



Hellenic Journal of Endocrine Surgery

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

ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΟ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ | www.eexea.gr | info@eexea.gr | ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2021 | ΤΕΥΧΟΣ 05

Ιδιαίτερα θέματα στην Αντιμετώπιση των Παθήσεων του θυρεοειδούς Αδένα

Σύνδρομα πολλαπλής
ενδοκρινικής νεοπλασίας
- MEND

Ε. Ι. ΕΥΦΡΑΙΜΙΔΟΥ, Κ. ΣΑΠΑΛΙΔΗΣ,
Ν. ΛΥΡΑΤΖΟΠΟΥΛΟΣ,
Α. Χ. ΠΟΛΥΧΡΟΝΙΔΗΣ

6

Καταδύομενη βρογχοκίλη

Κ. ΣΑΠΑΛΙΔΗΣ, Σ. ΛΑΣΚΟΥ,
Ε. Ι. ΕΥΦΡΑΙΜΙΔΟΥ, Ι. ΚΕΣΙΣΟΓΛΟΥ

12

Αμφιλεγόμενα θέματα
στη χειρουργική αντιμετώπιση
του καλώς διαφοροποιημένου
καρκίνου του θυρεοειδούς

Σ. ΛΑΣΚΟΥ, Κ. ΣΑΠΑΛΙΔΗΣ,
Ε. Ι. ΕΥΦΡΑΙΜΙΔΟΥ, Ι. ΚΕΣΙΣΟΓΛΟΥ

19

Η θέση της θωρακοσκοπικής
τεχνικής στη χειρουργική
αντιμετώπιση της βρογχοκίλης

Τ. ΤΡΙΑΝΤΑΦΥΛΛΟΥ, Δ. ΘΕΟΔΩΡΟΥ,
Χ. ΜΑΡΚΟΓΙΑΝΝΑΚΗΣ, Γ. Κ. ΖΩΓΡΑΦΟΣ

38

Υπερθυρεοειδισμός
και κύηση

Α. ΚΑΡΑΜΠΕΛΑ, Α. ΑΓΓΕΛΟΥΣΗ

51

Καρκίνος θυρεοειδή
αδένα και εγκυμοσύνη:
μια συστηματική δεκαετής
ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

Θ. ΠΑΝΑΓΙΩΤΑΚΟΠΟΥΛΟΣ,
Α. ΧΟΡΤΗ, Ι. ΠΛΙΑΚΟΣ, Θ. ΠΑΠΑΒΡΑΜΙΔΗΣ

27

Υποθυρεοειδισμός και κύηση

Σ. ΔΙΟΝΥΣΟΠΟΥΛΟΥ, Χ. ΣΑΒΒΙΔΗΣ,

43

Επανεπεμβάσεις στον
καρκίνο θυρεοειδούς

Ν. ΡΟΥΚΟΥΝΑΚΗΣ Κ. ΒΑΜΒΑΚΙΔΗΣ

55

Ο ρόλος της ηλικίας στην
αντιμετώπιση και πρόγνωση του
καλώς διαφοροποιημένου
καρκίνου του θυρεοειδούς αδένα

Κ. ΠΑΤΕΑΣ, Χ. ΑΓΓΕΛΗ, Α. Α. ΘΑΝΑΣΑ,
Α. ΚΟΥΤΣΙΑΡΑ, Κ. ΛΕΒΕΝΤΑΚΟΣ,
Δ. ΣΤΡΑΤΗΓΑΚΟΣ, Ν. ΚΙΚΑΣ,
Γ. Ν. ΖΩΓΡΑΦΟΣ

61

Ο ρόλος των μεταλλάξεων BRAF
και του επαγωγέα του TERT στον
Καρκίνο του θυρεοειδούς αδένα

Α. ΠΑΣΠΑΛΑ, Κ. ΝΑΣΤΟΣ

68

Αγαπητοί συνάδελφοι,

Είναι ιδιαίτερη τιμή και χαρά για εμάς η ανάθεση της έκδοσης του 5ου τεύχους του ηλεκτρονικού περιοδικού της Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Ενδοκρινών Αδένων με τίτλο «Ιδιαίτερα θέματα στην αντιμετώπιση των παθήσεων του θυρεοειδούς αδένου».

Ελπίζουμε το τεύχος αυτό να συμβάλλει, όπως έχουν ήδη απόλυτα πετύχει τα προηγούμενα τέσσερα τεύχη, στην ενημέρωση και εκπαίδευση των νεότερων και παλαιότερων συναδέλφων αλλά και στο να έρθουμε πιο κοντά με ιατρούς άλλων ειδικοτήτων που εμπλέκονται με τη διαχείριση των ασθενών μας.

Η άριστη συνεργασία διαφορετικών ειδικοτήτων και κυρίως των χειρουργών ενδοκρινών αδένων με τους ενδοκρινολόγους αποτελεί τη βασική προϋπόθεση για την ολοκληρωμένη αντιμετώπιση και την επιτυχή και ικανοποιητική έκβαση των ασθενών με παθήσεις του θυρεοειδούς αδένου.

Επιπρόσθετα, ελπίζουμε το παρόν τεύχος να αποτελέσει ερέθισμα για ανταλλαγή απόψεων και εμπειριών και να συνεισφέρει στην εγκαθίδρυση του περιοδικού ως αγωγό μετάδοσης γνώσεων της Εταιρείας μας.

Με τιμή οι Εκδότες,

Ελένη Ι. Ευφραιμίδου, MD, PhD
Καθηγήτρια Χειρουργικής
Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας
Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης
Α' Πανεπιστημιακή Χειρουργική Κλινική Π.Γ.Ν.Α.

Χαρίδημος Μαρκογιαννάκης
Επιμελητής Α' ΕΣΥ, Μονάδα Χειρουργικής
Ενδοκρινών Αδένων
Α' Προπαιδευτική Χειρουργική Κλινική ΕΚΠΑ
Ιπποκράτειο Γ. Ν. Αθηνών

ΧΑΙΡΕΤΙΣΜΟΣ Δ.Σ. ΤΟΥ 5^{ου} ΤΕΥΧΟΥΣ

Αγαπητοί συνάδελφοι,

Θα θέλαμε να σας καλωσορίσουμε με την σειρά μας στο Πέμπτο και τελευταίο τεύχος του ηλεκτρονικού περιοδικού της ΕΕΧΕΑ για το 2021. Στα προηγούμενα τεύχη συζητήθηκαν αμφιλεγόμενα θέματα στην χειρουργική των ενδοκρινών αδένων, ακολούθως επικεντρωθήκαμε στην χειρουργική του παραθυρεοειδούς αδένου και τέλος αναπτύξαμε το θέμα των

απειλητικών για την ζωή καρκίνων των ενδοκρινών αδένων. Τέλος αναπτύχθηκαν ενδιαφέροντα θέματα χειρουργικής επινεφριδίων. Όλα τα τεύχη είναι διαθέσιμα στο site της ΕΕΧΕΑ (<https://www.eexea.gr>).

Το πέμπτο τεύχος ανέλαβαν άλλοι 2 εξαιρετικοί συνάδελφοι, η κυρία Ε. Ευφραιμίδου και ο κύριος Χ. Μαρκογιαννάκης, που συνεργάστηκαν για να μας χαρίσουν ένα τεύχος που ασχολείται με διάφορα ενδιαφέροντα και ιδιαίτερα θέματα που αφορούν στην χειρουργική των ενδοκρινών αδένων τους οποίους καλωσορίζουμε και ευχαριστούμε για την προσφορά τους.

Για ακόμα μια φορά σας θα θέλαμε να τονίσουμε ότι το περιοδικό είναι ανοικτό σε όλους και ότι επιζητούμε την καθολική συμμετοχή στη σύνταξη και στο υλικό του περιοδικού. Θα χαρούμε να λάβουμε εργασίες από σας είτε υπό την μορφή ανασκόπησης της βιβλιογραφίας είτε υπό την μορφή παρουσίασης της δουλειάς κάθε κλινικής.

Παράλληλα, έχουμε κοινοποιήσει σε όλους ότι είναι ανοικτές οι αιτήσεις για τους guest editors του έτους 2022 και αισιοδοξούμε να εκφράσουν ενδιαφέρον έμπειροι συνάδελφοί οι οποίοι θα αναλάβουν την σύνταξη των τευχών του 2022.

Θα σας παρακαλούσαμε να εκφράσετε το ενδιαφέρον σας στέλνοντας e-mail προς το Δ.Σ της Ε.Ε.Χ.Ε.Α (info@eexea.gr)

Παράλληλα μπορείτε να στείλετε εργασίες αλλά και ενδιαφέροντα περιστατικά από την δική σας εμπειρία που θα θέλατε να μοιραστείτε με τους αναγνώστες του περιοδικού μας

Αισιοδοξούμε να δούμε περισσότερες εργασίες στα επόμενα τεύχη.

Κάθε συνεισφορά είναι πολύτιμη για το επιστημονικό έργο της εταιρίας.

Το Διοικητικό Συμβούλιο



**ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ
ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΕΝΔΟΚΡΙΝΩΝ ΑΔΕΝΩΝ**

www.eexea.gr

info@eexea.gr

ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2021

ΤΕΥΧΟΣ 05

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 Παπανδρίκος



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ
ΕΝΔΟΚΡΙΝΩΝ
ΑΔΕΝΩΝ
(Ε.Ε.Χ.Ε. Α.)



ΥΒΡΙΔΙΚΟ
ΣΥΝΕΔΡΙΟ

17^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΕΝΔΟΚΡΙΝΩΝ ΑΔΕΝΩΝ

19-21 // // // // //
ΝΟΕΜΒΡΙΟΥ
2021

Mediterranean Palace Hotel
Θεσσαλονίκη

www.17eexea2021.gr



Γραφείο Οργάνωσης: **VOYAGER TRAVEL AND CONGRESS**, Βασ. Ηρακλείου 26, 54624 Θεσσαλονίκη
Τηλ: 2310.250401, 2310.250403, Fax: 2310.250418, e-mail: info@voyagertravel.gr, www.voyagertravel.gr

Χαιρετισμός και απολογισμός απερχόμενου Δ.Σ.

Αγαπτά μέλη της ΕΕΧΕΑ, Αγαπτοί συνάδελφοι,

Ευχόμαστε χρόνια πολλά και καλή χρονιά σε όλους με υγεία πάνω από όλα.

Το απερχόμενο Δ.Σ. της Εταιρείας μας σε αυτό το τελευταίο τεύχος του 2021 θα ήθελε με την ευκαιρία αυτή να ευχαριστήσει όλα τα μέλη της ΕΕΧΕΑ που με την προσπάθεια και το χρόνο που αφιέρωσαν βοήθησαν στο έργο μας τα προηγούμενα δύο έτη.

Όταν τον Ιανουάριο του 2021 κάναμε την πρώτη συνεδρίαση για τον καταρτισμό σε σώμα, κανένας μας δεν φανταζόταν ότι η πανδημία που μόλις είχε αρχίσει μας επεφύλασσε μια πρωτόγνωρη συνέχεια σε όλα τα επίπεδα.

Ακολουθώντας τις εξελίξεις και με γνώμονα την προστασία της δημόσιας υγείας το Δ.Σ. της ΕΕΧΕΑ συνεδρίασε διά ζώσης μόλις μια φορά, ενώ οι υπόλοιπες 17 συνεδριάσεις έγιναν διαδικτυακά (18 συνεδριάσεις συνολικά).

Η νέα πραγματικότητα που η πανδημία επέβαλε μας έφερε αρκετές φορές σε δύσκολη θέση καθώς η διοργάνωση Ημερίδων ή Συνεδρίων με φυσική παρουσία ήταν πλέον ανέφικτη. Παρόλα αυτά και με μόνο, σημαντικό, μειονέκτημα το κοινωνικό κομμάτι αυτών των εκδηλώσεων η ΕΕΧΕΑ προχώρησε στη διοργάνωση αρκετών και επιτυχημένων (με βάση τη συμμετοχή) Ημερίδων και Webinars διαδικτυακά.

Ενδεικτικά αναφέρουμε τις εκδηλώσεις:

1. Webinar Ιούνιος 2020 «Ασφαλέστερη Χειρουργική του θυρεοειδούς» σε συνεργασία με Ελληνική Ενδοκρινολογική Εταιρεία (ΕΕΕ). Συμμετοχή 100+ άτομα.
2. Φθινοπωρινή Ημερίδα Οκτώβριος 2020 «Η μοριακή εξατομίκευση στη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων στον καρκίνο του θυρεοειδούς αδένου», με συμμετοχή ενδοκρινολόγων, πυρηνικών ιατρών, γενετιστών από Ελλάδα και Ευρώπη. Συμμετοχή 250+ άτομα.
3. Webinar Νοέμβριος 2020 «Πρωτοπαθής Υπεραλδοστερονισμός» σε συνεργασία με ΕΕΕ. Συμμετοχή 120+ άτομα.
4. Εαρινή Ημερίδα Μάϊος 2021 «Αμφιλεγόμενα θέματα στη Χειρουργική των Ενδοκρινών Αδένων», με συμμετοχή συναδέλφων από Ελλάδα και εξωτερικό. Εγγραφές 680, παρακολούθησαν 370+ άτομα.

Με αφορμή τα ανωτέρω η ΕΕΧΕΑ απέκτησε το δικό της κανάλι στον ιστότοπο YouTube όπου οι χρήστες μπορούν να βρουν και να παρακολουθήσουν τις ομιλίες από τις Ημερίδες της Εταιρείας μας.

Φυσικά, στην κορυφή όλων, έρχεται το πολύ επιτυχημένο 17ο Πανελλήνιο Συνέδριο της ΕΕΧΕΑ στη Θεσσαλονίκη, υπό την οργάνωση και Προεδρεία του Καθηγητή Ιωάννη Κουτε-

λιδάκη, το οποίο είχε υβριδική μορφή.

Ένα από τα σημαντικότερα έργα, ίσως το σημαντικότερο, του απερχόμενου Δ.Σ. που γνώρισε μεγάλη αποδοχή και αγκαλιάστηκε από όλα τα μέλη και μη της Εταιρείας μας ήταν η δημιουργία και κυκλοφορία του Ηλεκτρονικού Περιοδικού της ΕΕΧΕΑ, το οποίο κυκλοφορεί σε τριμηνιαία βάση και διανέμεται στα μέλη της ΕΕΧΕΑ, της Ελληνικής Ενδοκρινολογικής Εταιρείας και της Ελληνικής Χειρουργικής Εταιρείας (ΕΧΕ) ηλεκτρονικά, ενώ είναι διαθέσιμο και στην ιστοσελίδα μας (info@eexea.gr).

Το περιοδικό αποφέρει σημαντικά έσοδα για την ΕΕΧΕΑ και παράλληλα δίνει την ευκαιρία σε όσους επιθυμούν να συνδράμουν και να επικοινωνήσουν με αυτό τον τρόπο με τους υπόλοιπους συναδέλφους.

Έγιναν αρκετές προσπάθειες, με όλους τους δυνατούς και διαθέσιμους τρόπους να επικαιροποιήσουμε τη λίστα μελών της Εταιρείας μας, ούτως ώστε όλα τα μέλη να λαμβάνουν τις ενημερώσεις και τα νέα μας. Κατά τα τελευταία δύο χρόνια έχουν εγγραφεί στην ΕΕΧΕΑ 11 νέα Τακτικά μέλη και 2 Δόκιμα μέλη.

Επιπλέον, η ΕΕΧΕΑ από το 2020 είναι μέλος (Partner Society) της Ευρωπαϊκής Βάσης Δεδομένων Eurocrine. Μέσα από αυτή οι συμμετέχουσες κλινικές έχουν την ευκαιρία να δείξουν το έργο τους και να χρησιμοποιήσουν τα δεδομένα τους αλλά και των υπολοίπων συμμετεχόντων προς διενέργεια επιστημονικών ερευνών.

Η Εταιρεία μας είχε επίσης συμμετοχή στο Πανελλήνιο Ενδοκρινολογικό Συνέδριο 2021 με Στρογγυλή Τράπεζα με τίτλο: Χειρουργική Αντιμετώπιση / Προσέγγιση της Αρτηριακής Υπέρτασης.

Το περασμένο Μάρτιο έγινε για πρώτη φορά διαδικτυακά Έκτακτη Καταστατική Γενική Συνέλευση της ΕΕΧΕΑ με σκοπό την τροποποίηση του Καταστατικού μας. Τον Ιούνιο το Νέο Καταστατικό επικυρώθηκε από το Πρωτοδικείο Αθηνών.

Παράλληλα, το απερχόμενο Δ.Σ. έχει ξεκινήσει τις διαδικασίες με την στήριξη της ΕΧΕ για μεταφορά της έδρας μας και πιθανή συστέγαση με την Ελληνική Χειρουργική Εταιρεία.

Τέλος, κατόπιν εισηγήσεως του απερχόμενου Προέδρου, Καθηγητή Δημήτριου Λινού και με την ομόφωνη στήριξη του Δ.Σ. έχουν γίνει ενέργειες και η προετοιμασία για πραγματοποίηση προγράμματος 1 έτους Fellowship / Observership υπό την ΕΕΧΕΑ.

Ευχόμαστε στο νέο Δ.Σ. καλή τύχη στο έργο τους και δηλώνουμε τη στήριξη μας σε όποια τους προσπάθεια.

Καλή χρονιά και υγεία σε όλους!

Δ.Σ.

**Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Ενδοκρινών
Αδένων**

Δεκέμβριος 2021

AVALANCHE[®] SI 2



SI 2

Software +

Thyroid VNS software
specifically designed
for thyroid surgery



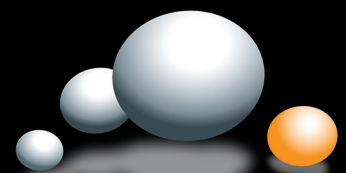
... more thyroid surgery

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



the art of neuromonitoring

Spine Action



Σύνδρομο Πολλαπλής Ενδοκρινικής Νεοπλασίας

Multiple Endocrine Neoplasia syndromes - MEN syndromes

Ελένη Ι. Ευφραιμίδου¹, Κωνσταντίνος Σαπαλίδης², Νικόλαος Λυρατζόπουλος³,
Αλέξανδρος Χ. Πολυχρονίδης⁴

¹Καθηγήτρια Χειρουργικής, Α΄ Πανεπιστημιακή Χειρουργική Κλινική ΔΠΘ, ΠΓΝ Αλεξανδρούπολης

²Αναπληρωτής Καθηγητής Χειρουργικής, Γ΄ Πανεπιστημιακή Χειρουργική Κλινική ΑΠΘ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ

³Όμοτιμος Καθηγητής Χειρουργικής ΔΠΘ, ΠΓΝ Αλεξανδρούπολης

⁴Καθηγητής Χειρουργικής, Α΄ Πανεπιστημιακή Χειρουργική Κλινική ΔΠΘ, ΠΓΝ Αλεξανδρούπολης

Τα σύνδρομα πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας, σύνδρομο Multiple Endocrine Neoplasia - MEN διεθνώς, αντιστοιχούν σε μια ομάδα ετερογενών γενετικών διαταραχών που χαρακτηρίζονται από την ανάπτυξη όγκων σε δυο ή περισσότερους ενδοκρινείς αδένες.^{1,2,3} Πρόκειται για αυτοσωματικές διαταραχές με ανάπτυξη σύγχρονων ή μετάχρονων όγκων σε συγκεκριμένους ενδοκρινείς αδένες.

Αναγνωρίζονται σήμερα τέσσερα σύνδρομα τα MEN1, MEN 2(παλαιότερα αναφερόμενο MEN2A), MEN3 (παλαιότερα αναφερόμενο MEN2B) και το πλέον πιο σύγχρονα αναγνωρισμένο MEN4.¹

Πρόκειται για αυτοσωματικές διαταραχές με ανάπτυξη σύγχρονων ή μετάχρονων όγκων σε συγκεκριμένους ενδοκρινείς αδένες. Το σύνολο των κλινικών συμπτωμάτων και σημείων ποικίλλει ευρέως μεταξύ τους αλλά και εντός της κλινικής εικόνας καθενός συνδρόμου και συνήθως συνδέεται με την υπερπαραγωγή συγκεκριμένων ορμονικών πεπτιδίων. Αντίστοιχα, η θεραπευτική προσέγγιση κάθε κλινικής εκδήλωσης σχετίζεται με την εντόπιση, τον κίνδυνο υποτροπής ή κακοήθειας, το ορμονικό δυναμικό και τη χειρουργική νοσηρότητα και θνητότητα.^{4,5}

Η σύγχρονη επιστημονική προσέγγιση κάθε συνδρόμου στοχεύει επιπλέον και στη καλύτερη δυνατή γενετική διερεύνηση με προσδιορισμό υπεύθυνων μεταλλάξεων συνθεστέρα ογκοκατασταλτικών γονιδίων και στην επιτυχή γενετική καθοδήγηση.

MEN1

Πολλαπλή ενδοκρινική νεοπλασία τύπου 1 ή Wermer σύνδρομο ορίζεται σήμερα το σύνδρομο ενδοκρινικής

διαταραχής όπου κλινικά, οικογενή και γενετικά κριτήρια συνυπάρχουν σε διάφορο συνδυασμό, όπως για παράδειγμα η ανεύρεση δυο ή περισσότερων όγκων - MEN, ή η ανεύρεση ενός όγκου - MEN σε συγγενή πρώτου βαθμού, ή η ανεύρεση παθολογικής μετάλλαξης σε γονίδιο - MEN - συνδεδεμένο ακόμη και σε απουσία συμπτωμάτων ή ακτινολογικών ή βιοχημικών συνδεδεμένων - MEN παραμέτρων.^{1,6,7,8}

Είναι κληρονομική σπάνια διαταραχή με συχνότητα 1:30.000 άτομα, με τυπική ανεύρεση όγκων σε πρόσθιο λοβό υπόφυσης, παραθυρεοειδείς αδένες και πάγκρεας, ενώ περιγράφονται όγκοι και σε επινεφρίδια, όπως φαιοχρωμοκύττωμα (PC), και άλλοι νευροενδοκρινικοί όγκοι παλαιότερα αναφερόμενοι ως καρκινοειδείς όγκοι, ή ακόμη νευροενδοκρινικοί όγκοι του πεπτικού συστήματος (GPNET: gastro-pancreato-neuro-endocrine tumors), μηνιγγιώματα, αιμαγγειώματα, ινολιπώματα ή λιπώματα προσώπου.¹

Η αναζήτηση του MEN1 σε ασθενείς με όγκους των σχετιζόμενων ενδοκρινών αδένων αποκαλύπτει ότι το σύνδρομο είναι παρόν σε 3% του συνόλου των όγκων πρόσθιου λοβού υπόφυσης, σε 7-11% στο σύνολο πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού σε νέες και νέους ασθενείς <30 ετών, και σε 16-38% στο σύνολο των γαστρωμάτων παγκρέατος.

Επομένως, θα ήταν σκόπιμη η γενετική διερεύνηση και καθοδήγηση σε ασθενείς των παραπάνω ομάδων ενδοκρινικών παθήσεων, καθώς η πλέον συχνή κλινική εκδήλωση στο 95% των ασθενών είναι ο πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός (PHPT) απότοκος είτε υπερπλασίας είτε πολλαπλών αδενωμάτων, με ασυμπτωματική ή όχι υπερα-

σβεστιαμία, με πολυδυψία, πολουρία, δυσκοιλιότητα, νεφρολιθίαση, κατάθλιψη, υποτονικότητα, οστεοπόρωση. Ιδιαίτερα ενδιαφέρον είναι ότι ο υπερπαραθυρεοειδισμός του MEN1 εκδηλώνεται σε νεαρή ηλικία συνήθως μέχρι τη δεύτερη δεκαετία ζωής σε σχέση με τη σποραδική νόσο.^{1,9,10}

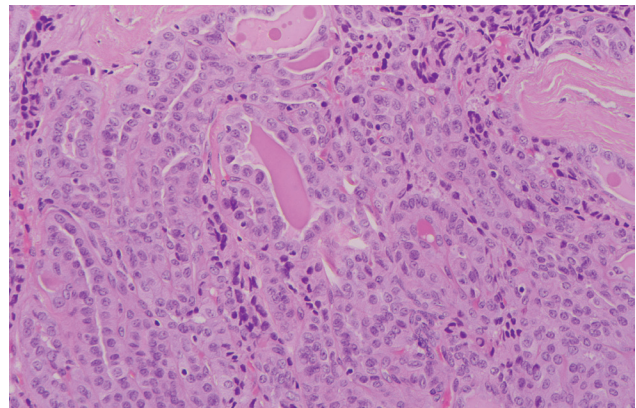
Κατά σειρά συχνότητας οι κλινικές εκδηλώσεις αφορούν τους παγκρεατικούς νευροενδοκρινικούς όγκους (PNET) στο 30-80% του MEN1, οι οποίοι κατά σειρά συχνότητας εμφάνισης είναι το γαστρίνωμα, ο μη-λειτουργικός όγκος (πχ. PPoma-όγκος που παράγει παγκρεατικό πολυπεπίδιο), το ινσουλίνωμα, το γλουκαγόνωμα, το VIPoma - όγκος που παράγει αγγειοδραστικό πεπτιδίο, ή και το σωματοστατίνωμα ή το αδένωμα αυξητικής ορμόνης - GHRHoma, και είναι ποικίλες αντίστοιχες του ενεργού πεπτιδίου.

Συγκεκριμένα, στο γαστρίνωμα, που ανευρίσκεται στο πάγκρεας και στο δωδεκαδάκτυλο, η γαστρίνη προκαλεί σύνδρομο Zollinger-Ellison και δυστυχώς στο MEN1 ο όγκος είναι συνήθως κακοήθης και ήδη μεταστατικός κατά τη διάγνωση με σημαντικά υψηλή θνητότητα. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται σε ασθενείς με διάγνωση γαστρινώματος όπου το ποσοστό υποκείμενου MEN1 είναι 20% και επομένως επιβάλλεται η γενετική διερεύνηση. Σε MEN1 στο 10% των ασθενών η πρώτη κλινική εκδήλωση αφορά υπογλυκαιμική κρίση λόγω υπερινσουλιναϊμίας από ινσουλίνωμα β-κυττάρων παγκρέατος, ενώ το 4% των ασθενών με διάγνωση ινσουλινώματος έχουν υποκείμενο MEN1.¹¹

Άλλοι όγκοι όπως γλουκαγόνωμα, PPoma, VIPoma είναι σπάνιοι και μπορεί να αποτελέσουν τυχαίο απεικονιστικό εύρημα ή τυπική κλινική εικόνα, όπως η «παγκρεατική χολέρα» - VIPoma με διάρροια, υποκαλιαιμία και αχλωρυδρία.

Οι όγκοι υπόφυσης αντιστοιχούν στο 15-50% του MEN1, με παρόμοιο κίνδυνο κακοήθειας σε σύγκριση με τους σποραδικούς όγκους. Οι πιο συχνοί όγκοι είναι τα προλακτινώματα 60% , τα σωματοτροπινώματα (GHRH-αυξητική ορμόνη αδενώματος πρόσθιου λοβού), τα κορτικοτροπινώματα 25% (ACTH-αδενοκορτικοτρόπος ορμόνη αδενώματος πρόσθιου λοβού), ενώ στο λοιπό ποσοστό του συνδρόμου οι όγκοι είναι ανενεργοί.

