



Hellenic Journal of Endocrine Surgery

Το ηλεκτρονικό περιοδικό της **ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΙΑΣ
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΕΝΔΟΚΡΙΝΩΝ ΑΔΕΝΩΝ**

ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΟ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ | www.eexea.gr | info@eexea.gr | ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ 2021 | ΤΕΥΧΟΣ 01

Αμφιλεγόμενα θέματα στην χειρουργική των ενδοκρινών αδένων

Η ολική θυρεοειδεκτομή έναντι της λοβεκτομής, ως η ιδανική χειρουργική αντιμετώπιση του καλώς διαφοροποιημένου καρκίνου του θυρεοειδούς αδένου, με διαστάσεις 1,0 - 4,0εκ.

ΙΩΑΝΝΗΣ ΠΑΠΑΝΔΡΙΚΟΣ

5

Επικουρική θεραπεία με 131I σε καλά διαφοροποιημένα ενδοθυρεοειδικά νεοπλασμάτα 2-4 εκ.

ΜΑΡΙΝΕΛΛΑ ΤΖΑΝΕΛΛΑ

11

Αμφιλεγόμενα θέματα στην αντιμετώπιση του διαφοροποιημένου θυλακιοκυτταρικού καρκίνου του θυρεοειδούς -Μετεγχειρητική χορήγηση ραδιενεργού ιωδίου για την καταστροφή των υπολειμμάτων του θυρεοειδούς: δόση και τρόπος χορήγησης

ΑΝΔΡ. ΒΡΥΩΝΙΔΟΥ ΜΠΟΜΠΟΤΑ

14

Προφυλακτικός λεμφαδενικός καθαρισμός στο θηλώδες καρκίνωμα θυρεοειδούς αδένου. Η σημασία των κλινικά μη ανιχνεύσιμων λεμφαδενικών μεταστάσεων.

ΧΡΙΣΤΟΣ ΧΡΙΣΤΟΦΟΡΙΔΗΣ

18

Έκταση του πλάγιου λεμφαδενικού καθαρισμού στον καλώς διαφοροποιημένο καρκίνο θυρεοειδούς εκ θυλακικών κυττάρων.

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΝΑΣΤΟΣ

27

Ελάχιστα επεμβατική χειρουργική και κακοήθεια των επινεφριδιακών νεοπλασμάτων.

ΧΡΥΣΑΝΘΗ ΑΓΓΕΛΗ

34

Προκλήσεις και αντιθέσεις στην αντιμετώπιση του δευτεροπαθούς και τριτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού σε νεφροπαθείς.

ΣΟΦΟΚΛΗΣ ΛΑΝΙΤΗΣ

44

Ταυτοποίηση μιας νέας διαγνωστικής υπογραφής microRNA (microRNA signature) στον θηλώδη καρκίνο του θυρεοειδούς αδένου

ΕΥΘΥΜΙΟΣ ΠΟΥΛΙΟΣ
ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΛΙΝΟΣ

51

Χαιρετισμός Προέδρου

Αγαπητοί συνάδερφοι,

Εύχομαι οι γιορτές και η πραγματικότητα του εμβολιασμού να δώσουν δύναμη και ελπίδα για μια καλύτερη χρονιά το 2021.

Είναι αλήθεια ότι η περασμένη χρονιά μας στέρψε πολλά πράγματα, μας άλλαξε τις συνήθειες μας, αλλά και μας ανάγκασε να δοκιμάσουμε καινούργιους τρόπους για την επικοινωνία μας, το αγαθό που στερηθήκαμε πιο πολύ. Τον χρόνο που θα ξανασυναντηθούμε από κοντά στα συνέδρια μας, στις επιστημονικές αλλά και στις φιλικές μας συναντήσεις δεν τον γνωρίζουμε ακόμα. Γνωρίζουμε όμως ότι με την νέα τεχνολογία μπορούμε να συνεχίσουμε τις δραστηριότητες της Εταιρείας μας.

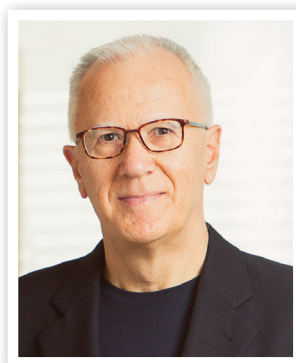
Ήδη έχουμε οργανώσει με επιτυχία μεγάλες διαδικτυακές Επιστημονικές συναντήσεις για διάφορα επιστημονικά θέματα που μας απασχολούν σαν χειρουργούς Ενδοκρινών Αδένων και ετοιμάζουμε και καινούργιες δυνατότητες για συνεχιζόμενη ιατρική εκπαίδευση σε συνεργασία τόσο με την Ελληνική Ενδοκρινολογική Εταιρεία, όσο και με επιστημονικές Εταιρείες άλλων ειδικοτήτων με τις οποίες συνεργαζόμαστε.

Το καινούργιο ηλεκτρονικό περιοδικό μας είναι μία ακόμη κατάκτηση της ΕΕΧΕΑ αλλά και μια ακόμη πρόκληση για όλους μας, ώστε να εξασφαλισθεί η επιτυχία του αυτή την χρονιά αλλά και τις πολλές επόμενες χρό-

νιες. Η συμμετοχή στην συγγραφή άρθρων στο νέο ηλεκτρονικό περιοδικό μας είναι δικαίωμα και υποχρέωση του κάθε μέλους της ΕΕΧΕΑ. Είναι και μεγάλη χαρά τόσο για τον εκάστοτε συγγραφέα που θα καμαρώνει το έργο του, όσο και για μας που θα καμαρώνουμε την πρόοδο της Εταιρείας μας.

Θα ήταν άδικο να μην δώσω ιδιαίτερες ευχαριστίες στον κο Σοφοκλή Λανίτη που οργάνωσε με επιτυχία την δημιουργία αυτού του νέου ηλεκτρονικού περιοδικού μας αλλά και σε όλα τα υπόλοιπα μέλη του Δ.Σ. που το στηρίζουν με κάθε τρόπο.

Περιμένουμε με αγωνία και την δική σας συμμετοχή στο άμεσο μέλλον.



**Καθηγητής
Δημήτριος Λινός
Πρόεδρος ΕΕΧΕΑ**



ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΕΝΔΟΚΡΙΝΩΝ ΑΔΕΝΩΝ

www.eexea.gr

info@eexea.gr

ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ 2021

ΤΕΥΧΟΣ 01

Διοικητικό Συμβούλιο Ε.Ε.Χ.Ε.Α

Πρόεδρος:	Δημήτριος Λινός
Αντιπρόεδρος:	Κωνσταντίνος Νάστος
Γραμματέας:	Χρίστος Χριστοφορίδης
Ταμίας:	Σοφοκλής Λανίτης
Ειδικός Σύμβουλος	
Εκπαίδευσης:	Χρυσάνθη Αγγελή
Μέλη:	Ισαάκ Κεσίσογλου Ιωάννης Παπανδρικός

Πεπραγμένα 2020

της Ελληνικής Εταιρείας
Χειρουργικής Ενδοκρινών Αδένων

1. Webinar, Ιούνιος 2020

«Ασφαλέστερη Χειρουργική του θυρεοειδούς», σε συνεργασία με ΕΕΕ. Συμμετοχή 100+ άτομα.

2. Webinar, Νοέμβριος 2020

«Πρωτοπαθής Υπεραλδοστερονισμός» σε συνεργασία με ΕΕΕ. Συμμετοχή 100+ άτομα.

3. Φθινοπωρινή Ημερίδα, Οκτώβριος 2020

«Η μοριακή εξατομίκευση στη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων στον καρκίνο του θυρεοειδούς αδένος», με συμμετοχή ενδοκρινολόγων, πυρηνικών ιατρών, γενετιστών από Ελλάδα και Ευρώπη. Συμμετοχή 250+ άτομα.

4. Οργάνωση και ανοικτή πρόσκληση σε όλα τα μέλη για συμμετοχή για την δημιουργία ηλεκτρονικού περιοδικού της εταιρείας.

5. επικαιροποίηση λίστας μελών.

Χαιρετισμός Διοικητικού Συμβουλίου

Αγαπητοί συνάδερφοι,

Θα θέλαμε να σας καλωσορίσουμε με την σειρά μας στο νεοσύστατο ηλεκτρονικό περιοδικό της Ελληνικής Εταιρίας Χειρουργικής Ενδοκρινών Αδένων. Η ιδέα αυτή γεννήθηκε από την πρώτη συνάντησή μας ως διοικητικό συμβούλιο της εταιρίας και σκοπός μας ήταν να υλοποιηθεί το συντομότερο με σκοπό να αποκτήσει η εταιρία ένα μέσο με το οποίο όλοι μας να μπορούμε να ανταλλάξουμε απόψεις, να μοιραστούμε την εμπειρία μας, να συμβάλουμε στην εκπαίδευση και την ενημέρωση των νεότερων αλλά και παλαιότερων συναδέλφων και να έρθουμε πιο κοντά τόσο μεταξύ μας όσο και με συναδέλφους από άλλες ειδικότητες που εμπλέκονται με την διαχείριση των ασθενών μας.

Σκοπός του περιοδικού είναι να δώσει την ευκαιρία σε όλους μας να συμμετέχουμε και με αυτόν τον τρόπο, εκτός από τα επιτυχημένα συνέδρια που όλοι γνωρίζουμε, στην επιστημονική προσφορά της εταιρίας.

Δυστυχώς η πανδημία άλλαξε τα δεδομένα για όλους μας, περιόρισε σημαντικά τις επιστημονικές εκδηλώσεις και δημιούργησε καινούργιες συνθήκες, ανάγκες και προϋποθέσεις. Τα καθιερωμένα συνέδρια με φυσική παρουσία αντικαταστάθηκαν με διαδικτυακές ημερίδες, οι επαφές μας περιορίστηκαν και αναγκαστήκαμε να προσαρμοστούμε σε μια νέα πραγματικότητα.

Μέσα από αυτή την νέα πραγματικότητα αισιοδοξούμε ότι αυτό το φιλόδοξο σχέδιο της εταιρίας με το ηλεκτρονικό

περιοδικό στο οποίο θα θέλαμε όλοι να συμμετέχετε με τον καλύτερο δυνατό τρόπο θα καταφέρει να γίνει θεσμός και σημείο αναφοράς στο μέλλον.

Σε προηγούμενη αλληλογραφία τονίσαμε ότι η προσπάθειά μας είναι να φτιάξουμε ένα περιοδικό που όλοι να μπορούν να έχουν λόγο και προσκαλέσαμε όλα τα μέλη της εταιρίας να δηλώσουν το ενδιαφέρον τους και την προθυμία τους να συμμετέχουν στην συγγραφή κάποιου άρθρου, ή ακόμη και στην σύνταξη και οργάνωση του περιοδικού και με χαρά πήραμε θετικές απαντήσεις από εξαιρετικούς συναδέλφους στους οποίους ήδη έχει ανατεθεί η επιμέλεια των ακόλουθων τευχών.

Την σύνταξη του εναρκτήριου τεύχους αποφασίστηκε να την αναλάβει το νυν Διοικητικό Συμβούλιο της ΕΕΧΕΑ σε συνεργασία με το Δ.Σ της Ελληνικής Ενδοκρινολογικής Εταιρίας και θα περιλαμβάνει ενδιαφέροντα αμφιλεγόμενα θέματα που αφορούν στην χειρουργική των ενδοκρινών αδένων.

Ελπίζουμε να βρείτε ενδιαφέροντα τα θέματα που επιλέξαμε

Αισιοδοξούμε στην καθολική συμμετοχή σας με κάθε τρόπο στο να υπάρχει συνεχής ανταλλαγή απόψεων, και ενημέρωση η οποία θα καθορίσει και την επιτυχία του περιοδικού.

Το ΔΣ της ΕΕΧΕΑ

Λίγα λόγια για το περιοδικό

Το περιοδικό θα εκδίδεται κάθε 3 μήνες και θα προωθείται ηλεκτρονικά και δωρεάν στα μέλη της Ε.Ε.Χ.Ε.Α καθώς και στα μέλη άλλων εταιριών κατόπιν συμφωνίας με τα Δ.Σ των εταιριών. Παράλληλα, θα δημοσιοποιείται στο site της εταιρίας.

Η θεματολογία είναι ελεύθερη και αφορά σε θέματα που άπτονται της χειρουργικής των ενδοκρινών αδένων και μπορεί να είναι κάποια ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας, ενδιαφέροντα νέα από διεθνή συνέδρια, νέες τεχνικές, αμφιλεγόμενα θέματα ή εργασίες από δικό σας υλικό (original articles).

Παράλληλα θα υπάρχουν προσκεκλημένα άρθρα που θα σκοπεύουν να ενημερώσουν όλους μας για τα νεότερα επιστημονικά δεδομένα τόσο από χειρουργούς αλλά και από ενδοκρινολόγους και απεικονιστές.

Δεν θα είναι περιοδικό με κρίση εργασιών άρα δεν θα απορρίπτονται άρθρα από συναδέλφους που θέλουν να μοιραστούν την εμπειρία τους με τα υπόλοιπα μέλη της εταιρίας.

Για τον λόγο αυτό την πλήρη ευθύνη για το περιεχόμενο, την επιστημονική επάρκεια και τον ορθογραφικό / συντα-

κτικό έλεγχο θα έχει ο συγγραφέας που θα την υποβάλει.

Οι εργασίες θα πρέπει να υποβάλλονται με συνημμένα αρχεία στο email της εταιρίας info@eexea.gr υπό την μορφή word document με την εξής δομή.

1. Τίτλος εργασίας
2. Ονοματεπώνυμο και τίτλος συγγραφέα/ων
3. Ιδιότητα συγγραφέα
4. Τόπος εργασίας του συγγραφέα (νοσοκομείο , κλινική κλπ)
5. Προαιρετικά μικρή περίληψη (έως 300 λέξεις)
6. Κείμενο (έως 3000 λέξεις για review και έως 2000 για τα υπόλοιπα)
7. Ενδεικτική Βιβλιογραφία
8. Πίνακες σε ξεχωριστά αρχεία word
9. Εικόνες σε JPEG κατά προτίμηση με υψηλή ανάλυση (> 200 dpi) σε ξεχωριστά αρχεία

Επίσημη γλώσσα θα είναι τα Ελληνικά για τους Έλληνες συγγραφείς και τα Αγγλικά για τους ξένους.

AVALANCHE[®] SI 2



SI 2

Software +

Thyroid VNS software
specifically designed
for thyroid surgery



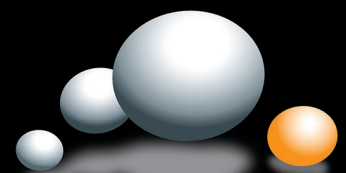
... more thyroid surgery

Seamless recurrent nerve monitoring
via continuous vagus nerve stimulation
Functional integrity check of motor nerves



the art of neuromonitoring

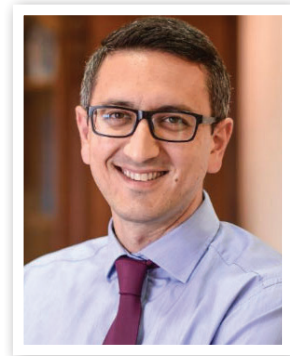
Spine Action



Η ολική θυρεοειδεκτομή έναντι της λοβεκτομής, ως η ιδανική χειρουργική αντιμετώπιση του καλώς διαφοροποιημένου καρκίνου του θυρεοειδούς αδένου, με διαστάσεις 1,0-4,0εκ.

ΠΑΠΑΝΔΡΙΚΟΣ ΙΩΑΝΝΗΣ

Χειρουργός
Υπεύθυνος Χειρουργικών παθήσεων Ενδοκρινολογικού Τμήματος,
Κεντρικής Κλινικής Αθηνών



Ο καρκίνος του θυρεοειδούς αποτελεί τη συχνότερη κακοήθεια του ενδοκρινικού συστήματος. Σημειώνεται μία ετήσια αύξηση περιστατικών 3% και πλέον κατέχει την 3^η θέση στη συχνότητα των καρκίνων του γυναικείου πληθυσμού¹. Το μεγαλύτερο ποσοστό αυτών των όγκων καταλαμβάνουν τα καλώς διαφοροποιημένα καρκινώματα του θυρεοειδούς, με το θηλώδες καρκίνωμα, το οποίο χαρακτηρίζεται ως η πιο ανώδυνη μορφή, να υπερτερεί σημαντικά (>90%) έναντι των υπολοίπων². Η αντιμετώπιση των περισσότερων θηλωδών καρκινωμάτων περιλαμβάνει τη χειρουργική εξαίρεση, τη χορήγηση ραδιενεργού ιωδίου (RAI) όπου αυτή απαιτείται και την φαρμακευτική αγωγή με μεγάλη δόση θυροξίνης, ώστε να κατασταλεί η έκκριση της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH). Η πρόγνωση των ασθενών είναι άριστη (20ετή επιβίωση >90%,³), με την προϋπόθεση της έγκαιρης διάγνωσης και αντιμετώπισης.

Η ολική θυρεοειδεκτομή παραμένει η κύρια επέμβαση των καλώς διαφοροποιημένων καρκινωμάτων του θυρεοειδούς αδένου⁴, καθώς μετά από αυτή την επέμβαση ο ασθενής δύναται να λάβει μετεγχειρητικά συμπληρωματική θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο, όπου αυτό κρίνεται αναγκαίο. Επιπλέον, μετεγχειρητικά μπορεί να προσδιοριστεί η τιμή της θυρεοσφαιρίνης ορού και να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης υπολειμματικής νόσου ή εμφάνισης υποτροπής. Επίσης εκμηδενίζεται η πιθανότητα να διαλάθει η πολυεστιακότητα της νόσου(στη βιβλιογραφία αναφέρονται ποσοστά έως 47% ανεύρεσης επιπλέον

εστίας μικροκαρκινώματος στον ετερόπλευρο λοβό⁵). Όσον αφορά τα χαμηλού κινδύνου, καλώς διαφοροποιημένα καρκινώματα, η έκταση του ιδανικού χειρουργείου παραμένει αμφιλεγόμενο θέμα (debate) στη συζήτηση ανάμεσα στους ειδικούς εδώ και δεκαετίες. Δηλαδή εάν η εκτομή του φέροντα την κακοήθεια λοβού (± ισθμεκτομή) μπορεί να έχει όμοια αποτελέσματα όσον αφορά τα ποσοστά επιβίωσης και υποτροπής της νόσου, με αυτά της ολικής ή σχεδόν ολικής θυρεοειδεκτομής.

Οι υπέρμαχοι της λοβεκτομής υποστηρίζουν ότι οι ασθενείς που πληρούν τις προϋποθέσεις για ένα πιο περιορισμένο σε έκταση χειρουργείο, που θα οριοθετείται σε έναν μόνο λοβό του αδένου συνήθως συμπεριλαμβανομένου και του ισθμού, έχουν το πλεονέκτημα να μην υποβληθούν σε μεγαλύτερο κίνδυνο επιπλοκών συγκρινόμενοι με αυτόν της ολικής θυρεοειδεκτομής, για μία ασθένεια με προεγχειρητικά τουλάχιστον δεδομένα άριστης πρόγνωσης. Έτσι μπορούν να αποφευχθούν χειρουργικές επιπλοκές όπως ο μόνιμος υποπαραθυρεοειδισμός και η κάκωση των κάτω λαρυγγικών νεύρων³. Επίσης αρκετές φορές δεν δεσμεύεται ο ασθενής μετεγχειρητικά, με καθημερινή λήψη θεραπείας υποκατάστασης με σκευάσματα θυροξίνης. Αυτά τα πλεονεκτήματα επισημαίνονται στη μελέτη του Hauch και συνεργατών⁶, οι οποίοι ανέλυσαν 62.722 θυρεοειδεκτομές (μεταξύ 2003 και 2009 και κατέγραψαν σχεδόν διπλάσια ποσοστά επιπλοκών στην ολική θυρεοειδεκτομή (20,4%) συγκριτικά με αυτά της λοβεκτομής (10,8%) (p< 0.0001).

Στις επιπλοκές περιλήφθηκαν η υποασβεστιαμία, το αιμάτωμα, η αιμορραγία, η κάκωση του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου, οι αναπνευστικές επιπλοκές και τέλος η τραχειοστομία.

Στον αντίποδα των ανωτέρω πλεονεκτημάτων του περιορισμένου σε έκταση χειρουργείου της λοβεκτομής, βρίσκεται ο κίνδυνος ενός δεύτερου συμπληρωματικού χειρουργείου (συμπληρωματική θυρεοειδεκτομή +/- λεμφαδενικός καθαρισμός τραχήλου). Σήμερα οι οδηγίες που καθορίζουν την έκταση της επέμβασης εστιάζουν στην κατηγοριοποίηση του κινδύνου (χαμηλού, μεσαίου, υψηλού) των ασθενών που αναπτύσσουν θηλώδες καρκίνωμα⁷. Βέβαια πολλοί από τους προγνωστικούς δείκτες δεν είναι προεχειρητικά γνωστοί (π.χ. η μικροσκοπική πολυεστιακότητα, η εξωθυρεοειδική επέκταση της νόσου, οι θετικοί λεμφαδένες του κεντρικού τραχηλικού διαμερίσματος, ο ιστολογικός υπότυπος του καρκινώματος, κτλ.), γεγονός που μπορεί να οδηγήσει ένα αρχικά περιορισμένο σε έκταση χειρουργείο σε νέα επανακατηγοριοποίηση του κινδύνου μετεχειρητικά και επανεπέμβαση. Ο Kluijfhout και συνεργάτες⁸ μελετώντας 1000 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θυρεοειδεκτομή από το 2000 έως το 2010 κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι από τους ασθενείς που φέρουν καλώς διαφοροποιημένα καρκινώματα μέγιστης διαμέτρου 1-4εκ. και θα μπορούσαν να υποβληθούν σε λοβεκτομή σύμφωνα με τις σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες της ATA, 43% χρήζουν νέας κατηγοριοποίησης σύμφωνα με τα μετεχειρητικά δεδομένα και θα έπρεπε να υποβληθούν σε συμπληρωματική επέμβαση. Κατέληξαν επίσης στο συμπέρασμα ότι παρόμοια επανακατηγοριοποίηση προς υψηλότερο κίνδυνο αναδείχθηκε ακόμα και στην υποκατηγορία που περιλάμβανε μικρότερα σε διάμετρο καρκινώματα (μ.δ. 1-2εκ.) όπου το 36% θα χρειαζόταν νέα συμπληρωματική επέμβαση.

Για τον ακριβέστερο προεχειρητικό προσδιορισμό του κινδύνου συλλέγουμε πληροφορίες από το ιατρικό ιστορικό του ασθενή, από τον απεικονιστικό έλεγχο του τραχήλου και τα μοριακά τεστ. Το ιστορικό μπορεί να μας πληροφορήσει για την ηλικία του ασθενή, το φύλο του, την εμφάνιση θυρεοειδικού καρκινώματος σε πρώτου βαθμού συγγενείς καθώς και πιθανή λήψη ακτινοβολίας τραχήλου σε παιδική ή νεανική ηλικία (<20 έτη). Ο υπερηχογραφικός έλεγχος έχει την δυνατότητα να περιγράψει την πολυεστιακότητα, την εξωθυρεοειδική επέκταση καθώς και την ύπαρξη θετικών για μετάσταση λεμ-

φαδένων, του κεντρικού τραχηλικού διαμερίσματος (με ευαισθησία περίπου 33%) και των πλάγιων τραχηλικών διαμερισμάτων (με ευαισθησία που ανέρχεται στα 70%)⁹. Επίσης έχει αναγνωριστεί ότι η επιθετικότητα του ιστολογικού τύπου/υπότυπου του καρκινώματος βρίσκεται σε συνάρτηση με την παρουσία συγκεκριμένων γενετικών μεταλλάξεων. Έχει για παράδειγμα αναγνωριστεί ότι η ύπαρξη της BRAFV600E μετάλλαξης σχετίζεται με πιο επιθετικό τύπου θηλώδους καρκινώματος, παρουσιάζοντας ποσοστό μετάστασης σε λεμφαδένες του κεντρικού διαμερίσματος έως 77%, καθώς επίσης ότι οι ασθενείς που φέρουν την μετάλλαξη αυτή παρουσιάζουν μεγαλύτερο ποσοστό υποτροπής της νόσου.

Μέχρι και τις αρχές του 2000 η χειρουργική αντιμετώπιση και του καλώς διαφοροποιημένου καρκινώματος του θυρεοειδούς αδένου, ανεξαρτήτως μεγέθους του όγκου, παρέμενε η ολική θυρεοειδεκτομή¹, βασιζόμενη στα αποτελέσματα της μελέτης του Bilimoria et al¹⁰, που συγκέντρωσε, μελέτησε και ανέλυσε τα στοιχεία της Εθνικής Βάσης Δεδομένων των Ηνωμένων Πολιτειών (NCDB, National Cancer Database), περιλαμβάνοντας 52.173 ασθενείς με διαγνωσμένο θηλώδες καρκίνωμα θυρεοειδούς αδένου, σε ένα διάστημα 14 ετών (από το 1985 έως το 1998) όπου διενεργήθηκε ολική / σχεδόν ολική θυρεοειδεκτομή ή λοβεκτομή. Το συμπέρασμα αυτής της μελέτης είναι ότι τα καρκινώματα μέγιστης διαμέτρου $\geq 1,0$ εκ. καθώς επίσης και της υπό-ομάδας που περιλαμβάνει διαμέτρους 1,0 - 2,0εκ. παρουσιάζουν καλύτερα αποτελέσματα στα ποσοστά 10ετούς επιβίωσης όταν οι ασθενείς υποβάλλονται σε ολική θυρεοειδεκτομή και μεγαλύτερα ποσοστά υποτροπής της νόσου όταν διενεργείται λοβεκτομή (21% αύξηση του ποσοστού θνητότητας στα χειρουργημένα θηλώδη καρκινώματα, ανεξαρτήτως διαμέτρου στις περιπτώσεις λοβεκτομής εν συγκρίσει με τα αποτελέσματα της ολικής θυρεοειδεκτομής³). Στα μικροκαρκινώματα (<1,0εκ.) η έκταση της εκτομής δεν μεταβάλλει τα ποσοστά επιβίωσης. Έχει σημασία να αναφερθεί ότι στην συγκεκριμένη μελέτη δεν έχει υπολογιστεί η συν νοσηρότητα των ασθενών. Βασιζόμενη στα παραπάνω αποτελέσματα, στις κατευθυντήριες οδηγίες που εξέδωσε η ATA (American Thyroid Association) συστήνεται η ολική ή η σχεδόν ολική θυρεοειδεκτομή για τα θηλώδη καρκινώματα >1,0εκ.

Τα επόμενα χρόνια αρχίζουν να εμφανίζονται μελέτες που θεωρούν την ολική ή την σχεδόν ολική θυρεοειδεκτομή ως μία επιθετική αντιμετώπιση (overtreatment)

στα χαμηλού κινδύνου (low risk) θηλώδη καρκινώματα. Έτσι το 2006 εκδίδονται οι νέες συστάσεις της ATA αναφέροντας την λοβεκτομή ως επιλογή στα χαμηλού κινδύνου, μονήρη, περιχαρακωμένα, ενδοθυρεοειδικά, θηλώδη καρκινώματα, μέγιστης διαμέτρου έως 1,0 εκ. χωρίς εικόνα λεμφαδενικών μεταστάσεων⁹. Το 2009 η ATA αναθεωρώντας τις κατευθυντήριες οδηγίες της, επικυρώνει την σύσταση του 2006 που περιλαμβάνει την λοβεκτομή ως την επιλογή για την χειρουργική αντιμετώπιση των καλώς διαφοροποιημένων καρκινωμάτων που πληρούν τα ανωτέρω κριτήρια, συμπληρώνοντας επίσης την απουσία ιστορικού λήψης ακτινοβολίας της κεφαλής και του τραχήλου (με μέγιστη διάμετρο <1,0εκ.)¹¹.

Πολλές από τις μελέτες που περιλαμβάνουν μεγάλο αριθμό ασθενών μελέτησαν διαφορετικές χρονικές περιόδους από την βάση δεδομένων SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results). Ο Haigh και οι συνεργάτες του συμπεριέλαβαν 5.432 ασθενείς (τη χρονική περίοδο 1988-1995) και δεν διαπίστωσαν στατιστικώς καμία διαφορά στα ποσοστά 10ετούς επιβίωσης ανάμεσα στην ολική θυρεοειδεκτομή και την λοβεκτομή (89% vs 91% αντιστοίχως, $p=0.07$)¹². Παρόμοια αποτελέσματα προέκυψαν και από τον Mendelson και συνεργάτες¹³, οι οποίοι συμπεριέλαβαν 22.724 ασθενείς από το 1988 έως το 2001 και σύγκριναν τα ποσοστά επιβίωσης επεκτείνοντας το διάστημα της τακτικής παρακολούθησης (follow-up) από τα 7,4 έτη των Haigh και συνεργατών στα 9,1 έτη ($p=0,16$ για την λοβεκτομή ως προς την ολική θυρεοειδεκτομή). Το ίδιο συμπέρασμα προέκυψε και από την μελέτη του Barney και συνεργατών¹⁴ που συμπεριέλαβαν 15.864 ασθενείς από το 1983 έως το 2002 (δεν βρέθηκε στατιστική διαφορά στην επιβίωση μεταξύ λοβεκτομής και ολικής θυρεοειδεκτομής, $p=0,43$). Το 2014 ο Adam και οι συνεργάτες¹⁵ χρησιμοποιώντας δύο μεγάλες βάσεις δεδομένων (NCDB 1998-2006 και SEER 1988-2006) συγκέντρωσαν 43.032 ενήλικες ασθενείς έως 45 ετών, με θηλώδες καρκίνωμα, μέγιστης διαμέτρου 1,0 – 4,0εκ. (29,522 NCDB, 13,510 SEER) που έθεσαν σε τακτική παρακολούθηση για 83 μήνες και 115 μήνες, αντιστοίχως. Τα συμπεράσματα που προέκυψαν σε αυτή την υποκατηγορία ασθενών είναι αντίστοιχα των παραπάνω μελετών και δεν προέκυψε καμία στατιστική διαφορά ανάμεσα στα δύο διαφορετικής έκτασης χειρουργεία. Παρόμοια αποτελέσματα προέκυψαν όταν συμπεριέλαβαν όλους τους ενήλικες ασθενείς ανεξαρτήτως ηλικιακού ορίου ($N=61.775$)¹⁶.

Η διαφωνία στα συμπεράσματα των παραπάνω μελετών με τα αποτελέσματα της μελέτης του Bilimoria¹⁰ συντηρεί το ζήτημα της επιλογής της έκτασης του χειρουργείου στα καλώς διαφοροποιημένα καρκινώματα θυρεοειδούς αδένου έως και σήμερα. Αυτό αποτυπώνεται στη πιο πρόσφατη έκδοση των κατευθυντήριων οδηγιών που δίνονται από την ATA (2016) καθώς συμπεριλαμβάνεται η λοβεκτομή του αδένου ως επιλογή στη αρχική χειρουργική αντιμετώπιση των χαμηλού κινδύνου, μικρών και μεσαίων διαστάσεων (T1:1,0-2,0εκ., T2:2,0-4,0εκ.), χωρίς λεμφαδενικές μεταστάσεις (N0) θηλωδών καρκινωμάτων στα οποία απουσιάζει η εξωθυρεοειδική επέκταση της νόσου¹⁷. Παρόμοια σύσταση δίδεται και στις κατευθυντήριες οδηγίες της Βρετανίας το 2014 (British Thyroid Association Guidelines)^{18,19} τόσο για τα θηλώδη όσο και για τα θυλακιώδη καρκινώματα, που παρουσιάζονται με ανάλογα χαρακτηριστικά. Οι Ιάπωνες, στις οδηγίες που εκδώσανε το 2010 και επικυρώσανε το 2014, συμφωνούν απόλυτα με αυτές των Βρετανών, όσον αφορά τα χαρακτηριστικά των ασθενών που μπορούν να υποβληθούν σε λοβεκτομή²⁰. Ομοίως, στην ίδια πιο συντηρητική χειρουργική αντιμετώπιση επιλεγμένων περιστατικών καλώς διαφοροποιημένων καρκινωμάτων θυρεοειδούς, συναίνεσαν το 2018 και οι Ιταλοί²¹. Οι Γερμανοί στις κατευθυντήριες οδηγίες του 2013 (Recommendation 15) συστήνουν την ολική θυρεοειδεκτομή τόσο για την αντιμετώπιση του θηλώδους καρκινώματος >1,0 εκ. όσο και για τα μεταστατικά, με παρουσία διηθήσεων θηλώδη καρκινώματα ανεξαρτήτου μεγέθους, συστήνοντας την λοβεκτομή μόνο ως επιλογή για τα θηλώδη μικροκαρκινώματα (PTMC)²². Τη στάση τους αυτή τη υποστηρίζουν πρώτον εξαιτίας του μεγάλου ποσοστού πολυεστιακότητας στα καρκινώματα, δεύτερον λόγω του αυξημένου κινδύνου ένδο- και εξωθυρεοειδικής διήθησης και τρίτων εξαιτίας της διευκόλυνσης στην επικουρική θεραπεία με ραδιενεργό Ιώδιο και στη χρήση του σπινθηρογραφήματος στο πλαίσιο του μετεγχειρητικού ελέγχου. Η χώρα μας, με εκφραστή την Εταιρία Χειρουργικής Ενδοκρινών Αδένων, το 2015 διατύπωσε ξεκάθαρα ότι η περιορισμένης έκτασης λοβεκτομή πραγματοποιείται μόνο σε καλώς διαφοροποιημένους καρκίνους <1,0εκ.²³

Ο λόγος που παραμένει ανοικτό το θέμα της έκτασης του χειρουργείου, σε επιλεγμένα θηλώδη καρκινώματα, είναι το γεγονός ότι πλέον μεγάλες πληθυσμιακές μελέτες δεν καταφέρνουν να αποδείξουν πλεονεκτήματα

στην γενική επιβίωση στην εκτέλεση της ολικής θυρεοειδεκτομής έναντι της λοβεκτομής. Ένα ισχυρό επιχείρημα εναντίον της τάσης για πιο μικρής έκτασης χειρουργεία είναι το γεγονός ότι από μόνη της η επιβίωση, δεν μπορεί να σταθεί ως βασικός δείκτης της επάρκειας ενός πρωταρχικού χειρουργείου, καθώς υπολείπονται πληροφορίες για την περίοδο που παραμένει κάποιος ελεύθερος νόσου καθώς επίσης ότι στον υπολογισμό της επιβίωσης δεν λαμβάνεται υπ' όψη η ενδεχόμενη συν νοσηρότητα του κάθε ασθενή μεμονωμένα. Επίσης θα πρέπει να συνυπολογίσουμε το ποσοστό υποτροπής της νόσου, γεγονός που θα φέρει τον ασθενή σε ένα δεύτερο, πιο απαιτητικό χειρουργείο και πιθανότατα θα έχει αντίκτυπο στη ποιότητα της ζωής του (quality of life). Η άποψη αυτή ενισχύεται και από το αποτέλεσμα της μελέτης του Zhang και συνεργατών²⁴, οι οποίοι κάνοντας μία μετα-ανάλυση 13 μελετών, συμπεραίνουν ότι η λοβεκτομή συνδέεται με αυξημένο ποσοστό υποτροπής σε ασθενείς με θηλώδες καρκίνωμα, ανεξαρτήτως διαμέτρου ($p < 0,001$), καθώς και με μεγαλύτερο ποσοστό θνητότητας σε καρκινώματα με διάμετρο 2,0-4,0 εκ.

Συμπερασματικά, η επιλογή της λοβεκτομής σε συγκεκριμένες περιπτώσεις ασθενών που πληρούν τα χαρακτηριστικά του χαμηλού κινδύνου (ενδοθυρεοειδικό, Ν0, Θηλώδες καρκίνωμα) μπορεί να είναι μία ασφαλής επιλογή, μιας και δεν επηρεάζει το προσδόκιμο επιβίωσης, σε συνάρτηση με τα ποσοστά της ολικής θυρεοει-

δεκτομής. Σίγουρα μία παράμετρος που δύσκολα αξιολογείται στη λοβεκτομή είναι η κατηγοριοποίηση των λεμφαδένων του κεντρικού τραχηλικού διαμερίσματος (πρωτραχειακοί, παρατραχειακοί και δελφικοί) σε Νχπαρά σε Ν0. Αυτό είναι ένα ακόμα μειονέκτημα της λοβεκτομής όσον αφορά τη σωστή προεγχειρητική αξιολόγηση, μιας και αυτή προσδιορίζει τη τελική έκταση του χειρουργείου.

Η αναγνώριση συγκεκριμένων γενετικών μεταλλάξεων με τη χρήση μοριακών τεστ τα τελευταία χρόνια αναπτύσσεται ταχέως και δίνει πληροφορίες για την επιθετική συμπεριφορά κάθε καρκινώματος. Αρχικά χρησιμοποιήθηκαν για να μειωθεί ο αριθμός των επεμβάσεων στους ύποπτους για κακοήθεια θυρεοειδικούς όζους. Μπορούν όμως να δράσουν επικουρικά και να προσδιορίζουν προεγχειρητικά το ποσοστό κινδύνου κάθε καρκινώματος (σε χαμηλό ή υψηλό), ώστε να καθορίζουν την επιθετικότητα και την έκταση των επεμβάσεων μας⁷.

