanego z nowotworem na każdy 1cm guza¹⁴⁹. Wykazano w licznych badaniach znamienne wzrost śmiertelności u pacjentów z guzami przekraczającymi 2,5cm – taka wartość graniczna zwiększonego ryzyka została również określona w systemie ACR-TIRADS. Odnosząc się do innych wersji systemów TIRADS – w edycji Koreańskiej przyjęto próg zwiększonego ryzyka dla guzów > 1,5cm (podobnie jak w kryteriach ATA); z kolei w edycji Francuskiej i EU-TIRADS: 2cm. Klasyfikacja TNM wg AJCC rozgranicza progowe wymiary guza jako czynnika prognostycznego wartościami 1cm, 2cm i 4cm dla cechy T^{27,79,82,88,91}. Istnieją również publikacje, w których nie wykazano wpływu wielkości guza na przeżycie odległe lub stwierdzono, że ryzyko złośliwości maleje wraz ze wzrostem średnicy guzka powyżej 3cm - 4cm⁸².

Niepokojącym zjawiskiem jest zawyżanie średnio o ~5mm wymiarów zmian ogniskowych w USG w porównaniu do ostatecznego wyniku histopatologicznego⁸⁸, co dziwi zwłaszcza obserwując postęp technologiczny w rozdzielczości aparatów USG stosowanych w ostatnich 10 latach. Znaczenie tych ~5 mm jest istotne z dwóch powodów:

- 1) w wielu badaniach istotny wzrost guzka oznacza zwiększenie jego wymiarów o 3mm, co może przesądzić o skierowaniu chorego na leczenie operacyjne;
- 2) wg aktualnych rekomendacji dopuszcza się odstępianie od BAC w przypadku guzków <10mm, także przy stwierdzeniu innych nieprawidłowych cech zwiększonego ryzyka nowotworowego w USG. Biorąc pod uwagę powyższe wyniki badań, być może w przyszłości graniczny wymiar zmian ogniskowych wskazanych do biopsji cienkoigłowej zostanie zwiększony do 2 - 2,5cm⁸⁸.

Analizując materiał Kliniki 4. WSK stwierdzono znaczne dysproporcje między rozmiarem dominującego guza w badaniach obrazowych na etapie przedoperacyjnym (cTNM) a faktycznym rozmiarem raka w ocenie patomorfologicznej (pTNM).

Średnie wymiary dominujących guzów w badaniach obrazowych były zbliżone w grupach operowanych przed i po 2009r, wynosząc średnio 26-28mm, z medianami mieszczącymi się w zakresie 20-21mm. Wymiary ognisk raka w badaniu histopatologicznym również były podobne w grupach chorych przed i po 2009r, wynosząc średnio 12-15mm z medianami w zakresie 9-12mm, będąc przy tym jednak o połowę niższe w porównaniu z wymiarem guzów w ocenie przedoperacyjnej. W analizie jednoczynnikowej wykazano u wszystkich chorych, że średnica guza w badaniach obrazowych istotnie wpływa większe prawdopodobieństwo zgonu – o ok. 5% na każdy 1mm zmierzonego guza. Jednocześnie nie wykazano takiego wpływu w odniesieniu do (znacznie mniejszego) rozmiaru raka w badaniu histopatologicznym pooperacyjnym. W mojej ocenie odpowiedź na pytanie - skąd taka duża różnica w odnotowanych wymiarach stwierdzonych guzów i odmienne wnioski statystyczne - wynika z faktu, że guzek największy w badaniu obrazowym nie zawsze oznacza największe prawdopodobieństwo przemiany nowotworowej. Zwłaszcza w przypadku wola wieloguzkowego zauważono brak spójności w opisach USG, gdzie zależnie od obecności lub braku innych cech zwiększonego ryzyka nowotworowego ultrasonografista szczegółowo opisywał zmiany największe lub koncentrował się (słusznie) na tych , których obraz budził podejrzenie choroby nowotworowej – sugerując tym samym właśnie te zmiany ogniskowe do dalszej oceny w BAC. Opublikowano liczne wyniki badań, w których stwierdzono największe prawdopodobieństwo nowotworu tarczycy w guzkach najbardziej podejrzanych onkologicznie w badaniu obrazowym – nie oznacza to zawsze, że w największych. Należy zaznaczyć, że większość chorych operowanych z powodu chorób tarczycy w Klinice Chirurgicznej 4. WSK było kwalifikowanych ze wskazań 'nienowotworowych'. Z tego powodu staje się oczywiste, że ogniska nowotworowe w badaniu histopatologicznym nie zawsze pokrywają się z obrazem podejrzanych guzów na etapie przedoperacyjnym, zwłaszcza w wolu wieloguzkowym, które stanowiło większość przypadków chorych operowanych w materiale badanym.

Podsumowując, po raz kolejny można powyższe pozornie wykluczające się wyniki dopasować do aktualnego piśmiennictwa . Nie wykazano negatywnego wpływu na przeżycie małych ognisk nowotworowych w badaniu histopatologicznym (większość z nich < 15mm), jednocześnie uzyskując korespondujący z innymi badaniami wniosek, że wzrost średnicy guza w badaniu obrazowym może być negatywnym czynnikiem prognostycznym, zależnie

od piśmiennictwa, gdy przekracza 1,5 – 2 – 2,5cm. Większość pacjentów z badanego materiału prezentowała dominujące guzy o wymiarach przekraczających 2cm w badaniu obrazowym.

Rak – wynik badania histopatologicznego, pooperacyjnego.

Dane demograficzne i rozkład ilościowy poszczególnych typów histologicznych raka tarczycy stwierdzonego w materiale Kliniki Chirurgicznej 4. WSK dobrze korespondują z wynikami aktualnego piśmiennictwa^{5,10,16,17,19}. Najczęściej stwierdzano raki zróżnicowane (brodawkowaty 73,39% i pęcherzykowy 11,93%), które stanowiły łącznie 85% wszystkich nowotworów tarczycy.

Zauważono również obserwowany od lat w piśmiennictwie imponujący trend wzrostu całkowitej częstości przypadków raka tarczycy w materiale operowanym. W przypadku Kliniki Chirurgicznej 4. WSK odnotowano podwojenie liczby chorych z rozpoznaniem pooperacyjnie rakiem tarczycy w ciągu roku: w latach 2000-2009 rozpoznawano średnio 5 przypadków raka tarczycy w ciągu roku, w dwukrotnie krótszym okresie 2010-2015 liczba rozpoznań raka wzrosła do ~ 10/rok. Warto zaznaczyć, że choć liczba wszystkich operacji tarczycy w Klinice 4. WSK w ostatnich latach również wzrosła, nie był to jednak wzrost dwukrotny, który uzasadniłby podwojenie liczby rozpoznanych nowotworów. Podobnie jak w wynikach z innych ośrodków – głównym źródłem nowych rozpoznań są dobrze rokujące raki zróżnicowane, przede wszystkim brodawkowaty.

W porozumieniu ze statystykiem medycznym, z uwagi na niską licznosc raków gorzej rokujących, na potrzeby rzetelnej analizy statystycznej nowotwory rdzeniaste i anaplastyczne zostały włączone do grupy „inne”. Analizowano wpływ typu histologicznego raka na przeżycia odległe. Najgorsze wyniki uzyskano w grupie chorych „inne” - z najgorzej rokującymi nowotworami – rdzeniastym, anaplastycznym i incydentalnymi przypadkami jak włókniakomięsak czy rozsiany rak z komórek mezenchymalnych. Tylko połowa chorych z grupy „inne” osiągnęła przeżycie 5- i 10- letnie. Interesujące wyniki uzyskano w grupie 13 pacjentów z rakiem pęcherzykowym. W dostępnym piśmiennictwie przeżycie chorych z tym wariantem raka zróżnicowanego jest tylko nieznacznie niższe (o ok. 10%) od raka brodawkowatego. W badanym materiale Kliniki 4. WSK stwierdzono, że przeżycia 5- i 10-letnie chorych z rakiem pęcherzykowym zawierały się w zakresie 60-66%, będąc o 22-32% niższe od pacjentów z rakiem brodawkowatym, jednocześnie niewiele lepsze od pacjentów z najgorzej rokującymi nowotworami z grupy „inne” (50-55%). Co ważne – w odniesieniu do referencyjnego raka brodawkowatego – rozpoznanie raka pęcherzykowego okazało się istotnym negatywnym czynnikiem prognostycznym w analizie wieloczynnikowej. Dokonano szczegółowej analizy wszystkich

13 przypadków chorych z rakiem pęcherzykowym, aby spróbować odnaleźć przyczynę niskiego odsetka przeżyć odległych. Spośród 13 pacjentek, u 7 wykonano biopsję aspiracyjną cienkoigłową, której wynik w 2 przypadkach wskazywał na podwyższone ryzyko złośliwości. Nie odnotowano różnicy w rodzaju leczenia operacyjnego – wykonywano operacje subtotalnej lub totalnej tyroidektomii, w jednym przypadku – lobektomii. W 2 przypadkach pacjentki operowano z powodu wola zamostkowego. Analizując przypadki zakończone zgonem stwierdzono, że dotyczyły one osób, u których nowotwór zdiagnozowano w wieku podeszłym. Najmłodsza chora, która zmarła (3 lata po operacji – było to najkrótsze odnotowane przeżycie po zabiegu), miała w momencie rozpoznania 74 lata, najstarsza – 81, zmarła w wieku lat 90. Żaden ze stwierdzonych zgonów nie był wywołany nawrotem choroby nowotworowej tarczycy.

Podsumowując powyższe rozważania można stwierdzić, że krótsze okresy przeżyć odległych w przypadku chorych z rakiem pęcherzykowym w materiale Kliniki Chirurgicznej 4. WSK mogły być związane z zaawansowanym wiekiem pacjentek w chwili diagnozy. Jak wspomniano, chorzy w starszym wieku charakteryzują się gorszym rokowaniem. Jednak biorąc pod uwagę osiągniętą długość życia zmarłych pacjentek z rakiem pęcherzykowym, należy zauważyć że nie była ona wyraźnie krótsza od populacji ogólnej.

Długość pobytu

Wśród licznych zmiennych zarejestrowano również czasy hospitalizacji pacjentów. Zaobserwowano trend skrócenia pobytu szpitalnego. Mediana pobytu dla chorych operowanych w latach 2000-2009 wyniosła 5 dni, w grupie po 2009r. - 3 dni. Najczęściej spotykany okres hospitalizacji po operacji tarczycy w piśmiennictwie zawiera się w przedziale 1-3 dni. Ma to swoje uzasadnienie związane z koniecznością obserwacji pacjenta w kierunku istotnych powikłań – krwaka/krwotoku, który występuje typowo w ciągu pierwszych 4 godzin, wyjątkowo do 24 godzin od zabiegu oraz objawów niedoczynności tarczycy, które najczęściej pojawiają się w ciągu 3 dni od leczenia operacyjnego. Zaburzenia fonacji są z reguły ewidentne po zakończonym zabiegu operacyjnym^{6,75}. W związku z powyższym, tyroidektomia w ramach procedury 1-dniowej chociaż jest możliwa – nie jest powszechnie stosowana. W Klinice Chirurgicznej 4. WSK od 2019r. podjęto próbę skrócenia hospitalizacji do 24 godzin od momentu zakończenia operacji – okazało się to możliwe i bezpieczne dla większości chorych, oczywiście przy spełnieniu określonych warunków i zapewnieniu możliwości uzyskania pomocy w razie wystąpienia powikłań opóźnionych.