Η γενετική ανάλυση και μελέτη φαίνεται να συμβαδίζει με την υπόθεση του «διπλού-χτυπήματος» του Kundson για την ενεργοποίηση μεταλλάξεων στη γονιδιακή γραμμή του MEN1, με το ογκοκατασταλτικό γονίδιο *menin*, μια πρωτεΐνη ρυθμιστική του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, καθώς γνωρίζουμε ότι de novo μετάλλαξη χωρίς οικογε-



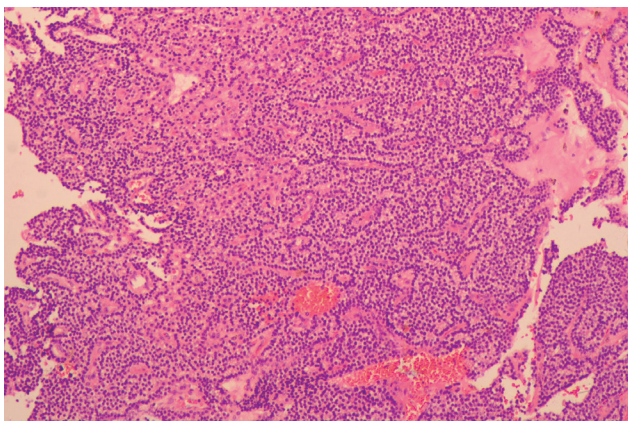
Εικόνα 1. Μυελοειδές θυρεοειδικό καρκίνωμα σε MEN2

νειακό ιστορικό συμβαίνει μόνον στο 10% των περιπτώσεων MEN1.^{1,6,8}

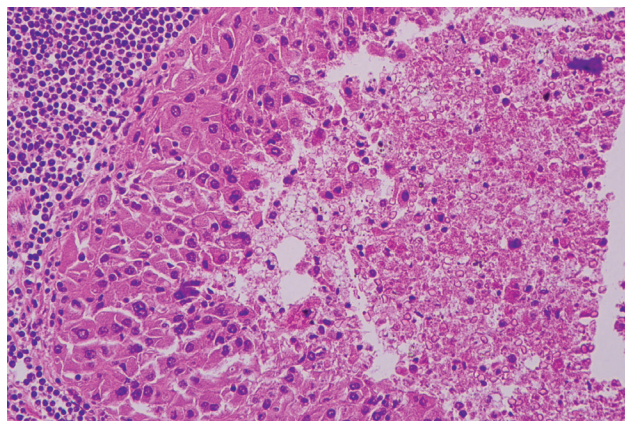
Οι μεταλλάξεις του γονιδίου MEN1 δεν ανευρίσκονται στο 5-25% των ασθενών που πληρούν τα λοιπά κλινικά κριτήρια του συνδρόμου. Συστάσεις για γενετική καθοδήγηση έθεσε πρόσφατα (2019) το Αυστραλο-Ασιατικό Βασιλικό Ιατρικό Κολλέγιο με σημαντικότερες τα κλινικά κριτήρια MEN1, τον οικογενή ή υποτροπιάζοντα PHPT και τον PHPT λόγω υπερπλασίας ή αδενώματος σε ηλικία <40 ετών. Η θεραπευτική στρατηγική στο MEN1 αφορά αρχικά την παρακολούθηση των ασθενών που είναι γονιδιακά αναγνωρισμένοι ή πληρούν τα κριτήρια λόγω οικογενειακού ιστορικού. Η θεραπεία του PHPT είναι η παραθυρεοειδεκτομή με συνεχιζόμενο επιστημονικό ενδιαφέρον στη συζήτηση ολικής έναντι υπολικής εκτομής με ή χωρίς αυτομεταμόσχευση.

Η κλασική ανοικτή χειρουργική προσπέλαση ερευνητικής τραχήλου πλεονεκτεί λόγω της πολυαδενικής συμμετοχής στο MEN1 σε συνδυασμό ενίοτε με θυμεκτομή, ενώ η αυτομεταμόσχευση στο σντιβράχιο πλεονεκτεί έναντι της νοσηρότητας επανεγχείρησης στον τράχηλο σε εμμένουσα ή υποτροπιάζουσα υπερασβεστιαμία. Στις περιπτώσεις αντένδειξης ή αποτυχίας της χειρουργικής επέμβασης, η αντιμετώπιση είναι φαρμακευτική της υπερασβεστιαμίας. Η θεραπεία με χειρουργική εκτομή των γαστρινωμάτων συνδέεται με βελτίωση στην επιβίωση και με μείωση του κινδύνου ηπατικών μεταστάσεων σε όγκους >2cm, ενώ η συνήθης ενδεδειγμένη αντιμετώπιση είναι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (PP inhibitors) με ή χωρίς H2 αναστολείς της ισταμίνης με βελτίωση της νοσηρότητας και της θνητότητας.

Αντίθετα σε άλλους GPNET όπως συμπτωματικό ινσουλίνωμα, γλουκαγόνωμα, VIPoma, η θεραπεία είναι η



Εικόνα 2. Υπερπλασία σε πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό σε MEN1



Εικόνα 3. Φαιοχρωμοκύττωμα σε MEN2

χειρουργική εκτομή ενώ είναι υπό συζήτηση η ένδειξη εκτομής σε μη-λειτουργικούς PNET που είναι συνήθως πολλαπλοί και διάσπαρτοι στον αδένα. Οι καρκινοειδείς όγκοι αντιμετωπίζονται χειρουργικά ή άλλως με ακτινο-χημειο-θεραπεία.

Οι όγκοι των επινεφριδίων με διάμετρο >4cm λόγω του σχετικού κινδύνου κακοήθειας, με παθολογική απεικόνιση και με ταχεία αύξηση μεγέθους και σημαντική εξέλιξη ενδείκνυται να αντιμετωπίζεται χειρουργικά. Οι όγκοι της υπόφυσης σε MEN1 έχουν πτωχή έκβαση μετά χειρουργική αντιμετώπιση συγκριτικά με τους ίδιους non-MEN1 όγκους λόγω μεγέθους και αντοχής στη φαρμακευτική αγωγή. Η συνήθης θεραπεία είναι φαρμακευτική αγωγή, ενώ ακτινοθεραπεία αφορά μη-εξαιρέσιμους υπολειμματικούς όγκους.

Η θνητότητα του αδιάγνωστου και αθεράπευτου MEN1 φθάνει στο 50% των ασθενών και η ηλικία θανάτου είναι μικρότερη των 50 ετών, με συχνότερο αίτιο θανάτου τους GPNET όγκους και την εξέλιξή τους.

MEN2 (MEN2A)

Πολλαπλή ενδοκρινική νεοπλασία τύπου 2 ή Sipple σύνδρομο - το περιέγραψε ο J.Sipple το 1961 με συχνότητα 1:25.000 άτομα. Η συχνότερη διαταραχή είναι στο 95% των ασθενών το μυελοειδές θυρεοειδικό καρκίνωμα (MTC) και ακολουθεί στο 50% των ασθενών το φαιοχρωμοκύττωμα (PC) και στο 20-30% των ασθενών ο πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός (PHPT).^{1,3,8}

Η κλινική εικόνα του MTC αντιστοιχεί σε παρουσία όζου ή σε δράση της καλσιτονίνης με διάρροια και ερύθημα.

Η κλινική τριάδα του PC είναι χαρακτηριστική με κεφαλαλγία, υπέρταση, ταχυκαρδία ενώ μπορεί να μην υπάρχει

σύμπτωμα. Συνήθως το PC είναι αμφοτερόπλευρο ή όταν είναι ετερόπλευρο αρχικά εμφανίζεται και αντίπλευρο στη 10ετία, ενώ σπάνια είναι κακόηθες.

Ο PHPT στο MEN2 είναι συνθέστερα υποκλινικός, πιθανόν λόγω του πρώιμου και θανατηφόρου MTC.^{1,14}

Ο κυρίαρχος όμως κλινικός φαινότυπος εξαρτάται από την γονιδιακή μετάλλαξη στο πρωτοογκογονίδιο RET που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 10q11.2, υπεύθυνο υποδοχέα στη κυτταρική μεμβράνη. Τόσο στο MEN2 όσο και στο MEN3 (προηγούμενα αναφερόμενο MEN2B) υπάρχει ισχυρή γονιδιακή συσχέτιση γονότυπου-φαινότυπου, με αποτέλεσμα η μετάλλαξη του γονιδίου να τροποποιεί και τη θεραπεία. Ως αποτέλεσμα στο MEN2 στο 98% των ασθενών ο γονότυπος μετάλλαξης RET-C634R συνδέεται με τον φαινότυπο MTC+PC+PHPT, ενώ οι μεταλλάξεις του γονιδίου RET ανιχνεύονται στο 95% του οικογενούς MTC. Η ανίχνευση επομένως του MEN2 αλλά και του MEN3 είναι θεραπευτικός στόχος για την πρώιμη διάγνωση MTC και PC με σύσταση θεραπείας την προφυλακτική ολική θυρεοειδεκτομή.^{1,13}

Ο γενετικός έλεγχος σε MEN2 οικογένειες και η προφυλακτική ολική θυρεοειδεκτομή έχει αντικαταστήσει τον έλεγχο διέγερσης με πενταγαστρίνη για τη διάγνωση MTC, ενώ υπάρχει πλέον σύσταση για τον χρόνο θυρεοειδεκτομής αντίστοιχα με τον υπολογιζόμενο κίνδυνο ανά μετάλλαξη του RET (American Thyroid Association). Ιδανική θεωρείται η θυρεοειδεκτομή πριν την ανάπτυξη MTC διότι γνωρίζουμε ότι η τοπική νόσος συνδέεται με 90% 10ετή επιβίωση, ενώ το ποσοστό αυτό γίνεται 20% στο μεταστατικό MTC.^{1,12,13}

Προεγχειρητικά επιβάλλεται ο προσδιορισμός καλσιτονίνης και CEA-carcinoembryonic antigen, που αποτε-

λούν δείκτες υποτροπής της νόσου, ενώ η απεικόνιση με 68Ga-DOTATATE-PET scan έχει σχετική ένδειξη σε επιλεγμένες περιπτώσεις τοπικής υποτροπής ή μεταστάσεων και σε MEN2 και σε MEN3.

Αναστολείς του ενζύμου tyrosine-kinase χρησιμοποιούνται επίσης με επιτυχία, ενώ παράγοντες όπως το vandetanib (αναστολέας RET) και το cabozantinib (αναστολείς MET) έχουν επιδείξει βελτίωση στην επιβίωση ελεύθερη νόσου σε ασθενείς με μεταστατικό MTC.

Όσον αφορά τη θεραπεία του δεύτερου οργάνου-στόχου του PC, τόσο στο MEN2 αλλά και στο MEN3, είναι η χειρουργική εκτομή η οποία συστήνεται να προηγείται της θυρεοειδεκτομής. Με το δεδομένο της σύστασης αυτής, σε ασθενείς με MEN2 που αξιολογούνται προεγχειρητικά για θυρεοειδεκτομή θα πρέπει να ελέγχονται τα επίπεδα μεθανεφρίνης (metanephrine) και νορμεθανεφρίνης (normetanephrine) στον ορό ή/και των κατεχολαμινών στα ούρα, ενώ η δυνατότητα PET scan- 68Ga-DOTATATE αφορά μικρούς όγκους λόγω υψηλής ευαισθησίας της απεικόνισης.

Οι ασθενείς λαμβάνουν alpha-blockers με ή χωρίς beta-blockers προεγχειρητικά και διεγχειρητικά και η χειρουργική επέμβαση εκλογής είναι η λαπαροσκοπική με δια- ή οπισθο-περιτοναϊκή προσπέλαση. Στα πλαίσια του MEN2 με PHPT η σύσταση αφορά χειρουργική διερεύνησης τραχήλου με αφαίρεση των παθολογικών διογκωμένων αδένων, με ασυνήθη την υποτροπή.

Ιδιαίτερη μνεία απαιτείται στη παραλλαγή του MEN2, το οικογενές MTC (FMTC) όπου το MTC εμφανίζεται μεμονωμένο λόγω μειωμένης γενετικής διείσδυσης για PC και PHPT. Η διάγνωση MTC αφορά μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς και ο κίνδυνος να μην διαγνωστεί ένα PC είναι μεγάλος και δυνητικά θανατηφόρος.^{1,12,13}

MEN (MEN2B)

Η πολλαπλή ενδοκρινική νεοπλασία τύπου 3 είναι σπανιότερο σύνδρομο από το MEN2 με συχνότητα περίπου 0,2 περιστατικά / 100.000 πληθυσμό.¹

Χαρακτηρίζεται από την αιφνίδια, πρόωρη στη 1^η και 2^η δεκαετία ζωής και επιθετική εμφάνιση MTC. Το PC αναπτύσσεται στο 50% των ασθενών με MEN3, ενώ συνοδός φαινότυπος περιλαμβάνει βλεννογόνια και υποβλεννογόνια νευρινώματα στη γλώσσα, στα χείλη και στα βλέφαρα, μυοσκελετικές δυσμορφίες όπως κυφοσκολίωση, υπερελαστικότητα αρθρώσεων και προδιάθεση συνδρόμου Marfan (Marfanoid habitus-autosomal

syndrome).^{1,2,3}

Η γενετική ανάλυση στο MEN3 αποκάλυψε RET μεταλλάξεις στο 98% των ασθενών, ενώ 95% των ασθενών φιλοξενούν την επιθετική ειδική M918T μετάλλαξη η οποία συνδέεται με υψηλό κίνδυνο πρόωρου MTC μεταστατικού με επιθετική εξέλιξη και δυσμενή πρόγνωση.

Η διερεύνηση και ο έλεγχος ασθενών με υποψία MEN3 ή η παρακολούθηση αυτών δεν διαφέρει από την προσέγγιση και τις συστάσεις στο MEN2 σύνδρομο.

Σε αντιστοιχία, η θεραπευτική στρατηγική και οι συστάσεις χειρουργικής θεραπείας για το MTC και το PC είναι κοινές στα σύνδρομα MEN2/3, με επιβαρυσμένη πρόγνωση στο MEN3 λόγω της επιθετικότητας του MTC.^{12,13}

MEN4

Ο κλινικός φαινότυπος MEN4 ορίστηκε με βάση περιορισμένο αριθμό δημοσιευμένων κλινικών περιστατικών και αναφέρθηκε για πρώτη φορά το 2006. Γενετικά η αναγνώριση του MEN4 ξεκινά με την διαπίστωση ότι σε μια μειονότητα ασθενών με φαινότυπο MEN1 δεν ανιχνεύεται μετάλλαξη του MEN1 γονιδίου αλλά σε ποσοστό 3% αυτών των ασθενών - όπως περιγράφεται - φιλοξενείται μετάλλαξη στο γονίδιο CDKN1B_cyclin-dependent kinase (CDK) inhibitor 1b gene, το οποίο κωδικοποιεί έναν CDK αναστολέα γνωστό ως p27kip1 που δρα ως ογκοκαταστατικό γονίδιο.²

Οι ασθενείς με την αυτοσωμική διαταραχή που συνδέεται με μεταλλάξεις αυτού του γονιδίου, θεωρείται σήμερα ότι πάσχουν από το MEN4. Έχουν αναφερθεί στη διεθνή βιβλιογραφία 29 περιπτώσεις με MEN4 οφειλόμενες σε 16 διαφορετικές μεταλλάξεις, επομένως παραμένει ασαφές εάν οι κλινικοί φαινότυποι MEN1 και MEN4 είναι παρόμοιοι.

Ο φαινότυπος του συνδρόμου περιλαμβάνει MEN1 - σχετιζόμενους όγκους, συμπεριλαμβανομένων όγκων των παραθυρεοειδών αδένων (στο 80% των ασθενών) και της υπόφυσης, αλλά και άλλους όγκους στους νεφρούς, στα επινεφρίδια και στα αναπαραγωγικά όργανα.

Η εκτιμώμενη γενετική διείσδυση του PHPT είναι 90% και αναφέρεται ήπια υπερασβεστιαμία συγκριτικά με τον MEN1 φαινότυπο.

Επιπλέον, φαίνεται να αφορά ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας με πιθανή ένδειξη παρακολούθησης ασβεστίου ορού και παραθορμόνης μετά τα 15 έτη, συγκριτικά με το MEN1 όπου η ηλικία έναρξης παρακολούθησης για PHPT είναι τα 8 έτη. Επίσης, χαρακτηριστικό θεωρείται το

μικρότερο ποσοστό, το μικρότερο μέγεθος και η μικρότερη επιθετικότητα των αδενωμάτων της υπόφυσης σε μεγαλύτερη ηλικία, καθώς και η μειωμένη γενετική διείσδυση για παγκρεατικούς ενδοκρινικούς όγκους συγκριτικά με το MEN1 σύνδρομο.

Στην περιορισμένη βιβλιογραφία αναφέρεται 25% ποσοστό εμφάνισης γαστρινωμάτων και μη-λειτουργικών παγκρεατικών όγκων σε σημαντικά μικρότερο ποσοστό GPNET στο MEN4 συγκριτικά με το MEN1.^{1,2}

Δεν σημειώνονται διεθνώς συστάσεις παρακολούθησης ή αναζήτησης (screening) αλλά προτείνεται η

επαγρύπνηση για πιθανή νεοπλασία σε επινεφρίδια και παραθυρεοειδείς αδένες.

Η θεραπευτική προσέγγιση είναι ανάλογη με εκείνη στο MEN1.

Εισ Μνήμην

Καθηγητού Χειρουργικής Κ. Ι. Μανωλά

Ευχαριστίες:

Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομίας ΔΠΘ,

ΠΓΝ Αλεξανδρούπολης,

Διευθύντρια: Καθηγήτρια Α. Γιατρομανωλάκη

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- McDonnell JE, Gild ML, Clifton-Bligh RJ, Robinson BG. Multiple endocrine neoplasia: an update. *Int Med J* 2019;49:954-961
- Anja Frederiksen, Maria Rossing, Pernille Hermann, Charlotte Ejersted, Rajesh V. Thakker, Morten Frost. Clinical Features of Multiple Endocrine Neoplasia Type 4: Novel Pathogenic Variant and Review of Published Cases. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104(9):3637-3646
- K.I.Μανωλάς. Η αντιμετώπιση του ενδοκρινικού αρρώστου στην καθημερινή χειρουργική πράξη. Ιούνιος 1988. Αλεξανδρούπολη.
- Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) and type 4 (MEN4). *Mol Cell Endocrinol* 2014;386: 2-15
- Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5658-71
- G.D. Valk Update on phenotypes of MEN1 mutation carriers Phénotype des porteurs de mutation du gène codant pour la Ménine : mise au point *Annales d'Endocrinologie* 2019;80:193-194
- Rajesh V. Thakker, Paul J. Newey, Gerard V. Walls, John Bilezikian, Henning Dralle, Peter R. Ebeling, Shlomo Melmed, Akihiro Sakurai, Francesco Tonelli, and Maria Luisa Brandi. Clinical Practice Guidelines for Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(9):2990-3011
- Abdallah Al-Salameh 1, Camille Baudry 2, Régis Cohen 3 Update on multiple endocrine neoplasia Type 1 and 2. *Presse Med* 2018; 47: 722-731
- Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1. In: Jameson JL and De Groot LJ, eds. *Endocrinology: Adult and Pediatric*, Vol. II, 7th edn. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders. 2016; 2566-93.
- Trump D, Farren B, Wooding C, Pang JT, Besser GM, Buchanan KD et al. Clinical studies of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *QJM* 1996;89: 653-69.
- Fendrich V, Langer P, Waldmann J, Bartsch DK, Rothmund M. Management of sporadic and multiple endocrine neoplasia type 1 gastrinomas. *Br J Surg* 2007; 94: 1331-41.
- Samuel A. Wells, Jr., Sylvia L. Asa, Henning Dralle, Rossella Elisei, Douglas B. Evans, Robert F. Gagel, Nancy Lee, Andreas Machens, Jeffrey F. Moley, Furio Pacini, Friedhelm Raue, Karin Frank-Raue, 10 Bruce Robinson, 11 M. Sara Rosenthal, 12 Massimo Santoro, 13 Martin Schlumberger, Manisha Shah, Steven G. Waguespack. Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma *THYROID* Volume 25, Number 6, 2015 567-608
- Rossella Elisei*, Valeria Bottici, Virginia Cappagli, Teresa Ramone, Alessia Tacito, Raffaele Ciampi, Cristina Romei. Clinical utility of genetic diagnosis for sporadic and hereditary medullary thyroid carcinoma *Annales d'Endocrinologie* 80 (2019) 187-190
- Papavramidis TS. Medullary Thyroid Carcinoma: A practical approach to a composite issue, *Ελληνική Χειρουργική Ογκολογία* 2012;3(1):48-59

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 ΣΥΜΒΟΛΗ: 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. Αθλητές που μεταβαίνουν από το πόσιμο διάλυμα στη μορφή δισκίου ή από τη μορφή δισκίου στο πόσιμο διάλυμα πρέπει να παρακολουθούνται στενά. **Αντενδείξεις:** 1) Επικερδικοί 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, έξαψη, πυρετός, εμετός, διαταραχές εμμήνου ρύσης, καλοήθης ενδοκράνια υπέρταση (pseudotumor cerebri), τρόμος, ανησυχία, αιτίαση, υπεριδρωσία, απόγλυση βάρους, διάρροια, άγχος, εκνευρισμός, 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.

Καταδυόμενη Βρογχοκήλη

Κωνσταντίνος Σαπαλίδης¹, Στυλιανή Λάσκου²,
Ελένη Ι. Ευφραιμίδου³, Ισαάκ Κεσίσογλου⁴

¹Αναπληρωτής Καθηγητής Χειρουργικής Γ' Χειρουργική Κλινική ΑΠΘ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ

²Χειρουργός, Επιμελήτρια Β' ΕΣΥ, Γ' Χειρουργική Κλινική ΑΠΘ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ

³Καθηγήτρια Χειρουργικής, Α' Χειρουργική Κλινική ΔΠΘ, ΠΓΝ Αλεξανδρούπολης

⁴Καθηγητής Χειρουργικής ΑΠΘ, Γ' Χειρουργική Κλινική ΑΠΘ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ

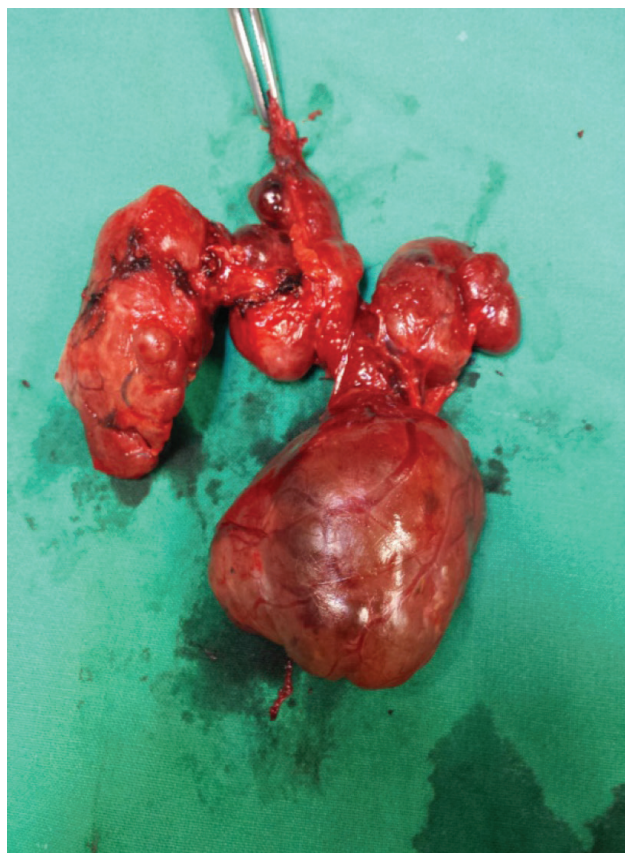
Εισαγωγή

Το 1920, ο William Stuart Halsted έγραφε ότι «η θυρεοειδεκτομή για βρογχοκήλη αποκαλύπτει, περισσότερο ίσως από άλλες επεμβάσεις, τον υπέρτατο θρίαμβο της τέχνης του χειρουργού». Όταν δε, η βρογχοκήλη εκτείνεται στο μεσοθωράκιο τότε η αντιμετώπιση της αποτελεί μοναδική πρόκληση για το χειρουργό. Η παραλλαγή της ανατομίας, η περιορισμένη χειρουργική πρόσβαση του μεσοθωρακίου και η απρόβλεπτη αγγείωση του καταδυόμενου τμήματος μπορούν να κάνουν την επέμβαση ιδιαίτερα δύσκολη και τεχνικά απαιτητική.

Η καταδυόμενη ή οπισθοστερνική βρογχοκήλη αποτελεί την πιο συχνή θυρεοειδική πάθηση του ανώτερου μεσοθωρακίου και το 15-20% του συνόλου των μεσοθωρακικών όγκων με συχνότητα εμφάνισης 1-25% στο σύνολο των θυρεοειδεκτομών.

Ορισμός

Ο ορισμός της καταδυόμενης βρογχοκήλης αποτελεί αμφιλεγόμενο ζήτημα. Ο Kocher όρισε την καταδυόμενη βρογχοκήλη ως την ύπαρξη θυρεοειδικού ιστού μόνιμα οπισθοστερνικά και ο Crile την εντόπιση του ιστού αυτού μέχρι το αορτικό τόξο. Άλλοι θεωρούν καταδυόμενη τη βρογχοκήλη εκείνη που το κάτω όριο της βρογχοκήλης εντοπίζεται μόνιμα κάτω ή/και τουλάχιστον 3 εκ. από την στερνική εντομή όταν ο αυχένος τοποθετείται σε θέση υπερέκτασης¹. Ο Goldenburg και συν. θεωρούν οπισθοστερνική τη βρογχοκήλη που φτάνει στο ύψος του 4ου θωρακικού σπονδύλου, ο Singh και συν. όταν πάνω από το 50% του όγκου της εκτείνεται κάτω από το επίπεδο εισόδου στον θώρακα, ενώ ο Candela και συν. το 2007 την ορίζουν ως τη βρογχοκήλη που εισήλθε στον θώρακα και φέρεται στο μεσοθωράκιο για περισσότερα από 2 εκατοστά. Οι White και συν. το 2008 πρότειναν έναν πιο «χειρουργικό» ορισμό, σύμφωνα με τον οποίο καταδυό-



μενη χαρακτηρίζεται η βρογχοκήλη όταν απαιτείται διατομή του μεσοθωρακίου για την εκτομή της.

Ο κλινικός ορισμός της οπισθοστερνικής βρογχοκήλης περιλαμβάνει κάθε βρογχοκήλη της οποίας το κατώτερο πέρασ δεν μπορεί να εκτιμηθεί στο US λόγω παρεμβολής των κλειδών και του στέρνου².

Κατάταξη

Οι καταδυόμενες βρογχοκήλες διακρίνονται σε πρωτοπαθείς και δευτεροπαθείς. Η πιο σημαντική, κλινικά, διαφορά τους είναι ότι αρδεύονται από διαφορετικά αγγεία. Οι δευτεροπαθείς βρογχοκήλες λαμβάνουν αίμα από τα τραχηλικά αγγεία και κυρίως από την κάτω θυρεοειδική

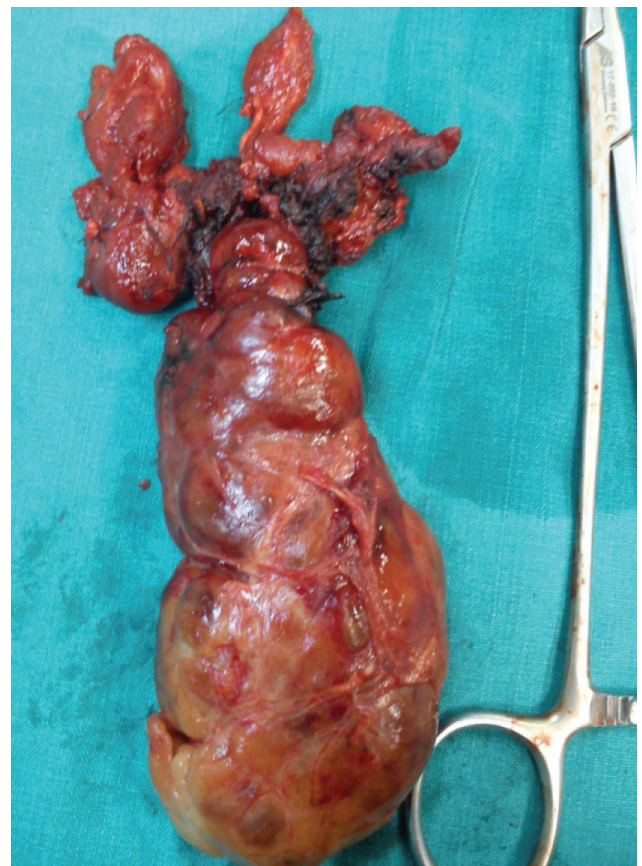
αρτηρία την οποία και διατηρούν κατά την επέκτασή τους στο θώρακα, ενώ οι πρωτοπαθείς βρογχοκήλες έχουν αιματική ροή από ενδοθωρακικά αγγεία και ως εκ τούτου η αναγνώριση και η απολίνωση τους είναι αδύνατη διαμέσου της τραχηλικής προσπέλασης.