Έως σήμερα δεν έχει παρουσιαστεί κάποια προοπτική, τυχαιοποιημένη μελέτη που θα εξετάσει την ιδανική έκταση του χειρουργείου για τα καλώς διαφοροποιημένα καρκινώματα του θυρεοειδούς, καθώς μια τέτοια μελέτη κρίνεται απαγορευτικά ακριβή και δύσκολη στην υλοποίησή της, μιας και έχει υπολογιστεί ότι θα χρειαστεί η τακτική παρακολούθηση για 6 -10 έτη τουλάχιστον 360 - 800 ασθενών²⁵.

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Benjamin C. James, MD, MS, Lava Timsina, PhD, Ryan Graham, BS, Peter Angelos, MD, PhD, FACS, David A. Haggstrom, MD, MAS. Changes in total thyroidectomy versus thyroid lobectomy for papillary thyroid cancer during the past 15 years. *Surgery* 166. 2019;41-47
2. Mohamed Abdelgadir Adam, MD, John Pura, MPH, Lin Gu, MS, Michaela A. Dinan, PhD, Douglas S. Tyler, MD, Shelby D. Reed, PhD, Sanziana A. Roman, MD, and Julie A. Sosa, MD, MA. Extent of Surgery for Papillary Thyroid Cancer Is Not Associated with Survival: An Analysis of 61,775 Patients. *Ann Surg*. 2014 Oct; 260(4): 601–607.
3. Rajshri M Gartland, Carrie C Lubitz. Impact of Extent of Surgery on Tumor Recurrence and Survival for Papillary Thyroid Cancer Patients. *Ann Surg Oncol*. 2018 Sep;25(9): 2520-2525
4. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer; David S Cooper, Gerard M Doherty, Bryan R Haugen, Richard T Kloos, Stephanie L Lee, Susan J Mandel, Ernest L Mazzaferri, Bryan McIver, Furio Pacini, Martin Schlumberger, Steven I Sherman, David L Steward, R Michael Tuttle. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009 Nov;19(11):1167-214
5. Hauch A, Al-Qurayshi Z, Randolph G, Kandil E. Total thyroidectomy is associated with increased risk of complications for low- and high-volume surgeons. *Annals of surgical oncology* 2014; 21:3844-3852
6. 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: 279–284.
7. Marco Raffaelli, Serena Elisa Tempera, Luca Sessa, Celestino Pio Lombardi, Carmela De Crea, Rocco Bellantone. Total thyroidectomy versus thyroid lobectomy in the treat-

- ment of papillary carcinoma. *GlandSurg* 2020;9(Suppl 1):S18-S27
8. Wouter P Kluijfhout, Jesse D Pasternak, James Lim, Julie S Kwon, Menno R Vriens, Orlo H Clark, Wen T Shen, Jessica E Gosnell, Insoo Suh, Quan-Yang Duh. Frequency of High-Risk Characteristics Requiring Total Thyroidectomy for 1-4 cm Well-Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016 Jun;26(6):820-4.
 9. Hengqiang Zhao, Hehe Li. Meta-analysis of ultrasound for cervical lymph nodes in papillary thyroid cancer: Diagnosis of central and lateral compartment nodal metastases. *Eur J Radiol*. 2019 Mar;112:14-21.
 10. Karl Y. Bilimoria, David J. Bentrem, Clifford Y. Ko, Andrew K. Stewart, David P. Winchester, Mark S. Talamonti, Cord Sturgeon. Extent of Surgery Affects Survival for Papillary Thyroid Cancer. *Ann Surg*. 2007 Sep; 246(3): 375–384.
 11. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Sherman SI, Tuttle RM. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *American Thyroid Association Guidelines Taskforce*. *Thyroid*. 2006 Feb;16(2):109-42.
 12. Haigh PI, Urbach DR, Rotstein LE. Extent of thyroidectomy is not a major determinant of survival in low- or high-risk papillary thyroid cancer. *AnnSurgOncol*. 2005;12(1):81–89.
 13. Mendelsohn AH, Elashoff DA, Abemayor E, St John MA. Surgery for papillary thyroid carcinoma: is lobectomy enough? *ArchOtolaryngolHeadNeckSurg*. 2010;136(11): 1055–1061.
 14. Barney BM, Hitchcock YJ, Sharma P, Shrieve DC, Tward JD. Overall and cause-specific survival for patients undergoing lobectomy, near-total, or total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer. *HeadNeck*. 2011;33(5):645–649.
 15. Mohamed Abdelgadir Adam 1, John Pura, Paolo Goffredo, Michaela A Dinan, Terry Hyslop, Shelby D Reed, Randall P Scheri, Sanziana A Roman, Julie A Sosa. Impact of extent of surgery on survival for papillary thyroid cancer patients younger than 45 years. *J ClinEndocrinolMetab*. 2015 Jan;100(1):115-21.
 16. Adam MA, Pura J, Gu L, Dinan MA, Tyler DS, Reed SD, Scheri R, Roman SA, Sosa JA. Extent of surgery for papillary thyroid cancer is not associated with survival: an analysis of 61,775 patients. *AnnSurg*. 2014;260(4):601–605, discussion 605–607
 17. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM, Wartofsky L. 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 Jan;26(1):1-133.
 18. A L Mitchell, A Gandhi, D Scott-Coombes, and P Perros. Management of thyroid cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol*. 2016 May; 130(Suppl 2): S150–S160.
 19. Petros Perros 1, KristienBoelaert, Steve Colley, Carol Evans, Rhordi M Evans, Georgina Gerrard Ba, Jackie Gilbert, Barney Harrison, Sarah J Johnson, Thomas E Giles, Laura Moss, Val Lewington, Kate Newbold, Judith Taylor, Rajesh V Thakker, John Watkinson, Graham R Williams, British Thyroid Association. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014 Jul;81 Suppl 1:1-122
 20. Kovatch, K. J., Hoban, C. W., & Shuman, A. G. (2018). Thyroid cancer surgery guidelines in an era of de-escalation. *European Journal of SurgicalOncology*, 44(3), 297–306. doi:10.1016/j.ejso.2017.03.005
 21. F. Pacini, F. Basolo, R. Bellantone, G. Boni, M. A. Cannizzaro, M. De Palma, C. Durante, R. Elisei, G. Fadda, A. Frasoldati, L. Fugazzola, R. Guglielmi, C. P. Lombardi, P. Miccoli, E. Papini, G. Pellegriti, L. Pezzullo, A. Pontecorvi, M. Salvatori, E. Seregni, P. Vitti. Italian consensus on diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer: joint statements of six Italian societies. *J EndocrinolInvest*. 2018 Jul;41(7):849-876.
 22. Dralle, H., Musholt, T. J., Schabram, J., Steinmüller, T., Frilling, A., ... Machens, A. (2013). German Association of Endocrine Surgeons practice guideline for the surgical management of malignant thyroid tumors. *Langenbeck'sArchives of Surgery*, 398(3), 347–375.
 23. Koutelidakis, I., Ananiadis, A., Papaziogas, V., & Makris, J. (2015). Surgical management of differentiated papillary and follicular thyroid cancer. *Hellenic Journal of Surgery*, 87(1), 38–40.
 24. Chi Zhang, MD, Yanshuang Li, MD, Jiyu Li, MD, and Xiao Chen, MD. Total thyroidectomy versus lobectomy for papillary thyroid cancer. A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Feb; 99(6): e19073.
 25. Udelsman R, Lakatos E, Ladenson P. Optimal surgery for papillary thyroid carcinoma. *World journal of surgery* 1996; 20:88-93

Η εμπειρία ετών... συμπυκνωμένη σε σταγόνες!

T4[®]

νατριούχος
λεβοθυροξίνη

drops
100 µg/ml



5µg / σταγόνα



ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ (Σ Ρ Ο)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: T4[®] Πόσιμες σταγόνες, διάλυμα, 100 µg/ml

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΜΘΕΣΗ: Κάθε σταγόνα περιέχει 5 µg νατριούχου λεβοθυροξίνης. Έκδοχα με γνωστή δράση: Νάτριο.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ: Πόσιμες σταγόνες, διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: **Θεραπευτικές ενδείξεις:** 1) Θεραπεία της απλής μη ενδημικής βρογχίτιδας και της χρόνιας λεμφοκυτταρικής θυρεοειδίτιδας (περπτόσεις στις οποίες απαιτείται αναστολή της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH)). 2) Θεραπεία υποκατάστασης σε υποθυρεοειδισμό οποιασδήποτε αιτιολογίας. 3) Ταυτόχρονη συμπληρωματική αγωγή κατά τη διάρκεια θεραπείας υπερθυρεοειδισμού με αντιθυρεοειδικά φάρμακα. 4) Διαγνωστική χρήση για έλεγχο της καταστολής του θυρεοειδούς. **Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:** Η έναρξη της θεραπείας γίνεται συνήθως με μικρές δόσεις που αυξάνονται προοδευτικά μέχρι εξουρέσεως της τελικής δόσης συντήρησης. **Τρόπος χορήγησης:** Ως μια εφάπαξ ημερήσια δόση το πρωί με άδειο στομάχι, μισή ώρα πριν από το πρόγευμα. Οι σταγόνες μπορεί να λαμβάνονται αυτούσιες ή αραιωμένες σε λίγο νερό. Τα βρέφη λαμβάνουν ολόκληρη τη δόση σε μία χορήγηση τολάχιστον 30 λεπτά πριν από τη λήψη του πρώτου γειμάτος της ημέρας. **Ασθενείς που μεταβαίνουν από το πόσιμο διάλυμα στη μορφή δισκίου ή από τη μορφή δισκίου στο πόσιμο διάλυμα πρέπει να παρακολουθούνται στενά. **Αντενδείξεις:** 1) Επικερδιστική ανεπάρκεια που δεν έχει υποβληθεί σε θεραπεία, υποφυσιακή ανεπάρκεια που δεν έχει υποβληθεί σε θεραπεία, μη ανασταθμιζόμενη νεφρική ανεπάρκεια και θυρεοτοξίκωση που δεν έχει υποβληθεί σε θεραπεία. 2) Δεν θα πρέπει να ξεκινά θεραπεία σε περίπτωση οξείας εμφράγματος του μυοκαρδίου, οξείας μυοκαρδίτιδας και οξείας πανκρεατίτιδας. 3) Δεν ενδείκνυται η συνδυασμένη θεραπευτική αγωγή της λεβοθυροξίνης με κάποιο αντιθυρεοειδικό παράγοντα για την αντιμετώπιση του υπερθυρεοειδισμού κατά τη διάρκεια της κύησης. **Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** Πριν από την έναρξη της θεραπευτικής αγωγής με θυρεοειδικές ορμόνες ή πριν από τη διεξαγωγή δοκιμασίας καταστολής θυρεοειδούς, θα πρέπει να αποκλείεται η ύπαρξη των παρακάτω νόσων ή παθολογικών καταστάσεων ή αυτές να έχουν πρώτα αντιμετωπισθεί θεραπευτικά: στεφανιαία ανεπάρκεια, στηθάγχη, αρτηριοσκλήρωση, υπέρταση, υποφυσιακή ανεπάρκεια και επινεφριδική ανεπάρκεια. **Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Καρδιακές αρρυθμίες (π.χ. κοιλική μαρμαρυγή και έκτακτες συστολές), ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών, παθολογικές καταστάσεις που σχετίζονται με στηθάγχη, κεφαλαλγία, μυϊκή αδυναμία και επώδυνες μυϊκές συσπάσεις, εξάφνη, πυρετός, εμετός, διαταραχές εμμήνου ρύσης, καλοήθης ενδοκράνια υπέρταση (pseudotumor cerebri), τρόμος, ανησυχία, αιτίαση, υπεριδρωσία, απόγλυση βάρους, διάρροια, άγχος, εκκεννωρισμός, διέγερση, ρίγη, κράμπες, εφίδρωση και επιδείνωση τυχόν προϋπάρχουσας καρδιοπάθειας. Στις περιπτώσεις αυτές θα πρέπει να μειώνεται η ημερήσια δόση ή να διακόπτεται η χορήγηση της φαρμακευτικής αγωγής για κάποιες ημέρες. ΛΤ: 11,51 €.**

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και
Αναφέρετε ΟΑΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για ΟΑΑ τα φάρμακα.
Συμπληρώστε την ΚΑΤΗΓΗ ΚΑΡΔΕ.

Επικουρική θεραπεία με ^{131}I σε καλά διαφοροποιημένα ενδοθυρεοειδικά νεοπλάσματα 2-4 εκ.

ΜΑΡΙΝΕΛΛΑ ΤΖΑΝΕΛΑ

**Ενδοκρινολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ
Ενδοκρινολογικό Τμήμα Διαβητολογικό Κέντρο
Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης Σπάνιων Ενδοκρινολογικών Νοσημάτων
(Υπόφυση Επινεφρίδια Θυρεοειδής)
ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός»**



Το θέμα που θα προσπαθήσω να αναλύσω προέκυψε μετά τη δημοσίευση των τελευταίων κατευθυντήριων οδηγιών για την αντιμετώπιση του καλώς διαφοροποιημένου καρκίνου του θυρεοειδούς¹.

Σύμφωνα λοιπόν με τις οδηγίες αυτές τα νεοπλάσματα με διάμετρο < 4 cm που περιορίζονται στο θυρεοειδή (T1 και T2N0M0 κατά AJCC/TNM 8th edition) θεωρούνται χαμηλού κινδύνου για υποτροπή. Σημειώνεται ότι επίσης χαμηλό κίνδυνο υποτροπής (<5%) εμφανίζουν και ασθενείς με λιγότερες από 4 εστίες διήθησης σε αγγεία (ελάχιστα διηθητικό θηλώδες ca θυρεοειδούς) καθώς και με λιγότερες από 5 μικροσκοπικές μεταστατικές εστίες σε επικώριους λεμφαδένες. Κατά συνέπεια οι όγκοι αυτοί αντιμετωπίζονται με χειρουργική αφαίρεση και δεν χρειάζονται επικουρική/συμπληρωματική αντιμετώπιση με ραδιενεργό ιώδιο, εκτός από τις περιπτώσεις που εμφανίζουν επιθετικό ιστολογικό υπότυπο του θηλώδους Ca.

Οι επιθετικοί υπότυποι του θηλώδους καρκινώματος που λαμβάνονται υπόψιν για τον προσδιορισμό του κινδύνου υποτροπής στους ασθενείς σταδίου T1 ή T2 είναι

- ο από υψηλά κύτταρα (tall cell variant) που συχνά σχετίζεται με ύπαρξη της μετάλλαξης V600E του γονιδίου BRAF²,
- ο διάχυτος σκληρυντικός (diffuse sclerosing variant) που χαρακτηρίζεται από ίνωση του στρώματος και εκτεταμένη λεμφοκυτταρική διήθηση
- ο hobnail, ο οποίος εμφανίζει συχνά μεταλλάξεις του BRAF V600E³

Ιδιαίτερη μνεία αξίζει στα μη διηθητικά εγκαυμένα θηλώδη καρκινώματα, τα οποία συνήθως είναι 2-4 cm

και τα οποία λόγω του πολύ χαμηλού κακοήθους δυναμικού, αντιμετωπίζονται σήμερα ως νεοπλάσματα και όχι ως κακοήθειες τόσο σύμφωνα με την ATA (American Thyroid Association) όσο και σύμφωνα με την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας και πλέον χαρακτηρίζονται ως μη διηθητικά θυλακίωδη θυρεοειδικά νεοπλάσματα με θηλώδη πυρηνική μορφολογία (noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features, NIFTP)⁴.

Είναι εξαιρετικής σημασίας ο ασφαλής καθορισμός των ασθενών με χαμηλό κίνδυνο υποτροπής για τον οποίο είναι απαραίτητοι παρακάτω προϋποθέσεις:

1. Από την χειρουργική ομάδα

- ο Προεγχειρητική εκτίμηση με αξιόπιστο υπερηχογράφημα τραχήλου για προγραμματισμό της ενδελεχόμενης εγχειρητικής προσέγγισης (θυρεοειδεκτομή ± λεμφαδενικός καθαρισμός ανάλογης έκτασης).

2. Από το παθολογανατομικό εργαστήριο

- ο Εξέταση όλου του όγκου, ώστε να μη διαφύγει διήθηση και διάσπαση της κάψας του, ειδικά σε όγκους με σχετικά μεγάλη διάμετρο
- ο Σύνταξη έκθεσης η οποία θα περιγράφει με λεπτομέρεια και σαφήνεια
 - Τη μακροσκοπική όψη του παρασκευάσματος
 - Τους κυτταρικούς υπότυπους, (όπως περιεγράφηκαν παραπάνω)
 - Τα ανοσοϊστοχημικά ευρήματα
 - Την ύπαρξη λεμφαδένων στο παρασκεύασμα

και το μέγεθος της τυχόν διήθησης τους από το καρκίνωμα

3. Από τον ενδοκρινολόγο

- ο Προσεκτική εκτίμηση της ιστολογικής έκθεσης για τον καθορισμό του κινδύνου υποτροπής
- ο Προσδιορισμός της θυρεοσφαιρίνης ορού περίπου 1 μήνα μετεγχειρητικά και κατά προτίμηση με διακοπή της αγωγής υποκατάστασης (δηλαδή με TSH >30-40 μIU/ml). Ο χειρισμός αυτός θα δώσει αφενός εκτίμηση του θυρεοειδικού υπολείμματος και αφετέρου θα αποκαλύψει μεταστατική νόσο που είχε διαφύγει από τον προεγχειρητικό και διεγχειρητικό έλεγχο. Έτσι, θυρεοσφαιρίνη μέχρι 10-15 ng/ml, είναι συμβατή με υπόλειμμα φυσιολογικού θυρεοειδικού ιστού και ο ασθενής τίθεται σε αγωγή υποκατάστασης με θυροξίνη χωρίς άλλο εργαστηριακό έλεγχο. Αν η θυρεοσφαιρίνη είναι υψηλότερη θα πρέπει ο ασθενής να υποβληθεί σε απεικονιστικό έλεγχο (U/S τραχήλου, σπινθηρογράφημα, CT θώρακα) αναλόγως των επιπέδων της για εντοπισμό της προέλευσης της, επαναπροσδιορισμό του κινδύνου υποτροπής και ανάλογη αντιμετώπιση.

Για την περαιτέρω παρακολούθηση του χαμηλού κινδύνου υποτροπής ασθενούς ο οποίος δεν έλαβε ¹³¹I δημιουργούνται 2 ερωτήματα:

1. Είναι αξιόπιστος ο προσδιορισμός της θυρεοσφαιρίνης;
2. Είναι αξιόπιστο το υπερηχογράφημα θυρεοειδούς; Μελέτες έχουν δείξει ότι η θυρεοσφαιρίνη στους


ασθενείς αυτούς (μετρημένη μάλιστα χωρίς διακοπή της αγωγής με θυροξίνη) εμφανίζει σταδιακή μείωση σε 2-4 χρόνια μετεγχειρητικά⁵. Επιπλέον, έχειδειχθεί ότι αύξηση των επιπέδων της θυρεοσφαιρίνης (πάντα υπό αγωγή) στην πορεία παρακολούθησης των ασθενών αυτών υποδηλώνει υποτροπή της νόσου, εύρημα που δείχνει ότι η θυρεοσφαιρίνη παραμένει δείκτης παρακολούθησης με εξαιρετική ευαισθησία και ειδικότητα⁶.

Κατά συνέπεια η παρακολούθηση των ασθενών οι οποίοι δεν έλαβαν επικουρική θεραπεία με ¹³¹I γίνεται με προσδιορισμό TSH (για τον έλεγχο της υποκατάστασης που τιτλοποιείται με στόχο TSH 0,5-2μ IU/ml) και θυρεοσφαιρίνης υπό αγωγή υποκατάστασης για εκτίμηση τυχόν υποτροπής. Προφανώς προσδιορίζονται και τα αντιθυρεοσφαιρινικά αντισώματα για την σωστότερη εκτίμηση της θυρεοσφαιρίνης⁷.

Το υπερηχογράφημα τραχήλου επιβάλλεται σε επίμονη αύξηση της θυρεοσφαιρίνης. Έχει εξαιρετική σημασία να αποφεύγεται υπερεκτίμηση των υπερηχογραφικών ευρημάτων (μικρού θυρεοειδικού υπολείμματος και λεμφαδένων) επί σταθερών επιπέδων θυρεοσφαιρίνης της τάξεως 5-10ng/ml. Η εμπειρία δείχνει ότι η μηδενική θυρεοσφαιρίνη και το αρνητικό υπερηχογράφημα δεν είναι αυτοσκοπός και επιπλέον σταθερή /ελάχιστη νόσος δεν επηρεάζει τη νοσηρότητα και βεβαίως τη θνησιμότητα. Αντίθετα, επίμονοι και επίπονοι έλεγχοι για εντοπισμό της εστίας παραγωγής των σταθερά μετρήσιμων επιπέδων θυρεοσφαιρίνης της τάξεως που προαναφέρθηκε, ταλαιπωρούν τους ασθενείς και το Σύστημα Υγείας με συνήθως μηδενικό όφελος.

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Haugen BR, Sawka AM, Alexander EK, et al. American Thyroid Association Guidelines on the Management of Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer Task Force Review and Recommendation on the Proposed Renaming of Encapsulated Follicular Variant Papillary Thyroid Carcinoma Without Invasion to Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-Like Nuclear Features. *Thyroid* 2017; 27:481.
2. Ghossein R, Livolsi VA. Papillary thyroid carcinoma tall cell variant. *Thyroid* 2008; 18:1179.
3. Asioli S, Erickson LA, Sebo TJ, et al. Papillary thyroid carcinoma with prominent hobnail features: a new aggressive variant of moderately differentiated papillary carcinoma. A clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular study of eight cases. *Am J Surg Pathol* 2010; 34:44.
4. Nikiforov YE, Baloch ZW, Hodak SP, et al. Change in Diagnostic Criteria for Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm With Papillarylike Nuclear Features. *JAMA Oncol* 2018; 4:1125.
5. Trevor E. Angell, Carole A. et al. In Search of an Unstimulated Thyroglobulin Baseline Value in Low-Risk Papillary Thyroid Carcinoma Patients Not Receiving Radioactive Iodine Ablation. *Thyroid* 2014; 24 (7) 1127
6. Cosimo Durante, Teresa Montesano, Marco Attard, et al. Long-Term Surveillance of Papillary Thyroid Cancer Patients Who Do Not Undergo Postoperative Radioiodine Remnant Ablation: Is There a Role for Serum Thyroglobulin Measurement? *JCEM* 2012; 97(8) 2748
7. Lamartina L and Handkiewicz-Junak D. Follow-up of low risk thyroid cancer patients: can we stop follow-up after 5 years of complete remission? *European Journal of Endocrinology* 2020; 182, D1–D16



NOW YOU CAN
**DISSECT WITH
PRECISION AND
A COOL JAW.**

Precise blunt dissection^{1,†} with
a cool thermal profile²

The new LigaSure™ exact dissector

†22 out of 23 surgeons surveyed agreed. **1.** Based on internal report #RE00114823, Validation labs: surgeon evaluation of LigaSure™ exact dissector, nano-coated. July 18 to 26, 2017.

2. Based on internal report #RE00107711 Rev A, Market research: Thermal profile comparison testing cooldown to below 60 C for the LigaSure™ exact dissector and the Ethicon Harmonic Focus™*+ (conducted on porcine tissue). Aug. 29, 2017.

Medtronic
Further, Together


MAVROGENIS
Authorized Distributor Medtronic

An. Mavrogenis S.A. - 1^Α Gionas str. PC.: 14451
Metamorfofi, Athens | T: +30 210 20 20 232

Αμφιλεγόμενα θέματα στην αντιμετώπιση του διαφοροποιημένου θυλακιοκυτταρικού καρκίνου του θυρεοειδούς

ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΡΑΔΙΕΝΕΡΓΟΥ ΙΩΔΙΟΥ ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΑΤΑΣΤΡΟΦΗ ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΤΟΥ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ: ΔΟΣΗ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

A. ΒΡΥΩΝΙΔΟΥ ΜΠΟΜΠΟΤΑ

**Συντ. Διευθ. Ενδοκρινολογικού Τμήματος
Γ.Ν.Α Κοργιαλένιο - Μπενάκειο**



Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται αύξηση της επίπτωσης του διαφοροποιημένου καρκίνου του θυρεοειδούς (ΔΚΘ), με το θηλώδες να αποτελεί το 90-95% των περιπτώσεων, το θυλακιδώδες 4.4%, το Hürthle 1.5% και το μυελοειδές το 1.5%. Αυτό είναι αποτέλεσμα της ευρείας χρήσης και της αυξημένης ευαισθησίας του υπερηχογραφήματος καθώς και της βιοψίας των όζων υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση στη διαγνωστική προσέγγιση, στην καθημέρα πράξη.

Η πιθανή υπερδιάγνωση είχε οδηγήσει τους κλινικούς γιατρούς σε επιθετική αντιμετώπιση και την καθιέρωση της ολικής θυρεοειδεκτομής, της χορήγησης Ι¹³¹ για την καταστροφή των υπολειμμάτων και στη συνέχεια αγωγής καταστολής με θυροξίνη σε όλους τους ασθενείς, ακόμα και σε αυτούς με θηλώδη ενδοθυρεοειδικά μικροκαρκινώματα.

Τα τελευταία χρόνια οι κατευθυντήριες οδηγίες της ATA (American Thyroid Association), της ETA (European Thyroid Association) όσο και άλλων Εταιρειών, προτείνουν μια εξατομικευμένη προσέγγιση με βάση τα δεδομένα μελετών που δείχνουν, ότι η πλειοψηφία των ΔΚΘ (> 80%) αφορούν χαμηλού κινδύνου υποτροπής καρκινώματα με θνητότητα < 0.5/100.000 άτομα-χρόνια. Υπάρχει όμως ακόμα διχογνωμία σε θέματα όπως ο χρόνος και η έκταση της θυρεοειδεκτομής, ο χρόνος και

η έκταση του λεμφαδενικού καθαρισμού και η επιλογή των ασθενών για χορήγηση ραδιενεργού ιωδίου για την καταστροφή των υπολειμμάτων, η δόση και ο τρόπος (με απόσυρση της λεβοθυροξίνης ή με ανασυνδυασμένη TSH) χορήγησης αυτής.

Όσο αφορά το τελευταίο θέμα, η διχογνωμία προκύπτει από το γεγονός ότι στις μελέτες συμπεριλαμβάνονται ασθενείς διαφορετικών κατηγοριών κινδύνου, διαφορετικής έκτασης πρωταρχικής χειρουργικής επέμβασης και δεν υπάρχουν σταθερά κριτήρια ορισμού της επιτυχημένης καταστροφής των υπολειμμάτων (ablation success) στην παρακολούθηση.

Η μετεγχειρητική χορήγηση ¹³¹I μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την καταστροφή των υπολειμμάτων πιθανά καλοήθους θυρεοειδικού ιστού (ablation) αλλά και για μη αναγνωρισμένη εναπομένουσα νόσο (adjuvant) και / ή για την καταστροφή γνωστής υπολειπόμενης ή εμμένουσας νόσου (cancer therapy).

Προϋπόθεση για τη χορήγηση ραδιενεργού I-131 για την καταστροφή των θυρεοειδικών υπολειμμάτων είναι μια επαρκής αύξηση της TSH (>30 mIU/L). Αυτή μπορεί να επιτευχθεί με δύο τρόπους: (α) απόσυρση της θυρεοειδικής ορμόνης και (β) εξωγενής χορήγηση ανασυνδυασμένης TSH (rhTSH).

(α) Εάν προγραμματιστεί η απόσυρση της θυρεο-

Ενδείξεις και πρωτόκολλα μετεγχειρητικής χορήγησης I-131

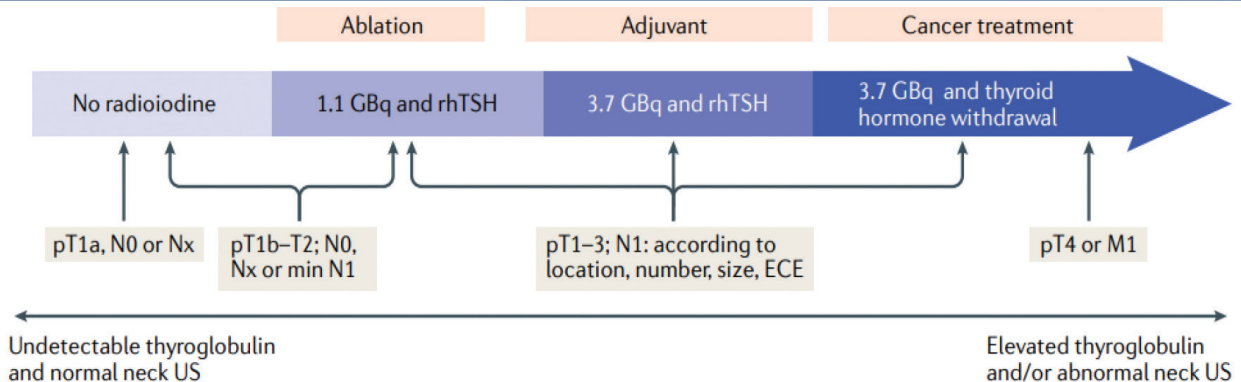


Fig. 1 | Indications and protocols for postoperative administration of ¹³¹I. The arrow indicates escalating radioiodine (¹³¹I) treatment protocols. The aims of treatment are ablation of remaining, presumably benign, thyroid tissue; adjuvant treatment to destroy suspected but not identified remaining disease; and cancer treatment for identified malignant tissue. Indications are based on prognostic classifications (summarized in TABLE 1; based on tumour stage (T1a–T4), lymph node involvement (N0–N1) or metastases (M0–M1), the risk of thyroid cancer-related death and recurrence, postoperative findings on neck ultrasonography (US), and determination of serum levels of thyroglobulin. ECE, extracapsular extension; Min N1, minimal lymph node involvement (fewer than five N1 nodes, size <2 mm); rhTSH, recombinant human TSH.

ειδικής ορμόνης, η λεβοθυροξίνη (LT4) θα πρέπει να διακοπεί για 3-4 εβδομάδες. Αν η LT4 διακοπεί για 6 εβδομάδες, τότε η τριιωδοθυρονίνη (LT3) μπορεί να αντικαταστήσει την LT4 στις αρχικές 4 εβδομάδες και να διακοπεί τις 2 τελευταίες.

(β) Όταν χρησιμοποιείται η rhTSH, η συνιστώμενη δοσολογία είναι 0,9 mg / IM για 2 συνεχόμενες ημέρες και μετά 1 μέρα χορηγείται το ραδιενεργό ιώδιο.

Η δόση του I-131 μπορεί να είναι μικρή (30mCi) ή μεγάλη (100mCi), χωρίς να αποκλείονται και ενδιάμεσες, ανάλογα με το υπόλειμμα του θυρεοειδούς.

Για να θεωρηθεί επιτυχής η καταστροφή των υπολειμμάτων χρησιμοποιούνται μεμονωμένα ή σε συνδυασμό τα εξής κριτήρια: επίπεδα θυρεοσφαιρίνης ορού < 1 ή < 2ng/ml μετά από απόσυρση ή μετά από διέγερση με rhTSH, αρνητικό ολόσωμο σπινθηρογράφημα με I-131 (WBS) και αρνητικό υπερηχογράφημα τραχήλου.

Με βάση τα μέχρι σήμερα δεδομένα μελετών φαίνεται ότι σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου που αποφασίζεται η χορήγηση I-131, η προετοιμασία με rhTSH όπως και η χαμηλή δόση αυτού, είναι εξίσου αποτελεσματικές με τη προετοιμασία μετά από απόσυρση και τη χορήγηση υψηλής δόσης I-131. Επιπλέον, η προετοιμασία με rhTSH σχετίζεται με καλύτερη ποιότητα ζωής και μειωμένη ακτινοβολία ολόκληρου του σώματος. Η χορήγηση χαμηλής

δόσης I-131 επίσης σχετίζεται με μειωμένη ακτινοβολία ολόκληρου του σώματος και την απουσία επιπλοκών από τους σιελογόνους αδένες και τους οφθαλμούς.

Για τους ασθενείς ενδιάμεσου κινδύνου προτείνεται μια κατά περίπτωση αντιμετώπιση. Αυτοί με μη ανιχνεύσιμα μετεγχειρητικά επίπεδα θυρεοσφαιρίνης ορού μπορούν να θεωρηθούν ότι έχουν χαμηλό κίνδυνο υποτροπής. Εάν ο στόχος της χορήγησης I-131 είναι η καταστροφή των υπολειμμάτων του θυρεοειδούς, η χορηγούμενη δόση μπορεί να είναι χαμηλή (30mCi). Ωστόσο, εάν πρόκειται για επικουρική θεραπεία ή θεραπεία λόγω εμφάνισης της νόσου, τότε απαιτείται μεγάλη δόση (100mCi ή και περισσότερο). Από αναδρομικές μελέτες ασθενών φαίνεται να υπάρχει όφελος από τη μετεγχειρητική χορήγηση του I-131.

Τέλος στους ασθενείς υψηλού κινδύνου, η χορήγηση I-131 είναι πιθανώς πιο σημαντική από τις προηγούμενες κατηγορίες και συστήνεται η χορήγηση υψηλής δόσης I-131, μετά από απόσυρση της αγωγής με λεβοθυροξίνη.

Συμπερασματικά, η χορήγηση μετεγχειρητικά σε ασθενείς με διαφοροποιημένο καρκίνου του θυρεοειδούς I-131, θα πρέπει να γίνεται με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες και με γνώμονα τη μικρότερη νοσηρότητα και την καλύτερη ποιότητα ζωής του ασθενούς.

Table 1 | AJCC-TNM classifications for the risk of thyroid cancer-related death

Disease stage	Tumour size	Lymph node involvement	Metastases	Risk of thyroid cancer-related death at 10 years (%)
Seventh edition; patients aged <45 years				
I	Any T	Any N	M0	<2
II	Any T	Any N	M1	~5
Seventh edition; patients aged ≥45 years				
I	T1	N0 or Nx	M0	<2
II	T2	N0 or Nx	M0	<2
III	T1 or T2	N1a	M0	~5
	T3	N0, Nx or N1a	M0	~5
IVa	T1, T2 or T3	N1b	M0	5–20
	T4a	Any N	M0	5–20
IVb	T4b	Any N	M0	>50
IVc	Any T	Any N	M1	>80
Eighth edition; patients aged <55 years				
I	Any T	Any N	M0	<2
II	Any T	Any N	M1	~5
Eighth edition; patients aged ≥55 years				
I	T1 or T2	N0 or Nx	M0	<2
II	T1 or T2	N1	M0	~5
	T3a or T3b	Any N	M0	~5
III	T4a	Any N	M0	5–20
IVa	T4b	Any N	M0	>50
IVb	Any T	Any N	M1	>80

Table 2 | ATA risk of thyroid cancer structural recurrence*

Risk of recurrence class	Definition	Risk estimate (%)
Papillary thyroid cancer		
Low	Intrathyroid tumour, <4 cm; absence of gross extrathyroid extension ^a	≤5
	Five or fewer microscopic (<2 mm in size) lymph node metastases ^b	
	Absence of aggressive histology ^b	
	Absence of vascular invasion ^b	
	Low postoperative serum levels of thyroglobulin ^b	
Follicular thyroid cancer		
Low	Well differentiated ^b	≤5
	Capsular invasion only or fewer than four foci of vascular invasion ^b	
All DTCs		
Intermediate	Aggressive histology ^c	>5–20
	Clinically evident lymph node metastases (<3 cm) or more than five microscopic (<2 mm) lymph node metastases ^c	
	Multifocal papillary thyroid carcinoma with BRAF ^{V600E} mutation ^c	
High	Macroscopic invasion of perithyroidal tissue and/or structures ^c	>20
	Lymph node metastases ≥3 cm ^c	
	Follicular thyroid cancer with extensive vascular invasion ^c	
	Poorly differentiated thyroid cancer ^c	
	Elevated postoperative serum levels of thyroglobulin ^c	

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Davies L & Hoang J. Thyroid cancer in the USA: Current trends and outstanding questions. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9:11-12.
- Tuttle MR et al. Controversies, Consensus, and Collaboration in the Use of 131 I Therapy in Differentiated Thyroid Cancer: A Joint Statement from the American Thyroid Association, the European Association of Nuclear Medicine, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the European Thyroid Association. *Thyroid* 2019; 29(4):461-470.
- Lamartina L et al. Follow-up of differentiated thyroid cancer - what should (and what should not) be done. *Nat Rev Endocrinol* 2018; 14(9):538-551.
- Schlumberger M. & Leboulleux S. Current practice in patients with differentiated thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol* 2020; doi:10.1038/s41574-020-00448-z
- Nabhan F & Ringel M. Thyroid nodules and cancer management guidelines: comparisons and controversies. *Endocr Relat Cancer* 2017; 24:R13-R26.
- Molinaro E et al. Patients with differentiated thyroid cancer who underwent radioiodine thyroid remnant ablation with low-activity ¹³¹I after either recombinant human TSH or thyroid hormone therapy withdrawal showed the same outcome after a 10-year follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(7):2693-700.
- Dehbi HM et al. Recurrence after low-dose radioiodine ablation and recombinant human thyroid-stimulating hormone for differentiated thyroid cancer (HiLo): long-term results of an open-label, non-inferiority randomised controlled trial. *Lancet Diab Endocrinol* 2019; 7:44-51.
- Schlumberger M et al. Outcome after ablation in patients with low-risk thyroid cancer (ESTIMABL1): 5-year follow-up results of a randomised, phase 3, equivalence trial. *Lancet Diab Endocrinol* 2018; 6:618-626.