Długość hospitalizacji okazała się istotnym czynnikiem prognostycznym w analizie jednoczynnikowej. Należy uznać za oczywiste, że pacjent hospitalizowany dłużej niż standardowo,

jest chorym u którego wystąpiły powikłania lub jego stan wyjściowy wymagał opieki specjalistycznej np. w ramach Intensywnej Terapii - rokowanie w takich przypadkach zawsze będzie gorsze. Jak zostało omówione w części ogólnej „Wyników” - w materiale Kliniki Chirurgicznej 4. WSK odnotowano pacjentów operowanych w trybie pilnym z powodu zagrożenia uduszeniem przez olbrzymie guzy szyi nieznanego pochodzenia – pacjenci ci nie opuścili szpitala, pomimo opieki w Oddziale Intensywnej Terapii, zmarli w ciągu kilku tygodni. W aktualnym piśmiennictwie zwraca się również uwagę na dłuższy czas hospitalizacji pacjentów operowanych z powodu chorób tarczycy w wieku > 70 r.ż. W badanym materiale Kliniki wszyscy chorzy hospitalizowani >10 dni byli w wieku >78 lat. Dodatkową okolicznością nakazującą ostrożne interpretowanie wniosków statystycznych dot. długości pobytu na podstawie danych archiwalnych jest powszechne dążenie do skracania hospitalizacji wszystkich pacjentów. Obserwacja szpitalna chorego, u którego nie wystąpiły powikłania leczenia uległa skróceniu. Innym powodem skracania hospitalizacji na przestrzeni lat może być fakt zdobywania doświadczenia przez zespół Kliniki Chirurgicznej 4. WSK w chirurgii tarczycy, co umożliwiło szybszy powrót chorego do domu. Jak wspomniano – od czasów zespołu Teodora Kochera wykazano pozytywny wpływ ilości operacji tarczycy na zmniejszenie śmiertelności - jednak pewne wykazanie takiej zależności w mojej ocenie jest trudne, z pewnością wymagałoby analizy wszystkich operacji tarczycy wykonanych w Klinice Chirurgicznej 4. WSK.

Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa

Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa wg systemu Bethesda stanowi złoty standard postępowania w ocenie zmian ogniskowych gruczołu tarczowego stwierdzonych w USG. Jak wspomniano, zmiany ogniskowe tarczycy można wykryć w badaniu USG nawet u 2/3 dorosłej populacji, z czego w 5-20% z nich dojdzie do przemiany nowotworowej^{32,34,82,150-152}. Z uwagi na prostotę wykonania, bezpieczeństwo, niski koszt i łatwą dostępność – od lat obserwujemy wzrost liczby zmian guzkowych poddawanych BAC. Szacuje się, że dzięki BAC wzrosła o połowę liczba rozpoznawanych zmian nowotworowych tarczycy w badanych guzkach. Trend masowego wzrostu częstości guzków nowotworowych tarczycy jest efektem nadmiernie rozwiniętej diagnostyki ambulatoryjnej USG i BAC. Takie stanowisko ekspertów zyskuje coraz większe poparcie^{98,153} w ostatnich latach z kilku powodów. Wzrost liczby rozpoznań raka tarczycy jest związany przede wszystkim z częstszym rozpoznawaniem małych raków zróżnicowanych - rokowanie w takich przypadkach nie odbiega znacząco od populacji ogólnej. Ponadto potwierdzono przypadki raków zróżnicowanych o potencjale samo-ograniczającym się, które nie ulegają progresji. Obecnie dyskutuje się na temat ograniczenia diagnostyki chorób tarczycy, aby uniknąć kierowania

pacjentów z nieistotnymi klinicznie zmianami ogniskowymi tarczycy do dalszej diagnostyki, która może skutkować zbędnym leczeniem operacyjnym^{78,89,95}, obarczonym powikłaniami lub skutkującym dalszymi krokami w postaci wzmożonego nadzoru onkologicznego – negatywnie wpływającego na jakość życia pacjentów, którzy przecież w znakomitej większości prezentują przypadki doskonale rokujące – być może w przyszłości uznane za niewymagające dalszego nadzoru onkologicznego¹¹⁹.

Dotyczy to przede wszystkim obszarów świata uznanych za nadmiernie 'przebadane' w chorobach tarczycy – jak Korea Południowa (gdzie częstość raka tarczycy wzrosła 15x w latach 1999-2012, a odsetek zmian guzkowych tarczycy >5mm poddanych BAC w roku 2014r. osiągnął wynik 100%), Ameryka Północna i Kanada^{21,78}. Obecnie amerykańskie US Preventive Services Task Force nie zaleca badań skryningowych w kierunku raka tarczycy u osób bezobjawowych.

Niestety istnieje wiele wykluczających się zaleceń w zależności od wiodących źródeł, radykalne zmiany stanowisk w kolejnych edycjach zaleceń nie pomagają w wypracowaniu uniwersalnych standardów. Przykładowo – aktualne zalecenia ATA dopuszczają możliwość rezygnowania z biopsji cienkoigłowej zmian <1cm, nawet w przypadku obecności cech zwiększonego ryzyka złośliwości w badaniu USG, jednocześnie takie badanie BAC jest możliwe wg Bethesda, dodatkowo w najnowszej edycji TBSRTC dopuszcza się możliwość 'diagnostycznej' lobektomii w przypadku wyniku biopsji w kl. III Bethesda, dotychczas taka możliwość była zarezerwowana dla klasy IV. Z kolei wg zaleceń ATA również prawidłowym postępowaniem w przypadkach Bethesda III i IV jest czujna aktywna obserwacja^{154,155}. W najnowszej edycji TBSRTC⁴ dostrzeżono przypadki nowotworów pęcherzykowych samoograniczających się, nie uwzględniono jednak konkretnego postępowania pod kątem biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej dla tych przypadków. Należy również wspomnieć o najnowszej 8. edycji klasyfikacji TNM, w której zmniejszono dotychczasowe stopnie zaawansowania raków zróżnicowanych (szczególnie omówione wyżej) oraz podwyższono kryterium wieku z 45 do 55 lat^{21,29,155}. Powyższe nieścisłości zostały wypunktowane w obszernym artykule w Nuklearmedizin z 2019r.²¹ gdzie eksperci niemieccy zwracają uwagę, że :

- 1) powyższe najbardziej uznane 'standardy' są opracowywane w populacjach nadmiernie diagnozowanych (wspomniane USA, Korea Płd i Kanada), gdzie modyfikacje kryteriów i brak jednolitego wzorca postępowania mogą być efektem zafałszowanej faktycznej częstości istotnych klinicznie przypadków raków tarczycy
- 2) wzrasta także liczba zaawansowanych przypadków raka tarczycy, która w głównej mierze odpowiada za śmiertelność w populacji chorych na nowotwory tarczycy.
- 3) ostateczna ocena zaawansowania nowotworu wg TNM jest możliwa jedynie w przypadku

pełnego leczenia operacyjnego. W świetle postulowanego 'zubożenia' diagnostyki i faworyzowania postępowania zachowawczego gubimy tych chorych, u których dojdzie do progresji choroby nowotworowej w takim stopniu, który może wpłynąć negatywnie na rokowanie.

Z powyższych powodów Niemieckie Towarzystwo Tarczycowe przestrzega przed przyjmowaniem najnowszych rekomendacji światowych za uniwersalny wzorzec²¹. Warto zauważyć np. że szacowane ryzyko nowotworowe zależnie od klasy BAC wg Bethesda w populacji polskiej również znacząco odbiega od wartości prezentowanych w źródłowych rekomendacjach TBSRTC (przedstawiono w rozdziale 5.).

Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa jest metodą powszechnie stosowaną w diagnostyce zmian ogniskowych tarczycy od kilku dekad, jednak przed 2008r. nie istniały uniwersalne standardy tej metody, wyniki miały charakter opisowy^{150,156}, ich jakość i przydatność była bardzo zróżnicowana, co wprowadzało dowolność interpretacji i utrudniało klinicyście podjęcie decyzji terapeutycznej. Porównywanie badań dotyczących zagadnień BAC między ośrodkami mogło być mylące. Najczęściej spotykany w piśmiennictwie podział BAC obejmował 4 grupy – biopsję niediagnostyczną, prawidłową, podejrzenie nowotworu i nowotwór – granice między tymi grupami były interpretowane w sposób różnorodny, co zwiększało ryzyko błędu. Przełomem okazał się rok 2008, gdy opublikowano nowatorski system klasyfikacji biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej TBSRTC. Wprowadzono standardy metody i wymogi dotyczące uzyskanego materiału cytologicznego, wyróżniono 6 kategorii wyników BAC, do których przyporządkowano ryzyko nowotworowe oraz propozycje postępowania. System Bethesda został powszechnie zaakceptowany na świecie i zyskał miano uniwersalnego standardu BAC w diagnostyce zmian ogniskowych tarczycy, w Polsce został zarekomendowany w 2010r. Klasycznie wymieniane zalety BAC wg Bethesda to łatwa dostępność, możliwość wykonania w warunkach ambulatoryjnych, bezpieczeństwo, niski koszt i co najważniejsze – bardzo wysokie wartości czułości i specyficzności przekraczające 90% (po wykluczeniu wyników niediagnostycznych), niskie odsetki biopsji fałszywie ujemnych^{27,150–152,157,158}.

Rzeczywistość jednak weryfikuje autentyczną użyteczność Biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej. O ile częstość poszczególnych kategorii BAC wg Bethesda jest podobna i porównywalna w większości publikacji – to ryzyko złośliwości zweryfikowane w pooperacyjnym badaniu histopatologicznym i faktyczne wartości czułości i swoistości metody różnią się znacznie^{34,82,154,156}, największe rozbieżności dotyczą kategorii I, III i w mniejszym stopniu – IV¹⁵³. Czułość i swoistość BAC wg Bethesda w prezentowanych publikacjach potrafi zawierać się w zakresie 36-100%.^{151,152} Najlepszy tj. najniższy odsetek biopsji fałszywie ujemnych odnotowali specjaliści z Mayo Clinic¹⁵⁹ uzyskując odsetek 0,7% biopsji fałszywie ujemnych, na drugim