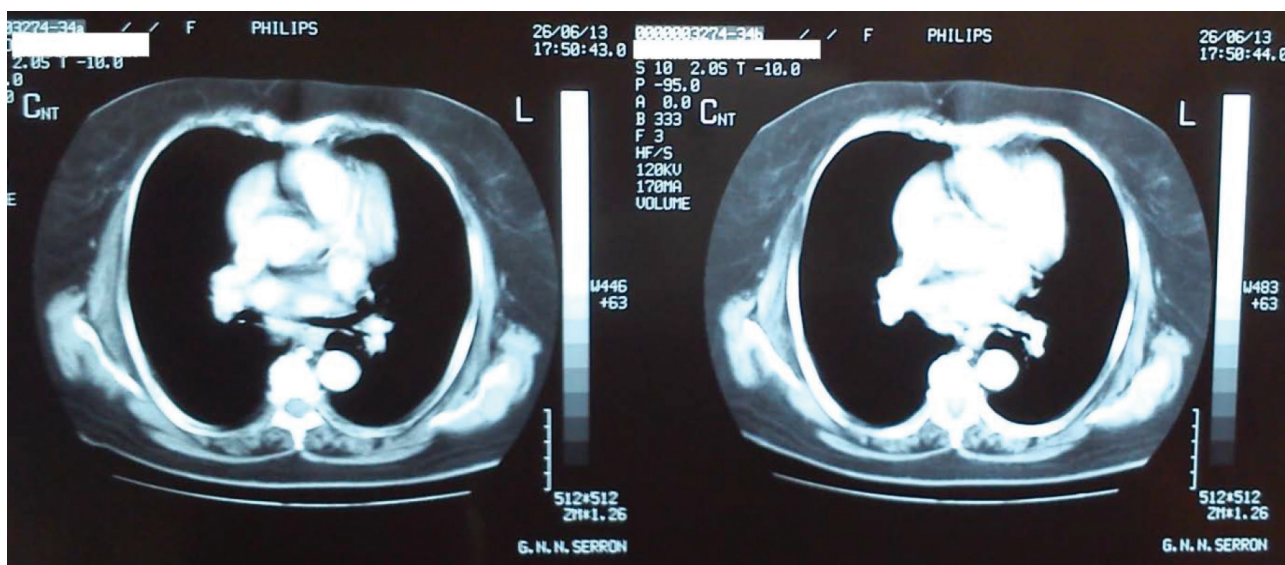
Οι πρωτοπαθείς βρογχοκήλες (τύπος III) είναι συγγενείς και προκύπτουν από έκτοπο θυροειδικό ιστό του μεσοθωρακίου. Αποτελούν το 0,2-1% όλων των οπισθοστερνικών βρογχοκληών³. Οι δευτεροπαθείς εμφανίζονται σε συνέχεια με τον τραχηλικό θυροειδή και αποτελούν την πλειονότητα των καταδυόμενων βρογχοκληών. Το 85% αυτών εντοπίζεται στο πρόσθιο μεσοθωράκιο (τύπος I), σε προ- ή παρατραχειακή θέση, μπροστά από τα παλίνδρομα λαρυγγικά νεύρα ενώ το 15% στο οπίσθιο μεσοθωράκιο (τύπος II) και μετατοπίζει την κοινή καρωτίδα και τα παλίνδρομα λαρυγγικά νεύρα με αυξημένο κίνδυνο για κάκωση

τους κατά την έλξη ή και διατομή λόγω κακής εκτίμησης της πορείας τους⁴.

Κλινική Εικόνα

Συνήθως οι ασθενείς είναι ασυμπτωματικοί και η ανεύρεση της οπισθοστερνικής βρογχοκλήλης πραγματοποιείται σε τυχαίο έλεγχο. Όταν εμφανίζεται συμπτωματολογία τότε είναι τυπική μηχανικής / συμπίεστικής απόφραξης, ενώ είναι πιθανή η εμφάνιση κλινικών εκδηλώσεων υπο ή υπερθυροειδισμού. Το πιο κοινό σύμπτωμα είναι η δύσπνοια κατά την καταπόνηση, ακολουθούμενη από αίσθημα πνιγμού, βήχα και συριγμό. Καθώς οι ασθενείς αυτοί είναι συνήθως ηλικιωμένοι, η αιτιολογία της





δύσπνοιας πρέπει να διερευνηθεί ώστε να αποκλειστούν παθήσεις όπως η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, το άσθμα ή η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια⁵. Άλλα συμπτώματα περιλαμβάνουν δυσφαγία λόγω συμπίεσης του οισοφάγου και είναι το 2ο πιο συχνό αναφερόμενο σύμπτωμα με ποσοστό 15% έως 60%, βράγχος φωνής (1%-3%) λόγω πίεσης του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου, σύνδρομο της άνω κοίλης φλέβας (5%) λόγω συμπίεσης των φλεβικών δομών που εμφανίζεται όταν δίνεται εντολή στο ασθενή να ανασπώσει τα χέρια του πάνω από του ύψος της κεφαλής (Σημείο Pemberton)⁶.

Σπάνια έχουν αναφερθεί η συμπίεση του φρενικού νεύρου, του βραχιόνιου πλέγματος ή της συμπαθητικής αλύσου.

Διαφορική Διάγνωση

Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει άλλους όγκους του μεσοθωρακίου όπως το θύμωμα, οι νευρογενείς όγκος, το λέμφωμα, το τεράτωμα, η περικαρδιακή κύστη, η βρογχογενής κύστη.

Διάγνωση

Για την εκτίμηση της θυρεοειδικής νόσου πραγματοποιείται έλεγχος της θυρεοειδικής λειτουργίας καθώς και υπερηχογράφημα τραχήλου. Η διενέργεια υπερηχογραφήματος θυρεοειδούς εκτιμά μόνο το αυχενικό τμήμα της βρογχοκήλης καθώς δεν μπορεί να υπολογίσει την έκταση και τα χαρακτηριστικά του ενδοθωρακικού τμήματος.

Η ακτινογραφία θώρακος μπορεί να αναδείξει μάζα του άνω μεσοθωρακίου και απόκλιση και/ή συμπίεση της τραχείας.

Η προτιμώμενη μέθοδος απεικόνισης είναι η αξονική τομογραφία του θώρακα. Η αξονική τομογραφία επιτρέπει την αξιολόγηση του θυρεοειδούς ως προς το μέγεθος, τη μορφολογία, την ανατομική σχέση με τις γύρω δομές. Παράλληλα, περιγράφει την παρεκτόπιση της τραχείας όπως και τον ποσοτικό προσδιορισμό της συμπίεσής της⁷.

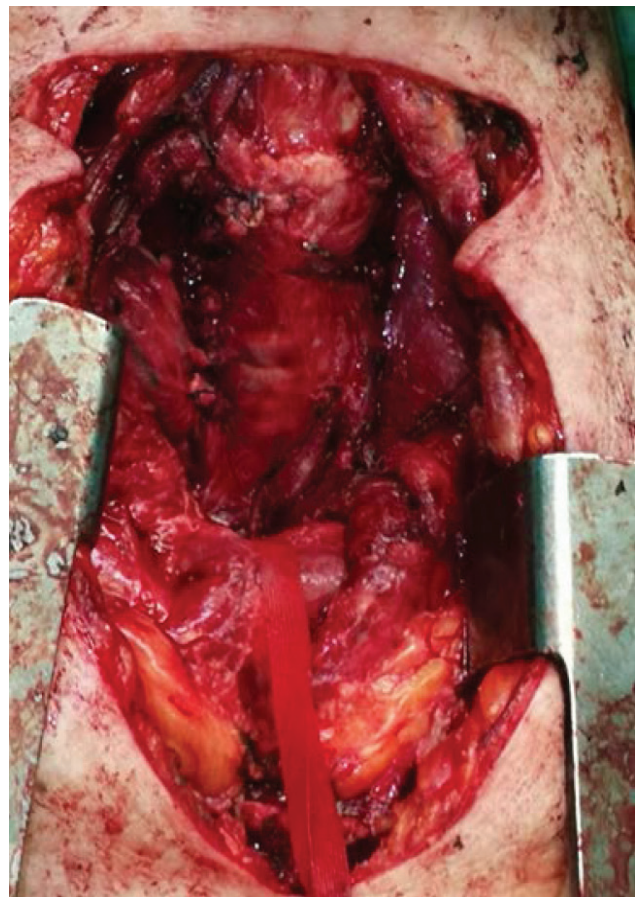
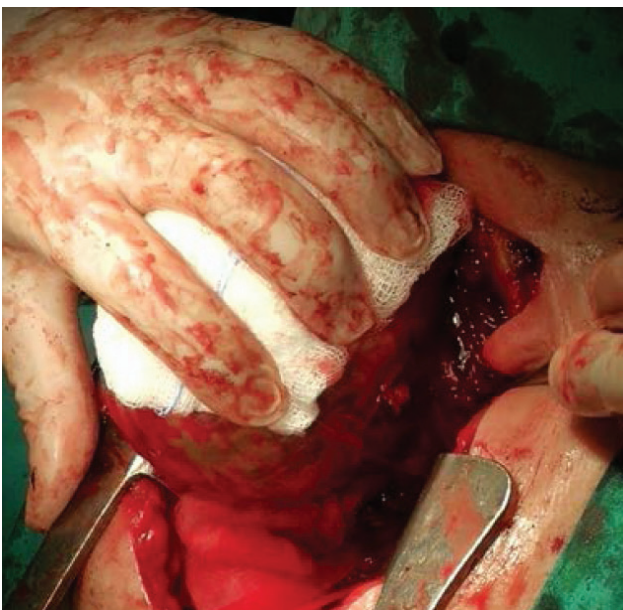
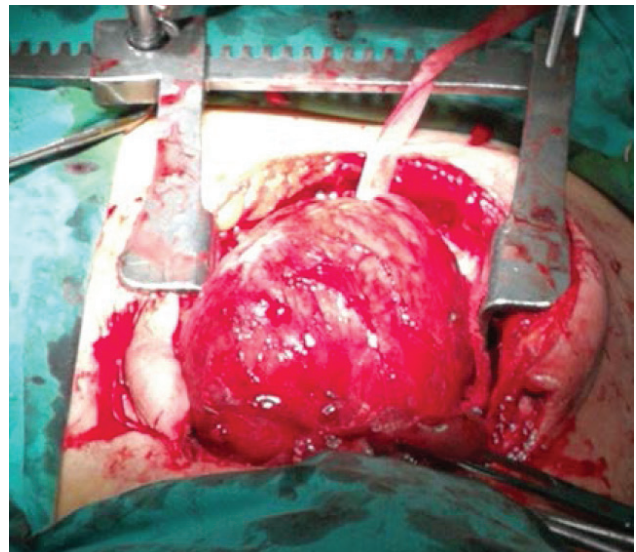
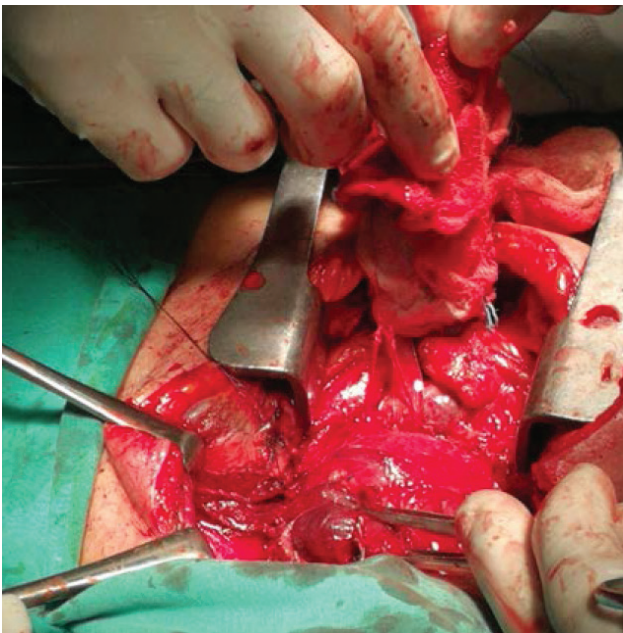
Το σπινθηρογράφημα του θυρεοειδούς αναδεικνύει την ύπαρξη θυρεοειδικού ιστού στη θωρακική κοιλότητα. Η απουσία πρόσληψης, ωστόσο, δεν αποκλείει την καταδύομηνη βρογχοκήλη. Η οισοφαγοσκόπηση χρησιμοποιείται σε ασθενείς με κυρίαρχο σύμπτωμα τη δυσφαγία, χωρίς όμως να αποτελεί ρουτίνα εξέταση.

Καθώς η πιθανότητα κακοήθειας σε οπισθοστερνική βρογχοκήλη αγγίζει το 9-13%³ η ανάγκη εξακρίβωσης της ύπαρξης κακοήθειας προεγχειρητικά είναι επιτακτική. Δυστυχώς η βιοψία με λεπτή βελόνη πολλές φορές δε δύναται να εφαρμοστεί. Σε πρόσφατα άρθρα αναφέρεται η λήψη βιοψία του καταδύομηνη τμήματος βρογχοσκοπικά⁸⁻¹⁷.

Θεραπεία

Η διάγνωση της καταδύομηνης βρογχοκήλης έστω και ασυμπτωματικής, αποτελεί ένδειξη για θυρεοειδεκτομή. Ασυμπτωματικοί ασθενείς υψηλού κινδύνου για χειρουργική αντιμετώπιση δύναται να αντιμετωπιστούν συντηρητικά με παρακολούθηση και θεραπεία καταστολής με λεβοθυριξίνη. Ωστόσο, ακόμη και ασυμπτωματικοί όγκοι αναμένεται να δώσουν συμπτωματολογία και να γίνουν δυνητικά απειλητικές για τη ζωή.

Συμπτωματικοί ασθενείς ακατάλληλοι για επέμβαση ή ασθενείς με τοξικά φαινόμενα δύναται να υποβληθούν σε



θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο. Αυτή συνήθως ανακουφίζει τα πιεστικά φαινόμενα χωρίς να ανακαιτίζει την εξέλιξη της βρογχοκήλης.

Ως επέμβαση εκλογής θεωρείται η ολική θυρεοειδεκτομή. Ωστόσο, η απόφαση για ολική θυρεοειδεκτομή πρέπει να λαμβάνεται σταθμίζοντας τον κίνδυνο διεγχειρητικών επιπλοκών από τη μία και τον κίνδυνο υποτροπής από την άλλη. Κάποιοι συγγραφείς παραμένουν συντηρητικοί εφαρμόζοντας τη λοβεκτομή σε ασθενείς που η καταδύεται μόνο ένας εκ των δύο λοβών και ο ετερόπλευρος λοβός δεν εμφανίζει αλλοιώσεις.

Η εγκάρσια τραχηλική τομή είναι, συνήθως, επαρκής για την αντιμετώπιση της καταδυσόμενης βρογχοκήλης¹⁸.

Ο ασθενής τοποθετείται στη συνήθη ύπτια θέση με τον αυχένα σε υπερέκταση και το χειρουργικό κρεβάτι σε θέση αντί-Trendelenburg ώστε να περιοριστεί η αγγειακή συμφόρηση και να απολινθωθούν ευχερέστερα τα άνω θυρεοειδικά αγγεία. Κατά τη διήνση των μυών κάτωθεν του υοειδούς οστού, ο στερνοθυρεοειδής μυς μπορεί να διαταμεί κοντά στην έκφυσή του στον θυρεοειδή χόνδρο ώστε βελτιώσει την προσπέλαση για την κινητοποίηση

μεγάλων βρογχοκληών. Κατά την παρασκευή του τραχηλικού τμήματος και μετά την απολίνωση των κάτω θυρεοειδικών αγγείων είναι απαραίτητο να εξακριβωθεί αν το παλίνδρομο λαρυγγικό νεύρο μετατοπίζεται εμπρός από μια καταδύμενη βρογχοκλήλη τυπου II.

Η προσεκτική κινητοποίηση του τραχηλικού τμήματος και η χρήση του ως μοχλός, διευκολύνει τους χειρισμούς στο καταδύμενο τμήμα και την απελευθέρωσή του από το μεσοθωράκιο. Το κυριότερο εμπόδιο είναι ο χειρισμός των οργάνων στον περιορισμένο ανατομικό χώρο. Έτσι, μερικοί συγγραφείς προτιμούν την διαίρεση του αδένου στον ισθμό και την παρασκευή του μικρότερου λοβού πρώτα ώστε να διευρυνθεί το χειρουργικό πεδίο.

Σε σπάνιες περιπτώσεις απαιτείται η διενέργεια εξωτραχηλικής προσπέλασης¹⁹⁻²⁰. Το ποσοστό κυμαίνεται από 2%¹⁹ έως 31%^{21,22}. Σύμφωνα με τους White και συν, η μεγάλη διακύμανση οφείλεται στα διαφορετικά κριτήρια που χρησιμοποιούνται για τον ορισμό της οπισθοστερνικής βρογχοκλήλης¹⁹. Προγνωστικοί παράγοντες για τη διενέργεια εξωτραχηλικής τομής αποτελούν:

1. Πρωτοπαθής καταδύμενη βρογχοκλήλη
2. Διηθητικές θυρεοειδικές εξεργασίες χωρίς διακριτό χειρουργικό όριο.
3. Επέκταση κάτωθεν της ρίζας της αορτής έως ή πέρα από το διχασμό της τραχείας

4. Τύπου II καταδύμενες βρογχοκλήλες
5. Υποτροπιάζουσες βλάβες
6. Όγκοι με διάμετρο μεγαλύτερη από το μέγεθος της θωρακικής εισόδου
7. Κακοήθεια.
8. Μακροχρόνια ύπαρξη της βρογχοκλήλης
9. Συμπύεση και παρεκτόπιση της τραχείας^{23,24}

Η ύπαρξη ευκρινούς χειρουργικού ορίου αποτελεί τον σημαντικότερο προβλεπτικό παράγοντα²⁵. Παρόλο που το χειρουργικό πλάνο ορίζεται προεγχειρητικά, η επαναξιολόγησή του κατά τη διάρκεια του χειρουργείου είναι απαραίτητη όπως και η ενδεχόμενη αναθεώρησή του²⁶.


Στις εξωτραχηλικές προσπελάσεις συγκαταλέγονται η «κλασσική» μέση στερνοτομή, η μίνι-στερνοτομή ή τομή του σώματος του στέρνου και η θωρακοτομή²⁷. Η μέση στερνοτομή συνήθως είναι απαραίτητη σε εξαιρετικά μεγάλες βρογχοκλήλες ή αυτές με κακοήθεια που απαιτείται πιο ευρεία εκτομή.

Η μίνι-στερνοτομή είναι λιγότερο παρεμβατική και επιτυγχάνει επαρκή προσπέλαση στο άνω μεσοθωράκιο. Η θωρακοτομή είναι απαραίτητη για την αντιμετώπιση τύπου II και III καταδύμενων βρογχοκληών. Στις μεν πρώτες απαιτείται ο συνδυασμός με την τραχηλική, στις δε δεύτερες η θωρακοτομή είναι αρκετή²⁶.

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Cougard P, Matet P, Goudet P, Bambili R, Viard H, et al. Les goitres plongeants: 218 cas operes. *Ann Endocrinol (Paris)* 1992;53:230-235.
2. Wang X, Zhou Y, Li C, et al. Surgery for retrosternal goiter: cervical approach. *Gland Surg.* 2020;9(2):392-400.
3. Patel KN, Yip L, Lubitz CC, Grubbs EG, Miller BS, et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for the Definitive Surgical Management of Thyroid Disease in Adults. *Ann Surg.* 2020;271(3):21-93
4. Filippis EA, Sabet A, Rn M, Garber JR. Pemberton's sign: explained nearly 70 years later. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:1949-1954.
5. Sahbaz NA, Tural F, Aksakal N, Acar S, Aksu KI, Barbaros U, Erbil Y. Cancer Frequency in Retrosternal Goiter. *Am Surg.* 2017 Dec 01;83(12):1390-1393.
6. Resende PN, de Menezes MB, Silva GA, Vianna EO. Pemberton Sign: A Recommendation to Perform Arm Elevation Spirometry With Flow-Volume Loops. *Chest.* 2015 ;148(6):168-170.
7. Stahl Cosette M, Stark Helga E, Stark Paul. Intrathoracic Mediastinal Thyroid Goiters, *Contemporary Diagnostic Radiology*: February 28, 2014 - Volume 37 - Issue 5 - p 1-7 doi: 10.1097/01.CDR.0000444254.84746.e2
8. Rosário F, Dd Costa J, Dionísio J, Mendonça E, Sobrinho L. Endobronchial ultrasound may reveal the presence of previously undiagnosed thyroid carcinoma. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association.* 2006;16:515-516.
9. Jeebun V, Natu S, Harrison R. Diagnosis of a posterior mediastinal goitre via endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. *European Respiratory Journal.* 2009;34:773-775.
10. Chow A, Oki M, Saka H, Moritani S, Usami N. Metastatic mediastinal lymph node from an unidentified primary papillary thyroid carcinoma diagnosed by endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. *Internal Medicine.* 2009;48:1293-1296.
11. Diaz J, Chawla M, Simoff M. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the diagnosis of metastatic thyroid cancer. *Journal of bronchology.* 2009;16:70-71.
12. Chalhoub M, Harris K. The use of endobronchial ultrasonography with transbronchial needle aspiration to sample a solitary substernal thyroid nodule. *CHEST Journal.* 2010;137:1435-1436.

13. Chalhoub M, Harris K. Endobronchial Ultrasonography with Transbronchial Needle Aspiration to Sample a Solitary Substernal Thyroid Nodule: A New Approach. *Heart, Lung and Circulation*. 2012;21:761–762.
14. Kumar A, Mohan A, Dhillon SS, Harris K. Substernal thyroid biopsy using Endobronchial Ultrasound-guided Transbronchial Needle Aspiration. *J Vis Exp*. 2014;(93):e51867. Published 2014 Nov 10. doi:10.3791/51867--Roh E, et al. A case of mediastinal ectopic thyroid presenting with a paratracheal mass. *The Korean journal of internal medicine*. 2013;28:361–364.
15. Steinfort DP, Irving LB. Patient satisfaction during endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration performed under conscious sedation. *Respiratory care*. 2010;55:702–706.
16. Roh E, et al. A case of mediastinal ectopic thyroid presenting with a paratracheal mass. *The Korean journal of internal medicine*. 2013;28:361–364.
17. Sapalidis K, Kosmidis C, Laskou S, Zarogoulidis P, Karapantzos I, et al. Convex-probe endobronchial ultrasound for thyroid biopsy a new hybrid method. *Respir Med Case Rep*. 2018 ;23:125-127.
18. Simo R, Nixon IJ, Vander Poorten V, et al. Surgical management of intrathoracic goitres. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2019;276:305–314.
19. White ML, Doherty GM, Gauger PG. Evidence-based surgical management of substernal goiter. *World J Surg*. 2008 Jul;32(7):1285-300.
20. Nankee L, Chen H, Schneider DF, Sippel RS, Effenbein DM. Substernal goiter: when is a sternotomy required?. *J Surg Res*. 2015;199(1):121-125.
21. Mussi A, Ambrogi MC, Iacconi P, Spinelli C, Miccoli P, Angeletti CA. Mediastinal goitres: when the transthoracic approach? *Acta Chir Belg*. 2000;100(6):259-263.
22. Hashmi SM, Premachandra DJ, Bennett AM, Parry W. Management of retrosternal goitres: results of early surgical intervention to prevent airway morbidity, and a review of the English literature. *J Laryngol Otol*. 2006 Aug;120:644-649.
23. Mercante G, Gabrielli E, Pedroni C, Formisano D, Bertolini L, et al. CT cross-sectional imaging classification system for substernal goiter based on risk factors for an extracervical surgical approach. *Head Neck*. 2011 Jun;33(6):792--799.
24. Cichoń S, Anielski R, Konturek A, Baczyński M, Cichoń W, Orlicki P. Surgical management of mediastinal goiter: risk factors for sternotomy. *Langenbecks Arch Surg*. 2008 Sep;393(5):751-7
25. Coskun A, Yildirim M, Erkan N. Substernal goiter: when is a sternotomy required? *Int Surg* 2014;99:419-425.
26. Tsilimigras DI, Patrini D, Antonopoulou A, Velissaris D, Koletsis E, et al. Retrosternal goitre: the role of the thoracic surgeon. *J Thorac Dis*. 2017 ;9:860-863.
27. Vaiman M, Bekerman I, Basel J, Peer M. Surgical approach to the intrathoracic goiter. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2018 25;3:127-132.



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 στη Χειρουργική Αντιμετώπιση του Καλώς Διαφοροποιημένου Καρκίνου του Θυρεοειδούς

Στυλιανή Λάσκου¹, Κωνσταντίνος Σαπαλίδης²,
Ελένη Ι. Ευφραιμίδου³, Ισαάκ Κεσίσογλου⁴

¹Χειρουργός, Επιμελήτρια Β ΕΣΥ, Γ' Χειρουργική Κλινική ΑΠΘ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ

²Αναπληρωτής Καθηγητής Χειρουργικής Γ' Χειρουργική Κλινική ΑΠΘ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ

³Καθηγήτρια Χειρουργικής, Α' Χειρουργική Κλινική ΔΠΘ, ΠΓΝ Αλεξανδρούπολης

⁴Καθηγητής Χειρουργικής ΑΠΘ, Γ' Χειρουργική Κλινική ΑΠΘ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ

Εισαγωγή

Ο καλώς διαφοροποιημένος καρκίνος του θυρεοειδούς αποτελεί την πιο συχνή ενδοκρινική νεοπλασία σημειώνοντας μάλιστα αυξανόμενη επίπτωση τις τελευταίες δεκαετίες. Το 2020 καταγράφηκαν περίπου 586.000 νέες περιπτώσεις, καταλαμβάνοντας έτσι την 9η θέση σε σειρά συχνότητας εμφάνισης καρκίνου παγκοσμίως¹. Η παρατηρούμενη αύξηση αποδίδεται στην εξέλιξη των απεικονιστικών μεθόδων, κυρίως του υπερηχογραφήματος, και στην επακόλουθη ανίχνευση υποκλινικών μορφών θυρεοειδικού καρκίνου²⁻⁴.

Η υπερδιάγνωση αυτή ωστόσο, δε συνοδεύεται από ανάλογη αύξηση της θνησιμότητας μιας και όπως φαίνεται ο καλώς διαφοροποιημένος θυρεοειδικός καρκίνος έχει καλή πρόγνωση^{1,5}. Γεννάται επομένως το ερώτημα της διαχείρισης τέτοιων ασθενών. Πράγματι στη βιβλιογραφία παρατηρούνται «αντιπαραθέσεις» στην αντιμετώπιση της νόσου.

Οι κυριότερες αφορούν την ανάγκη χειρουργικής αντιμετώπισης του μικροκαρκινώματος αλλά και την έκταση της χειρουργικής επέμβασης μεγαλύτερων καρκινωμάτων. Η ύπαρξη τέτοιων διαφορών είναι κατανοητή εάν λάβουμε υπόψιν ότι αρκετοί οργανισμοί έχουν αναπτύξει τις δικές τους κατευθυντήριες γραμμές ή consensus reports, με βάση την παγιωμένη εμπειρία και την πολιτισμική στάση της χώρας από την οποία προέρχονται. Οι νεότερες κατευθυντήριες οδηγίες, ωστόσο, φαίνεται ότι συγκλίνουν σε μια κοινή γραμμή, στοχεύοντας στην πολύπλευρη αντιμετώπιση του ασθενούς για την αποφυγή επιπλοκών, την επίτευξη του διαστήματος ελεύθερης νόσου και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής.

Αμφιλεγόμενα Θέματα

1. Είναι απαραίτητη η Χειρουργική Επέμβαση;

Παραδοσιακά, η θυρεοειδεκτομή αποτελούσε τη θεραπεία πρώτης γραμμής για την αντιμετώπιση του καλώς διαφοροποιημένου καρκινώματος. Το όφελος που προκύπτει από την επέμβαση αντισταθμίζει τον κίνδυνο πρόκλησης επιπλοκών για όγκους >1 cm⁶. Όσο αφορά όγκους <1 εκ. κλινικές μελέτες υποστηρίζουν ότι η ενεργός επιτήρηση (active surveillance) αποτελεί ασφαλή εναλλακτική λύση⁷⁻⁹. Πρόσφατα, στις οδηγίες της ATA δε συστήνεται η διενέργεια FNA σε όζους <1,5 εκ. ακόμη και αν υπάρχει υποψία κακοήθειας με βάση τα υπερηχογραφικά στοιχεία όπως υποηχοϊκότητα με μικροεπασβεστώσεις, taller-than-wide διαστάσεις ή ασαφή όρια, με προϋποθέσεις την απουσία εξωθυρεοειδικής επέκτασης ή την παρουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων⁶.

Ο Miyauchi και συν. ήταν οι πρώτοι που εφάρμοσαν την συντηρητική αντιμετώπιση για το χαμηλού κινδύνου θηλώδες μικροκαρκινώματος στο νοσοκομείο Kumamoto στην Ιαπωνία, το 1993. Υπέθεσαν ότι καθώς η πλειονότητα τέτοιων όγκων δεν εξελίσσεται για αρκετό χρονικό διάστημα ή ακόμη και επ' αόριστον, η τακτική παρακολούθηση θα αναδείκνυε έγκαιρα τις βλάβες που αυξήθηκαν σε μέγεθος ή ακόμη και τις περιπτώσεις με εμφάνιση λεμφαδενικών μεταστάσεων. Έτσι, θα εντοπιζόταν οι περιπτώσεις που έρχονταν θυρεοειδεκτομής¹⁰. Στην έρευνά τους, κριτήρια αποκλεισμού για συντηρητική αντιμετώπιση ορίστηκαν η διήθηση της τραχείας και του παλινδρομού λαρυγγικού νεύρου, ιστολογικά ευρήματα υψηλόβαθμης κακοήθειας, υποψία λεμφαδενικής νόσου υπερηχογραφικά ή απόδειξη ύπαρξης αυτής μετά από FNA. Μετά από δεκαετή παρα-

κολούθηση, 8 και 3,8% από τις 1235 περιπτώσεις μικροθελώδους καρκινώματα εμφάνισαν πρόοδο της νόσου και λεμφαδενικές μεταστάσεις αντίστοιχα. Κανένας από τους ασθενείς που υποβλήθηκε σε θυρεοειδεκτομή μεταγενέστερα δεν εμφάνισε απειλητική για τη ζωή μεταστατική νόσο ή απεβίωσε κατά την ενεργό επιτήρηση ή μετά την επέμβαση^{7,11}. Με αυτά τα αποτελέσματα φάνηκε ότι η αναβολή της θυρεοειδεκτομής για το θηλώδες μικροκαρκίνωμα ήταν εφικτή μέχρι την εμφάνιση σημείων εξέλιξης της νόσου.

