

Καρκίνος του θυρεοειδούς

Ο καρκίνος του θυρεοειδούς αντιπροσωπεύει το 90% όλων των κακοήθων όγκων του ενδοκρινικού συστήματος και το 0,5% όλων των θανάτων από καρκίνο στον άνθρωπο. Είναι συχνός, αφού στους ενήλικες σε νεκροτομές έχει βρεθεί σε ποσοστό 4–36% και στην κλινική πράξη, σε όζους, σε ποσοστό 6–10%. Με βάση τη συχνότητα των όζων στην κλινική πράξη, υπολογίζεται ότι 3,5% των ενηλίκων Ελλήνων (>18 ετών) έχουν καρκίνο του θυρεοειδούς και με βάση τις νεκροτομές το αντίστοιχο ποσοστό ανέρχεται σε 10%. Είναι συχνότερος στις γυναίκες απ' ό,τι στους άνδρες, με αναλογία 2–3/1. Οι κύριες μορφές του καρκίνου του θυρεοειδούς είναι τα θηλώδη και θυλακίωδη (διαφοροποιημένα), τα μυελοειδή και τα αναπλαστικά καρκινώματα, σε συχνότητα 70–80%, 15–20%, 5–8% και 3–5%, αντίστοιχα. Τα αίτια κυρίως περιλαμβάνουν γονιδιακές μεταλλάξεις, ακτινοβολία του τραχήλου και της κεφαλής και ιωδιόπενία. Η διάγνωση στηρίζεται στο ιστορικό, την κλινική εξέταση, το βιοχημικό και τον απεικονιστικό έλεγχο και κυρίως στην κυτταρολογική εξέταση βιοψίας με λεπτή βελόνα. Η θεραπεία στα διαφοροποιημένα και τα μυελοειδή καρκινώματα περιλαμβάνει την ολική ή σχεδόν ολική θυρεοειδεκτομή με συναφαίρεση, εάν υπάρχουν, των διηθημένων λεμφαδένων του τραχήλου. Στα διαφοροποιημένα καρκινώματα, μετεγχειρητικά χορηγείται ραδιενεργό ιώδιο-131 για καταστροφή των υπολειμμάτων, ενώ η ακτινοβολία και η χημειοθεραπεία, όπως και στα μυελοειδή, που δεν προσλαμβάνουν το ραδιενεργό ιώδιο, έχει πολύ πτωχά αποτελέσματα. Στα αναπλαστικά καρκινώματα γίνεται προσπάθεια αφαίρεσης του μεγαλύτερου μέρους του όγκου για απαλλογή από τα πιεστικά φαινόμενα που προκαλεί, καθώς και χορήγηση ακτινοβολίας και χημειοθεραπείας, αλλά με ελάχιστα αποτελέσματα λόγω της ταχείας ανάπτυξής του. Σε όλες τις περιπτώσεις χορηγείται θεραπεία με θυροξίνη. Η πρόγνωση, εκτός από τα αναπλαστικά καρκινώματα, είναι καλύτερη απ' ό,τι σε άλλους καρκίνους. Η 10ετής επιβίωση στα θηλώδη καρκινώματα είναι 93%, στα θυλακίωδη 85%, στα μυελοειδή 75% και στα αναπλαστικά 2–6 μήνες και σε σπάνιες περιπτώσεις >1 έτος. Λόγω της καλής πρόγνωσης των περισσότερων μορφών καρκίνου του θυρεοειδούς, και παρά την υψηλή συχνότητά του, δεν κρίνεται σκόπιμος ο προληπτικός έλεγχος στο γενικό πληθυσμό.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος του θυρεοειδούς είναι συχνός. Η μεγάλη συχνότητά του ήταν γνωστή από νεκροτομικές μελέτες, αλλά στην κλινική πράξη συνειδητοποιήθηκε τα τελευταία χρόνια από τη διαπίστωση των όζων με το υπερηχογράφημα.

Οι όζοι του θυρεοειδούς στους ενήλικες ανευρίσκονται με την ψηλάφηση στο 5% περίπου του γενικού πληθυσμού, με το υπερηχογράφημα στο 35% και σε νεκροτομικό υλικό στο 45%. Οι περισσότεροι από τους καρκίνους του θυρεοειδούς παρατηρούνται σε όζους <10 mm,

που σε αντίθεση με τους μεγαλύτερους διαφεύγουν κατά την ψηλάφηση.¹ Διαχωρίζονται στους κλινικά εμφανείς και τους μη εμφανείς, που ανευρίσκονται τυχαία. Ο καρκίνος του θυρεοειδούς αντιπροσωπεύει το 90% όλων των καρκίνων του ενδοκρινικού συστήματος και ευθύνεται για το 0,5% όλων των θανάτων από καρκίνο.² Στις ΗΠΑ, σύμφωνα με την Αμερικανική Εταιρεία Καρκίνου, το 2001 διαπιστώθηκαν 19.500 νέες περιπτώσεις (76% γυναίκες και 24% άνδρες) και επισυνέβησαν 1300 θάνατοι. Στην Ελλάδα, το 1998, σύμφωνα με τα τελευταία στοιχεία της Εθνικής Στατιστικής Υπηρεσίας, διαπιστώθηκαν 274 νέες περιπτώσεις (74% γυναίκες και 26% άνδρες) και επισυνέβησαν 60 θάνατοι. Ο αριθμός των

Κ. Ντάλλης,¹
Ι. Κώστογλου-Αθανασίου²

¹Εργαστήριο Ιατρικής Φυσικής,
Πανεπιστήμιο Αθηνών

²Ενδοκρινολογικό Τμήμα, Γ.Ν. Αθηνών
«Κοργιαλένειο-Μπενάκειο» ΕΕΣ, Αθήνα

Thyroid cancer

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Ανθρώπινη ανασυνδυασμένη TSH
Διαφοροποιημένο καρκίνωμα θυρεοειδούς
Θυρεοσφαίρινη
Πολλαπλή ενδοκρινική νεοπλασία

Υποβλήθηκε 14.7.2005
Εγκρίθηκε 28.11.2005

νέων περιπτώσεων καρκίνου στην Ελλάδα έχει αυξηθεί τα τελευταία χρόνια, κυρίως λόγω της ευρείας εφαρμογής της υπερηχογραφικής μελέτης του θυρεοειδούς και της συνακόλουθης διαπίστωσης όζων, με αποτέλεσμα την αύξηση των εγχειρήσεων και την ανακάλυψη περισσότερων περιπτώσεων καρκίνου του οργάνου.

Η πρόγνωση του καρκίνου του θυρεοειδούς δεν είναι τόσο δυσμενής, όπως σε άλλους καρκίνους. Για τις περισσότερες μορφές είναι καλή, με την προϋπόθεση της έγκαιρης διάγνωσης και θεραπείας. Πολύ καλή πρόγνωση έχουν τα διαφοροποιημένα μικροκαρκινώματα, που σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας είναι εκείνα που έχουν μεγαλύτερη διάμετρο ≤ 10 mm. Σε μακροχρόνια παρακολούθηση μεγάλου αριθμού περιπτώσεων δεν επισυνέβησαν θάνατοι ούτε και παρατηρήθηκαν ιδιαίτερα κλινικά προβλήματα.³ Σε άλλες όμως μελέτες έχουν αναφερθεί και περιπτώσεις θανάτων.⁴⁻⁶

Η έρευνα τόσο στη διάγνωση όσο και στη θεραπεία του καρκίνου του θυρεοειδούς εξελίσσεται συνεχώς. Για το λόγο αυτόν, προτείνονται κατά διαστήματα αλγόριθμοι και κατευθυντήριες γραμμές, χωρίς ωστόσο να έχει δοθεί οριστική λύση στο πρόβλημα. Στην ανασκόπηση αυτή γίνεται μια γενική αναφορά στον καρκίνο του θυρεοειδούς με ιδιαίτερη έμφαση στα μικροκαρκινώματα και αναλύονται οι νεότερες απόψεις της βιβλιογραφίας αναφορικά με τη συχνότητα, τη διάγνωση, την κλινική σημασία και τη θεραπεία.

2. ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ

2.1. Συχνότητα

Η συχνότητα του καρκίνου του θυρεοειδούς μπορεί να υπολογιστεί από τη συχνότητα διαπίστωσης όζων με το υπερηχογράφημα και από μελέτες σε νεκροτομές.

Στους ενήλικες, με την ψηλάφηση διαπιστώνονται όζοι στο 4–7%,⁷ με το υπερηχογράφημα στο 19–67%⁸⁻¹¹ και σε νεκροτομές στο 8,2–80% του γενικού πληθυσμού.¹²⁻¹⁵ Είναι ενδιαφέρον ότι σε υπερηχογραφική εξέταση της αιματικής ροής των καρωτίδων όζοι βρέθηκαν σε ποσοστό 13%¹⁶ και σε υπερηχογραφική μελέτη ασθενών με υπερπαραθυρεοειδισμό σε ποσοστό 48%.¹⁷ Σε μερικές μελέτες οι μονήρεις όζοι ήταν συχνότεροι απ' ό,τι οι πολλαπλοί, ενώ σε άλλες διαπιστώθηκε το αντίθετο ή βρέθηκε η ίδια συχνότητα.^{11,14,17,18} Σε νεκροτομικές μελέτες, καρκίνος του θυρεοειδούς ανιχνεύθηκε σε ποσοστό 4–36% του πληθυσμού.¹⁹⁻²² Οι Harach et al,²³ σε νεκροτομικό υλικό με τομές του θυρεοειδούς ανά 2,5 mm, βρήκαν θηλώδη μικροκαρκινώματα σε ποσοστό 36%,

ενώ με πολύ λεπτότερες τομές υπολόγισαν ότι η συχνότητά τους θα πρέπει να πλησιάζει ή να είναι 100%. Τόσο οι όζοι όσο και ο καρκίνος είναι συχνότεροι στις γυναίκες απ' ό,τι στους άνδρες, με αναλογία 2–3:1.

Με βάση τα δύο κριτήρια που προαναφέρθηκαν (διαπίστωση όζων με υπερηχογράφημα και νεκροτομές), υπολογίστηκε η συχνότητα του καρκίνου του θυρεοειδούς των ενηλίκων στην Ελλάδα. Σύμφωνα με την τελευταία απογραφή, το Μάρτιο του 2001 οι ενήλικες >18 ετών ήταν 8.862.584 (πίν. 1). Η Εθνική Στατιστική Υπηρεσία έχει καταγράψει τον πληθυσμό ανά 5ετίες και έτσι υπολογίστηκαν, για τις ηλικίες των 18 και 19 ετών, τα 2/5 περίπου της πενταετίας 15–19 ετών. Με συχνότητα ανεύρεσης όζων κατά μέσο όρο 35% στο υπερηχογράφημα και 45% σε νεκροτομές, θυρεοειδικούς όζους αναμένεται να έχουν 3.101.904 και 3.988.163 ενήλικες, αντίστοιχα (πίνακες 2 και 3). Το 70% των όζων είναι διαμέτρου <10 mm και το υπόλοιπο 30% μεγαλύτερης.⁹ Η συχνότητα του κλινικά εμφανούς καρκίνου σε σχέση με το λανθάνοντα είναι η ίδια.^{24,25} Έτσι, εφόσον η συχνότητα ανεύρεσης καρκίνου σε όζους ανέρχεται σε 10% περίπου, καρκίνο του θυρε-

Πίνακας 1. Απογραφή του Ελληνικού πληθυσμού.

Απογραφή πληθυσμού (18/3/2001) (σύνολο 10.964.020)	
20 ετών και άνω	8.571.017
18 και 19 ετών	291.567
(15–19=728.918 × 2/5)	
Σύνολο ενηλίκων	8.862.584

Πίνακας 2. Συχνότητα υπερηχογραφικά διαπιστούμενων όζων και καρκίνου του θυρεοειδούς ενηλίκων Ελλήνων (N=8.862.584).

Όζοι θυρεοειδούς στο υπερηχογράφημα (35%)	Καρκίνος (10%)	
		Μέγεθος όζου
≤10 mm (70%)	2.171.333	217.333
>10 mm (30%)	930.571	93.057
Σύνολο	3.101.904	310.190

Πίνακας 3. Συχνότητα όζων και καρκίνου του θυρεοειδούς ενηλίκων Ελλήνων (N=8.862.584) σε νεκροτομές.