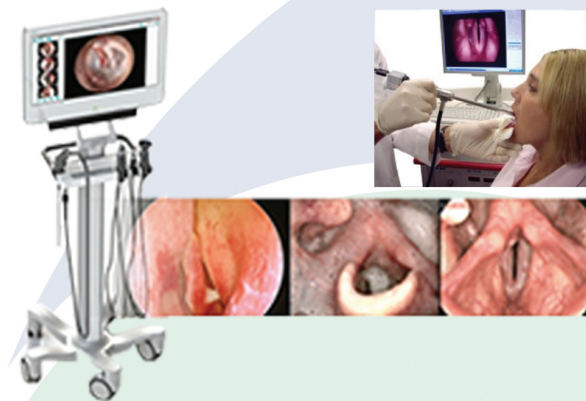


OFFERING SOLUTIONS IN THYROID MANAGEMENT



PREOPERATIVE

Στροβοσκόπηση για την προεγχειρητική εκτίμηση των ασθενών και τον εντοπισμό αλλοιώσεων



INTRAOPERATIVE

Ειδικό ηλεκτροδίο συνεχούς νευροπαρακολούθησης APS

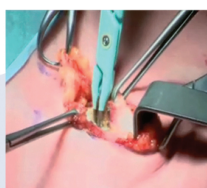


Φλουοροσκοπική κάμερα Fluobeam για την έγκυρη και έγκαιρη αναγνώριση των παραθυρεοειδών αδένων ή αδενωμάτων διεγχειρητικά



Εινδοτραχειακός σωλήνας με ενσωματωμένα ηλεκτρόδια

Νευροπαρακολούθηση με συσκευή NIM VITAL

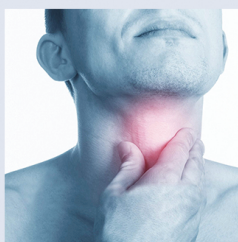


Ειδική διπολική λαβίδα παρασκευής ιστών, απολίνωσης και διατομής αγγείων πολλαπλών χρήσεων THERMOCISION lamidey



Ειδικές διπολικές αντικολλητικές λαβίδες διαθερμίας για αιμόσταση Supergliss Sutter

POSTOPERATIVE



Λογοθεραπευτική κάλυψη μετεγχειρητικά σε περιπτώσεις βράγχους φωνής



Συσκευή Ραδιοσυχνότητας CURIS 4MHz με εξειδικευμένο σετ μονοπολικών ακίδων ραδιοσυχνότητας, διπλής ενεργείας 4MHz / 4MHz

Προφυλακτικός λεμφαδενικός καθαρισμός στο θηλώδες καρκίνωμα θυρεοειδούς αδένου. Η σημασία των κλινικά μη ανιχνεύσιμων λεμφαδενικών μεταστάσεων

Χρίστος Χριστοφορίδης M.D., MSc, FEBS - Neck Endocrine

Αναπλ. Δ/ντής Τμήματος
Χειρουργικής Ενδοκρινών Αδένων
Ερρίκος Ντυνάν Hospital Center



Εισαγωγή

Το θηλώδες καρκίνωμα θυρεοειδούς αποτελεί τη συχνότερη κακοήθεια των ενδοκρινών αδένων και μία από τις πλέον ταχέως αυξανόμενες κακοήθειες παγκοσμίως. Αποτελεί την κύρια κατηγορία καλώς διαφοροποιημένου καρκίνου θυρεοειδούς και η πρόγνωση του παραμένει εξαιρετική, με ποσοστά 10ετούς επιβίωσης >90%, παρόλο που τα ποσοστά υποτροπής αγγίζουν ή ξεπερνούν το 30% των ασθενών¹⁻⁴.

Η θεραπεία του θηλώδους καρκινώματος είναι χειρουργική και αφορά στην ολική θυρεοειδεκτομή με ή χωρίς λεμφαδενικό καθαρισμό ανάλογα με την έκταση της νόσου, όπως αυτή καθορίζεται από την προεγχειρητική διερεύνηση και τα διεγχειρητικά ευρήματα. Ο προεγχειρητικός έλεγχος συνήθως γίνεται με υψηλής ευκρίνειας υπερηχογράφημα / ελαστογραφία θυρεοειδούς και καρτογράφηση των επικώνριων λεμφαδένων. Ασθενείς με ύποπτους ή παθολογικούς υπερηχογραφικά ή κλινικά λεμφαδένες υποβάλλονται σε συστηματικό, θεραπευτικό λεμφαδενικό καθαρισμό του αντίστοιχου διαμερίσματος ταυτόχρονα με τη θυρεοειδεκτομή. Από την άλλη μεριά, ασθενείς χωρίς κλινικά ή απεικονιστικά αποδεδειγμένα λεμφαδενικά συμμετοχή δύναται να υποβληθούν σε ταυτόχρονο κεντρικό τραχηλικό **προφυλακτικό λεμφαδενικό καθαρισμό (ΠΛΚ)**⁵.

Ορισμοί

Ως ΠΛΚ ορίζεται ο λεμφαδενικός καθαρισμός που αφορά σε εκτομή του κυτταρολιπώδους ιστού και των

λεμφαδένων χωρίς να υπάρχει κλινική ή απεικονιστική υποψία διήθησης, τόσο προεγχειρητικά όσο και διεγχειρητικά. **Το κεντρικό τραχηλικό διαμέρισμα** ορίζεται ανατομικά, ως ο χώρος με όρια μεταξύ των καρωτίδων στα πλάγια, και μεταξύ υοειδούς οστού και στερνικής εντομής πάνω και κάτω αντίστοιχα (επίπεδο VI). Περιλαμβάνει δηλαδή τους προλαρυγγικούς (δελφικούς), προτραχειακούς και παρατραχειακούς λεμφαδένες και διακρίνεται σε ετερόπλευρο και αμφοτερόπλευρο ανάλογα με την έκταση του⁶.

Απεικόνιση και λεμφαδενική νόσος

Σε αντίθεση με το πλάγιο τραχηλικό διαμέρισμα, η προεγχειρητική απεικονιστική εντόπιση παθολογικών ή ύποπτων λεμφαδένων στο κεντρικό τραχηλικό διαμέρισμα είναι τις περισσότερες φορές δύσκολη, με το υπερηχογράφημα και την αξονική τομογραφία να εμφανίζουν περιορισμένη ευαισθησία. Συγκεκριμένα το υπερηχογράφημα εμφανίζει ευαισθησία 53-61% και ειδικότητα 80-93%, ενώ οι αντίστοιχες τιμές για την αξονική τομογραφία είναι 67% και 79-91% αντίστοιχα. Τέλος το PET εμφανίζει ακόμα χαμηλότερη ευαισθησία με τιμές που δεν ξεπερνάνε το 40% στη βιβλιογραφία. Όπως γίνεται αντιληπτό από τα προηγούμενα, οι διαθέσιμες απεικονιστικές μέθοδοι δεν είναι η πλέον αξιόπιστη λύση για την ανάδειξη της λεμφαδενικής νόσου στο κεντρικό τραχηλικό διαμέρισμα^{7,8}.

Η λεμφαδενική συμμετοχή στη νόσο (και κύρια αιτία υποτροπής) είναι αρκετά συχνή, με τα ποσοστά στη δι-

εθνή βιβλιογραφία να ξεπερνούν το 50% - η παρουσία μικροσκοπικής λεμφαδενικής μετάστασης πλησιάζει και το 90% σύμφωνα με κάποιες αναφορές. Ορισμένες μελέτες αναφέρουν τον ΠΛΚ του κεντρικού τραχηλικού διμερισμάτος (επίπεδο VI +/- VII) ως μέσο πρόληψης των μελλοντικών υποτροπών. Υπάρχουν βεβαίως και άλλες μελέτες που δεν αναδεικνύουν στατιστικώς σημαντική διαφορά στην περιοχική υποτροπή, ενώ αντίθετα αναφέρουν αυξημένα ποσοστά επιπλοκών (υπασβεσταιμία, κάκωση παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου)⁹⁻¹⁰.

Διεθνής διχογνωμία

Ο ΠΛΚ αποτελεί ένα από τα πλέον αμφιλεγόμενα θέματα στη χειρουργική του θυρεοειδούς αδένου και απασχολεί τη διεθνή βιβλιογραφία εδώ και αρκετές δεκαετίες¹⁰. Τη δεκαετία του '90 εμφανίζονται οι πρώτες μεγάλες σειρές που αναφέρονται στην εφαρμογή του ΠΛΚ ως κομμάτι της αποτελεσματικότερης θεραπείας του θηλώδους καρκινώματος, ενώ από τότε δεκάδες μελέτες και μετα-αναλύσεις συνέκριναν την απλή θυρεοειδεκτομή με τη θυρεοειδεκτομή με ΠΛΚ σε σχέση με τις επιπλοκές, τα ποσοστά υποτροπής και το θεραπευτικό αποτέλεσμα με διαφορετικά συμπεράσματα και εισηγήσεις^{11,12}. Οι περισσότερες όμως από τις μελέτες είναι (μεγάλες ή μικρότερες) αναδρομικές σειρές από ένα ή περισσότερα κέντρα ή στην καλύτερη περίπτωση προοπτικές μελέτες επίσης από ένα κέντρο. Η απουσία τυχαιοποιημένων προοπτικών μελετών (randomized control trials) και κατά συνέπεια η έλλειψη υψηλού επιπέδου τεκμηρίωσης (level 1 evidence), καθιστά το ερώτημα ΠΛΚ ή όχι αδύνατο να απαντηθεί¹³. Μια πρόσφατη μελέτη σκοπιμότητας (feasibility study) της Αμερικανικής Ένωσης Θυρεοειδούς (American Thyroid Association - ATA) έδειξε ότι για να αναδειχθεί στατιστικώς σημαντική διαφορά ανάμεσα στο ερώτημα ολική θυρεοειδεκτομή ή ολική θυρεοειδεκτομή με ΠΛΚ απαιτούνται 5840 ασθενείς σε κάθε ομάδα και περίπου \$20 εκ., αριθμοί που καθιστούν την πραγματοποίηση μιας τέτοιας μελέτης αδύνατη¹⁴.

Σε μια ανασκόπηση της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Χειρουργών Ενδοκρινών Αδένων (ESES) αναφέρεται ότι την 15ετία (2000-2015) πάνω από 30 μη τυχαιοποιημένες μελέτες είχαν δημοσιευτεί για το συγκεκριμένο θέμα στην Αγγλική γλώσσα, καθώς και 5 μετα-αναλύσεις με συνολικά 11603 ασθενείς. Τα αποτελέσματα και συμπεράσματα φυσικά είναι διχασμένα, συντηρώντας με αυτό τον τρόπο τη διχογνωμία και σε αυτό το θέμα της χει-

ρουργικής του θυρεοειδούς αδένου⁵.

Τα κύρια σημεία των «υπέρμαχων» και αντίστοιχα των «πολέμιων» του ΠΛΚ αναφέρονται στον **Πίνακα 1**.

Τα κυριότερα σημεία αντιπαράθεσης όπως γίνεται εύκολα αντιληπτό είναι τα ποσοστά υποτροπών, τα ποσοστά επιπλοκών, η σταδιοποίηση, η χορήγηση ¹³¹I και η μετεγχειρητική παρακολούθηση με τα επίπεδα Tg και απεικονιστικά⁵.

Αλλαγές στη σταδιοποίηση του θηλώδους καρκινώματος

Ακόμα και μετά το 2018 και τη νέα σταδιοποίηση που προτάθηκε από την AJCC - American Joint Committee on Cancer (8η έκδοση), οι μελέτες με αντικρουόμενα συμπεράσματα καθώς και οι συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις παρέμεναν να διαιωνίζουν το δίλημμα και να ζυγίζουν τα θετικά και αρνητικά της διενέργειας ή μη σύγχρονου με τη θυρεοειδεκτομή ΠΛΚ.

Οι κυριότερες αλλαγές που εμφανίζει η σταδιοποίηση της AJCC του 2018 αφορούν στον ηλικιακό διαχωρισμό των ασθενών (55 έτη αντί για 45) και στην υποβάθμιση της σημασίας της λεμφαδενικής συμμετοχής ως παράγοντα κινδύνου για τους ασθενείς >55 ετών. Συγκεκριμένα ασθενείς >55 ετών χωρίς λεμφαδενικές μεταστάσεις ανήκουν στο στάδιο I, ενώ με λεμφαδενικές μεταστάσεις ανήκουν στο στάδιο II, σε αντίθεση με προηγουμένως που η λεμφαδενική συμμετοχή τους ανέβαζε από το στάδιο I στο στάδιο III. Αποτέλεσμα των αλλαγών αυτών ήταν η υποσταδιοποίηση σε χαμηλότερης κατηγορίας ρίσκου υποτροπής και επιβίωσης μεγάλου αριθμού ασθενών¹⁵.

Συστηματικές Ανασκοπήσεις και Μετα-αναλύσεις

Την τελευταία 5ετία (2015-2020) μερικές ακόμη δεκάδες μη τυχαιοποιημένες μελέτες και συστηματικές ή μη ανασκοπήσεις για το ίδιο θέμα έχουν δημοσιευτεί, ενώ 6 επιπλέον μετα-αναλύσεις δημοσιεύτηκαν μετά το 2015. Τα κυριότερα χαρακτηριστικά των συστηματικών ανασκοπήσεων και μετα-αναλύσεων παρουσιάζονται στον **πίνακα 2**¹⁶⁻²⁶.

Κοιτώντας τα συμπεράσματα όλων των συστηματικών ανασκοπήσεων και μετα-αναλύσεων γίνεται εύκολα αντιληπτό αυτό που έχουμε αναφέρει και πιο πάνω, ότι δηλαδή δεν υπάρχει ξεκάθαρο συμπέρασμα υπέρ της μιας ή άλλης στρατηγικής όσον αφορά τη χειρουργική θεραπεία του θηλώδους καρκινώματος.

Αναλυτικότερα, ο Chisholm και συν. (2009) κατέληξαν

Πίνακας 1. Υπέρ και κατά του προφυλακτικού λεμφαδενικού καθαρισμού (προσαρμογή από Sancho JJ, Lennard TW, Paunovic I, et al., Prophylactic central neck dissection in papillary thyroid cancer: a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbecks Arch Surg* 2014; 399:155-63).

Υποκλινική λεμφαδενική συμμετοχή είναι συχνή	Μόνο ένα μικρό ποσοστό της υποκλινικής νόσου θα εξελιχθεί σε κλινικά σημαντική υποτροπή
Ο ΠΛΚ μειώνει τα ποσοστά υποτροπών και αυξάνει την επιβίωση	Δεν υπάρχουν μελέτες υψηλού επιστημονικού επιπέδου (level I evidence) που να αποδεικνύουν βελτίωση της επιβίωσης
Οι προεγχειρητικές απεικονιστικές μέθοδοι (US, CT) δεν είναι αξιόπιστες στο κεντρικό διαμέρισμα	Οι προεγχειρητικές απεικονιστικές μέθοδοι (US, CT) είναι αξιόπιστες στο κεντρικό διαμέρισμα
Η διεγχειρητική αξιολόγηση των λεμφαδένων από τον χειρουργό δεν είναι αξιόπιστη	Η διεγχειρητική αξιολόγηση των λεμφαδένων από τον χειρουργό είναι αξιόπιστη για τη μακροσκοπική νόσο
Ο ΠΛΚ μπορεί να πραγματοποιηθεί με ασφάλεια και παρόμοια ποσοστά μόνιμων επιπλοκών με την απλή θυρεοειδεκτομή από έμπειρους χειρουργούς	Ο ΠΛΚ αυξάνει τα ποσοστά μετεγχειρητικής υπασβεστιαϊμίας. Οι περισσότερες θυρεοειδεκτομές εκτελούνται από μη έμπειρους χειρουργούς
Ο ΠΛΚ επιτρέπει καλύτερη σταδιοποίηση της νόσου και κατά συνέπεια εξατομίκευση της θεραπευτικής χορήγησης ¹³¹ I	Η υπερσταδιοποίηση της νόσου οδηγεί σε μεγαλύτερη χορήγηση ¹³¹ I που μπορεί να μην χρειάζεται
Ο ΠΛΚ μειώνει τα ποσοστά επανεπεμβάσεων για υποτροπή στο κεντρικό διαμέρισμα, οι οποίες συνοδεύονται από αυξημένα ποσοστά νοσηρότητας	Δεν είναι ξεκάθαρο ότι μειώνει τα ποσοστά επανεπεμβάσεων για υποτροπή στο κεντρικό διαμέρισμα, οι οποίες μπορούν να πραγματοποιηθούν με ασφάλεια από έμπειρους χειρουργούς
Ο ΠΛΚ μειώνει τα μετεγχειρητικά επίπεδα Tg πριν τη χορήγηση ¹³¹ I	Η δράση του ΠΛΚ στα επίπεδα Tg χάνεται 6 μήνες μετά την χορήγηση ¹³¹ I

ότι ο ΠΛΚ δεν φαίνεται να έχει αυξημένη μόνιμη νοσηρότητα, αλλά ούτε και σαφές ογκολογικό όφελος σε σχέση με την απλή θυρεοειδεκτομή¹⁶. Την επόμενη χρονιά, ο Zetoune και συν. Καταλήγουν ότι ο ΠΛΚ δεν μειώνει σημαντικά τα ποσοστά της τοπικής υποτροπής, παρόλο που πιστεύουν ότι μία προοπτική πολυκεντρική μελέτη σίγουρα θα αναδείκνυε τις ενδείξεις για ΠΛΚ, αφού θα ξεπερνούσε τους περιορισμούς των διαθέσιμων μέχρι τότε μελετών¹⁷.

Ομοίως, ο Shan και συν. (2012) αναφέρουν ότι η απλή θυρεοειδεκτομή έχει ως αποτέλεσμα μικρότερη άμεση χειρουργική νοσηρότητα και ταυτόσημα ποσοστά υποτροπής με τη θυρεοειδεκτομή που συνοδεύεται από ΠΛΚ¹⁸. Το 2013, ο Lang και συν. παρατήρησαν ότι οι ασθενείς που υποβάλλονταν σε σύγχρονο ΠΛΚ ήταν πιθανότερο να λάβουν μετεγχειρητικά ¹³¹I, να εμφανίζουν παροδική υπασβεστιαϊμία και να έχουν παρόμοια συνολική νοσηρότητα με αυτούς που υποβάλλονταν σε ολική θυρεοειδεκτομή μόνο.

Επιπλέον αναφέρουν ότι οι ασθενείς με σύγχρονο ΠΛΚ εμφανίζουν 35% μείωση του κινδύνου τοπικής υποτροπής βραχυπρόθεσμα, χωρίς όμως να αποσαφηνίζεται αν αυτή η μείωση είναι αποτέλεσμα της αύξησης

χορήγησης του ¹³¹I¹⁹. Την ίδια χρονιά, ο Wang και συν. συμπέραναν ότι δεν υπήρχε διαφορά στα ποσοστά τοπικής υποτροπής ή μόνιμων επιπλοκών μεταξύ των δύο ομάδων. Παρατήρησαν όμως μία τάση προς χαμηλότερα ποσοστά υποτροπής στην ομάδα ασθενών με ΠΛΚ, προτείνοντας τον ΠΛΚ ως ρουτίνα στα χέρια χειρουργών με μεγάλο όγκο περιστατικών²⁰.

Ο Liang και συν. (2017) κατέληξαν ότι οι ασθενείς με σύγχρονο ΠΛΚ είχαν χαμηλότερα ποσοστά τοπικής υποτροπής, έχοντας όμως από την άλλη υψηλότερα ποσοστά παροδικού και μόνιμου υποπαραθυρεοειδισμού καθώς και παροδικής πάρεσης του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου²¹. Το 2017 επίσης, ο Zhao και συν. στη δική τους μετα-ανάλυση ανέδειξαν στατιστικώς σημαντική διαφορά στα ποσοστά υποτροπής (4.6% με ΠΛΚ, 6.9% χωρίς ΠΛΚ) με αντίστοιχη αύξηση όμως και των ποσοστών παροδικής υπασβεστιαϊμίας στην ομάδα ασθενών με ΠΛΚ. Τα ποσοστά συνολικής (πλην παροδικής υπασβεστιαϊμίας) νοσηρότητας ήταν παρόμοια, ενώ συμπερασματικά δεν συνιστούν τον ΠΛΚ ως ρουτίνα ακόμη και από χειρουργούς με μεγάλο όγκο ασθενών²².

Ο Hughes και συν. (2018) ανέδειξαν ποσοστά υποτροπής 6.75% στην απλή θυρεοειδεκτομή και 4.55% με την

Πίνακας 2. Συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-ανάλυσεις για τον κεντρικό λεμφαδενικό καθαρισμό στο θηλώδες καρκίνωμα θυρεοειδούς.

Συγγραφείς	Έτος	Αριθμός μελετών	Αριθμός ασθενών	Κύριο Ενδιαφέρον
E.J.Chisholm ¹⁶	2009	5	1132	Επιπλοκές
T. Zetoune ¹⁷	2010	5	1264	Υποτροπή
C-X. Shan ¹⁸	2012	16	3558	Επιπλοκές +Υποτροπή
B.H.H. Lang ¹⁹	2013	14	3331	Επιπλοκές +Υποτροπή
T.S. Wang ²⁰	2013	11	2318	Επιπλοκές +Υποτροπή
J. Liang ²¹	2017	23	6823	Επιπλοκές +Υποτροπή
W. Zhao ²²	2017	17	4437	Επιπλοκές +Υποτροπή
D.T. Hughes ²³	2018	14	Δ/Α	Επιπλοκές +Υποτροπή
L. Chen ²⁴	2018	23	18376	Επιπλοκές +Υποτροπή
H. Su ²⁵	2019	4	727	Επιπλοκές +Υποτροπή
H. Liu ²⁶	2019	25	7052	Υποτροπή

προσθήκη ΠΛΚ, με τα ποσοστά μόνιμου υποπαραθυρεοειδισμού να είναι 1.55% και 3.45% αντίστοιχα. Συμπερασματικά κατέληξαν ότι ο ΠΛΚ ανέδειξε λεμφαδενική συμμετοχή στο 50% με αυξημένα ποσοστά μόνιμου υποπαραθυρεοειδισμού και οριακά / συζητήσιμα ποσοστά μείωσης των υποτροπών²³.

Την ίδια χρονιά ο Chen και συν. στην δικιά τους ανάλυση 23 μελετών με 18376 ασθενείς ανέδειξαν στατιστικώς σημαντική διαφορά στα ποσοστά μείωσης της υποτροπής, υπέρ του ΠΛΚ, ο οποίος εμφανίζει όμως στατιστικώς σημαντική διαφορά και στα ποσοστά μόνιμου και παροδικού υποπαραθυρεοειδισμού καθώς και παροδικής πάρεσης του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου (αυξημένα σε σχέση με την ολική θυρεοειδεκτομή μόνο)²⁴.

Στη μελέτη των Su και συν. (2019), που περιλαμβάνει μόνο 4 σειρές και 727 ασθενείς, οι συγγραφείς ανέδειξαν στατιστικώς σημαντική διαφορά στα ποσοστά τοπικής υποτροπής, υπέρ του ΠΛΚ, χωρίς να αναδεικνύεται παράλληλα στατιστικώς σημαντική διαφορά στις επιπλοκές (υποπαραθυρεοειδισμός και πάρεση παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου). Συμπερασματικά οι συγγραφείς καταλήγουν ότι ο ΠΛΚ είναι μια ασφαλής και επαρκής επιλογή στη θεραπεία του θηλώδους καρκινώματος, τονίζοντας επιπλέον την ανάγκη περισσότερων τυχαίοποιημένων μελετών για ασφαλή στήριξη των συμπερασμάτων²⁵. Τέλος, την ίδια χρονιά, ο Liu και συν. στην πιο πρόσφατη αγγλόφωνη μετα-ανάλυση της βιβλιογραφίας στο θέμα, ανέδειξαν σαφή υπεροχή του ΠΛΚ στη μείωση των ποσοστών υποτροπής τόσο στα μικρο- όσο και στα μακροκαρκινώματα, ιδιαίτερα στο κεντρικό τραχηλικό διαμέρισμα²⁶.

Τυχαίοποιημένες Προοπτικές Μελέτες

Ένα σημείο από τη βιβλιογραφία που αξίζει ιδιαίτερης προσοχής είναι και η δημοσίευση δύο (2015 και 2020) τυχαίοποιημένων προοπτικών μελετών πάνω στο ίδιο θέμα^{27,28}.

Η ομάδα του καθηγητή P. Miccoli το 2015, προχώρησε στη δημοσίευση των αποτελεσμάτων της πρώτης προοπτικής τυχαίοποιημένης μελέτης πάνω στο θέμα. Μετά από μελέτη 181 ασθενών κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς από τις δύο ομάδες (με ή χωρίς ΠΛΚ) είχαν παρόμοια εξέλιξη. 50% των ασθενών είχαν μικρομεταστατική νόσο, χωρίς καμία προεγχειρητική παράμετρος (ακόμα και η μετάλλαξη BRAF) να μπορεί να προβλέψει την παρουσία τους. Οι ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε ΠΛΚ πλεονεκτούσαν στο ότι χρειαζόνταν λιγότερες συνεδρίες ¹³¹I μετεγχειρητικά, εμφάνιζαν όμως υψηλότερα ποσοστά μόνιμου υποπαραθυρεοειδισμού²⁷.

Το Σεπτέμβριο του 2020 μια ομάδα από τις ΗΠΑ δημοσίευσε τη δικιά της προοπτική τυχαίοποιημένη μελέτη με τη συμμετοχή 61 ασθενών. Τα συμπεράσματα τους αναφέρουν παρόμοια ποσοστά επιπλοκών για τις δύο ομάδες (με ή χωρίς ΠΛΚ), ύπαρξη λεμφαδενικής διασποράς στο 27.6% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε ΠΛΚ με συγκρίσιμα όμως ογκολογικά αποτελέσματα 1 χρόνο μετά το χειρουργείο, όπως αυτό διαπιστώθηκε μέσω προσδιορισμού Tg και υπερηχογραφικά. Το εντυπωσιακό στοιχείο που αναφέρουν οι συγγραφείς, γεγονός που εξέπληξε και τους ίδιους, είναι τα υψηλότερα ποσοστά παροδικού υποπαραθυρεοειδισμού στην ομάδα ασθενών που υποβλήθηκαν σε θυρεοειδεκτομή μόνο²⁸.

Κατευθυντήριες Οδηγίες και Συστάσεις

Η διχογνωμία και η αντιπαράθεση στο συγκεκριμένο πεδίο είναι διαρκής τις τελευταίες δεκαετίες, στη διεθνή βιβλιογραφία όπως αναφέρθηκε πιο πάνω. Το γεγονός αυτό γίνεται ξεκάθαρο αν ρίξουμε μια ματιά και στις κατευθυντήριες οδηγίες ή συστάσεις που πολλές επιστημονικές ομάδες από όλο τον κόσμο έχουν εκδώσει τα τελευταία χρόνια (**Πίνακας 3**).

Ο καλώς διαφοροποιημένος καρκίνος θυρεοειδούς και ιδιαίτερα το θηλώδες καρκίνωμα εμφανίζει μια εξαιρετική πρόγνωση, με τα ποσοστά 5 ετούς επιβίωσης να αγγίζουν το 100% για εντοπισμένη στο θυρεοειδή νόσο, να είναι κοντά στο 98% για νόσο που εντοπίζεται στους περιφερικούς λεμφαδένες και να βρίσκεται στο 56% σε περιπτώσεις νόσου με απομακρυσμένες μεταστάσεις¹. Το θέμα της επιβίωσης λοιπόν δεν φαίνεται να απασχολούσε όσους ασχολούνται με το θέμα αφού ακόμα και μέσα από τη διεθνή βιβλιογραφία οι μελέτες που αναφέ-

ρουν βελτίωση στα ποσοστά επιβίωσης με την προσθήκη του ΠΛΚ είναι ελάχιστες³⁸. Το βασικό επιχείρημα όσων υποστηρίζουν τον ΠΛΚ είναι η μείωση των ποσοστών τοπικής υποτροπής και κατά συνέπεια της ανάγκης επανεπεμβάσεων, με τη συνοδό αυξημένη νοσηρότητα που αυτές συνεπάγονται. Από την άλλη όσοι εναντιώνονται στη σύγχρονη διενέργεια ΠΛΚ αναφέρουν ελάχιστο έως καθόλου ογκολογικό όφελος με αντιθέτως αυξημένα ποσοστά νοσηρότητας (παροδική υπασβεστιαμία κυρίως)⁵.

Νεότερες Στρατηγικές

Τον 5ο αιώνα π.Χ. ο πατέρας της ιατρικής Ιπποκράτης διατύπωσε με το «*ὠφέλεειν ἢ μὴ βλάπτειν*» τη σύγχρονη αντίληψη της ιατρικής και κατ' επέκταση της χειρουργικής, την εξατομίκευση της αγωγής και της θεραπείας.

Αρκετοί συγγραφείς, λοιπόν, θέλοντας και προσπαθώντας να «χωρέσουν» τα δύο ωφέλιμα (μείωση υποτροπής και νοσηρότητας) γεγονότα στη χειρουργική θεραπεία

Πίνακας 3. Κατευθυντήριες οδηγίες και συστάσεις για την αντιμετώπιση ασθενών με θηλώδες καρκίνωμα θυρεοειδούς αδένου.

Κατευθυντήριες οδηγίες για την θεραπεία ασθενών με θηλώδες καρκίνωμα θυρεοειδούς	Συστάσεις για ΠΛΚ
ΗΠΑ (ATA, 2015) ⁶	Σε ασθενείς με T3/T4 όγκους ή μεταστάσεις σε πλάγιους λεμφαδένες ή που η πληροφορία θα χρησιμοποιηθεί για σχεδιασμό της μετεγχειρητικής αντιμετώπισης.
Πολωνία (PSE, 2016) ²⁹	Μη υποχρεωτικός σε ασθενείς με χαμηλού ρίσκου κακοήθεια, ιδιαίτερα σε μικροκαρκινώματα.
Ην.Βασίλειο (UKNMG/BTA, 2016) ³⁰	Δεν συνίσταται ως ρουτίνα σε ασθενείς με κλασικό θηλώδες, < 45 ετών, μονήρη όγκο, < 4εκ., χωρίς εξωθυρεοειδική επέκταση στο υπερηχογράφημα.
ΗΠΑ (NCCN, 2016) ³¹	Σε ασθενείς με T3/T4 όγκους, με ενδείξεις τοπικής διήθησης ή φτωχής διαφοροποίησης.
Γερμανία (GAES, 2013) ³²	Δεν συνίσταται εκτός αν υπάρχει επαρκής χειρουργική εμπειρία. Εξατομίκευση θεραπείας.
Γαλλία (SFORL, 2012) ³³	Δεν συνίσταται.
Ιαπωνία (JAES, αναθ. 2020) ³⁴	Συνίσταται.
Ευρώπη (ESES, 2014) ⁵	Συνίσταται σε T3/T4 όγκους. Ηλικία < 15 ή > 45, άρρεν φύλο, πολυεστιακοί ή αμφοτερόπλευροι όγκοι, μεταστάσεις σε πλάγια διαμερίσματα. Χειρουργική εμπειρία.
Ευρώπη (ESMO, 2019) ³⁵	Συνίσταται σε T1/T2 με οικογενειακό και ιστορικό ακτινοβολίας, επιθετικός υπότυπος στο FNA, πολυεστιακός ή εξωθυρεοειδική επέκταση και σε κάθε T3/T4 όγκο.
Ιταλία (ITA, 2018) ³⁶	Δεν συνίσταται ως ρουτίνα, ομόπλευρος με τη βλάβη ΠΛΚ με ταχεία βιοψία σε επιλεγμένους ασθενείς.
Ελλάδα (ΕΕΧΕΑ, 2015) ³⁷	Σε ασθενείς με T3/T4 όγκους ή με επιβεβαιωμένο μετά FNA καρκίνο.

του θηλώδους καρκινώματος προτείνουν και εφαρμόζουν τον ετερόπλευρο, σύστοιχο με τον καρκίνο ΠΛΚ. Με την τεχνική αυτή επιτυγχάνονται μειωμένα ποσοστά υποτροπών, αφού αφαιρεί και τη μικροσκοπική νόσο, καθώς επίσης και μειωμένα ποσοστά νοσηρότητας αφού η έκταση του ΠΛΚ περιορίζεται στη μία πλευρά. Αναφέρουν επίσης την διενέργεια του ΠΛΚ ως πρώτο βήμα (first step), μετά την μερική κινητοποίηση του λοβού, στη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης και διενέργεια ταχείας βιοψίας με σκοπό την διεγχειρητική σταδιοποίηση της νόσου. Προτείνουν δε, σε περίπτωση λεμφαδενικής συμμετοχής (>5 διηθημένοι λεμφαδένες) τη διενέργεια αμφοτερόπλευρου ΠΛΚ αφού η ετερόπλευρη παρουσία διηθημένων λεμφαδένων έχει δείξει ότι αυξάνει τις πιθανότητες αμφοτερόπλευρης λεμφαδενικής νόσου³⁹⁻⁴³.

Ζώντας λοιπόν στην εποχή της εξατομικευμένης θεραπείας, την τελευταία δεκαετία η γενετική και ο μοριακός έλεγχος έχουν αποκτήσει θέση στη διάγνωση και στη θεραπεία του καρκίνου του θυρεοειδούς αδένου. Μεταλλάξεις όπως οι BRAF, RET/PTC και TERT έχει βρεθεί ότι συνδέονται με επιθετικότερες μορφές θηλώδους καρκινώματος, ενώ κάποιοι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι η παρουσία τους αποτελεί ανεξάρτητο, φτωχό προγνωστικό παράγοντα για την εξέλιξη της νόσου ακόμα και σε χαμηλού κινδύνου, ενδοθυρεοειδικά καρκινώματα. Αρκετοί συγγραφείς υποστηρίζουν επίσης ότι η παρουσία

κάποιοι μεταλλάξεων (BRAF, TERT) είναι ένδειξη λεμφαδενικής συμμετοχής και αυξημένου κινδύνου υποτροπής σε ασθενείς με κλινικά μη ανιχνεύσιμες μεταστάσεις και προτείνουν τη διενέργεια ΠΛΚ σε αυτές τις περιπτώσεις⁴⁴⁻⁴⁸.

Συμπέρασμα

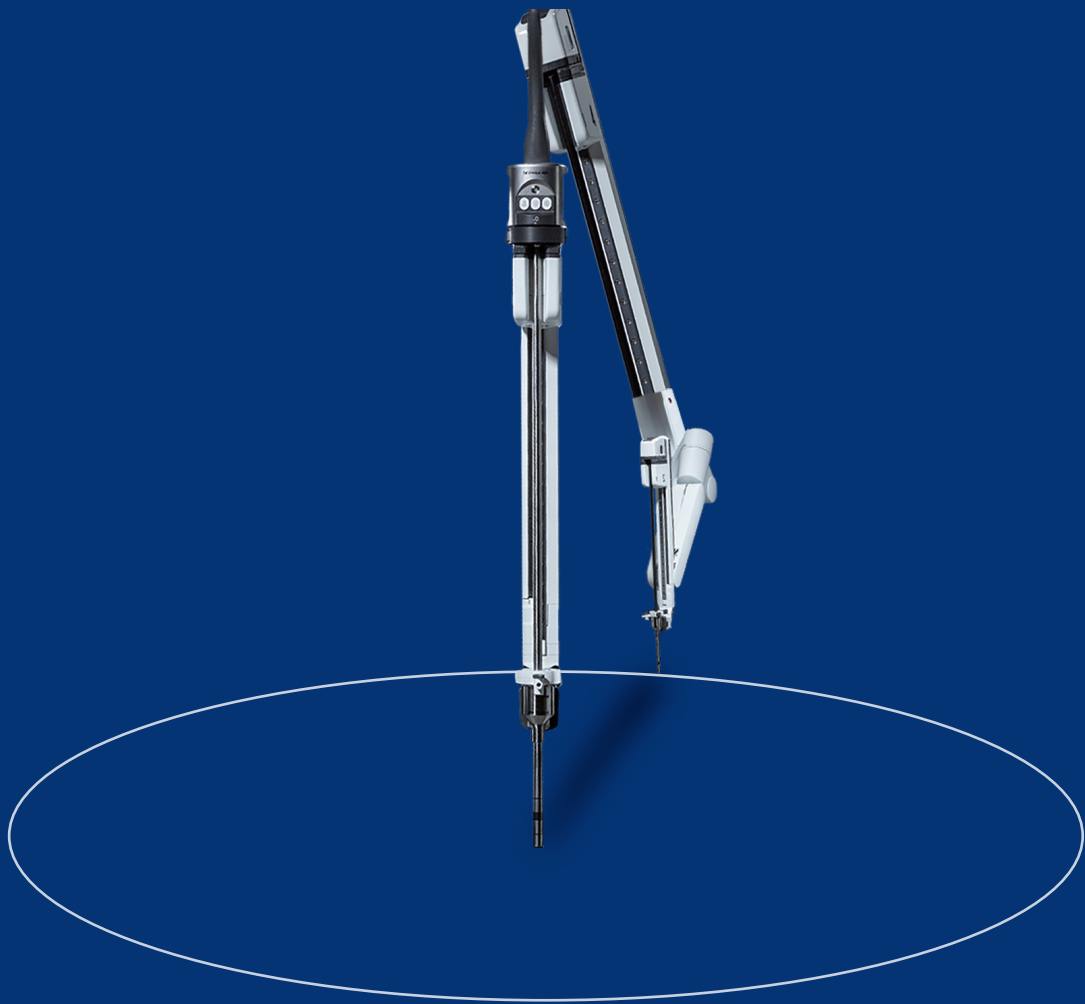
Η κοινότητα των Χειρουργών Ενδοκρινών Αδένων οφείλει να υπενθυμίζει συχνά στον εαυτό της τη ρύση του Ιπποκράτη και να προσπαθεί πάντα για το βέλτιστο ογκολογικό αποτέλεσμα και την καλύτερη δυνατή ποιότητα ζωής των ασθενών με θηλώδες καρκίνωμα θυρεοειδούς. Ένα καρκίνωμα με, κατά γενική ομολογία, καλοήγη πορεία και άριστα ποσοστά επιβίωσης είναι ίσως το ιδανικότερο πεδίο για εφαρμογή εξατομικευμένης θεραπείας από έμπειρους και αφοσιωμένους στο αντικείμενο χειρουργούς. Η πρόσφατη έρευνα και βιβλιογραφία δείχνουν πως ο δρόμος αυτός υπάρχει και είναι ίσως η μόνη ενδεδειγμένη κατευθυντήρια οδηγία με καθολική αποδοχή. Ο μοριακός έλεγχος που οδηγεί στην ανίχνευση επιθετικότερων μορφών της νόσου και ο ετερόπλευρος ΠΛΚ με διενέργεια ταχείας βιοψίας και διεγχειρητική αναδιαμόρφωση της χειρουργικής στρατηγικής αναλόγως αποτελέσματος, πιθανότατα να αποτελέσουν στο άμεσο μέλλον δύο όπλα που θα επιφέρουν το επιθυμητό αποτέλεσμα - βέλτιστη ογκολογική θεραπεία και ελάχιστη νοσηρότητα.