Παράλληλα, στο Cancer Institute Hospital στο Τόκιο, μελετήθηκαν 300 περιπτώσεις θηλώδους μικροκαρκινώματος. Κατά τη διάρκεια πενταετούς παρακολούθησης φάνηκε ότι οι 269 βλάβες παρέμειναν αμετάβλητες, οι 9 (3%) εμφάνισαν ελάττωση στο μέγεθος ενώ οι 22 (7%) αύξηση. 3 ασθενείς (1%) με λεμφαδενική νόσο και 9 (4%) με αύξηση στο μέγεθος της βλάβης υποβλήθηκαν σε θυρεοειδεκτομή. Σε καμία από τις περιπτώσεις δεν αναδείχθηκε εξωθυρεοειδική επέκταση ή απομακρυσμένες μεταστάσεις, όπως και υποτροπή μετεγχειρητικά⁸⁻¹¹. Συγχρόνως, η εμφάνιση επασβετώσεων και η απώλεια αγγείωσης συνδέθηκε με σταθεροποίηση την νόσου¹².

Η ενεργός επιτήρηση του θηλώδους μικροκαρκινώματος εφαρμόστηκε και σε άλλες χώρες, με παρόμοια αποτελέσματα¹³⁻¹⁵. Πιο συγκεκριμένα, το 2017, στις ΗΠΑ πραγματοποιήθηκε η πρώτη προοπτική μελέτη από τον Tuttle και συν. αφορούσε 291 ασθενείς με χαμηλού κινδύνου θηλώδες καρκίνωμα με μέγιστο μέγεθος το 1.5 εκ. Μετά από 29 μήνες παρακολούθησης 3.8% των καρκινωμάτων αυξήθηκε σε μέγεθος κατά ≥ 3 χιλ.¹³. Ως παράγοντας κινδύνου για εξέλιξη της νόσου και σε συμφωνία με τα αποτελέσματα από την Ιαπωνία, αναδείχθηκε η νεαρή ηλικία⁷. Παρόμοιες μελέτες διεξήχθησαν στην Κορέα και την Ιταλία.

Στην Κορέα 192 ασθενείς έχοντας αρνηθεί τη χειρουργική θεραπεία ή όντας ακατάλληλοι για είσοδο στην αναισθησία, τέθηκαν υπό παρακολούθηση για τουλάχιστον 1 έτος. Μόνο το 2% αυτών εμφάνισε πρόοδο της νόσου με μέσο χρονικό διάστημα τους 30 μήνες¹⁴. Στην Ιταλία ο Molinaro και συν επιβεβαίωσαν για ακόμη μια φορά την ασφάλεια της ενεργού επιτήρησης καθώς το ποσοστό προόδου της νόσου ήταν χαμηλό¹⁵.

Οι Sakai και Sugitani συμπεριέλαβαν στις μελέτες τους και θηλώδη καρκινώματα μεγέθους 1-2 εκ. Καμιά στατιστικώς σημαντική διαφορά δε παρατηρήθηκε όταν συγκρίθηκαν με την ομάδα των μικροκαρκινωμάτων^{11,16}.

Με βάση αυτά τα αποτελέσματα, οι κατευθυντήριες οδηγίες της ATA⁶, της ιταλικής έκθεσης (Italian Expert Consensus)¹⁷ και της ιαπωνικής εταιρείας ενδοκρινικής χειρουργικής¹⁸ προτείνουν την ενεργό επιτήρηση ως εναλλακτική θεραπεία για το μονοεστιακό, ενδοθυρεοειδικό μικροκαρκίνωμα που δεν εμφανίζει λεμφαδενικές μεταστάσεις ή επιθετική βιολογική συμπεριφορά.

2. Έκταση Χειρουργικής Επέμβασης

Ασθενείς που παρουσιάζουν εξέλιξη της νόσου κατά την ενεργό επιτήρηση και εκείνοι με θηλώδες καρκίνωμα >1εκ. είναι υποψήφιοι για χειρουργική επέμβαση⁶. Η λοβεκτομή με ή χωρίς ισθμεκτομή, ή σχεδόν ολική και η ολική θυρεοειδεκτομή αποτελούν επιλογές για το χαμηλού κινδύνου θηλώδες καρκίνωμα. Οι παλαιότερες εκδόσεις των οδηγιών της ATA (1996, 2006, 2009) πρότειναν την ολική ή τη σχεδόν ολική θυρεοειδεκτομή ως επέμβαση εκλογής, καθώς η λοβεκτομή συνδέεται με μεγαλύτερα ποσοστά υποτροπής και αδυναμία χορήγησης ραδιενεργού ιωδίου μετεγχειρητικά¹⁹⁻²⁶. Από την άλλη πλευρά, η ολική θυρεοειδεκτομή σχετίζεται με μεγαλύτερη πιθανότητα πρόκλησης επιπλοκών και την εφ' όρου ζωής θεραπεία υποκατάστασης με λεβοθυροξίνη. Πράγματι, ο Hausch και συν., απέδειξαν ότι η ολική θυρεοειδεκτομή συνδέεται με μεγαλύτερο κίνδυνο πρόκλησης υπασβεστιαμίας, αναπνευστικών επιπλοκών, αιματώματος, αιμορραγίας, κάκωσης του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου και διενέργειας τραχειοστομίας²⁷.

Ωστόσο, συγκρίνοντας την με τη λοβεκτομή σε σχέση με την συνολική επιβίωση, οι Bilimoria και συν κατέληξαν ότι η λοβεκτομή αύξανε την θνητότητα κατά 21% σε ασθενείς με καλώς διαφοροποιημένο καρκίνο όλων των μεγεθών²⁸. Προχωρώντας σε ανάλυση υπο-ομάδων διαπιστώθηκε ότι η ολική θυρεοειδεκτομή συνδέεται με καλύτερη δεκαετή συνολική επιβίωση όταν εφαρμόζεται σε όγκους >1 εκ. αλλά και όγκους επιθετικής συμπεριφοράς, όχι όμως σε μικροκαρκίνωμα²⁸. Υψηλότερα ποσοστά υποτροπής παρατηρούνται όταν η λοβεκτομή διενεργείται για όγκους >1 εκ.²⁸. Ωστόσο, για τις 8946 λοβεκτομές που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη, το 8.7% πραγματοποιήθηκε για όγκους >4εκ., το 18.4% έλαβε θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο (παρα την ύπαρξη υπολειμματικού αδένου), ενώ το 1.2% εμφάνιζε απομακρυσμένες μεταστάσεις. Στοιχείο που συνηγορεί υπέρ της χειρότερης έκβασης ασθενών που υποβλήθηκαν σε λοβεκτομή²⁸.

Ο Haigh και συν μελέτησαν 5432 ασθενείς από τη βάση

δεδομένων SEER, >20 ετών, μεταξύ 1988 και 1995, που υποβλήθηκαν σε επέμβαση για καλώς διαφοροποιημένο θυρεοειδικό καρκίνο²⁹. Η πλειονότητα των ασθενών, (81%) εμφάνιζε χαμηλού κινδύνου όγκο. Γι' αυτούς, καμία στατιστικώς σημαντική διαφορά δε βρεθηκε στη δεκαετή είτε υποβλήθηκαν σε λοβεκτομή είτε σε ολική θυρεοειδεκτομή²⁹. Στο ίδιο συμπέρασμα κατέληξαν, οι Mendelsohn και συν, και Barney και συν, στρατολογώντας ασθενείς από την ίδια βάση για τα χρονικά διαστήματα 1988-2001 και 1983-2002^{30,31}. Καμία στατιστικώς σημαντική διαφορά δε παρατηρήθηκε, και από τον Adam και συν, μελετώντας ασθενείς με καλώς διαφοροποιημένο θυρεοειδικό καρκίνο 1-4 εκ. το διάστημα 1998-2006 από τη βάση δεδομένων NCDB³².

Σημείο καμπής υπήρξε η αναγνώριση της ηλικίας ως προγνωστικό παράγοντα του καλώς διαφοροποιημένου καρκίνου. Σύμφωνα με το AJCC, ασθενείς 45 ετών, αναμένεται να έχουν καλύτερης πρόγνωσης καρκίνους ανεξάρτητα από το μέγεθος του όγκου και της ύπαρξης τραχηλικής μεταστατικής νόσου. Εξαιρέση αποτελούν εκείνοι που παρουσιάζουν απομακρυσμένες μεταστάσεις³³. Έτσι, ο Adam και συν, αξιοποιώντας στοιχεία και από το NCDB και από το SEER για το διάστημα 1998-2006, μελέτησε 43042 ασθενείς, <45 ετών, με καλώς διαφοροποιημένο καρκίνο 1-4 εκ. και κατέληξε ότι δεν υπάρχει διαφορά στη συνολική επιβίωση³².

Στις προαναφερθείσες μελέτες δε γίνεται λόγος για την πιθανότητα υποτροπής. Στο Ito Hospital μεταξύ 1986 και 1995, 1088 ασθενείς υποβλήθηκαν σε λοβεκτομή, κεντρικό και πλάγιο λεμφαδενικό καθαρισμό ανεξάρτητα από την ύπαρξη μεταστάσεων στον προεγχειρητικό απεικονιστικό έλεγχο³⁴. Κανένας από αυτούς δεν υποβλήθηκε σε θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο.

Παρά τους περιορισμούς της μελέτης, οι ερευνητές παρατηρούν 6.5% υποτροπή στον εναπομείναντα λοβό και 9.4 % σε τοπικο-περιοχικούς λεμφαδένες με μέσο όρο παρακολούθησης τα 25 έτη³⁴. Τα αποτελέσματα αυτά είναι συγκρίσιμα με αυτά αντίστοιχων μελετών για την ολική θυρεοειδεκτομή³⁵. Η εξωθυρεοειδική επέκταση, η ύπαρξη μεταστατικών λεμφαδένων και όγκοι >4 εκ. σχετίζονται με την πιθανότητα υποτροπής³⁴.

Στηριζόμενοι στα παραπάνω ευρήματα και με βάση τις οδηγίες της ATA, σε ασθενείς με όγκους <4εκ. και χαμηλού κινδύνου χαρακτηριστικά, χωρίς ιστορικό ακτινοβόλησης του τραχήλου ή οικογενειακό ιστορικό θυρεοειδικού καρκίνου η διενέργεια λοβεκτομής είναι επαρκής⁶.

3. Μοριακοί Δείκτες και Έκταση της Θυρεοειδεκτομής

Αν και η ανίχνευση μοριακών δεικτών εφαρμόζεται στα πλαίσια διερεύνησης των θυρεοειδικών όζων ενδιάμεσης ιστολογίας (Bethesda III), δεν είναι ξεκάθαρο ακόμη πώς θα μπορούσαν να επηρεάσουν την έκταση της επέμβασης. Σε αρκετές μελέτες, η μετάλλαξη του γονιδίου BRAF V600E συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής, καθώς και με χαρακτηριστικά όγκου υψηλού κινδύνου, όπως λεμφαδενικές μεταστάσεις, εξωθυρεοειδική επέκταση και απομακρυσμένες μεταστάσεις³⁶⁻³⁹.

Οι Xing και συν, μελετώντας αναδρομικά 1849 ασθενείς, κατέληξαν ότι η παρουσία μετάλλαξης του BRAF V600E σχετίζεται και με αυξημένη ειδική θνησιμότητα (DSS). Η ύπαρξη του BRAF V600E δε φάνηκε να αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα θνησιμότητας⁴⁰.

Σε μια άλλη μελέτη, όμως, οι Elisei και συν, συμπέραναν ότι το μεταλλαγμένο BRAF συνδέεται ανεξάρτητα με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής στα 5 έτη σε όγκους χαμηλού κινδύνου³⁸. Αναφορικά με τον κίνδυνο υποτροπής, αρκετοί ερευνητές καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι υπάρχει συσχέτιση⁴¹⁻⁴⁴.

Πρόσφατη μετα-ανάλυση καταρρίπτει το εύρημα αυτο. Παράλληλα, προτείνει στην αξιολόγηση της μετάλλαξης του BRAF V600E να συνυπολογίζεται η ιθαγένεια ή η γεωγραφική προέλευση του ασθενούς. Συμφωνά με αυτή φαίνεται ότι όταν η μετάλλαξη εντοπίζεται σε ασθενή της καυκάσιας φυλής ή προέρχεται από την Αμερική σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής⁴⁵.

Η ανίχνευση του μεταλλαγμένου BRAF V600E, σύμφωνα με την ATA, θα μπορούσε να αξιολογηθεί στην κατηγοριοποίηση των ασθενών, χωρίς να προτείνει η εφαρμογή ως ρουτίνα.

4. Ο ρόλος του Κεντρικού Λεμφαδενικού Καθαρισμού

Οι υπάρχουσες μελέτες είναι διφορούμενες. Σε μια αναδρομική μελέτη, ο Barczynski και συν συσχέτισε τη διενέργεια προφυλακτικού λεμφαδενικού καθαρισμού με τη βελτίωση της ειδικής για τη νόσο επιβίωση⁴⁶. Ωστόσο, δεν είναι ξεκάθαρο αν το αποτέλεσμα αυτό οφείλεται σε αυτό καθαυτό τον λεμφαδενικό καθαρισμό ή/και στη μετεγχειρητική λήψη ραδιενεργού ιωδίου καθώς ασθενείς με μεταστατικούς λεμφαδένες λαμβάναν συμπληρωματική θεραπεία⁴⁶.

Μετα-ανάλυση 14 μελετών και 3331 ασθενών έδειξε ότι ο προφυλακτικός λεμφαδενικός καθαρισμός σχετίζεται με 35% ελάττωση της πιθανότητας τοπικο-περιοχικής

υποτροπής. Ωστόσο, ένα ποσοστό 12.8 - 58.5% των περιπτώσεων χωρίς προφυλακτικό λεμφαδενικό καθαρισμό εμφάνιζε εξωθυρεοειδική επέκταση⁴⁷. Άλλη μετα-ανάλυση, που συμπεριέλαβε 11 μελέτες και 2318 ασθενείς παρατηρήθηκε μια τάση προς λιγότερες υποτροπές στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε προφυλακτικό λεμφαδενικό καθαρισμό, χωρίς, όμως, αυτή να αγγίζει το όριο της στατιστικής σημαντικότητας⁴⁸.

Το 2015 ο Miccoli και συν. σε μια τυχαίοποιημένη προοπτική μελέτη 181 ασθενών συμπέραναν ότι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε προφυλακτικό λεμφαδενικό καθαρισμό είχαν παρόμοια εξέλιξη με αυτούς που υποβλήθηκαν μόνο σε θυρεοειδεκτομή.

Στο 50% των ασθενών με προφυλακτικό λεμφαδενικό καθαρισμό ανευρέθηκε μικρομεταστατική νόσος. Αυτή η ομάδα υποβάλλονταν σε λιγότερες συνεδρίες 131I μετεγχειρητικά, αλλά εμφάνιζαν υψηλότερα ποσοστά μόνιμου υποπαραθυρεοειδισμού⁴⁹.

Υψηλότερα ποσοστά επιπλοκών αλλά χαμηλότερα ποσοστά τοπικής υποτροπής παρατήρησαν και ο Liang και συν. όπως και ο Zhao και συν.⁵⁰. Μάλιστα στη μετα-ανάλυση του δεύτερου η διαφορά αποδείχθηκε στατιστικώς σημαντική. Τα ποσοστά συνολικής νοσηρότητας ήταν παρόμοια για τις δυο ομάδες, ενώ καταλήγουν ότι ο προφυλακτικός λεμφαδενικός καθαρισμός δε θα πρέπει να εκτελείται ως ρουτίνα ακόμη και από χειρουργούς με μεγάλο όγκο ασθενών⁵¹.

Ο Hughes και συν. κατέληξαν ότι ενώ ο προφυλακτικός λεμφαδενικός καθαρισμός αποκάλυψε λεμφαδενική συμμετοχή στο 50% των ασθενών, και οριακά ποσοστά μείωσης των υποτροπών, αύξανε τα ποσοστά μόνιμου υποπαραθυρεοειδισμού⁵². Μετα-ανάλυση των Chen και συν. ανέδειξε στατιστικώς σημαντική διαφορά υπέρ του ΠΛΚ όχι μόνο στα ποσοστά μείωσης της υποτροπής αλλά και στα ποσοστά μόνιμου και παροδικού υποπαραθυρεοειδισμού καθώς και παροδικής πάρεσης του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου⁵³.

Στατιστικώς σημαντική διαφορά για τα ποσοστά τοπικής υποτροπής, υπέρ του προφυλακτικού λεμφαδενικού καθαρισμού, υπήρξε και στη μετα-ανάλυση των Su και συν., όχι όμως και για τις επιπλοκές. Αυτοί καταλήγουν ότι ο προφυλακτικός λεμφαδενικός καθαρισμός είναι μια ασφαλής και επαρκής επιλογή στη θεραπεία του θηλώδους καρκινώματος, τονίζοντας όμως την ανάγκη περισσότερων τυχαίοποιημένων μελετών για επιβεβαίωση των συμπερασμάτων⁵⁴.

Πρόσφατη μετα-ανάλυση, τονίζει την υπεροχή του

προφυλακτικού λεμφαδενικού καθαρισμού στη μείωση των ποσοστών υποτροπής ιδιαίτερα στο κεντρικό τραχηλικό διαμέρισμα⁵⁵, ενώ προοπτική τυχαίοποιημένη μελέτη του 2020 με 61 ασθενείς διαπιστώνει παρόμοια ποσοστά επιπλοκών για τις δύο ομάδες, υψηλότερα ποσοστά παροδικού υποπαραθυρεοειδισμού στην ομάδα ασθενών που υποβλήθηκαν σε θυρεοειδεκτομή και παρουσία λεμφαδενικών μικρο-μεταστάσεων στο 27.6% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε προφυλακτικό λεμφαδενικό καθαρισμό. Ωστόσο, οι δυο ομάδες εμφανίζουν συγκρίσιμα ογκολογικά αποτελέσματα 1 χρόνο μετά το χειρουργείο⁵⁶.

Με βάση τις οδηγίες της ATA, η διενέργεια προφυλακτικού κεντρικού λεμφαδενικού καθαρισμού συστήνεται για ασθενείς με T3/T4 όγκους ή μεταστάσεις σε πλάγιους λεμφαδένες ή που η πληροφορία θα χρησιμοποιηθεί για σχεδιασμό της μετεγχειρητικής αντιμετώπισης. Ο ενδεχόμενος κίνδυνος πρόκλησης μόνιμου ή παροδικού υποπαραθυρεοειδισμού και κάκωσης του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου πρέπει να σταθμίζονται έναντι του οφέλους από την επέμβαση. Υπολογίζεται ότι για να ελαττωθεί η πιθανότητα υποτροπής σε ένα ασθενή, 31 ασθενείς πρέπει να υποβληθούν σε προφυλακτικό κεντρικό λεμφαδενικό καθαρισμό.

Επομένως, η μείωση του κινδύνου υποτροπής που παρέχεται δεν είναι εμφανώς διακριτή⁵⁷. Τελευταία τάση στη χειρουργική του θυρεοειδούς αποτελεί ο ετερόπλευρος, σύστοιχος του όγκου προφυλακτικός λεμφαδενικός καθαρισμός⁵⁸⁻⁶¹. Έτσι, επιτυγχάνονται μειωμένα ποσοστά υποτροπών και επιπλοκών συγχρόνως. Παράλληλα, η αποστολή του παρασκευάσματος για ταχεία βιοψία επιτρέπει την τροποποίηση της επέμβασης. Αναφέρεται ότι η ανίχνευση >5 διηθημένων λεμφαδένων είναι ενδεικτική για διενέργεια αμφοτερόπλευρου κεντρικού λεμφαδενικού καθαρισμού.

Ως Επίλογος

Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται μια στρατηγική αποκλιμάκωσης στην επιθετική αντιμετώπιση του καλώς διαφοροποιημένου θυρεοειδικού καρκίνου. Αυτό αντανακλάται και στις αναθεωρημένες οδηγίες της ATA. Στην Ελλάδα, σύμφωνα με τις οδηγίες της Εταιρείας Χειρουργικής Ενδοκρινών Αδένων προτείνεται η διενέργεια λοβεκτομής μόνο για τα καλώς διαφοροποιημένα μικροκαρκινώματα⁶² και ο προφυλακτικός λεμφαδενικός καθαρισμός σε ασθενείς με T3/T4 όγκους ή με επιβεβαιωμένο με βιοψία λεπτής βελόνης μεταστατικό καρκίνω⁶³.

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71: 209- 249
- Davies L, Morris LG, Haymart M, Chen AY, Goldenberg D, et al. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY DISEASE STATE CLINICAL REVIEW: THE INCREASING INCIDENCE OF THYROID CANCER. *Endocrine practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists.* 2015;21:686–696.
- Morris LG, Sikora AG, Tosteson TD, Davies L. The increasing incidence of thyroid cancer: the influence of access to care. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association.* 2013;23:885–891
- Ahn HS, Welch HG. South Korea's Thyroid-Cancer "Epidemic"--Turning the Tide. *The New England journal of medicine.* 2015;373:2389–2390.
- Hoang JK, Nguyen XV, Davies L. Overdiagnosis of thyroid cancer: answers to five key questions. *Acad Radiol.* 2015 Aug; 22(8):1024-9.
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, 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;26(1):1–133.
- Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, Higashiyama T, Kobayashi K, et al. Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation. *Thyroid.* 2014;24(1):27–34.
- Sugitani I, Toda K, Yamada K, Yamamoto N, Ikenaga M et al. Three distinctly different kinds of papillary thyroid microcarcinoma should be recognized: our treatment strategies and outcomes. *World J Surg.* 2010;34(6):1222–1231
- Ito Y, Miyauchi A, Inoue H, Fukushima M, Kihara M, et al. An observational trial for papillary thyroid microcarcinoma in Japanese patients. *World J Surg.* 2010;34(1):28–35.
- Furuya-Kanamori L, Bell KJL, Clark J, Glasziou P & Doi SAR Prevalence of differentiated thyroid cancer in autopsy studies over six decades: a meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology* 2016; 34: 3672–3679
- Molinaro, E., Campopiano, M. C., & Elisei, R. (2021). MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Papillary thyroid microcarcinoma: toward an active surveillance strategy, *European Journal of Endocrinology*, 185(1), R23-R34
- Fukuoka O, Sugitani I, Ebina A, Toda K, Kawabata K & Yamada K Natural history of asymptomatic papillary thyroid microcarcinoma: time-dependent changes in calcification and vascularity during active surveillance. *World Journal of Surgery* 2016; 40: 529–537.
- Tuttle RM, Fagin JA, Minkowitz G, Wong RJ, Roman B, et al. Natural history and tumor volume kinetics of papillary thyroid cancers during active surveillance. *Journal of the American Medical Association Otolaryngology - Head and Neck Surgery* 2017; 143: 1015–1020.
- Kwon H, Oh HS, Kim M, Park S, Jeon MJ, et al. Active surveillance for patients with papillary thyroid microcarcinoma: A Single Center's experience in Korea. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2017; 102: 1917–1919 25.
- Molinaro E, Campopiano MC, Pieruzzi L, Matrone A, Agate L, et al. Active surveillance in papillary thyroid microcarcinomas is feasible and safe: experience at a single Italian center. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2020; 105: 172–180.
- Sakai T, Sugitani I, Ebina A, Fukuoka O, Toda K, et al. Active surveillance for T1bN0M0 papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2019; 29: 59–63
- Pacini F, Basolo F, Bellantone R, Boni G, Cannizzaro MA, et al. Italian consensus on diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer: joint statements of six Italian societies. *Journal of Endocrinological Investigation* 2018; 41: 849–876.
- Sugitani I, Ito Y, Takeuchi D, Nakayama H, Masaki C, et al. Indications and strategy for active surveillance of adult low-risk papillary thyroid microcarcinoma: consensus statements from the Japan Association of Endocrine Surgery Task Force on Management for Papillary Thyroid Microcarcinoma. *Thyroid* 2021; 31: 183–192.
- Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med.* 1994;97(5): 418–428
- Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(4):1447–1463.
- Grant CS, Hay ID, Gough IR, Bergstralh EJ, Goellner JR, et al. Local recurrence in papillary thyroid carcinoma: is extent of surgical resection important? *Surgery.* 1988;104(6):954–962.
- Hay ID, Grant CS, Bergstralh EJ, Thompson GB, van Heerden JA, et al. Unilateral total lobectomy: is it sufficient surgical treatment for patients with AMES low-risk papillary thyroid carcinoma? *Surgery.* 1998;124(6):958–966.
- Hay ID. Papillary thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1990;19(3):545–576.
- Loh KC, Greenspan FS, Gee L, Miller TR, Yeo PP. Pathological tumor-node-metastasis (pTNM) staging for papillary and follicular thyroid carcinomas: a retrospective analysis of 700 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(11):3553–3562.
- DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Straus FH. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990; 71(2):414–424.
- Pasioka JL, Thompson NW, McLeod MK, Burney RE, Macha M. The incidence of bilateral well-differentiated thyroid cancer found at completion thyroidectomy. *World J Surg.* 1992;16(4): 711–717.
- Hauch A, Al-Qurayshi Z, Randolph G, Kandil E. Total thyroidectomy is associated with increased risk of complications

- for low- and high-volume surgeons. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(12):3844–3852
28. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, Stewart AK, Winchester DP, Talamonti MS, Sturgeon C. Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer. *Ann Surg*. 2007;246(3):375–384.
 29. Haigh PI, Urbach DR, Rotstein LE. Extent of thyroidectomy is not a major determinant of survival in low- or high-risk papillary thyroid cancer. *Ann Surg Oncol*. 2005;12(1):81–89.
 30. Mendelsohn AH, Elashoff DA, Abemayor E, St John MA. Surgery for papillary thyroid carcinoma: is lobectomy enough? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;136(11):1055–1061.
 31. 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. *Head Neck*. 2011;33(5):645–649.
 32. Adam MA, Pura J, Gu L, Dinan MA, Tyler DS, et al. Extent of surgery for papillary thyroid cancer is not associated with survival: an analysis of 61,775 patients. *Ann Surg*. 2014;260(4):601–605, discussion 605–607.
 33. Edge S, Byrd D, Compton C, Fritz A, Greene F, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: Springer. 2010
 34. Matsuzu K, Sugino K, Masudo K, Nagahama M, Kitagawa W, et al. Thyroid lobectomy for papillary thyroid cancer: long-term follow-up study of 1,088 cases. *World J Surg*. 2014;38(1):68–79.
 35. Hay ID, Thompson GB, Grant CS, Bergstralh EJ, Dvorak CE, et al. Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades (1940–1999): temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2444 consecutively treated patients. *World J Surg*. 2002;26(8):879–885.
 36. Tufano RP, Teixeira GV, Bishop J, Carson KA, Xing M. BRAF mutation in papillary thyroid cancer and its value in tailoring initial treatment: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2012;91(5):274–286.
 37. Xing M, Westra WH, Tufano RP, Cohen Y, Rosenbaum E, et al. BRAF mutation predicts a poorer clinical prognosis for papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(12):6373–6379.
 38. Elisei R, Viola D, Torregrossa L, Giannini R, Romei C, et al. The BRAF(V600E) 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 Endocrinol Metab*. 2012;97(12):4390–4398
 39. Zhang Q, Liu SZ, Zhang Q, Guan YX, Chen QJ, et al. Meta-Analyses of Association Between BRAF(V600E) Mutation and Clinicopathological Features of Papillary Thyroid Carcinoma. *Cell Physiol Biochem*. 2016;38(2):763–76.
 40. Xing M, Alzahrani AS, Carson KA, Viola D, Elisei R, et al. Association between BRAF V600E mutation and mortality in patients with papillary thyroid cancer. *JAMA*. 2013;309(14):1493–1501.
 41. Ito Y, Yoshida H, Maruo R, Morita S, Takano T, et al. BRAF mutation in papillary thyroid carcinoma in a Japanese population: Its lack of correlation with high-risk clinicopathological features and disease-free survival of patients. *Endocr J*. 2009; 56: 89–97.
 42. Henke LE, Pfeifer JD, Ma C, Perkins SM, DeWees T, et al. BRAF mutation is not predictive of long-term outcome in papillary thyroid carcinoma. *Cancer Med*. 2015; 4: 791–799.
 43. Barbaro D, Incensati RM, Materazzi G, Boni G, Grosso M, et al. The BRAF V600E mutation in papillary thyroid cancer with positive or suspected pre-surgical cytological finding is not associated with advanced stages or worse prognosis. *Endocrine* 2014; 45: 462–468.
 44. Gouveia C, Can NT, Bostrom A, Grenert JP, van Zante A, et al. Lack of association of BRAF mutation with negative prognostic indicators in papillary thyroid carcinoma: The University of California, San Francisco, experience. *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2013; 139: 1164–1170.
 45. Li X, Kwon H. The Impact of BRAF Mutation on the Recurrence of Papillary Thyroid Carcinoma: A Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2020;12:2056. doi: 10.3390/cancers12082056.
 46. Barczynski M, Konturek A, Stopa M, Nowak W. Prophylactic central neck dissection for papillary thyroid cancer. *Br J Surg*. 2013;100(3):410–418.
 47. Lang BH, Ng SH, Lau LL, Cowling BJ, Wong KP, et al. A systematic review and meta-analysis of prophylactic central neck dissection on short-term locoregional recurrence in papillary thyroid carcinoma after total thyroidectomy. *Thyroid*. 2013;23(9):1087–1098.
 48. Wang TS, Cheung K, Farrokhyar F, Roman SA, Sosa JA. 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;20(11): 3477–3483.
 49. 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 Endocrinol & Metab* 2015;100:1316–1324.
 50. 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.
 51. Zhao W, You L, Hou X, Chen S, Ren 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 ;24(8):2189–2198.
 52. Hughes DT, Rosen JE, Evans DB, Grubbs E, Wang TS, et al., Prophylactic Central Compartment Neck Dissection in Papillary Thyroid Cancer and Effect on Locoregional Recurrence, *Ann Surg Oncol*. 2018 ; 25(9):2526–2534.
 53. Chen L, Wu YH, Lee CH, Chen HA, Loh EW 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 ;42(9):2846–2857.