Όζοι θυρεοειδούς (45%)	Καρκίνος (10%) (σε όζους και μικροεστίες)	
		Μέγεθος
≤10 mm (70%)	2.791.714	620.381
>10 mm (30%)	1.196.449	265.877
Σύνολο	3.988.163	886.258

οειδούς υπολογίζεται ότι εμφανίζουν, κλινικά και νεκροτομικά, 310.190 (3,5%) και 886.258 (10%) άτομα, αντίστοιχα. Η διαφορά της συχνότητας του καρκίνου σε υπερηχογραφικό και νεκροτομικό υλικό πρέπει να αποδοθεί στη μη ανεύρεση όλων των όζων με το υπερηχογράφημα και στο ότι κακοήθεια υπάρχει και σε πολύ μικρές εστίες, που διαπιστώνονται μόνο σε νεκροτομικό υλικό με πολύ λεπτές τομές.

2.2. Ιστολογική κατάσταση

Ο καρκίνος του θυρεοειδούς περιλαμβάνει τέσσερις βασικούς τύπους, το θηλώδες, το θυλακιώδες, το μυελοειδές και το αναπλαστικό καρκίνωμα. Η συχνότητά τους φαίνεται στον πίνακα 4.

Τα νεοπλάσματα του θυρεοειδούς προέρχονται από το επιθήλιο των θυλακίων (θηλώδες, θυλακιώδες, αναπλαστικό), από τα παραθυλακίωδη κύτταρα ή C-κύτταρα (μυελοειδές και μερικά αναπλαστικά) και από μη επιθηλιακά κυτταρικά στοιχεία, όπως π.χ. τα λεμφώματα. Το οξύφιλο ή το ογκοκυτταρικό καρκίνωμα (Hürthle cell) θεωρείται ποικιλία του θυλακιώδους καρκινώματος.

Το θηλώδες καρκίνωμα είναι μια ετερογενής ομάδα. Περιλαμβάνει τον κοινό ιστολογικό τύπο και τους υπόλοιπους, που είναι το εγκαψωμένο, το θηλώδες με θυλακίωδη διαμόρφωση, το καρκίνωμα των υψηλών κυττάρων, το καρκίνωμα των κυλινδρικών κυττάρων, το διάχυτο σκληρυντικό, το καρκίνωμα των διαυγών κυττάρων, το συμπαγές και το νησιδιακό.²⁸ Το θυλακιώδες καρκίνωμα περιλαμβάνει τον κοινό ιστολογικό τύπο, που είναι ο ελάχιστος διηθητικός και ο ευρέως διηθητικός. Οι υπότυποί του είναι το καρκίνωμα των διαυγών κυττάρων και το νησιδιακό, που απαντώνται και στους υποτύπους των θηλωδών καρκινωμάτων, ενώ στην κατηγορία αυτή τοποθετείται και το οξύφιλο.^{26,27}

3. ΑΙΤΙΑ

Αν και τα αίτια του καρκίνου του θυρεοειδούς δεν είναι γνωστά, υπάρχουν παράγοντες που ευνοούν την

Πίνακας 4. Τύποι και συχνότητα καρκίνου του θυρεοειδούς.

Καρκίνος θυρεοειδούς	
Τύπος	Συχνότητα (%)
Θηλώδες	70-80
Θυλακιώδες	15-20
Μυελοειδές	5-8
Αναπλαστικό	3-5

ανάπτυξή του, όπως είναι η ιοντίζουσα ακτινοβολία και η ανεπάρκεια ιωδίου. Τα τελευταία όμως χρόνια έχει γίνει σημαντική πρόοδος σε μοριακό επίπεδο, με σοβαρές ενδείξεις σύνδεσης του θυρεοειδικού καρκίνου με γονιδιακές μεταλλάξεις. Οι μεταλλάξεις αυτές αφορούν στην απενεργοποίηση κατασταλτικών του όγκου γονιδίων, που αναστέλλουν τη δημιουργία νεοπλασματικού ιστού, ή την ενεργοποίηση ογκογονιδίων που δρουν στα φυσιολογικά κύτταρα, τα οποία οδηγούν σε νεοπλασματική υπερπλασία. Θα αναφερθούν περιληπτικά οι αλλαγές που έχουν βρεθεί στα κλασικά ογκογονίδια και τα ανασταλτικά γονίδια που εμπλέκονται στην παθογένεια του καρκίνου του θυρεοειδούς.

Στο θηλώδες καρκίνωμα, η πλέον συχνή γενετική αλλαγή που έχει βρεθεί οφείλεται σε αναδιάταξη του γονιδίου *RET*, που προκαλεί υπερέκφραση της τυροσινικής κινάσης. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα το κύτταρο να οδηγείται σε σχετική αύξηση και πολλαπλασιασμό και, τελικά, σε νεοπλασματική υπερπλασία.^{28,29}

Το θυλακιώδες εμφανίζει μεταλλάξεις στα ογκογονίδια *RAS*, οι οποίες προκαλούν αύξηση και πολλαπλασιασμό των κυττάρων. Η παρουσία μεταλλάξεων *RAS* πρόσφατα βρέθηκε ότι είναι συχνή και στα θηλώδη καρκινώματα με θυλακίωδη διαμόρφωση.²⁸

Το αναπλαστικό καρκίνωμα εμφανίζει μεταλλάξεις στο γονίδιο *p53*. Το γονίδιο αυτό είναι μεταγραφικός παράγοντας που ρυθμίζει την απόπτωση και τον κυτταρικό τύπο. Φαίνεται ότι η συγκεκριμένη μετάλλαξη αποτελεί το τελικό βήμα στη δημιουργία του καρκίνου του θυρεοειδούς με τον πλέον κακοήθη φαινότυπο, που προστίθεται σε άλλες προϋπάρχουσες γενετικές αλλαγές.

Το μυελοειδές καρκίνωμα εμφανίζει μεταλλάξεις στο ογκογονίδιο *RET*, που είναι ο κύριος ογκογόνος παράγοντας.³⁰⁻³² Η πρόοδος που έχει συντελεστεί στο μυελοειδές καρκίνωμα είναι μεγάλη και ακόμα μεγαλύτερη στον κληρονομικό τύπο του. Οι μεταλλάξεις επισυμβαίνουν στα αρχέγονα κύτταρα, κληρονομούνται με τον επικρατούντα χαρακτήρα, ανιχνεύονται σε όλα τα κύτταρα του σώματος και η ανίχνυσή τους στο DNA των λευκών αιμοσφαιρίων αποτελεί τη βάση για την ανεύρεση φορέων *MEN 2* (μυελοειδές καρκίνωμα, φαιοχρωμοκύτωμα, αδένωμα παραθυρεοειδών), όπου στο 97% όλων αυτών των ασθενών ανιχνεύονται μεταλλάξεις *RET* στο DNA των λευκών αιμοσφαιρίων του περιφερικού αίματος. Στο σποραδικό τύπο έχουν βρεθεί σε ποσοστό 44% μεταλλάξεις *RET* στα κύτταρα του όγκου και όχι σε όλα τα κύτταρα του σώματος.

Η ιοντίζουσα ακτινοβολία είναι ένας από τους γνωστούς, εδώ και πολλά χρόνια, αιτιολογικούς παράγοντες

ανάπτυξης καρκίνου του θυρεοειδούς. Ο μηχανισμός της βλάβης που προκαλεί δεν είναι γνωστός, φαίνεται όμως ότι μικρές ποσότητες ενέργειας μεταφέρονται από την ακτινοβολία στα κύτταρα, όπου επισυμβαίνει θραύση μίας έλικας του DNA, η οποία αποκαθίσταται, ή θραύση δύο ελίκων, που δεν αποκαθίσταται και οδηγεί σε μεταλλάξεις του ογκογονιδίου *RAS*.³³ Η έκθεση στην ιοντίζουσα ακτινοβολία γίνεται μετά από ακτινοβολήση στην περιοχή του τραχήλου και της κεφαλής για διάφορες παθήσεις. Ο ελάχιστος λανθάνων χρόνος εμφάνισης του καρκίνου είναι 5 και συνήθως 10 χρόνια μετά από την ακτινοβολία. Η ευαισθησία του αδένου είναι μεγαλύτερη σε παιδιά ηλικίας <15 ετών και πολύ μικρή μετά από την ηλικία αυτή. Τα καρκινώματα που αναπτύσσονται είναι συνήθως θηλώδη. Έχει βρεθεί ότι 14% των ασθενών που ακτινοβολήθηκαν στην περιοχή του τραχήλου παρουσίασαν καρκίνο.³⁴

Η ανεπάρκεια του ιωδίου σε ιωδιοπενικές περιοχές βρέθηκε ότι αυξάνει τη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του θυρεοειδούς (10–20%), αν και στο θέμα αυτό δεν υπάρχει ομοφωνία.^{35,36} Η αύξηση της συχνότητας ήταν μεγαλύτερη στα θυλακιώδη και αναπλαστικά καρκινώματα απ' ό,τι στα θηλώδη, ωστόσο η προφυλακτική χορήγηση ιωδίου ανέτρεψε τη διαφορά αυτή.

Έχουν αναφερθεί και άλλοι αιτιολογικοί παράγοντες ανάπτυξης καρκίνου του θυρεοειδούς, όπως περιβαλλοντικοί, χημικοί, διατροφικές συνήθειες κ.ά.

4. ΔΙΑΓΝΩΣΗ

4.1. Ιστορικό και κλινική εξέταση

Από το ιστορικό και την κλινική εξέταση λαμβάνονται οι πρώτες πληροφορίες για το εάν ένας όζος είναι καλοήθης ή κακοήθης. Το ιστορικό, αν και στερείται ευαισθησίας και ειδικότητας, μπορεί να δώσει χρήσιμες πληροφορίες στην ανίχνευση της κακοήθειας. Η κλινική εξέταση παρέχει περισσότερες πληροφορίες από το ιστορικό, αλλά όχι σε ικανοποιητικό βαθμό, αφού σε μικρό μόνο αριθμό ασθενών υπάρχουν ευρήματα ενδεικτικά της κακοήθειας. Τα ευρήματα στις περιπτώσεις αυτές δεν είναι απόλυτα, γιατί μπορεί να παρατηρηθούν και σε καλοήθεις όζους.

Τα στοιχεία που λαμβάνονται υπόψη από το ιστορικό και την κλινική εξέταση κατατάσσονται στα υψηλής και μέτριας πιθανότητας ύπαρξης κακοήθειας.³⁷ Τα υψηλής πιθανότητας περιλαμβάνουν το οικογενειακό ιστορικό μυελοειδούς καρκίνου του θυρεοειδούς ή πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας, την ταχεία αύξηση του μεγέ-

θους του όζου, ειδικότερα κατά τη διάρκεια θεραπείας με θυροξίνη, τον όζο που δεν είναι κινητός ή είναι σκληρός ή είναι συμφύομενος με υποκείμενους και υπερκείμενους ιστούς, την παράλυση των φωνητικών χορδών και την παρουσία ψηλαφητών τραχηλικών λεμφαδένων. Τα μέτριας πιθανότητας ύπαρξης κακοήθειας περιλαμβάνουν τις ηλικίες <20 και >70 ετών, το ιστορικό ακτινοβολίας της κεφαλής ή του τραχήλου, τον όζο μεγέθους >4 cm ή που είναι μερικά κυστικός και την ύπαρξη πιεστικών συμπτωμάτων, όπως δυσφαγίας, δυσφωνίας, βράγχους φωνής, δύσπνοιας και βήχα.