biegunie skali znajdują się publikacje ośrodków, w których osiągnięto 30% odsetek biopsji fałszywie ujemnych. Mimo zaleceń ekspertów o oczekiwanym <10% odsetku biopsji kategorii I. (niediagnostycznej), częstość takich wyników potrafi sięgać 20%¹⁵⁶. Kassia Reuters i wsp.¹⁵³ w badaniu z 2018r. zwraca uwagę na faktyczne 25% ryzyko raka u chorych z biopsją kategorii I. wg Bethesda. Odsetek raków w biopsjach kategorii I. zależnie od piśmiennictwa może wystąpić w 7-48% przypadków¹⁶⁰, chociaż wg TBSRTC ryzyko nie przekracza 5-10% (zalecane jest wówczas powtórzenie biopsji). Yang i wsp. wykazali, że uzyskanie wyniku diagnostycznego jest możliwe w 83% przypadków powtórzonych biopsji, pierwotnie niediagnostycznych¹⁶¹. Powyższe rozbieżności poskutkowały opublikowaniem wielu prac, w których poszukiwano czynników odpowiedzialnych za niższą od oczekiwanej użyteczność BAC wg Bethesda. Zwrócono uwagę na większy odsetek (10-13%) wyników fałszywie ujemnych w przypadku guzów >3-4cm, z tego powodu wiele ośrodków zaleca kwalifikację chorych z guzami >4cm do leczenia operacyjnego, niezależnie od wyniku BAC^{82,156}. Równoległe ukazały się oczywiście prace, w których nie wykazano żadnego wpływu na większy odsetek biopsji fałszywie ujemnych w zależności od rozmiarów zmiany ogniskowej. Wang i wsp. wykazali różnice w odsetku biopsji fałszywie ujemnych w porównaniu ośrodków akademickich (2%) vs ośrodków o niższej referencyjności (10%), które oferowały takie badanie¹⁶². Niedostateczna adaptacja systemu Bethesda również może odpowiadać za gorsze wyniki. Jak wspomniano, wybór zmian ogniskowych do BAC nie powinien opierać się jedynie na kryterium największego wymiaru guzka, lecz także uwzględniać inne cechy zwiększonego ryzyka złośliwości guzka w badaniu ultrasonograficznym, w ten sposób udowodniono wyższy odsetek zmian nowotworowych w guzkach kwalifikowanych do BAC^{27,32,82,155}. Jednak Luo i wsp.¹⁶³ zwrócili uwagę na wyższy odsetek wyników biopsji fałszywie ujemnych w przypadku wola wieloguzkowego, gdzie wybór zmian do BAC może być utrudniony. Biopsja każdej zmiany ogniskowej w wolu wieloguzkowym nie jest praktykowana, ani nie mogłaby być zaakceptowana przez chorych. W przypadku podjęcia decyzji o dalszej obserwacji i kontroli ultrasonograficznej po upływie kilku miesięcy obraz wola wieloguzkowego może się znacząco zmienić. Należy również pamiętać, że wykonanie kontrolnego badania u tego samego klinicysty nie zawsze będzie możliwe.

Znacznym ograniczeniem metody BAC jest brak możliwości jednoznacznego rozpoznania nowotworów pęcherzykowych, ustalenie ostatecznego wyniku histopatologicznego jest możliwe jedynie po wykonaniu pełnego badania preparatu operacyjnego. Z tego samego powodu biopsja BAC obecnie nie znajduje również zastosowania w diagnostyce wyodrębnionego w 2016r. NIFTP (nieinwazyjnego nowotworu pęcherzykowego z jądrowymi cechami brodawkowymi) - który charakteryzuje się indolentnym przebiegiem, jednak również dla ostatecznego rozpoznania

wymagane jest leczenie operacyjne^{34,155}. Jak wspomniano, obecne rekomendacje TBSRTC dopuszczają lobektomię diagnostyczną w przypadku kategorii III. i IV. wg Bethesda. Ryzyko złośliwości dla kategorii IV charakteryzuje się największym zakresem wartości, Wg TBSRTC 10-40%, skorygowane dla populacji polskiej 8,2-19%, co z pewnością nie pomaga w podjęciu właściwej decyzji terapeutycznej^{27,151,154,156}.

Najwięcej kontrowersji dotyczy kategorii III tj. zmian pęcherzykowych bliżej nieokreślonych (FLUS) lub atypii o nieokreślonym znaczeniu (AUS). Jest to klasa z wykluczenia, do której są kwalifikowane biopsje diagnostyczne, które nie spełniają kryteriów żadnej z bardziej sprecyzowanych grup, stanowi to problem tak dla patomorfologa, jak dla klinicysty – czy kontynuować obserwację, wykonać dodatkowe badania (np. molekularne), czy zakwalifikować do leczenia operacyjnego, diagnostycznej lobektomii. Szacuje się , że ok 20-30% wszystkich wyników BAC uzyskuje kategorię III, z czego ¼ z nich kryje w sobie ognisko raka tarczycy w pooperacyjnym badaniu histopatologicznym^{27,34,151}. W metaanalizie Straccia i wsp. z 2015r. wykazano brak istotnej różnicy między kategorią III. i IV. W odsetku wykrytych raków tarczycy, wynoszących odpowiednio 27 i 31%¹⁶⁴. Z kolei w badaniu z Memorial Sloan Kettering Cancer Center z 2014r. zwrócono uwagę na znacznie wyższy odsetek raków tarczycy w kategorii 3. - do 37,8%¹⁶⁵. Wyniki z pojedynczych ośrodków prezentujące odsetek 30% raków w materiale operacyjnym chorych z BAC kategorii 3 nie należą do rzadkości. Mimo to, wg najnowszej edycji TBSRTC ryzyko złośliwości w BAC kategorii III wynosi 6-18% (z pominięciem przypadków NIFTP), skorygowane dla populacji polskiej jest jeszcze niższe – 2,4-5,2%. Z uwagi na powyższe rozbieżności, nie powinien dziwić fakt, że nawet 40% pacjentów z wynikiem BAC kategorii III. jest kwalifikowanych do tyroidektomii^{27,155,156}.

W odniesieniu do badania wpływu klasy BAC wg systemu Bethesda jako czynnika prognostycznego, nie stwierdzono opublikowanych badań wprost oceniających wpływ poszczególnych klas BAC w odniesieniu do przeżyć całkowitych, zależnych od choroby, okresów wolnych od choroby i in. Gweon i wsp. zaprezentowali w badaniu w 2016r. znaczenie prognostyczne systemu Bethesda w raku brodawkowym, zwracając przy tym uwagę, że w przeszłości opublikowano jedynie dwa podobne badania, obejmujące jednak materiał cytologiczny sprzed okresu systemu Bethesda¹⁶⁶. Wykazano, że u pacjentów z BAC kategorii VI. istniało 4x większe ryzyko nacieku pozataarczycowego i 3x większe ryzyko przerzutów węzłowych w porównaniu do chorych z BAC kategorii III. Ana Lima i wsp.¹⁶⁷ zaprezentowała w 2019r. badanie chorych z rakiem zróżnicowanym tarczycy, w którym badano związek kategorii Bethesda z czynnikami ryzyka agresywnego wzrostu. Wykazano brak związku wyników BAC z ostatecznym wynikiem klasyfikacji TNM. Nie wykazano również związku kategorii I-IV z naciekiem

pozatarczycowym i inwazją naczyń, taką zależność wykazano dla kategorii V-VI, dodatkowo stwierdzono związek tych ostatnich z przerzutami węzłowymi. W aktualnym piśmiennictwie możemy oczywiście odnaleźć pozycje zarówno potwierdzające lub wykluczające powyższe wyniki¹⁶⁷.

Obszerny wstęp w dyskusji nt. biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej jest w mojej ocenie konieczny, pozwoli bowiem wielokierunkowo spojrzeć na uzyskane wyniki w Klinice Chirurgicznej 4. WSK. Należy zwrócić uwagę na ograniczenia związane z analizą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej, typowe w omówionym piśmiennictwie i także obecne w materiale badanym tej pracy. Wpływ BAC możemy badać wyłącznie w odniesieniu do populacji osób zoperowanych, gdzie ostateczny wynik histopatologiczny dopełnia rozpoznanie i pozwala na ocenę rokowania, nie mamy żadnych informacji o potencjale nowotworowym zmian ogniskowych pacjentów, którzy nie byli operowani. Z drugiej strony nie wszyscy chorzy zakwalifikowani do leczenia operacyjnego mieli wykonaną biopsję, gdyż wskazania do zabiegu w ich przypadku nie obejmowały podejrzania choroby nowotworowej i/lub dostęp do BAC mógł być ograniczony w stosunku do aktualnych możliwości diagnostyki. Spośród 109 pacjentów operowanych z rozpoznaniem pooperacyjnie rakiem tarczycy, 69 chorych (63%) miało wykonaną biopsję aspiracyjną cienkoigłową. Większość wykonanych BAC stwierdzono w grupie operowanych po 2009r. Kolejnym ograniczeniem jest fakt analizy biopsji wykonywanych przed i po wprowadzeniu systemu Bethesda oraz różnego pochodzenia tych badań – większość wyników BAC dostarczanych przez chorych była wykonywana poza naszym ośrodkiem. Stwierdzono bardzo zróżnicowane 'opisowe' wyniki biopsji sprzed okresu Bethesda, w niektórych przypadkach ograniczone do pojedynczych określeń typu „krew, tyreocyty/normocyty”. Włączenie do polskich zaleceń kryteriów biopsji wg Bethesda w 2010r. również wymagało czasu, aby nowe zasady zostały wdrożone do codziennej praktyki. Liczba biopsji opisywanych wg systemu TBSRTC systematycznie rosła w kolejnych latach. Z tego powodu zdecydowano o podziale własnym wszystkich 'opisowych' BAC na 4 tradycyjne kategorie: niediagnostyczną, prawidłową, podejrzenie nowotworu i nowotwór. Podział ten również zastosowano wobec biopsji nowych, opisywanych z uwzględnieniem klasyfikacji Bethesda. Następnie wykonano osobno dla grup 2000-2009, 2010-2015 oraz wszystkich chorych:

- 1) analizę wszystkich biopsji aspiracyjnych cienkoigłowych – nazwanych na potrzeby pracy „FNA”
- 2) analizę biopsji opisanych wg systemu Bethesda.

Z uwagi na częste lakoniczne opisy BAC nieuwzględniających kryteriów TBSRTC nie zdecydowano się na próbę wstecznego przyporządkowania tych wyników do kryteriów Bethesda. W porozumieniu ze statystykiem medycznym analizę biopsji wg Bethesda wykonano

grupując kategorie w często spotykane w publikacjach pary: I+II, III+IV, V+VI.

Odsetek biopsji niediagnostycznych (4/69, dwie z nich wg TBSRTC) w badanym materiale okazał się niski, zgodny z oczekiwaniami – 5,7%. Najczęściej występujące w BAC wg TBSRTC u chorych operowanych z rozpoznaniem pooperacyjnie rakiem były kategorie III i V. Odnotowano wysoki odsetek raków tarczycy w biopsjach „łagodnych” - jednak mieszczące się w zakresie publikowanych badań. Analizując wyłącznie BAC wg systemu Bethesda, łącznie w 7 przypadkach BAC kategorii I i II rozpoznano w materiale pooperacyjnym raka tarczycy – czyli w 23% wszystkich dostępnych biopsji wg TBSRTC. Odnosząc się do podziału „FNA” - pośród wszystkich 69 chorych , u których wykonano biopsję aspiracyjną cienkoigłową – co drugi pacjent miał wynik prawidłowy bądź niediagnostyczny – świadczyć to może o niskiej użyteczności badań wg kryteriów opisowych oraz oczywistej przewadze uporządkowanego systemu Bethesda. Zwracam jednak uwagę, że dla pełnej oceny użyteczności BAC należałoby przeanalizować wszystkie dostępne biopsje pacjentów operowanych z powodu chorób tarczycy, a nie tylko przypadki z pooperacyjnym rozpoznaniem raka.