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A., Cancer statistics 2016, CA Cancer J. Clin. 66 (2016) 7-30.
2. Randolph GW, Duh QY, Heller KS, et al., The prognostic significance of nodal metastases from papillary thyroid carcinoma can be stratified based on the size and number of metastatic lymph nodes, as well as the presence of extranodal extension. Thyroid 2012; 22:1144-52.
3. Wong KP, Lang BH. The role of prophylactic central neck dissection in differentiated thyroid carcinoma: issues and controversies. J Oncol 2011; 2011:127929.
4. Sippel RS, Chen H. Controversies in the surgical management of newly diagnosed and recurrent/residual thyroid cancer. Thyroid 2009; 19:1373-80.
5. Sancho JJ, Lennard TW, Paunovic I, et al., Prophylactic central neck dissection in papillary thyroid cancer: a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). Langenbecks Arch Surg 2014; 399:155-63.
6. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC et al., 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid. 2016 Jan; 26(1):1-133.
7. Mulla M, Schulte KM, Central cervical lymph node metastases in papillary thyroid cancer: a systematic review of imaging-guided and prophylactic removal of the central compartment, Clin Endocrinol (Oxf) 2012;76:131-6.
8. Jeong HS, Baek CH, Son YI, et al. Integrated 18F-FDG PET/CT for the initial evaluation of cervical node level of patients with papillary thyroid carcinoma: comparison with ultrasound and contrast-enhanced CT. Clin Endocrinol (Oxf) 2006;65:402-7.
9. Clark OH. Thyroid cancer and lymph node metastases. J Surg Oncol 2011;103:615-8.
10. Glover AR, Gundara JS, Norlén O, et al., The pros and cons of prophylactic central neck dissection in papillary thyroid carcinoma, Gland Surg 2013; 2(4):196-205.
11. Scheumann GF, Gimm O, Wegener G, et al., Prognostic

- significance and surgical management of locoregional lymph node metastases in papillary thyroid cancer. *World J Surg* 1994; 18:559-67; discussion 567-8.
12. Tisell LE, Nilsson B, Molne J, et al., Improved survival of patients with papillary thyroid cancer after surgical microdissection, *World J Surg* 1996; 20:854-9.
 13. Shaha AR, Central compartment dissection for papillary thyroid cancer. *Br J Surg* (2013) 100(4):438–439.
 14. Carling T, Carty SE, Ciarleglio MM, et al., American Thyroid Association Surgical Affairs C (2012) American Thyroid Association design and feasibility of a prospective randomized controlled trial of prophylactic central lymph-node dissection for papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 22(3):237–244.
 15. Kim M, Kim WG, Oh HS, et al., Comparison of the Seventh and Eighth Editions of the American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control Tumor-Node-Metastasis Staging System for Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2017; 27:1149-55.
 16. Chisholm EJ, Kulinskaya E, Tolley NS., Systematic review and meta-analysis of the adverse effects of thyroidectomy combined with central neck dissection as compared with thyroidectomy alone, *Laryngoscope* 2009; 119:1135-9.
 17. Zetoune T, Keutgen X, Buitrago D, et al., Prophylactic central neck dissection and local recurrence in papillary thyroid cancer: a meta-analysis, *Ann Surg Oncol* 2010; 17:3287-93.
 18. Shan C-X, Zhang W, Jiang D-Z, Zheng X-M, et al., Routine central neck dissection in differentiated thyroid carcinoma: A systematic review and meta-analysis, *Laryngoscope* 2012;122:797-804.
 19. Lang BH, Ng SH, Lau L, et al., Asystematic review and meta-analysis of prophylactic centralneck dissection on short-term locoregional recurrencein papillary thyroid carcinoma after total thyroidectomy, *Thyroid* 2013.
 20. Wang TS, Cheung K, Farrokhyar F, et al., A Meta-analysis of the Effect of Prophylactic Central Compartment Neck Dissection on Locoregional Recurrence Rates in Patients with Papillary Thyroid Cancer, *Ann Surg Oncol* 2013.
 21. Liang J, Li Z, Fang F, et al., Is prophylactic central neck dissection necessary for cN0 differentiated thyroid cancer patients at initial treatment? A meta-analysis of the literature, *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2017;37(1):1-8.
 22. Zhao W, You L, Hou X, et al., The Effect of Prophylactic Central Neck Dissection on Locoregional Recurrence in Papillary Thyroid Cancer After Total Thyroidectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis: pCND for the Locoregional Recurrence of Papillary Thyroid Cancer, *Ann Surg Oncol* 2017 Aug;24(8):2189-2198.
 23. Hughes DT, Rosen JE, Evans DB, et al., Prophylactic Central Compartment Neck Dissection in Papillary Thyroid Cancer and Effect on Locoregional Recurrence, *Ann Surg Oncol.* 2018 Sep; 25(9):2526-2534.
 24. Chen L, Wu YH, Lee CH, et al., Prophylactic Central Neck Dissection for Papillary Thyroid Carcinoma with Clinically Uninvolved Central Neck Lymph Nodes: A Systematic Review and Meta-analysis, *World J Surg.* 2018 Sep;42(9):2846-2857.
 25. Su H, Li Y, Prophylactic central neck dissection and local recurrence in papillary thyroid microcarcinoma: a meta-analysis, *Braz J Otorhinolaryngol* 2019 Mar-Apr;85(2):237-243.
 26. Liu H, Li Y, Mao Y, Local lymph node recurrence after central neck dissection in papillary thyroid cancers: A meta analysis, *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2019 Nov; 136(6):481-487.
 27. Viola D., Materazzi G., Valerio L., et al., Prophylactic Central Compartment Lymph Node Dissection in Papillary Thyroid Carcinoma: Clinical Implications Derived From the First Prospective Randomized Controlled Single Institution Study, *J Clin Endocrin & Metab* 2015;100:4, 1316–1324.
 28. Sippel RS, Robbins SE, Poehls JL et al., A randomized controlled clinical trial. No clear benefit to prophylactic central neck dissection in patients with clinically node negative papillary thyroid cancer, *Ann Surg* 2020;272: 496-503.
 29. Jarzab B, Dedecjus M, Handkiewicz-Junak D, et al., Diagnostics and Treatment of Thyroid Carcinoma. *Endokrynol Pol.* 2016;67(1):74-107.
 30. Mitchell AL, Gandhi A, Scott-Coombes D, et al., Management of thyroid cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines, *J Laryngol Otol.* 2016; 130(S2):S150-S160.
 31. Haddad RI, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Thyroid Carcinoma Version 1. National Comprehensive Cancer Network, Inc; 2016.
 32. Dralle H, Musholt JT, Schabram J et al; for the German Societies of General and Visceral Surgery; Endocrinology; Nuclear Medicine; Pathology; Radiooncology; Oncological Hematology; and the German Thyroid Cancer Patient Support Organization Ohne Schilddrüse leben e.V. German Association of Endocrine Surgeons practice guidelines for the surgical management of malignant thyroid tumors *Langenbecks Arch Surg* 2013; 398:347–75.
 33. Guerrier B, Berthet JP, Cartier C et al. French ENT Society (SFORL) practice guidelines for lymph-node management in adult differentiated thyroid carcinoma. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2012 Aug; 129(4):197-206.
 34. Ito Y, Onoda N, Okamoto T, The revised clinical practice guidelines on the management of thyroid tumors by the Japan Associations of Endocrine Surgeons: Core questions and recommendations for treatments of thyroid cancer, *Endocr J.* 2020 Jul 28; 67(7): 669-717.
 35. Filetti S, Durante C, Hartl D; ESMO Guidelines Committee, Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for di-

- agnosis, treatment and follow-up†, *Ann Oncol*. 2019 Dec 1;30(12):1856-1883.
36. Pacini F, Basolo F, Bellantone R, et al., Italian consensus on diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer: joint statements of six Italian societies, *J Endocrinol Invest*. 2018 Jul;41(7):849-876.
 37. Koutelidakis I., Doundis A., Chatzimavroudis G. et al., The Role of Prophylactic Central Compartment Neck Dissection in Papillary Thyroid Cancer, *Hellenic J Surg* (2015) 87:1, 41-48.
 38. Barczynski M., Konturek A., Stopa M. et al., Prophylactic central neck dissection for papillary thyroid cancer, *Br. J. Surg*. 100 (2013) 410-418.
 39. Selberherr A, Riss P, Scheuba C, Niederle B, Prophylactic "First-Step" Central Neck Dissection (Level 6) Does Not Increase Morbidity After (Total) Thyroidectomy, *Ann Surg Oncol*. 2016 Nov; 23(12):4016-4022.
 40. Raffaelli M, De Crea C, Sessa L, et al., Ipsilateral central neck dissection plus frozen section examination versus prophylactic bilateral central neck dissection in cN0 papillary thyroid carcinoma, *Ann Surg Oncol*. 2015; 22(7):2302–2308.
 41. Raffaelli M, De Crea C, Sessa L, et al., Prospective evaluation of total thyroidectomy versus ipsilateral versus bilateral central neck dissection in patients with clinically node-negative papillary thyroid carcinoma, *Surgery*. 2012; 152(6):957–964.
 42. Palestini N., Borasi A., Cestino L. et al., Is central neck dissection a safe procedure in the treatment of papillary thyroid cancer? Our experience, *Langenbecks Arch Surg*393, 693–698 (2008).
 43. Sitges-Serra A., Lorente L., Mateu G., Sancho J.J., Central neck dissection: a step forward in the treatment of papillary thyroid cancer *Eur J Endocrinol*, 173:6 (2015), 199-206.
 44. Elisei R., Viola D., Torregrossa L., et al., The BRAFV600E Mutation Is an Independent, Poor Prognostic Factor for the Outcome of Patients with Low-Risk Intrathyroid Papillary Thyroid Carcinoma: Single-Institution Results from a Large Cohort Study, *J Clin Endocr & Metab* (2012), 97:12, 4390–4398.
 45. Xing M, Alzahrani AS, Carson KA, et al., Association between BRAF V600E mutation and mortality in patients with papillary thyroid cancer, *JAMA* 2013;309:1493-501.
 46. Tufano RP, Teixeira GV, Bishop J, et al., BRAF mutation in papillary thyroid cancer and its value in tailoring initial treatment: a systematic review and meta-analysis, *Medicine (Baltimore)* 2012;91:274-86.
 47. Melo M, da Rocha AG, Vinagre J, et al., TERT promoter mutations are a major indicator of poor outcome in differentiated thyroid carcinomas, *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:E754-65.
 48. Sapuppo G, Tavarelli M, Pellegriti G., The new AJCC/TNM Staging System (VIII ed.) in papillary thyroid cancer: clinical and molecular impact on overall and recurrence free survival, *Ann Transl Med*. 2020;8(13):838.



Όταν η χειρουργική ακρίβεια
αγγίζει την τελειότητα.

Μεγαλύτερη χειρουργική ακρίβεια
Λιγότερος Πόνος
Ταχύτερη Ανάρρωση

Μάθετε περισσότερα στο hygeia.gr



Mako™



da Vinci Xi



Οργανισμός Διαπιστευμένος
από το Joint Commission International
Organization Accredited by Joint
Commission International



υγεία

Με ευθύνη για τη ζωή

ΜΕΛΟΣ ΤΟΥ ΟΜΙΛΟΥ HHG

Έκταση του πλάγιου λεμφαδενικού καθαρισμού στον καλώς διαφοροποιημένο καρκίνο θυρεοειδούς

Κωνσταντίνος Νάστος M.D, PhD

Επ. Καθηγητής Χειρουργικής ΕΚΠΑ
Γ' Χειρουργική Κλινική, Γενικό Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο "Αττικών"
Αθήνα, Ελλάδα



Περίληψη

Ο καλώς διαφοροποιημένος καρκίνος του θυρεοειδούς εκ θυλακικών κυττάρων παρουσιάζει ένα συνήθη διαδοχικό πρότυπο μεταστατικής διασποράς, αρχικά στο κεντρικό τραχηλικό διαμέρισμα και έπειτα στα πλάγια τραχηλικά διαμερίσματα. Λαμβάνοντας υπόψιν το γεγονός ότι οι λεμφαδενικές μεταστάσεις είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την μακροχρόνια επιβίωση του ασθενούς και με βάση την υπάρχουσα βιβλιογραφία, προσπαθήσαμε να αναλύσουμε ποια πρέπει να είναι η ιδανική έκταση του θεραπευτικού πλάγιου λεμφαδενικού καθαρισμού με σκοπό να αποτυπώσουμε ένα «προφίλ» μεταστατικής διασποράς στα επιμέρους λεμφαδενικά επίπεδα του πλάγιου λεμφαδενικού καθαρισμού.

Οι βάσεις δεδομένων που ερευνήθηκαν ήταν οι «MedLine», «Google Scholar» και «Scopus» και συγκεκριμένα λήμματα σχετικά με την παρουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων στα τραχηλικά επίπεδα II και V του καλώς διαφοροποιημένου καρκίνου του θυρεοειδούς.

Η λεμφαδενική διασπορά στα πλάγια τραχηλικά διαμερίσματα είναι συχνότερη στον θηλώδη και λιγότερα συχνή στον θυλακιώδη καρκίνο του θυρεοειδούς. Η κατανόηση των λεμφαδενικών μεταστάσεων φαίνεται να διαφοροποιείται στα επί μέρους λεμφαδενικά διαμερίσματα. Η παρουσία μεταστάσεων στο επίπεδο II υπολογίζεται από 12,7% έως 60% και στο επίπεδο V από 8,5% ως 53%.

Με βάση την υπάρχουσα βιβλιογραφία, δεν συστήνεται παράλειψη λεμφαδενικών διαμερισμάτων στον πλάγιο λεμφαδενικό καθαρισμό. Η αποφυγή του καθαρισμού

του υπό-διαμερίσματος IIb και Va είναι αμφιλεγόμενη και η απόφαση εξαρτάται από την ύπαρξη ή όχι παραγόντων κινδύνου, όπως η εξωθυρεοειδική επέκταση του όγκου και η εντόπιση του στον άνω λοβό του θυρεοειδούς. Ωστόσο, η ασφάλεια αυτής της πρακτικής θα πρέπει να επιβεβαιωθεί από μεγάλες προοπτικές μελέτες.

Εισαγωγή

Ο καρκίνος του θυρεοειδούς είναι ο ένατος πιο συχνός καρκίνος παγκοσμίως, με την επίπτωση του να αυξάνεται διαρκώς τις τελευταίες δεκαετίες^{1,2}. Οι τοπικές λεμφαδενικές μεταστάσεις είναι πιο συχνές στο θηλώδη καρκίνο του θυρεοειδούς από ότι στο θυλακιώδη³. Ανεξάρτητα από τον ιστολογικό τύπο της πρωτοπαθούς θυρεοειδικής βλάβης, στους ασθενείς με καλώς διαφοροποιημένο καρκίνο του θυρεοειδούς οι λεμφαδενικές μεταστάσεις αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου μείωσης της μακροχρόνιας επιβίωσης⁴.

Η ριζική λεμφαδενεκτομή αποτελεί σημαντικό παράγοντα που επηρεάζει το ογκολογικό αποτέλεσμα, καθώς η υποτροπή της νόσου εμφανίζεται πολύ συχνότερα με την μορφή λεμφαδενικών παρά απομακρυσμένων μεταστάσεων μετά από την αρχική χειρουργική αντιμετώπιση της νόσου^{5,6}. Υπάρχει ομοφωνία στις συστάσεις και στις κατευθυντήριες οδηγίες για την ενσωμάτωση των επιπέδων II-V στον πλάγιο τραχηλικό λεμφαδενικό καθαρισμό, σε περιπτώσεις με κλινικά εμφανή λεμφαδενική συμμετοχή του πλάγιου τραχηλικού διαμερίσματος, όπως και στη διενέργεια προφυλακτικού καθαρισμού του κεντρικού διαμερίσματος (VI) όταν διενεργείται πλάγιος λεμ-

φαδενικός καθαρισμός⁷. Ωστόσο είναι αβέβαιο αν είναι αναγκαία, από ογκολογικής πλευράς, μια τόσο εκτεταμένη αφαίρεση των λεμφαδένων του πλάγιου τραχηλικού τριγώνου, με δεδομένο ότι η προεγχειρητική απεικόνιση συχνά δεν απεικονίζει νόσο σε όλα τα λεμφαδενικά επίπεδα. Λαμβάνοντας αυτό υπόψιν, καθώς και το γεγονός ότι ο εκτεταμένος καθαρισμός των πλάγιων τραχηλικών διαμερισμάτων συνδέεται με πιθανότητα σοβαρών νευρολογικών τραυματισμών, όπως του παραπληρωματικού νεύρου και κλάδων του αυχενικού ή βραχιονίου πλέγματος⁸, η προοπτική του εκλεκτικού πλάγιου λεμφαδενικού καθαρισμού αποτελεί μία πιθανή εναλλακτική χειρουργική στρατηγική. Οι υποστηρικτές αυτής της χειρουργικής προσέγγισης αναφέρουν ότι στα πλεονεκτήματα της συγκαταλέγεται η μειωμένη επίπτωση της παραισθησίας και της πτώσης του ώμου, οι μικρότερες τεχνικές απαιτήσεις και η πιο εύκολη τυποποίηση της χειρουργικής μεθόδου⁹.

Παρά την απήχηση αυτής της προσέγγισης, αμφισβητείται το εάν η τεχνική αυτή παρέχει ισάξια αποτελέσματα στον έλεγχο της νόσου, και κυρίως ποια προεγχειρητικά χαρακτηριστικά του όγκου αποκλείουν την ύπαρξη λανθάνουσας νόσου στα τραχηλικά επίπεδα, που πρόκειται να αποκλειστούν από τον λεμφαδενικό καθαρισμό (πιο συχνά τα επίπεδα II και V)⁹.

Ο σκοπός αυτής της συστηματικής ανασκόπησης είναι να εκτιμήσει, με βάση την υπάρχουσα βιβλιογραφία, την επίπτωση της λεμφαδενικής διασποράς του καρκίνου του θυρεοειδούς στα τραχηλικά επίπεδα II και V, να διερευνήσει τους πιθανούς παράγοντες κινδύνου, που σχετίζονται με την παρουσία κλινικά λανθάνουσας νόσου σε αυτά τα επίπεδα, και τέλος να προσπαθήσει να διακρίνει τις κλινικές περιπτώσεις, στις οποίες η παράλειψη της αφαίρεσης των επιπέδων II και V μπορεί να επιφέρει ισάξια ογκολογικά αποτελέσματα.

Μεθοδολογία

Στο πλαίσιο της προσπάθειας να αναζητήσουμε σχετικές δημοσιευμένες μελέτες, διενεργήθηκε βιβλιογραφική αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων «MedLine», «Google Scholar», «Web of Science» και «Scopus», χρησιμοποιώντας τους όρους «thyroid cancer», «lateral neck dissection», «level II» και «level V». Κυρίως εστίασαμε σε προοπτικές και αναδρομικές μελέτες, καθώς και σε μελέτες βάσεων δεδομένων, οι οποίες αναφέρονταν στην επίπτωση της συμμετοχής κάθε τραχηλικού επι-

πέδου ξεχωριστά (II-V). Αποκλείσαμε από την αναζητήσή μας αναφορές περιστατικών, μικρές κλινικές σειρές ασθενών και ανασκοπήσεις της βιβλιογραφίας.

Πρότυπο λεμφαδενικής διασποράς και «skip» μεταστάσεις

Η λεμφαδενική διασπορά του καρκίνου του θυρεοειδούς μπορεί να συμβεί με ένα προβλεπόμενο πρότυπο διασποράς. Σε αυτό το πρότυπο παρατηρείται αρχικά συμμετοχή του κεντρικού διαμερίσματος (VI) και έπειτα του σύστοιχου πλάγιου τραχηλικού^{10,11}. Το γεγονός αυτό θεωρητικά θα προεξοφλούσε ότι η απουσία μεταστατικής νόσου στο κεντρικό διαμέρισμα θα μπορούσε να αποκλείσει τη διασπορά στα πλάγια διαμερίσματα. Κάτι τέτοιο, ωστόσο, δεν ισχύει πάντα. Οι «skip» μεταστάσεις συμβαίνουν με συχνότητα 6,8% ως 21,8%, η οποία φαίνεται να εξαρτάται από τα χαρακτηριστικά του πρωτοπαθούς όγκου¹²⁻¹⁷. Ο Nie και οι συνεργάτες έδειξαν σε αναδρομική μελέτη 271 ασθενών με θηλώδη καρκίνο του θυρεοειδούς και λεμφαδενική διασπορά στα πλάγια τραχηλικά διαμερίσματα ότι η εξωθυρεοειδική επέκταση του όγκου, η εντόπιση του στον άνω λοβό του θυρεοειδούς και η συμμετοχή του επιπέδου VI αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για «skip» μετάσταση στην αντίθετη πλευρά του τραχήλου (Odds Ratio 2.75, 10.47, 20.84, αντίστοιχα)¹⁶. Αντίστοιχα, ο Jin και οι συνεργάτες ανέλυσαν αναδρομικά 355 ασθενείς, οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε θυρεοειδεκτομή και αμφοτερόπλευρο κεντρικό λεμφαδενικό καθαρισμό¹⁷. Μεταξύ των ασθενών χωρίς μικροσκοπική νόσο στο κεντρικό διαμέρισμα, η εξωθυρεοειδική επέκταση του όγκου, η εντόπισή του στον άνω λοβό και το μέγεθος μικρότερο του 1 εκ. αποτελούσαν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για «skip» μετάσταση στο πλάγιο διαμέρισμα (Odds Ratio 2.4, 3.82, 9.35, αντίστοιχα). Μία μετά-ανάλυση του 2019 από τον Qiu και τους συνεργάτες¹⁸ συνόψισε τα αποτελέσματα 18 μελετών, ενσωματώνοντας 2165 ασθενείς με θηλώδη καρκίνο του θυρεοειδούς, και επιβεβαίωσε ότι η εντόπιση στον άνω λοβό (Risk Ratio 3.35, $p < 0.001$) και το μέγεθος του όγκου < 1 εκ. (Risk Ratio 2.65, $p < 0.001$) αποτελούν παράγοντες κινδύνου, που σχετίζονται σημαντικά με τις «skip» μεταστάσεις.

Συμμετοχή στο επίπεδο II

Η αποφυγή του λεμφαδενικού καθαρισμού ρουτίνας του τραχηλικού επιπέδου II θα μπορούσε να συμβάλλει

στην ελαχιστοποίηση των ακούσιων τραυματισμών του παραπληρωματικού νεύρου, το οποίο πορεύεται ψηλά στον τράχηλο. Στην μελέτη των Javid et al¹⁹, που διενεργήθηκε σε ένα δείγμα 241 ασθενών που υποβλήθηκαν σε αφαίρεση των πλάγιων τραχηλικών διαμερισμάτων, η επίπτωση των μεταστάσεων στο επίπεδο II ήταν της τάξης του 68,8% (n=137) και το ποσοστό υποτροπής σε αυτό το επίπεδο ήταν 45,5% (n=10). Στη μελέτη του Keum και συνεργατών²⁰, εξετάστηκαν 79 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπευτικό πλάγιο λεμφαδενικό καθαρισμό και καταγράφηκε μεταστατική διασπορά στο επίπεδο II της τάξης του 56,9%. Ανάλογα αποτελέσματα εμφανίζονται και σε αρκετές ακόμα μελέτες με ποσοστά επίπτωσης από 12,7% ως και 60%²¹⁻²⁷, όπως συνοψίζονται στον **πίνακα 1**.

Επομένως, γίνεται αντιληπτό το γεγονός ότι η αφαίρεση του επιπέδου II είναι ογκολογικά απαραίτητη. Η μελέτη του Palazzo και των συνεργατών²⁸ προτείνει μια πιο συντηρητική προσέγγιση με εκλεκτικό πλάγιο λεμφαδενικό καθαρισμό, ο οποίος περιλαμβάνει μόνο τα επίπεδα με κλινικά εμφανή συμμετοχή. Ωστόσο, όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, μπορεί στα επίπεδα αυτά να επικρατεί λανθάνουσα νόσος, καθώς στο θηλώδη καρκίνο του θυρεοειδούς είναι συχνές οι μεταστάσεις σε περισσότερα του ενός λεμφαδενικά διαμερίσματα²⁰. Σύμφωνα, λοιπόν, με τη μελέτη του Zhang και συνεργατών²⁹, ο κίνδυνος υποκλινικής λανθάνουσας νόσου στο επίπεδο II τριπλασιάζεται όταν υπάρχουν μεταστάσεις στα επίπεδα III και IV.

Σύμφωνα με τα ανωτέρω, μια πιο λογική προσέγγιση στο λεμφαδενικό καθαρισμό του επιπέδου II είναι η εξέταση των υπό-επιπέδων IIa και IIb χωριστά, όπως αυτά ορίζονται από την πορεία του παραπληρωματικού νεύρου. Από τεχνική άποψη, η χειρουργική αφαίρεση του επιπέδου IIb απαιτεί αναγνώριση, παρασκευή και χειρουργικούς χειρισμούς στο παραπληρωματικό νεύρο, θέτοντάς το σε κίνδυνο τραυματισμού. Η μετά-ανάλυση που δημοσιεύθηκε από τον Eskander και τους συνεργάτες²⁷ αποκάλυψε ότι το ποσοστό της συμμετοχής του επιπέδου IIb στο σύνολο των περιπτώσεων διασποράς στο πλάγιο διαμέρισμα ήταν 15,5% και αποτελεί το 1/3 του συνολικού ποσοστού επίπτωσης στο επίπεδο II. Ωστόσο, η ετερογένεια της μελέτης ήταν μεγάλη (Higgin's I² = 86.6%) και ως εκ τούτου το πραγματικό ποσοστό της επίπτωσης ίσως δεν είναι ακριβές. Στην συστηματική ανασκόπηση του Vayisoglu και συνεργατών³⁰, το ποσοστό μεταστάσε-

ων κυμαινόταν από 2,1% έως 61,5%. Το υψηλότερο ποσοστό, που αναφέρθηκε στη μελέτη από τον King et al³¹ πιθανώς να υπερεκτιμά την πραγματική επίπτωση της μεταστατικής διασποράς στο επίπεδο IIb καθώς στη μελέτη αυτή υπήρχαν αρκετοί ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν με υποτροπή νόσου στους λεμφαδένες αυτούς.

Στην αναδρομική μελέτη του Kim και των συνεργατών³² εξετάστηκαν 327 ασθενείς με θηλώδη καρκίνο και μετά από πολυπαραγοντική ανάλυση προτάθηκε η επιλεκτική αφαίρεση του επιπέδου IIb για τους ασθενείς με σοβαρή λεμφαδενική διασπορά ή σε ασθενείς με διασπορά σε πάνω από 3 λεμφαδενικά διαμερίσματα. Αντίστοιχα, μια μεγάλη αναδρομική μελέτη 954 ασθενών, που δημοσιεύθηκε από τον Liu και τους συνεργάτες³³, εξέτασε τη σχέση διαφόρων κλινικοπαθολογικών χαρακτηριστικών του πρωτοπαθούς όγκου με την παρουσία μεταστάσεων στο επίπεδο IIb. Η πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι η εξωθυρεοειδική επέκταση (Odds Ratio 10.48), η εντόπιση του όγκου στον άνω λοβό (Odds Ratio 6.12) και η παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων (Odds Ratio 12.18) αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για την ύπαρξη θετικών λεμφαδένων στο επίπεδο IIb. Το μοντέλο που προτάθηκε από την ίδια ομάδα και σπηρίχτηκε στους προαναφερθέντες παράγοντες κινδύνου είχε ευαισθησία 82,1% και ειδικότητα 95,6%. Παρ' όλα αυτά, η επικύρωση από προοπτικές μελέτες είναι απαραίτητη για να αξιολογηθεί η κλινική του χρησιμότητα.

Συμμετοχή του επιπέδου V

Η αντιπαράθεση για την έκταση του πλάγιου λεμφαδενικού τραχηλικού καθαρισμού αφορά και το επίπεδο V, διότι είναι πιθανοί οι τραυματισμοί του παραπληρωματικού και κλάδων του βραχιόνιου και αυχενικού πλέγματος. Η μελέτη του Yang και συνεργατών³⁴ ανέλυσε αναδρομικά 220 ιστολογικά δείγματα θηλώδους καρκίνου του θυρεοειδούς και ανέφερε ότι το ποσοστό της μεταστατικής διασποράς στο σύστοιχο επίπεδο V ήταν 12,3%. Η πολυπαραγοντική λογιστική παλινδρόμηση αυτού του δείγματος ασθενών έδειξαν ότι ο μοναδικός προγνωστικός παράγοντας της συμμετοχής του επιπέδου V είναι η μετάσταση στους λεμφαδένες του ετερόπλευρου κεντρικού διαμερίσματος (Odds Ratio 14, p=0.02).

Η μελέτη από τους Kupferman και συνεργάτες³⁵ ανέλυσε αναδρομικά 70 ασθενείς με καλώς διαφοροποιημένο καρκίνο του θυρεοειδούς που είχαν υποβληθεί σε θυρεοειδεκτομή, σε συνδυασμό με πλάγιο λεμφαδενικό

καθαρισμό, συμπεριλαμβάνοντας και ασθενείς με υποτροπή καρκίνου. Το συνολικό ποσοστό μεταστάσεων στο σύστοιχο με τον όγκο επίπεδο V στο πλάγιο τραχηλικό διαμέρισμα ήταν 53%. Επιπλέον, οι συγγραφείς μελέτησαν την ευαισθησία της προεγχειρητικής απεικόνισης για την ανίχνευση μεταστάσεων στο επίπεδο V. Τόσο το υπερηχογράφημα όσο και η αξονική και μαγνητική τομογραφία είχαν χαμηλή ευαισθησία (21% και 15% αντίστοιχα). Παρόμοια αποτελέσματα έδειξε και η μελέτη του Lee και συνεργατών, ο οποίος παρουσίασε παρόμοια χαμηλή ευαισθησία στην ανίχνευση των μεταστάσεων της σύστοιχης πλευράς του επιπέδου V με υπερηχογράφημα (20%), δείχνοντας ότι η μεταστατική διασπορά στους λεμφαδένες του επιπέδου V εμφανίζεται κυρίως με τη μορφή λανθάνουσας υποκλινικής νόσου και δεν μπορεί να ανιχνευθεί προεγχειρητικά.

Ο **πίνακας 1** συνοψίζει τα ποσοστά των μεταστάσεων στο επίπεδο V από τις μεγαλύτερες μελέτες. Στις σχετικές μελέτες παρατηρείται μια σημαντική ετερογένεια, αφού τα ποσοστά κυμαίνονται από το 8,5 ως το 53%.

Σε ότι αφορά τις υπο-διαίρεσεις Va και Vb, όπως αυτά ορίζονται από την πορεία του παραπληρωματικού νεύρου τα δεδομένα παραμένουν λιγοστά. Στη μελέτη του

King και συνεργατών³¹ αναφέρεται συμμετοχή του επιπέδου Va και Vb 8% και 31% αντίστοιχα σε 32 ασθενείς με θηλώδη καρκίνο του θυρεοειδούς. Ακόμη, η μελέτη που δημοσιεύθηκε από τον Lim και τους συνεργάτες²⁶ έδειξε ότι σε υπο-ομάδα 11 ασθενών βρέθηκαν 8 περιπτώσεις λανθάνουσας νόσου στο υπό-επίπεδο Va και 4 στο Vb. Και οι δύο μελέτες καταλήγουν ότι το επίπεδο V και οι υπο-διαίρεσεις του αποτελούν εστίες μετάστασης στο διαφοροποιημένο καρκίνο του θυρεοειδούς, ιδίως όταν υπάρχουν μεταστάσεις σε πολλά επίπεδα (II-IV)²⁶.

Συμπεράσματα

Στην παρούσα φάση δεν θα πρέπει να παραλείπεται ο λεμφαδενικός καθαρισμός των επιπέδων II και V, διότι έχει αποδειχθεί ότι τα επίπεδα αυτά υποκρύπτουν μεταστατική νόσο σε ποικίλα ποσοστά. Η παράλειψη της αφαίρεσης του επιπέδου IIb μπορεί να σχεδιαστεί, εφόσον απουσιάζουν παράγοντες κινδύνου όπως η εξωθυρεοειδική επέκταση του όγκου, η εντόπισή του στον άνω λοβό του θυρεοειδούς ή όταν απουσιάζει νόσος στο επίπεδο IIa. Ωστόσο, η ασφάλεια αυτής της πρακτικής πρέπει να επιβεβαιωθεί με μεγάλες προοπτικές μελέτες.

Πίνακας 1. Ποσοστά επίπτωσης ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπευτικό πλάγιο τραχηλικό καθαρισμό λεμφαδένων με κλινικά εμφανή νόσο.