4.2. Εργαστηριακός έλεγχος

4.2.1. Βιοχημικός έλεγχος

Επειδή το ιστορικό και η κλινική εξέταση δεν είναι ευαίσθητοι δείκτες προσδιορισμού της θυρεοειδικής λειτουργίας, γίνεται μέτρηση της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH) στο αίμα. Εάν η TSH είναι χαμηλή, ακολουθεί μέτρηση της ελεύθερης θυροξίνης (FT₄) και της ελεύθερης τριιωδοθυρονίνης (FT₃), για να ελεγχθεί ενδεχόμενη παρουσία υπερλειτουργίας του αδένου και να καθοριστεί ο βαθμός της. Περίπου 10% των ασθενών με μονήρη όζο έχουν κατεσταλμένη TSH, γεγονός που υποδηλώνει καλοήγη υπερλειτουργούντα όζο.² Εάν η TSH είναι αυξημένη, γίνεται μέτρηση των αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων, οι αυξημένες τιμές των οποίων θέτουν τη διάγνωση της θυρεοειδίτιδας Hashimoto. Η αύξηση όμως των αντισωμάτων αυτών δεν αποκλείει την περαιτέρω διερεύνηση, γιατί μπορεί να συνυπάρχει καρκίνος, συμπεριλαμβανομένου του λεμφώματος, το οποίο αποτελεί το 5% των καρκίνων του θυρεοειδούς και συνδέεται με θυρεοειδίτιδα Hashimoto.³⁸ Σχεδόν όλοι οι ασθενείς με καρκίνο του θυρεοειδούς είναι ευθυρεοειδικοί.¹

Σε ό,τι αφορά τη μέτρηση της καλσιτονίνης, αναφέρεται από πολλούς ότι θα πρέπει να γίνεται μόνο στις περιπτώσεις όπου υπάρχει οικογενειακό ιστορικό μυελοειδούς καρκινώματος ή πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας τύπου 2 (MEN 2), δεδομένης της σπανιότητας του μυελοειδούς καρκινώματος (1 περίπτωση στους 250 ασθενείς με όζους).³⁹ Όμως, αν και το μυελοειδές καρκίνωμα είναι πολύ πιο σπάνιο από τα διαφοροποιημένα, η πρόγνωσή του δεν είναι τόσο καλή όσο αυτών και η έγκαιρη διάγνωσή του θα έχει καλύτερα αποτελέσματα σε ό,τι αφορά την εξέλιξή του. Τελευταία, άρχισε να επικρατεί η άποψη ότι η μέτρηση της καλσιτονίνης θα πρέπει να συμπεριλαμβάνεται στο διαγνωστικό έλεγχο των θυρεοειδικών όζων,^{39,40} ακόμα και των θυρεοειδίτιδων.⁴⁰

Η αύξηση της βασικής τιμής της καλσιτονίνης δεν υποδηλώνει πάντοτε μυελοειδές καρκίνωμα. Οι Niccoli et al,⁴¹ σε 1167 ασθενείς, διαπίστωσαν υψηλή τιμή καλσιτονίνης σε 34 (2,9%) και μυελοειδές καρκίνωμα μετά από εγχείρηση βρέθηκε σε 14 (1,2%), δηλαδή υπήρχαν ψευδώς αυξημένες τιμές στο 59% των περιπτώσεων. Υψηλές τιμές καλσιτονίνης ανευρίσκονται όταν στον ορό κυκλοφορούν ετεροφιλικά αντισώματα, καθώς και σε διάφορες καταστάσεις που δεν σχετίζονται με παθήσεις του θυρεοειδούς, όπως σε νευροενδοκρινικούς όγκους, μικροκυτταρικά καρκινώματα του πνεύμονα, καρκινοειδές των βρόγχων και του εντέρου, καρκίνο του μαστού, υπεργαστριναιμία, υπερασβεστιαίμια, νεφρική ανεπάρκεια, οξείες φλεγμονώδεις παθήσεις των πνευμόνων κ.λπ.⁴² Στις περιπτώσεις όπου η καλσιτονίνη είναι αυξημένη, για τη διάγνωση του μυελοειδούς καρκινώματος πρέπει να διενεργείται δοκιμασία διέγερσης με πενταγαστρίνη ή έγχυση ασβεστίου ή συνδυασμένη δοκιμασία ασβεστίου-πενταγαστρίνης. Η διέγερση με πενταγαστρίνη θεωρείται η πλέον ευαίσθητη μέθοδος. Οι Elisei et al,³⁹ σε 10.864 ασθενείς με όζους του θυρεοειδούς, βρήκαν υψηλή βασική τιμή καλσιτονίνης σε 47 (0,43%) και μετά από διέγερση με πενταγαστρίνη σε 44 (0,40%). Σε όλους τους ασθενείς με θετική δοκιμασία πενταγαστρίνης διαπιστώθηκε χειρουργικά μυελοειδές καρκίνωμα. Η βασική τιμή καλσιτονίνης στη μελέτη τους ήταν <14 pg/mL και παθολογική μετά τη διέγερση εθεωρείτο τιμή τουλάχιστον 3 φορές υψηλότερη της βασικής.

Ωστόσο, η διέγερση με πενταγαστρίνη δεν είναι πάντοτε ενδεικτική της παρουσίας μυελοειδούς καρκινώματος. Οι Karanikas et al,⁴⁰ σε 414 ασθενείς με διάφορες παθήσεις του θυρεοειδούς, βρήκαν υψηλή βασική τιμή καλσιτονίνης σε 28 (6,8%) και μετά από διέγερση με πενταγαστρίνη μόνο σε 4. Από τους 4 αυτούς ασθενείς, οι 3 είχαν θυρεοειδίτιδα και μόνο ο ένας είχε μυελοειδές καρκίνωμα. Γενικά, πάντως, οι ασθενείς με παθολογική απάντηση στις δοκιμασίες διέγερσης της καλσιτονίνης πρέπει να χειρουργούνται, επειδή είναι πολύ πιθανό να εμφανίζουν μυελοειδές καρκίνωμα ή υπερπλασία των C-κυττάρων, η οποία αποτελεί ισχυρή προκαρκινωματώδη κατάσταση. Η εξαλλαγή των C-κυττάρων σε καρκινωματώδη (στο κληρονομικό μυελοειδές καρκίνωμα) ποικίλλει και για τη διαδικασία αυτή μπορεί να απαιτηθούν πολλά χρόνια. Σημειώνεται ότι, σε νεκροτομές, υπερπλασία των C-κυττάρων έχει βρεθεί στο 33–66% των περιπτώσεων, πιθανόν σχετιζόμενη με την ηλικία,^{43–45} αλλά το μυελοειδές καρκίνωμα ήταν σπάνιο.

Τέλος, η μέτρηση της θυρεοσφαιρίνης (Tg) δεν βοηθάει στο διαχωρισμό των καλοήθων από τους κακοήθεις όζους.

4.2.2. Απεικονιστικός έλεγχος

4.2.2.1. Υπερηχογράφημα. Το υπερηχογράφημα δίνει πληροφορίες για την ηχοδομή του όζου (συμπαγής, κυστικός ή μικτός), την ηχογένειά του (υπερηχογενής, υποηχογενής, ισοηχογενής), την παρουσία ή όχι αποτιτανώσεων, τα όρια (σαφή ή ασαφή ή ανώμαλα) και το μέγεθος του όζου. Τα υπερηχογραφικά ευρήματα δεν μπορούν με βεβαιότητα να διαχωρίσουν τους καλοήθεις από τους κακοήθεις όζους. Υπέρ της κακοήθειας συνηγορούν η υποηχογένεια, η παρουσία μικροαποτιτανώσεων, το ανώμαλο περίγραμμα, η παχιά ή ανώμαλη άλω, η απουσία άλω, η αυξημένη αιματική ροή στον όζο με Doppler και, ιδιαίτερα, τα ευρήματα διηθητικής ανάπτυξης του όζου ή περιοχικής λεμφαδενοπάθειας.⁴⁶ Οι Papini et al,¹ σε 494 περιπτώσεις μη ψηλαφητών όζων, διαμέτρου 8–15 mm, στις οποίες είχε γίνει έλεγχος με υπερηχογράφημα-βιοψία με λεπτή βελόνα και έγχρωμο Doppler, διαπίστωσαν μετά από εγχείρηση 31 καρκινώματα. Ο συνδυασμός των υπερηχογραφικών ευρημάτων της υποηχογένειας και του συμπαγούς όζου, του ανώμαλου περιγράμματος, της κεντρικής αγγείωσης στο έγχρωμο Doppler και των μικροασβεστώσεων, ήταν κρίσιμος στην πρόβλεψη του 87% των περιπτώσεων καρκίνου. Όταν ο όζος ήταν υποηχογενής και συμπαγής, το ποσοστό πρόβλεψης ήταν το ίδιο. Επειδή όμως η ευαισθησία των ανωτέρω ευρημάτων είναι χαμηλή, αφού το 57% των καλοήθων όζων είναι υποηχογενείς και συμπαγείς, θα πρέπει να συνδυάζονται και με ένα ή περισσότερα από τα υπερηχογραφικά ευρήματα που προαναφέρθηκαν.

4.2.2.2. Σπινθηρογράφημα. Η σπινθηρογραφική απεικόνιση των όζων του θυρεοειδούς, που γίνεται σε όζους >10 mm, εξακολουθεί να χρησιμοποιείται, παρά την εφαρμογή –τα τελευταία χρόνια– των υπερήχων και της βιοψίας με λεπτή βελόνη. Είναι μια συμπληρωματική εξέταση, η οποία δίνει πληροφορίες για την πιθανότητα κακοήθειας ενός όζου, για το εάν ένας ψηλαφητός όζος είναι ο κυρίαρχος σε μια πολυοζώδη βρογχοκήλη, καθώς και για την ενδεχόμενη επέκταση του θυρεοειδούς κάτω από το στέρνο.

Το σπινθηρογράφημα διενεργείται με ιώδιο-123, ιώδιο-131 και τεχνήτιο-99m-υπερτεχνητικό. Οι όζοι που διαγράφονται με τα ραδιοφάρμακα αυτά διακρίνονται σε ψυχρούς, κλιαρούς και θερμούς, ανάλογα με το εάν έχουν μικρότερη, ίδια ή μεγαλύτερη πρόσληψη απ' ό,τι το υπόλοιπο παρέγχυμα του θυρεοειδούς. Το 90% περίπου των όζων είναι ψυχροί ή κλιαροί (μη λειτουργικοί) και το 10% θερμοί (λειτουργικοί με ή χωρίς αναστολή της εκτός του όζου πρόσληψης). Σε ανασκόπηση 22

σειρών, που περιελάμβαναν πάνω από 5.000 ασθενείς με χειρουργηθέντες όζους, κακοήθεια βρέθηκε στο 16% των ψυχρών όζων, στο 9% των χλιαρών και στο 5,5% των θερμών.^{47,48} Στα αυτόνομα αδενώματα η πιθανότητα κακοήθειας είναι σχεδόν ανύπαρκτη. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι 3–8% των όζων που απεικονίζονται θερμώι με το τεχνήτιο –εκτός των τοξικών αδενωμάτων– είναι ψυχροί με το ιώδιο και στην περίπτωση αυτή θα πρέπει να γίνεται επανάληψη του σπινθηρογραφήματος με χορήγηση ισοτόπου του ιωδίου.

4.2.2.3. Άλλες μέθοδοι. Η αξονική και η μαγνητική τομογραφία επίσης δεν μπορούν αξιόπιστα να διαχωρίσουν τους καλοήθεις από τους κακοήθεις όζους. Σε σχέση με τις άλλες τεχνικές έχουν μεγαλύτερη ακρίβεια στην εκτίμηση της επέκτασης της βρογχοκήλης κάτω από το στέρνο και της πίεσης της τραχείας. Η τομογραφία εκπομπής πρωτονίων με ¹⁸F-fluorodeoxyglucose μπορεί να βοηθήσει στο διαχωρισμό των καλοήθων από τους κακοήθεις όζους, αλλά η μέθοδος δεν είναι εύκολα προσιτή, το κόστος της είναι μεγάλο και, ακόμα, δεν μπορεί να αντικαταστήσει τη βιοψία.

4.2.3. Βιοψία με λεπτή βελόνα

Η βιοψία αναρρόφησης θυρεοειδικού ιστού με λεπτή βελόνα (FNAB) αποτελεί την πλέον αξιόπιστη μέθοδο στη διάγνωση του καρκίνου του θυρεοειδούς. Η διενέργεια της παρακέντησης και η εκτίμηση του υλικού θα πρέπει να γίνεται από έμπειρους γιατρούς, μετά από λήψη υλικού 3–4 παρακεντήσεων κατευθυνόμενων υπερηχογραφικά. Συνιστάται η διενέργειά της σε όζους διαμέτρου >10 mm ή και μικρότερους, εφόσον υπάρχουν στοιχεία κακοήθειας. Στις πολυοζώδεις βρογχοκήλες, η παρακέντηση πρέπει να γίνεται στον κυρίαρχο όζο και σε όζο κλινικά και υπερηχογραφικά ύποπτο για κακοήθεια. Δεν υπάρχει κίνδυνος διασποράς καρκινικών κυττάρων και οι επιπλοκές της παρακέντησης είναι σπάνιες και ήπιες (π.χ. τοπικά μικροαιματώματα).