Niezależnie od formy podziału BAC – na 4 kategorie, czy wg systemu Bethesda – w badanym materiale Kliniki Chirurgicznej 4. WSK nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w przeżyciach odległych w zależności od wyniku biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej. Warto jednak zauważyć interesujące zjawisko: najlepszym (choć nieistotnym statystycznie) odsetkiem przeżyć 5- i 10-letnich charakteryzowali się chorzy z podejrzeniem lub niemal pewnym rozpoznaniem choroby nowotworowej w biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej – czyli na etapie diagnostyki przedoperacyjnej. Po dodatkowej analizie protokołów operacyjnych stwierdzono, że w przypadku chorych z podejrzeniem choroby nowotworowej w biopsji BAC bądź innych badaniach na etapie przedoperacyjnym – zabieg wykonywali lub asystowali chirurdzy z największym doświadczeniem w chirurgii tarczycy z naszej Kliniki. Efekt 'starszego doświadczeniem' chirurga mógł mieć wpływ na lepsze wyniki operacji w stosunku do chorych operowanych ze wskazań nienowotworowych. Życzenie chorego o bardziej rozległym zakresie resekcji, pomimo niższej kategorii BAC obarczonej niewielkim ryzykiem choroby nowotworowej, również mogło mieć znaczenie. W tym miejscu należy wspomnieć jeszcze raz o porównaniu przeżyć całkowitych grup 2000-2009 i 2010-2015 – chociaż nie wykazano istotnych różnic, to przecięcie krzywych w kierunku lepszych przeżyć w grupie operowanych po 2009 r. może sugerować korzystny wpływ wprowadzenia systemu Bethesda na rokowanie chorych.

Podsumowując, należy zgodzić się z najczęściej powtarzanymi we wnioskach publikacji nt. BAC twierdzeniami – biopsja aspiracyjna cienkoigłowa wg systemu Bethesda stanowi złoty standard diagnostyki zmian ogniskowych tarczycy w aspekcie oceny ryzyka nowotworowego.

Jest przy tym jednak jedynie badaniem dodatkowym, które nie powinno być traktowane jako kryterium rozstrzygające o kwalifikacji pacjenta do leczenia operacyjnego bądź dalszej obserwacji. Równie istotne w podjęciu ostatecznej decyzji są dane z wywiadu, badania podmiotowego, przedmiotowego, badania obrazowe uwzględniające cechy ryzyka nowotworowego, dedykowane badania laboratoryjne i oczywiście wola chorego. Zgodnie z tymi zasadami w Klinice Chirurgicznej 4. WSK wyniki BAC mają zawsze charakter pomocniczy i są traktowane z należytą uwagą, ale też rezerwą. Zadowolające wyniki odległe chorych operowanych z rozpoznaniem rakiem tarczycy w Klinice Chirurgicznej 4. WSK w pełni uzasadniają takie postępowanie.

11. Wnioski

1. Demografia nowotworów tarczycy w Klinice Chirurgicznej 4. WSK – częstość, średni wiek w momencie diagnozy, rozkład nowotworów wg płci, typów histologicznych, obserwowane okresy przeżyć całkowitych, odnotowana śmiertelność, odsetek powikłań operacyjnych dobrze korespondują z danymi prezentowanymi w aktualnym piśmiennictwie.
2. Stwierdzono znaczny wzrost liczby przypadków raka tarczycy w materiale operacyjnym na przestrzeni lat, przede wszystkim dobrze rokujących raków zróżnicowanych, zwłaszcza brodawkowatego. Obserwowany trend jest zgodny z danymi KRN i rejestrów zagranicznych.
3. Zaobserwowano tendencję zwiększenia zakresu resekcji gruczołu tarczowego na przestrzeni lat, z przewagą tyroidektomii całkowitej – co odpowiada wynikom aktualnego piśmiennictwa oraz danym Polskiego Klubu Chirurgii Endokrynologicznej.
4. Nie stwierdzono istotnej różnicy w przeżyciach całkowitych chorych operowanych w latach 2000-2009 vs 2010-2015, z zastrzeżeniem przecięcia krzywych w kierunku lepszych wyników pacjentów operowanych po 2009r. Kontynuowanie obserwacji do momentu uzyskania okresów >10-letnich może skutkować wykazaniem istotnych różnic w przeżyciach, dzięki wdrożeniu systemu Bethesda lub przewadze tyroidektomii całkowitych.
5. Wykazano w analizie wieloczynnikowej, że wiek chorego, przerzuty w węzłach chłonnych oraz rak pęcherzykowy istotnie wpływają na większe prawdopodobieństwo zgonu – są to istotne czynniki prognostyczne, uznane w dostępnym piśmiennictwie. Wykonana analiza charakteryzuje się wysokim współczynnikiem zgodności.
6. Nie wykazano różnicy w przeżyciach chorych operowanych sp. subtotalnej vs całkowitej tyroidektomii, z zastrzeżeniem jak w pkt. 4.
7. W analizie jednoczynnikowej wykazano istotny wpływ wola zamostkowego na gorsze przeżycie odległe pacjentów z rakiem tarczycy. Nie stwierdzono tożsamyh badań w dostępnym piśmiennictwie, można zatem uznać na podstawie wykonanej analizy obecność wola zamostkowego za dodatkowy czynnik prognostyczny.

8. W analizie jednoczynnikowej wykazano istotny wpływ obecności zwapnień na gorsze przeżycie odległe pacjentów z rakiem tarczycy. Nie stwierdzono tożsamyh badań w dostępnym piśmiennictwie, można zatem uznać na podstawie wykonanej analizy obecność zwapnień za dodatkowy czynnik prognostyczny.
9. W badanym materiale przerzuty węzłowe charakteryzują się szczególnie negatywnym wpływem na przeżycie odległe, zostało to wykazane w analizach jednoczynnikowych oraz wieloczynnikowej. Pacjent z przerzutami węzłowymi ma o 26% niższe szanse na przeżycie 10 lat po operacji w porównaniu do chorego wolnego od przerzutów węzłowych.
10. Stwierdzono tożsamy z wynikami aktualnych badań istotny wpływ wzrostu średnicy guza w badaniu obrazowym na ryzyko zgonu (w badanym materiale: o 5% na każdy 1mm średnicy guza). Jednocześnie nie wykazano takiego wpływu dla średnicy ogniska raka w pooperacyjnym badaniu histopatologicznym.
11. Długość hospitalizacji okazała się istotnym czynnikiem prognostycznym w analizie jednoczynnikowej.
12. Nie wykazano w analizie statystycznej lub nie badano (z powodu zbyt niskiej liczności) wpływu na przeżycie w przypadku: płci, lokalizacji dominującego guza w badaniu obrazowym, lokalizacji raka w badaniu histopatologicznym, wola nawrotowego, tyroidektomii uzupełniającej, wieloogniskowości, wola nawrotowego, wznowy, leczenia radiojodem, biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej.

12. Streszczenie.

Rak tarczycy stanowi 1% wszystkich nowotworów, jednocześnie stanowi najczęściej rozpoznawany nowotwór układu wewnątrzwydzielniczego. W ciągu kilku dekad obserwujemy w skali światowej lawinowy wzrost liczby zachorowań na raka tarczycy, w Polsce liczba nowych przypadków przekroczyła liczbę 4000 w ciągu roku, większość nowotworów stanowią dobrze rokujące raki zróżnicowane, przede wszystkim brodawkowate. Mimo powszechnej 'epidemii' nowotworów gruczołu tarczowego śmiertelność pozostaje od lat na satysfakcjonującym niskim poziomie, rokowanie chorych nierzadko oceniane jest w przeżyciach >10 letnich.

Wiodącą przyczyną większej zachorowalności na raka tarczycy wydaje się być zbyt powszechna diagnostyka zmian ogniskowych gruczołu tarczowego dzięki dostępnym w warunkach ambulatoryjnych badaniom USG i BAC. Momentem przełomowym w diagnostyce nowotworów tarczycy było opracowanie w 2008r. kryteriów biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej wg systemu Bethesda, które zostały wdrożone również w Polsce w roku 2010r. Mimo dobrze udokumentowanej tendencji radykalizacji leczenia operacyjnego w kierunku tyroidektomii całkowitej na przestrzeni lat, w ostatnim czasie coraz większą uwagę zwraca się na możliwość bezpiecznej wieloletniej czujnej obserwacji chorych z guzami tarczycy, ograniczając w ten sposób narażenie na skutek powikłań pooperacyjnych, radiojodu i ogólnie gorszych wartości wskaźników jakości życia w następstwie stosowanego leczenia.

W prezentowanej analizie retrospektywnej podjęto próbę identyfikacji czynników prognostycznych chorób nowotworowych tarczycy u pacjentów operowanych z powodu schorzeń gruczołu tarczowego latach 2000-2015, w Klinice Chirurgicznej 4. Wojskowego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu. Z uwagi na wprowadzenie systemu Bethesda do rekomendacji polskich w 2010r. dokonano dodatkowego podziału pacjentów na 2 grupy – operowanych w 2000-2009 i 2010-2015r. W badanym okresie wykonano 2003 operacje tarczycy (> 100/1 rok), z czego w 113 przypadkach rozpoznano w badaniu histopatologicznym raka tarczycy, do analizy włączono dane 109 chorych.

Oprócz tożsamyh z aktualnym piśmiennictwem trendów zwiększenia liczby przypadków raka tarczycy i częstości wykonywanej tyroidektomii całkowitej na przestrzeni lat, w analizie wieloczynnikowej wykazano istotny prognostycznie wpływ wieku chorego, przerzutów węzłowych i raka pęcherzykowego na wyższe ryzyko zgonu. W analizie jednoczynnikowej wykazano negatywny wpływ na przeżycia odległe w przypadku: wzrostu średnicy guza w badaniu obrazowym, długości hospitalizacji, przerzutów węzłowych oraz obecności zwapnień i wola zamostkowego - w przypadku 2 ostatnich - nie opublikowano dotychczas badań wykazujących wpływ zwapnień i wola zamostkowego na przeżycie u pacjentów z rozpoznaniem rakiem tarczycy.

Chociaż nie wykazano istotnej różnicy w przeżyciach chorych operowanych w 2000-2009 vs 2010-2015, odnotowano tendencję w kierunku większego odsetka przeżyć całkowitych pacjentów operowanych po 2009r. Kontynuowanie obserwacji do momentu uzyskania okresów >10-letnich może skutkować wykazaniem istotnych różnic w przeżyciach, za co może odpowiadać wdrożeniu systemu Bethesda oraz przewaga tyroidektomii całkowitych.

Abstract.

Thyroid cancer comprises 1% of all carcinomas and is the most common malignancy of the endocrine system. Since a few decades an alarming increase in thyroid cancer incidence has been observed worldwide, most of which include differentiated carcinomas (mainly papillary cancer) with excellent distant prognosis. Over 4000 new cases are diagnosed in Poland every year. Despite recent epidemic incidence of thyroid cancers, mortality rate remains constant and low with survival rates exceeding well above 10 years.

The main cause for increased morbidity is the over-diagnosis of nodular thyroid lesions as a result of development of easy access to ultrasound and fine needle aspiration biopsy in outpatient care. A milestone achievement in thyroid cancer diagnostics took place in the year 2008, when The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology was established. The Bethesda system was introduced to Polish Guidelines of Thyroid Cancer Treatment in 2010. Despite well documented tendency of extended range of thyroid surgery, favoring total thyroidectomy over the years, recent proof for safe and effective active clinical observation of selected thyroid tumors gains wider acceptance. Conservative approach allows patients to avoid adverse effects of surgery, radioiodine therapy and overall compromised quality of life.

The main goal of this retrospective study was to identify prognostic factors of thyroid cancer in patients who underwent thyroid surgery from 2000 to 2015 in the Department of Surgery, 4th Military Teaching Hospital in Wroclaw, Poland. Due to introduction of TBSRTC for FNA biopsy in 2010 in Poland, patients were divided into 2 additional groups: those who underwent surgery in 2000-2009 ('pre Bethesda') and 2010-2015 ('post Bethesda'). Within 2003 thyroid surgeries performed in the assessed 16-year period (over 100 surgeries per year), 113 cases of thyroid cancer were diagnosed, 109 cases were included in the study.