Μελέτη	Έτος Δημοσίευσης	Αριθμός Ασθενών	Ποσοστό ασθενών με μεταστάσεις στο επίπεδο II (IIa-IIb, ομόπλευρα)	Ποσοστό ασθενών με μεταστάσεις στο επίπεδο V (Va-Vb, ομόπλευρα)
Keum	2012	72	56.9%	20.8%
Merdad	2013	185	49.3%	29%
Farrag	2009	53	56%-8.5%	0%-40%
Javid	2016	191	68,8%	16,9%
Kupferman	2004	39	52%	21%
Lim	2010	70	49%	16%
Yang	2016	220	45.9%	12.3%
Kupferman	2008	70		53%
King	2011	32	49%-62%	8%-31%
Lee	2010	167	40%	29%
Vayisoglu	2010	33	12.7%	8.5%
Liu	2020	954	22.7%-14.3%	14.5%

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Olson E, Wintheiser G, Wolfe KM, Droessler J, Silberstein PT. Epidemiology of Thyroid Cancer: A Review of the National Cancer Database, 2000-2013. *Cureus*. 2019 Feb;11(2):e4127.
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov;68(6):394–424.
- Liu Y, Wang Y, Zhao K, Li D, Chen Z, Jiang R, et al. Lymph node metastasis in young and middle-aged papillary thyroid carcinoma patients: a SEER-based cohort study. *BMC Cancer [Internet]*. 2020;20(1):181. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12885-020-6675-0>
- Zaydfudim V, Feurer ID, Griffin MR, Phay JE. The impact of lymph node involvement on survival in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. *Surgery [Internet]*. 2008 Dec 1;144(6):1070–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2008.08.034>
- Wang TS, Dubner S, Szynter LA, Heller KS. Incidence of metastatic well-differentiated thyroid cancer in cervical lymph nodes. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004 Jan;130(1):110–3.
- Kruijff S, Petersen JF, Chen P, Aniss AM, Clifton-Bligh RJ, Sidhu SB, et al. Patterns of structural recurrence in papillary thyroid cancer. *World J Surg*. 2014 Mar;38(3):653–9.
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016 Jan;26(1):1–133.
- Cappiello J, Piazza C, Giudice M, De Maria G, Nicolai P. Shoulder disability after different selective neck dissections (levels II-IV versus levels II-V): a comparative study. *Laryngoscope*. 2005 Feb;115(2):259–63.
- Qu N, Zhang T-T, Wen S-S, Xiang J, Shi R-L, Sun G-H, et al. The application of selective neck dissection while preserving the cutaneous branches of cervical plexus in the surgical treatment of differentiated thyroid cancer-experiences from thousands of cases. *Ann Transl Med [Internet]*. 2019 Apr;7(7):151. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31157272>
- Machens A, Hinze R, Thomusch O, Dralle H. Pattern of nodal metastasis for primary and reoperative thyroid cancer. *World J Surg*. 2002 Jan;26(1):22–8.
- Goropoulos A, Karamoshos K, Christodoulou A, Ntsias T, Paulou K, Samaras A, et al. Value of the cervical compartments in the surgical treatment of papillary thyroid carcinoma. *World J Surg*. 2004 Dec;28(12):1275–81.
- Park JH, Lee YS, Kim BW, Chang H-S, Park CS. Skip lateral neck node metastases in papillary thyroid carcinoma. *World J Surg*. 2012 Apr;36(4):743–7.
- Lim YC, Koo BS. Predictive factors of skip metastases to lateral neck compartment leaping central neck compartment in papillary thyroid carcinoma. *Oral Oncol*. 2012 Mar;48(3):262–5.
- Lee YS, Shin S-C, Lim Y-S, Lee J-C, Wang S-G, Son S-M, et al. Tumor location-dependent skip lateral cervical lymph node metastasis in papillary thyroid cancer. *Head Neck*. 2014 Jun;36(6):887–91.
- Tonolini M, Ippolito S. Multidetector CT of expected findings and early postoperative complications after current techniques for ventral hernia repair. *Insights Imaging*. 05/18. 2016;7:541–51.
- Nie X, Tan Z, Ge M. Skip metastasis in papillary thyroid carcinoma is difficult to predict in clinical practice. *BMC Cancer*. 2017 Oct;17(1):702.
- Jin W-X, Jin Y-X, Ye D-R, Zheng Z-C, Sun Y-H, Zhou X-F, et al. Predictive Factors of Skip Metastasis in Papillary Thyroid Cancer. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. 2018 May;24:2744–9.
- Qiu Y, Fei Y, Liu J, Liu C, He X, Zhu N, et al. Prevalence, Risk Factors And Location Of Skip Metastasis In Papillary Thyroid Carcinoma: A Systematic Review And Meta-Analysis. *Cancer Manag Res*. 2019;11:8721–30.
- Javid M, Graham E, Malinowski J, Quinn CE, Carling T, Udelsman R, et al. Dissection of Levels II Through V Is Required for Optimal Outcomes in Patients with Lateral Neck Lymph Node Metastasis from Papillary Thyroid Carcinoma. *J Am Coll Surg*. 2016 Jun;222(6):1066–73.
- Keum HS, Ji YB, Kim JM, Jeong JH, Choi WH, Ahn YH, et al. Optimal surgical extent of lateral and central neck dissection for papillary thyroid carcinoma located in one lobe with clinical lateral lymph node metastasis. *World J Surg Oncol*. 2012 Oct;10:221.
- Merdad M, Eskander A, Kroeker T, Freeman JL. Metastatic papillary thyroid cancer with lateral neck disease: Pattern of spread by level. *Head Neck [Internet]*. 2013 Oct 1;35(10):1439–42. Available from: <https://doi.org/10.1002/hed.23149>
- Farrag T, Lin F, Brownlee N, Kim M, Sheth S, Tufano RP. Is routine dissection of level II-B and V-A necessary in patients with papillary thyroid cancer undergoing lateral neck dissection for FNA-confirmed metastases in other levels. *World J Surg*. 2009 Aug;33(8):1680–3.
- Vayisoglu Y, Ozcan C, Turkmenoglu O, Gorur K, Unal M, Dag A, et al. Level IIb lymph node metastasis in thyroid papillary carcinoma. *Eur Arch oto-rhino-laryngology Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngological Soc Affil with Ger Soc Oto-Rhino-Laryngology - Head Neck Surg*. 2010 Jul;267(7):1117–21.
- Kupferman ME, Patterson M, Mandel SJ, LiVolsi V, Weber

- RS. Patterns of Lateral Neck Metastasis in Papillary Thyroid Carcinoma. *Arch Otolaryngol Neck Surg* [Internet]. 2004 Jul 1;130(7):857–60. Available from: <https://doi.org/10.1001/archotol.130.7.857>
25. Lee J, Sung T-Y, Nam K-H, Chung WY, Soh E-Y, Park CS. Is level IIb lymph node dissection always necessary in N1b papillary thyroid carcinoma patients? *World J Surg*. 2008 May;32(5):716–21.
 26. Lim YC, Choi EC, Yoon Y-H, Koo BS. Occult lymph node metastases in neck level V in papillary thyroid carcinoma. *Surgery*. 2010 Feb;147(2):241–5.
 27. Eskander A, Merdad M, Freeman JL, Witterick IJ. Pattern of spread to the lateral neck in metastatic well-differentiated thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid*. 2013 May;23(5):583–92.
 28. Palazzo FF, Gosnell J, Savio R, Reeve TS, Sidhu SB, Sywak MS, et al. Lymphadenectomy for papillary thyroid cancer: Changes in practice over four decades. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2006;32(3):340–4. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S074879830600014X>
 29. Zhang L, Zhou X, Yao X, Zhang Q, Zhang L. [Clinical analysis of level II occult metastasis of papillary thyroid carcinoma]. *Zhonghua er bi yan hou tou jing wai ke za zhi = Chinese J Otorhinolaryngol head neck Surg*. 2011 Sep;46(9):733–7.
 30. Vayisoglu Y, Ozcan C. Involvement of level IIb lymph node metastasis and dissection in thyroid cancer. *Gland Surg* [Internet]. 2013 Nov;2(4):180–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25083481>
 31. King JM, Corbitt C, Miller FR. Management of Lateral Cervical Metastases in Papillary Thyroid Cancer: Patterns of Lymph Node Distribution. *Ear, Nose Throat J* [Internet]. 2011 Aug 1;90(8):386–9. Available from: <https://doi.org/10.1177/014556131109000814>
 32. Kim SK, Park I, Hur N, Lee JH, Choe J-H, Kim J-H, et al. Routine Level 2b Dissection may be Recommended Only in N1b Papillary Thyroid Carcinoma with Three- or Four-Level Lateral Lymph Node Metastasis. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2016;23(5):694–700. Available from: <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5521-8>
 33. Liu Z, Liu Y, Fan Y, Wang X, Lu X. Level IIb lymph node metastasis characteristics and predictive factors for patients with cN1b papillary thyroid carcinoma. *Surgery*. 2020 Jun;167(6):962–8.
 34. Yang J, Gong Y, Yan S, Zhu J, Li Z, Gong R. Risk factors for level V lymph node metastases in solitary papillary thyroid carcinoma with clinically lateral lymph node metastases. *Cancer Med* [Internet]. 2016/07/01. 2016 Aug;5(8):2161–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27368106>
 35. Kupferman ME, Weinstock YE, Santillan AA, Mishra A, Roberts D, Clayman GL, et al. Predictors of level V metastasis in well-differentiated thyroid cancer. *Head Neck*. 2008 Nov;30(11):1469–74.
 36. Lee K, Kawata R, Nishikawa S, Yoshimura K, Takenaka H. Diagnostic criteria of ultrasonographic examination for lateral node metastasis of papillary thyroid carcinoma. *Acta Otolaryngol*. 2010;130(1):161–6.



ΣΤΗ ΖΩΗ ΕΙΜΑΣΤΕ ΝΙΚΗΤΕΣ.

Στο Ερρίκος Ντυνάν γιορτάζουμε 20 χρόνια.
20 χρόνια αφοσίωσης στην ανθρώπινη ζωή.
Με την απόκτηση της κορυφαίας διαπίστευσης JCI,
επιβραβεύονται οι προσπάθειες και η δέσμευσή μας
στην ασφάλεια και την ποιότητα των υπηρεσιών μας.

Και έτσι συνεχίζουμε.
Σταθερά, για τον άνθρωπο.

FRANCIS&C



ΣΤΑΘΕΡΑ ΓΙΑ ΤΟΝ **ΑΝΘΡΩΠΟ**



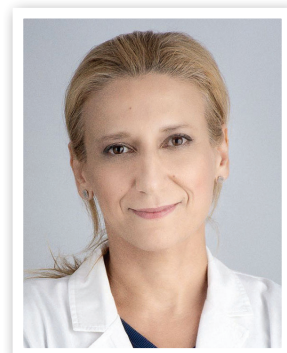
Organization
Accredited
by Joint
Commission
International

(+30) 210 69 72 000 www.dunant.gr Μεσογείων 107, 115 26 Αθήνα

Ελάχιστα επεμβατική χειρουργική και κακοήθεια των επινεφριδιακών νεοπλασμάτων

Αγγέλη Χρυσάνθη MD, PhD

Επιμελήτρια Α΄ Χειρουργός
Γ.Ν.Α. «Γ.Γεννηματάς»



Περίληψη

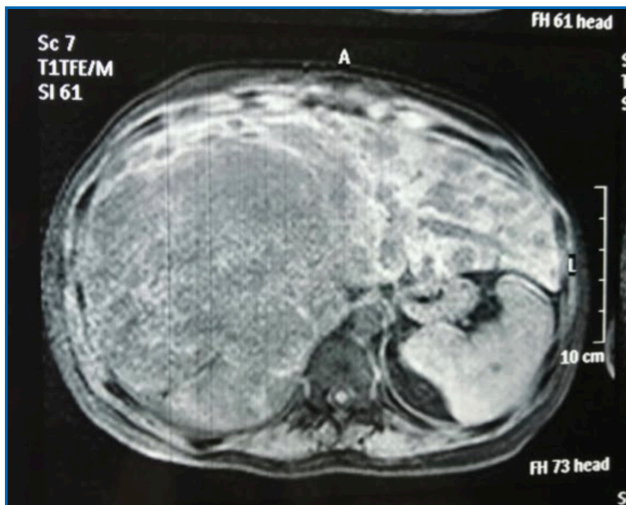
Η εξέλιξη στις απεικονιστικές μεθόδους έχει αναδείξει την πρόωπη διάγνωση τόσο των πρωτοπαθών όσο και των μεταστατικών όγκων των επινεφριδίων. Η χειρουργική των επινεφριδίων μπορεί να πραγματοποιηθεί με ανοικτή, λαπαροσκοπική ή ρομποτικά υποβοηθούμενη επέμβαση. Οι επεμβάσεις αυτές πραγματοποιούνται διακοιλιακά ή οπισθοπεριτοναϊκά, με πρόσθια, πλάγια ή οπίσθια προσπέλαση. Στην επιλογή της τεχνικής παίζουν ρόλο τα χαρακτηριστικά του ασθενούς, το μέγεθος και η φύση του όγκου καθώς και η εμπειρία του χειρουργού. Η λαπαροσκοπική προσπέλαση, ενώ έχει καθιερωθεί ως η επέμβαση εκλογής για τις καλοήθεις παθήσεις των επινεφριδίων, παραμένει αμφιλεγόμενη για τους κακοήθεις επινεφριδιακούς όγκους. Δυστυχώς κακοήθεις πρωτοπαθείς επινεφριδιακοί όγκοι και μονήρεις επινεφριδιακές μεταστάσεις, αν και παλαιότερα αποτελούσαν αντένδειξη για λαπαροσκοπική προσπέλαση, σήμερα αφαιρούνται λαπαροσκοπικά σε ορισμένα κέντρα. Η καταλληλότητα της λαπαροσκοπικής χειρουργικής στα πρωτοπαθή επινεφριδιακά καρκινώματα παραμένει αμφισβητούμενη. Είναι δεδομένο ότι η θεραπευτική λαπαροσκοπική εκτομή οφείλει να ακολουθήσει τις ογκολογικές αρχές της ανοικτής τεχνικής, αποφεύγοντας την διάσπαση της κάψας του όγκου. Προοπτικές τυχαίοποιημένες μελέτες σχετικά με το ρόλο της λαπαροσκοπικής χειρουργικής στον καρκίνο των επινεφριδίων δεν είναι εφικτές, λόγω της σπανιότητας της νόσου. Enbloc εκτομές παρακειμένων οργάνων πρέπει να επιτελούνται εξ αρχής με ανοικτή προσπέλαση.

Λέξεις κλειδιά: φλοιοεπινεφριδιακό καρκίνωμα, κακοήθες φαιοχρωμοκύτωμα, δυστυχώς κακοήθεις όγκοι, μονήρεις μεταστάσεις επινεφριδίων, λαπαροσκοπική επέμβαση

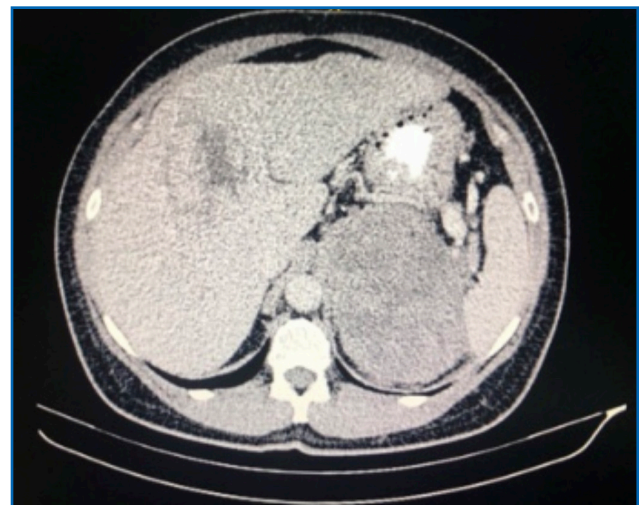
Εισαγωγή

Η πρόοδος της βιολογικής χημείας και των απεικονιστικών μεθόδων είχε ως αποτέλεσμα την πιο αναλυτική περιγραφή της παθολογίας των επινεφριδίων καθώς και την πιο έγκαιρη διάγνωση των όγκων των επινεφριδίων. Επιπρόσθετα η εξέλιξη της ενδοκρινολογίας και της λαπαροσκοπικής χειρουργικής οδήγησε στην μείωση της θνησιμότητας στις επεμβάσεις των επινεφριδίων. Η λαπαροσκοπική επινεφριδεκτομή αποτελεί μια από τις πιο επιτυχημένες εφαρμογές της ελάχιστα επεμβατικής χειρουργικής τεχνικής. Από το 1992 που πραγματοποιήθηκε η πρώτη λαπαροσκοπική επινεφριδεκτομή, από τον χειρουργό Michel Gagner, η τεχνική αυτή βρήκε άμεσα

πολύ μεγάλη ανταπόκριση και καθιερώθηκε σε σύντομο χρονικό διάστημα ως η επέμβαση εκλογής για τους καλοήθεις λειτουργικούς και μη λειτουργικούς όγκους των επινεφριδίων¹. Είναι ευρέως αποδεκτό ότι η λαπαροσκοπική προσέγγιση προσφέρει καλύτερη ορατότητα, σε πολύπλοκες και με δύσκολη πρόσβαση ανατομικές περιοχές, από πολύ μικρότερες τομές και με λιγότερο μετεχειρητικό άλγος. Αρκετές σειρές αναδεικνύουν ότι η λαπαροσκοπική επινεφριδεκτομή παρουσιάζει μικρότερα ποσοστά επιπλοκών σε σχέση με την ανοικτή επέμβαση, μικρότερη απώλεια αίματος, μικρότερη ανάγκη για μετάγγιση, λιγότερο μετεχειρητικό άλγος, πιο γρήγορη επάνοδο σε σίτιση και δραστηριότητα, καλύτερο κοσμη-



Εικόνα 1: CT φλοιοεπινεφριδιακού καρκινώματος δεξιού επινεφριδίου με ηπατικές μεταστάσεις



Εικόνα 2: CT φλοιοεπινεφριδιακού καρκινώματος αριστερού επινεφριδίου με ηπατικές μεταστάσεις

τικό αποτέλεσμα καθώς και μικρότερη διάρκεια και χαμηλότερο συνολικό κόστος νοσηλείας^{2,3}.

Στην εποχή της λαπαροσκοπικής χειρουργικής, η λαπαροσκοπική επινεφριδεκτομή κέρδισε γρήγορα την προτίμηση των χειρουργών και πολλά κέντρα έχουν διευρύνει σε μεγάλο βαθμό τις ενδείξεις εφαρμογής της. Οι δυνητικά κακοήθεις πρωτοπαθείς όγκοι των επινεφριδίων και οι μονήρεις επινεφριδιακές μεταστάσεις ενώ παλαιότερα θεωρούνταν αντένδειξη για λαπαροσκοπική προσέγγιση, αφαιρούνται σήμερα λαπαροσκοπικά σε ορισμένα κέντρα με εμπειρία στην λαπαροσκοπική χειρουργική⁴⁻⁸. Η καταλληλότητα της λαπαροσκοπικής προσέγγισης στους κακοήθεις πρωτοπαθείς όγκους των επινεφριδίων παραμένει αμφιλεγόμενο θέμα. Η λαπαροσκοπική επινεφριδεκτομή για να είναι θεραπευτική προϋποθέτει, όπως και η ανοικτή, την τήρηση των ογκολογικών αρχών με αποφυγή σύλληψης ή ρήξης της κάψας του όγκου.

Οι κακοήθεις όγκοι των επινεφριδίων χωρίζονται σε εκείνους που προέρχονται από τον φλοιό, σε εκείνους που προέρχονται από τον μυελό και στους μεταστατικούς όγκους των επινεφριδίων από γνωστή πρωτοπαθή εστία σε άλλο όργανο.

Φλοιοεπινεφριδιακό καρκίνωμα

Το φλοιοεπινεφριδιακό καρκίνωμα (Adrenal Cortex Carcinoma, ACC) είναι ένα σπάνιο και ιδιαίτερα κακόηθες νεόπλασμα με χαμηλά ποσοστά πενταετούς επιβίωσης και με ελάχιστες θεραπευτικές επιλογές πέρα από την χειρουργική εξαίρεση⁹⁻¹¹. Έχει συχνότητα 0.5-2 πε-

ριπτώσεις ανά ένα εκατομμύριο πληθυσμού ανά έτος¹². Αντιπροσωπεύει το 0.2% του συνολικού αριθμού περιπτώσεων καρκίνου. Είναι συχνότερο στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες (αναλογία 1.5/1) και παρουσιάζει δικόρυστη κατανομή με βάση την ηλικία, με συχνότερη εμφάνιση στην παιδική ηλικία και στην 4η με 5η δεκαετία της ζωής¹³. Ανεξάρτητα από το μέγεθος 1 στους 1500 όγκους των επινεφριδίων είναι κακοήθεις¹⁴. Το ποσοστό εμφάνισης κακοήθειας είναι πολύ χαμηλό σε όγκους μικρότερους του 1 εκατοστού. Σε σειρές με όγκους μεγαλύτερους από 5 εκατοστά, καρκίνος ανευρίσκεται σε ποσοστό που φτάνει το 7% των ασθενών¹⁵. Οι όγκοι αυτοί είναι εκκριτικοί σε ποσοστό 60% και εκκρίνουν κορτιζόλη, ανδρογόνα, οιστρογόνα, αλδοστερόνη ή συνδυασμό αυτών^{16,17}. Η πλειοψηφία των φλοιοεπινεφριδιακών καρκινωμάτων είναι σποραδικά ενώ κάποιες φορές αναπτύσσονται στα πλαίσια κάποιου κληρονομικού συνδρόμου όπως το σύνδρομο LiFraumeni, το σύνδρομο Beckwith - Wiedemann, η πολλαπλή ενδοκρινική νεοπλασία (MEN) 1, η συγγενής υπερπλασία των επινεφριδίων, το σύνδρομο οικογενούς πολυποδίασης και οι μεταλλάξεις της Β-κατενίνης¹⁸⁻²⁰. Το φλοιοεπινεφριδιακό καρκίνωμα δίνει μεταστάσεις νωρίς στο ήπαρ, τους πνεύμονες και τα οστά και αυτό, όπως είναι αναμενόμενο, επιδεινώνει την πρόγνωση²¹.

Η απεικόνιση είναι ιδιαίτερα σημαντική για την σταδιοποίηση της νόσου και τον προγραμματισμό της χειρουργικής επέμβασης. Τόσο η αξονική τομογραφία κοιλίας (CT) όσο και η μαγνητική τομογραφία (MRI) είναι χρήσιμες για την εκτίμηση του επινεφριδιακού όγκου και συγκεκριμένα



Εικόνα 3:φλοιοεπινεφριδιακό καρκίνωμα ENSATI



Εικόνα 4: φλοιοεπινεφριδιακό καρκίνωμα ENSATIII

για τον καθορισμό της έκτασης της νόσου, της διήθησης αγγείων και λεμφαδένων και την ανεύρεση απομακρυσμένων μεταστάσεων ηπατικών ή πνευμονικών (**εικόνες 1,2**) Τα φλοιοεπινεφριδιακά καρκινώματα είναι συνήθως μεγαλύτερα από 6 εκατοστά. Εμφανίζουν ετερογένεια, ανώμαλα όρια, αιμορραγικές εστίες, νεκρώσεις, αποιτανώσεις και κάποιες φορές διήθηση λεμφαδένων. Συχνά στην απεικόνιση ανευρίσκονται μεταστάσεις, τοπική διήθηση γειτονικών με τον όγκο του επινεφριδίου ιστών ή διήθηση της κάτω κοίλης φλέβας²². Το σπινθηρογράφημα με 131 I-6-beta-iodomethylnochrolosterol (NP-59) χρησιμοποιείται για να διακρίνει εάν ένας όγκος του φλοιού είναι καλοήθης. Η πλειοψηφία των φλοιοεπινεφριδιακών καρκινωμάτων έχουν χαμηλή ή καθόλου πρόσληψη στο σπινθηρογράφημα NP-59.

Το στάδιο της νόσου τη στιγμή της διάγνωσης και η ριζική εκτομή του όγκου αποτελούν τους πιο σημαντικούς προγνωστικούς παράγοντες για την πορεία της νόσου και την συνολική επιβίωση²³ (**εικόνα 3,4**). Η πενταετής επιβίωση στους ασθενείς με φλοιοεπινεφριδιακό καρκίνωμα κυμαίνεται από 16-60%. Ακόμα και ασθενείς που υποβάλλονται σε ριζική επέμβαση μπορεί να εμφανίσουν μετά από κάποιο χρονικό διάστημα τοπική υποτροπή ή απομακρυσμένες μεταστάσεις. Περίπου τα 2/3 των ασθενών εμφανίζουν υποτροπή μέσα σε δύο χρόνια από την αρχική επέμβαση, ενώ το 85% περίπου εμφανίζουν κάποια στιγμή στην πορεία της νόσου τοπική υποτροπή ή απομακρυσμένες μεταστάσεις. Η εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου σε ασθενείς με παρουσία μεταστατικής νόσου μπορεί να βελτιώσει τα συμπτώματα της τοπικής νόσου και της υπερέκκρισης ορμονών αλλά σπάνια επηρεάζει την συνολική επιβίωση²⁴. (**εικόνες 3,4**)

Κακόηθες φαιοχρωμοκύττωμα

Τα φαιοχρωμοκυττώματα είναι όγκοι του μυελού των επινεφριδίων καθώς και ιστών με κύτταρα χρωμαφίνης σε άλλα σημεία του σώματος (παραγαγγλιώματα). Φαιοχρωμοκυττώματα και παραγαγγλιώματα περιγράφονται μαζί με την ονομασία PPGLs (Pheochromocytomas-Paragangliomas)²⁵. Η συχνότητα εμφάνισης τους είναι 1-3 περιπτώσεις ανά 100.000 άτομα. Εμφανίζονται σε ένα ποσοστό 0,1% σε ασθενείς με υπέρταση και σε ένα ποσοστό 5% στους όγκους των επινεφριδίων που ανευρίσκονται τυχαία σε απεικονιστικό έλεγχο²⁶. Τα περισσότερα φαιοχρωμοκυττώματα εμφανίζονται την 4η με 5η δεκαετία της ζωής, με ανάλογη κατανομή στα δυο φύλα. Η συχνότητα των παραγαγγλιωμάτων είναι 10-15% αυτής των φαιοχρωμοκυττωμάτων²⁷. Η πιθανότητα εμφάνισης μεταστάσεων είναι 10-20% στα φαιοχρωμοκυττώματα και μέχρι 50% στα παραγαγγλιώματα²⁸.

Τα περισσότερα φαιοχρωμοκυττώματα εμφανίζονται σποραδικά χωρίς την παρουσία άλλης νόσου, ενώ το ένα τρίτο αυτών συνδυάζεται με κληρονομικά σύνδρομα όπως το MEN2, NF1, VHL και οικογενή σύνδρομο παραγαγγλιώματος²⁹. Τα οικογενή σύνδρομα παραγαγγλιώματος σχετίζονται με μεταλλάξεις των γονιδίων της σουκινικής δεϋδρογενάσης SDHx (SDHB, SDHD, SDHC, SDHA και SDHAF2)³⁰. Οι μεταλλάξεις αυτές σχετίζονται με εξωεπινεφριδιακά παραγαγγλιώματα. Η SDHB έχει συσχετιστεί με το κακόηθες φαιοχρωμοκύττωμα³¹. Πρόσφατα βρέθηκαν και άλλα γονίδια που φαίνεται να σχετίζονται με την παρουσία φαιοχρωμοκυττωμάτων ή παραγαγγλιωμάτων, όπως τα RET, TMEM127, MAX, IHD1, KIF2, HRAS, HIF2, PHD2 και FH³²⁻³⁴.

Στα φαιοχρωμοκυττώματα η διαφορική διάγνωση με-

ταξύ καλοήθους και κακοήθους φαιοχρωμοκυτώματος είναι δύσκολη γιατί δεν υπάρχουν συγκεκριμένα ακτινολογικά ή ιστολογικά κριτήρια που να τα διαχωρίζουν με ακρίβεια³⁵. Κακόηθες φαιοχρωμοκύττωμα μπορεί να διαγνωστεί με βεβαιότητα μόνο όταν υπάρχει διήθηση παρακείμενων ιστών ή μεταστατική νόσος^{36,36}. Η αξονική και η μαγνητική τομογραφία κοιλίας είναι ιδιαίτερα χρήσιμες στην αναγνώριση αυτών των όγκων καθώς και το MIBG (scintigraphy with I-131-meta-iodo-benzyl-guanidine) που είναι μια λειτουργική απεικονιστική εξέταση, σημαντική για όγκους που δεν αναγνωρίζονται στον προηγούμενο απεικονιστικό έλεγχο ή σε εξωεπινεφριδιακή νόσο και σε παρουσία μεταστάσεων^{39,40}. Συχνά η καλοήθεια ή η κακοήθεια ενός φαιοχρωμοκυτώματος μπορεί να κριθεί και κατά τη διάρκεια του follow up. Το 10-16% των καλοήθων φαιοχρωμοκυτωμάτων υποτροπιάζουν με βιοχημικές διαταραχές⁴¹. Με βάση την ιστολογική έκθεση των φαιοχρωμοκυτωμάτων και παραγαγγλιωμάτων έχουν δημιουργηθεί συστήματα που έχουν ως στόχο να προσεγγίσουν με τον καλύτερο δυνατό τρόπο την πιθανότητα παρουσίας καλοήθειας ή κακοήθειας. Πρόκειται για το PASS score (Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scored Scale) που περιλαμβάνει 9 ιστολογικά κριτήρια και το GAPP score (Grading system for adrenalpheochromocytoma and paraganglioma) που περιλαμβάνει 4 ιστολογικά κριτήρια, τον δείκτη Ki 67 και την έκφραση των κατεχολαμινών^{42,43}.

Πρόσφατα ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO Classification of Endocrine Organs, 2017 4th edition) αναφέρει ότι θεωρεί ως δεδομένο ότι όλα τα φαιοχρωμοκυτώματα και παραγαγγλιώματα είναι δυνητικά κακοήθη με πιθανότητα άλλοτε άλλου βαθμού εμφάνισης

μεταστάσεων και ότι τα συστήματα ταξινόμησης χρησιμοποιούνται για την πρόβλεψη με μεγαλύτερη ακρίβεια του χρόνου εμφάνισης μεταστάσεων και την παρακολούθηση της πορείας της νόσου μετά την χειρουργική επέμβαση⁴⁴. (εικόνες 5,6)

Μεταστατικοί όγκοι

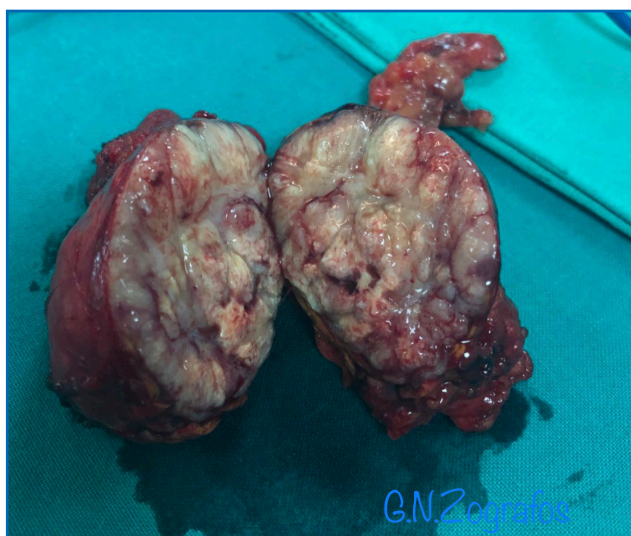
Μονήρεις μεταστάσεις στα επινεφρίδια από πρωτοπαθείς όγκους άλλων οργάνων είναι συχνές και συνήθως δεν προκαλούν συμπτώματα. Οι μεταστάσεις στα επινεφρίδια μπορεί να αφορούν το ένα ή και τα δυο επινεφρίδια⁴⁵. Οι όγκοι νεφρού, του πνεύμονα όπως και τα μελανώματα δίνουν μεταστάσεις στα επινεφρίδια πιο συχνά σε σχέση με άλλους όγκους. Παρόλα αυτά πιο σπάνια μπορεί να εμφανιστεί μετάσταση στα επινεφρίδια από όγκο μαστού, παχέος εντέρου, άλλους όγκους του γαστρεντερικού συστήματος ή λέμφωμα⁴⁶. Σε ασθενείς που εμφανίζεται μια επινεφριδιακή μάζα ενώ έχουν καρκίνο και σε κάποιο άλλο σημείο του σώματος, η πιθανότητα να είναι μετάσταση είναι 32-73%⁴⁷. Σε ασθενείς στους οποίους εμφανίζονται τυχαία σε απεικονιστικό έλεγχο με αξονική τομογραφία κοιλίας (CT) εμφανίζονται σε ποσοστό 0.3-5%⁴⁸. Με την εξέλιξη των απεικονιστικών μεθόδων (CT, MRI, 28-fluorodeoxyglucose positron-emission-tomography) η ανίχνευση των επινεφριδιακών μεταστάσεων έχει γίνει πολύ συχνή⁴⁹. Οι μεταστάσεις των επινεφριδίων περιορίζονται συνήθως μέσα στην κάψα του οργάνου και αυτό ενισχύει την υπόθεση ότι με την εκτομή του επινεφριδίου είναι δυνατόν να επιτευχθούν αρνητικά όρια εκτομής^{50,51}. Αρκετές μελέτες υποστηρίζουν ότι η εκτομή μιας μονήρους επινεφριδιακής μετάστασης από πρωτοπαθείς όγκους άλλων οργάνων μπορεί να



Εικόνα 5: φαιοχρωμοκύττωμα δεξιού επινεφριδίου PASSscore 6



Εικόνα 6: φαιοχρωμοκύττωμα αριστερού επινεφριδίου PASSscore 9



Εικόνα 7: Μετάσταση δεξιού επινεφριδίου από Ca ενδομητρίου

βελτιώσει την επιβίωση. Οι μελέτες αυτές παρουσιάζουν μέση επιβίωση 20 με 30 μήνες μετά από την εκτομή της επινεφριδιακής μετάστασης σε σχέση με την επιβίωση 6 με 8 μηνών σε περιπτώσεις μεταστάσεων που δεν έχουν εξαιρεθεί⁵²⁻⁵⁴. (εικόνες 7,8)

Λαπαροσκοπική χειρουργική στην κακοήθεια

Η λαπαροσκοπική χειρουργική μπορεί να γίνει αποδεκτή στην χειρουργική αντιμετώπιση της κακοήθους νόσου όταν πληροί έναν αριθμό κριτηρίων. Πρώτα από όλα πρέπει να υπάρχει τεκμηρίωση, η οποία να προκύπτει από την μετεγχειρητική νοσηρότητα και θνητότητα, ότι η λαπαροσκοπική χειρουργική είναι εξίσου ασφαλής ή ίσως και ασφαλέστερη από την αντίστοιχη ανοικτή τεχνική. Επιπρόσθετα οφείλει να είναι το ίδιο ριζική όσον αφορά την εκτομή του όγκου σε σχέση με την συμβατική ανοικτή τεχνική.

Ο ρόλος της λαπαροσκοπικής χειρουργικής στους κακοήθεις όγκους των επινεφριδίων είναι αμφιλεγόμενος καθώς δεν υπάρχουν μεγάλες σειρές στην βιβλιογραφία και αυτό συμβαίνει λόγω της σπανιότητας της νόσου. Επιπλέον, υπάρχουν ανησυχίες σε σχέση με την ανάπτυξη τοπικής υποτροπής ή μεταστάσεων στις θέσεις των ports μετά από δυναμικά θεραπευτικές εκτομές⁵⁵. Η παθογένεση των μεταστάσεων στην θέση των ports παραμένει άγνωστη και το πιθανότερο είναι πολυπαραγοντική. Η άμεση διήθηση του τραύματος από καρκινικά κύτταρα παίζει τον βασικότερο ρόλο στην ανάπτυξη των μεταστάσεων στις θέσεις των ports. Παρόλα αυτά, ο μηχανισμός



Εικόνα 8: Μετάσταση αριστερού επινεφριδίου από Ca πνεύμονα

αυτός δεν εξηγεί την ανάπτυξη μεταστάσεων στις θέσεις των άλλων ports, απ' όπου δεν γίνεται η αφαίρεση του όγκου. Άλλοι μηχανισμοί που μπορεί να προκαλέσουν τοπική υποτροπή ή εμφάνιση μεταστάσεων στις θέσεις των ports είναι η μεταφορά καρκινικών κυττάρων μέσω των εργαλείων, το φαινόμενο της καμινάδας (chimney effect) με την βίαιη έξοδο του αέρα του πνευμοπεριτοναίου από τα τραύματα, η κακή χειρουργική τεχνική με σύλληψη ή κατακερματισμό του όγκου, η δράση του πνευμοπεριτοναίου, η αιματογενής διασπορά, η απουσία προληπτικών μέτρων για την αποφυγή διασποράς της νόσου. Για την επίτευξη καλύτερων αποτελεσμάτων είναι απαραίτητη ή αυστηρή τήρηση των ογκολογικών αρχών της ανοικτής χειρουργικής. Επιπρόσθετα, διάφορες τεχνικές όπως η χρήση προστατευτικών των τραυμάτων, η αναρρόφηση του πνευμοπεριτοναίου ή η εκκένωση αυτού πριν βγουν τα ports, η συρραφή του περιτοναίου έχουν προταθεί και έχουν καλά αποτελέσματα⁵⁶⁻⁵⁸.

Έχουν περιγραφεί τρεις περιπτώσεις ασθενών με διασπορά νόσου μετά από λαπαροσκοπική επινεφριδεκτομή για καρκίνο⁵⁸. Σε μελέτη (Porrigliaetal) με 13 ασθενείς (6 με καρκίνωμα φλοιού και 7 με μεταστάσεις επινεφρι-

δίω) το μέσο μέγεθος των όγκων ήταν 5.9 εκατοστά. Η μέση περίοδος παρακολούθησης ήταν 30 μήνες και στο διάστημα αυτό 3 ασθενείς πέθαναν λόγω ενδοπεριτοναϊκής διασποράς και διήθησης στην θέση των ports⁵⁹. Σε άλλη μελέτη (Moinzadehetal), 31 ασθενείς υποβλήθηκαν σε 33 λαπαροσκοπικές πινεφριδεκτομές, 26 για μετάσταση επινεφριδίου και 7 για πρωτοπαθή νεοπλασία των επινεφριδίων. Η παρακολούθηση ήταν 26 μήνες και στο διάστημα αυτό 15 ασθενείς πέθαναν. Τοπική υποτροπή παρουσιάστηκε σε 7 ασθενείς. Δεν υπήρξε μετάσταση στις θέσεις των ports. Η πενταετής επιβίωση έφτασε το 40%⁶⁰.

Λαπαροσκοπική εκτομή μονήρων επινεφριδιακών μεταστάσεων

Η χειρουργική επέμβαση σε ασθενείς με μονήρη μετάσταση στα επινεφρίδια από πρωτοπαθή όγκο άλλου οργάνου έχει αποδειχθεί ότι προσφέρει στον ασθενή μεγαλύτερο διάστημα ελεύθερο νόσου και μεγαλύτερη συνολική επιβίωση.