Τα αποτελέσματα της κυτταρολογικής εξέτασης χαρακτηρίζονται ως καλοήθη, κακοήθη και αδιευκρίνιστα. Τα καλοήθη και τα κακοήθη ευρήματα αποτελούν το 80% και τα αδιευκρίνιστα το υπόλοιπο 20%, στα οποία περιλαμβάνεται και ποσοστό 5% όπου το υλικό είναι ανεπαρκές.^{49,50} Οι περισσότερες περιπτώσεις ανεπαρκούς υλικού αφορούν σε κύστεις ή εκφυλίσεις αδενωμάτων, όπου συνήθως λαμβάνεται υγρό με λίγα κύτταρα. Η επανάληψη της παρακέντησης εξασφαλίζει επαρκές υλικό στο 50% των περιπτώσεων.^{50,51} Το αρνητικό για κακοήθεια αποτέλεσμα της κυτταρολογικής εξέτασης δεν απο-

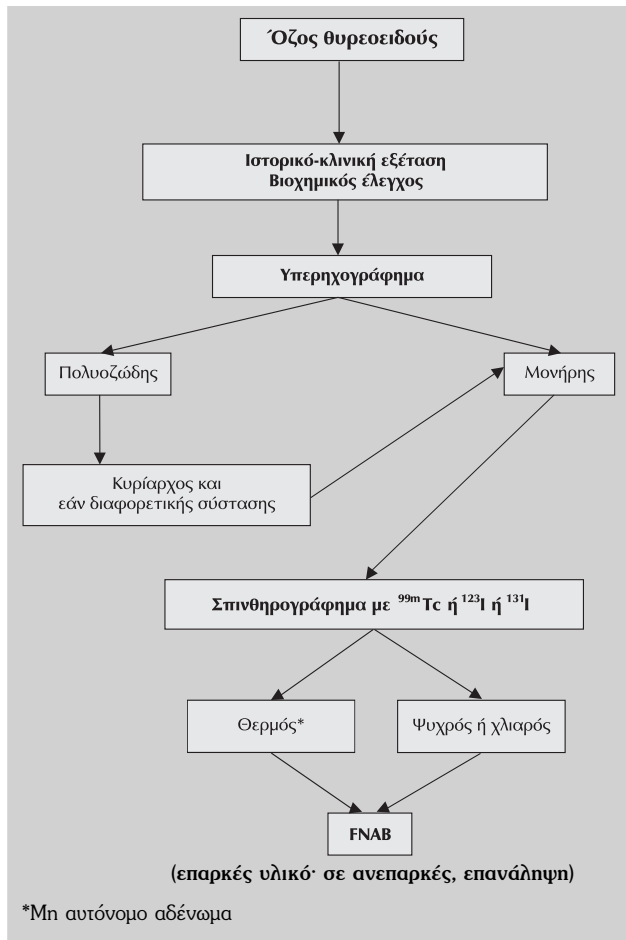
κλείει το λάθος στη δειγματοληψία του υλικού, αφού μόνο 100–200 κύτταρα εξετάζονται, έναντι του 1 δισεκατομμυρίου περίπου κυττάρων του θυρεοειδούς. Τα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα της κυτταρολογικής εξέτασης κυμαίνονται από 2–6%, τα ψευδώς θετικά από 2–4% και τα ψευδώς αρνητικά στα αδιευκρίνιστα από 20–30%. Δεν υπάρχει ομοφωνία για το εάν η ευαισθησία της μεθόδου είναι η ίδια ή όχι στην πολυοζώδη βρογχοκήλη και το μονήρη όζο, φαίνεται όμως ότι είναι μικρότερη στην πολυοζώδη βρογχοκήλη.⁵² Κατά την παρακολούθηση καλοήθων όζων με επανειλημμένες FNAB ένα μικρό ποσοστό ασθενών (1–2%) εμφάνισε τελικά κακοήθεια, που όμως δεν είναι γνωστό εάν οφείλεται σε λάθος της εξέτασης ή σε μετατροπή ενός καλοήθους όζου σε κακοήθη.

4.3. Διαγνωστικά βήματα

Τα διαγνωστικά βήματα στη διαφορική διάγνωση των καλοήθων από τους κακοήθεις όζους περιλαμβάνουν συνδυασμό του ιστορικού, της κλινικής εξέτασης, του βιοχημικού ελέγχου, του υπερηχογραφήματος, του σπινθηρογραφήματος και της FNAB (εικ. 1).

Αρχικά, όπως έχει αναφερθεί, στη διαφορική διάγνωση των καλοήθων και κακοήθων όζων θα ληφθούν υπόψη το οικογενειακό ιστορικό, η ηλικία και το φύλο του ασθενούς, η ακτινοβολήση του τραχήλου και της κεφαλής κατά το παρελθόν, η συμπεριφορά του όζου και τα ψηλαφητικά ευρήματα. Ακόμα, γίνεται μέτρηση των θυρεοειδικών ορμονών, για να διευκρινιστεί αν ο ασθενής είναι ευθυρεοειδικός ή όχι. Ακολουθεί η διενέργεια υπερηχογραφήματος, για να διαπιστωθεί αν ένας ψηλαφούμενος μονήρης όζος είναι πράγματι μονήρης, αφού σε αρκετές περιπτώσεις μπορεί να αποτελεί μέρος μιας πολυοζώδους βρογχοκήλης. Με το υπερηχογράφημα, επίσης, διευκρινίζεται εάν ο όζος είναι κυστικός, συμπαγής ή μικτός. Στην περίπτωση της πολυοζώδους βρογχοκήλης με έναν κυρίαρχο σε μέγεθος όζο, καθώς και για εκείνον που έχει διαφορετική σύσταση από τους υπόλοιπους στην ψηλάφηση, ο περαιτέρω έλεγχος είναι ίδιος με αυτόν που εφαρμόζεται στη διερεύνηση του μονήρους όζου.

Ακολουθεί το σπινθηρογράφημα με τεχνήτιο. Πολλοί συγγραφείς θεωρούν ότι το σπινθηρογράφημα δεν είναι απαραίτητο ή πρέπει να γίνεται εκλεκτικά σε ορισμένες μόνο περιπτώσεις και προβαίνουν χωρίς αυτό σε FNAB. Ειδικότερα, από τους αλγορίθμους που αναφέρονται τα τελευταία χρόνια στη βιβλιογραφία, οι McLean και Endo⁵³ το συνιστούν πριν από τη FNAB, ο Burrow⁵⁴ και οι



Εικόνα 1. Αλγόριθμος διαγνωστικής διερεύνησης των όζων του θυρεοειδούς.

Singer et al⁷ όταν η FNAB δείχνει θυλακιώδες αδένωμα, ο Mazzaferi⁴⁹ όταν το αποτέλεσμα της FNAB είναι αδιευκρίνιστο, ο Woeber⁵⁵ ομοίως, αλλά όταν και η TSH είναι χαμηλή και, τέλος, οι Burch et al⁵⁶ όταν ο όζος συνοδεύεται από υπερθυρεοειδισμό. Το σπινθηρογράφημα όμως μπορεί να διευκρινίσει αν ένας όζος είναι ψυχρός, χλιαρός ή θερμός. Στην περίπτωση του θερμού όζου, θα πρόκειται είτε για αυτόνομο αδένωμα, όταν ο υπόλοιπος θυρεοειδικός ιστός δεν προσλαμβάνει το ραδιοφάρμακο, είτε για μη αυτόνομο, όταν ο λοιπός θυρεοειδής προσλαμβάνει.

Με το διαχωρισμό αυτό δίνονται πληροφορίες για την πιθανότητα που έχει ένας όζος να είναι κακοήθης. Μετά από το σπινθηρογράφημα εκτελείται FNAB στους ψυχρούς, τους χλιαρούς και τους θερμούς όζους, εκτός από τα αυτόνομα αδενώματα. Στην περίπτωση που το υλικό της παρακέντησης είναι ανεπαρκές, επαναλαμβάνεται η διαδικασία.

5. ΜΙΚΡΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΑ

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχουν τα μικροκαρκινώματα του θυρεοειδούς (≤ 10 mm). Τα περισσότερα από αυτά είναι θηλώδη. Μπορεί να βρίσκονται σε ανεξάρτητη εστία ή υπό μορφή κακοήθων αθροίσεων κυττάρων μέσα σε καλοήγη όζο (π.χ. οζώδη υπερπλαστική βρογχοκίλη ή θυλακιώδες αδένωμα). Πολλά από τα μικροκαρκινώματα δεν γίνονται ποτέ κλινικά εμφανή και παραμένουν αδιάγνωστα διά βίου. Αποκαλύπτονται ως τυχαίο εύρημα σε εγχείρηση θυρεοειδούς ή σε βιοψία λεμφαδένα του τραχήλου ή σε μικρό όζο θυρεοειδούς, εάν γίνει FNAB με υπερηχογραφική καθοδήγηση.

Η πρόγνωση των θηλωδών μικροκαρκινωμάτων είναι πολύ καλή, παρόλο που εμφανίζουν συχνά λεμφαδενικές μεταστάσεις (16–64%) και πολλαπλούς σχηματισμούς όγκων (23–33%).⁵⁷⁻⁶¹

Οι Ito et al³ μελέτησαν 732 θηλώδη μικροκαρκινώματα, μεγέθους 3–9,9 mm, με κριτήρια τη FNAB και το υπερηχογράφημα. Εγχείρηση έγινε στις 626 περιπτώσεις, από τις οποίες στις 570 αμέσως μετά από τη διάγνωση και σε 56 από την παρακολούθηση των υπολοίπων 162 περιπτώσεων. Ολική ή σχεδόν ολική θυρεοειδεκτομή διενεργήθηκε στο 44,1%, μερική θυρεοειδεκτομή στο υπόλοιπο 55,9% και αφαίρεση τραχηλικών λεμφαδένων στο 94,9% των περιπτώσεων. Λεμφαδενικές μεταστάσεις βρέθηκαν στο 50,5% και πολλαπλοί όγκοι στο 42,8%. Σε κανέναν ασθενή δεν χορηγήθηκε θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο μετά από την εγχείρηση. Κατά την παρακολούθηση μέχρι 10 χρόνια στην ομάδα που χειρουργήθηκαν και μέχρι 56 μήνες στην ομάδα που δεν χειρουργήθηκαν, δεν παρατηρήθηκαν θάνατοι ή απομακρυσμένες μεταστάσεις, εκτός από τραχηλικές λεμφαδενικές σε ποσοστό 1,9% και 1,2%, αντίστοιχα, στις δύο ομάδες. Υποτροπή στον εναπομείναντα θυρεοειδή, όπου δεν έγινε ολική ή σχεδόν ολική θυρεοειδεκτομή, βρέθηκε στο 1,1% και πολλαπλοί όγκοι στην ομάδα της παρακολούθησης στο 29,6%, από 18,5% που ήταν αρχικά. Ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι 5 καρκινώματα δεν ανιχνεύθηκαν κατά την παρακολούθηση με υπερηχογράφημα, αλλά βρέθηκαν αργότερα σε 3 περιπτώσεις. Το μέγεθος των όγκων δεν μεταβλήθηκε σε 11 περιπτώσεις στην ομάδα παρακολούθησης με τη χορήγηση θυροξίνης.

Οι Noguchi et al⁵ μελέτησαν 867 χειρουργηθέντα μικροκαρκινώματα, τα περισσότερα από τα οποία ήταν θηλώδη. Ολική θυρεοειδεκτομή έγινε μόνο σε 3 περιπτώσεις, τοπικές μεταστάσεις υπήρχαν σε 86 ασθενείς και δεν χορηγήθηκε ραδιενεργό ιώδιο για καταστροφή

των υπολειμμάτων του θυρεοειδούς μετά από την εγχείρηση. Στην παρακολούθηση, ο μέσος χρόνος της οποίας ήταν 12,8 χρόνια, 9 ασθενείς εμφάνισαν τοπική υποτροπή μετά από 7 μήνες και 3 ασθενείς εμφάνισαν απομακρυσμένες μεταστάσεις (2 στα οστά και μία στο άνω μεσοθωράκιο) μετά από 27 μήνες. Παρουσιάστηκαν 2 θάνατοι από θηλώδη καρκινώματα, από τους οποίους ο ένας 6,5 χρόνια μετά από την εγχείρηση, στην οποία το καρκίνωμα είχε μέγεθος 3 mm με λεμφαδενικές μεταστάσεις, και ο άλλος 11 χρόνια μετά από την εγχείρηση, κατά την οποία το καρκίνωμα ήταν μεγέθους 5 mm χωρίς μεταστάσεις, τις οποίες, τελικά, παρουσίασε στα οστά.