The tendency of increased thyroid cancer incidence and extension of thyroid surgery towards total thyroidectomy observed in this study corresponds well with the results of the majority of published studies. Multivariate analysis revealed prognostic significance for higher mortality risk in the following variables: patient age, lymph node metastases and follicular cancer.

Univariate analysis revealed prognostic significance for decreased overall survival in the following variables: increase in nodule size on ultrasonography, lymph node metastases, length of hospital stay, calcifications and retrosternal goiter. To best of my knowledge, no previous studies presented prognostic significance of calcifications and retrosternal goiter for compromised overall survival in patients with thyroid cancer. Although no significant difference in survival was found in 2000-2009 vs 2010-2015 comparison, a tendency towards improved overall survival was observed in the latter group. That said, ongoing observation of patients diagnosed with thyroid cancer who underwent surgery after the year 2009 may reveal significant improvement in survival rates exceeding 10 years and more, due to administration of the Bethesda System and the tendency towards favored total thyroidectomy.

13. Indeks rycin i tabel

Rycina 1. - Oś podwzgórze-przysadka-tarczycy	12
Rycina 2. - Profil Hormonalny a rodzaj zaburzeń tarczycy.....	13
Rycina 3. - Trendy czasowe zachorowań (wg ESP-2013) na raka tarczycy.....	15
Rycina 4. - Szacowana zachorowalność na raka tarczycy dla krajów EU + EFTA w 2018r.....	16
Rycina 5. - Szacowana zachorowalność na raka tarczycy w 2018r. - geograficznie.....	16
Tabela 1. - Klasyfikacja TNM AJCC/UICC 2017r, wydanie 8.	21
Tabela 2. - TNM AJCC/UICC 2017r, wydanie 8. - stopnie zaawansowania klinicznego.....	22
Tabela 3. - Kategorie rozpoznań w badaniu cytologicznym tarczycy wg Bethesda.....	27
Tabela 4. - Klasyfikacja ryzyka nawrotu raków zróżnicowanych wg ATA.....	37
Tabela 5. - Klasyfikacja odpowiedzi na leczenie w rakach zróżnicowanych wg ATA.....	38
Rycina 6. - Schemat dostępów operacyjnych.....	42
Rycina 7. - Dostęp GUA.....	45
Rycina 8. - Dostęp BABA.....	45
Rycina 9. - Dostęp zauszny.....	45
Rycina 10. - Dostęp TOETVA.....	45
Rycina 11. - Klasyfikacja Carnea.....	48
Rycina 12.1-2 - Stosunek NKW do bruzdy tchawiczo-przelykowej/ w. Berry'ego.....	51
Rycina 13. - Występowanie raka tarczycy w latach 2000-2015r.....	63
Rycina 14. - Rozpoznane pooperacyjnie raki tarczycy w latach 2000-2015r.....	64
Tabela 6. - Charekterytyka grupy badanej.....	66
Rycina 15. - Przeżycia całkowite.....	68
Rycina 16. - Porównanie przeżyć w latach 2000-2009 i 2010-2015 (Rycina 16.).....	69
Analiza wszystkich chorych 2000-2015:	
Rycina 17. - Płeć.....	70
Rycina 18. - Budowa gruczołu.....	71
Rycina 19. - Lokalizacja dominującego guza.....	72
Rycina 20. - Zwapnienia	73
Rycina 21. - Zajęte węzły chłonne.....	74
Rycina 22. - Wole zamostkowe.....	75
Rycina 23. - Typ zabiegu.....	76
Rycina 24. - Radiojod – leczenie uzupełniające.....	77

Rycina 25. - Biopsja 'FNA' (BAC z podziałem własnym na 4 kategorie)	78
Rycina 26. - Biopsja wg Bethesda.....	79
Rycina 27. - Rak – typ histologiczny.....	80
Rycina 28. - Lokalizacja raka.....	81
Rycina 29. - Radykalizacja zabiegu.....	82
Tabela 7. - Analiza wieloczynnikowa.....	83

Analiza grupy 2000-2009r. :

Rycina 30. - Płeć.....	84
Rycina 31. - Budowa gruczołu.....	85
Rycina 32. - Lokalizacja dominującego guza.....	86
Rycina 33. - Zwapnienia	87
Rycina 34. - Zajęte węzły chłonne.....	88
Rycina 35. - Wole zamostkowe.....	89
Rycina 36. - Typ zabiegu.....	90
Rycina 37. - Biopsja 'FNA' (BAC z podziałem własnym na 4 kategorie)	91
Rycina 38. - Rak – typ histologiczny.....	92
Rycina 39. - Lokalizacja raka.....	93

Analiza grupy 2010-2015r. :

Rycina 40. - Płeć.....	95
Rycina 41. - Budowa gruczołu.....	96
Rycina 42. - Lokalizacja dominującego guza.....	97
Rycina 43. - Zwapnienia	98
Rycina 44. - Zajęte węzły chłonne.....	99
Rycina 45. - Wole zamostkowe.....	100
Rycina 46. - Typ zabiegu.....	101
Rycina 47. - Radiojod – leczenie uzupełniające.....	102
Rycina 48. - Biopsja 'FNA' (BAC z podziałem własnym na 4 kategorie)	103
Rycina 49. - Biopsja wg Bethesda.....	104
Rycina 50. - Rak – typ histologiczny.....	105
Rycina 51. - Lokalizacja raka.....	106
Rycina 52. - Radykalizacja zabiegu.....	107

14. Bibliografia

1. Lenartowicz J. Outlines of the history of cancer surgery: the development of head and neck and intraoral surgery. *Nowotwory*. 2000;50(6):625–631.
2. Lydiatt DD, Bucher GS. Historical vignettes of the thyroid gland. *Clin Anat*. 2011;24(1):1–9. doi:10.1002/ca.21073
3. Folz BJ, Silver CE, Rinaldo A, i in. An outline of the history of head and neck oncology. *Oral Oncol*. 2008;44(1):2–9. doi:10.1016/j.oraloncology.2007.05.007
4. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. 2017;27(11):1341–1346. doi:10.1089/thy.2017.0500
5. Wojciechowska U, Didkowska J. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie. <http://onkologia.org.pl/raporty/>. Udostępniono październik 10, 2019.
6. Prinz RA. Difficult problems in thyroid surgery. *Curr Probl Surg*. 2002;39(1):12–91. doi:10.1067/msg.2002.120240
7. Cichoń S, Jędrzejewski K, Komorowski J, i in. Choroby Tarczycy; Choroby Przytarczyc. W: *Podstawy chirurgii (red. Jacek Szmidt, Jarosław Kuźdżał) - Wersja elektroniczna Empendium*. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2010. mp.pl.
8. Aslam R, Steward D. Surgical management of thyroid disease. *Otolaryngol Clin North Am*. 2010;43(2):273–283. doi:10.1016/j.otc.2010.01.004
9. Youn Y-K, Lee KE, Choi JY. *Color Atlas of Thyroid Surgery*; 2014. doi:10.1007/978-3-642-37262-9
10. Jarząb B, Lewiński A, Płaczkiewicz-Jankowska E. Choroby tarczycy. W: *Interna Szczeklika. Podręcznik Chorób Wewnętrznych red. Piotr Gajewski - Wersja elektroniczna Empendium*. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2014. mp.pl.
11. Stanisław Konturek. Hormony gruczołu tarczowego. W: *Fizjologia człowieka. Podręcznik dla studentów medycyny wyd. II. - wersja elektroniczna*. Elsevier Health Sciences; 2012. https://play.google.com/store/books/details/Stanislaw_Konturek_Konturek_Fizjologia_czlowieka_P?id=NEP9JDviiwC.
12. Traczyk W. Kontrola środowiska wewnętrznego - Gruczoł Tarczowy. W: *Fizjologia człowieka w zarysie*. 8. uaktual. Warszawa: PZWL; 2010:234–239.
13. Zhang F, Oluwo O, Beatriz Castillo F, i in. Thyroid nodule location on ultrasonography as a predictor of malignancy. *Endocr Pract*. 2019;25(2):131–137. doi:10.4158/EP-2018-0361
14. Adam MA, Pura J, Goffredo P, i in. Presence and number of lymph node metastases are associated with compromised survival for patients younger than age 45 years with papillary thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(21):2370–2375. doi:10.1200/JCO.2014.59.8391

15. Herold G, et al. Schilddrüse, Nebenschilddrüse. W: *HEROLD Innere Medizin 2018.* ; 2017:95–101.
16. Herman K, Jarzab M, Fijołek-Warszewska A. Nowotwory tarczycy. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2019 r. red.Krzakowski Maciej, Krzysztof Warzocha. <http://onkologia.zalecenia.med.pl/>. Published 2019. Udostępniono październik 10, 2019.
17. Jarzab B, Dedecjus M, Słowińska-Klencka D, i in. Guidelines of polish national societies diagnostics and treatment of thyroid carcinoma 2018 update. *Endokrynol Pol.* 2018;69(1):34–74. doi:10.5603/EP.2018.0014
18. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, i in. 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):1–133. doi:10.1089/thy.2015.0020
19. Rusinek D, Chmielik E, Krajewska J, i in. Current advances in thyroid cancer management. Are we ready for the epidemic rise of diagnoses? *Int J Mol Sci.* 2017;18(8). doi:10.3390/ijms18081817
20. Janczak D, Pawlowski W, Dorobisz T, i in. An evaluation of the diagnostic efficacy of fine needle aspiration biopsy in patients operated for a thyroid nodular goiter. *Onco Targets Ther.* 2016;9:5819–5823. doi:10.2147/OTT.S111275
21. Farahati J, Mäder U, Gilman E, i in. Changing trends of incidence and prognosis of thyroid carcinoma. *NuklearMedizin.* 2019;58(2):86–92. doi:10.1055/a-0859-7454
22. ECIS - European Cancer Information System. <https://ecis.jrc.ec.europa.eu>. Udostępniono październik 10, 2019.
23. Yamashita S, Suzuki S, Suzuki S, Shimura H, Saenko V. Lessons from Fukushima: Latest Findings of Thyroid Cancer after the Fukushima Nuclear Power Plant Accident. *Thyroid.* 2018;28(1):11–22. doi:10.1089/thy.2017.0283
24. Kazakov VS, Demidchik EP, Astakhova LN. Thyroid cancer after Chernobyl [8]. *Nature.* 1992;359(6390):21. doi:10.1038/359021a0
25. Gietka-Czernel M. Profilaktyka niedoboru jodu Iodine prophylaxis. *Postępy Nauk Med.* 2015;XXVIII(12).
26. Mitchell AL, Gandhi A, Scott-Coombes D, Perros P. Management of thyroid cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol.* 2016;130(S2):S150–S160. doi:10.1017/s0022215116000578
27. Kiernan CM, Solórzano CC. Bethesda Category III, IV, and V Thyroid Nodules: Can Nodule Size Help Predict Malignancy? *J Am Coll Surg.* 2017;225(1):77–82. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2017.02.002