Μονήρης μετάσταση στα επινεφρίδια δεν σημαίνει ότι υπάρχει συστηματική νόσος και μελέτες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς αυτοί μπορούν να αντιμετωπιστούν με λαπαροσκοπική επέμβαση. Επίσης υποστηρίζεται ότι ασθενείς με μετάχρονη μετάσταση στα επινεφρίδια από πρωτοπαθή όγκο μπορεί να ωφεληθούν από την λαπαροσκοπική επέμβαση καθώς έχει μικρότερη θνησιμότητα σε σχέση με την ανοικτή επέμβαση.

Σε μια ανασκόπηση (Henifordetal) με 10 ασθενείς με μεταστατικό όγκο επινεφριδίων και έναν ασθενή με φλοιοεπινεφριδιακό καρκίνωμα σε ένα διάστημα παρακολούθησης 8.3 μηνών δεν υπήρξε τοπική υποτροπή ούτε υποτροπή στις θέσεις των ports⁶¹. Σε άλλη μελέτη που εστίασε στην παρακολούθηση ασθενών με μονήρη επινεφριδιακή μετάσταση που είχαν υποβληθεί αρχικά σε επέμβαση για μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα υποβλήθηκαν σε λαπαροσκοπική επινεφριδεκτομή 11 ασθενείς (Giraudet al). Ήταν όλοι εν ζωή 37 με 80 μήνες μετά την πνευμονεκτομή.

Ένας ασθενής με αμφοτερόπλευρη επινεφριδιεκτομή ήταν ζωντανός 44 μήνες μετεγχειρητικά αλλά με παρουσία τοπικής υποτροπής. Δυο ασθενείς πέθαναν από άλλα αίτια 5 και 6 μήνες μετά την επινεφριδεκτομή, ένας μετά από 14 μήνες με τοπική υποτροπή και γενικευμένη νόσο και οι υπόλοιποι 3 μετά από 12 με 48 μήνες με συστηματική υποτροπή⁶².

Λαπαροσκοπική εκτομή πρωτοπαθών κακοήθων όγκων των επινεφριδίων

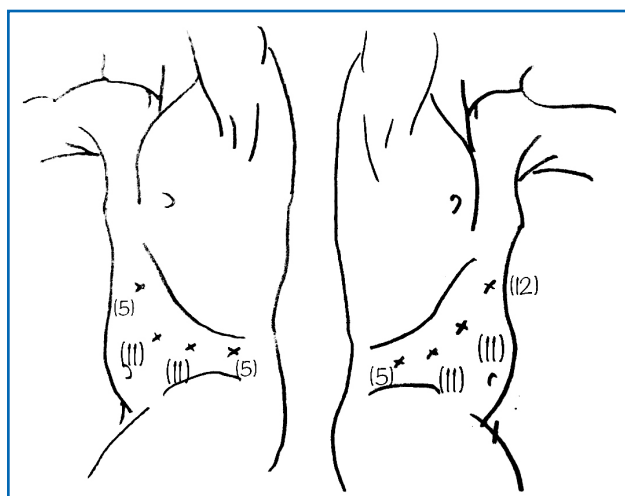
Κακοήθη φαιοχρωμοκυττώματα και φλοιοεπινεφριδικά καρκινώματα πρέπει να προσεγγίζονται με ιδιαίτερη προσοχή. Σε αυτούς τους όγκους η περι-επινεφριδιακή διήθηση είναι συχνή και η πιθανότητα να γίνει κατακερματισμός του όγκου και ενδοπεριτοναϊκή διασπορά είναι ιδιαίτερα αυξημένη. Ο όγκος πρέπει να κινητοποιηθεί από τον περιβάλλοντα λιπώδη ιστό χωρίς να γίνει σύλληψη αυτού με λαβίδες. Οι πηγές ενέργειας πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή ώστε να μην γίνει ρήξη στην κάψα του όγκου και διασπορά των καρκινικών κυττάρων. Πρέπει να σημειωθεί ότι πολλές φορές η διάγνωση του καρκίνου επιβεβαιώνεται με την ιστολογική έκθεση, χωρίς να είναι εμφανής προεγχειρητικά⁶³. Για τον λόγο αυτό απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή στην εκτομή όλων των όγκων των επινεφριδίων και για τον λόγο αυτό επίσης γεννιέται συχνά το δίλημμα ποιά είναι η καταλληλότερη χειρουργική τεχνική. Λαμβάνοντας υπ όψιν την επιθετικότητα της πρωτοπαθούς κακοήθειας των επινεφριδίων γίνεται εύκολα αντιληπτό ότι η ριζική εκτομή με υγιή όρια και η αποφυγή ρήξης της κάψας και της επακόλουθης διασποράς των καρκινικών κυττάρων αποτελεί βασικό προγνωστικό παράγοντα για την πορεία της νόσου. Μέχρι τώρα δεν υπάρχουν απόλυτες οδηγίες για την επιλογή της τεχνικής. Λόγω της σπανιότητας της νόσου δεν υπάρχουν προοπτικές τυχαίοποιημένες μελέτες που να συγκρίνουν τις ανοικτές και τις ελάχιστα επεμβατικές τεχνικές. Η τρέχουσα γνώση βασίζεται σε αναδρομικές μελέτες και σε απόψεις ειδικών.

Οι αναδρομικές μελέτες παρουσιάζουν αντιφατικά αποτελέσματα. Αρκετές σειρές είναι διστακτικές στην εφαρμογή της λαπαροσκοπικής χειρουργικής στους κακοήθεις όγκους των επινεφριδίων καθώς εμφανίζουν κάποιες περιπτώσεις τοπικής υποτροπής ή καρκινώματος κοιλίας μετά από λαπαροσκοπική προσέγγιση. Ο Lombardi και οι συνεργάτες του, αναφέρουν πλήρη λαπαροσκοπική εκτομή 3 φλοιοεπινεφριδιακών καρκινωμάτων και 2 κακοήθων φαιοχρωμοκυττωμάτων με διατήρηση ακέραιας της κάψας τους. Παρόλα αυτά ένας ασθενής με φλοιοεπινεφριδιακό καρκίνωμα παρουσίασε υποτροπή της νόσου στην ελάσσονα πύελο 6 μήνες αργότερα και ένας με κακοήθες φαιοχρωμοκύττωμα παρουσίασε υποτροπή ενδοκοιλιακά ένα χρόνο μετά την αρχική λαπαροσκοπική επέμβαση⁶⁴. Ο Li και οι συνεργάτες του ανέφεραν 3 περιπτώσεις φαιοχρωμοκυττωμάτωσης

μετά από λαπαροσκοπική επινεφριδεκτομή χωρίς όμως να είναι ξεκάθαρο αν πρόκειται για διασπορά καρκινικής νόσου ή για διασπορά από καλοήγη νόσο λόγω κακής τεχνικής⁶⁵. Ο Gonzalez και οι συνεργάτες του όπως και ο Zheng με τους δικούς του συνεργάτες παρατήρησαν συχνή τοπική υποτροπή με την λαπαροσκοπική μέθοδο, ενώ ο Lebouilleux βρήκε ότι η λαπαροσκοπική προσέγγιση ήταν ο μοναδικός προγνωστικός παράγοντας για την καρκινωμάτωση κοιλίας^{66,67,68}. Επιπρόσθετα λαπαροσκοπική επινεφριδεκτομή σε φλοιοεπινεφριδιακά καρκινώματα στα οποία δεν υπήρξε υποψία για την παρουσία τους προεχειρητικά παρουσίασαν υψηλότερα ποσοστά υποτροπής⁶⁹.

Από την άλλη πλευρά υπάρχουν σειρές όπως των, Brix et al, Donatini et al, Nocca et al, Porpiglia et al, Fossa et al, που υποστηρίζουν ότι η λαπαροσκοπική προσέγγιση σε αυτούς τους όγκους προσφέρει τα πλεονεκτήματα της λαπαροσκοπικής τεχνικής ενώ ταυτόχρονα μπορεί να σεβαστεί τις αρχές της ογκολογικής χειρουργικής⁷⁰⁻⁷³. Όλες αυτές οι σειρές δίνουν έμφαση στον σεβασμό των αρχών της ογκολογικής χειρουργικής ειδικά για τα φλοιοεπινεφριδιακά καρκινώματα με νόσο που περιορίζεται στο επινεφρίδιο και με μέγεθος μικρότερο από 10 εκατοστά. Όσον αφορά τα φαιοχρωμοκυτώματα, παρόλο που υπάρχουν αρκετές εκατοντάδες περιπτώσεις λαπαροσκοπικών επινεφριδεκτομών στις διάφορες σειρές, δεν υπάρχουν δεδομένα για μακροχρόνια παρακολούθηση ασθενών με κακόηθες φαιοχρωμοκύττωμα⁷⁴. Η φυσική πορεία του χειρουργηθέντος κακόηθους φαιοχρωμοκυτώματος παραμένει ακόμα άγνωστη. Υποτροπή εμφανίζεται συχνά 6 με 7 χρόνια μετά την αρχική επέμβαση, μπορεί όμως να εμφανιστεί και αρκετά χρόνια αργότερα καθώς υπάρχουν αναφορές για υποτροπή 25 χρόνια μετά την πρώτη επέμβαση⁷⁵.

Από όλες αυτές τις μελέτες δεν έχει εξαχθεί ένα σαφές συμπέρασμα και αυτό συμβαίνει λόγω του γεγονότος ότι είναι αναδρομικές. Επιπρόσθετα η απόκλιση στον αριθμό των ασθενών, η δυσκολία να υπάρχουν πολύ συγκεκριμένες χειρουργικές τεχνικές καθώς και η μικρή διάρκεια παρακολούθησης δυσκολεύουν την εξαγωγή συμπερασμάτων. Όσον αφορά τα φλοιοεπινεφριδιακά καρκινώματα, δεν υπάρχουν σαφή δεδομένα για την εμφάνιση τοπικής υποτροπής ή διασποράς της νόσου. Δεν είναι βέβαιο ότι οι αναφερόμενες υποτροπές δεν οφείλονται σε κακή τεχνική ή σε λανθασμένη επιλογή ασθενών. Επιπλέον σε αρκετές λαπαροσκοπικές επινεφριδεκτομές



Εικόνα 9: Θέσεις τοποθέτησης των ports σε αριστερή και δεξιά λαπαροσκοπική επινεφριδεκτομή

η διάγνωση του καρκίνου τέθηκε μετεχειρητικά χωρίς να υπάρχει υποψία για την παρουσία κακοήθειας προεχειρητικά. Επειδή οι όγκοι αυτοί είναι μικροί και περιορίζονται στο επινεφρίδιο, οπότε θεωρούνται λιγότερο επιθετικοί ή είναι δυνητικά κακοήθεις, ενδεχομένως τα αποτελέσματα των μελετών αυτών να μην απεικονίζουν την αληθινή επιβίωση ή τον αληθινό κίνδυνο εμφάνισης τοπικής υποτροπής⁷⁶. Με βάση το γεγονός ότι δεν υπάρχει διαγνωστικό τεστ που να μπορεί με ακρίβεια να καθορίσει την παρουσία κακοήθειας προεχειρητικά συχνά είναι δύσκολο να επιλεγεί η καταλληλότερη χειρουργική τεχνική. Ο ρόλος της λαπαροσκοπικής προσέγγισης στους μεγάλους σε μέγεθος όγκους είναι επίσης διφορούμενος. Δεν υπάρχουν αρκετές μελέτες με κακοήθεις όγκους μεγαλύτερους από 8 εκατοστά, παρόλα αυτά η συνολική θνησιμότητα και θνητότητα φαίνεται να είναι ανεξάρτητες από το μέγεθος του όγκου^{77,78}. Η μετατροπή σε ανοικτή επέμβαση είναι πιο συχνή στους μεγάλους όγκους, εξαιτίας της διήθησης των γειτονικών ιστών και οργάνων ή λόγω ρήξης της κάψας τους.

Η λαπαροσκοπική διακοιλιακή πλάγια επινεφριδεκτομή είναι μια χειρουργική τεχνική με την οποία μπορεί να επιτευχθεί εκτομή μεγάλων σε μέγεθος όγκων, με τήρηση των αρχών της ογκολογικής χειρουργικής όταν επιτελείται από χειρουργική ομάδα με εμπειρία στην λαπαροσκοπική χειρουργική των επινεφριδίων (**εικόνα 9**). Επι του παρόντος η λαπαροσκοπική τεχνική έχει αντένδειξη σε διηθητικούς κακοήθεις όγκους. Εκτεταμένες ηπλοεκτομές όπως νεφρεκτομή, ηπατεκτομή, παγκρεατεκτομή και σπληνεκτομή δεν πραγματοποιούνται επαρκώς με την λαπαροσκοπική τεχνική⁷⁹⁻⁸².

Συμπέρασμα

Λόγω της σπανιότητας των πρωτοπαθών και των μεταστατικών όγκων των επινεφριδίων δεν είναι εφικτή η πραγματοποίηση προοπτικών τυχαιοποιημένων μελετών για την διερεύνηση του ρόλου της ελάχιστα επεμβατικής χειρουργικής στις κακοήθειες αυτές. Φαίνεται ότι η λαπαροσκοπική χειρουργική μπορεί να πραγματοποιηθεί πιο εύκολα και με μεγαλύτερη ασφάλεια στους μεταστατικούς σε σχέση με τους πρωτοπαθείς όγκους. Η λαπαροσκοπική προσέγγιση μπορεί να αποτελέσει το αρχικό βήμα στην προσέγγιση των πρωτοπαθών όγκων που έχουν περιορισμένη έκταση στο επινεφρίδιο καθώς και στις μονήρεις επινεφριδιακές μεταστάσεις. Βασικό μέλημα οφείλει να είναι η επιμελής κινητοποίηση του όγκου με αποφυγή σύλληψης του ίδιου με λαβίδες. Η εφαρμο-

γή της λαπαροσκοπικής τεχνικής επιτρέπεται μόνο όταν μπορεί να πετύχει πλήρη εκτομή του όγκου με διατήρηση ακέραιας της κάψας του επινεφριδίου. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό καθώς η πλήρης εκτομή αποτελεί την μοναδική ευκαιρία για θεραπεία του ασθενούς, ενώ δεν πρέπει να διαφεύγει της προσοχής μας ότι σπάνια ακόμα και μικροί όγκοι μπορεί να είναι κακοήθειες. Αν κατά τη διάρκεια της λαπαροσκοπικής επέμβασης γίνει αντιληπτό ότι δεν είναι εφικτή η ριζική εκτομή του όγκου πρέπει η επέμβαση να μετατραπεί σε ανοιχτή και η απόφαση της μετατροπής πρέπει να ληφθεί πριν τον τραυματισμό του όγκου ή την ρήξη της κάψας. Όγκοι με διήθηση γειτονικών ιστών, με μεγάλο μέγεθος καθώς και εκείνοι που απαιτούν εκτομή άλλων οργάνων πρέπει να αντιμετωπίζονται εξαρχής με ανοιχτή επέμβαση.

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Gagner M, Lacroix A, Bolte E. Laparoscopic adrenalectomy in Cushing's syndrome and pheochromocytoma. *N Engl J Med.* 1992;327:1033.
- Cobb WS, Kercher KW, Sing RF, Heniford TB. Laparoscopic adrenalectomy for malignancy. *Am J Surg.* 2005;189:405–411.
- Gagner M, Pomp A, Heniford BT, et al. Laparoscopic adrenalectomy: lessons learned from 100 consecutive procedures. *Ann Surg.* 1997;226(3):238–247.
- Lal G, Duh QY. Laparoscopic adrenalectomy-indications and technique. *Surg Oncol.* 2003;12(2):105–123.
- Palazzo FF, Sebag F, Sierra M, Ippolito G, Souteyrand P, Henry JF. Long-term outcome following laparoscopic adrenalectomy for large solid adrenal cortex tumors. *World J Surg.* 2006; 30(5):893–898.
- Kebebew E, Siperstein AE, Duh QY. Laparoscopic adrenalectomy: the optimal surgical approach. *J Laparoendosc Adv Surg Tech.* 2001;11(6):409–413.
- Novitsky YW, Czerniach DR, Kercher KW, et al. Feasibility of laparoscopic adrenalectomy for large adrenal masses. *Surg LaparoscEndosc Percutan Tech.* 2003;13(2):106–110.
- Heniford BT, Area MJ, Walsh RM, et al. Laparoscopic adrenalectomy for cancer. *Semin Surg Oncol.* 1999;16(4):293–306.
- Terzolo M, Ali A, Osella G, et al. Prevalence of adrenal carcinoma among incidentally discovered adrenal masses. A retrospective study from 1989 to 1994. *Arch Surg.* 1997;132(8): 914–919.
- Bernini GP, Miccoli P, Moretti A, et al. Sixty adrenal masses of large dimensions: hormonal and morphologic evaluation. *Urology.* 1998;51(6):920–925.
- Al Fehaily M, Duh QY. Adrenocortical carcinoma. In: Clark OH, Duh QY, Perrier N, et al, eds. *Endocrine Tumors.* Hamilton (Canada): BC Decker; 2003;123–30.
- Third National Cancer Survey: incidence data. *DHEW Publ. (1) 75.* NCI monograph. Bethesda: National Cancer Institute; 1975;41.
- Wanis, K.N. and R. Kanthan, Diagnostic and prognostic features in adrenocortical carcinoma: a single institution case series and review of the literature. *World J Surg Oncol.* 2015.13: p. 117.
- Latronico AC, Chrousos GP. Extensive personal experience: Adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:1317.
- KasperlicZaluska, Migbalska, Makowska. Incidentally found adrenocortical carcinoma. *Eur J Cancer.* 1998;34: 1721.
- Raeburn D, McIntyre R. Laparoscopic approach to adrenal and endocrine pancreatic tumors. *Surg Clin Am.* 2000;80:1427–1434.
- Dackiw AP, Lee JE, Gagel RF, et al. Adrenal cortical carcinoma. *World J Surg.* 2001;25(7):914–926.
- Sturgeon C, Kebebew E. Laparoscopic adrenalectomy for malignancy. *Surg Clin North Am.* 2004;84(3):755–759.
- Fitzgerald PA. Pheochromocytoma and paraganglioma. In: Clark OH, Duh QY, Perrier ND, Jahan T, eds. *Endocrine Tumors.* Hamilton (Canada): BC Decker Inc; 2003;100–122.
- Gross MD, Shapiro B, Francis IR, et al. Scintigraphy of incidentally discovered bilateral adrenal masses. *Eur J Nucl Med.* 1995;22(4):315–321.
- Bilimoria, K.Y., et al., Adrenocortical carcinoma in the United States: treatment utilization and prognostic factors. *Cancer,* 2008. 113(11): p. 3130-6.

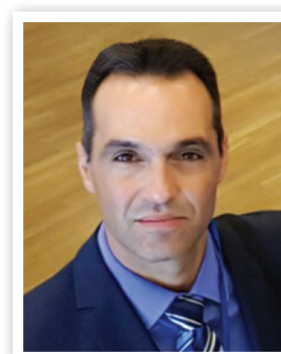
22. Kebebew, E., et al., Extent of disease at presentation and outcome for adrenocortical carcinoma: have we made progress? *World J Surg*, 2006. 30(5): p. 872-8.
23. Saunders BD, Doherty GM. Laparoscopic adrenalectomy for malignant disease. *Lancet Oncol*. 2004;718–726.
24. Ayala-Ramirez, M., et al., Adrenocortical carcinoma: clinical outcomes and prognosis of 330 patients at a tertiary care center. *Eur J Endocrinol*. 2013.169(6): p. 891-899.
25. Kopetschke R, Slisko M, Kilisli A, Tuschy U, Wallaschofski H, Fassnacht M, Venz M, Beuschlein F, Reincke M, Reisch N, Quinkler M Frequent incidental discovery of pheochromocytoma: data from a German cohort of 201 pheochromocytoma. *Eur J Endocrinol*. 2009;161(2):355. Epub 2009 Jun 4.
26. Lenders JW, Pacak K, Walther MM, Linehan WM, Mannelli M, Friberg P, Keiser HR, Goldstein DS, Eisenhofer G Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA*. 2002;287(11):1427.
27. Stenman A, Zedenius J, Juhlin C.C. The value of histological algorithms to predict the malignancy potential of pheochromocytomas and abdominal paragangliomas- A meta-analysis and systematic review of the literature. *Cancers* 2019;11,225
28. Thompson, L.D.R. Pheochromocytoma of the adrenal gland Scaled Score (PASS) to separate benign from malignant neoplasms: a clinicopathologic and immunophen
29. Naruse M & PHEO-J Study Group. Nationwide survey and PHEO network for the study of pheochromocytoma/paraganglioma in Japan (PHEO-J) .In Proceedings of the Endocrine Society's 93rd annual meeting & expo, Boston, MA, USA. 4-7 June 2011; pp.2-631.
30. Amar L, Lussey-Lepoutre C, Lenders JW et al. Management of endocrine disease: Recurrence or new tumors after complete resection of pheochromocytomas and paragangliomas: A systematic review and meta-analysis .*Eur J Endocrinol* 2016,175, 135-145
31. Hamidi O, Young WF, Iniguez-Ariza N.M. et al. Malignant pheochromocytoma and paraganglioma : 272 patients over 55 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2017,102,3296
32. Castro-Vega LJ, Buffet A et al. Germline mutations in FH confer predisposition to malignant pheochromocytomas and paragangliomas. *Human Molecular Genetics* 2014.
33. Bravo EL, Gifford RW. Current concepts: pheochromocytoma-diagnosis, localization and management. *N Engl J Med*. 1984; 311:1298–1303.
34. Iliolio B, Fassnacht M. Clinical review: Adrenocortical carcinoma: clinical update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(6): 2027–2037.
35. King KS, Pacak K. Familial pheochromocytomas and paragangliomas. *Mol Cell Endocrinol* 2014,386,92-100.
36. Rufini V, Calcani ML, Baum RP. Imaging of neuroendocrine tumors. *Semin Nucl Med*. 2006;36(3):228–247.
37. Li S, Beheshti M. The radionuclide molecular imaging and therapy of neuroendocrine tumors. *Curr Cancer Drug Targets*. 2005;5(2):139–148.
38. Esfandiari NH, Shulkin BL, Bui C, Jaffe CA. Multimodality imaging of malignant pheochromocytoma. *Clin Nucl Med*. 2006; 31(12):822– 825.
39. Gimenez-Roquelo AP & Tischler AS. Pheochromocytoma and paraganglioma : progress in all fronts. *Endocrine Pathology* 2012; 23.1-3
40. C.Aggeli, A.M. Nixon, C. Parianos, G. Vletsis, L. Papanastasiou, A. Markou, T. Kounadi, G. Piaditis, G.N. Zografos. Surgery for pheochromocytoma: A 20-year experience of a single institution. *Hormones* 2017, 16(4):388-395
41. Nativ O, Grant CS, Sheps SG, et al. Prognostic profile for patients with pheochromocytoma derived from clinical and pathological factors and DNA ploidy pattern. *J Surg Oncol*. 1992;50(4):258–262.
37. Kebebew E, Duh QY. Benign and malignant pheochromocytoma: diagnosis, treatment and follow up. *Surg Oncol Clin N Am*. 1998;7(4):765–789.
42. Neumann HPH et al. Pheochromocytoma and paraganglioma *N Engl J Med* 2019;381(6):552-565
43. Kimura N, Takayanagi R, Takizawa N, Itagaki E, Katabami T, kakoi N, Rakugi H, Ikeda Y , Tanabe A, Nigawara T et al Pathological grading for predicting metastasis in pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Relat Cancer* 2014,21,405-414.
44. Allard P, Yankaskas BC, Fletcher RH, Parker LA and Halvorsen RA Jr: Sensitivity and specificity of computed tomography for the detection of adrenal metastatic lesions among 91 autopsied lung cancer patients. *Cancer* 66: 457-462, 1990.
45. Antonelli A, Cozzoli A, Simeone C, Zani D, Zanotelli T, Portesi E, Cosciani, and Cunico S: Surgical treatment of adrenal metastasis from renal cell carcinoma: a single-centre experience of 45 patients. *BJU International* 97: 505-508, 2006.
46. Spartalis E, Drikos I, Ioannidis A et al. Metastatic carcinomas of the adrenal glands : from diagnosis to treatment . *Anticancer Research* 39:2699-2710.
47. Palazzo FF, Sebag F , Sierra M et al. Long-term outcome following laparoscopic adrenalectomy for large solid adrenal cortex tumors. *World J Surg* 2006; 30(5):
48. Lam KY et al. Metastatic tumors of the adrenal glands: a 30-year experience in a teaching hospital. *Clin Endocrinol* 2002;56(1):95-101.
49. Guerrieri M, De Sanctis A, Crosta F, et al. Adrenal incidentaloma: surgical update. *J Endocrinol Invest*. 2007;30(3):200–204.
50. Sarela AI, Murphy I, Coit DG, et al. Metastasis to the adrenal gland: the emerging role of laparoscopic surgery. *Ann Surg Oncol*. 2003;10:1191–1196.
51. Ayabe H, Tsuji H, Hauri D, et al. Surgical management of adrenal metastasis from bronchogenic carcinoma. *J*

- Surg Oncol. 1995;58(3):149–154.
52. Kim SH, Brennan MF, Russo P, et al. The role of surgery in the treatment of clinically isolated adrenal metastasis. *Cancer*. 1998;82(2):389–394.
 53. Lucchi M, Dini P, Ambrogi MC, et al. Metachronous adrenal masses in resected non-small cell lung cancer patients: therapeutic implications of laparoscopic adrenalectomy. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005;27(5):753–756.
 54. Muth et al. Prognostic factors for survival after surgery for adrenal metastasis. *Eur J Surg Oncol* 2010;36(7):699–704.
 55. Matsuda T, Murota T, Oguchi N, et al. Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma: a literature review. *Biomed Pharmacother*. 2002;56(suppl 1):132S–8s.
 56. Curet MJ. Port site metastases. *Am J Surg*. 2004;187:705–712.
 57. Gonzalez R, Smith CD, McClusky DA 3rd, et al. Laparoscopic approach reduces likelihood of perioperative complications in patients undergoing adrenalectomy. *J Am Coll Surg*. 2004;70(8): 668–674.
 58. Suzuki, Ushiyama, Mugiya S, et al. Hazards of laparoscopic adrenalectomy in patients with adrenal malignancy. *J Urol*. 1997;158:2227.
 59. Porpiglia F, Fiori C, Tarabuzzi R, et al. Is laparoscopic adrenalectomy feasible for adrenocortical carcinoma or metastasis? *BJU Int*. 2004;94(7):1026–1029.
 60. Moinzadeh A, Gill IS. Laparoscopic radical adrenalectomy for malignancy in 31 patients. *J Urol*. 2005;173(2):519–525.
 61. Heniford, Arca MJ, Walsh RM, Gill IS. Laparoscopic adrenalectomy for cancer. *Semin Surg Oncol*. 1999;16:293–306.
 62. Giraudo G, Del Genio G, Porpiglia F, Parini D, Garrone C, Morino M. Laparoscopic adrenalectomy in multiple endocrine tumors, in secreting and non-secreting lesions. *Minerva Chir*. 2004;59(1):1–5.
 63. Sapalidis K, Kosmidis C, Giannakidis et al. Laparoscopic resection of giant adrenal malignant tumors, a case series and review of the literature. *AME Case Rep* 2020;4:7
 64. Lombardi CP, Raffaelli M, Crea C, Bellantone R. Role of laparoscopy in the management of adrenal malignancies. *J Surg Oncol*. 2006;94:128–131.
 65. Li ML, Fitzgerald PA, Price DC, et al. Iatrogenic pheochromocytosis: a previously unreported result of laparoscopic adrenalectomy. *Surgery*. 2001;130(6):1072–1077.
 66. Gonzalez RJ, Shapiro S, Sarlis N et al. Laparoscopic resection of adrenal cortical carcinoma: a cautionary note. *Surgery* 2005;138:1078–85
 67. Zheng GY, Li HZ, Deng JH et al. Open adrenalectomy versus laparoscopic adrenalectomy for adrenocortical carcinoma: a retrospective comparative study on short-term oncologic prognosis. *Onco Targets Ther* 2018;11:1625–32.
 68. Leboulleux S, Deandreis D, Al Ghuzlan A et al. Adrenocortical carcinoma: is the surgical approach a risk factor of peritoneal carcinomatosis? *Eur J Endocrinol* 2010;162:147–53.
 69. Kebebew, Siperstein, Clark, Quan-Yang D. Results of laparoscopic adrenalectomy for suspected and unsuspected malignant adrenal tumors. *Arch Surg*. 2002;137:948–953.
 70. Brix D, Allolio B, Fenske W, et al. Laparoscopic versus open adrenalectomy for adrenocortical carcinoma: surgical outcome in 152 patients. *Eur Urol* 2010;58:609–15.
 71. Donatini G, Caiazzo R, Do Cao et al. Long term survival after adrenalectomy for stage I/II adrenocortical carcinoma (ACC): a retrospective comparative cohort study of laparoscopic versus open approach. *Ann Surg Oncol* 2014;21:284–91.
 72. Nocca D, Aggarwal R, Mathieu A et al. Laparoscopic surgery and corticoadrenalomas. *Surg Endosc* 2007;21:1373–6
 73. Porpiglia F, Fiori C, Bertolo R et al. Mini-retroperitoneoscopic adrenalectomy: our experience after 50 procedures. *Urology* 2014;84:596–601.
 74. Sturgeon C, Kebebew E. Laparoscopic adrenalectomy for malignancy. *Surg Clin Am*. 2004;84:755–774.
 75. Aggeli C, Nixon A, C. Parianos et al. Surgery for pheochromocytoma: A 20-year experience of a single institution. *Hormones* 2017;16(4):388–395.
 76. Zografos G.N, Vasiliadis G, Farfaras A, Aggeli C, Digalakis M. Laparoscopic surgery for malignant adrenal tumors. *JLS (2009)13:196–202*
 77. Sturgeon C, Kebebew E. Laparoscopic adrenalectomy for malignancy. *Surg Clin Am*. 2004;84:755–774.
 78. Zografos GN, Kothonidis K, Aggeli C, et al. Laparoscopic resection of large adrenal ganglioneuroma. *JLS*. 2007;11(4):487–492.
 79. Henry JF, Sebag F, Iacobone M, Mirallie E. Results of laparoscopic adrenalectomy for large and potentially malignant tumors. *World J Surg*. 2002;26(8):1043–1047.
 80. Raeburn CD, McIntyre RC. Laparoscopic approach to adrenal and endocrine pancreatic tumors. *Surg Clin North Am*. 2000; 80:1427–1433.
 81. Shen WT, Kebebew E, Clark OH, Duh QY. Reasons for conversion from laparoscopic to open or hand-assisted adrenalectomy: review of 261 laparoscopic adrenalectomies from 1993 to 2003. *World J Surg*. 2004;28(11):1176–1179.
 82. Henry JF, Sebag F, Iacobone M, Hubbard J, Maweja S. Lessons learned from 274 laparoscopic adrenalectomies. *Ann Chir*. 2002;127(7):512–519.

Προκλήσεις και αντιθέσεις στην αντιμετώπιση του δευτεροπαθούς και τριτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού σε νεφροπαθείς

Σοφοκλής Λανίτης M.D., PhD

Διευθυντής
B' Χειρουργική Κλινική
«Κοργιαλενιο Μπενάκειο» . Ε.Ε.Σ , Αθήνα



Ο δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός (SHPT) αποτελεί μια συχνή και πρώιμη επιπλοκή της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας (ΧΝΑ) της οποίας η συχνότητα εμφάνισης αυξάνεται όλο και περισσότερο, κυρίως ως αποτέλεσμα της αύξησης της επίπτωσης του σακχαρώδη διαβήτη και της υπέρτασης στον γενικό πληθυσμό.

Ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών (90%) με προχωρημένο στάδιο ΧΝΑ που βρίσκονται σε αιμοκάθαρση (End stage renal disease - ESRD) τελικά θα παρουσιάσει δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό (SHPT) και ένα 30% των ασθενών θα αναπτύξει τριτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό (THPT), συνήθως μετά από μεταμόσχευση νεφρού.

Η βελτίωση στην αντιμετώπιση των ασθενών με ESRD σε συνδυασμό με την εξέλιξη της διαθέσιμης φαρμακευτικής αγωγής σε αυτούς τους ασθενείς οδήγησε σε πιο ήπιες μορφές SHPT και μειωμένη ανάγκη για χειρουργική αντιμετώπιση. Παρόλα αυτά σε αρκετούς ασθενείς δεν επαρκεί η συντηρητική αυτή αγωγή και αναπόφευκτα χρήζουν χειρουργικής επέμβασης για έλεγχο της νόσου και περιορισμό των επιπλοκών είτε ως οριστική θεραπεία είτε για να γεφυρωθεί το χρονικό χάσμα μέχρι την μεταμόσχευση¹.

Υπάρχουν πολλά αναπάντητα ερωτήματα στην αντιμετώπιση των ασθενών αυτών όπως το ποια είναι η κατάλληλη θεραπεία, ποιος ο ιδανικός αλγόριθμος που μπορεί να αναστείλει ή να περιορίσει την εξέλιξη της υπερπλασίας των παραθυρεοειδών αδένων, και ποιες είναι οι ιδανικές τιμές PTH σε αυτούς τους ασθενείς. Παρόλο που η παραθυρεοειδεκτομή (PTX) αποτελεί γενικά μια

αποδεκτή χειρουργική προσέγγιση, η ιδανική χρονική στιγμή, η έκταση της επέμβασης το είδος της επέμβασης και η ιδανική προεγχειρητική προσέγγιση των ασθενών παραμένουν αμφιλεγόμενα ζητήματα προς συζήτηση αφού δεν υπάρχουν ξεκάθαρα δεδομένα από την βιβλιογραφία^{1,2}, ενώ παραμένει ανοικτό το πόσο συμβάλει η PTX στην μείωση των καταγμάτων και στην βελτίωση της πρόγνωσης³.

Δευτεροπαθής Υπερπαραθυρεοειδισμός (SHPT) και τριτοπαθής Υπερπαραθυρεοειδισμός (THPT)

Η ΧΝΑ αποτελεί ως γνωστόν την κυριότερη αιτία SHPT με ένα πολυπαραγοντικό μηχανισμό που περιλαμβάνει μειωμένη απέκκριση φωσφόρου από τα νεφρά, μειωμένη σύνθεση βιταμίνης D, αντίσταση των οστών στην PTH και υψηλό FGF23 (Αυξητικός παράγοντας ινοδωγόνου -Fibroblast Growth Factor 23)⁴. Με την προοδευτική μείωση της νεφρικής λειτουργίας ο οργανισμός προσπαθεί να διατηρήσει τα φυσιολογικά επίπεδα φωσφόρου με την δράση της FGF23 και στην συνέχεια με την αυξημένη δράση της PTH. Τελικά οι μηχανισμοί αυτοί δεν επαρκούν οδηγώντας σε υπερφωσφαταιμία, μείωση των επιπέδων της βιταμίνης D, των υποδοχέων βιταμίνης D στους παραθυρεοειδείς αδένες (VDR) και κατά συνέπεια σε χαμηλή απορρόφηση ασβεστίου⁵. Ο συνδυασμένος αυτός μηχανισμός θα οδηγήσει σε χαμηλές τιμές ασβεστίου στο αίμα και τελικά σε κάποιου βαθμού υπερπλασία των παραθυρεοειδών αδένων (PTG). Η χρόνια έκθεση σε αυτές τις συνθήκες θα οδηγήσει τελικά σε πολυκλωνική (διάχυτη υπερπλασία, οζώδης υπερπλασία) ή τέλος

μονοκλωνική (μονήρης οζώδης αδένας) υπερπλασία των PTG με αυτόνομη παραγωγή και έκκριση PTH ανεξάρτητα από τα επίπεδα ασβεστίου στο αίμα^{2,4} με συνέπειες κυρίως στο καρδιαγγειακό σύστημα (π.χ. αποτιτανώσεις αγγείων, στεφανιαία νόσος, καλσιφύλαξη, αναιμία) και στα οστά (π.χ. μείωση οστικής πυκνότητας, κατάγματα) οδηγώντας σε κακή ποιότητα ζωής, αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα². Μετά από παρατεταμένο SHPT ένα ποσοστό των ασθενών θα αναπτύξει THPT με υψηλές τιμές ασβεστίου στο αίμα. Η Ιδανική θεραπεία για ασθενείς με ESRD και SHPT είναι η μεταμόσχευση νεφρού η οποία κάνει άρση στο αίτιο του SHPT και οδηγεί σε αυτόματη ύφεση του SHPT στο 30-57% των ασθενών μέσα σε 1-2 έτη από την μεταμόσχευση⁴. Το ερώτημα είναι εάν πρέπει να υποβληθούν σε παραθυροειδεκτομή οι ασθενείς αυτοί και πια η κατάλληλη χρονική για να υποβληθούν σε επέμβαση καθότι δεν υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες για το θέμα αυτό και η απόφαση εξατομικεύεται για κάθε ασθενή ξεχωριστά⁴. Παράλληλα προληπτικοί και θεραπευτικοί χειρισμοί που στοχεύουν στους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που αναφέρθηκαν σκοπό έχουν την πρόληψη και την αντιμετώπιση του SHPT και των επιπλοκών του σε ασθενείς με ΧΝΑ που δεν θα μεταμοσχευθούν.