Οι Orsenigo et al,⁶ σε παρακολούθηση 77 χειρουργηθέντων μικροκαρκινωμάτων, αναφέρουν 20ετή επιβίωση στην ομάδα χαμηλού κινδύνου, σύμφωνα με την κατάταξη AMES, στο 100% των περιπτώσεων και στην ομάδα υψηλού κινδύνου στο 94%. Η παρουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων δεν επηρέασε την πρόγνωση. Πολύ σπάνια έχουν αναφερθεί θάνατοι και σε άλλες μελέτες.^{4,6}

Αν και τα μικροκαρκινώματα συνήθως αυξάνουν σε μέγεθος πολύ αργά, υπάρχουν μερικά που έχουν επιθετικό χαρακτήρα και επιδεινώνουν την πρόγνωση.⁶¹⁻⁶⁴ Τα κριτήρια δυσμενούς πρόγνωσης στις περιπτώσεις αυτές είναι η επέκταση του όγκου έξω από την κάψα, το μέγεθος των λεμφαδενικών μεταστάσεων,^{62,63} το βράγχος φωνής από παράλυση των λαρυγγικών νεύρων,⁶⁴ η ηλικία και τα επίπεδα της θυρεοσφαιρίνης μετά από την εγχείρηση.⁶⁵ Όταν αποφασίζεται εγχείρηση, θα πρέπει να διενεργείται ολική θυρεοειδεκτομή και όχι λοβεκτομή, όπως προτείνεται από μερικούς, αφού μπορεί να υπάρχει καρκίνος και στον άλλο λοβό ή και εάν δεν υπάρχει, μπορεί να παρουσιαστεί αργότερα. Αναφορικά με την ανάγκη χορήγησης ραδιενεργού ιωδίου μετά από την εγχείρηση για καταστροφή των υπολειμμάτων του θυρεοειδούς, συνήθως αυτή προτείνεται μόνο στα πολυεστιακά μικροκαρκινώματα.

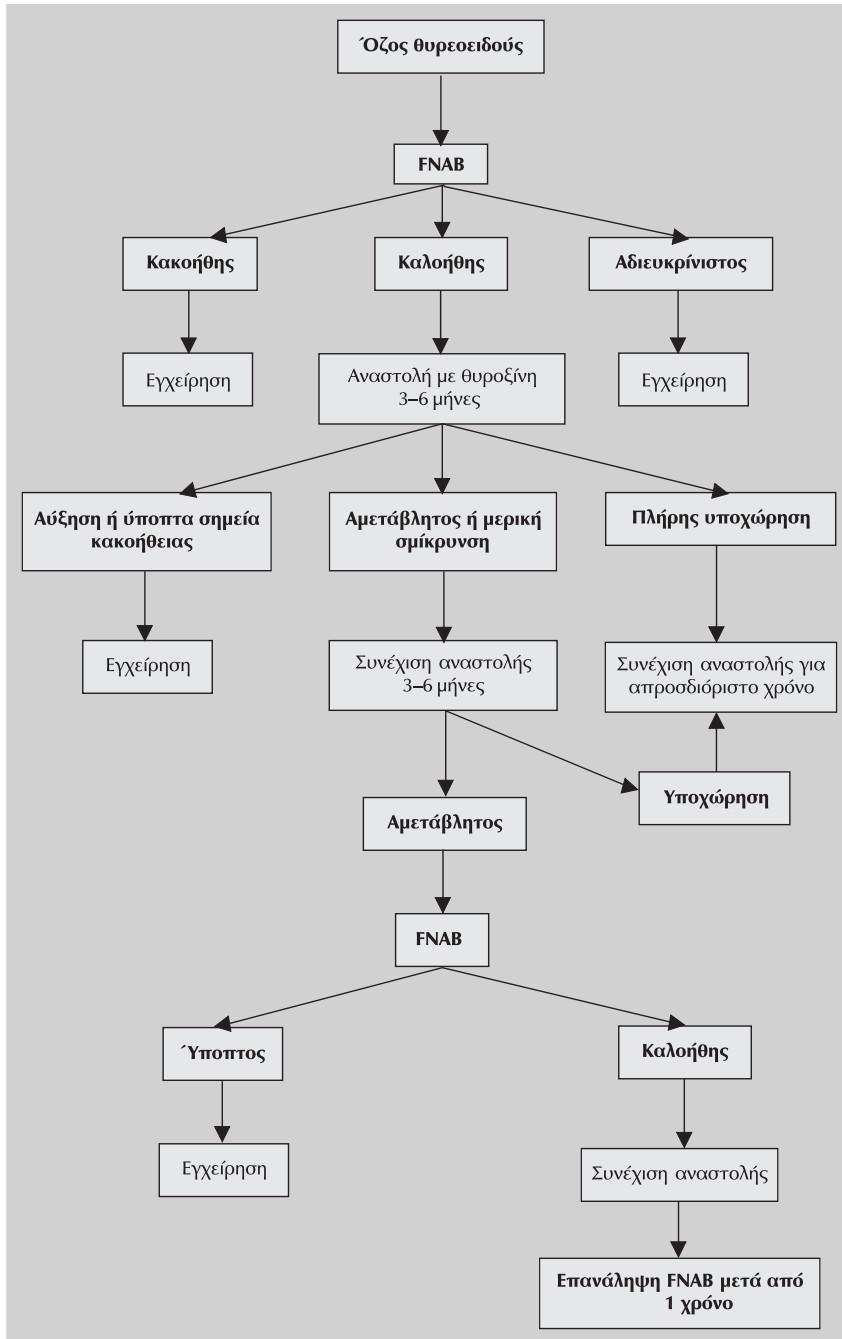
Με βάση τα προαναφερθέντα προκύπτει το ερώτημα εάν τα μικροκαρκινώματα θα πρέπει να χειρουργούνται ή να παρακολουθούνται. Οι Ito et al³ αποφάσιζαν την εγχείρηση όταν στη FNAB υπήρχαν ευρήματα υψηλού βαθμού κακοήθειας, σε παρουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων στην πλάγια τραχηλική περιοχή, που είχαν διαπιστωθεί με FNAB ή με υπερηχογράφημα, και όταν οι όγκοι εντοπίζονταν πλησίον της τραχείας. Η διαγνωστική ακρίβεια της FNAB ήταν 98,9%, αλλά η διενέργειά της σε τόσο μικρούς όζους παρουσιάζει δυσκολίες και, εάν αποφασιστεί, θα πρέπει να γίνεται από πολύ έμπειρους γιατρούς. Στην απόφαση υπέρ της εγχείρησης, εκτός

από τα προαναφερθέντα, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού θηλώδους ή μυελοειδούς καρκίνου του θυρεοειδούς και η έκθεση της περιοχής του τραχήλου και της κεφαλής σε ακτινοβολία. Επειδή η εξέλιξη και η έκβαση των μικροκαρκινωμάτων εξαρτώνται από τη βιολογική τους συμπεριφορά, που δεν είναι ακόμα επαρκώς γνωστή, θα χρειαστούν περαιτέρω μακροχρόνιες μελέτες για να καθοριστεί ο βέλτιστος τρόπος αντιμετώπισής τους.

6. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Στους όζους όπου η FNAB δείχνει κακοήθεια και στους όζους όπου από την κλινική εξέταση υπάρχει σοβαρή υπόνοια για κακοήθεια, συνιστάται εγχείρηση (εικ. 2). Το ίδιο ισχύει και για τους όζους όπου το αποτέλεσμα είναι αδιευκρίνιστο. Στις τελευταίες περιπτώσεις περιλαμβάνονται κυρίως τα θυλακιώδη νεοπλάσματα και τα νεοπλάσματα των κυττάρων Hürthle, στα οποία με την κυτταρολογική εξέταση δεν μπορεί να γίνει διάκριση μεταξύ των καλοήθων και κακοήθων όζων, γιατί η κυτταρολογική εικόνα είναι παρόμοια. Ο διαχωρισμός τους γίνεται μόνο ιστολογικά, από την ύπαρξη ή όχι κάψας και διήθησης των αγγείων.⁵⁰

Η εγχείρηση περιλαμβάνει τη λοβεκτομή (αφαίρεση του πάσχοντα λοβού και του ισθμού), τη σχεδόν ολική θυρεοειδεκτομή (αφαίρεση των δύο λοβών και του ισθμού, αφήνοντας υπόλειμμα 10%, <2 g, στον αντίθετο από τον περιέχοντα τον καρκίνο λοβό) και την ολική θυρεοειδεκτομή (αφαίρεση των δύο λοβών και του ισθμού). Οι Hundahl et al,⁶⁶ σε 53.856 περιπτώσεις καρκίνου που χειρουργήθηκαν στις ΗΠΑ από το 1985–1995, ανέφεραν ότι η συχνότερη επέμβαση –ανεξάρτητα από τον ιστολογικό τύπο του καρκίνου– ήταν η ολική θυρεοειδεκτομή και ακολουθούσαν η σχεδόν ολική και τελευταία η λοβεκτομή. Με τη διενέργεια σχεδόν ολικής ή ολικής θυρεοειδεκτομής επιτυγχάνεται μικρή πιθανότητα υποτροπής, υψηλότερο ποσοστό επιβίωσης και αύξηση της ευαισθησίας μέτρησης της Tg στον ορό, που είναι δείκτης παραμονής ή υποτροπής της νόσου, διευκολύνοντας έτσι τη χορήγηση ραδιενεργού ιωδίου (¹³¹I) για την καταστροφή των υπολειμμάτων ή για τη διάγνωση παραμονής ή υποτροπής της νόσου. Οι Mazzaferrri et al⁶⁷ έδειξαν, σε μέση παρακολούθηση 16 ετών, ότι η ολική ή σχεδόν ολική θυρεοειδεκτομή ελάττωσε τη θνητότητα στα διαφοροποιημένα καρκινώματα κατά 50%, ανεξάρτητα από τη μετεγχειρητική χορήγηση θεραπείας με ραδιενεργό ιώδιο. Ακόμα, ιστολογικές μελέτες σε ασθενείς με θηλώδες καρκίνωμα έδειξαν ότι μικρο-



Εικόνα 2. Αλγόριθμος της θεραπείας των όζων του θυρεοειδούς ανάλογα με τα αποτελέσματα της βιοψίας με λεπτή βελόνα.

σκοπικές εστίες καρκίνου υπάρχουν στον άλλο λοβό σε ποσοστό 30–82% και ότι κλινική υποτροπή της νόσου στον εναπομείναντα λοβό επισυμβαίνει στο 5–20%, ενώ αυξάνονται και οι πνευμονικές μεταστάσεις.⁶⁵ Επομένως, στα διαφοροποιημένα, όπως και στα μυελοειδή, καρκινώματα πρέπει να γίνεται σχεδόν ολική ή ολική θυρεοειδεκτομή. Σε έμπειρα χέρια, η συχνότητα των επιπλοκών του μόνιμου υποπαραθυρεοειδισμού και της παράλυσης του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου ανέρχεται σε 1–2%. Στα αναπλαστικά καρκινώματα γίνεται ριζική

τοπική εγχείρηση ή επιθετική με συναφαίρεση του λάρυγγα και μέρους της τραχείας, όταν αυτό κρίνεται απαραίτητο. Στις σπάνιες περιπτώσεις πρωτοπαθούς καρκίνου του θυρεογλωσσικού πόρου,⁶⁸ αφαιρείται ο όγκος.

Οι λεμφαδενικές μεταστάσεις στα θηλώδη καρκινώματα ανευρίσκονται στο 35–65% των περιπτώσεων, ενώ στα θυλακιώδη σε ποσοστό <20%.^{69,70} Στους περισσότερους ασθενείς είναι συνήθως ετερόπλευρες, με πορεία της προσβολής από το κεντρικό διαμέρισμα προς το με-

σοθωράκιο και τις πλάγιες αλυσίδες και από την κατώτερη σφαγιτιδική αλυσίδα προς την ανώτερη. Προτείνεται η διενέργεια λεμφαδενικού καθαρισμού του κεντρικού διαμερίσματος του τραχήλου και, εάν υπάρχει προσβολή του, γίνεται και πλάγιος τροποποιημένος ριζικός καθαρισμός⁷¹ ή αφαίρεση όλων των λεμφαδένων του κεντρικού διαμερίσματος με εκλεκτικό καθαρισμό των πλάγιων λεμφαδένων του τραχήλου.⁷² Σε πολλές μελέτες αναφέρεται ότι οι λεμφαδενικές μεταστάσεις συνοδεύονται από μεγαλύτερο κίνδυνο τοπικών υποτροπών ή απομακρυσμένων μεταστάσεων, χωρίς όμως να είναι βέβαιο ότι αυξάνεται η θνητότητα, εκτός εάν είναι μεγάλες, αμφοτερόπλευρες ή με εντόπιση στο μεσοθωράκιο, αφορούν σε άτομα μεγάλης ηλικίας ή σε στάδιο T3 ή T4 στα θηλώδη και στα καρκινώματα από κύτταρα Hürthle.^{67,73}

Η θεραπεία και η παρακολούθηση μετά από την χειρουργική διαφέρει ανάλογα με το αν τα καρκινώματα είναι διαφοροποιημένα (θηλώδη ή θυλακιώδη), μυελοειδή ή αναπλαστικά.