28. Wells SA, Asa SL, Dralle H, i in. Revised American thyroid association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2015;25(6):567–610. doi:10.1089/thy.2014.0335
29. Perrier ND, Brierley JD, Tuttle RM. Differentiated and anaplastic thyroid carcinoma: Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(1):55–63. doi:10.3322/caac.21439
30. Ruchała M, Ewelina S-P. Praktyka kliniczna - ultrasonografia tarczycy: pdstawy badania ultrasonograficznego i prawydłowy obraz tarczycy. *Med Prakt*. 2018;6:61–66. <https://www.mp.pl/endokrynologia/przypadki/188528,badanie-usg-tarczycy-cz1.html>.
31. Dedecjus M. Co nowego w USG tarczycy. W: *Let's work together - The Joint Endocrinological and Surgical Conference 14-16.11.2019*. Wrocław; 2019.
32. Triantafillou E, Papadakis G, Kanouta F, i in. Thyroid ultrasonographic characteristics and Bethesda results after FNAB. *J BUON*. 2018;23:139–143. doi:10.1530/endoabs.56.p1120
33. Azizi G, Keller J, Lewis M, Puett D, Rivenbark K, Malchoff C. Performance of elastography for the evaluation of thyroid nodules: A prospective study. *Thyroid*. 2013;23(6):734–740. doi:10.1089/thy.2012.0227
34. Baloch Z, LiVolsi VA. 50-Years of Thyroid Pathology: Concepts and Developments. *Hum Pathol*. październik 2019. doi:10.1016/j.humpath.2019.09.008
35. Kategorie rozpoznań w badaniu cytologicznym tarczycy wg klasyfikacji Bethesda. <https://www.mp.pl/interna/table/B16.9.4-1>. Udostępniono wrzesień 20, 2019.
36. Jarzab B, Płaczekiewicz-Jankowska E. Zasady diagnostyki zmian ogniskowych tarczycy i ich kwalifikacji do leczenia operacyjnego zgodnie z rekomendacjami polskich towarzystw naukowych „Diagnostyka i leczenie raka tarczycy” 2018. *Med Prakt*. 2018;10(69–81). <https://www.mp.pl/endokrynologia/wytyczne/196244,diagnostyka-zmian-ogniskowych-tarczycy-i-zasady-ich-kwalifikacji-do-leczenia-operacyjnego>.
37. Krajewska J. Leczenie zaawansowanego raka tarczycy. W: *Let's work together - The Joint Endocrinological and Surgical Conference 14-16.11.2019*. Wrocław; 2019.
38. Valerio L, Pieruzzi L, Giani C, i in. Targeted Therapy in Thyroid Cancer: State of the Art. *Clin Oncol*. 2017;29(5):316–324. doi:10.1016/j.clon.2017.02.009
39. Raue F, Frank-Raue K. Thyroid cancer: Risk-stratified management and individualized therapy. *Clin Cancer Res*. 2016;22(20):5012–5021. doi:10.1158/1078-0432.CCR-16-0484
40. Chan DSY, Okosieme OE. Recent trends in thyroid surgery in Wales. *Surgeon*. 2014;12(4):195–200. doi:10.1016/j.surge.2013.11.020
41. Loyo M, Tufano RP, Gourin CG. National trends in thyroid surgery and the effect of volume on short-term outcomes. *Laryngoscope*. 2013;123(8):2056–2063. doi:10.1002/lary.23923
42. Barczyński M. Co nowego w leczeniu chirurgicznym schorzeń tarczycy? W: *Let's work*

together - The Joint Endocrinological and Surgical Conference 14-16.11.2019. Wrocław; 2019.

43. Tae K, Ji YB, Song CM, Ryu J. Robotic and endoscopic thyroid surgery: Evolution and advances. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2019;12(1):1–11. doi:10.21053/ceo.2018.00766
44. Chen C, Huang S, Huang A, i in. Total endoscopic thyroidectomy versus conventional open thyroidectomy in thyroid cancer: A systematic review and meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag*. 2018;14:2349–2361. doi:10.2147/TCRM.S183612
45. Hüscher CS, Chiodini S, Napolitano C, Recher A. Endoscopic right thyroid lobectomy. *Surg Endosc*. 1997;11(8):877. doi:10.1007/s004649900477
46. Miccoli P, Berti P, Conte M, Bendinelli C, Marcocci C. Minimally invasive surgery for thyroid small nodules: Preliminary report. *J Endocrinol Invest*. 1999;22(11):849–851. doi:10.1007/BF03343657
47. Bakkar S, Materazzi G, Biricotti M, i in. Minimally invasive video-assisted thyroidectomy (MIVAT) from A to Z. *Surg Today*. 2016;46(2):255–259. doi:10.1007/s00595-015-1241-0
48. Alzahrani HA, Mohsin K, Ali DB, Murad F, Kandil E. Gasless trans-axillary robotic thyroidectomy: The technique and evidence. *Gland Surg*. 2017;6(3):236–242. doi:10.21037/gc.2017.06.04
49. Witzel K, Von Rahden BHA, Kaminski C, Stein HJ. Transoral access for endoscopic thyroid resection. *Surg Endosc Other Interv Tech*. 2008;22(8):1871–1875. doi:10.1007/s00464-007-9734-6
50. Pomorski L. Pierwsza wideoskopowa operacja wycięcia guza tarczycy w Polsce! <http://www.csk.umed.pl/pierwsza-wideoskopowa-operacja-wyciecia-guza-tarczycy-w-polsce/>. Published 2019. Udostępniono październik 10, 2019.
51. Barczyński M, Konturek A. Pionierska operacja wykonana przez specjalistów z UJ CM - TOETVA. https://www.uj.edu.pl/wiadomosci/-/journal_content/56_INSTANCE_d82lKZvhit4m/10172/142824189. Published 2019. Udostępniono maj 23, 2019.
52. Padur AA, Kumar N, Guru A, i in. Safety and Effectiveness of Total Thyroidectomy and Its Comparison with Subtotal Thyroidectomy and Other Thyroid Surgeries: A Systematic Review. *J Thyroid Res*. 2016;2016. doi:10.1155/2016/7594615
53. Barczyński M, Konturek A, Hubalewska-Dydejczyk A, Gołkowski F, Nowak W. Ten-Year Follow-Up of a Randomized Clinical Trial of Total Thyroidectomy Versus Dunhill Operation Versus Bilateral Subtotal Thyroidectomy for Multinodular Non-toxic Goiter. *World J Surg*. 2018;42(2):384–392. doi:10.1007/s00268-017-4230-1
54. Barczyński M, Randolph GW, Cernea CR, i in. External branch of the superior laryngeal nerve monitoring during thyroid and parathyroid surgery: International neural monitoring study Group standards guideline statement. *Laryngoscope*. 2013;123(SUPPL. 4).

doi:10.1002/lary.24301

55. Menon RR, Murali S, Gopalakrishnan Nair C, Babu MJC, Jacob P. Correlation between the cernea classification of external branch of superior laryngeal nerve in relation to the ultrasound-based volume of thyroid gland. *Indian J Endocrinol Metab.* 2017;21(6):845–847. doi:10.4103/ijem.IJEM_230_17
56. Henry BM, Sanna B, Graves MJ, i in. The Reliability of the Tracheoesophageal Groove and the Ligament of Berry as Landmarks for Identifying the Recurrent Laryngeal Nerve: A Cadaveric Study and Meta-Analysis. *Biomed Res Int.* 2017;2017. doi:10.1155/2017/4357591
57. Amit M, Tam S, Boonsripitayanon M, i in. Association of lymph node density with survival of patients with papillary thyroid cancer. *JAMA Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2018;144(2):108–114. doi:10.1001/jamaoto.2017.2416
58. Kaplan EL, Salti GI, Roncella M, Fulton N, Kadowaki M. History of the recurrent laryngeal nerve: From Galen to Lahey. *World J Surg.* 2009;33(3):386–393. doi:10.1007/s00268-008-9798-z
59. Shedd DP, Burget GC. Identification of the Recurrent Laryngeal Nerve: Electrical Method for Evaluation in the Human. *Arch Surg.* 1966;92(6):861–864. doi:10.1001/archsurg.1966.01320240049010
60. Pragacz K, Barczyński M. Evaluation of the learning curve for intraoperative neural monitoring of the recurrent laryngeal nerves in thyroid surgery. *Pol Prz Chir Polish J Surg.* 2015;86(12):584–593. doi:10.1515/pjs-2015-0005
61. Horne SK, Gal TJ, Brennan JA. Prevalence and patterns of intraoperative nerve monitoring for thyroidectomy. *Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2007;136(6):952–956. doi:10.1016/j.otohns.2007.02.011
62. Sturgeon C, Sturgeon T, Angelos P. Neuromonitoring in thyroid surgery: Attitudes, usage patterns, and predictors of use among endocrine surgeons. *World J Surg.* 2009;33(3):417–425. doi:10.1007/s00268-008-9724-4
63. Schneider R, Randolph GW, Dionigi G, i in. International neural monitoring study group guideline 2018 part I: Staging bilateral thyroid surgery with monitoring loss of signal. *Laryngoscope.* 2018;128:S1–S17. doi:10.1002/lary.27359
64. Pisanu A, Porceddu G, Podda M, Cois A, Uccheddu A. Systematic review with meta-analysis of studies comparing intraoperative neuromonitoring of recurrent laryngeal nerves versus visualization alone during thyroidectomy. *J Surg Res.* 2014;188(1):152–161. doi:10.1016/j.jss.2013.12.022
65. Henry BM, Graves MJ, Vikse J, i in. The current state of intermittent intraoperative neural monitoring for prevention of recurrent laryngeal nerve injury during thyroidectomy: a PRISMA-compliant systematic review of overlapping meta-analyses. *Langenbeck's Arch Surg.* 2017;402(4):663–673. doi:10.1007/s00423-017-1580-y

66. Kim HY, Chai YJ, Barczynski M, i in. Technical Instructions for Continuous Intraoperative Neural Monitoring in Thyroid Surgery. *J Endocr Surg*. 2018;18(1):61. doi:10.16956/jes.2018.18.1.61
67. Kandil E, Mohsin K, Murcy MA, Randolph GW. Continuous vagal monitoring value in prevention of vocal cord paralysis following thyroid surgery. *Laryngoscope*. 2018;128(10):2429–2432. doi:10.1002/lary.27144
68. Wojtczak B. Co zmienił neuromonitoring w chirurgii tarczycy ? W: *Let's work together - The Joint Endocrinological and Surgical Conference 14-16.11.2019*. Wrocław; 2019.
69. Melfa G, Porrello C, Cocorullo G, i in. Surgeon volume and hospital volume in endocrine neck surgery: How many procedures are needed for reaching a safety level and acceptable costs? a systematic narrative review. *G di Chir*. 2018;39(1):5–11. doi:10.11138/gchir/2018.39.1.005
70. Adam MA, Thomas S, Youngwirth L, i in. Is there a minimum number of thyroidectomies a surgeon should perform to optimize patient outcomes? *Ann Surg*. 2017;265(2):402–407. doi:10.1097/SLA.0000000000001688
71. Tezelman S, Borucu I, Senyurek Y, Tunca F, Terzioglu T. The change in surgical practice from subtotal to near-total or total thyroidectomy in the treatment of patients with benign multinodular goiter. *World J Surg*. 2009;33(3):400–405. doi:10.1007/s00268-008-9808-1
72. Agarwal G, Aggarwal V. Is total thyroidectomy the surgical procedure of choice for benign multinodular goiter? An evidence-based review. W: *World Journal of Surgery*. T 32. ; 2008:1313–1324. doi:10.1007/s00268-008-9579-8
73. Wu CW, Dionigi G, Barczynski M, i in. International neuromonitoring study group guidelines 2018: Part II: Optimal recurrent laryngeal nerve management for invasive thyroid cancer—incorporation of surgical, laryngeal, and neural electrophysiologic data. *Laryngoscope*. 2018;128:S18–S27. doi:10.1002/lary.27360
74. Ho TWT, Shaheen AA, Dixon E, Harvey A. Utilization of thyroidectomy for benign disease in the United States: A 15-year population-based study. *Am J Surg*. 2011;201(5):570–574. doi:10.1016/j.amjsurg.2010.12.006
75. Rutledge J, Siegel E, Belcher R, Bodenner D, Stack BC. Barriers to same-day discharge of patients undergoing total and completion thyroidectomy. *Otolaryngol - Head Neck Surg (United States)*. 2014;150(5):770–774. doi:10.1177/0194599814521568
76. R Core Development Team. A language and environment for statistical computing. *R Found Stat Comput*. 2013;1.
77. Gourin CG, Tufano RP, Forastiere AA, Koch WM, Pawlik TM, Bristow RE. Volume-based trends in thyroid surgery. *Arch Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2010;136(12):1191–1198. doi:10.1001/archoto.2010.212
78. Haymart MR, Esfandiari NH, Stang MT, Sosa JA. Controversies in the management of low-