Αντιμετώπιση SHPT

Η έλλειψη υψηλής επιστημονικής αξίας μελετών καθώς και τυχαιοποιημένων RCT έχει οδηγήσει σε αρκετές αντιθέσεις. Έχουν προταθεί διαφορετικές «ιδανικές» τιμές PTH από διάφορους φορείς που για ασθενείς με ESRD Η ιαπωνική εταιρία αιμοκάθαρσης προτείνει ως όριο τα 60-240pg/ml ενώ η KDIGO προτείνει ως όριο το 130-600pg/ml (Kidney Disease Global Outcomes)². Σκοπός της φαρμακευτικής αγωγής είναι να μειώσει τα επίπεδα PTH και να ομαλοποιήσει τα επίπεδα ασβεστίου στο αίμα βελτιώνοντας την επιβίωση των ESRD - ασθενών^{2,6}.

Φωσφοδεσμευτικά σκευάσματα. Οι κυριότερες κατευθυντήριες γραμμές (KDIGO CKD-MBD) συνηθώς τον έλεγχο των επιπέδων του P στο αίμα καθότι η υπερφωσφαταιμία σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα και αυτό γίνεται κυρίως με δίαιτα καθώς και με την χορήγηση φωσφοροδεσμευτικών σκευασμάτων συνήθως από τα αρχικά στάδια της νόσου⁴. Υπάρχουν αρκετά αμφιλεγόμενα θέματα για το ποια είναι η βέλτιστη θεραπευτική αγωγή και κατά πόσο υπάρχει βελτίωση της πρόγνωσης με την

χρήση των διαφορετικών μορφών φωσφοδεσμευτικών φαρμάκων αν και οι περισσότερες εργασίες υποστηρίζουν την χρήση των σκευασμάτων χωρίς ασβέστιο παρά το αυξημένο κόστος της θεραπείας αυτής. Παραμένει αναπάντητο το ερώτημα για το αν τελικά οι χειρισμοί αυτοί βελτιώνουν την τελική έκβαση των ασθενών⁵.

Βιταμίνη D. Σε ένα ποσοστό 90% των ασθενών με ΧΝΑ που δεν χρειάζονται ακόμη αιμοκάθαρση υπάρχει έλλειψη βιταμίνης D οδηγώντας σε οστικές επιπτώσεις⁴.

Τα σκευάσματα βιταμίνης D είναι βασικά και αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση του ήπιου προς μέτριας βαρύτητας SHPT δρώντας απευθείας στους υποδοχείς VDR και περιορίζοντας την σύνθεσή PTH και των επιπτώσεων της στο οστεοποιητικό σε ασθενείς με ESRD⁵. Παρόλα αυτά η συστηματική χρήση σε ασθενείς με ΧΝΑ που δεν βρίσκονται σε αιμοκάθαρση δεν ενδείκνυται γιατί γενικά αυξάνουν την απορρόφηση ασβεστίου και φωσφόρου από το ΓΕΣ και μπορεί να οδηγήσουν σε υπερασβεστιαϊσμία (22.6 - 43.3%). Παράλληλα σε προχωρημένα στάδια SHPT παρατηρείται αντίσταση σε αυτά τα σκευάσματα τα οποία τελικά γίνονται αναποτελεσματικά οδηγώντας σε αναγκαστική προσαρμογή της θεραπείας². Υπάρχουν ακόμη αμφιλεγόμενα θέματα για το πότε, σε ποια δόση και σε ποιο στάδιο της ΧΝΑ θα πρέπει να χορηγούνται έτσι ώστε να μην επηρεάζεται αρνητικά η έκβαση των ασθενών λόγω των ανεπιθύμητων αποτελεσμάτων τους⁵.

Καλσιμιμιακά σκευάσματα. Στην ομοιόσταση του ασβεστίου είναι σημαντικός ο υποδοχέας ασβεστίου (calcium-sensing receptor - CaSR) που στους παραθυροειδείς ελέγχει την έκκριση PTH. Τα χαμηλά επίπεδα Ca σε ασθενείς με ΧΝΑ οδηγούν σε διέγερση των CaSR και αυξημένη έκκριση PTH οδηγώντας σε SHPT. Η διατήρηση φυσιολογικών επιπέδων Ca είναι βασική και ο τρόπος ελέγχου τους ακόμη αμφιλεγόμενος σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση⁵. Η επανάσταση στην φαρμακευτική αντιμετώπιση έγινε με την εισαγωγή των καλσιμιμιακών φαρμάκων (π.χ Cinacalcet)⁴ που ενσωματώθηκαν ως βασικά στην φαρμακευτική αγωγή καθότι μπορούν να προκαλέσουν μείωση τόσο της PTH όσο και του Ca αλλά και του P στο αίμα με απευθείας δράση στους υποδοχείς CaSR αυξάνοντας την ευαισθησία τους στο εξωκυττάριο Ca (5). Τα φάρμακα αυτά είναι αποτελεσματικά ακόμη και σε σοβαρού βαθμού SHPT μειώνοντας ακόμη και το μέγεθος των αδένων αλλά η χρήση τους περιορίζεται κυρίως από το υψηλό κόστος και από τις παρενέργειες στο

ΓΕΣ². Τυχαίοποιημένες προοπτικές μελέτες (RCT) έδειξαν ότι σε ποσοστό 5% μπορεί να προκαλέσουν σοβαρή υπασβεστιναιμία ενώ σε ποσοστό 8-15% σε σοβαρή δυσανεξία λόγω ΓΕΣ συμπτωμάτων που να οδηγήσει σε διακοπή τους¹.

RCT αλλά και μετα-αναλύσεις έδειξαν ότι σε σχέση με placebo η συνδυασμένη αγωγή με Cinacalcet μπορούσε να μειώσει σημαντικά τα επίπεδα PTH και φωσφόρου στο πλάσμα, να μειώσει την νοσηρότητα τόσο από το καρδιαγγειακό όσο και από το μυοσκελετικό σύστημα με χαμηλότερο ποσοστό παθολογικών καταγμάτων αλλά δεν μείωσε την θνησιμότητα⁴. Αυτό οδήγησε σε αμφισβήτηση των πλεονεκτημάτων της παραθυρεοειδεκτομής σε σχέση με την φαρμακευτική αγωγή και τελικά σε μείωση των χειρουργικών επεμβάσεων. Οι κατευθυντήριες γραμμές συνιστούν την προσθήκη καλσιμιμικτών φαρμάκων στην πρώτη γραμμή της αντιμετώπισης των ασθενών αυτών αφού πολύ συχνά δεν επαρκεί η χορήγηση βιταμίνης D και φωσφορο-δεσμευτικών σκευασμάτων⁴.

Χειρουργική αντιμετώπιση

Αρκετές φορές μπορεί να αποτύχει ή μη είναι ανεκτή η θεραπεία και τότε η μοναδική επιλογή είναι η χειρουργική αντιμετώπιση (παραθυρεοειδεκτομή - PTX), η οποία αποτελεί και την οριστική θεραπεία. Παραδοσιακά η χειρουργική επέμβαση αφορούσε το 15-38% των ασθενών 10-20 έτη από την αρχή της αιμοκάθαρσης² αλλά η χρήση καλσιμιμικτών οδήγησε στο να αντιμετωπίζεται συντηρητικά η πλειονότητα των περιστατικών⁴. Σήμερα 1-2% των ασθενών με ESRD και SHPT οδηγούνται σε χειρουργική επέμβαση ανά έτος¹.

Οι περισσότεροι ασθενείς έχουν πολλαπλούς αδένες με αυξημένο μέγεθος και χρήζουν αμφοτερόπλευρη διερεύνηση τραχήλου και είτε ολική παραθυρεοειδεκτομή (TPT) με ή χωρίς αυτομεταμόσχευση είτε υφολική παραθυρεοειδεκτομή (SPT)⁴. Δεν υπάρχουν RTC που να υποστηρίζουν την ιδανική αντιμετώπιση του SHPT και την υπεροχή της μίας η της άλλης θεραπείας^{2,4}. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι σε ένα ποσοστό (μέχρι 13%) μπορεί να υπάρχουν > 4 αδένες και ότι σε ένα ποσοστό (1-3%) λιγότεροι από 4 αδένες⁴.

Παράλληλα αναφέρονται έκτοποι παραθυρεοειδείς σε ποσοστό 14.8-43.3% που βρίσκονται κυρίως στον θύμο. Για αυτό το λόγο υπάρχει σύσταση να γίνεται και θυμεκτομή στις περιπτώσεις που δεν αφαιρούνται όλοι οι παραθυρεοειδείς (STP, TP + AT) ιδιαίτερα όταν δεν

αναγνωριστούν και οι 4 αδένες ενώ δεν είναι απαραίτητο να γίνεται επί ολικής παραθυρεοειδεκτομής χωρίς αυτομεταμόσχευση¹.

1. Ολική παραθυρεοειδεκτομή (TP)

Κατά την επέμβαση αυτή γίνεται αφαίρεση 4 παραθυρεοειδών. Αυτή η επέμβαση δεν προτιμάται πια λόγω των επιπτώσεων της στον μεταβολισμό του ασβεστίου όμως επειδή στοχεύει στην πλήρη εξάλειψη του παραθυρεοειδικού ιστού συνδυάζεται με το χαμηλότερο ποσοστό εμμονής / υποτροπής της νόσου (0-4%). Παραδόξως δεν οδηγεί σε υποπαραθυρεοειδισμό στη πλειονότητα των περιστατικών πιθανότατα λόγω παρουσίας έκτοπων/υπεράριθμων αδένων¹.

Η TP όμως μπορεί να συνδυαστεί με αυτομεταμόσχευση (ATP) κατά την οποία γίνεται κατάτμηση (10-20X1mm) τμήματος του πιο φυσιολογικού αδένου και μεταμόσχευση στον στερνοκλειδομαστοειδή μυ (ΣΚΜ) ή στον βραχιοκερκιδικό μυ στο αντιβράχιο. Καλό είναι να γίνεται σήμανση του αδένου με μη απορροφήσιμο ράμμα και μεταλλικό clip.

Σε περίπτωση αυτομεταμόσχευσης μπορεί να συνδυαστεί και με θυμεκτομή.

2. Υφολική παραθυρεοειδεκτομή (STP)

Κατά την επέμβαση αυτή γίνεται αφαίρεση 3 +1/2 παραθυρεοειδών, αφήνοντας 40-80 mg από τον πιο φυσιολογικό αδένου στην θέση του, με την αιμάτωση του και παράλληλα γίνεται θυμεκτομή. Κατά προτίμηση επιλέγεται ένας από τους κάτω αδένες για διατήρηση. Καλό είναι να γίνεται σήμανση του αδένου με μη απορροφήσιμο ράμμα και μεταλλικό clip.

Ενδείξεις Χειρουργικής αντιμετώπισης

Παρόλο που δεν υπάρχει ξεκάθαρη συμφωνία και consensus, σε γενικές γραμμές ένδειξη για παραθυρεοειδεκτομή έχουν ασθενείς με σοβαρού βαθμού SHPT (+++) που να είναι ανθεκτικός σε θεραπεία.

Πιο συγκεκριμένα, παρατεταμένα υψηλές τιμές PTH > 800pg/ml για >6 μήνες που δεν ανταποκρίνονται στην πλήρη φαρμακευτική αγωγή είναι ένα γενικά αποδεκτό κριτήριο για χειρουργική αντιμετώπιση δεδομένης της αυξημένης επιβίωσης που έχει παρατηρηθεί από αναδρομικές μελέτες². Επίσης αδένες αυξημένου μεγέθους >1 εκ. συνήθως υποδηλώνουν οζώδη υπερπλασία και δεν αναμένεται να ανταποκριθούν ικανοποιητικά στην

φαρμακευτική αγωγή².

Πιο ειδικά υπάρχουν διαφορετικά κριτήρια ανάλογα στις διαφορετικές χώρες.

Ενδείξεις χειρουργικής αντιμετώπισης SHPT

PTH > 500pg/ml * (Ιαπωνία) , ή PTH > 800pg/ml (Ευρώπη -ESES)

+ ψηλό Ca⁺⁺ (>10mg/dl) ή P (>6 mg/dl)

+ Ανθεκτική σε θεραπεία ή αδυναμία παρακολούθησης, οστεοπόρωση, έντονα συμπτώματα, καλσιφυλαξή, μακρά περίοδος αιμοκάθαρσης².

Ειδικά για ασυμπτωματικούς ασθενείς τα δεδομένα είναι ακόμη πιο αμφιλεγόμενα.

Τέλος σε ασθενείς με (τριτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό) (THP μετά από μεταμόσχευση δεν έχουν θέση τα καλσιμπτικά και η χειρουργική επέμβαση αποτελεί την μόνη επιλογή⁴.

Σε κάθε περίπτωση θα πρέπει να εξετασθεί τόσο η απόφαση για το είδος της θεραπείας όσο και για το είδος της επέμβασης με γνώμονα την διασφάλιση μακροπρόθεσμα καλών βιοχημικών τιμών, βελτιωμένων συμπτωμάτων και επιβίωσης και μειωμένου κινδύνου για καρδιαγγειακές επιπλοκές και κατάγματα⁴.

Σε THP η ενδεικνυόμενη επέμβαση είναι η STP αφού είναι χαμηλός ο κίνδυνος υποτροπής. Όταν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος υποτροπής και επιθυμία για αποφυγή επανεπέμβασης στον τράχηλο είναι προτιμότερη η ολική παραθυρεοειδεκτομή².

Σημασία της χειρουργικής επέμβασης

Τα τελευταία χρόνια ο ρόλος της χειρουργικής θεραπείας αποκτά όλο και μεγαλύτερη σημασία στην αντιμετώπιση του SHPT με επιθυμητή την μείωση των επιπέδων PTH, και την εξασφάλιση χαμηλού ποσοστού τοπικών υποτροπών και παράλληλα χαμηλού ποσοστού μετεγχειρητικών επιπλοκών¹. Παρόλα αυτά η ιδανική επέμβαση παραμένει αντικείμενο προς συζήτηση⁷.

Έκβαση μετά από χειρουργική αντιμετώπιση και πρόγνωση

Μετά από επιτυχημένη παραθυρεοειδεκτομή (PTX) αναδρομικές μελέτες έδειξαν ανακούφιση από πολλά συμπτώματα του SHPT, καλό έλεγχο του Ca και του P, αύξηση της οστικής πυκνότητας και βελτίωση στην ποιότητα ζωής. Παράλληλα, η PTX έχει συσχετιστεί με βελτίωση στην επιβίωση (15-57%)².

Φαρμακευτική ή Χειρουργική αντιμετώπιση;

Μια μετα-ανάλυση του 2016 που ασχολήθηκε με τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα των θεραπευτικών χειρισμών έδειξε ότι οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε PTX είχαν κατά 37% μείωση της θνησιμότητας από καρδιαγγειακά αίτια και 28% μείωση της συνολικής θνησιμότητας σε σχέση με τους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν φαρμακευτικά.

Την ίδια χρονιά άλλη μετά-ανάλυση μελέτησε το θέμα της επιβίωσης τόσο βραχυπρόθεσμα όσο και μακροπρόθεσμα στους ασθενείς με ESRD και SHPT (εξαιρώντας τους ασθενείς με ΣΔ). Συμπεριέλαβε 13 εργασίες και σύγκρινε 10052 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε PTX με 12001 που αντιμετωπίστηκαν φαρμακευτικά και βρέθηκε σημαντική διαφορά και με FU<36 μήνες αλλά και με > 36 μήνες FU όπως επίσης σημαντική διαφορά σε εργασίες προ του 2004 και μετά το 2004 πράγμα που σημαίνει ότι η προσθήκη καλσιμιμικών (Cinacalcet) δεν άλλαξε τα δεδομένα. Συνολικά παρατηρήθηκε 28% μείωση θνητότητας με PT (HR=0.72) και 37% μείωση θνητότητας από καρδιαγγειακό (HR= 0.63)⁸.

Τέλος, το 2017 παρόμοια μετα-ανάλυση συμπεριέλαβε 15 μελέτες και 20048 ασθενείς και σύγκρινε την PTX με την κλασική φαρμακευτική αντιμετώπιση (phosphate binders + Vit D). Βρέθηκε ότι η PTX οδηγούσε σε μείωση κατά 30% της συνολικής θνησιμότητας (OR= 0.74) και κατά 40% της θνησιμότητας από το καρδιαγγειακό σύστημα (OR =0.54)⁹.

Παρά τα θετικά αυτά αποτελέσματα που συνηγορούν υπέρ της παραθυρεοειδεκτομής υπάρχουν κάποια θέματα που πρέπει να λάβουμε υπόψη μας.

Τα αποτελέσματα αυτά βασίζονται σε αναδρομικές μελέτες με τους γνωστούς περιορισμούς τους και πιθανά λάθη που μπορούν να προκύψουν καθώς δεν υπάρχει και κατά πάσα πιθανότητα δεν θα υπάρξει τυχαιοποιημένη προοπτική μελέτη που να συγκρίνει την χειρουργική με την φαρμακευτική αντιμετώπιση. Παράλληλα μεγάλο μέρος των συμπτωμάτων υπάρχει στους ESRD και είναι ανεξάρτητα από τα επίπεδα PTH και είναι αμφίβολο εάν θα βελτιωθούν μετά την επέμβαση ενώ η μη ανταπόκριση στην θεραπεία μπορεί σε πολλές περιπτώσεις απλά να αντιπροσωπεύει μη συμμόρφωση με την φαρμακευτική αγωγή. Τέλος δεν θα πρέπει να ξεχνάμε την νοσηρότητα που είναι απότοκος της PTX².

Η παραθυρεοειδεκτομή συσχετίζεται με ένα αυξημένο ποσοστό επιπλοκών. Μελέτες έδειξαν ότι θνησιμότητα

(πρώτες 30 μέρες) μετά από PTX είναι 2% (0.9% κατά την αρχική νοσηλεία και 1.1% μέσα στον 1ο MTX μήνα). Η θνησιμότητα τον επόμενο χρόνο είναι 9.8%. Παράλληλα σε αυτή την χρονική περίοδο 29.3% των ασθενών χρήζει νοσηλείας και 39% από αυτούς χρήζουν νοσηλεία σε ΜΕΘ. Στους 12 επόμενους μήνες μετά την PTX παρατηρείται κατά 39% αύξηση στις εισαγωγές και κατά 69% αύξηση σε ανάγκη νοσηλείας σε ΜΕΘ σε σχέση με τους 12 μήνες πριν την επέμβαση¹. Στις μελέτες, οι νοσηλείες για ΕΜ (HR= 1.4) και αρρυθμιών (HR= 1.3) αυξήθηκαν ενώ για παθολογικά κατάγματα δεν παρουσίασαν αλλαγή.

Παράλληλα, η επισκεψιμότητα στα επείγοντα αυξήθηκε κατά 20 φορές¹⁰. Η πιο συχνή επιπλοκή (20-85% εάν δεν γίνει πρόνοια να αποφευχθεί) είναι η ΜΤΧ υπασβεστιναιμία που προκαλείται από την απότομη πτώση της ΡΤΗ και το επακόλουθο μεταβολικό σύνδρομο και χρήζει επιθετικής αντιμετώπισης και συστηματικής παρακολούθησης¹. Τέλος ένα ποσοστό 10% θα καταλήξει με μόνιμη υπασβεστιναιμία, 10-20% με αυξημένη ΡΤΗ, 10% θα υποτροπιάσει, 10% θα έχει υψηλά επίπεδα P^{1,2}.

Αυτά τα αρνητικά αποτελέσματα (θνησιμότητα και υπασβεστιναιμία) που σχετίζονται με την μετεγχειρητική πορεία των ασθενών που υποβάλλονται σε ΡΤΧ οδήγησαν σε προβληματισμό και ερωτηματικά τόσο για το υλικό των ασθενών που συμπεριλήφθησαν στις μελέτες όσο και για την χρονική στιγμή και το είδος της επέμβασης στην οποία υποβλήθηκαν¹ και οδήγησαν την ευρωπαϊκή εταιρία ενδοκρινικής χειρουργικής στην δημοσίευση των πιο αποδεκτών θέσεων (Consensus) επί του θέματος¹. Ανάμεσα σε πολλά άλλα οι συστάσεις αυτές προτείνουν να υπάρχει ένα US τραχήλου που να ελέγχει την θέση και το μέγεθος των παραθυροειδών καθώς και την κατάσταση του θυροειδή, απαραίτητα προεγχειρητική λαρυγγοσκόπηση ενώ δεν είναι απαραίτητο (αν και μπορεί να βοηθήσει) το 99mTc-sestamibi. Η πιο εξειδικευμένη απεικόνιση (Tc Sestamibi, SPECT, MRI, CT4D, PET) έχει περισσότερο θέση σε επανεπεμβάσεις η επί υποψίας έκτοπων αδένων¹.

Μετα-ανάλυση έδειξε μειωμένη ευαισθησία του sestamibi (58%) να ανιχνεύσει παθολογικούς αδένες σε SHPT και αμφισβήτησε την αξία του σαν εργαλείο πρώτης γραμμής. Παράλληλα και το US φάνηκε να έχει χαμηλή ευαισθησία (46%-81%)⁴. Όσον αφορά στην διατήρηση παραθυροειδών σε ψύξη και τη χρήση της IOPTH δεν υπάρχουν ξεκάθαρα δεδομένα που να έχουν

επιβεβαιώσει και καθιερώσει την αξία και τη γενικευμένη χρήση τους¹.

Ποια η ιδανική επέμβαση;

Μια συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας μέχρι τον 9/2016 που συμπεριέλαβε 11 εργασίες εκ των οποίων 1 RCT και 1108 ασθενείς έδειξε αυξημένη συχνότητα υποπαραθυροειδισμού μετά από TP (RR=2.63), TP=16.8% vs TP+AT=1.8% (p=0.04). Και με τις 2 επεμβάσεις υπήρξε σημαντική και παρόμοια βελτίωση των συμπτωμάτων (TP=89.9% vs TP+AT=84.8%, p=0.79). Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στην θνησιμότητα (TP=9.78% vs TP+AT=14.84%, p=0.29). Όπως ήταν αναμενόμενο παρατηρήθηκαν αυξημένα ποσοστά επανεπέμβασης για επιμονή νόσου (TP=2.87% vs TP+AT=8% (p=0.01) καθώς και υποτροπής της νόσου (RR=0.19, TP=1.5% vs TP+AT=8.82%, p<0.0001)¹¹.

Μια παλαιότερη μετα-ανάλυση που περιέλαβε εργασίες μέχρι τον 4 του 2014 δεν έδειξε στατιστικές σημαντικές διαφορές ανάμεσα στα 2 group (STP vs TPT+AT) όσον αφορά στις υποτροπές, (p=0.64), τα επίπεδα Ca⁺⁺ (p=0.55) και ΡΤΗ (p=0.14), τα επίπεδα ALP (p=0.99) και P (p=0.14)¹².

Το 2017 μετα-ανάλυση και συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας που περιλάμβανε 13 εργασίες (4 προοπτικές και 9 αναδρομικές) μέχρι το 2015 και ένα σύνολο 1589 ασθενών (TP+ATP vs STP) έδειξε ότι δεν υπήρχε στατιστικός σημαντική διαφορά στο ποσοστό ασθενών που παρατηρήθηκε βελτίωση των συμπτωμάτων (82.9% vs 89.5%, OR= 0.77, p=0.68), βελτίωση της απεικόνισης των οστών (79.3% vs 100%, OR 0.17, p=0.90), υποτροπή ή εμμονή του SHPT (8.3% vs 8.4%, OR= 1.31, p=0.45) καθώς και στο ποσοστό επανεπέμβασης (8.1% vs 6.6%, OR =1.55, p=0.35). Επίσης, δεν παρατηρήθηκε στατιστικός σημαντική διαφορά στα επίπεδα Ca⁺⁺, και ΡΤΗ καθώς και στο ποσοστό επιπλοκών ανάμεσα στις 2 προσεγγίσεις¹³. Η εργασία αυτή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η TPT+AT είναι η προτεινόμενη επέμβαση γιατί έχει σημαντικά πλεονεκτήματα έναντι των άλλων 2 επεμβάσεων. Έχει παρόμοια ποσοστά υπασβεστιναιμίας με την STP, χαμηλότερα όμως ποσοστά υποτροπών και επι υποτροπών εύκολη πρόσβαση και αφαίρεση του μεταμοσχευθέντος ιστού.

Παρόμοια πρόσφατη μετα-ανάλυση που συμπεριέλαβε εργασίες μέχρι τον 11/2018 (2RCT +16 cohorts) και 3656 ασθενείς (1864 -SPTX vs 1792-TPTX +AT) έδειξε

ότι TPTX+AT διαρκούσε περισσότερο (120 vs 150 λεπτά, $p < 0.001$) και οδηγούσε σε μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας σε σχέση με την SPTX (5 vs 4.1 ημέρες, $p < 0.001$). Όσον αφορά στο MTX Ca⁺⁺ τον 1^ο μήνα, τα επίπεδα ήταν υψηλότερα μετά από SPTX (8.47mg/dL vs 7.56mg/dL, $p < 0.001$). Παρόλα αυτά δεν υπήρχαν στατιστικές σημαντικές διαφορές στα επίπεδα PTH (28pg/ml vs 20pg/ml, $p = 0.77$). Και στις 2 ομάδες παρατηρήθηκε παρόμοια βελτίωση των σοβαρών συμπτωμάτων (κνησμός, αποσιτανώσεις, μυϊκή αδυναμία, κράμπες, υπέρταση κατάθλιψη κ.α. (93.3% vs 89.0% - $p = 0.85$), καθώς και βελτίωση της ακτινολογικής εικόνας (85.4% vs 85.3% - $p = 0.91$).

Παρόλο που δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στην εμφάνιση υπασβεστιναιμίας η TPTX+AT συσχετιζόταν με περισσότερα περιστατικά σοβαρής υπασβεστιναιμίας που έχρηζαν αγωγής με vit D (18.1% vs 16.6%, $p = 0.29$). Μακροπρόθεσμα (> 1 έτος) οι ανάγκες για peros αγωγή (Vit D και Ca⁺⁺) ήταν παρόμοια στα 2 group.

Τέλος, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στο ποσοστό εμμηνής της νόσου (6.1 % vs 2% ($p = 0.16$) καθώς και στο ποσοστό υποτροπής της (9.2% vs 7.1%, $p = 0.96$) ούτε στο διάστημα μέχρι την υποτροπή και στο ποσοστό επανεπέμβασης (5.3% vs 5.8% ($p = 0.66$))¹⁴. Τα ευρήματα στις επανεπεμβάσεις ήταν υπεράριθμος παραθυροειδής αδένας (20%), υπερπλασία του εναπομείναντος τμήματος του παραθυροειδούς (17%), αδένας που δεν βρέθηκε στην 1η επέμβαση, (7%), αρνητική διερεύνηση (5%). Η μετα-ανάλυση αυτή διαφοροποιήθηκε από τις προηγούμενες παρόμοιες εργασίες που δεν κατέγραψαν καμία διαφορά ανάμεσα στις 2 επεμβάσεις¹⁴. Μια πρόσφατη δικτυακή μετα-ανάλυση (Network meta-analysis) σύγκρινε την TP με την TP+ AT και την STP και συμπεριέλαβε τελικά 26 εργασίες (N=5063) μέχρι τον 7/ 2019. Από αυτές 3 ήταν RCT, 5 προοπτικές μελέτες και 18 αναδρομικές⁷. Όσον αφορά στην μετεγχειρητική υπασβεστιναιμία (Υποπαραθυροειδισμό) οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε TPT είχαν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερα ποσοστά (OR= 3.50) σε σχέση με τις άλλες μεθόδους. Αντιθέτως, η TPT+AT δεν είχε ιδιαίτερη διαφορά από την STP που παρόλα αυτά είχε τα χαμηλότερα ποσοστά υπασβεστιναιμίας⁷. Όσον αφορά στις υποτροπές η TPT+AT (OR=20) και η STP (OR= 25) είχαν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό υποτροπών από τη TP.

Τέλος, η STP είχε την μεγαλύτερη πιθανότητα για υποτροπή (OR= 1.30) σε σχέση με την TPT+AT⁷. Όσον αφορά

στην επανεπέμβαση, η μικρότερη πιθανότητα είναι μετά από TPT. Τα περιστατικά που υποβλήθηκαν σε TPT + AT είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα για επανεπέμβαση (OR= 2.40) ενώ ο μεγαλύτερος κίνδυνος ήταν σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε STP (OR = 2.70). Συγκρίνοντας την STP Vs TPT+AT ο κίνδυνος και πάλι ήταν αυξημένος (OR= 1.20)⁷.

Αντιμετώπιση μετά από υποτροπή

/ εμμηνή της νόσου

Σε επανεπεμβάσεις είναι γνωστό ότι υπάρχει αυξημένο ποσοστό κάκωσης του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου (2-10%). Εάν αποφασιστεί να υποβληθεί ο ασθενής σε επανεπέμβαση θα πρέπει να διευκρινιστεί το αίτιο της υποτροπής (μη αφαίρεση αδενώματος σε τράχηλο, έκτοπος αδένας, παραθυρωμάτωση) και να γίνει πλήρης απεικονιστικός έλεγχος με τις διαθέσιμες εξειδικευμένες εξετάσεις καθότι προτιμάτε η εστιασμένη προσέγγιση¹.

Συμπερασματικά

Στο θέμα της αντιμετώπισης του SHPT υπάρχουν βασικά ερωτήματα και αμφιλεγόμενα θέματα τόσο στο κατά πόσο είναι προτιμότερη η φαρμακευτική ή η χειρουργική αντιμετώπιση από άποψης κόστους, επιβίωσης και βελτίωσης των αιματολογικών εξετάσεων όσο και για το ποια είναι η ιδανική επέμβαση και ποια η ιδανική χρονική στιγμή για να γίνει.

Μερικοί από τους προβληματισμούς που έχουμε είναι οι εξής: δεν γνωρίζουμε τα ιδανικά επίπεδα PTH σε αυτή την ομάδα ασθενών, δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία στην βιβλιογραφία ότι η μείωση της PTH μπορεί να μειώσει την θνησιμότητα. Η μη ύπαρξη τυχαιοποιημένων μελετών μπορεί να έχει οδηγήσει τόσο σε selection όσο και publication bias αλλοιώνοντας τα αποτελέσματα και οδηγώντας σε εσφαλμένα συμπεράσματα. Δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι οι ασθενείς που υποβάλλονται σε PTX είναι επιλεγμένοι και σε καλύτερη γενική κατάσταση. Τέλος πρέπει να σημειώσουμε ότι οι ασθενείς με ΣΔ δεν βελτιώνει την έκβαση.

Παράλληλα, φαίνεται να υπάρχει καλός έλεγχος της PTH και μείωση της ανάγκης για παραθυροειδεκτομή με την χρήση καλσιμιμικών ενώ δεν υπάρχουν και δεν πρόκειται να υπάρξουν RCT που να συγκρίνουν την φαρμακευτική με την χειρουργική θεραπεία. Η εξατομικευμένη αντιμετώπιση παραμένει προς το παρόν ο καλύτερος τρόπος προσέγγισης των ασθενών αυτών.

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Lorenz K, Bartsch DK, Sancho JJ, Guigard S, Triponez F. Surgical management of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease--a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons. *Langenbecks Arch Surg.* Dec;400(8):907-27.
2. Lau WL, Obi Y, Kalantar-Zadeh K. Parathyroidectomy in the Management of Secondary Hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol.* Jun 7;13(6):952-61.
3. Eidman KE, Wetmore JB. The role of parathyroidectomy in the management of secondary hyperparathyroidism. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* Nov;26(6):516-22.
4. van der Plas WY, Noltes ME, van Ginhoven TM, Kruijff S. Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism: A Narrative Review. *Scand J Surg.* Dec;109(4):271-8.
5. Bellorin-Font E, Vasquez-Rios G, Martin KJ. Controversies in the Management of Secondary Hyperparathyroidism in Chronic Kidney Disease. *Curr Osteoporos Rep.* Oct;17(5):333-42.
6. Komaba H, Kakuta T, Fukagawa M. Management of secondary hyperparathyroidism: how and why? *Clin Exp Nephrol.* Mar;21(Suppl 1):37-45.
7. Hou J, Shan H, Zhang Y, Deng X, Guo B, Kang J, et al. Network meta-analysis of surgical treatment for secondary hyperparathyroidism. *Am J Otolaryngol.* Mar - Apr;41(2):102370.
8. Chen L, Wang K, Yu S, Lai L, Zhang X, Yuan J, et al. Long-term mortality after parathyroidectomy among chronic kidney disease patients with secondary hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail.* Aug;38(7):1050-8.
9. Apetrii M, Goldsmith D, Nistor I, Siriopol D, Voroneanu L, Scripcariu D, et al. Impact of surgical parathyroidectomy on chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) - A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 12(11):e0187025.
10. Ishani A, Liu J, Wetmore JB, Lowe KA, Do T, Bradbury BD, et al. Clinical outcomes after parathyroidectomy in a nationwide cohort of patients on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* Jan 7;10(1):90-7.
11. Li C, Lv L, Wang H, Wang X, Yu B, Xu Y, et al. Total parathyroidectomy versus total parathyroidectomy with autotransplantation for secondary hyperparathyroidism: systematic review and meta-analysis. *Ren Fail.* Nov;39(1):678-87.
12. Chen J, Zhou QY, Wang JD. Comparison Between Subtotal Parathyroidectomy and Total Parathyroidectomy with Autotransplantation for Secondary Hyperparathyroidism in Patients with Chronic Renal Failure: A Meta-Analysis. *Horm Metab Res.* Aug;47(9):643-51.
13. Chen J, Jia X, Kong X, Wang Z, Cui M, Xu D. Total parathyroidectomy with autotransplantation versus subtotal parathyroidectomy for renal hyperparathyroidism: A systematic review and meta-analysis. *Nephrology (Carlton).* May;22(5):388-96.
14. Yuan Q, Liao Y, Zhou R, Liu J, Tang J, Wu G. Subtotal parathyroidectomy versus total parathyroidectomy with autotransplantation for secondary hyperparathyroidism: an updated systematic review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg.* Sep;404(6):669-79.

Ταυτοποίηση μιας νέας διαγνωστικής υπογραφής microRNA (microRNA signature) στον θηλώδη καρκίνο του θυρεοειδούς αδένου



Ευθύμιος Πούλιος

Χειρουργική Κλινική,
Νοσοκομείο «Υγεία»,
Μαρούσι, Ελλάδα
Δ' Πανεπιστημιακή
Χειρουργική Κλινική
ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο
«Αττικόν», Χαϊδάρη,
Ελλάδα



Δημήτριος Λινός

Χειρουργική Κλινική,
Νοσοκομείο «Υγεία»,
Μαρούσι, Ελλάδα
Εθνικό και
Καποδιστριακό
Πανεπιστήμιο Αθηνών,
Αθήνα, Ελλάδα

Περίληψη

Η διάγνωση του θηλώδους καρκίνου του θυρεοειδούς βασίζεται στα ευρήματα του υπερηχογραφήματος και της παρακέντησης με λεπτή βελόνη. Ο προληπτικός έλεγχος ασυμπτωματικών ατόμων καθώς και εκείνων με φυσιολογικό κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του θυρεοειδούς δεν συνιστάται. Οι «μοριακές υπογραφές» αποτελούμενες από miRNAs μπορούν να θεωρηθούν ως υποσχόμενοι διαγνωστικοί ή/και προγνωστικοί βιοδείκτες για διάφορες κακοήθειες, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του θυρεοειδούς. Τα μόρια miRNA, όντας σταθερά στο αίμα και στα ούρα, αποτελούν ιδανικά συστατικά των μοριακών υπογραφών. Στόχος της παρούσας μελέτης ήταν η ταυτοποίηση μιας μοριακής υπογραφής που θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για την διάγνωση του θηλώδους καρκίνου του θυρεοειδούς με υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα.

Πραγματοποιήσαμε αλληλούχηση miRNA για να ταυτοποιήσουμε και να ποσοτικοποιήσουμε miRNAs που εμφανίζουν μεγάλη διαφορά στο επίπεδο έκφρασης στον ορό ασθενών με θηλώδη καρκίνο θυρεοειδούς συγκριτικά με ασθενείς με άλλες παθήσεις του θυρεοειδούς ή/και τον φυσιολογικό πληθυσμό. Η εγκυρότητα των ευρημάτων βασίστηκε στην χρήση PCR πραγματικού χρόνου (real-time PCR).

Βρήκαμε οχτώ miRNAs που υπερ- ή υποεκφράζονται σημαντικά στους ιστούς του θηλώδους καρκίνου του θυρεοειδούς σε σύγκριση με τους φυσιολογικούς θυρεοειδικούς ιστούς: miR-622, miR-361-5p, miR-146a-3p, miR-340-5p, miR-199a-5p, miR-335-5p, και miR-129-5p. Πέντε εκ των οχτώ αυτών miRNAs επιπλέον υπερ- ή υποεκφράζονται σημαντικά στον ορό ασθενών με θηλώδη καρκίνο του θυρεοειδούς.

Η μελέτη μας δείχνει, για πρώτη φορά, ότι μια μοριακή υπογραφή αποτελούμενη από τους δείκτες miR-144-3p, miR-146a-3p, miR-340-5p, miR-199a-5p και miR-335-5p, είναι ικανή να διαγνώσει με υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα τον θηλώδη καρκίνο του θυρεοειδούς στον ορό των ασθενών.