Στα *διαφοροποιημένα καρκινώματα* συνιστάται η χορήγηση θεραπείας με ¹³¹I, αφού σχεδόν όλοι οι ασθενείς έχουν υπολείμματα του όγκου ή μεταστάσεις.⁷⁴ Οι μεταστάσεις, εκτός από τους λεμφαδένες, συνήθως εντοπίζονται στους πνεύμονες και τα οστά. Η χορήγηση του ¹³¹I αποσκοπεί στην καταστροφή πιθανών υπολειμματικών μικροσκοπικών καρκινικών εστιών και στη διευκόλυνση της παρακολούθησης και της έγκαιρης ανίχνευσης υποτροπών ή μεταστάσεων με τη μέτρηση της Tg στο αίμα. Η θεραπεία αυτή έχει δείξει ότι ελαττώνει τις υποτροπές και τους θανάτους.⁷⁵⁻⁷⁷ Στα θηλώδη μικροκαρκινώματα, σκόπιμη θεωρείται η χορήγηση ¹³¹I μόνο σε ορισμένους υποτύπους (υψηλών κυλινδρικών κυττάρων, διάχυτα σκληρυντικό, νησιδιακό) και στις περιπτώσεις όπου υπάρχει διήθηση της κάψας ή σε πολυεστιακούς όγκους.^{78,79} Πριν από τη χορήγηση θεραπείας με ¹³¹I, που γίνεται 6 εβδομάδες μετά από την χειρουργική, διενεργείται καθήλωση 24 ωρών ή και σπινθηρογράφημα με ¹³¹I, για να καθοριστεί η θεραπευτική δόση του ιωδίου, και μέτρηση της TSH στο αίμα. Ο έλεγχος δεν γίνεται με ολόσωμο σπινθηρογράφημα, προκειμένου να αποφευχθεί το “stunning effect”,⁸⁰ γιατί με τη χορηγούμενη δόση των 5 mCi ¹³¹I ελαττώνεται η πρόσληψη της πολύ μεγαλύτερης θεραπευτικής δόσης. Το ολόσωμο σπινθηρογράφημα διενεργείται 2-5 ημέρες μετά από τη θεραπεία με ¹³¹I, για την ανίχνευση νεοπλασματικών υπολειμμάτων και τοπικών ή απομακρυσμένων μεταστάσεων.⁷⁴ Προκειμένου να επιτευχθούν καλύτερες συνθήκες καταστροφής των υπολειμμάτων, η TSH θα πρέπει να είναι >25-30 mU/L. Αυτό επιτυγχάνεται, όπως και η

καθήλωση 24 ωρών, με τη διακοπή της τριωδοθυρονίνης (T₃) για 2 εβδομάδες ή τη διακοπή της θυροξίνης (T₄) για 4 εβδομάδες, την αντικατάστασή της με T₃ και τη μετέπειτα διακοπή της για 2 εβδομάδες. Η θεραπευτική δόση του χορηγούμενου ¹³¹I εξαρτάται από το εάν η καθήλωση είναι >3% ή <3%. Συνήθως χορηγούνται 75-100 mCi.

Για την παρακολούθηση των ασθενών μετά από την χειρουργική και τη θεραπεία με ¹³¹I έχουν προταθεί πολλές κατευθυντήριες γραμμές, χωρίς όμως να έχει διευκρινιστεί ποια είναι η καλύτερη. Το NCCN (National Cancer Center Network),⁷¹ για τους ασθενείς με θηλώδες καρκίνωμα που έχουν υποβληθεί σε ολική θυρεοειδεκτομή και καταστροφή των υπολειμμάτων με ¹³¹I, προτείνει μέτρηση της Tg σε 6 και 12 μήνες με ή χωρίς χορήγηση θυροξίνης και τη διενέργεια ολόσωμου σπινθηρογραφήματος κάθε 12 μήνες, μέχρις ότου 1-2 είναι αρνητικά. Τελευταία, υπάρχουν πολλές μελέτες που αναφέρονται στη χρήση της ανθρώπινης ανασυνδυασμένης TSH (rhTSH), χωρίς τη διακοπή της θυροξίνης για αποφυγή των συμπτωμάτων του υποθυρεοειδισμού, με μέτρηση μόνο της Tg ορού. Η μέτρηση της Tg αποτελεί πολύ σημαντικό δείκτη παραμονής ή εξέλιξης της νόσου. Υπέρ της παραμονής θυρεοειδικού ιστού -καλοήθους ή κακοήθους- συνηγορούν τιμές Tg υπό αγωγή με θυροξίνη >0,5-1,0 ng/mL και χωρίς θυροξίνη ή με χορήγηση rhTSH >2 ng/mL. Σημειώνεται ότι για 1 g φυσιολογικού θυρεοειδικού ιστού, η Tg είναι περίπου 1 ng/mL με φυσιολογική και 0,5 ng/mL με ανεσταλμένη TSH. Οι τιμές της Tg αξιολογούνται όταν τα αντι-Tg αντισώματα είναι φυσιολογικά. Στο 20% των ασθενών με διαφοροποιημένο καρκίνο του θυρεοειδούς τα αντισώματα αυτά είναι αυξημένα και στην περίπτωση αυτή η εκτίμηση της πορείας της νόσου θα γίνει με απεικονιστικό έλεγχο.

Σύμφωνα με τα κριτήρια AMES (age at diagnosis, metastasis, extent of tumor, size of tumor),⁸¹ οι ασθενείς κατατάσσονται σε χαμηλού και υψηλού κινδύνου. Στην ομάδα χαμηλού κινδύνου περιλαμβάνονται οι νέοι σε ηλικία (40 ετών ή νεότεροι για άνδρες, 50 ετών ή νεότερες για γυναίκες) με ενδοθυρεοειδικό καρκίνο και όλοι οι ηλικιωμένοι με ενδοθυρεοειδικό καρκίνο <5 cm χωρίς απομακρυσμένες μεταστάσεις. Στην ομάδα υψηλού κινδύνου περιλαμβάνονται όλοι οι νέοι με εξωθυρεοειδική επέκταση του καρκίνου ή όλοι οι ηλικιωμένοι με καρκίνο μεγέθους τουλάχιστον 5 cm, κάθε καρκίνος με εξωθυρεοειδική επέκταση, το ενδοθυρεοειδικό θυλακιώδες καρκίνωμα με μεγάλη διήθηση της κάψας και κάθε ασθενής με απομακρυσμένες μεταστάσεις. Στους ασθενείς χαμηλού κινδύνου που είναι κλινικά ελεύθεροι νόσου

μετά από εγχείρηση και θεραπεία με ^{131}I , προσδιορίζονται μετά από 6 μήνες τα επίπεδα της Tg και των αντι-Tg αντισωμάτων στο αίμα υπό αγωγή με θυροξίνη και διενεργείται υπερηχογράφημα τραχήλου. Εάν η Tg ≤ 2 ng/mL, νέες μετρήσεις γίνονται κάθε χρόνο, ενώ rhTSH χορηγείται σε ένα χρόνο και στη συνέχεια κάθε 5 χρόνια. Στους ασθενείς υψηλού κινδύνου ο ίδιος έλεγχος διενεργείται κάθε 6 μήνες, με εκτίμηση της Tg μετά από διέγερση με rhTSH. Γενικά, στις περιπτώσεις όπου η Tg είναι αυξημένη (>2 ng/mL) απαιτείται περαιτέρω έλεγχος. Εάν η Tg είναι αυξημένη, χορηγείται θεραπεία με ^{131}I ή, εάν υπάρχει τοπική υποτροπή της νόσου, γίνεται αφαίρεση των όγκων. Εάν αυτό δεν είναι εφικτό, η εξωτερική ακτινοβολία μπορεί να βοηθήσει στον έλεγχο της αύξησής τους. Εξωτερική ακτινοβολία εφαρμόζεται επίσης και σε παρουσία μεταστάσεων στο μεσοθωράκιο, στα οστά και στον εγκέφαλο. Η συχνή διενέργεια ολόσωμου σπινθηρογραφήματος έχει περιοριστεί και διενεργείται, όπου κρίνεται απαραίτητο, στις περιπτώσεις όπου η Tg είναι αυξημένη κι αυτό γιατί οι μεταστάσεις διαπιστώνονται καλύτερα με τη μέτρηση της Tg υπό διέγερση με rhTSH.⁸² Υπάρχουν ασθενείς στους οποίους, μετά από εγχείρηση και θεραπεία με ^{131}I , η Tg είναι αυξημένη και το ολόσωμο σπινθηρογράφημα αρνητικό. Σε πολλές από τις περιπτώσεις αυτές αποκαλύπτονται υποτροπές ή μεταστάσεις με τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων με 18F-fluorodeoxyglucose (PET-FDG).^{83,84} Για τη διενέργεια της εξέτασης αυτής δεν απαιτείται διακοπή της θυροξίνης.

Θυροξίνη χορηγείται σε όλους τους ασθενείς σε επαρκή δόση για την καταστολή της TSH. Η δόση υπολογίζεται στα 2 μg/kg βάρους περίπου στους νέους ενήλικες και είναι μεγαλύτερη στα παιδιά και μικρότερη στους ηλικιωμένους.⁸⁵ Στους περισσότερους ασθενείς, η TSH πρέπει να είναι χαμηλότερη από τα κατώτερα φυσιολογικά όρια (0,1–0,4 mU/L). Η επάρκεια ή όχι της δόσης καθορίζεται με μέτρηση της TSH 3 μήνες μετά από την έναρξη της θεραπείας.

Η πρόγνωση των διαφοροποιημένων καρκίνων είναι αρκετά καλή, αφού η θνητότητα είναι χαμηλή. Οι Cady και Rossi⁸¹ αναφέρουν 20ετή επιβίωση σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου (που είναι και οι πιο συχνοί) στο 98% και σε ασθενείς υψηλού κινδύνου στο 54% των περιπτώσεων. Οι Hundahl et al,⁶⁶ σε 53.856 ασθενείς που χειρουργήθηκαν στις ΗΠΑ, ανέφεραν 10ετή επιβίωση 93% στα θηλώδη, 85% στα θυλακιώδη και 76% στα καρκινώματα από κύτταρα Hürthle (το 38% έλαβε θεραπεία με ^{131}I). Οι Tzavara et al⁸⁶ ανέφεραν 10ετή επιβίωση 95% στα θηλώδη και 90% στα θυλακιώδη καρκινώματα

(το 94% έλαβε θεραπεία με ^{131}I). Τέλος, οι Sawka et al,⁷⁷ σε ανασκόπηση 6.484 περιπτώσεων, διαπίστωσαν 10ετή επιβίωση 98,3% στα θηλώδη, 96,6% στα θηλώδη θυλακιώδους διαμόρφωσης και 90% στα θυλακιώδη. Λόγω της καλής αυτής πρόγνωσης των καρκινωμάτων του θυρεοειδούς και παρά την υψηλή συχνότητα των λανθανουσών μορφών τους, δεν κρίνεται σκόπιμος ο προληπτικός έλεγχος ανίχνευσής τους στο γενικό πληθυσμό.²⁰ Ένα από τα προγνωστικά συστήματα που προσδιορίζουν τον κίνδυνο θανάτου στα διαφοροποιημένα καρκινώματα του θυρεοειδούς⁸⁷ φαίνεται στον πίνακα 5.