- risk differentiated thyroid cancer. *Endocr Rev.* 2017;38(4):351–378. doi:10.1210/er.2017-00067
79. Brito JP, Singh-Ospina N, Gionfriddo MR, i in. Restricting ultrasound thyroid fine needle aspiration biopsy by nodule size: which tumors are we missing? A population-based study. *Endocrine.* 2016;51(3):499–505. doi:10.1007/s12020-015-0713-8
 80. Rahbari R, Zhang L, Kebebew E. Thyroid cancer gender disparity. *Futur Oncol.* 2010;6(11):1771–1779. doi:10.2217/fon.10.127
 81. Banerjee M, Muenz DG, Worden FP, Wong SL, Haymart MR. Conditional survival in patients with thyroid cancer. *Thyroid.* 2014;24(12):1784–1789. doi:10.1089/thy.2014.0264
 82. Cavallo A, Johnson DN, White MG, i in. Thyroid Nodule Size at Ultrasound as a Predictor of Malignancy and Final Pathologic Size. *Thyroid.* 2017;27(5):641–650. doi:10.1089/thy.2016.0336
 83. Dobrinja C, Pastoricchio M, Troian M, i in. Partial thyroidectomy for papillary thyroid microcarcinoma: Is completion total thyroidectomy indicated? *Int J Surg.* 2017;41:S34–S39. doi:10.1016/j.ijss.2017.02.012
 84. Qiu Y, Fei Y, Liu J, i in. <p>Prevalence, Risk Factors And Location Of Skip Metastasis In Papillary Thyroid Carcinoma: A Systematic Review And Meta-Analysis</p>. *Cancer Manag Res.* 2019;Volume 11:8721–8730. doi:10.2147/cmar.s200628
 85. Glikson E, Alon E, Bedrin L, Talmi YP. Prognostic factors in differentiated thyroid cancer revisited. *Isr Med Assoc J.* 2017;19(2):114–118.
 86. Zambeli-Ljepović A, Wang F, Dinan MA, i in. Low-Risk Thyroid Cancer in Elderly: Total Thyroidectomy/RAI Predominates but Lacks Survival Advantage. *J Surg Res.* 2019;243:189–197. doi:10.1016/j.jss.2019.05.029
 87. Genpeng L, Jianyong L, Jiaying Y, i in. Independent predictors and lymph node metastasis characteristics of multifocal papillary thyroid cancer. *Med (United States).* 2018;97(5). doi:10.1097/MD.00000000000009619
 88. Nguyen X V., Roy Choudhury K, Tessler FN, Hoang JK. Effect of Tumor Size on Risk of Metastatic Disease and Survival for Thyroid Cancer: Implications for Biopsy Guidelines. *Thyroid.* 2018;28(3):295–300. doi:10.1089/thy.2017.0526
 89. Jung YS, Oh CM, Kim Y, Jung KW, Ryu J, Won YJ. Long-term survival of patients with thyroid cancer according to the methods of tumor detection: A nationwide cohort study in korea. *PLoS One.* 2018;13(4). doi:10.1371/journal.pone.0194743
 90. 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;90(3):479–486. doi:10.1111/cen.13916
 91. Gillanders SL, O’Neill JP. Prognostic markers in well differentiated papillary and follicular

thyroid cancer (WDTC). *Eur J Surg Oncol*. 2018;44(3):286–296.
doi:10.1016/j.ejso.2017.07.013

92. Brierley JD, Panzarella T, Tsang RW, Gospodarowicz MK, O’Sullivan B. A comparison of different staging systems predictability of patient outcome: Thyroid carcinoma as an example. *Cancer*. 1997;79(12):2414–2423. doi:10.1002/(SICI)1097-0142(19970615)79:12<2414::AID-CNCR18>3.0.CO;2-U
93. M. Dy B, Strajina V, Tuttle M, R. Shaha A. Completion Thyroidectomy: Revisited a Quarter of a Century Later. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(2):694–696. doi:10.1245/s10434-018-07102-z
94. Untch BR, Palmer FL, Ganly I, i in. Oncologic outcomes after completion thyroidectomy for patients with well-differentiated thyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(4):1374–1378. doi:10.1245/s10434-013-3428-1
95. Ze Y, Zhang X, Shao F, i in. Active surveillance of low-risk papillary thyroid carcinoma: a promising strategy requiring additional evidence. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019. doi:10.1007/s00432-019-03021-y
96. Birkmeyer JD, Finlayson EVA, Birkmeyer CM. Volume standards for high-risk surgical procedures: Potential benefits of the Leapfrog initiative. *Surgery*. 2001;130(3):415–422. doi:10.1067/msy.2001.117139
97. Liu G, Liu Q, Sun SR. Nomograms for estimating survival in patients with papillary thyroid cancer after surgery. *Cancer Manag Res*. 2019;11:3535–3544. doi:10.2147/CMAR.S194366
98. Wang Z, Vyas CM, Van Benschoten O, i in. Quantitative Analysis of the Benefits and Risk of Thyroid Nodule Evaluation in Patients ≥ 70 Years Old. *Thyroid*. 2018;28(4):465–471. doi:10.1089/thy.2017.0655
99. Nachalon Y, Katz O, Alkan U, Shvero J, Popovtzer A. Radiation-induced thyroid cancer: Gender-related disease characteristics and survival. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2016;125(3):242–246. doi:10.1177/0003489415608200
100. Sugino K, Kameyama K, Nagahama M, i in. Does completion thyroidectomy improve the outcome of patients with minimally invasive follicular carcinoma of the thyroid? *Ann Surg Oncol*. 2014;21(9):2981–2986. doi:10.1245/s10434-014-3734-2
101. Yuksel U, Turanli S, Acar Y, Berberoglu U. The prognostic factors for clinical N1b patients in thyroid papillary carcinoma. *J Cancer Res Ther*. 2019;15(3):681–685. doi:10.4103/jcrt.JCRT_1011_16
102. Markovic I, Goran M, Besic N, i in. Multifocality as independent prognostic factor in papillary thyroid cancer – A multivariate analysis. *J BUON*. 2018;23(4):1049–1054. doi:10.5281/zenodo.2636493
103. Ramundo V, Lamartina L, Falcone R, i in. Is thyroid nodule location associated with malignancy risk? *Ultrasonography*. 2019;38(3):231–235. doi:10.14366/usg.18050

104. Lv T, Zhu C, Di Z. Risk factors stratifying malignancy of nodules in contralateral thyroid lobe in patients with pre-operative ultrasound indicated unilateral papillary thyroid carcinoma: A retrospective analysis from single centre. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;88(2):279–284. doi:10.1111/cen.13506
105. Delbridge L, Guinea AI, Reeve TS. Total thyroidectomy for bilateral benign multinodular goiter: Effect of changing practice. *Arch Surg*. 1999;134(12):1389–1393. doi:10.1001/archsurg.134.12.1389
106. Menegaux F, Turpin G, Dahman M, i in. Secondary thyroidectomy in patients with prior thyroid surgery for benign disease: A study of 203 cases. *Surgery*. 1999;126(3):479–483. doi:10.1016/S0039-6060(99)70088-7
107. Geron Y, Benbassat C, Shteinshneider M, i in. Multifocality Is not an Independent Prognostic Factor in Papillary Thyroid Cancer: A Propensity Score-Matching Analysis. *Thyroid*. 2019;29(4):513–522. doi:10.1089/thy.2018.0547
108. Joseph KR, Edirimanne S, Eslick GD. Multifocality as a prognostic factor in thyroid cancer: A meta-analysis. *Int J Surg*. 2018;50:121–125. doi:10.1016/j.ijso.2017.12.035
109. Rajjoub SR, Yan H, Calcaterra NA, i in. Thyroid lobectomy is not sufficient for T2 papillary thyroid cancers. *Surg (United States)*. 2018;163(5):1134–1143. doi:10.1016/j.surg.2017.12.026
110. Brito JP, Ito Y, Miyauchi A, Tuttle RM. A Clinical Framework to Facilitate Risk Stratification When Considering an Active Surveillance Alternative to Immediate Biopsy and Surgery in Papillary Microcarcinoma. *Thyroid*. 2016;26(1):144–149. doi:10.1089/thy.2015.0178
111. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, i in. Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer. *Ann Surg*. 2007;246(3):375–381. doi:10.1097/SLA.0b013e31814697d9
112. Adam MA, Pura J, Gu L, i in. Extent of surgery for papillary thyroid cancer is not associated with survival. *W: Annals of Surgery*. T 260. ; 2014:601–607. doi:10.1097/SLA.0000000000000925
113. Matsuzu K, Sugino K, Masudo K, i in. Thyroid lobectomy for papillary thyroid cancer: Long-term follow-up study of 1,088 cases. *World J Surg*. 2014;38(1):68–79. doi:10.1007/s00268-013-2224-1
114. Perros P, Boelaert K, Colley S, i in. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;81(SUPPL. 1):1–136. doi:10.1111/cen.12515
115. Muller S, Senne M, Kirschniak A, Königsrainer A, Bares R, Falch C. Impact of surgical resection extension on outcome for primary well-differentiated thyroid cancer-a retrospective analysis. *World J Surg Oncol*. 2017;15(1):190. doi:10.1186/s12957-017-1261-x
116. Wang TS, Goffredo P, Sosa JA, Roman SA. Papillary thyroid microcarcinoma: An over-treated malignancy? *World J Surg*. 2014;38(9):2297–2303. doi:10.1007/s00268-014-2602-3