Εισαγωγή

Ο καρκίνος του θυρεοειδούς είναι μια κακοήθεια που προέρχεται από τους ιστούς του θυρεοειδούς αδένου. Αποτελεί μια νόσο στην οποία τα κύτταρα πολλαπλασιάζονται ανεξέλεγκτα και έχουν δυνατότητα εξάπλωσης σε άλλα μέρη του σώματος. Τα συμπτώματα του καρκίνου του θυρεοειδούς περιλαμβάνουν την εμφάνιση διόγκωσης ή όζου στην περιοχή του τραχήλου. Καρκίνος μπορεί

να προκύψει στον θυρεοειδή και δευτερογενώς, μετά από επέκταση από άλλα όργανα του σώματος. Παρ' όλα αυτά, αυτές οι περιπτώσεις δεν λογίζονται ως θυρεοειδικός καρκίνος. Οι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν την έκθεση σε ακτινοβολία σε νεαρή ηλικία, την διόγκωση του θυρεοειδούς και την ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού. Υπάρχουν τέσσερις κύριοι τύποι καρκίνου θυρεοειδούς: ο θηλώδης, ο θυλακιδώδης, ο μυελοειδής

και ο αναπλαστικός θυρεοειδικός καρκίνος¹. Η διάγνωση βασίζεται στα ευρήματα του υπερηχογραφήματος και της παρακέντησης με λεπτή βελόνη. Ο προληπτικός έλεγχος ασυμπτωματικών ατόμων καθώς και εκείνων με φυσιολογικό κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του θυρεοειδούς δεν συνιστάται². Οι θεραπευτικές επιλογές συνήθως περιλαμβάνουν την χειρουργική επέμβαση, την ακτινοθεραπεία συμπεριλαμβανομένου και του ραδιενεργού ιωδίου, την χημειοθεραπεία, την χρήση ορμονών του θυρεοειδούς, την στοχευμένη θεραπεία και την ενεργό παρακολούθηση. Τα γενικά επίπεδα πενταετούς επιβίωσης στις χώρες του Δυτικού κόσμου αγγίζουν το 98%³.

Τα microRNAs (miRNAs) είναι μονόκλιωνα, μικρά μη κωδικοποιητικά μόρια RNA που ελέγχουν την έκφραση γονιδίων επιγενετικά, κυρίως μέσω της πρόσδεσης στην 3'-μη μεταφραζόμενη περιοχή των μορίων mRNA που αποτελούν τους στόχους τους. Τα miRNAs συμμετέχουν στην αναστολή της διαδικασίας της μετάφρασης, συνήθως με συνακόλουθη αποδόμηση του mRNA. Υπολογίζεται ότι το ανθρώπινο γονιδίωμα είναι ικανό να παράγει δύο χιλιάδες διαφορετικά miRNAs, τα οποία ρυθμίζουν την έκφραση περίπου του 95% των γονιδίων που κωδικοποιούν πρωτεΐνες, ελέγχοντας έτσι την δραστηριότητα και την λειτουργία σημαντικών σηματοδοτικών μονοπατιών και κυτταρικών διαδικασιών, συμπεριλαμβανομένου του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, της απόπτωσης, της κυτταρικής διαφοροποίησης και της απόκρισης στην υποξία⁴. Τα miRNAs μπορούν να λειτουργήσουν είτε ως ογκογονίδια είτε ως ογκοκατασταλτικά γονίδια, και κάποια από αυτά παίζουν συγκεκριμένο ρόλο στον θηλώδη καρκίνο του θυρεοειδούς⁵. Από κλινικής πλευράς, συγκεκριμένα miRNAs μπορούν να αξιοποιηθούν ως διαγνωστικοί ή/και προγνωστικοί βιοδείκτες στον θηλώδη καρκίνο του θυρεοειδούς⁶. Τα τελευταία δέκα χρόνια, οι επιστήμονες έχουν κάνει εντατικές προσπάθειες για την αποκωδικοποίηση της μοριακής επίδρασης της έκφρασης των miRNAs στον θυρεοειδικό καρκίνο. Ένας σημαντικός αριθμός miRNAs ρυθμίζουν την έκφραση σημαντικών γονιδίων, βοηθώντας έτσι στην αποσαφήνιση των μοριακών παραμέτρων της έναρξης και της εξέλιξης του καρκίνου του θυρεοειδούς⁵.

Στην παρούσα μελέτη ταυτοποιήσαμε μια υπογραφή miRNA που θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για διαγνωστικούς λόγους στον θηλώδη θυρεοειδικό καρκίνο, καθώς μπορεί να διακρίνει τους ασθενείς με θηλώδη καρκίνο του θυρεοειδούς από το συνολικό πληθυσμό.

Επιπλέον, αναδείξαμε ότι αλλαγές στα επίπεδα έκφρασης πέντε miRNAs σχετίζονται με κλινικοπαθολογικά χαρακτηριστικά ασθενών με θηλώδη καρκίνο θυρεοειδούς.

Μέθοδοι Ασθενείς

Στην παρούσα μελέτη, χρησιμοποιήσαμε 34 δείγματα θυρεοειδικού καρκινικού ιστού μονιμοποιημένα με φορμαλδεΐδη και εμποτισμένα σε παραφίνη (Formalin Fixed Paraffin Embedded, FFPE) και τα αντίστοιχα δείγματα φυσιολογικού γειτονικού θυρεοειδικού ιστού. Στους 16 από τους 35 ασθενείς συλλέξαμε ορό αίματος πριν το χειρουργείο. Επιπλέον, συλλέξαμε ορό αίματος από 48 ασθενείς με θηλώδη καρκίνο του θυρεοειδούς, καθώς και από 72 ασθενείς με άλλες θυρεοειδικές παθήσεις (π.χ. καλοήθεις όγκους, υπερπαραθυρεοειδισμό κ.ά.).

Η ηλικία των ασθενών κυμάνθηκε μεταξύ 19 και 68 ετών, με μέσο όρο \pm τυπικό σφάλμα 45 ± 2.2 έτη. Κλινικοπαθολογικά δεδομένα, που περιελάμβαναν το μέγεθος του όγκου, την λεμφαδενική διήθηση, την εξωθυρεοειδική επέκταση και την ύπαρξη πολυεστιακών όγκων, καταγράφηκαν σε μια βάση. Η πρωτότυπη ερευνητική μελέτη πραγματοποιήθηκε με σεβασμό στις αρχές ηθικής της Διακήρυξης του Ελσίνκι. Κάθε ασθενής ήταν ενημερωμένος για το περιεχόμενο της μελέτης και συναίνεσε να προσφέρει δείγμα για ερευνητικούς σκοπούς.

Απομόνωση ολικού RNA από θυρεοειδικούς ιστούς FFPE και ορού αίματος

Η ποσότητα του ιστολογικού δείγματος θυρεοειδούς αδένου ήταν ελάχιστη κάθε φορά. Έτσι, χρησιμοποιήσαμε 1 mL TRIzol για να εξάγουμε ολικό RNA από ομογενοποιημένους ιστούς. Όσον αφορά τα δείγματα ορού αίματος, χρησιμοποιήσαμε 1 mL TRIzol BD, σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή.

Προσδιορισμός της συγκέντρωσης και έλεγχος της ακεραιότητας του ολικού RNA

Η συγκέντρωση του ολικού RNA προσδιορίστηκε φασματοφωτομετρικά, χρησιμοποιώντας 1 L ολικού RNA σε ένα νανοφασματοφωτόμετρο. Για να καθοριστεί η καθαρότητα του απομονωμένου ολικού RNA, υπολογίστηκε ο λόγος απορροφήσεων στα 260 και 280 nm. Για να αξιολογηθεί η ακεραιότητα του ολικού RNA, 1 g ολικού RNA από κάθε εκχύλισμα ηλεκτροφορήθηκε σε πήκτωμα αгарόζης (1.5%, w/w).

Αλληλούχηση miRNA χρησιμοποιώντας αλληλούχηση επόμενης γενιάς (next-generation sequencing, NGS)

Οκτώ βιβλιοθήκες μικρού RNA κατασκευάστηκαν σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή, ξεκινώντας από δείγματα ολικού RNA. Τέσσερα από τα οκτώ δείγματα ήταν δείγματα θηλώδους θυρεοειδικού καρκίνου και τα υπόλοιπα τέσσερα δείγματα ήταν γειτονικοί μη καρκινικοί θυρεοειδικοί ιστοί. Μετά την προετοιμασία του προτύπου και την αλληλούχηση του miRNA χρησιμοποιώντας αλληλούχηση επόμενης γενιάς (next-generation sequencing, NGS) σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή, πραγματοποιήθηκε βιοπληροφορική ανάλυση.

Η στοίχιση των αναγνωσμάτων πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το λογισμικό Partek Genomics Suite και την βάση δεδομένων miRbase v.21. Επομένως, πραγματοποιήσαμε ποσοτικοποίηση όλων των αλληλουχιών miRNA που ανιχνεύτηκαν. Για να ανιχνεύσουμε miRNAs, τα επίπεδα των οποίων διέφεραν σημαντικά μεταξύ των ζευγών δειγμάτων θυρεοειδικού ιστού, χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία προσημασμένης διάταξης Wilcoxon (Wilcoxon signed-rank test).

Πολυαδενυλίωση ολικού RNA και ανάστροφη μεταγραφή του σε συμπληρωματικό DNA (cDNA) μονής αλυσίδας

Πραγματοποιήσαμε in vitro πολυαδενυλίωση ολικού RNA και σύνθεση συμπληρωματικού DNA (cDNA) μονής

αλυσίδας, χρησιμοποιώντας εκκινητή oligo-dT-adaptor. Πιο αναλυτικά, έγινε πολυαδενυλίωση και στη συνέχεια αντίστροφη μεταγραφή 1 μg ολικού RNA χρησιμοποιώντας MMLV, σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή⁷.

Ποσοτική PCR πραγματικού χρόνου (real-time PCR)

Πραγματοποιήσαμε PCR πραγματικού χρόνου για να επιβεβαιώσουμε τα επίπεδα έκφρασης του miRNA των πέντε πιο μεταβλητών mRNAs, με βάση τα δεδομένα της αλληλούχησης miRNA. Πρόσθιοι εκκινητές ειδικοί για τα συγκεκριμένα miRNAs και ένας οικουμενικός εκκινητής χρησιμοποιήθηκαν για την ποσοτικοποίηση της έκφρασης miRNA σε κάθε δείγμα, όπως παρουσιάζεται στον συμπληρωματικό Πίνακα 1⁸.

Βιοστατιστική ανάλυση

Μετά την ανάλυση έκφρασης των πέντε επιλεγμένων miRNAs σε όλα τα δείγματα, ακολούθησε βιοστατιστική ανάλυση. Πραγματοποιήσαμε περιγραφική βιοστατιστική ανάλυση και χρησιμοποιήσαμε μη παραμετρικές δοκιμασίες. Ελέγξαμε για συσχέτιση των επιπέδων έκφρασης κάθε miRNA με κλινικοπαθολογικά χαρακτηριστικά του θυρεοειδικού όγκου.

Επιπλέον, χρησιμοποιήσαμε ανάλυση ROC για να ελέγξουμε την διαγνωστική και προγνωστική χρησιμότητα καθενός από αυτά τα πέντε miRNAs, που συνθέτουν μια «υπογραφή miRNA».

Πίνακας 1: Τα δέκα miRNAs με τις σημαντικότερες διαφοροποιήσεις στην έκφρασή τους σε 4 ζεύγη καρκινικού και φυσιολογικού θυρεοειδούς αδένου. Η ανάλυση έκφρασης έγινε με NGS

α/α	miRNA (ώριμο)	Αριθμός καταχώρησης (miRBase v.21)	Έκφραση στον καρκινικό θυρεοειδή αδένου vs. παρακείμενο φυσιολογικό ιστό	Log2 αλλαγή έκφρασης (καρκινικός ιστός vs. φυσιολογικός ιστός)
1	miR-125a-5p	MIMAT0000443	Χαμηλότερη έκφραση	-2.75
2	miR-144-3p	MIMAT0000436	Υψηλότερη έκφραση	2.39
3	miR-622	MIMAT0003291	Χαμηλότερη έκφραση	-3.27
4	miR-361-5p	MIMAT0000703	Χαμηλότερη έκφραση	-2.08
5	miR-146a-3p	MIMAT0004608	Υψηλότερη έκφραση	2.50
6	miR-340-5p	MIMAT0004692	Υψηλότερη έκφραση	3.10
7	miR-199a-5p	MIMAT0000231	Χαμηλότερη έκφραση	-3.47
8	miR-205-5p	MIMAT0000266	Χαμηλότερη έκφραση	-1.75
9	miR-335-5p	MIMAT0000765	Χαμηλότερη έκφραση	-1.84
110	miR-129-5p	MIMAT0000242	Χαμηλότερη έκφραση	-3.45

Αποτελέσματα

Μαζική ποσοτική ανάλυση έκφρασης των miRNAs σε καρκινικούς και φυσιολογικούς ιστούς θυρεοειδούς αδένων και επιβεβαίωση (validation) των αποτελεσμάτων αναφορικά με τα δέκα miRNAs με τις πιο αξιοσημείωτες μεταβολές.

Με βάση την ανάλυση των δεδομένων αλληλούχησης του miRNA αναφορικά με τέσσερις επιλεγμένους ιστούς θηλώδους θυρεοειδικού καρκίνου και τους αντίστοιχους φυσιολογικούς ιστούς, βρέθηκε ότι τα δέκα πιο συχνά μεταβαλλόμενα ως προς την έκφρασή τους miRNAs είναι τα εξής: miR-125a-5p, miR-144-3p, miR-622,

Πίνακας 2: Ανάλυση έκφρασης των δέκα επιλεγμένων miRNAs σε 35 ζεύγη καρκινικού και φυσιολογικού θυρεοειδούς αδένων. Η ανάλυση έκφρασης έγινε με ποσοτικό real-time PCR

Έκφραση miRNA (RQU)	Μέση τιμή ± SE	Εύρος	Εκατοστημόρια		
			25°	50° (Διάμεσος)	75°
miR-125a-5p					
Σε κακοήθεις όγκους (n=35)	0.2 ± 0.01	0.03 – 0.5	0.09	0.1	0.2
Σε μη καρκινικά δείγματα (n=35)	0.4 ± 0.02	0.09 – 1.1	0.2	0.3	0.5
miR-144-3p					
Σε κακοήθεις όγκους (n=35)	27.2 ± 2.5	0.5 – 99.7	7.9	16.8	40.2
Σε μη καρκινικά δείγματα (n=35)	5.8 ± 0.7	0.7 – 25.3	2.0	4.2	7.5
miR-622					
Σε κακοήθεις όγκους (n=35)	18.7 ± 1.7	2.3 – 70.7	9.6	14.8	25.9
Σε μη καρκινικά δείγματα (n=35)	50.0 ± 4.5	0.03 – 217.2	16.7	32.0	67.9
miR-361-5p					
Σε κακοήθεις όγκους (n=35)	15.8 ± 1.2	2.1 – 63.2	6.1	11.3	21.2
Σε μη καρκινικά δείγματα (n=35)	47.3 ± 4.0	1.8 – 187.7	16.1	34.2	64.3
miR-146a-3p					
Σε κακοήθεις όγκους (n=35)	25.4 ± 12.5	0.1 – 91.7	0.8	2.4	60.0
Σε μη καρκινικά δείγματα (n=35)	2.1 ± 0.8	0.01 – 43.8	0.09	0.04	0.3
miR-340-5p					
Σε κακοήθεις όγκους (n=35)	6.7 ± 0.5	0.2 – 19.4	2.4	6.5	10.6
Σε μη καρκινικά δείγματα (n=35)	0.5 ± 0.1	0.06 – 2.1	0.2	0.3	0.8
miR-199a-5p					
Σε κακοήθεις όγκους (n=35)	0.8 ± 0.1	0.03 – 5.0	0.3	0.5	0.8
Σε μη καρκινικά δείγματα (n=35)	19.3 ± 2.3	0.4 – 96.1	4.1	14.9	25.9
miR-205-5p					
Σε κακοήθεις όγκους (n=35)	25.8 ± 2.3	1.5 – 85.2	11.0	19.6	36.8
Σε μη καρκινικά δείγματα (n=35)	29.2 ± 2.1	1.8 – 105.2	12.8	23.5	38.3
miR-335-5p					
Σε κακοήθεις όγκους (n=35)	10.0 ± 1.4	0.2 – 82.6	0.6	6.35	13.5
Σε μη καρκινικά δείγματα (n=35)	108.9 ± 39.6	5.9 – 256.0	15.6	90.1	126.4
miR-129-5p					
Σε κακοήθεις όγκους (n=35)	1.6 ± 0.2	0.08 – 4.3	0.7	1.5	2.2
Σε μη καρκινικά δείγματα (n=35)	4.2 ± 0.5	0.08 – 16.4	0.5	1.5	5.9

miR-361-5p, miR-146a-3p, miR-340-5p, miR-199a-5p, miR-205-5p, miR-335-5p, και miR-129-5p. Τα επίπεδα αυτών των miRNAs διέφεραν σημαντικά ($p < 0.05$) ανάμεσα στους καρκινικούς ιστούς και τους αντίστοιχους φυσιολογικούς, όπως παρουσιάζεται χρησιμοποιώντας την προσημασμένη διάταξη Wilcoxon (**Πίνακας 1**). Παρατηρήθηκαν κι άλλες σημαντικές αλλαγές στα επίπεδα miRNA, όμως η στατιστική σημαντικότητα ήταν οριακή σε αυτές τις περιπτώσεις.

Πριν την εφαρμογή της PCR πραγματικού χρόνου για την ποσοτικοποίηση των επιπέδων έκφρασης καθενός από τα 10 επιλεγμένα miRNAs, αναπτύχθηκαν οι αντίστοιχες δοκιμασίες μοριακής ποσοτικής PCR, συμπεριλαμβανομένης της βελτιστοποίησης του εκκινήτη για την ενίσχυση κάθε miRNA (cDNA) και του ποιοτικού ελέγχου κάθε δοκιμασίας, και δημιουργήθηκε ένα αντιπροσωπευτικό διάγραμμα ενίσχυσης και μια καμπύλη τήξης του προϊόντος της PCR πραγματικού χρόνου σε αντιστοιχία με το miR-144-3p.

Χρησιμοποιώντας PCR πραγματικού χρόνου, αυτά τα 10 miRNAs ποσοτικοποιήθηκαν σε κάθε ένα από τα οκτώ επιλεγμένα δείγματα ιστού (τέσσερα ζεύγη ιστού) και ακολούθως σε κάθε ένα από τα άλλα 31 ζεύγη ιστού, Οκτώ από τα 10 miRNAs (όλα εκτός από miR-125a-5p και miR-205-5p) διέφεραν σημαντικά ($p < 0.05$) μεταξύ καρκινικών και φυσιολογικών δειγμάτων (**Πίνακας 2**).

Στη συνέχεια, οι συνεχείς μεταβλητές που αντιπροσωπεύουν την έκφραση καθενός από τα 8 επιλεγμένα miRNAs μετατράπηκαν στις αντίστοιχες διχοτομικές μεταβλητές χρησιμοποιώντας τις διάμεσες τιμές ως όρια.

Επομένως, οι τιμές έκφρασης όλων των miRNAs σε

κάθε δείγμα κατηγοριοποιήθηκαν σε αρνητικά ή/και θετικά δείγματα. Υψηλά επίπεδα έκφρασης των miR-144-3p, miR-146a-3p και miR-340-5p, καθώς και χαμηλά επίπεδα έκφρασης miR-622, miR-361-5p, miR-199a-5p, miR-335-5p, και miR-129-5p σχετίζονται σημαντικά ($p < 0.05$) με συγκεκριμένα κλινικοπαθολογικά χαρακτηριστικά, όπως η λεμφαδενική διήθηση, η εξωθυρεοειδική επέκταση, και η ύπαρξη πολυεστιακών όγκων (**Πίνακας 3**).

Ποσοτική ανάλυση έκφρασης οκτώ επιλεγμένων miRNAs στον ορό ασθενών με θηλώδη καρκίνο του θυρεοειδούς και ασθενών με μη κακοήθεις παθήσεις του θυρεοειδούς.

Χρησιμοποιώντας PCR πραγματικού χρόνου, ταυτοποιήσαμε και ποσοτικοποιήσαμε τα οκτώ επιλεγμένα miRNAs (miR-144-3p, miR-622, miR-361-5p, miR-146a-3p, miR-340-5p, miR-199a-5p, miR-335-5p, και miR-129-5p) στους ορούς και των δύο ομάδων ασθενών. Τα επίπεδα έκφρασης των οκτώ miRNAs διέφεραν σημαντικά ($p < 0.05$) μεταξύ ασθενών με θηλώδη καρκίνο του θυρεοειδούς και ασθενών με μη κακοήθεις παθήσεις του θυρεοειδούς (**Πίνακας 4**). Σε αυτά τα miRNAs περιλαμβάνονται: miR-144-3p, miR-146a-3p, miR-340-5p, miR-199a-5p, και miR-335-5p.

Επιπρόσθετα, η ανάλυση της καμπύλης ROC και η μονομεταβλητή λογιστική παλινδρόμηση (univariate logistic regression) αποκάλυψαν τις διαγνωστικές δυνατότητες αυτών των miRNAs. Η πολυμεταβλητή λογιστική παλινδρόμηση (multivariate logistic regression) έδειξε ότι αυτά τα miRNAs μπορούν να συνδυαστούν ώστε να διαγνωστεί αποτελεσματικά ο θηλώδης καρκίνος του θυρεοειδούς (**Πίνακας 5**).

Πίνακας 3: Συσχέτιση της έκφρασης (υπερ- ή υποέκφρασης) καθενός εκ των δέκα επιλεγμένων miRNAs με τα κλινικοπαθολογικά χαρακτηριστικά των 35 καρκινικών όγκων θυρεοειδούς αδένα. Παρουσιάζονται οι τιμές p για κάθε συσχέτιση

miRNA	Λεμφαδενικές μεταστάσεις	Εξωκαψική διήθηση	Πολυεστιακότητα	Μέγεθος όγκου
miR-144-3p (υπερέκφραση)	0,022	0,054	0,10	0,32
miR-622 (υποέκφραση)	0,067	0,013	0,096	0,26
miR-361-5p (υποέκφραση)	0,052	0,018	0,13	0,40
miR-146a-3p (υπερέκφραση)	0,037	0,094	0,089	0,30
miR-340-5p (υπερέκφραση)	0,20	0,080	0,044	0,57
miR-199a-5p (υποέκφραση)	0,054	0,004	0,077	0,22
miR-335-5p (υποέκφραση)	0,10	0,16	0,040	0,62
miR-129-5p (υποέκφραση)	0,003	0,040	0,21	0,66

Πίνακας 4: Ανάλυση έκφρασης των οκτώ επιλεγμένων miRNAs σε ορό αίματος ασθενών με καρκίνο του θυρεοειδούς αδένος και με μη καρκινικό θυρεοειδή αδένος (controls). Η ανάλυση έκφρασης έγινε με ποσοτικό real-time PCR

Έκφραση miRNA (RQU)	Μέση τιμή ± SE	Εύρος	Εκατοστημόρια		
			25°	50° (Διάμεσος)	75°
miR-144-3p					
Σε κακοήθεις όγκους (n=35)	57.2 ± 4.5	2.5 – 149.1	17.9	36.8	120.2
Σε μη καρκινικά δείγματα (n=35)	15.8 ± 1.9	1.7 – 75.3	6.0	14.2	47.5
miR-622					
Σε κακοήθεις όγκους (n=35)	7.7 ± 1.0	0.3 – 100.7	4.6	24.8	78.1
Σε μη καρκινικά δείγματα (n=35)	10.0 ± 2.5	0.1 – 155.0	6.2	23.0	100.9
miR-361-5p					
Σε κακοήθεις όγκους (n=35)	132.8 ± 5.0	11.1 – 343.0	46.1	98.3	287.2
Σε μη καρκινικά δείγματα (n=35)	147.3 ± 4.1	10.8 – 387.7	56.0	104.2	244.3
miR-146a-3p					
Σε κακοήθεις όγκους (n=35)	50.1 ± 16.5	5.1 – 101.1	8.8	40.4	90.0
Σε μη καρκινικά δείγματα (n=35)	12.1 ± 1.8	0.1 – 53.5	3.3	10.4	48.3
miR-340-5p					
Σε κακοήθεις όγκους (n=35)	12.7 1.5	1.2 – 29.2	2.1	7.5	20.6
Σε μη καρκινικά δείγματα (n=35)	4.5 0.9	0.6 – 12.1	1.2	3.3	8.9
miR-199a-5p					
Σε κακοήθεις όγκους (n=35)	1.2 0.1	0.08 – 6.1	0.4	1.2	3.8
Σε μη καρκινικά δείγματα (n=35)	12.3 1.3	2.4 – 56.0	8.2	18.0	45.1
miR-335-5p					
Σε κακοήθεις όγκους (n=35)	23.1 ± 3.9	2.2 – 62.6	0.4	16.3	33.5
Σε μη καρκινικά δείγματα (n=35)	128.9 ± 21.6	13.9 – 211.0	25.6	101.2	166.8
miR-129-5p					
Σε κακοήθεις όγκους (n=35)	0.6 0.1	0.01 – 2.3	0.03	0.15	1.2
Σε μη καρκινικά δείγματα (n=35)	1.0 0.06	0.09 – 10.4	0.5	1.5	5.9

Τα επίπεδα ορού των πέντε επιλεγμένων miRNAs (miR-144-3p, miR-146a-3p, miR-340-5p, miR-199a-5p, και miR-335-5p) σχετίζονται σημαντικά ($p < 0.05$) με συγκεκριμένα κλινικοπαθολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών (Πίνακας 6).

Συζήτηση

Τα miRNAs είναι τα πιο εκτενώς μελετημένα μη κωδικοποιητικά μόρια RNA, αφού εμπλέκονται στην μεταγραφική και μετα-μεταγραφική ρύθμιση γονιδίων που κωδικοποιούν πρωτεΐνες. Το 5' άκρο (μεταξύ των νου-

κλετιδίων 2-7) των miRNAs προσδέεται εντός της 3' αμετάφραστης περιοχής των μορίων mRNA, προκαλώντας αποδόμηση ή καταστολή των mRNAs-στόχων, ανάλογα με την ύπαρξη ή μη μιας τέλει συμπληρωματικότητας miRNA/mRNA¹⁰. Επιπλέον, in silico εκτιμήσεις υπολογίζουν ότι πάνω από το 90% των γονιδίων που κωδικοποιούν πρωτεΐνες είναι πιθανοί στόχοι miRNAs¹⁰. Επομένως, απαραίτητες κυτταρικές διαδικασίες, συμπεριλαμβανομένου του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, της διαφοροποίησης, της μετανάστευσης, της αγγειογένεσης ή/και της απόπτωσης ρυθμίζονται από ένα εκτενές, πο-

Πίνακας 5: Αποτελέσματα μονομεταβλητής και πολυμεταβλητής λογιστικής ανάλυσης παλινδρόμησης για τα οκτώ επιλεγμένα miRNAs που ποσοτικοποιήθηκαν σε ορούς αίματος

Μεταβλητή	Μονομεταβλητή ανάλυση			Πολυμεταβλητή ανάλυση		
	HR	95% CI	Τιμή P	HR	95% CI	Τιμή P
Έκφραση miR-144-3p						
Αρνητική	1.00			1.00		
Θετική	2.56	1.22 – 5.39	0.013	1.79	1.21 – 2.94	0.025
Έκφραση miR-622						
Αρνητική	1.00			1.00		
Θετική	0.85	0.45-1.64	0.24	0.52	0.23-1.15	0.21
Έκφραση miR-361-5p						
Αρνητική	1.00			1.00		
Θετική	0.93	0.43-2.00	0.35	0.87	0.37-2.04	0.37
Έκφραση miR-146a-3p						
Αρνητική	1.00			1.00		
Θετική	2.00	1.31 – 3.06	0.001	1.76	1.11 – 2.80	0.016
Έκφραση miR-340-5p						
Αρνητική	1.00			1.00		
Θετική	8.40	4.17 – 16.94	<0.001	6.63	2.41 - 18.24	<0.001
Έκφραση miR-199a-5p						
Αρνητική	1.00			1.00		
Θετική	0.54	0.36-0.79	0.002	0.69	0.42-0.84	0.040
Έκφραση miR-335-5p						
Αρνητική	1.00			1.00		
Θετική	0.48	0.28-0.81	0.006	0.62	0.54-0.84	0.032
Έκφραση miR-129-5p						
Αρνητική	1.00			1.00		
Θετική	0.59	0.32-1.11	0.10	0.83	0.42-1.61	0.57

λύπλοκο δίκτυο miRNAs⁴. Συνεπώς, οποιαδήποτε απορρύθμιση του μονοπατιού βιογένεσης του miRNA είναι ισχυρά συνδεδεμένη με την κακοήθη εξαλλαγή και επομένως τις καθιστά ιδιαίτερα σημαντικές στην έναρξη του καρκίνου του θυρεοειδούς, στην προαγωγή μεταστάσεων και στην εξέλιξη της νόσου^{11,12}.

Τα miRNAs παίζουν σημαντικό ρόλο σε διάφορες διαδικασίες, συμπεριλαμβανομένης της καρκινογένεσης. Επιπρόσθετα, εξαιτίας του μικρού τους μεγέθους και της αντίστασης τους στην διατομή από RNάσες, αυτά τα μικροσκοπικά μόρια RNA είναι σταθερά στο αίμα και τα ούρα, καθώς δεν αποδομούνται. Ενδοκυττάριας διαφοράς στα επίπεδα miRNA συχνά εκδηλώνονται και στο

αίμα. Συνεπώς, έχει προταθεί ότι αυτές οι «μοριακές υπογραφές» που αποτελούνται από miRNAs θα μπορούσαν να είναι υποσχόμενοι διαγνωστικοί ή/και προγνωστικοί βιοδείκτες για διάφορες κακοήθειες, μεταξύ των οποίων είναι ο καρκίνος θυρεοειδούς^{13,14}.

Η μελέτη μας δείχνει, για πρώτη φορά, ότι μια μοριακή υπογραφή αποτελούμενη από miR-144-3p, miR-146a-3p, miR-340-5p, miR-199a-5p και miR-335-5p είναι ικανή να διαγνώσει θηλώδη καρκίνο του θυρεοειδούς στον ορό ασθενών, με υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα¹⁴. Αυτά τα πέντε miRNAs είναι γνωστά για την ρύθμιση έκφρασης πρωτεϊνών με κεντρικό ρόλο σε αυτόν τον τύπο καρκίνου. Για παράδειγμα, το miR-144-3p προάγει την

Πίνακας 6: Συσχέτιση των επιπέδων των 5 επιλεγμένων miRNAs σε ορό αίματος με τα κλινικοπαθολογικά χαρακτηριστικά των καρκινικών όγκων θυρεοειδούς αδένου. Παρουσιάζονται οι τιμές p για κάθε συσχέτιση

miRNA	Λεμφαδενικές μεταστάσεις	Εξωκαψική διήθηση	Πολυεστιακότητα	Μέγεθος όγκου
miR-144-3p (υψηλά επίπεδα)	0,016	0,15	0,27	0,62
miR-146a-3p (υψηλά επίπεδα)	0,047	0,19	0,099	0,44
miR-340-5p (υψηλά επίπεδα)	0,31	0,070	0,034	0,30
miR-199a-5p (χαμηλά επίπεδα)	0,094	0,002	0,10	0,29
miR-335-5p (χαμηλά επίπεδα)	0,13	0,20	0,029	0,52

ανάπτυξη και την μετάσταση κυττάρων του θηλώδους καρκίνου θυρεοειδούς στοχεύοντας την έκφραση των PAX8 και WWTR1^{15,16}. Ένας γενετικός πολυμορφισμός στην ακολουθία του miR-146a-3p σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση ασθενών με θηλώδη καρκίνο θυρεοειδούς¹⁷. Ακόμα, υπερέκφραση του miR-340-5p προάγει την εξέλιξη του θυρεοειδικού καρκίνου στοχεύοντας και καταστέλλοντας το BMP4¹⁸. Από την άλλη μεριά, το miR-199a-5p αναστέλλει την εξέλιξη του καρκίνου του θυρεοειδούς στοχεύοντας το ογκογονίδιο SNAI1¹⁹. Το miR-335-5p υποεκφράζεται στον θηλώδη καρκίνο του θυρεοειδούς και καταστέλλει την ανάπτυξη του όγκου και των πολλαπλασιασμό, την διήθηση και την μετάσταση

καρκινικών κυττάρων μέσω άμεσης αναστολής της έκφρασης του ZEB2²⁰.

Σε αυτή την μελέτη καθορίσαμε το όριο επιπέδων έκφρασης καθενός από τα πέντε miRNAs στον ορό αίματος, ώστε να κατηγοριοποιηθεί η έκφραση κάθε miRNA σε θετική ή αρνητική. Αυτή η υπογραφή miRNA θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για διαγνωστικούς σκοπούς, αφού μπορεί να διακρίνει ασθενείς με θηλώδη θυρεοειδικό καρκίνο από το συνολικό πληθυσμό. Επιπλέον, μεταβολές στα επίπεδα έκφρασης αυτών των πέντε miRNAs σχετίζονται με κλινικοπαθολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών με θηλώδη καρκίνο του θυρεοειδούς.

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Carling T, Udelsman R. Thyroid cancer. *Annu Rev Med* 2014;65:125-137
2. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Barry MJ, Davidson KW, et al. Screening for Thyroid Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2017;317:1882-1887
3. Durante C, Grani G, Lamartina L, Filetti S, Mandel SJ, et al. The Diagnosis and Management of Thyroid Nodules: A Review. *JAMA* 2018;319:914-924
4. Esquela-Kerscher A, Slack FJ. Oncomirs - microRNAs with a role in cancer. *Nat Rev Cancer* 2006;6:259-269
5. Balatti V, Pekarky Y, Croce CM. Role of microRNA in chronic lymphocytic leukemia onset and progression. *J Hematol Oncol* 2015;8:12
6. Mirzaei H, Fathollahzadeh S, Khanmohammadi R, Darjani M, Momeni F, et al. State of the art in microRNA as diagnostic and therapeutic biomarkers in chronic lymphocytic leukemia. *J Cell Physiol* 2018;233:888-900
7. Rapti SM, Kontos CK, Christodoulou S, Papadopoulos IN, Scorilas A. miR-34a overexpression predicts poor prognostic outcome in colorectal adenocarcinoma, independently of clinicopathological factors with established prognostic value. *Clin Biochem* 2017;50:918-924
8. Adamopoulos PG, Kontos CK, Rapti SM, Papadopoulos IN, Scorilas A. miR-224 overexpression is a strong and independent prognosticator of short-term relapse and poor overall survival in colorectal adenocarcinoma. *Int J Oncol* 2015;46:849-859
9. Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell* 2009;136:215-233
10. Friedman RC, Farh KK, Burge CB, Bartel DP. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs. *Genome Res* 2009;19:92-105
11. Volinia S, Calin GA, Liu CG, Ambs S, Cimmino A, et al. A microRNA expression signature of human solid tumors defines cancer gene targets. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:2257-61
12. Zhang B, Pan X, Cobb GP, Anderson TA. MicroRNAs as oncogenes and tumor suppressors. *Dev Biol* 2007;302:1-12
13. Tang J, Kong D, Cui Q, Wang K, Zhang D, et al. Bioinformatic analysis and identification of potential prognostic microRNAs and mRNAs in thyroid cancer. *PeerJ* 2018;6:e4674
14. Perdas E, Stawski R, Nowak D, Zubrzycka M Potential of

- liquid biopsy in Papillary Thyroid Carcinoma in context of miRNA, BRAF and p53 mutation. *Curr Drug Targets* 2018;19:1721-1729
15. Sun W, Lan X, Wang Z, Dong W, He L, et al. MicroRNA-144 inhibits proliferation by targeting WW domain-containing transcription regulator protein 1 in papillary thyroid cancer. *Oncol Lett* 2018;15:1007-1013
 16. Liu C, Su C, Chen Y, Li G. MiR-144-3p promotes the tumor growth and metastasis of papillary thyroid carcinoma by targeting paired box gene 8. *Cancer Cell Int* 2018;18: 54
 17. Kotlarek M, Kubiak A, Czetwertynska M, Swierniak M, Gierlikowski W, et al. The rs2910164 Genetic Variant of miR-146a-3p Is Associated with Increased Overall Mortality in Patients with Follicular Variant Papillary Thyroid Carcinoma. *Int J Mol Sci* 2018;19:655
 18. Zhao P, Ma W, Hu Z, Zhang Y, Zhang S, et al. Up-regulation of miR-340-5p promotes progression of thyroid cancer by inhibiting BMP4. *J Endocrinol Invest* 2018;41:1165-1172
 19. Ma S, Jia W, Ni S. Mir-199a-5p inhibits the progression of papillary thyroid carcinoma by targeting SNAI1. *Biochem Biophys Res Commun* 2018;497:181-186
 20. Kan Q, Su Y, Yang H. MicroRNA-335 is downregulated in papillary thyroid cancer and suppresses cancer cell growth, migration and invasion by directly targeting ZEB2. *Oncol Lett* 2017;14:7622-7628.