Στα *μυελοειδή καρκινώματα* η θεραπεία δεν είναι τόσο αποτελεσματική όσο στα διαφοροποιημένα. Η επιβαλλόμενη εγχείρηση είναι η ολική θυρεοειδεκτομή με αμφοτερόπλευρη εξαίρεση των κεντρικών τραχηλικών λεμφαδένων, τόσο στη σποραδική μορφή, που αντιπροσωπεύει το 75%, όσο και στην κληρονομική μορφή, που αντιπροσωπεύει το 25% των περιπτώσεων. Στην κληρονομική μορφή μπορεί να συνυπάρχουν νεοπλασμάτα και άλλων ενδοκρινών αδένων στο πλαίσιο των συνδρόμων της πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας MEN 2A (60%) και MEN 2B (5%). Στο οικογενές μυελοειδές καρκίνωμα (35%) δεν συνυπάρχει νεοπλασία σε άλλους ενδοκρινείς αδένες (αλλά μόνο σπάνια νόσος του Hirschsprung). Το MEN 2A μπορεί να συνδυάζεται με φαιοχρωμοκύτωμα και υπερπαραθυρεοειδισμό και το MEN 2B με φαιοχρωμοκύτωμα, μαρφανοειδή εμφάνιση και νευροϊνωμάτωση των βλεννογόνων και του εντέρου. Εάν υπάρχει φαιοχρωμοκύτωμα (συνήθως είναι αμφοτερόπλευρο), πρέπει πρώτα να γίνει η αφαίρεσή του και στη συνέχεια να ακολουθήσει η εγχείρηση του θυρεοειδούς. Το μυελοειδές καρκίνωμα δεν προσλαμβάνει το ^{131}I και η θεραπευτική χορήγησή του είναι αναποτελεσματική. Η μετεγχειρητική εξωτερική ακτινοβολία δεν βελτιώνει την πρόγνωση, αλλά συνιστάται σε περιπτώσεις ανεγχειρητών όγκων ή νεοπλασματικών υπολειμμάτων, προκειμένου να επιβραδυνθεί η εξέλιξη της νόσου.⁸⁸ Η κη-

Πίνακας 5. Ταξινόμηση του θηλώδους και θυλακιώδους καρκινώματος του θυρεοειδούς.

Στάδιο	Ηλικία	
	<45	≥45
I	Κάθε T, κάθε N, M0	T1, N0, M0
II	Κάθε T, κάθε N, M1	T2–T3, N0, M0
III	—————	T4, N0, M0 ή κάθε T, N1, M0
IV	—————	Κάθε T, κάθε N, M1

Διάμετρος μεγέθους κύριου όγκου: T1 ≤ 1 cm, T2 >1 – <4 cm, T3 >4 cm, T4=Επέκταση εκτός κάψας θυρεοειδούς. Λεμφαδενικές μεταστάσεις: N0=Απουσία, N1=Παρουσία. Απομακρυσμένες μεταστάσεις: M0=Απουσία, M1=Παρουσία.

μειοθεραπεία δεν έχει συνήθως κανένα αποτέλεσμα. Η 10ετής επιβίωση ανέρχεται σε 75%.⁶⁶

Στα αναπλαστικά καρκινώματα οι θεραπευτικές δυνατότητες είναι πολύ περιορισμένες. Πρόκειται για τα πλέον επιθετικά και θανατηφόρα συμπαγή καρκινώματα που παρατηρούνται στον άνθρωπο. Η κάκιση πρόγνωση τους οφείλεται στην ταχεία εξέλιξη και την επινέμηση των γύρω ιστών. Η εγχείρηση αποβλέπει στην αφαίρεση μεγάλου μέρους των μαζών της τραχηλικής χώρας για την απαλλαγή από τα πιεστικά συμπτώματα και, εάν χρειαστεί, διενεργείται τραχειοστομία για την ανακούφιση των ασφυκτικών φαινομένων. Η εξωτερική ακτινοβολία μπορεί να καθυστερήσει τις τοπικές υποτροπές, χωρίς να μεταβάλλει τη θνητότητα. Η χημειοθεραπεία σπάνια μπορεί να παρατείνει την επιβίωση για μερικούς

μήνες. Η συνιστώμενη θεραπεία είναι ο συνδυασμός επιθετικής χειρουργικής αφαίρεσης του όγκου, ακτινοβολίας και χημειοθεραπείας.⁸⁹ Η μέση επιβίωση μετά από τη διάγνωση είναι 2–6 μήνες και σπάνια >1 χρόνο.

Συμπερασματικά, ο καρκίνος του θυρεοειδούς που διαπιστώνεται σε υπερηχογραφικά ανιχνευόμενους όζους του θυρεοειδούς και σε νεκροτομές είναι συχνός. Η πρόγνωση για τις περισσότερες μορφές θυρεοειδικού καρκίνου είναι καλή, αφού η θνητότητα είναι μικρή. Απαραίτητη προϋπόθεση, βέβαια, είναι η έγκαιρη διαπίστωσή τους και η κατάλληλη θεραπεία. Λόγω της καλής πρόγνωσης και παρά τη συχνή ανεύρεση των μικροκαρκινωμάτων σε όζους ή μικροεστίες νεκροτομικά, δεν κρίνεται απαραίτητος ο προληπτικός έλεγχος αναζήτησής τους στο γενικό πληθυσμό.

ABSTRACT

Thyroid cancer

K. NTALLES,¹ I. KOSTOGLU-ATHANASSIOU²

¹Laboratory of Medical Physics, University of Athens, ²Department of Endocrinology, "Red Cross" Hospital, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2007, 24(3):250–264

Thyroid cancer represents 90% of all malignant tumors of the endocrine system and 0.5% of all deaths from cancer in man. It is common, as in adults at autopsy a 4–36% rate of thyroid cancer has been observed, and in clinical practice a 6–10% rate in nodules. Based on the frequency of nodules in clinical practice, it is estimated that 3.5% of Greek adults (aged older than 18 years) have thyroid cancer and based on autopsy findings 10%. It occurs more frequently in women than in men with a ratio of 2–3/1. The main types of thyroid cancer are papillary and follicular (differentiated), medullary and anaplastic, with frequencies of 70–80%, 15–20%, 5–8%, and 3–5%, respectively. The main causes are genetic mutation, irradiation of the head and neck and iodine deficiency. Diagnosis is based on the history, clinical examination, laboratory and imaging evaluation and mainly on fine-needle aspiration cytology. Treatment for differentiated and medullary carcinomas is total or near total thyroidectomy with excision of infiltrated neck lymph nodes, if any. In differentiated thyroid carcinomas radioactive iodine-131 is administered postsurgically for the destruction of any remnant tissue, while radiotherapy and chemotherapy, as given in medullary carcinomas which do not take up radioactive iodine, has very poor results. In anaplastic carcinomas an effort is made to remove the main part of the tumor for the alleviation of obstructive phenomena, but radiotherapy and chemotherapy have poor results, as the tumors grow very quickly. In all cases thyroxine is administered. The prognosis, except for anaplastic carcinomas, is better than in other types of cancer. The 10-year survival rate in papillary carcinoma is 93%, in follicular 85% and in medullary carcinoma 75%, but in anaplastic carcinoma it is 2–6 months, very rarely extending beyond 1 year. Due to the good prognosis of most cases of thyroid cancer, and despite its high frequency, screening of the general population is not indicated.

Key words: Differentiated thyroid carcinoma, Human recombinant TSH, Multiple endocrine neoplasia, Thyroglobulin

Βιβλιογραφία

1. PAPINI E, GUGLIELMI R, BIANCHINI A, CRESCENDI A, TACCOGNA S, NARDI F ET AL. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: Predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87:1941–1946
2. WONG CK, WHEELER MH. Thyroid nodules: Rational management. *World J Surg* 2000, 24:934–941
3. ITO Y, URUNO T, NAKANO K, TAKAMURA Y, MIYA A, KOBAYASHI K ET AL. An observation trial without surgical treatment in patients with papillary microcarcinoma of the thyroid. *Thyroid* 2003, 13:381–387
4. SATGE D, GROB JC, PUSEL J, METHLIN G. Thyroid microcarcinoma with a fatal outcome and other unusually aggressive cases reported in the literature. *Arch Anat Cytol Pathol* 1990, 38:143–151
5. NOGUCHI S, YAMASHITA H, MURAKAMI N, NAKAYAMA I, TODA M, KAWAMOTO H. Small carcinomas of the thyroid. A long-term follow-up of 867 patients. *Arch Surg* 1996, 131:187–191
6. ORSENIGO E, BERETTA E, FIACCO E, SCALTRINI F, VERONESI P, INVERNIZZI L ET AL. Management of papillary microcarcinoma of the thyroid gland. *Eur J Surg Oncol* 2004, 30:1104–1106
7. SINGER PA, COOPER DS, DANIELS GH, LADENSON PW, GREENSPAN FS, LEVY EG ET AL. Treatment guidelines for patients with thyroid nodules and well-differentiated thyroid cancer. American Thyroid Association. *Arch Intern Med* 1996, 156:2165–2172
8. WOESTYN J, AFSCHRIFT M, SCHELSTRAETE K, VERMEULEN A. Demonstration of nodules in the normal thyroid by echography. *Br J Radiol* 1985, 58:1179–1182
9. BRANDER A, VIKINKOSKI P, NICKELS J, KIVISAARI L. Thyroid gland: US screening in a random adult population. *Radiology* 1991, 181:683–687
10. BRUNETON JN, BALU-MAESTRO C, MARCY PY, MELIA P, MOUROU MY. Very high frequency (13 MHz) ultrasonographic examination of the normal neck: Detection of normal lymph nodes and thyroid nodules. *J Ultrasound Med* 1994, 13:87–90
11. EZZAT S, SARTI DA, CAIN DR, BRAUNSTEIN GD. Thyroid incidentalomas: Prevalence by palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med* 1994, 154:1838–1840
12. RICE CO. Incidence of nodules in the thyroid: A comparative study of symptomless thyroid glands removed at autopsy and hyperfunctioning goiters operatively removed. *Arch Surg* 1932, 24:505–508
13. SCHLESINGER MJ, GARCILL SL, SAXE IH. Studies in nodular goiter. I. Incidence of thyroid nodules in routine necropsies in a nongoitrous region. *JAMA* 1938, 110:1638–1643
14. MORTENSEN JD, WOOLNER LB, BENNETT WA. Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. *J Clin Endocrinol Metab* 1955, 15:1270–1280
15. OERTEL JE, KLINCK GH. Structural changes in the thyroid glands of healthy young men. *Med Ann Dist Columbia* 1965, 34:75–77
16. STARK DD, CLARK OH, GOODING SA, MOSS AA. High resolution ultrasonography and computed tomography of thyroid lesions in patients with hyperparathyroidism. *Surgery* 1983, 94:863–868
17. EGGERTSEN R, PETERSEN K, LUNDBERG PA, NYSTROM E, LINDSTEDT G. Screening for thyroid disease in a primary care unit with a thyroid stimulating hormone assay with a low detection limit. *Br Med J* 1988, 297:1586–1592
18. CHRISTENSEN SB, BONDESON L, ERICSSON U, LINDHOLM K. Prediction of malignancy in the solitary thyroid nodule by physical examination, thyroid scan, fine-needle biopsy and serum thyroglobulin. A prospective study of 100 surgically treated patients. *Acta Chir Scand* 1984, 150:433–439
19. MAZZAFERRI EL, DE LOS SANTOS ET, ROFAGHA-KEYHANI S. Solitary thyroid nodule: Diagnosis and management. *Med Clin North Am* 1988, 72:1177–1211
20. WANG C, CRAPO LM. The epidemiology of thyroid disease and implications for screening. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997, 26:189–218
21. MARTINEZ-TELLO FJ, MARTINEZ-CABRUJA R, FERNANDEZ-MARTIN J, LASSO-ORIA C, BALLESTIN-CARCAVILLA C. Occult carcinoma of the thyroid. A systematic autopsy study from Spain of two series performed with two different methods. *Cancer* 1993, 71:4022–4029
22. ROSS DS. Nonpalpable thyroid nodules—managing an epidemic. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87:1938–1940
23. HARACH HR, FRANSSILA KO, WASENIUS VM. Occult papillary carcinoma of the thyroid. A “normal” finding in Finland. A systematic autopsy study. *Cancer* 1985, 56:531–538
24. HAGAG P, STRAUSS S, WEISS M. Role of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in evaluation of nonpalpable thyroid nodules. *Thyroid* 1998, 8:989–995
25. LEENHARDT L, HEJBLUM G, FRANC B, FEDIAEVSKY LD, DELBOT T, LE GUILLOUZIC D ET AL. Indications and limits of ultrasound-guided cytology in the management of nonpalpable thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, 84:24–28
26. AIN KB. Papillary thyroid carcinoma. Etiology, assessment, and therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995, 24:711–760
27. SCHLUMBERGER M, PACINI F. Pathology of thyroid tumors. In: Platon I (ed) *Thyroid tumors*. 2nd ed. Nucleon, Paris, 1999:33–42
28. FARID NR, YUFEI S, ZOU M. Molecular basis of thyroid cancer. *Endocr Rev* 1994, 15:202–232
29. GRIECO M, SANTORO M, BERLINGIERI MT, MELILLO RM, DONGHI R, BONGARZONE I ET AL. PTC is a novel rearranged form of the *RET* proto-oncogene and is frequently detected *in vivo* in human papillary thyroid carcinoma. *Cell* 1990, 60:557–563
30. SANTORO M, CARLOMAGNO F, ROMANO A, BOTTARO DP, DATHAN NA, GRIECO M ET AL. Activation of *RET* as a dominant transforming gene by germline mutation in MEN 2A and MEN 2B. *Science* 1995, 267:381–383
31. ALEVIZAKI M, SARIKA H, KOUTRAS DA, SOUVATZOGLOU A. Genetic screening for *RET* mutations in families with multiple endocrine neoplasia 2 syndromes. *Ann NY Acad Sci* 1997, 816:383–388