117. Sullivan MC, Roman SA, Sosa JA. Clinical and economic outcomes of thyroid surgery in elderly patients: A systematic review. *J Thyroid Res.* 2012;2012. doi:10.1155/2012/615846
118. Hauch A, Al-Qurayshi Z, Randolph G, Kandil E. Total Thyroidectomy is Associated with Increased Risk of Complications for Low- and High-Volume Surgeons. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(12):3844–3852. doi:10.1245/s10434-014-3846-8
119. Applewhite MK, James BC, Kaplan SP, i in. Quality of Life in Thyroid Cancer is Similar to That of Other Cancers with Worse Survival. *World J Surg.* 2016;40(3):551–561. doi:10.1007/s00268-015-3300-5
120. Haser GC, Tuttle RM, Su HK, i in. Active surveillance for papillary thyroid microcarcinoma: New challenges and opportunities for the health care system. *Endocr Pract.* 2016;22(5):62–611. doi:10.4158/EP151065.RA
121. Oda H, Miyauchi A, Ito Y, i in. Comparison of the costs of active surveillance and immediate surgery in the management of low-risk papillary microcarcinoma of the thyroid. *Endocr J.* 2017;64(1):59–64. doi:10.1507/endocrj.EJ16-0381
122. Miyauchi A, Ito Y, Oda H. Insights into the Management of Papillary Microcarcinoma of the Thyroid. *Thyroid.* 2018;28(1):23–31. doi:10.1089/thy.2017.0227
123. Nixon IJ, Wang LY, Ganly I, i in. Outcomes for patients with papillary thyroid cancer who do not undergo prophylactic central neck dissection. *Br J Surg.* 2016;103(3):218–225. doi:10.1002/bjs.10036
124. Fukuoka O, Sugitani I, Ebina A, Toda K, Kawabata K, Yamada K. Natural History of Asymptomatic Papillary Thyroid Microcarcinoma: Time-Dependent Changes in Calcification and Vascularity during Active Surveillance. *World J Surg.* 2016;40(3):529–537. doi:10.1007/s00268-015-3349-1
125. Glockzin G, Hornung M, Kienle K, i in. Completion thyroidectomy: Effect of timing on clinical complications and oncologic outcome in patients with differentiated thyroid cancer. *World J Surg.* 2012;36(5):1168–1173. doi:10.1007/s00268-012-1484-5
126. Walgenbach S, Junginger T. Beeinflusst der zeitpunkt der restthyreoidektomie die prognose differenzierter schilddrüsenkarzinome? *Zentralbl Chir.* 2002;127(5):435–438. doi:10.1055/s-2002-31973
127. Scheumann GFW, Seeliger H, Musholt TJ, i in. Completion Thyroidectomy in 131 Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma. *Eur J Surg.* 1996;162(9):677–684.
128. Mazzaferri EL. Long-term outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma: effect of therapy. *Endocr Pract.* 2000;6(6):469–476. doi:10.4158/ep.6.6.469
129. Tam AA, Özdemir D, Çuhacı N, i in. Association of multifocality, tumor number, and total tumor diameter with clinicopathological features in papillary thyroid cancer. *Endocrine.* 2016;53(3):774–783. doi:10.1007/s12020-016-0955-0

130. Guo K, Wang Z. Risk factors influencing the recurrence of papillary thyroid carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7(9):5393–5403.
131. Wang F, Yu X, Shen X, i in. The prognostic value of tumor multifocality in clinical outcomes of papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(9):3241–3250. doi:10.1210/jc.2017-00277
132. Sahbaz NA, Tural F, Aksakal N, i in. Cancer frequency in retrosternal goiter. *Am Surg*. 2017;83(12):1390–1393.
133. Hajhosseini B, Montazeri V, Hajhosseini L, Nezami N, Beygui RE. Mediastinal goiter: A comprehensive study of 60 consecutive cases with special emphasis on identifying predictors of malignancy and sternotomy. *Am J Surg*. 2012;203(4):442–447. doi:10.1016/j.amjsurg.2011.03.010
134. Tabchouri N, Anil Z, Marques F, i in. Morbidity of total thyroidectomy for substernal goiter: A series of 70 patients. *J Visc Surg*. 2018;155(1):11–15. doi:10.1016/j.jviscsurg.2017.05.006
135. Campbell MJ, Candell L, Seib CD, i in. Unanticipated Thyroid Cancer in Patients with Substernal Goiters: Are We Underestimating the Risk? *Ann Surg Oncol*. 2015;22(4):1214–1218. doi:10.1245/s10434-014-4143-2
136. Lee YS, Lim YS, Lee JC, i in. Ultrasonographic findings relating to lymph node metastasis in single micropapillary thyroid cancer. *World J Surg Oncol*. 2014;12(1). doi:10.1186/1477-7819-12-273
137. Brito JP, Gionfriddo MR, Nofal A Al, i in. The accuracy of thyroid nodule ultrasound to predict thyroid cancer: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(4):1253–1263. doi:10.1210/jc.2013-2928
138. Duran AO, Anil C, Gursoy A, i in. The relationship between thyroid volume and malignant thyroid disease. *Med Oncol*. 2014;31(1):814. doi:10.1007/s12032-013-0814-2
139. Ren M, Wu MC, Shang CZ, i in. Predictive factors of thyroid cancer in patients with Graves' disease. *World J Surg*. 2014;38(1):80–87. doi:10.1007/s00268-013-2287-z
140. Pyo JS, Kang G, Kim DH, Park C, Kim JH, Sohn JH. The prognostic relevance of psammoma bodies and ultrasonographic intratumoral calcifications in papillary thyroid carcinoma. *World J Surg*. 2013;37(10):2330–2335. doi:10.1007/s00268-013-2107-5
141. Wang ZH, Zhang YJ, Fu GM, Chen YB. [Analysis of risk factors for central lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma]. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2019;54(1):12–17. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2019.01.004
142. Liu Y-Q, Li H, Liu J-R, Lin Y-S. Unfavorable Responses To Radioiodine Therapy in N1B Papillary Thyroid Cancer: a Propensity Score Matching Study. *Endocr Pract*. sierpień 2019. doi:10.4158/ep-2019-0155
143. Mansour J, Sagiv D, Alon E, Talmi Y. Prognostic value of lymph node ratio in metastatic

- papillary thyroid carcinoma. *J Laryngol Otol*. 2018;132(1):8–13.
doi:10.1017/S0022215117002250
144. Gild ML, Topliss DJ, Learoyd D, i in. Clinical guidance for radioiodine refractory differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;88(4):529–537.
doi:10.1111/cen.13508
 145. Ruel E, Thomas S, Dinan M, Perkins JM, Roman SA, Sosa JA. Adjuvant radioactive iodine therapy is associated with improved survival for patients with intermediate-risk papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(4):1529–1536. doi:10.1210/jc.2014-4332
 146. Jonklaas J, Sarlis NJ, Litofsky D, i in. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy. *W: Thyroid*. T 16. ; 2006:1229–1242.
doi:10.1089/thy.2006.16.1229
 147. Lamartina L, Durante C, Filetti S, Cooper DS. Low-risk differentiated thyroid cancer and radioiodine remnant ablation: A systematic review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(5):1748–1761. doi:10.1210/jc.2014-3882
 148. 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. doi:10.1159/000478927
 149. 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;112(6):1139–1147. doi:10.5555/uri:pii:003960609290319U
 150. Mahajan S, Srinivasan R, Rajwanshi A, i in. Risk of Malignancy and Risk of Neoplasia in the Bethesda Indeterminate Categories: Study on 4,532 Thyroid Fine-Needle Aspirations from a Single Institution in India. *Acta Cytol*. 2017;61(2):103–110. doi:10.1159/000470825
 151. Trimboli P, Palermo A, Deandrea M, i in. Prognosis of patients with differentiated thyroid carcinomas having a preoperative cytological report of indeterminate at low or high risk. A multicenter study. *Endocrine*. 2019. doi:10.1007/s12020-019-02013-9
 152. Samulski TD, Shetty C, Livolsi VA, Montone K, Baloch Z. The reliability of thyroid nodule ultrasound features and size to predict malignancy in fine needle aspiration specimens: Practical utility for the evaluating pathologist. *Diagn Cytopathol*. 2015;43(6):471–477.
doi:10.1002/dc.23262
 153. Reuters KB, Mamone MCOC, Ikejiri ES, i in. Bethesda Classification and Cytohistological Correlation of Thyroid Nodules in a Brazilian Thyroid Disease Center. *Eur Thyroid J*. 2018;7(3):133–138. doi:10.1159/000488104
 154. Kuru B, Kefeli M. Risk factors associated with malignancy and with triage to surgery in thyroid nodules classified as Bethesda category IV (FN/SFN). *Diagn Cytopathol*. 2018;46(6):489–494. doi:10.1002/dc.23923
 155. Bongiovanni M, Bellevicine C, Troncone G, Sykiotis GP. Approach to cytological

- indeterminate thyroid nodules. *Gland Surg.* 2019;8(S2):S98–S104. doi:10.21037/gS.2018.12.06
156. Magister MJ, Chaikhoutdinov I, Schaefer E, Williams N, Saunders B, Goldenberg D. Association of thyroid nodule size and Bethesda class with rate of malignant disease. W: *JAMA Otolaryngology - Head and Neck Surgery.* T 141. ; 2015:1089–1095. doi:10.1001/jamaoto.2015.1451
157. García Pascual L, Surralles ML, Morlius X, Garcia Cano L, González Mínguez C. Prevalence and associated malignancy of Bethesda category III cytologies of thyroid nodules assigned to the “cytological atypia” or “architectural atypia” groups. *Endocrinol Diabetes y Nutr.* 2018;65(10):577–583. doi:10.1016/j.endinu.2018.07.001
158. Le AR, Thompson GW, Hoyt BJA. Thyroid fine-needle aspiration biopsy: An evaluation of its utility in a community setting. *J Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2015;44(March). doi:10.1186/s40463-015-0063-9
159. Porterfield JR, Grant CS, Dean DS, i in. Reliability of benign fine needle aspiration cytology of large thyroid nodules. *Surgery.* 2008;144(6):963–969. doi:10.1016/j.surg.2008.09.006
160. Xing M, Haugen BR, Schlumberger M. Progress in molecular-based management of differentiated thyroid cancer. *Lancet.* 2013;381(9871):1058–1069. doi:10.1016/S0140-6736(13)60109-9
161. Yang J, Schnadig V, Logrono R, Wasserman PG. Fine-needle aspiration of thyroid nodules: a study of 4703 patients with histologic and clinical correlations. *Cancer.* 2007;111(5):306–315. doi:10.1002/cncr.22955
162. Wang CCC, Friedman L, Kennedy GC, i in. A large multicenter correlation study of thyroid nodule cytopathology and histopathology. *Thyroid.* 2011;21(3):243–251. doi:10.1089/thy.2010.0243
163. Luo J, McManus C, Chen H, Sippel RS. Are there predictors of malignancy in patients with multinodular goiter? *J Surg Res.* 2012;174(2):207–210. doi:10.1016/j.jss.2011.11.1035
164. Straccia P, Rossi ED, Bizzarro T, i in. A meta-analytic review of the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: Has the rate of malignancy in indeterminate lesions been underestimated? *Cancer Cytopathol.* 2015;123(12):713–722. doi:10.1002/cncy.21605
165. Ho AS, Sarti EE, Jain KS, i in. Malignancy rate in thyroid nodules classified as bethesda category III (AUS/FLUS). *Thyroid.* 2014;24(5):832–839. doi:10.1089/thy.2013.0317
166. Gweon HM, Koo HR, Son EJ, i in. Prognostic role of the Bethesda System for conventional papillary thyroid carcinoma. *Head Neck.* 2016;38(10):1509–1514. doi:10.1002/hed.24466
167. Lima ARLR, de Medeiros KMM, Parente C de MRV, i in. Does the bethesda category predict aggressive features in differentiated thyroid cancer? *Arch Endocrinol Metab.* 2019;63(1):12–15. doi:10.20945/2359-3997000000098