54. Su H, Li Y. Prophylactic central neck dissection and local recurrence in papillary thyroid microcarcinoma: a meta-analysis, *Braz J Otorhinolaryngol* 2019 MarApr;85(2):237-243.
55. 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; 136(6):481-487.
56. Sippel RS, Robbins SE, Poehls JL, Pitt SC, Chen H, 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.
57. Haymart MR, Esfandiari NH, Stang MT, Sosa JA. Controversies in the Management of Low-Risk Differentiated Thyroid Cancer. *Endocr Rev.* 2017;38(4):351-378.
58. 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 ; 23(12):4016-4022.
59. Raffaelli M, De Crea C, Sessa L, Fadda G, Bellantone C 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.
60. Palestini N, Borasi A, Cestino L, Freddi M, Odasso C, et al. Is central neck dissection a safe procedure in the treatment of papillary thyroid cancer? Our experience. *Langenbecks Arch Surg.* 2008 ;393(5):693-698.
61. Sitges-Serra A, Lorente L, Mateu G, Sancho JJ. Central neck dissection: a step forward in the treatment of papillary thyroid cancer. *Eur J Endocrinol* 2015; 173: 199-206.
62. Koutelidakis, I., Ananiadis, A., Papaziogas, V., & Makris, J. Surgical management of differentiated papillary and follicular thyroid cancer. *Hellenic Journal of Surgery* 2015; 87: 38–40.
63. 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: 41-48.

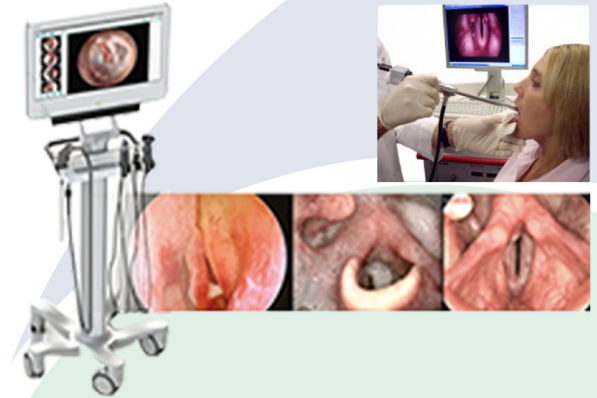


OFFERING SOLUTIONS IN THYROID MANAGEMENT



PREOPERATIVE

Στροβοσκόπηση για την προεγχειρητική εκτίμηση των ασθενών και τον εντοπισμό αλλοιώσεων



INTRAOPERATIVE

Ειδικό ηλεκτροδίο συνεχούς νευροπαρακολούθησης

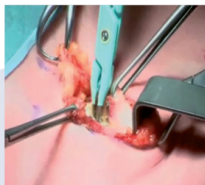


Φλουοροσκοπική κάμερα Fluobeam για την έγκυρη και έγκαιρη αναγνώριση των παραθυρεοειδών αδένων ή αδενωμάτων διεγχειρητικά



Ενδοτραχειακός σωλήνας με ενσωματωμένα ηλεκτρόδια

Νευροπαρακολούθηση με συσκευή NIM VITAL



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

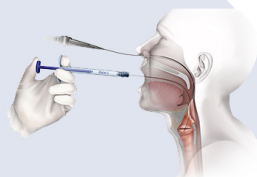


Ειδικές διπολικές αντικολητικές λαβίδες διαθερμίας για αιμόσταση Supergliss Sutter

POSTOPERATIVE



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



RENÚ VOICE, Εμφυτεύσιμο υλικό αποκατάστασης παράλυσης φωνητικών



Λογοθεραπευτική κάλυψη μετεγχειρητικά σε περιπτώσεις βράγχους φωνής

Καρκίνος Θυρεοειδή Αδένα και Εγκυμοσύνη: μια Συστηματική Δεκαετής Ανασκόπηση της Βιβλιογραφίας

Παναγιωτακόπουλος Θ.¹, Χόρτη Α.¹, Πλιάκος Ι.², Παπαβραμίδης Θ.^{1,2}

¹ Α' Προπαιδευτική Χειρουργική Κλινική, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ, Ιατρικό Τμήμα, Σχολή Επιστημών Υγείας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

² Κλινική Ελάχιστα Επεμβατικής Χειρουργικής Ενδοκρινών Αδένων, Euromedica Κυανός Σταυρός, Θεσσαλονίκη

Περίληψη

Εισαγωγή: Ο καρκίνος του θυρεοειδή είναι μια αρκετά συχνή πάθηση στο γυναικείο πληθυσμό, με αυξανόμενη επίπτωση παγκοσμίως. Ως εκ τούτου δεν είναι λίγες οι περιπτώσεις που διαγιγνώσκονται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Ο καρκίνος του θυρεοειδή είναι η δεύτερη συχνότερη κακοήθεια στην εγκυμοσύνη. Συνήθως διαγιγνώσκεται καλώς διαφοροποιημένο καρκίνωμα. Συνεπώς προκύπτουν σύνθετα ιατροκοινωνικά διλήμματα, η επίλυση των οποίων είναι δυσχερής και απαιτεί βαθιά γνώση, τόσο της φύσης της νόσου, όσο και των ιδιαίτερων χαρακτηριστικών της φυσιολογίας της κύησης.

Σκοπός: Σκοπός του άρθρου είναι να διαλευκάνει τις στρατηγικές διάγνωσης και αντιμετώπισης του καρκίνου του θυρεοειδή τόσο στην εγκυμοσύνη, όσο και μετά από αυτή, αλλά και να προσδιορίσει την επίδραση της νόσου, θεραπευθείσας ή εμμένουσας, σε μελλοντικές προσπάθειες τεκνοποίησης.

Μέθοδος - Υλικό: Για το λόγο αυτό πραγματοποιήθηκε εκτενής ανασκόπηση της βιβλιογραφίας την τελευταία δεκαετία (2011-2021) στις βάσεις δεδομένων PubMed και Scopus. Οι λέξεις - κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν: «thyroid cancer», «pregnancy».

Αποτελέσματα: Βρέθηκαν 511 άρθρα, από τα οποία χρησιμοποιήθηκαν 50. Τα υπόλοιπα 461 αποκλείστηκαν λόγω μη συνάφειας. Τα 22 αφορούσαν ανασκοπήσεις, τα 3 κατευθυντήριες οδηγίες και τα υπόλοιπα 25 άρθρα ήταν αναφορές περιστατικών και κλινικές μελέτες.

Συμπεράσματα: Η πλειοψηφία των μελετών καταλήγει στο συμπέρασμα ότι τα καλώς διαφοροποιημένα καρκινώματα με ήπιους κλινικούς και απεικονιστικούς χαρακτήρες δεν απαιτούν άμεση χειρουργική αντιμετώπιση, αλλά απλή παρακολούθηση και αναβολή του χειρουργείου μέχρι τον τοκετό. Τα αντίστοιχα καρκινώματα με επιθετική συμπεριφορά, όπως και τα μη διαφοροποιημένα συστήνεται να χειρουργούνται το δυνατό συντομότερα, καθώς η καθυστέρηση μειώνει δραματικά τα ποσοστά επιβίωσης. Η ιδανική περίοδος για τη διενέργεια του χειρουργείου στην εγκυμοσύνη είναι το δεύτερο τρίμηνο, ενώ η ενδεδειγμένη αντιμετώπιση είναι ολική θυρεοειδεκτομή με ή χωρίς λεμφαδενικό καθαρισμό του τραχήλου, ανάλογα με το είδος και το στάδιο της νόσου. Η επακόλουθη θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο είναι απαραίτητη αλλά αντενδείκνυται σαφώς στην εγκυμοσύνη και το θηλασμό. Η φαρμακευτική υποκατάσταση με λεβοθυροξίνη είναι αναπόσπαστο κομμάτι της θεραπευτικής στρατηγικής και συμβάλλει τόσο στη μετεγχειρητική παρακολούθηση για υποτροπές, όσο και στην καταστολή της θυρεοειδικής λειτουργίας στην περίπτωση που το χειρουργείο αναβάλλεται. Τέλος, το ιστορικό καρκίνου του θυρεοειδή δε φαίνεται να επηρεάζει μελλοντικές κύσεις, με την προϋπόθεση ότι δεν υπάρχει υπολειπόμενη νόσος κατά τη έναρξη της κύησης.

Λέξεις - κλειδιά: Θυρεοειδής αδένας, εγκυμοσύνη, καρκίνος θυρεοειδή αδένα

Πρόλογος

Η πρόοδος και η εξέλιξη των διαγνωστικών εργαλείων, η υψηλή κλινική υποψία στις ηλικιακές ομάδες-στόχους αλλά και παράγοντες που ενδεχομένως σχετίζονται με την ίδια τη φύση της ασθένειας, ώθησαν στη διάγνωση όλο και περισσότερων περιπτώσεων καρκίνου του θυρεοειδή και μάλιστα σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Έτσι λοιπόν είναι απόλυτα λογικό ότι πολλές γυναίκες δυστυχώς θα έρθουν αντιμέτωπες με τη νόσο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης τους. Το σύνθετο ιατροκοινωνικό αυτό πρόβλημα απαιτεί ορθολογισμό, στάθμιση κινδύνου και σφέλους, καθώς και πολύπλευρη επιστημονική καθοδήγηση με βάση όλα τα σύγχρονα βιβλιογραφικά δεδομένα.

Επιδημιολογία - Παράγοντες Κινδύνου

Ο καρκίνος του θυρεοειδή είναι μία νόσος με αυξανόμενη επίπτωση σε παγκόσμιο επίπεδο, καθώς αφορά σε όλα τα έθνη και ηλικιακές ομάδες, με ιδιαίτερη προτίμηση στις γυναίκες κάτω των 45 ετών, οι οποίες αποτελούν το 36% των περιπτώσεων θυρεοειδικού καρκίνου^{1,2}. Σε σχέση με τους άντρες, οι γυναίκες φαίνεται να νοσούν τρεις φορές συχνότερα. Η αύξηση αυτή παρουσιάζεται εντονότερα στην ανατολική Ευρώπη, πιθανά λόγω μεγαλύτερης έκθεσης χωρών όπως η Λευκορωσία και η Ουκρανία σε ιονίζουσα ακτινοβολία, συνέπεια του ατυχήματος του πυρηνικού αντιδραστήρα στο Chernobyl. Ωστόσο η αυξημένη επίπτωση δε συνοδεύεται από αντίστοιχη αύξηση στη θνητότητα. Αυτό εξηγείται εν μέρει από την αργή φυσική εξέλιξη της νόσου¹.

Ορισμένοι συγγραφείς αποδίδουν την αυξημένη επίπτωση στην υπερδιάγνωση εξαιτίας πιο ευαίσθητων απεικονιστικών εργαλείων (π.χ. υπέρηχοι), που έχει ως αποτέλεσμα απεικόνιση βλαβών που σε άλλη περίπτωση θα περνούσαν απαρατήρητες. Αυτό εξηγεί την αυξημένη διάγνωση μικρών όγκων, ενώ η μεγαλύτερη επίπτωση των μεγάλων όγκων αλλά και η αύξηση συγκεκριμένα του θηλώδους καρκινώματος υποδεικνύουν ότι τελικά δεν πρόκειται μόνο για υπερδιάγνωση αλλά για μια πραγματική αύξηση της επίπτωσης της νόσου παγκοσμίως¹.

Ο καρκίνος του θυρεοειδή είναι η δεύτερη συχνότερη κακοήθεια στην εγκυμοσύνη, μετά τον καρκίνο του μαστού και αφορά 14 στις 100.000 εγκυμονούσες^{1,3-5}. Περίπου 10% των περιπτώσεων καρκίνου του θυρεοειδή σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας διαγιγνώσκονται κατά την εγκυμοσύνη ή τον πρώτο καιρό μετά τον τοκετό και συγκεκριμένα οι 3 από τις 4 αυτές περιπτώσεις εμφανίζονται τους

πρώτους 12 μήνες μετά την ολοκλήρωση της κύησης^{3,4,6}. Παράγοντες κινδύνου αποτελούν η έκθεση σε ιονίζουσα ακτινοβολία, η ιωδοπενία, γενετικά σύνδρομα όπως το MEN-2 (1-2% όλων των ασθενών με καρκίνο θυρεοειδή), καθώς και οι ορμόνες του φύλου, εφόσον η αυξημένη κατά τρεις φορές συχνότητα του καλώς διαφοροποιημένου καρκινώματος παρατηρείται σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας^{1,3,4}. Γενικά το καλώς διαφοροποιημένο καρκίνωμα σε νεαρές ασθενείς έχει άριστη πρόγνωση και η επιβίωση δε διαφέρει ουσιαστικά από τις αντίστοιχες ηλικιακά ασθενείς που διαγνώστηκαν χωρίς να κυοφορούν³.

Αρκετές μελέτες υποδεικνύουν μια ασθενή σχέση του καρκίνου του θυρεοειδή με παράγοντες σχετιζόμενους με την αναπαραγωγή και εμμηνορρυσία, όπως ηλικία εμμηναρχής, ηλικία πρώτης κύησης και εμμηνοπαύσης^{1,6}. Μεγάλη ηλικία εμμηναρχής και παρατεταμένη διάρκεια κύκλων έμμηνης ρύσης φαίνονται να αυξάνουν τον κίνδυνο για θηλώδες καρκίνωμα. Σε άλλες μελέτες δε βρίσκεται παρόμοια συσχέτιση. Παρ' όλα αυτά, η πρόσφατη εγκυμοσύνη (εντός 5 ετών από την ένταξη στη μελέτη) και ο αριθμός των κυήσεων (πάνω από τρεις) φαίνονται να παίζουν κάποιο ρόλο¹.

Φυσιολογία Θυρεοειδικής Λειτουργίας κατά την Εγκυμοσύνη

Στην περίοδο της εγκυμοσύνης ο θυρεοειδής φυσιολογικά αυξάνεται σε μέγεθος από 10% σε συνθήκες επάρκειας ιωδίου έως 30%-40% σε συνθήκες σχετικής έλλειψης, στο πρώτο καθώς και στο τελευταίο τρίμηνο της εγκυμοσύνης^{1,2,7}. Αυξάνονται επίσης οι ημερήσιες ανάγκες σε ιώδιο και η παραγωγή θυρεοειδικών ορμονών περίπου κατά 50%^{2,7}. Η TSH επίσης παρουσιάζει διακυμάνσεις, με μείωση στο πρώτο τρίμηνο και επάνοδο των τιμών στα φυσιολογικά κατόπιν. Οι θυρεοειδικές ορμόνες που προέρχονται από τη μητέρα είναι η μοναδική πηγή για το έμβρυο μέχρι και τη 12^η εβδομάδα κύησης, εφόσον ο θυρεοειδής του αδυνατεί να συγκεντρώσει ιώδιο μέχρι εκείνη τη χρονική στιγμή^{1,6}.

Σπουδαίο ρόλο στη θυρεοειδική λειτουργία παίζει επίσης η β-χοριακή γοναδοτροπίνη (β-hCG), διότι η δομική της ομοιότητα με την TSH οδηγεί στην ενεργοποίηση των υποδοχέων TSH που φυσιολογικά εκφράζονται στα θυρεοειδικά κύτταρα^{1,7,8}. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα αύξηση της δραστηριότητας του αδένου και μείωση των επιπέδων της TSH ως τη 12^η εβδομάδα κύησης¹. Στον ίδιο λόγο οφείλεται και η αύξηση του μεγέθους και της διασποράς του

όγκου στην περίπτωση θηλώδους καρκινώματος³. Τέλος, τα οιστρογόνα επάγουν μείωση στην έκφραση του γονιδίου του συµμεταφορέα νατρίου - ιωδίου και αύξηση στη θυρεοσφαιρίνη (HTG) ορού μέσω αύξησης της έκφρασης του γονιδίου της HTG που οφείλεται στην ενεργοποίηση των οιστρογονικών υποδοχέων οι οποίοι φυσιολογικά εκφράζονται στα θυρεοειδικά κύτταρα³.

Θυρεοειδική Όζοι στην Εγκυμοσύνη

Ως όζος ορίζεται η βλάβη στο θυρεοειδή αδένι που είναι ακτινολογικά διακριτή από τον περιβάλλοντα θυρεοειδικό ιστό. Οι θυρεοειδική όζοι είναι συχνοί στην εγκυμοσύνη, ενώ παρατηρείται αύξηση δημιουργίας νέων όζων και αύξηση του µεγέθους των ήδη υπαρχόντων κατά τη διάρκεια της^{1,2}.

Ορισµένες µελέτες υποστηρίζουν διπλασιασµό του µεγέθους των ήδη υπαρχόντων όζων, ενώ άλλες κάνουν λόγο για πιο µικρή έκταση αύξηση που συχνά διαλάθει της προσοχής². Στο 20% των γυναικών που διαγιγνώσκονται µε όζο κατά το αρχικό τρίµηνο της κυοφορίας τους θα εµφανιστεί και δεύτερος όζος µέχρι τον τοκετό². Η συχνότητα εύρεσης θυρεοειδικών όζων σε υπερηχογράφηµα τραχήλου κατά τη διάρκεια της κύησης κυµαίνεται από 3% έως 30% και σχετίζεται µε τη µεγάλη ηλικία της µπτέρας στην εγκυμοσύνη^{2,7}. Πολλές φορές οι όζοι συγχέονται µε τη φυσιολογική αύξηση του αδένι κατά την εγκυμοσύνη³. Η πιθανότητα ένας όζος που θα βρεθεί τυχαία να υποκρύπτει κακοήθεια δεν έχει ακόµη επαρκώς προσδιοριστεί². Στην περίπτωση που βρεθεί συµπτωµατικά κάποιος όζος στο θυρεοειδή κατά τη διάρκεια της κύησης, πρέπει οπωσδήποτε να αξιολογηθεί η πιθανότητα κακοήθειας¹.

Διάγνωση

Όπως και στο γενικό πληθυσµό, ένα καλό ιστορικό ατοµικό και οικογενειακό και µια λεπτοµερής φυσική εξέταση αποτελούν τη βάση για µια σωστή διάγνωση^{2,4}. Πληροφορίες σχετικά µε προηγούµενη έκθεση σε ιονίζουσα ακτινοβολία ή περιστατικά κακοήθειας στον οικογενειακό κύκλο της ασθενούς είναι υψίστης σηµασίας².

Σηµαντικός εργαστηριακός δείκτης είναι ασφαλώς η TSH^{2,4,7}. Συνήθως η τιµή της είναι φυσιολογική σε άτοµα µε όζους. Χαµπλή TSH σε µη εγκυµονούσες γυναίκες υποδηλώνει όζο που υπερλειτούργει και πρέπει να αξιολογηθεί µε σπινθηρογράφηµα θυρεοειδούς.

Αντίθετα σε έγκυες, η φυσιολογική µείωση των τιµών της TSH λόγω της δράσης της HCG αλλά και η απόλυτη

αντένδειξη διενέργειας σπινθηρογραφήµατος, αποτελούν πρόκληση για τη διαφορική διάγνωση των όζων². Τέλος, η παρακολούθηση των τιµών της θυρεοσφαιρίνης (TG) ορού και της καλσιτονίνης ως εξετάσεων ρουτίνας δε συστήνεται, παρά µόνο για τη διάγνωση µυελοειδούς καρκινώµατος^{2,4}.

Ο υπέρηχος τραχήλου αποτελεί ασφαλή και αξιόπιστη µέθοδο διάγνωσης των όζων και του χαρακτήρα τους στην εγκυμοσύνη^{2,4,7}. Υπερηχογραφικά στοιχεία που συνηγορούν υπέρ κακοήθειας είναι ανώµαλα και υποηχογενή όρια της βλάβης, αυξηµένη και χαοτική αγγείωση αυτής, µικροεπαβεστώσεις, απουσία περιφερικής άλω, όζοι µεγαλύτεροι επιµήκως απ' ότι εγκάρσια, επέκταση στους πέριξ ιστούς και παρουσία λεµφαδένων^{1,4}. Η ύπαρξη 2 τουλάχιστον κριτηρίων διαγιγνώσκει τις κακοήθειες σε ποσοστό 87-93%^{4,9}. Αυτά τα χαρακτηριστικά σύµφωνα µε τις κατευθυντήριες οδηγίες της ATA (American Thyroid Association) και αλγορίθµους όπως το TI-RADS θα θέσουν την ένδειξη για περαιτέρω έλεγχο της βλάβης µε διενέργεια βιοψίας του όζου µε λεπτή βελόνη (FNA) και κυτταρολογική εξέταση του υλικού^{1,2,10,11}.

Η τεχνική FNA είναι ασφαλής και ακριβής για την αξιολόγηση ενός ύποπτου θυρεοειδικού όζου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και συστήνεται τόσο από την ATA (American Thyroid Association), όσο και από την ENDO (The Endocrine Society)^{1,7}. Μπορεί να πραγµατοποιηθεί σε οποιοδήποτε στάδιο της εγκυμοσύνης². Όζοι µικρότεροι από 1 cm γενικά δε χρειάζονται βιοψία, παρά µόνο επί υψηλής κλινικής ή απεικονιστικής υποψίας⁴. Η ερµηνεία των αποτελεσµάτων της κυτταρολογικής εξέτασης του υλικού της βιοψίας γίνεται µε βάση την κατηγοριοποίηση Bethesda, όπου καταδεικνύεται ο βαθµός κακοήθειας των κυττάρων, µε βάση τα ίδια κριτήρια που χρησιµοποιούνται και στο γενικό πληθυσµό^{2,5,12,13}. Σε νεαρές ασθενείς είναι σπάνιο να βρεθεί αµιγώς θυλακιδώδες καρκίνωµα εξαιτίας της µικρής συχνότητας εµφάνισής του. Συνήθως απαντώνται θυλακιδώδεις παραλλαγές των θηλωδών καρκινωµάτων, οι οποίες δεν είναι ιδιαίτερα επιθετικές. Στις περιπτώσεις που η βιοψία καταδεικνύει νεόπλασµα από κύτταρα Hurthle η θεραπεία οφείλει να είναι πιο επιθετική⁴.

Όπως είναι κατανοητό, το σπινθηρογράφηµα θυρεοειδούς µε ραδιενεργά υλικά αντενδείκνυται απόλυτα στην εγκυμοσύνη, εποµένως το υπερηχογράφηµα και η κυτταρολογική εξέταση µέσω FNA είναι οι µόνες ασφαλείς και αξιόπιστες τεχνικές για την αξιολόγηση των θυρεοειδικών όζων κατά τη διάρκεια της κύησης^{3,4}.

Περαιτέρω Αντιμετώπιση

Παρ' όλο που η φυσική εξέλιξη των θυρεοειδικών όζων φαίνεται να επηρεάζεται ως ένα βαθμό από την κύηση και ταυτόχρονα φαίνεται ότι κατασταλτικές δόσεις λεβοθυροξίνης μπορεί να οδηγήσουν σε μείωση του μεγέθους τους της τάξης του 20%, όπως μαρτυρούν ορισμένες μελέτες, αυτή η στρατηγική δε συστήνεται εξαιτίας του κινδύνου ιατρογενούς θυρεοτοξίκωσης^{2,10}. Οι όζοι που αποδεικνύονται καλοήθεις πρέπει απλά να παρακολουθούνται όπως και στο γενικό πληθυσμό, ενώ όζοι απροσδιόριστου κινδύνου μπορούν να παρακολουθούνται στη διάρκεια της κύησης αλλά στην πλειοψηφία τους αργότερα αποδεικνύονται καλοήθεις^{2,7}.

Μοριακές Δοκιμασίες

Διάφοροι δείκτες που αφορούν την έκφραση γονιδίων σχετικών με τη θυρεοειδική λειτουργία χρησιμοποιούνται σε μη έγκυες γυναίκες για την αξιολόγηση όζων που στην κυτταρολογική εξέταση φάνηκαν απροσδιόριστοι ως προς το βαθμό κακοήθειας. Στις έγκυες κάτι τέτοιο δεν αποτελεί συνήθη πρακτική μιας και λόγω έλλειψης αποδείξεων οι δείκτες αυτοί δεν έχουν ελεγχθεί για την αποτελεσματικότητά τους².

Καρκίνος Θυρεοειδή και Εγκυμοσύνη

Καρκίνος του θυρεοειδή που σχετίζεται με την εγκυμοσύνη ορίζεται ο καρκίνος του θυρεοειδούς που διαγιγνώσκεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έως και τους πρώτους 12 μήνες μετά τον τοκετό¹.

Διαφοροποιημένο Καρκίνωμα Θυρεοειδή (Differentiated Thyroid Cancer-DTC)

Ο συχνότερος τύπος θυρεοειδικού καρκίνου που διαγιγνώσκεται στην κύηση είναι το θηλώδες καρκίνωμα (Papillary Thyroid Cancer-PTC) και το 90-95% των καρκινωμάτων είναι Σταδίου 1, ενώ η πλειονότητα διαγιγνώσκεται κατά τα αρχικά στάδια της κύησης³. Για το λόγο αυτό χρειάζεται στενή υπερηχογραφική παρακολούθηση². Ο τύπος αυτός παρουσιάζει αργή εξέλιξη και μεθίσταται καθυστερημένα, κυρίως μέσω του λεμφικού ιστού. Στον αντίποδα, ο έτερος τύπος διαφοροποιημένου καρκίνου του θυρεοειδή, το θυλακιδώδες καρκίνωμα (Follicular Thyroid Cancer-FTC), παρουσιάζει μεγαλύτερη συχνότητα μεταστάσεων και μάλιστα μέσω αγγειακής διασποράς³.

Η επίδραση της κύησης στην πρόγνωση της νόσου έχει μελετηθεί εκτενώς με σκοπό να απαντηθεί το ερώτημα αν

η εγκυμοσύνη χειροτερεύει την πρόγνωση ή ακόμη προκαλεί υποτροπή σε προηγούμενη θεραπευθείσα νόσο^{1,2}. Αποτελέσματα από διάφορες μελέτες δείχνουν ότι δεν υπάρχει επίπτωση της κύησης στη συνολική επιβίωση των ασθενών ούτε αύξηση της θνητότητας ή των υποτροπών, ενώ μία μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι υπάρχει σχέση μεταξύ εγκυμοσύνης και επίμονης ή υποτροπιάζουσας νόσου^{1,6}.

Μικρή αναδρομική μελέτη έδειξε επίσης πιθανή αύξηση του μεγέθους στο μικροθηλώδες καρκίνωμα (μέγιστης διαμέτρου 1 cm) λόγω της εγκυμοσύνης¹. Άλλες προοπτικές μελέτες από την Ιαπωνία δείχνουν ότι σε μικροθηλώδες καρκίνωμα χωρίς απεικονιστικά ύποπτους τραχηλικούς λεμφαδένες ή επέκταση του όγκου πέραν των ορίων του αδένου το χειρουργείο μπορεί να αναβληθεί έως το πέρας της κύησης και να ακολουθηθεί η στρατηγική της συχνής παρακολούθησης^{2,14,15}. Σε παρόμοιες μελέτες επίσης βρέθηκε ότι η συχνότητα των ασθενών με μικροθηλώδες καρκίνωμα που θα παρουσιάσουν αύξηση μεγέθους του όγκου πάνω από 3 mm κυμαίνεται στο 8%, ενώ το 2% παρουσιάζει μείωση του όγκου τουλάχιστον 3 mm και η μεγάλη πλειοψηφία (90%) έχει σταθερή πορεία^{2,16,17}. Καμία από τις ασθενείς δεν παρουσίασε μεταστάσεις κατά τη διάρκεια της κύησης^{2,16}. Έτσι, αν και κάποια μικροθηλώδη καρκινώματα μεγαλώνουν σε μέγεθος στην εγκυμοσύνη και απαιτούν συχνή παρακολούθηση με U/S ιδανικά σε κάθε τρίμηνο, η πρόγνωση παραμένει εξαιρετική¹⁰.