32. KARGA HJ, KARAYANNI MK, LINOS DA, TSELENI SC, KARAIKOS KD, PAPANETROU PD. Germline mutation analysis in families with multiple endocrine neoplasia type 2A or familial medullary thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 1998, 139:410–415
33. CHALLETON C, BOUNACER A, DU VILLARD JA, CAILLOU B, DE VATHAIRE F, MONIER R ET AL. Pattern of *ras* and *gsp* oncogene mutations in radiation-associated human thyroid tumors. *Oncogene* 1995, 11:601–603
34. SCHNEIDER AB. Thyroid nodules following childhood irradiation. A 1989 update. *Thyroid Today* 1989:1–10
35. BELFIORE A, LA ROSA GL, LA PORTA GA, GIUFFRIDA D, MILAZZO G, LUPO L ET AL. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: Relevance of iodine intake, sex, age, and multinodularity. *Am J Med* 1992, 93:363–369
36. GALANTI MR, SPAREN P, KARLSSON A, GRIMELIUS L, EKBOM A. Is residence in areas of endemic goiter a risk factor for thyroid cancer? *Int J Cancer* 1995, 61:615–621
37. HEGEDUS L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med* 2004, 351:1764–1771
38. PASIEKA JL. Hashimoto's disease and thyroid lymphoma: Role of the surgeon. *World J Surg* 2000, 24:966–970
39. ELISEI R, BOTTICI V, LUCHETTI F, DI COSCIO G, ROMEI C, GRASSO L ET AL. Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: Experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89:163–168
40. KARANIKAS G, MOAMENI A, POETZI C, ZETTINIG G, KASERER K, BIEGLMAYER C ET AL. Frequency and relevance of elevated calcitonin levels in patients with neoplastic and nonneoplastic thyroid disease and in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89:515–519
41. NICCOLI P, WION-BARBOT N, CARON P, HENRY JF, DE MICCO C, SAINT ANDRE JP ET AL. Interest of routine measurement of serum calcitonin: Study in a large series of thyroidectomized patients. The French Medullary Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 1997, 82:338–341
42. SPENCER C. Thyroid testing for the new millennium. Calcitonin and *RET* proto-oncogene measurement. *Thyroid* 2003, 13:68–74
43. GUYETANT S, ROUSSELET MC, DURIGON M, CHAPPARD D, FRANC B, GUERIN O ET AL. Sex-related C cell hyperplasia in the normal human thyroid: A quantitative autopsy study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997, 82:42–47
44. SANTEUSANIO G, IAFRATE E, PARTENZI A, MAURIELLO A, AUTELITANO F, SPAGNOLI L. A critical reassessment of the concept of C-cell hyperplasia of the thyroid. *Appl Immunohistochem* 1997, 5:160–172
45. GIBSON WG, PENG TC, CROKER BP. Age associated C-cell hyperplasia in the human thyroid. *Am J Pathol* 1982, 106:388–393
46. HEGEDUS L. Thyroid ultrasound. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001, 30:339–360
47. ASCHCRAFT MW, VAN HERLE AJ. Management of thyroid nodules. II: Scanning techniques, thyroid suppressive therapy, and fine needle aspiration. *Head Neck Surg* 1981, 3:297–322
48. VAN HERLE AJ, RICK P, LJUNG B, ASCHCRAFT M, SOLOMON C, KEELER E. The thyroid nodule. *Ann Intern Med* 1982, 96:221–232
49. MAZZAFERRI EL. Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med* 1993, 328:553–559
50. GHARIB H, GOELLNER JR. Fine-needle aspiration of the thyroid: An appraisal. *Ann Intern Med* 1993, 118:282–289
51. DANESI D, SCIACCHITANO S, FARSETTI A, ANDREOLI M, PONTICORVI A. Diagnostic accuracy of conventional versus sonography-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Thyroid* 1998, 8:15–21
52. RIOS A, RODRIGUEZ JM, GALINDO PJ, MONTOYA M, TEBAR FJ, SOLA J ET AL. Utility of fine-needle aspiration for diagnosis of carcinoma associated with multinodular goitre. *Clin Endocrinol* 2004, 61:732–737
53. McLEAN R, ENDO K. The nodule in the neck: The role of thyroid scanning. In: Murray IPC, Ell PJ (eds) *Nuclear medicine in clinical diagnosis and treatment*. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1994:667–676
54. BURROW GN. The thyroid: Nodules and neoplasia. In: Felig P, Baxter JD, Frohman LA (eds) *Endocrinology and metabolism*. McGraw-Hill, Inc, New York, 1995:521–553
55. WOEBER KA. Cost-effective evaluation of the patient with a thyroid nodule. *Surg Clin North Am* 1995, 75:357–363
56. BURCH HB, BURMAN KD, REED HL, BUCKNER L, RABER T, OWNBEY JL. Fine-needle aspiration of thyroid nodules. Determinants of insufficiency rate and malignancy yield at thyroidectomy. *Acta Cytol* 1996, 40:1176–1183
57. IIDA F, SUGENOYA A, MURAMATSU A. Clinical and pathologic properties of small differentiated carcinomas of the thyroid gland. *World J Surg* 1991, 15:511–515
58. RODRIGUEZ JM, MORENO A, PARRILLA P, SOLA J, SORIA T, TEBAR FJ ET AL. Papillary thyroid microcarcinoma: Clinical study and prognosis. *Eur J Surg* 1997, 163:255–259
59. RASSAEL H, THOMPSON LD, HEFFESS CS. A rationale for conservative management of microscopic papillary carcinoma of the thyroid gland: A clinicopathologic correlation of 90 cases. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1998, 255:462–467
60. SUGINO K, ITO K Jr, OZAKI O, MIMURA T, IWASAKI H, ITO K. Papillary microcarcinoma of the thyroid. *J Endocrinol Invest* 1998, 21:445–448
61. 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, 112:1139–1147
62. YAMASHITA H, NOGUCHI S, MURAKAMI N, TODA M, UCHINO S, WATANABE S ET AL. Extracapsular invasion of lymph node metastasis. A good indicator of disease recurrence and poor prognosis in patients with thyroid microcarcinoma. *Cancer* 1999, 86:842–849
63. SUGITANI I, YANAGISAWA A, SHIMIZU A, KATO M, FUJIMOTO Y. Clinicopathologic and immunohistochemical studies of papillary thyroid microcarcinoma presenting with cervical lymphadenopathy. *World J Surg* 1998, 22:731–737

64. SUGITANI I, FUJIMOTO Y. Symptomatic versus asymptomatic papillary thyroid microcarcinoma: A retrospective analysis of surgical outcome and prognostic factors. *Endocr J* 1999, 46:209–216
65. LIN KD, LIN JD, HUANG MJ, HUANG HS, JENG LB, CHAO TC ET AL. Clinical presentations and predictive variables of thyroid microcarcinoma with distant metastasis. *Int Surg* 1997, 82:378–381
66. HUNDAHL SA, FLEMING ID, FREMGEN AM, MENCK HR. A national cancer data base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the US, 1985–1995. *Cancer* 1998, 83:2638–2648
67. MAZZAFERRI EL, KLOOS RT. Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86:1447–1463
68. ΝΤΑΛΛΕΣ Κ, ΑΥΛΑΜΗΣ Γ, ΙΚΚΟΣ Δ, ΚΑΖΛΑΡΗΣ Ε, ΒΕΛΕΝΤΖΑΣ Χ. Πρωτοπαθές θυρεοειδικό καρκίνωμα του θυρεογλωσσικού πόρου. *Ιατρική* 1972, 21:140–143
69. BRENNAN MD, BERGSTRALH EJ, VAN HEERDEN JA, McCONAHEY WM. Follicular thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970: Initial manifestations, pathologic findings, therapy, and outcome. *Mayo Clin Proc* 1991, 66:11–22
70. GREBE SK, HAY ID. Thyroid cancer nodal metastases: Biologic significance and therapeutic considerations. *Surg Oncol Clin North Am* 1996, 5:43–63
71. MAZZAFERRI EL. NCCN thyroid carcinoma practice guidelines. Proceedings of the National Comprehensive Cancer Network. *Oncology* 1999, 13:3915–4425
72. COOPER DS, SPECKER B, HO M, SPERLING M, LADENSON PW, ROSS DS ET AL. Thyrotropin suppression and disease progression in patients with differentiated thyroid cancer: Results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry. *Thyroid* 1998, 8:737–744
73. AACE/AAES medical/surgical guidelines for clinical practice: Management of thyroid carcinoma. American Association of Clinical Endocrinologists. American College of Endocrinology. *Endocr Pract* 2001, 7:202–220
74. SALVATORI M, PEROTTI G, RUFINI V, MAUSSIER ML, DOTTORINI M. Are there disadvantages in administering ¹³¹I ablation therapy in patients with differentiated thyroid carcinoma without a preablative diagnostic ¹³¹I whole-body scan? *Clin Endocrinol* 2004, 61:704–710
75. MAZZAFERRI EL, JHANG SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994, 97:418–428
76. TAYLOR T, SPECKER B, ROBBINS J, SPERLING M, HO M, AIN K ET AL. Outcome after treatment of high-risk papillary and non-Huertle-cell follicular thyroid carcinoma. *Ann Intern Med* 1998, 129:622–627
77. SAWKA AM, THEPHAMONGKHOL K, BROUWERS M, THABANE L, BROWMAN G, GERSTEIN C. Clinical review 170: A systematic review and meta-analysis of the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for well-differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89:3668–3676
78. CHOW SM, LAW SC, CHAN JK, AU SK, YAU S, LAU WH. Papillary microcarcinoma of the thyroid—Prognostic significance of lymph node metastasis and multifocality. *Cancer* 2003, 98:31–40
79. PELLEGRITI G, SCOLLO C, LUMERA G, REGALBUTO C, VIGNERI R, BELFIORE A. Clinical behavior and outcome of papillary thyroid cancers smaller than 1.5 cm in diameter: Study of 299 cases. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89:3713–3720
80. MORRIS LF, WAXMAN AD, BRAUNSTEIN GD. Thyroid stunning. *Thyroid* 2003, 13:333–340
81. CADY B, ROSSI R. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 1988, 104:947–953
82. MAZZAFERRI EL, ROBBINS RJ, SPENCER CA, BRAVERMAN LE, PACINI F, WARTOFSKY L ET AL. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88:1433–1441
83. LIND P, KUMNIG G, MATSCHNIG S, HEINISCH M, GALLOWITSCH HJ, MIKOSCH P ET AL. The role of F-18FDG PET in thyroid cancer. *Acta Med Austr* 2000, 27:38–41
84. RUIZ FRANCO-BAUX JV, BORREGO DORADO I, GOMEZ CAMARERO P, RODRIGUEZ RODRIGUEZ JR, VAZQUEZ ALBERTINO RJ, NAVARRO GONZALEZ E ET AL. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography on patients with differentiated thyroid cancer who present elevated human serum thyroglobulin levels and negative ¹³¹I whole body scan. *Rev Esp Med Nucl* 2005, 24:5–13
85. BARTALENA L, MARTINO E, PACCHIAROTTI A, GRASSO L, AGHINI-LOMBARDI F, BURATTI L ET AL. Factors affecting suppression of endogenous thyrotropin secretion by thyroxine treatment: Retrospective analysis in athyreotic and goitrous patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1987, 64:849–855
86. TZAVARA I, VLASSOPOULOU B, ALEVIZAKI C, KOUKOULIS G, TZANELA M, KOUMOSSI P ET AL. Differentiated thyroid cancer: A retrospective analysis of 832 cases from Greece. *Clin Endocrinol* 1999, 50:643–654
87. HERMANEK P, SOBIN LH. Thyroid gland (ICD-OC73). TNM classification of malignant tumors. International Union against Cancer. 4th ed, 2nd revision. Springer-Verlag, Berlin, 1992:35–37
88. FERSHT N, VINI L, A'HERN R, HARMER C. The role of radiotherapy in the management of elevated calcitonin after surgery for medullary thyroid cancer. *Thyroid* 2001, 11:1161–1168
89. PASIEKA JL. Anaplastic thyroid cancer. *Curr Opin Oncol* 2003, 15:78–83

Corresponding author:

K. Ntalles, 115 Vasilissis Sofias Ave., GR-115 21 Athens, Greece