Γενικά, παρά το γεγονός ότι παράγοντες σχετιζόμενοι με την κύηση μπορεί δυνητικά να επιταχύνουν την εξέλιξη της νόσου (π.χ. HCG), στην πράξη η επίδραση της κύησης συνολικά είναι ελάχιστη. Με άλλα λόγια η συχνότητα υποτροπών και τα διαστήματα ελεύθερα νόσου είναι συγκρίσιμα με ασθενείς αντίστοιχων ηλικιακών ομάδων που δεν κυοφορούσαν, ενώ δεν έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μετάστασης διαφοροποιημένου καρκινώματος στον πλακούντα ή το ίδιο το έμβρυο³.

Μη διαφοροποιημένο καρκίνωμα θυρεοειδή (Non-Differentiated Thyroid Cancer-NDTC)

Η επίδραση της κύησης σε μυελοειδές (Medullary Thyroid Cancer-MTC) ή αναπλαστικό καρκίνωμα (Anaplastic Thyroid Cancer-ATC) δεν έχει μελετηθεί επαρκώς λόγω της πολύ μικρής επίπτωσης της νόσου στην κύηση^{1,2}. Οι κατευθυντήριες οδηγίες υποστηρίζουν την αναγκαιότητα της χειρουργικής θεραπείας κατά το δεύτερο τρίμηνο της κύησης, καθώς η καθυστέρηση φαίνεται σαφώς ότι κάνει την πρόγνωση εξαιρετικά δυσμενή σε

αυτές τις επιθετικές μορφές καρκίνου^{2,7,10,18}.

Ειδικότερα, σε μικρό μυελοειδές καρκίνωμα με χαμηλή καλσιτονίνη ορού προτείνεται απλή παρακολούθηση μέχρι την ολοκλήρωση της κύησης. Μεγαλύτερου μεγέθους όγκοι με υψηλότερες τιμές καλσιτονίνης είναι υποψήφιοι για χειρουργική θεραπεία το συντομότερο. Η πρακτική που ακολουθείται είναι ολική θυρεοειδεκτομή με κεντρικό και πλάγιο λεμφαδενικό καθαρισμό⁵. Σε τέτοιες περιπτώσεις, όπως και σε επιθετικούς τύπους καλώς διαφοροποιημένου καρκινώματος η αναβολή της θεραπείας μειώνει δραματικά τις πιθανότητες επιτυχούς αντιμετώπισης της νόσου⁴.

Η διαχείριση ενός τόσο σύνθετου κλινικού προβλήματος απαιτεί διεπιστημονική προσέγγιση, εμπειρία και συμμετοχή πολλών ιατρικών ειδικοτήτων στη θεραπευτική ομάδα, με σκοπό να ελεγχθεί και να αντιμετωπιστεί με ασφάλεια η νόσος, να αποφευχθούν επιπλοκές στη μητέρα και το έμβρυο και να αποκατασταθεί η ορμονική ισορροπία στη μητέρα, με άμεση επίδραση στο κύημα^{1,5}.

Θεραπεία

Χειρουργική Θεραπεία

Η κατεξοχήν θεραπεία του θυρεοειδικού καρκίνου είναι η ολική θυρεοειδεκτομή. Κατά την εγκυμοσύνη επιπρόσθετα πρέπει να ληφθούν υπόψη παράγοντες που αφορούν τόσο τη μητέρα όσο και το έμβρυο, παρόλο που γενικά δε συστήνεται η διακοπή της κύησης σε περιπτώσεις καλώς διαφοροποιημένου καρκίνου (θηλώδες, θυλακίωδες καρκίνωμα)^{1,3}.

Η χειρουργική θεραπεία προτείνεται να διενεργείται μετά τον τοκετό σε ασθενείς με DTC (Differentiated Thyroid Cancer) χωρίς ενδείξεις προχωρημένης ή επιθετικής νόσου, λόγω και της αργής κατά κανόνα φυσικής εξέλιξης των DTCs, ενώ για τις υπόλοιπες (επιθετικές μορφές DTC, μυελοειδές ή αναπλαστικό καρκίνωμα) ολική θυρεοειδεκτομή μπορεί να γίνει με ασφάλεια κατά τη διάρκεια του δεύτερου τριμήνου της κύησης¹⁻⁴. Θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο μπορεί να δοθεί με ασφάλεια μόνο μετά τον τοκετό και τη λήξη ή διακοπή του θηλασμού¹. Έτσι λοιπόν στις μη επιθετικές μορφές DTC, που είναι και η πλειοψηφία, η αναβολή του χειρουργείου έως την περάτωση της κυοφορίας δε φαίνεται να επηρεάζει την εξέλιξη της νόσου, την πρόγνωση, τη θνητότητα ή την αποτελεσματικότητα της μετέπειτα θεραπείας^{1-3,5,7}. Αντιθέτως αποφεύγονται μετεγχειρητικές επιπλοκές που κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να αποβούν επιζήμιες, τόσο για τη μητέρα όσο και για το έμβρυο^{1,5}.

Ωστόσο, σε κάποιες περιπτώσεις επιθετικής συμπεριφοράς των όγκων που διαγιγνώσκονται κατά τα αρχικά στάδια της εγκυμοσύνης (τοποπεριοχική επέκταση, μεταστατικοί τραχηλικοί λεμφαδένες, πιεστικά φαινόμενα και αύξηση βλάβης >50% σε όγκο ή >20% σε διάμετρο σε 2 διαστάσεις, DTC προχωρημένου σταδίου πριν την 24η-26η εβδομάδα κύησης) προτείνεται η χειρουργική θεραπεία κατά τη διάρκεια του δεύτερου τριμήνου της κύησης^{1,2}. Μια τέτοια πρακτική θεωρείται ασφαλής, χωρίς αυξημένη μητρική ή εμβρυϊκή θνητότητα^{1,4}. Παρόλα αυτά, οι Kuy et al. αναφέρουν στη μελέτη τους αυξημένες μετεγχειρητικές επιπλοκές στις εγκυμονούσες σε σχέση με τις ασθενείς που χειρουργήθηκαν για καρκίνο θυρεοειδούς χωρίς να κυοφορούν^{1,2,4,19}.

Τέτοιες επιπλοκές περιλαμβάνουν μητρικό υποπαραθυρεοειδισμό, υπασβεστιαϊμία, τετανία, κάκωση παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου, αυξημένη ενδονοσοκομειακή θνητότητα, παρατεταμένη νοσηλεία και αυξημένο κόστος περίθαλψης. Ωστόσο, πρέπει να αναφερθεί ότι υπήρχαν αρκετές διαφορές στις δύο ομάδες ασθενών (εγκυμονουσών και μη), που σχετιζόνταν με την πρόσβαση στις μονάδες υγείας αλλά και τις ασφαλιστικές καλύψεις των νοσηλίων τους¹. Μεγάλη μελέτη 13.000 ασθενών αναφέρει επίσης αρκετά μεγαλύτερη συχνότητα αυτόματων αποβολών στις γυναίκες που υποβλήθηκαν σε θυρεοειδεκτομή κατά τη διάρκεια της κύησης⁴.

Τέλος, μια αναδρομική μελέτη που συνέκρινε ασθενείς με DTC που χειρουργήθηκαν κατά τη διάρκεια του δεύτερου τριμήνου της εγκυμοσύνης και αντίστοιχους που χειρουργήθηκαν εντός ενός έτους από τον τοκετό έδειξε ότι δε διαπιστώθηκαν διεγχειρητικές επιπλοκές, αποβολές ή περιγεννητικές επιπλοκές σε καμία από τις δύο ομάδες, καθιστώντας τη θυρεοειδεκτομή στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης μια ασφαλή θεραπευτική προσέγγιση, όπου αυτό κρίνεται αναγκαίο^{8,20,21}.

Κατά το πρώτο τρίμηνο της οργανογένεσης, τα διάφορα αναισθητικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη γενική αναισθησία μπορεί να ασκήσουν τερατογόνες επιδράσεις ή να επιφέρουν αποβολή του κυήματος⁸. Έτσι, αναβολή του χειρουργείου κατά 6 ως 7 μήνες δεν επηρεάζει δυσμενώς την πρόγνωση³.

Για τις ασθενείς που διαγιγνώσκονται με τη νόσο στο τελευταίο τρίμηνο της κυοφορίας, συστήνεται η αναβολή του χειρουργείου ωσότου ολοκληρωθεί ο τοκετός^{1,4}. Με αυτήν την ασφαλή πρακτική αποφεύγονται επιπλοκές όπως ταχυκαρδία, πρόωρος τοκετός και υπόταση λόγω

πίεσης των μεγάλων αγγειακών δομών από την ευμεγέθη μήτρα, κάτι το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε υποάρδευση στο κύημα[1, 3, 4, 8].

Επικουρική Θεραπεία με Ραδιενεργό Ιώδιο (I^{131})

Η πλειοψηφία των ασθενών με καρκίνο του θυρεοειδούς που υποβλήθηκαν σε ολική θυρεοειδεκτομή ακολουθεί επικουρική θεραπεία με ραδιενεργό I^{131} , με σκοπό να καταστραφεί τυχόν θυρεοειδικός ιστός που παρέμεινε μετά την επέμβαση ώστε να μειωθεί η πιθανότητα υποτροπής και δημιουργίας μελλοντικών μεταστάσεων^{1,4,22}. Σε κάθε ασθενή υποψήφια για θεραπεία με I^{131} πρέπει να αποκλείεται η πιθανότητα εγκυμοσύνης, καθότι το ραδιενεργό ιώδιο διαπερνά τον πλακούντα και συσσωρεύεται στον εμβρυικό θυρεοειδή αν δοθεί πριν από τη 12^η - 13^η εβδομάδα κύησης, οδηγώντας σε υποθυρεοειδισμό^{1,2,22}. Έτσι, η κύηση είναι απόλυτη αντένδειξη της θεραπείας με I^{131} και γι' αυτό μπορεί να δοθεί με ασφάλεια μόνο μετά τον τοκετό και τη λήξη ή διακοπή του θηλασμού^{1,2,22}. Μέχρι τώρα δεν υπάρχουν αποδείξεις ότι η έκθεση στην ακτινοβολία μπορεί να επηρεάσει μελλοντικές προσπάθειες για τεκνοποίηση ή να οδηγήσει σε υπογονιμότητα, ωστόσο οι κίνδυνοι για εμβρυικό υποθυρεοειδισμό και νοητικές διαταραχές δεν μπορούν να αποκλειστούν με ασφάλεια^{1,8}. Έτσι, συστήνονται η αποφυγή της θεραπείας με I^{131} κατά την κύηση, η διακοπή του θηλασμού τουλάχιστον 6 εβδομάδες πριν από τη θεραπεία και γενικότερα η αποφυγή εγκυμοσύνης για τουλάχιστον 6 μήνες ως 1 έτος μετά τη θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο^{1,4,8}.

Θεραπεία Υποκατάστασης με Λεβοθυροξίνη (LT4)

Η λεβοθυροξίνη δίδεται στις ακόλουθες περιπτώσεις:

- α)** ως θεραπεία υποκατάστασης της θυρεοειδικής λειτουργίας μετά από ολική θυρεοειδεκτομή,
- β)** ως θεραπεία καταστολής σε υπολειπόμενη νόσο και
- γ)** ως θεραπεία καταστολής στις ασθενείς που επιθυμούν αναβολή του χειρουργείου ως το δεύτερο τρίμηνο της κύησης ή ως το πέρας του τοκετού¹.

Εάν πρόκειται για DTC και το χειρουργείο ορίζεται μετά την ολοκλήρωση της κύησης, η λεβοθυροξίνη θα δοθεί ως θεραπεία καταστολής με αρχική δόση 50-75 μg ημερησίως και στόχο επίπεδα TSH μικρότερα από 0,1-1 mU/l, ενώ τα επίπεδα της TSH και της T4 θα παρακολουθούνται μηνιαία μέχρι τη 16^η - 20^η εβδομάδα και στη συνέχεια τουλάχιστον μία φορά μεταξύ 26^{ης} και 32^{ης} εβδομάδας κύησης, ώστε να προληφθεί η πιθανότητα για ανεξέλεγκτο υπερθυρεοειδισμό ή υποθυρεοειδισμό^{9,10,12,23}. Το επίπεδο καταστολής θα πρέπει να είναι παρόμοιο με αυτό εκτός εγκυμοσύνης, μιας και τα στοιχεία δείχνουν ότι δεν υπάρχουν ανεπιθύμητες δράσεις στο έμβρυο ή στη μητέρα που να οφείλονται στον υποκλινικό υπερθυρεοειδισμό^{2,8}.

Εάν οι απαιτήσεις της νόσου ή της ασθενούς οδηγήσουν σε χειρουργική θεραπεία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, τότε η θεραπεία με λεβοθυροξίνη πρέπει να ξεκινήσει αμέσως μετά την επέμβαση, και αυτό γιατί ο υποθυρεοειδισμός στο έμβρυο ως συνέπεια της μητρικής ανεπάρκειας δυνητικά βλάπτει τη νοητική ανάπτυξη του εμβρύου, αλλά και αυξάνει τις πιθανότητες υποτροπής της νόσου στη μητέρα^{1,3}.

Σε ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία για DTC και στη συνέχεια διάγουν εγκυμοσύνη οι τιμές της TSH θα προσαρμοστούν ανάλογα με τον κίνδυνο για υποτροπή και την ανταπόκριση στη θεραπεία²⁴. Στα άτομα ενδιάμεσου ή υψηλού κινδύνου η TSH θα πρέπει να κατασταλεί και να παραμείνει κάτω από τα φυσιολογικά όρια, σύμφωνα και με τις κατευθυντήριες οδηγίες της ATA του 2015 και της ETA (European Thyroid Association)^{2,24}.

Γενικά η χορήγηση του φαρμάκου δε γίνεται μόνο για λόγους καταστολής ή υποκατάστασης αλλά και για να επικουρήσει τις αυξημένες κατά 20-30% ανάγκες σε θυρεοειδικές ορμόνες που προκύπτουν από την εγκυμοσύνη φυσιολογικά αλλά και σε ασθενείς που είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε θυρεοειδεκτομή^{1,2}. Επομένως κάτι τέτοιο πρέπει επίσης να λαμβάνεται υπόψη στον υπολογισμό της σωστής δοσολογίας, ανάλογα με την εβδομάδα κύησης²⁵.

Επιπλέον, η νηστεία και η μειωμένη εντερική απορρόφηση εξαιτίας διατροφικών σκευασμάτων που χρησιμοποιούνται ευρέως στην εγκυμοσύνη, όπως ασβέστιο, σίδηρος κ.ά. επηρεάζουν την απορρόφηση της λεβοθυροξίνης, οπότε η δόση και τα μεσοδιαστήματα στη χορήγηση του κάθε φαρμάκου προσαρμόζονται αναλόγως, ενώ χρήσιμη είναι η παρακολούθηση των επιπέδων της TSH και της fT4 ανά 6-8 εβδομάδες στην κύηση και το θηλασμό, για να εξασφαλιστούν επαρκή επίπεδα ορμονών³.

Επιπλέον, η νηστεία και η μειωμένη εντερική απορρόφηση εξαιτίας διατροφικών σκευασμάτων που χρησιμοποιούνται ευρέως στην εγκυμοσύνη, όπως ασβέστιο, σίδηρος κ.ά. επηρεάζουν την απορρόφηση της λεβοθυροξίνης, οπότε η δόση και τα μεσοδιαστήματα στη χορήγηση του κάθε φαρμάκου προσαρμόζονται αναλόγως, ενώ χρήσιμη είναι η παρακολούθηση των επιπέδων της TSH και της fT4 ανά 6-8 εβδομάδες στην κύηση και το θηλασμό, για να εξασφαλιστούν επαρκή επίπεδα ορμονών³.

Νεότερες Συστηματικές Θεραπείες

Σε περιπτώσεις ανθεκτικού προχωρημένου ή μεταστατικού DTC μετά τη θεραπεία με I^{131} μπορούν να χρησιμοποιηθούν νεότεροι φαρμακευτικοί παράγοντες της κατηγορίας των αναστολέων τυροσινικής κινάσης (Tyrosine Kinase Inhibitors-TKI)^{1,2}. Τέτοιες ουσίες είναι τα motesanib

diphosphate, axitinib, sorafenib, sunitinib, pazopanib¹.

Έγκριση από τον FDA (Federal Drug Administration) και την EMA (European Medicines Agency) έχουν λάβει τα σκευάσματα sorafenib, lenvatinib και cabozantinib². Η ασφάλεια των συγκεκριμένων σκευασμάτων για την εγκυμοσύνη και το θηλασμό έχει μελετηθεί προς το παρόν μόνο σε πειραματόζωα, ενώ ο FDA τα κατατάσσει στην κατηγορία D^{1,2}. Στα πειραματόζωα και οι τρεις ουσίες οδήγησαν σε τερατογένεση και τοξικότητα ακόμη και σε μικρότερες από τις συνιστώμενες για ανθρώπινη χρήση δόσεις²⁶. Επομένως τόσο η αμερικανική όσο και η ευρωπαϊκή οδηγία είναι γενικά οι ουσίες αυτές να αποφεύγονται κατά την κύηση ή τουλάχιστον να υπάρχει μεγάλη σύνεση στη χορήγηση, όπου αυτό κρίνεται απόλυτα αναγκαίο^{1,2}. Πιο συγκεκριμένα, ο FDA προτείνει αντισύλληψη κατά τη λήψη lenvatinib και αποφυγή κύησης κατά τη λήψη sorafenib²⁶.

Για μυελοειδές καρκίνωμα αποτελεσματικά φαίνονται τα vandetanib, cabozantinib και lenvatinib, με παρόμοιους προβληματισμούς γύρω από τη χρήση τους κατά την περίοδο της κύησης^{1,2}.

Σε ότι αφορά τη χημειοθεραπεία με ένα ή περισσότερα φαρμακευτικά προϊόντα, τα αποτελέσματα δε φαίνονται ιδιαίτερα ενθαρρυντικά, επομένως η πρακτική αυτή δεν αποτελεί κομμάτι των θεραπευτικών επιλογών¹.

Εγκυμοσύνη μετά τη θεραπεία του διαφοροποιημένου καρκινώματος του θυρεοειδούς (DTC)

Σχετικά με την επίδραση της εγκυμοσύνης σε θεραπευθέντα διαφοροποιημένο καρκίνο θυρεοειδούς, μια αναδρομική μελέτη σε 72 ασθενείς με θυρεοειδεκτομή και θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο, από τις οποίες στη συνέχεια οι μισές κυοφόρησαν και οι υπόλοιπες όχι, κατέδειξε ότι η εγκυμοσύνη δεν επηρέασε την πρόγνωση, την υποτροπή, τη δημιουργία λεμφαδενοπάθειας ή την αλλαγή σταδίου της νόσου¹. Από την άλλη πλευρά, η μελέτη των Hirsch et al συμπεραίνει ότι η κύηση δεν επηρεάζει την έκβαση στο θηλώδες καρκίνωμα στις ασθενείς που δεν παρουσίαζαν δομική ή βιοχημική ένδειξη εμμένουσας νόσου κατά τη σύλληψη, ενώ στις ασθενείς με εμφανή αντίστοιχη ένδειξη η κύηση μπορεί να προκαλέσει επιδείνωση της νόσου²⁷.

Επίσης, 6 αναδρομικές μελέτες κατέδειξαν ότι η κύηση δεν επιταχύνει ιδιαίτερα την πορεία της νόσου σε περιπτώσεις DTC που έλαβαν θεραπεία και στη συνέχεια τεκνοποίησαν, ενώ δε σημειώθηκε αυξημένη συχνότητα υποτροπών στις γυναίκες με κατεσταλμένα επίπεδα θυρε-

οσφαιρίνης (<0,9-2 ng/ml) και αρνητικό υπερηχογραφικό έλεγχο πριν τη σύλληψη².

Ο πιο ευαίσθητος δείκτης υποτροπής ή υπολειπόμενης νόσου είναι η θυρεοσφαιρίνη ορού (TG). Τιμές κάτω από 2 ng/dl γενικά αποκλείουν το ενδεχόμενο υπολειπόμενου καρκινικού ιστού. Αντίθετα τιμές πάνω από 2 IU/l ή τιμές με αυξανόμενη τάση μαρτυρούν ενδεχόμενη υποτροπή της νόσου^{24,28}. Επίσης πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι 20% των ασθενών θα εμφανίσουν αντισώματα έναντι της TG (TG-Ab), τα οποία παρεμβαίνουν στον ορθό υπολογισμό των τιμών της²⁹. Γι' αυτό, πριν από οποιαδήποτε μέτρηση TG θα πρέπει να αναζητάται η ύπαρξη TG-Abs, ώστε να υπολογιστούν ορθά οι τιμές που θα προκύψουν²². Αυξανόμενος τίτλος καθεαυτών των TG-Abs υποδηλώνει πιθανή υποτροπή της νόσου^{24,30}.

Γενικότερα συστήνεται αποφυγή εγκυμοσύνης για 6-12 μήνες μετά τη θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο ώστε να αποφευχθούν οι βλαπτικές επιδράσεις της ακτινοβολίας, η πιθανότητα αποβολής ή πρόωρου τοκετού, αλλά και να εξασφαλιστεί η ύφεση της νόσου^{1,3}. Μια πιθανή αύξηση στη συχνότητα αυτόματων αποβολών έχει παρατηρηθεί στο άμεσο διάστημα μετά τη θεραπεία με I¹³¹, αλλά δεν μπορεί να διαλευκανθεί εάν οφείλεται αποκλειστικά στη θεραπεία ή στην αυτοανοσία που επάγεται από τη νόσο ή ακόμη στην υποθυρεοειδική υπερπρολακτιναιμία που έπεται της θεραπείας³. Υπερηχογραφικός έλεγχος ανά τρίμηνο και μετρήσεις της TG απαιτούνται μόνο σε όσες από τις εγκύους ασθενείς θεραπεύτηκαν από DTC προ της κύησης και εμφάνισαν σημάδια υποτροπής (π.χ. υψηλούς τίτλους TG) και όχι σε θεραπευθέντα DTCs χαμηλού κινδύνου²⁷.

Σε περιπτώσεις εμμένουσας ή υποτροπιάζουσας νόσου (DTC) μετά από θεραπεία, οι ασθενείς που επιθυμούν να κυοφορήσουν πρέπει να ενημερώνονται ότι η κύηση ή η καθυστέρηση της νέας θεραπείας δε θα επηρεάσουν την εξέλιξη της νόσου. Σε κάθε περίπτωση, η μετεγχειρητική φροντίδα των DTCs εστιάζει στη χορήγηση κατασταλτικών δόσεων λεβοθυροξίνης, με στόχο συγκεντρώσεις TSH ορού μικρότερες από 0,05 mU/l. Κάτι τέτοιο φαίνεται να μειώνει τη θνητότητα σε περιπτώσεις θηλώδους καρκινώματος, όπως και την πιθανότητα υποτροπών και στους δύο τύπους DTC³.

Οι συνιστώμενες ημερήσιες δόσεις λεβοθυροξίνης είναι της τάξης των 150-200 μg και άνω (τουλάχιστον 2 μg/kg/ημέρα) ώστε να διατηρηθούν τα επιθυμητά επίπεδα ορμονών στην κυκλοφορία, με επαρκή καταστολή της TSH. Συνήθως η δόση του φαρμάκου πρέπει να αυξηθεί κατά

την 5η εβδομάδα κύησης και τα επίπεδα της fT4 όσο και της TSH πρέπει να ελέγχονται ανά 6 εβδομάδες για ικανοποιητική ρύθμιση της δόσης. Μετά τον τοκετό η δόση του φαρμάκου επαναπροσδιορίζεται στα προ της εγκυμοσύνης επίπεδα, ενώ η παρακολούθηση των τιμών της TSH πρέπει να συνεχιστεί³. Στην περίπτωση που ανιχνευθούν αντισώματα έναντι της θυρεοειδικής υπεροξειδάσης (TPO-Abs) και τιμές TSH μεγαλύτερες από 2,5 mIU/l, θα πρέπει να γίνει έναρξη της λεβοθυροξίνης κατά το αρχικό τρίμηνο της κύησης²².

Επιπρόσθετα, εγκυμονούσες με θεραπευθέν DTC που όμως δεν έχει την αναμενόμενη βιοχημική ή και απεικονιστική απάντηση στη θεραπεία ή γίνονται εμφανή σημάδια επίμονης νόσου ή υποτροπής, θα πρέπει να υποβάλλονται σε τακτικό έλεγχο με U/S τραχήλου και μέτρηση των τιμών θυρεοσφαιρίνης ορού. Κάτι τέτοιο δεν απαιτείται σε άτομα προηγουμένως θεραπευθέντα από DTC χαμηλού κινδύνου με μη ανιχνεύσιμα επίπεδα θυρεοσφαιρίνης και αρνητικό υπερηχογραφικό έλεγχο¹⁰.

Σε ασθενείς με μυελοειδές καρκίνωμα θυρεοειδούς (Medullary Thyroid Cancer-MTC), το οποίο γενικά δεν επηρεάζεται από την TSH, δεν ενδείκνυται η θεραπεία καταστολής, αλλά μόνο λεβοθυροξίνη ως ορμονική υποκατάσταση μετά το χειρουργείο, με τη δοσολογία να είναι στα επίπεδα που χρησιμοποιούνται στον υποθυρεοειδισμό³.

Συμπερασματικά η κυοφορία μετά τη θεραπεία από τη νόσο δε δείχνει να έχει σημαντική επίδραση στην επιβίωση, θνητότητα και στα διαστήματα ελεύθερα νόσου, ανεξάρτητα από τη στιγμή της διάγνωσης, με την προϋπόθεση ότι δεν υπάρχει υπολειπόμενη νόσος τη στιγμή της σύλληψης ή ενδείξεις υποτροπής³. Σε αντίθετη περίπτωση οι ασθενείς είναι πιθανότερο να παρουσιάσουν επιδείνωση στη νόσο (DTC) υπό την επίδραση της κύησης³¹.

Λοχεία - Θηλασμός

Σχετικά με τη διαχείριση των θυρεοειδικών όζων μετά τον τοκετό εφαρμόζεται ό,τι ακριβώς ισχύει και σε γυναίκες που δεν κυοφόρησαν².

Στον καρκίνο του θυρεοειδούς που ανακαλύπτεται κατά την περίοδο της λοχείας ή του θηλασμού πρέπει να ληφθεί κατάλληλη μέριμνα για το χρόνο που θα πραγματοποιηθεί ένα ενδεχόμενο χειρουργείο και η ακόλουθη θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο². Το I¹³¹ έχει απόλυτη αντένδειξη και στο θηλασμό καθώς συσσωρεύεται στο μητρικό γάλα^{2,4,22}. Γι' αυτό, προτείνεται διακοπή του θηλασμού με χρήση ντοπαμινεργικών φαρμάκων τουλάχιστον 3 μήνες πριν

από οποιαδήποτε θεραπεία με I¹³¹ (2,4,5). Εναλλακτικά, το I¹²³, με το μικρότερο χρόνο ημιζωής του (13 ώρες, έναντι 8 ημερών), μπορεί να χρησιμοποιηθεί με την προϋπόθεση ότι το γάλα θα συλλέγεται και θα απορρίπτεται τις πρώτες 3-4 ημέρες μετά τη θεραπεία. Η χρήση του Tc^{99m}-pertechnetate επίσης προϋποθέτει την απόρριψη του γάλακτος για μία ημέρα μετά τη θεραπεία.

Σε ό,τι αφορά την επίδραση της καταστολής της TSH στο θηλασμό, το πεδίο παραμένει ανεξερεύνητο².

Προγεννητικός Έλεγχος - Συμβουλευτική

Από μελέτες έγινε φανερό ότι σε γυναίκες που προηγουμένως έλαβαν θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο για DTC υπάρχει καθυστέρηση στην πρώτη επιτυχημένη τους προσπάθεια για τεκνοποίηση³². Αυτό πέρα από την επίδραση της ακτινοβολίας καθεαυτής ορισμένες φορές αποδίδεται και στη σύσταση των θεραπόντων για αποφυγή εγκυμοσύνης μετά τη θεραπεία για άλλοτε άλλο χρονικό διάστημα³³. Σε αντίθεση, σε μελέτη 2.360 γυναικών με διαγνωσθέν DTC στην ηλικία 15-39 έτη, από τις οποίες οι μισές περίπου έλαβαν θεραπεία με ιώδιο, φάνηκε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στο χρόνο πρώτης τεκνοποίησης μεταξύ των δύο ομάδων ελέγχου³⁴.

Τα πράγματα γίνονται λιγότερο ξεκάθαρα σε ό,τι αφορά το κατά πόσο η ίδια η ακτινοβολία επηρεάζει μελλοντικές κύσεις². (2) Οι περισσότερες μελέτες δεν κατάφεραν να αποδείξουν μείωση στη γονιμότητα στον πρώτο χρόνο μετά τον τοκετό². Μία μελέτη έδειξε λανθάνουσα αμνιόρροια ή διαταραχές στην εμμηνορροσία στο 30% των γυναικών που έλαβαν θεραπεία, οι οποίες υφέθηκαν αυτόματα ένα έτος μετά τον τοκετό³⁵.

Σε δύο μελέτες παρατηρήθηκε μείωση στην αντι-μυλλέρια ορμόνη (δείκτης σωστής λειτουργίας ωοθηκών) που ανέκαμψε μόνο μερικώς μετά από ένα έτος^{36,37} (2-το 68 κ 71). Τέλος, σε άλλη μελέτη δε φάνηκε διαφορά στα επίπεδα αντι-μυλλερίου ορμόνης σε γυναίκες που έλαβαν ιώδιο και σε αυτές που δεν έλαβαν τη θεραπεία³⁸. Επίσης σε καμία από τις προαναφερθείσες μελέτες δε φάνηκαν αυξημένα ποσοστά πρόωρων τοκετών, θνησιγένειας, αυτόματων αποβολών, συγγενών ανωμαλιών, χαμηλού βάρους γέννησης ή νεογνικής θνητότητας στο πρώτο έτος ζωής².

Σε ό,τι αφορά το γονιδιακό έλεγχο, στις ασθενείς που παρουσιάζουν μετάλλαξη του ογκογονιδίου RET με ή χωρίς κλινικά έκδηλο μυελοειδές καρκίνωμα ή/και σύνδρομο MEN-2B και επιθυμούν να τεκνοποιήσουν, είναι συνετή η αναζήτηση γενετικής καθοδήγησης².

Κατευθυντήριες Οδηγίες

Στις κατευθυντήριες οδηγίες (2017) της Αμερικανικής Εταιρείας Θυρεοειδή Αδένα που αφορούν στο καρκίνωμα θυρεοειδή αδένος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, αναφέρεται ότι η επίπτωση της νόσου στις εγκύους υπολογίζεται 14,4/100000, με το θηλώδες καρκίνωμα να είναι το πιο συχνό. Η διάγνωση του καρκίνου θυρεοειδή αδένος στην εγκυμοσύνη γίνεται με τη λήψη ενός λεπτομερούς ατομικού και οικογενειακού ιστορικού και μία ενδεδειγμένη φυσική εξέταση. Ο έλεγχος της TSH κρίνεται απαραίτητος και σε περιπτώσεις που αυτή παραμένει σε χαμηλά επίπεδα μετά την 16^η εβδομάδα κύησης, προτείνεται FNA του ύποπτου όζου. Η διαγνωστική αξία του υπερηχογραφήματος παραμένει υψηλή για τον εντοπισμό ύποπτων όζων θυρεοειδή αδένος στην εγκυμοσύνη, ενώ FNA συστήνεται να πραγματοποιείται σε πρωτο-εντοπιζόμενους όζους είτε κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είτε μετά τον τοκετό, αναλόγως του ρίσκου του καρκίνου και της προτίμησης της ασθενούς. Το σπινθηρογράφημα δεν συστήνεται στην εγκυμοσύνη, ενώ ο έλεγχος της καλσιτονίνης ως ρουτίνα παραμένει διφορούμενος.

Η παραμονή ή υποτροπή του καλώς διαφοροποιημένου καρκίνου του θυρεοειδή αδένος που διαγνώσθηκε στην εγκυμοσύνη ή τη λοχεία φαίνεται να έχει αυξημένη πιθανότητα. Τα δεδομένα για το μυελοειδές και το αναπλαστικό καρκίνωμα είναι ασαφή.

Η ολική θυρεοειδεκτομή στη διάρκεια της εγκυμοσύνης συστήνεται στην περίπτωση μυελοειδούς και αναπλαστικού καρκινώματος, όπου η αναβολή του χειρουργείου θα έχει αντίθετα αποτελέσματα στην εξέλιξη της νόσου και

στην περίπτωση του θηλώδους καρκινώματος που αυξάνεται σε μέγεθος ραγδαία έως την 24-26 εβδομάδα της εγκυμοσύνης ή δίνει θετικούς τραχηλικούς λεμφαδένες. Το προτιμώτεο τρίμηνο εγκυμοσύνης για πραγματοποίηση χειρουργικής επέμβασης θεωρείται το δεύτερο προς αποφυγή μητρικών και εμβρυϊκών επιπλοκών.

Στις περιπτώσεις προηγηθείσας ολικής θυρεοειδεκτομής για καλώς διαφοροποιημένο καρκίνωμα θυρεοειδή αδένος, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η υπερηχογραφική παρακολούθηση και η μέτρηση των τιμών της θυρεοσφαιρίνης συστήνεται μόνο στις περιπτώσεις ενεργής τοπικής νόσου ή υποτροπής ή σε περιπτώσεις ατελούς απόκρισης στη θεραπεία^{10,12,39}.

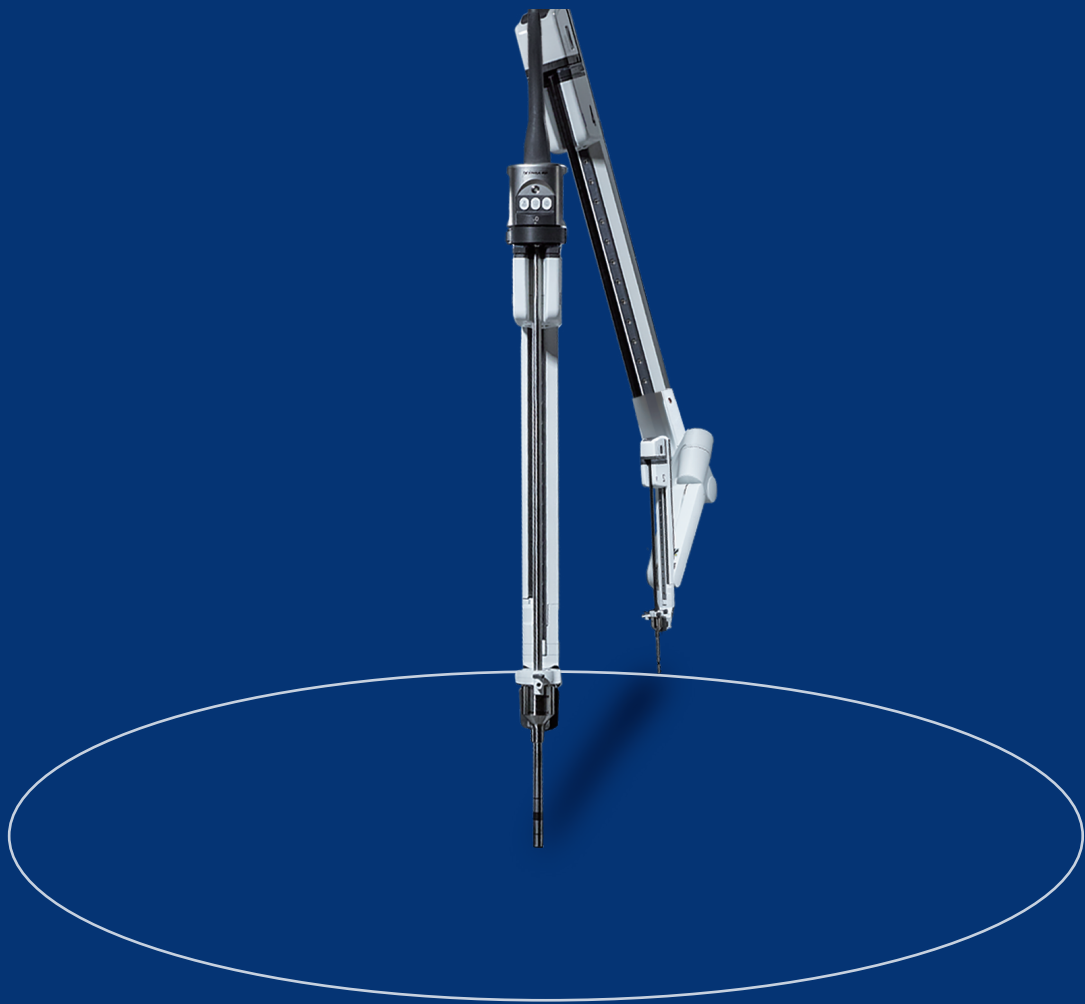
Επίλογος

Συμπερασματικά, αν και η επίδραση της ακτινοβολίας στην εξέλιξη των μελλοντικών γεννήσεων παραμένει αμφιλεγόμενη, η αναβολή της κύησης για άλλοτε άλλο χρονικό διάστημα, η σωστή αντισύλληψη και ο οικογενειακός προγραμματισμός, που θα καθοδηγούνται από μία έμπειρη και ετερογενή ομάδα επιστημόνων, αποτελούν την ασφαλέστερη πρακτική για σωστή αντιμετώπιση της νόσου αλλά και ελαχιστοποίηση της επίδρασης των θεραπειών στο μελλοντικό κύημα. Οι μέλλουσες μητέρες αλλά και όλοι οι ασθενείς που θα έρθουν αντιμέτωποι με τη νόσο πρέπει να έχουν υπόψη τους ότι η σωστή ενημέρωση, ο τακτικός έλεγχος και η εμπιστοσύνη στους θεράποντες συνιστούν τον ακρογωνιαίο λίθο για αποτελεσματική θεραπεία, που στις περισσότερες περιπτώσεις εγγυάται μία σχεδόν φυσιολογική μετέπειτα ζωή.

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021; 71: 209- 249
2. Davies L, Morris LG, Haymart M, Chen AY, Goldenberg D, et al. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY DISEASE STATE CLINICAL REVIEW: THE INCREASING INCIDENCE OF THYROID CANCER. *Endocrine practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2015;21:686–696.
3. Morris LG, Sikora AG, Tosteson TD, Davies L. The increasing incidence of thyroid cancer: the influence of access to care. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*. 2013;23:885–891
4. Ahn HS, Welch HG. South Korea's Thyroid-Cancer "Epidemic"--Turning the Tide. *The New England journal of medicine*. 2015;373:2389–2390.
5. Hoang JK, Nguyen XV, Davies L. Overdiagnosis of thyroid cancer: answers to five key questions. *Acad Radiol*. 2015 Aug; 22(8):1024-9.
6. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, 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;26(1):1–133.
7. Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, Higashiyama T, Kobayashi K, et al. Patient age is significantly related to the progression of

- papillary microcarcinoma of the thyroid under observation. *Thyroid*. 2014;24(1):27–34.
8. Sugitani I, Toda K, Yamada K, Yamamoto N, Ikenaga M et al. Three distinctly different kinds of papillary thyroid microcarcinoma should be recognized: our treatment strategies and outcomes. *World J Surg*. 2010;34(6):1222–1231
 9. Ito Y, Miyauchi A, Inoue H, Fukushima M, Kihara M, et al. An observational trial for papillary thyroid microcarcinoma in Japanese patients. *World J Surg*. 2010;34(1):28–35.
 10. Furuya-Kanamori L, Bell KJL, Clark J, Glasziou P & Doi SAR Prevalence of differentiated thyroid cancer in autopsy studies over six decades: a meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology* 2016; 34: 3672–3679
 11. Molinaro, E., Campopiano, M. C., & Elisei, R. (2021). MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Papillary thyroid microcarcinoma: toward an active surveillance strategy, *European Journal of Endocrinology*, 185(1), R23-R34
 12. Fukuoka O, Sugitani I, Ebina A, Toda K, Kawabata K & Yamada K Natural history of asymptomatic papillary thyroid microcarcinoma: time-dependent changes in calcification and vascularity during active surveillance. *World Journal of Surgery* 2016; 40: 529–537.
 13. Tuttle RM, Fagin JA, Minkowitz G, Wong RJ, Roman B, et al. Natural history and tumor volume kinetics of papillary thyroid cancers during active surveillance. *Journal of the American Medical Association Otolaryngology - Head and Neck Surgery* 2017; 143: 1015–1020.
 14. Kwon H, Oh HS, Kim M, Park S, Jeon MJ, et al. Active surveillance for patients with papillary thyroid microcarcinoma: A Single Center's experience in Korea. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2017; 102: 1917–1919 25.
 15. Molinaro E, Campopiano MC, Pieruzzi L, Matrone A, Agate L, et al. Active surveillance in papillary thyroid microcarcinomas is feasible and safe: experience at a single Italian center. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2020; 105: 172–180.
 16. Sakai T, Sugitani I, Ebina A, Fukuoka O, Toda K, et al. Active surveillance for T1bN0M0 papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2019; 29: 59–63
 17. Pacini F, Basolo F, Bellantone R, Boni G, Cannizzaro MA, et al. Italian consensus on diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer: joint statements of six Italian societies. *Journal of Endocrinological Investigation* 2018; 41: 849–876.
 18. Sugitani I, Ito Y, Takeuchi D, Nakayama H, Masaki C, et al. Indications and strategy for active surveillance of adult low-risk papillary thyroid microcarcinoma: consensus statements from the Japan Association of Endocrine Surgery Task Force on Management for Papillary Thyroid Microcarcinoma. *Thyroid* 2021; 31: 183–192.
 19. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med*. 1994;97(5): 418–428
 20. Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(4):1447–1463.
 21. Grant CS, Hay ID, Gough IR, Bergstralh EJ, Goellner JR, et al. Local recurrence in papillary thyroid carcinoma: is extent of surgical resection important? *Surgery*. 1988;104(6):954–962.
 22. Hay ID, Grant CS, Bergstralh EJ, Thompson GB, van Heerden JA, et al. Unilateral total lobectomy: is it sufficient surgical treatment for patients with AMES low-risk papillary thyroid carcinoma? *Surgery*. 1998;124(6):958–966.
 23. Hay ID. Papillary thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1990;19(3):545–576.
 24. Loh KC, Greenspan FS, Gee L, Miller TR, Yeo PP. Pathological tumor-node-metastasis (pTNM) staging for papillary and follicular thyroid carcinomas: a retrospective analysis of 700 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(11):3553–3562.
 25. DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Straus FH. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990; 71(2):414–424.
 26. Pasiaka JL, Thompson NW, McLeod MK, Burney RE, Macha M. The incidence of bilateral well-differentiated thyroid cancer found at completion thyroidectomy. *World J Surg*. 1992;16(4): 711–717.
 27. Hauch A, Al-Qurayshi Z, Randolph G, Kandil E. Total thyroidectomy is associated with increased risk of complications



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

Η Θέση της Θωρακοσκοπικής Τεχνικής στη Χειρουργική Αντιμετώπιση της Βρογχοκήλης

Τριανταφύλλου Τάνια, Θεοδώρου Δημήτριος,
Μαρκογιαννάκης Χαρίδημος, Ζωγράφος Γεώργιος Κ.

Α' Προπαιδευτική Χειρουργική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών,
Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών

Η Καταδύομενη Βρογχοκλήλη

Οι καταδύομενες βρογχοκήλες επεκτείνονται βαθύτερα της εισόδου στη θωρακική κοιλότητα καταλαμβάνοντας συνήθως χώρο οπισθοστερνικά στο πρόσθιο μεσοθωράκιο. Ο πρώτος που τις περιέγραψε ήταν ο Haller το 1749. Σήμερα, οι επικρατέστεροι ορισμοί της καταδύομενης βρογχοκλήλης είναι: 1) εικόνα του θυρεοειδούς αδένα με περιφερικό όριο κάτωθεν της εισόδου στη θωρακική κοιλότητα ή 2) >50% του θυρεοειδικού παρεγχύματος εντοπιζόμενο χαμηλότερα της εισόδου στην θωρακική κοιλότητα.

Η συνολική επίπτωση των καταδύομενων βρογχοκλήλων αναφέρεται με σημαντική διακύμανση στην υπάρχουσα βιβλιογραφία στο 1-20%. Η σπανιότερη θέση τους στο οπίσθιο μεσοθωράκιο, παρατραχειακή ή παραοισοφαγική, υπολογίζεται ότι καταλαμβάνει το 4% του συνόλου όλων των εντοπίσεων.

Οι καταδύομενες βρογχοκήλες είναι συχνότερα συμπτωματικές συγκριτικά με τις βρογχοκήλες που περιορίζονται στον τράχηλο (73% έναντι 29%, αντίστοιχα) λόγω πιεστικών φαινομένων στις παρακείμενες ανατομικές δομές. Τα πιο κοινά συμπτώματα αφορούν στο αναπνευστικό σύστημα και συνήθως είναι ήπιας βαρύτητας. Δύσπνοια, βήχας, αίσθημα δυσκαταποσίας είναι ορισμένα από αυτά. Σε μεγαλύτερων διαστάσεων βρογχοκήλες έχουν περιγραφεί περιστατικά με αναπνευστική δυσχέρεια, σύνδρομο άνω κοίλης φλέβας κ.ά. Ο κίνδυνος κακοήθους εξαλλαγής υπολογίζεται μεταξύ 18-23%, ωστόσο, η δυσχερής προσπέλαση του καταδύομενου στο θώρακα τμήματος καθιστά την προεγχειρητική διάγνωση με χρήση FNA (fine needle aspiration) ιδιαίτερα δυσχερή.

Άλλωστε, σύμφωνα με ορισμένους συγγραφείς, η καταδύομενη βρογχοκλήλη αποτελεί αντένδειξη της FNA στο καταδύομενο τμήμα της λόγω των πιθανών κινδύνων από μια αιμορραγία μετά την παρακέντηση.

Τα προεγχειρητικά, περιεγχειρητικά και μετεγχειρητικά βήματα συνοψίζονται στον αλγόριθμο του **Πίνακα 1**. Προεγχειρητικά, μετά την ολοκλήρωση της λήψης του ιστορικού, την εκτίμηση των συμπτωμάτων, την κλινική εξέταση και τον έλεγχο του ορμονολογικού προφίλ (T3, T4, fT3, fT4, TSH), πραγματοποιείται απεικονιστικός έλεγχος. Ο τελευταίος περιλαμβάνει υπερηχογράφημα τραχήλου, αξονική τομογραφία (CT scan) τραχήλου, θώρακα και μεσοθωρακίου με ή χωρίς χορήγηση ενδοφλεβίου σκιαγραφικού προς εκτίμηση της επέκτασης της βρογχοκλήλης και της σχέσης της με τις γειτονικές ανατομικές δομές, σπινθηρογράφημα με ραδιενεργό I¹²³ προς επιβεβαίωση της θυρεοειδικής προέλευσης και μαγνητική αγγειογραφία τραχήλου και θώρακα για την εκτίμηση της αγγείωσης της καταδύομενης βρογχοκλήλης. Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται στη χορήγηση ή μη του ιωδιούχου ενδοφλεβίου σκιαγραφικού στην αξονική τομογραφία σε περιπτώσεις υποψίας ή γνωστού θηλώδους καρκινώματος καθώς η χορήγησή του μπορεί να καθυστερήσει τη μετεγχειρητική θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο. Τέλος, ο προεγχειρητικός έλεγχος ολοκληρώνεται με λαρυγγοσκόπηση για την εκτίμηση της ανατομίας του λάρυγγα και της κινητικότητας των φωνητικών χορδών.

Διεγχειρητικά προηγείται η τραχηλική προσπέλαση και προσπάθεια εκτομής της καταδύομενης βρογχοκλήλης η οποία στη μεγάλη πλειονότητα των περιπτώσεων είναι επιτυχής. Στο μικρό ποσοστό των περιστατικών που αυτό

Προεγχειρητική εκτίμηση	Περιεγχειρητική φροντίδα	Μετεγχειρητική παρακολούθηση
Ιστορικό, κλινική εξέταση	Εκτίμηση χειρουργικού κινδύνου	Χορήγηση T3 ή T4, βιταμίνης D, ασβεστίου
Ορμονολογικός έλεγχος (συνήθως ευθυρεοειδικός ασθενής)	Τραχηλική προσπέλαση	Εκτίμηση από ενδοκρινολόγο
Υπερηχογράφημα τραχήλου	Αποκλεισμός αερισμού ενός πνεύμονα - θωρακοσκόπηση	Επανεκτίμηση από χειρουργό
Απεικόνιση με CT scan (επέκταση)	Έλεγχος πόνου	Αναμονή ιστολογικής έκθεσης
Σπινθηρογράφημα με ραδιενεργό I ¹²³ (επιβεβαίωση θυρεοειδικής προέλευσης)	Μετεγχειρητική λαρυγγοσκόπηση	
Μαγνητική αγγειογραφία (εκτίμηση αγγείωσης)	Έλεγχος παραθορμόνης & επιπέδων ασβεστίου	
Λαρυγγοσκόπηση		

δεν είναι εφικτό η επέμβαση προχωρά με την εφαρμογή της θωρακοσκοπικής τεχνικής. Πραγματοποιείται αποκλεισμός αερισμού στον πνεύμονα της μεριάς της θωρακοσκόπησης και διενεργείται η θωρακοσκοπική ολοκλήρωση της επέμβασης. Μετεγχειρητικά βεβαιώνεται η επαρκής χορήγηση παυσίπονης αγωγής.

Η λαρυγγοσκόπηση έχει σημαντικό ρόλο στη μετεγχειρητική εκτίμηση, ενώ τις πρώτες μετεγχειρητικές ώρες αποστέλλεται έλεγχος παραθορμόνης και επιπέδων ασβεστίου ορού. Ο ασθενής σιτίζεται την ημέρα του χειρουργείου ή την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα, ενώ η νοσηλεία συνήθως περιορίζεται σε δύο ή τρία εικοσιτετράωρα. Εν αναμονή της ιστολογικής έκθεσης, ο ασθενής εκτιμάται από τη χειρουργική και την ενδοκρινολογική ομάδα και λαμβάνει εάν είναι απαραίτητο συμπληρώματα T3 ή T4, βιταμίνης D ή/και ασβεστίου.

Επιλογές Χειρουργικής Επέμβασης

Η χειρουργική εκτομή θεωρείται η θεραπεία εκλογής για τις μεγάλες βρογχοκήλες ανεξαρτήτως συμπτωμάτων. Ωστόσο, ο κίνδυνος διεγχειρητικών ή μετεγχειρητικών επιπλοκών στην περίπτωση ασυμπτωματικών ασθενών χωρίς κίνδυνο κακοήθειας συγκέντρωσε το ενδιαφέρον στην προσπάθεια μείωσης του χειρουργικού τραύματος και της περιεγχειρητικής νοσηρότητας.

Παρόλο που η συντριπτική πλειοψηφία των καταδυόμενων βρογχοκλήλων (>95%) δύναται να προσπελασθεί με εγκάρσια τραχηλική τομή (standard transverse cervical incision/collar), εντούτοις, ορισμένες πρόσθιες βρογχο-

κήλες απαιτούν μερική ή πλήρη στερνοτομή ή πρόσθια θωρακοτομή σε ποσοστό που αναγράφεται από 1% ως και 11% στις βιβλιογραφικές αναφορές. Το ποσοστό αυτό είναι σημαντικά υψηλότερο (5-37%) σε περιστατικά επαναπέμβασης λόγω υπολειπόμενης ή υποτροπιάζουσας νόσου. Επιπλέον, λαμβάνοντας υπόψιν τις χειρουργικές και αναισθησιολογικές δυσκολίες της εκτομής, έχει περιγραφεί η ελάχιστη επεμβατική προσέγγισή τους μέσω της θωρακοσκόπησης με στόχο να μειωθεί ο κίνδυνος κακώσεων γειτονικών ανατομικών δομών και να επιτευχθεί η υπό άμεση όραση κινητοποίηση και έξοδος του παρασκευάσματος.

Η θωρακοσκοπική θυρεοειδεκτομή έχει διαδοθεί τις τελευταίες δεκαετίες λόγω των βελτιωμένων περιεγχειρητικών αποτελεσμάτων (έλεγχος πόνου, αιμορραγιών, αναπνευστικών επιπλοκών) και ενδείκνυται στις βρογχοκήλες στις οποίες το ουραίο τμήμα ξεπερνά το ύψος του αορτικού τόξου, αλλά και στις σπανιότερες έκτοπες, οπισθοτραχειακές ή παρατραχειακές, παρααορτικές ή οπισθοοισοφαγικές βρογχοκήλες. Στόχος είναι η ασφαλέστερη προσέγγιση των ανατομικών στοιχείων, συμπεριλαμβανομένων των παλίνδρομων λαρυγγικών νεύρων, η λεπτομερής παρασκευή του θυρεοειδικού ιστού, η άμεση αιμόσταση όταν απαιτείται και η ελαχιστοποίηση του τραύματος με ευρύτερο χειρουργικό πεδίο.

Συγκριτικά με τη θωρακοτομή, η θωρακοσκόπηση θεωρείται ότι έχει το πλεονέκτημα των λεπτομερέστερων χειρισμών, της ελάχιστης απώλειας αίματος χάριν της ακριβούς όρασης, ταχύτερης ανάρρωσης, ελεγχόμενου πόνου,

μικρότερης παραμονής στο νοσοκομείο και του άρτιου κοσμητικού αποτελέσματος.

Η Θωρακοσκόπηση

Η θωρακοσκοπική προσέγγιση απαιτεί αποκλεισμό αερισμού στον πνεύμονα με τη χρήση τραχειοσωλήνα μονού βρογχικού ή διπλού τραχειακού - βρογχικού αυλού. Η προσπέλαση γίνεται στη μεριά όπου η επέκταση του θυρεοειδικού παρεγχύματος είναι σημαντικότερη.

Οι χειρουργικοί χειρισμοί στον τράχηλο προηγούνται της θωρακοσκόπησης. Επομένως, ο ασθενής αρχικά τοποθετείται σε θέση θυρεοειδεκτομής, ύπτια με έκταση της κεφαλής. Στόχος είναι η εγγύς κινητοποίηση του θυρεοειδικού παρεγχύματος, η οποία ακολουθεί τα βήματα της κλασικής θυρεοειδεκτομής έως του σημείου ένωσης με το καταδύμενο τμήμα προς το θώρακα. Ακολούθως, ο ασθενής τοποθετείται σε πλάγια θέση (lateral decubitus position), σε ημι-πλάγια (semi-prone position) ή σε πρηνή θέση (prone position), αναλόγως της προτίμησης του χειρουργού και της επέκτασης του παρεγχύματος. Η εντόπιση του καταδύμενου τμήματος του θυρεοειδούς στο πρόσθιο, στο μέσο ή στο οπίσθιο μεσοθωράκιο είναι δυναμικά προσπελάσιμη με εφαρμογή θωρακοσκόπησης.

Για τη θωρακοσκόπηση, τοποθετούνται 3 trocars (camera port των 10mm και 2 trocars εργασίας των 5 mm) με πνευμομεσοθωράκιο CO₂ που ρυθμίζεται στα 8-10mmHg. Οι **Εικόνες 1α και 1β** αναδεικνύουν προτεινόμενες θέσεις των trocars σε πρηνή θέση και ημιπρηνή θέση, αντίστοιχα. Αναφορικά με τη θέση των trocars, η συχνότερα περιγραφόμενη τοποθέτηση περιλαμβάνει τα δύο trocars στη μέση μασχαλαία γραμμή στο 4ο και 7ο μεσοπλευρίο διάστημα, ενώ το τρίτο (camera port) τοποθετείται στο 5ο μεσοπλευρίο διάστημα κατά την πρόσθια μασχαλαία γραμμή. Άλλες εναλλακτικές προσπελάσεις που έχουν περιγραφεί στα πλαίσια προτίμησης της χειρουργικής ομάδας είναι η υπερκλειδία αλλά και η διαμσχαλαία τοποθέτηση των trocars με βάση την επέκταση του θυρεοειδούς.

Ο θυρεοειδικός ιστός συνηθέστερα εντοπίζεται ως διόγκωση στον παρατραχειακό χώρο. Με διάνοιξη του ομόπλευρου σπλαγχνικού υπεζωκότα, η παρασκευή του καταδύμενου θυρεοειδούς ολοκληρώνεται είτε με διαθερμία είτε με χρήση άλλης πηγής ενέργειας διατηρώντας ικανή απόσταση από τα αγγειονευρώδη στοιχεία και κινητοποιώντας το παρασκεύασμα με χειρισμούς πλησίον ή σε άμεση επαφή με τον θυρεοειδικό ιστό. Για τις ευμε-



Εικόνα 1. Τοποθέτηση trocars οπίσθιας θωρακοσκόπησης (α. Πρηνής, β. Ημιπρηνής θέση)

γείς καταδύμενες βρογχοκήλες που καταλαμβάνουν χώρο στο πρόσθιο μεσοθωράκιο, ιδιαίτερη προσοχή χρήζουν οι χειρισμοί στο ύψος της άνω κοίλης φλέβας, αν εκτίθεται στο χειρουργικό πεδίο, της ανωνύμου αρτηρίας και του φρενικού νεύρου. Μετά την πλήρη κινητοποίηση της βρογχοκήλης, το παρασκεύασμα είτε τοποθετείται σε ειδικό σάκο προς έξοδο από ένα από τα trocars είτε εξέρχεται με ήπια έλξη από το τραχηλικό τραύμα.

Αποτελέσματα

Η εφαρμογή της θωρακοσκοπικής θυρεοειδεκτομής μετρά πλέον των δύο δεκαετιών. Η καμπύλη εκμάθησης στα χέρια είτε χειρουργών ενδοκρινών αδένων είτε θωρακοχειρουργών προσφέρει σήμερα βελτιωμένα αποτελέσματα. Στην υπάρχουσα βιβλιογραφία, ωστόσο, οι αναφορές στη θωρακοσκοπική θυρεοειδεκτομή είναι περιορισμένες σε σειρές ασθενών.

Ο συνολικός μέσος χειρουργικός χρόνος παρουσιάζει σημαντική διακύμανση στις διαφορετικές σειρές ασθενών αναφερόμενος από περίπου 95 έως και 220 λεπτά. Το ίδιο

σημαντική είναι και η διακύμανση της απώλειας αίματος διεγχειρητικά από 45 έως και 350 cc. Άμεσα μετεγχειρητικά ο πόνος αναφέρεται ότι ρυθμίζεται είτε με επισκληρίδιο αναλγησία είτε με ενδοφλέβια χορήγηση αναλγητικών (κυρίως οπιοειδών σε αντλία στάγδην έγχυσης), ενώ η παραμονή στο νοσοκομείο δεν ξεπερνά στις περισσότερες δημοσιεύσεις το εύρος των 2-6 ημερών.

Στις περιγραφόμενες επιπλοκές της χειρουργικής τεχνικής περιλαμβάνονται οι αναπνευστικές επιπλοκές (πνευμονία, ατελεκτασία, πνευμοθώρακας, πλευριτικές συλλογές), η αιμορραγία από παρακείμενα αγγεία (π.χ. ανώνυμος, άζυγος φλέβα, υποκλείδιος αρτηρία - φλέβα), η κάκωση του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου, η πάρεση του φρενικού νεύρου, κακώσεις του τραχειοβρογχικού δέντρου (π.χ. πνευμοθώρακας λόγω τραύματος του πνευμονικού παρεγχύματος), η κυλόρροια λόγω κάκωσης του λεμφικού δέντρου (χυλοφόρος δεξαμενή, μείζων θωρακικός πόρος ή/και κλάδοι τους) και, σπανιότερα, τα καρδιακά συμβλήματα (π.χ. αρρυθμίες).

Ενδεικτικά, σύγκριση μεταξύ των δύο μεθόδων θυρεοειδεκτομής, της κλασικής τραχηλικής προσπέλασης και της θωρακοσκοπικής προσέγγισης, διενεργήθηκε σε μία τυχαίοποιημένη προοπτική μελέτη [Miccoli P, Berti P, Raffaelli M, Materazzi G, Baldacci S, Rossi G. Comparison between minimally invasive video-assisted thyroidectomy and conventional thyroidectomy: a prospective randomized study. *Surgery* 2001 Dec; 130(6): 1039-43], η οποία

ανέδειξε στο περιορισμένο σύνολο των 49 ασθενών ότι παρά τον παρατεταμένο χειρουργικό χρόνο στα περιστατικά που εφαρμόστηκε η θωρακοσκοπική (66±24 λεπτά έναντι 45±15 λεπτών στην κλασική θυρεοειδεκτομή), ο μετεγχειρητικός πόνος, το κοσμητικό αποτέλεσμα και το ποσοστό του υποπαραθυρεοειδισμού ήταν βελτιωμένα στις θωρακοσκοπικές θυρεοειδεκτομές. Εκ του συνόλου των ασθενών, σε 2/25 και 1/24 των θωρακοσκοπήσεων και των ανοικτών τραχηλικών προσπελάσεων, αντίστοιχα, επιβεβαιώθηκε πάρεση του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου. Ωστόσο, περαιτέρω ασφαλή συμπεράσματα μένει να μελετηθούν μετά από μελλοντικές σειρές περιστατικών.

Νέες Προοπτικές - Τεχνολογίες

Η ρομποτική χειρουργική είναι ένα ταχέως αναπτυσσόμενο πεδίο με πολλές εφαρμογές σε πλήθος πλέον ειδικών πεδίων της χειρουργικής θεραπείας. Στη χειρουργική των ενδοκρινών αδένων, ωστόσο, η προσπέλαση διανύει τα πρώτα της βήματα, και έτσι, οι βιβλιογραφικές αναφορές στη ρομποτικά υποβοηθούμενη θωρακοσκοπική θυρεοειδεκτομή είναι ελάχιστες.

Ο αριθμός των τομών προσομοιάζει αυτών της θωρακοσκοπικής, ενώ η ποσοτικοποίηση της πιθανής υπεροχής της τεχνολογίας χάρη στην ακρίβεια των κινητοποιήσεων, την ελαχιστοποίηση χειρισμού του παρασκευάσματος και το ευρύ βάθος πεδίου που προσφέρει η 3D οπτική του ρομπότ, μένει να μελετηθεί.

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Akashi A, Hazama K, Miyoshi S, Minami M, Matsuda H, Kido T. An analysis of video-assisted thoracoscopic resection for mediastinal masses in 150 cases. An overview of the pansternal approach, histology, and complications. *Surg Endosc* 2001; 15: 1167-1170.
2. Pieracci FM, Fahey TJ 3rd. Substernal thyroidectomy is associated with increased morbidity and mortality as compared with conventional cervical thyroidectomy. *J Am Coll Surg*. 2007 Jul; 205(1): 1-7.
3. Monchik JM, Materazzi G. The necessity for a thoracic approach in thyroid surgery. *Arch Surg* 2000; 135: 467-472.
4. McKenzie GA, Rook W. Is it possible to predict the need for sternotomy in patients undergoing thyroidectomy with retrosternal extension? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014; 19: 139-43.
5. Miccoli P, Berti P, Bendinelli C, Conte M, Fasolini F, Martino E. Minimally invasive video-assisted surgery of the thyroid: a preliminary report. *Langenbecks Arch Surg*. 2000 Jul; 385(4): 261-4.
6. Bhargav PR, Bhagat SD, Kishan Rao B, Murthy SG, Amar V. Combined Cervical and Video-assisted Thoracoscopic Thyroidectomy (CAVATT): A Simplified and Innovative Approach for Goiter with Posterior Mediastinal Extension. *Indian J Surg*. 2010 Aug; 72(4): 336-8.
7. Nesti C, Wohlfarth B, Borbély YM, Kaderli RM. Case Report: Modified Thoracoscopic-Assisted Cervical Resection for Retrosternal Goiter. *Front Surg*. 2021 Jun 9; 8: 6959-63.
8. Grondin SC, Buenaventura P, Luketich JD. Thoracoscopic resection of an ectopic intrathoracic goiter. *Ann Thorac Surg*. 2001 May; 71(5): 1697-8.
9. Bhargav PR, Amar V, Mahilvayaganan S, Nanganandadevi V. Feasibility of thoracoscopic approach for retrosternal goitre (posterior mediastinal goitre): Personal experiences of 11 cases. *J Minim Access Surg*. 2016 Jul-Sep; 12(3): 240-4.
10. Brichkov I, Chiba S, Lagmay V, Shaw JP, Harris LJ, Weiss M. Simultaneous unilateral anterior thoracoscopy with transcervical thyroidectomy for the resection of large mediastinal thyroid goiter. *J Thorac Dis*. 2017 Aug; 9(8): 2484-2490.

11. Marshall MB. Thoracoscopic mediastinal resection after median sternotomy and mediastinotomy. *Ann Thorac Surg*. 2009 Oct; 88(4): 1371-3.
12. Gupta P, Lau KK, Rizvi I, Rathinam S, Waller DA. Video assisted thoracoscopic thyroidectomy for retrosternal goitre. *Ann R Coll Surg Engl*. 2014 Nov; 96(8): 606-8.
13. Ladas G, Rhys-Evans PH, Goldstrow P. Anterior cervical-transsternal approach for resection of benign tumors at the thoracic inlet. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 785-789
14. Shigemura N, Akashi A, Nakagiri T, Matsuda H. VATS with a supraclavicular window for huge substernal goiter: an alternative technique for preventing recurrent laryngeal nerve injury. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2005 Aug; 53(4): 231-3.
15. Rathinam S, Davies B, Khalil-Marzouk JF. Marzouk's procedure: a novel combined cervical and anterior mediastinotomy technique to avoid median sternotomy for difficult retrosternal thyroidectomy. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 759-760.
16. Radford PD, Ferguson MS, Magill JC et al. Meta-analysis of minimally invasive video-assisted thyroidectomy. *Laryngoscope* 2011; 121: 1675-1681.
17. Cattaneo SM, Park BJ, Wilton AS, et al. Use of video-assisted thoracic surgery for lobectomy in the elderly results in fewer complications. *Ann Thorac Surg* 2008; 85: 231-5; discussion 235-6.
18. Podgaetz E, Gharagozloo F, Najam F, et al. A novel robot-assisted technique for excision of a posterior mediastinal thyroid goiter: a combined cervico-mediastinal approach. *Innovations (Phila)* 2009; 4: 225-8.
19. Ishikawa N, Ohtake Y, Watanabe G. A single-incision thoracoscopic and robotic hybrid procedure via the axillary approach in a patient with thyroid, lung, and mediastinal tumors. *J Robot Surg*. 2018 Dec; 12(4): 741-744.
20. Al-Mufarrej F, Margolis M, Tempesta B, Strother E, Gharagozloo F. Novel thoracoscopic approach to posterior mediastinal goiters: report of two cases. *J Cardiothorac Surg*. 2008 Oct 7; 3: 55.
21. Miccoli P, Berti P, Raffaelli M, Materazzi G, Baldacci S, Rossi G. Comparison between minimally invasive video-assisted thyroidectomy and conventional thyroidectomy: a prospective randomized study. *Surgery*. 2001 Dec; 130(6):1039-43.

Υπερθυρεοειδισμός και Κύηση

Καράμπελα Αθηνά¹, Αγγελούση Άννα¹

¹ Ενδοκρινολογικό Τμήμα 'Α Παθολογική Κλινική, ΕΚΠΑ, Γ.Ν.Α Λαϊκό, Αγίου Θωμά 17, 11527 Αθήνα

A. Εισαγωγή

Η νόσος του θυρεοειδούς είναι η δεύτερη πιο συχνή ενδοκρινική διαταραχή που επηρεάζει γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας ενώ οι διαταραχές της θυρεοειδικής λειτουργίας εμφανίζονται σε ποσοστό περίπου 10% των εγκύων^{1,2}. Ο θυρεοειδής κατά την εγκυμοσύνη παίζει σημαντικό ρόλο για τη διασφάλιση της υγιούς εμβρυϊκής ανάπτυξης του εγκεφάλου και του νευρικού συστήματος ιδιαίτερα στη διάρκεια των πρώτων 10 - 12 εβδομάδων της κύησης³.

Στο διάστημα αυτό το έμβryo εξαρτάται από τις θυρεοειδικές ορμόνες της μητέρας, οι οποίες διέρχονται μέσω του πλακούντα^{4,5}. Περίπου στις 12 εβδομάδες, ολοκληρώνεται η οργανογένεση του θυρεοειδούς του εμβρύου και η έναρξη παραγωγή της θυροξίνης ξεκινά την 18^η - 20^η εβδομάδα της εγκυμοσύνης⁵.

Η εμφάνιση υπερθυρεοειδισμού κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι σπάνια σε αντίθεση με εκείνη του υποθυρεοειδισμού με επιπολασμό που κυμαίνεται μεταξύ 0,1% και 1% ανάλογα με το εάν λαμβάνεται υπόψη μόνο ο κλινικά έκδηλος υπερθυρεοειδισμός ή προστίθενται σε αυτόν και οι υποκλινικές μορφές^{1,3}. Η έγκαιρη διάγνωση του υπερθυρεοειδισμού σε μια έγκυο γυναίκα είναι ιδιαίτερα σημαντική, επειδή σχετίζεται με δυσμενή έκβαση της κύησης, ενώ η εκδήλωση θυρεοτοξίκωσης αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο επιπλοκών τόσο της μητέρας όσο του εμβρύου⁶.

B. Φυσιολογία και παθοφυσιολογία του υπερθυρεοειδισμού στην εγκυμοσύνη

Η σχέση επίδρασης εγκυμοσύνης και θυρεοειδικής λειτουργίας είναι αμφίδρομη. Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ο θυρεοειδής αδένας αυξάνει σε μέγεθος κατά 10% στις χώρες με ιωδοεπάρκεια και κατά 20%-40% σε περιοχές με ανεπάρκεια ιωδίου. Η αύξηση του μεγέθους ακολουθείται και από αυξημένη εκκριτικότητα θυρεοειδικών ορμονών κατά 50% τόσο της θυροξίνης (T4) όσο και της τριιωδοθυρονίνης (T3) σε συνδυασμό με μια αύξηση

50% της ημερήσιας απαίτησης ιωδίου προκειμένου να καλυφθούν οι αυξημένες μεταβολικές ανάγκες κατά την εγκυμοσύνη^{7,8,9}.

Η ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη του πλακούντα (hCG) που παράγεται φυσιολογικά σε αυξημένο βαθμό κατά τη διάρκεια του 1^{ου} τριμήνου της κύησης δρα ως θυρεοτροπικός αγωνιστής (TSH-like δράση) διεγείροντας παροδικά την έκκριση θυρεοειδικών ορμονών (T3 και T4) και καταστέλλοντας την συγκέντρωση της μητρικής θυρεοτροπίνης (TSH)^{10,11}.

Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα να παρατηρείται μια παροδική μείωση των συγκεντρώσεων της TSH στον ορό ακόμα και κάτω από το κατώτερο όριο του εύρους αναφοράς για την κύηση σε περίπου 15% των κύσεων.

Μια επιπρόσθετη μεταβολή που είναι συνέπεια των υψηλών συγκεντρώσεων των κυκλοφορούντων οιστρογόνων στην εγκυμοσύνη είναι και η σταδιακή αύξηση στον ορό των επιπέδων σφαιρίνης που δεσμεύουν τη θυροξίνη (TBG)¹².

Η αύξηση των συγκεντρώσεων της TBG είναι υπεύθυνη για την αύξηση των συνολικών συγκεντρώσεων T4 και T3 και από μείωση σε ποσοστό 10 έως 15% των επιπέδων των ελεύθερων δραστηκών θυρεοειδικών ορμονών (free T4 (fT4) και free T3 (fT3)). Αυτή η μείωση αντισταθμίζεται εν μέρει από την αύξηση της παραγωγής θυρεοειδικών ορμονών (περίπου 50% κατά τη διάρκεια της κύησης) που προκαλείται από την TSH, οι συγκεντρώσεις της οποίας, μετά το 1ο τρίμηνο, δείχνουν μια ελαφρά αλλά σαφή τάση προς αύξηση ως απόκριση στη μειωμένη fT4 και fT3.

Η αυξημένη παραγωγή ορμονών από τον μητρικό αδένά του θυρεοειδούς στοχεύει στην επίτευξη μιας νέας κατάστασης ισορροπίας - που τελικά εγγυάται τον μητρικό ευθυρεοειδισμό - με την προϋπόθεση ότι ο αδένας είναι ανατομικά και λειτουργικά άθικτος και η πρόσληψη ιωδίου επαρκής για τις αυξημένες απαιτήσεις της εγκυμοσύνης. Από τα ανωτέρω διαφαίνεται ότι η εγκυμοσύνη οδηγεί σε σημαντικές μεταβολές της φυσιολογίας και των ορμονών που ρυθμίζουν τη λειτουργία του θυρεοειδούς αδένά^{7,13,14}.

Γ. Αίτια υπερθυρεοειδισμού κατά την Εγκυμοσύνη

Οι περισσότερες έγκυες γυναίκες με υπερθυρεοειδισμό συνήθως έχουν γνωστό ιστορικό υπερθυρεοειδισμού πριν από την έναρξη της κύησης και λαμβάνουν ήδη θεραπεία. Πρωτοδιάγνωση υπερθυρεοειδισμού στην αρχή της εγκυμοσύνης είναι σπάνια, γιατί οι γυναίκες με αδιάγνωστο υπερθυρεοειδισμό είναι δύσκολο να συλλάβουν λόγω ορμονικών διαταραχών¹⁵.

Η συχνότερη αιτία υπερθυρεοειδισμού στην εγκυμοσύνη είναι η νόσος Graves που αφορά αυτοάνοση πάθηση και εμφανίζεται σε 1 στις 1500 κύσεις⁵. Η νόσος Graves εμφανίζεται σε ποσοστό 0,4%-1,0% των εγκύων στην αρχή της εγκυμοσύνης και 0,2% κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Οφείλεται σε κυκλοφορούντα αυτοαντισώματα έναντι του υποδοχέα TSH (TSH-R Ab, TSI), τα οποία διεγείρουν τα θυλακιώδη κύτταρα του θυρεοειδούς για την παραγωγή περίσσειας T3 και T4.

Η παροδική θυρεοτοξίκωση της κύησης (GTT), εμφανίζεται στο 1%-5% των εγκύων κατά το πρώτο 6μηνο της κύησης λόγω βαριάς υπερέμεψης, απώλεια βάρους >5%, αφυδάτωση και κετονουρία.

Οφείλεται στα υψηλά επίπεδα β-hCG στην αρχή της εγκυμοσύνης. Υποχωρεί κατά την 14^η - 18^η εβδομάδα της κύησης, οπότε δεν χρειάζεται φαρμακευτική αγωγή αλλά μόνο στενή παρακολούθηση. Τα βασικά αίτια υπερθυρεοειδισμού φαίνονται στον **πίνακα 1**.

Σε κάθε περίπτωση, απαιτείται προσεκτικό ιστορικό, κλινική εξέταση και λεπτομερές έλεγχο για να καθορισθεί

η αιτιολογία του υπερθυρεοειδισμού και, άρα, να ακολουθηθεί και η κατάλληλη θεραπευτική γραμμή.

Δ. Κλινική Εικόνα Υπερθυρεοειδισμού κατά την Εγκυμοσύνη

Τα σημεία και συμπτώματα του υπερθυρεοειδισμού κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι τα ίδια και με αυτά στον γενικό πληθυσμό και περιλαμβάνουν δυσανεξία στη θερμότητα, κόπωση, άγχος, αυξημένη εφίδρωση, ταχυκαρδία, τρόμο χεριών, σοβαρή ναυτία και έμετο, απώλεια βάρους παρά τη φυσιολογική ή αυξημένη όρεξη, υπέρταση, διαταραχές στις κενώσεις, βρογχοκήλη, ενώ σε ότι αφορά την νόσο Graves επιπλέον οφθαλμοπάθεια και δερματοπάθεια (μυξοίδημα)^{16,17}.

Πιο ειδικά, η νόσος Graves τυπικά χαρακτηρίζεται από μια αρχική έξαρση των συμπτωμάτων κατά το πρώτο τρίμηνο και πιστεύεται ότι προκαλείται από την αρχική διεγερτική δράση της hCG στον θυρεοειδή¹¹. Τα συμπτώματα συνήθως βελτιώνονται κατά το δεύτερο μισό της εγκυμοσύνης και επιδεινώνονται ξανά κατά την περίοδο μετά τον τοκετό⁸.

Ε. Παράγοντες Κινδύνου για την Εμφάνιση Υπερθυρεοειδισμού κατά την Εγκυμοσύνη

Μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας ανέδειξε ό,τι το κάπνισμα είναι ένας παράγοντας κινδύνου που διπλασιάζει τον κίνδυνο τόσο για τη νόσο Graves (OR 2.5, 95% CI 1.8 έως 3.5) όσο και για την τοξική

ΑΙΤΙΑ ΥΠΕΡΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΥ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ	
ΣΥΧΝΟΤΕΡΑ	ΣΠΑΝΙΑ
Παροδική θυρεοτοξίκωση της κύησης (GTT) 1%-5%	Αδένωμα της υπόφυσης που εκκρίνει TSH
Νόσος Graves 0,4%-1%	Stuma ovarii λειτουργικό
Τοξικό αδένωμα	Μεταλλάξεις του υποδοχέα TSH
=Πολυοζώδης βρογχοκήλη	Τροφοβλαστική νόσος (χοριοκαρκίνωμα) λόγω αυξημένων επιπέδων β-hCG και υπερθυρεοειδισμού
Υποξεία θυρεοειδίτιδα	Υπερβολική πρόσληψη λεβοθυροξίνης
Χρόνια θυρεοειδίτιδα	Φάρμακα (ιώδιο, αμιοδαρόνη, λίθιο)
Πολύδυμη κύηση (λόγω υψηλότερων επιπέδων β-hCG και έκθεση του θυρεοειδούς για περισσότερο χρονικό διάστημα)	

Πίνακας 1. Τα βασικότερα αίτια (συχνά και πιο σπάνια) εμφάνισης υπερθυρεοειδισμού κατά την κύηση

οζώδη βρογχοκήλη (OR 1.7, 95% CI 1.1 to 2.5) στην εγκυμοσύνη.

Σε μια μεγάλη πρόσφατη μελέτη κοόρτης που περιελάμβανε 2000 έγκυες, ο υπερθυρεοειδισμός της μητέρας συσχετίστηκε με μεγάλη ηλικία, πολυτοκία, κάπνισμα, προηγούμενες αποβολές και παχυσαρκία¹⁸.

ΣΤ. Διαφοροδιάγνωση Νόσου Graves στην Κύηση (GD) και Παροδική Θυρεοτοξίκωση Κύησης (GTT)

Το ιστορικό και η φυσική εξέταση είναι πρωταρχικώς σημαντικά στη διαφορική διάγνωση. Και στις δύο περιπτώσεις οι κοινές κλινικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν αίσθημα παλμών, νευρική κούραση, τρόμο και δυσανεξία στη θερμότητα.

Απουσία ιστορικού θυρεοειδικής νόσου με ήπια διαταραχή της θυρεοειδικής λειτουργίας και αυτοπεριοριζόμενα συμπτώματα ναυτίας και εμέτων ευνοούν τη διάγνωση της παροδικής θυρεοτοξίκωσης της κύησης¹⁰.

Η μέτρηση των αυτοαντισωμάτων TRAb (TSI) είναι απαραίτητα για τη διαφορική διάγνωση, καθώς είναι παθολογικά για την νόσο Graves^{19,20}. Επίσης, η hCG είναι υψηλότερη κατά μέσο όρο στην παροδική θυρεοτοξίκωση της κύησης από ότι στην νόσο Graves^{10,11}. Να σημειωθεί ότι το σπινθηρογράφημα με ραδιενεργό ιώδιο δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την εγκυμοσύνη²¹.

Z. Βιοχημικοί Δείκτες

- Αξιολόγηση μιας κατασταλαμμένης TSH ορού στο πρώτο τρίμηνο της κύησης

Η βιοχημική διάγνωση εμφανούς υπερθυρεοειδισμού επιβεβαιώνεται με κατεσταλαμένα ή μη ανιχνεύσιμα επίπεδα της TSH ορού και αυξημένα επίπεδα TT4/FT4 ή T3 ορού.

Η TSH ορού μειώνεται στο πρώτο τρίμηνο ως φυσιολογική απόκριση στη διεγερτική δράση της hCG στον υποδοχέα της TSH. Το μέγιστο επίπεδο της hCG εμφανίζεται στην 7^η - 11^η εβδομάδα της κύησης. Επίπεδα TSH ορού <0,1 mIU/L μπορεί να υπάρχει σε περίπου 5% των γυναικών την 11^η εβδομάδα της εγκυμοσύνης^{13,22}. Οποιαδήποτε μη φυσιολογική τιμή TSH ορού εκτός του συγκεκριμένου διαστήματος θα πρέπει να αξιολογείται σε συνδυασμό με τις τιμές TT4 και FT4 και T3 ορού.

- Η αξία της μέτρησης TRAb (TSI) στην αξιολόγηση υπερθυρεοειδισμού νόσου Graves

Αν η έγκυος έχει ιστορικό νόσου Graves συνίσταται προσδιορισμός TRAb στο μητρικό ορό στην αρχή της εγκυμοσύνης. Εάν, τα μητρικά TRAb είναι χαμηλά ή μη ανιχνεύ-

σιμα τότε δεν χρειάζεται περαιτέρω έλεγχος.

Σε περίπτωση που τα TRAb είναι αυξημένα ή η έγκυος λαμβάνει θεραπεία με αντιθυρεοειδικά φάρμακα, η μέτρηση των TRAb θα πρέπει να επαναλαμβάνεται μεταξύ 18^{ης} - 22^{ης} εβδομάδας κύησης. Στις έγκυες με επίπεδα κοντά στο τριπλάσιο - τετραπλάσιο επίπεδο πάνω από το ανώτατο όριο του φυσιολογικού, τα TRAb θα πρέπει να ελέγχεται ξανά κατά τις εβδομάδες 28^{ης} - 34^{ης}. Συγκέντρωση TRAb στον ορό της μητέρας μεγαλύτερη από 3 φορές του ανώτερου ορίου του εύρους αναφοράς στο τρίτο τρίμηνο αποτελεί παράγοντα κινδύνου για νεογνικό υπερθυρεοειδισμό λόγω διέλευσης των αντισωμάτων TRAb διέρχονται από τον εμβρυομητρικό πλακουντικό φραγμό⁷. Σύμφωνα με κλινικές μελέτες παρατήρησης μητρικά επίπεδα TRAb μεγαλύτερα από 3 φορές του φυσιολογικού στο δεύτερο μισό της εγκυμοσύνης προέβλεπαν νεογνικό υπερθυρεοειδισμό με 100% ευαισθησία και 43% ειδικότητα^{5,19}.

- Δειγματοληψία ομφαλικού αίματος σε έγκυες με υπερθυρεοειδισμό Graves

Η δειγματοληψία ομφαλικού αίματος πρέπει να γίνεται σε σπάνιες περιπτώσεις, κυρίως όταν ανιχνεύεται εμβρυϊκή βρογχοκήλη σε έγκυες που λαμβάνουν αντιθυρεοειδικά φάρμακα²¹.

H. Απεικονιστική Εκτίμηση

- Υπερηχογράφημα εμβρύου σε έγκυες με υπερθυρεοειδισμό Graves

Λόγω του κινδύνου εμβρυϊκής δυσλειτουργίας του θυρεοειδούς σε γυναίκες με αυξημένη συγκέντρωση TRAb ή σε όσες λαμβάνουν αντιθυρεοειδικά φάρμακα, θα πρέπει να πραγματοποιούνται σειριακές υπερηχογραφήσεις του εμβρύου. Οι υπερηχογραφικές ενδείξεις εμβρυϊκής θυρεοειδικής νόσου περιλαμβάνουν περιορισμό της ενδομήτριας ανάπτυξης, ταχυκαρδία, καρδιακή ανεπάρκεια, ύδρωπα, προχωρημένη οστική ηλικία και βρογχοκήλη²⁰.

Θ. Περιγεννητικές Επιπλοκές

Οι μητέρες που διεγνώσθησαν με υπερθυρεοειδισμό παρουσιάζουν αυξημένη πιθανότητα για εμφάνιση υπέρτασης στη κύηση, καρδιακές αρρυθμίες και τοκετού με καισαρική τομή. Επίσης παρατηρούνται αυξημένα ποσοστά αποκόλλησης του πλακούντα, πρόωρου τοκετού, γέννησης λιποβαρούς εμβρύου και νοσηλεία σε μονάδα εντατικής θεραπείας νεογνών ενώ παρουσιάζουν και αυξημένη εμβρυϊκή/νεογνική νοσηρότητα και θνησιμότητα σε

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΑΠΟ ΜΗ Η ΑΝΕΠΑΡΚΩΣ ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ	
ΜΗΤΕΡΑ	ΕΜΒΡΥΟ
Αποβολή	Χαμηλού βάρους γέννησης
Υπέρταση κύησης	Προωρότητα
Πρόωρος τοκετός	Μικρό νεογνό σε σχέση με την ηλικία κύησης
Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια	Ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης
Θυρεοειδική καταγίδα	Βρογχοκλήλη
Αποκόλληση πλακούντα	Υποθυρεοειδισμός
	Θνησιμότητα
	Υπερθυρεοειδισμός

Πίνακας 2. Οι πιο συχνές περιγεννητικές επιπλοκές του υπερθυρεοειδισμού (σε μητέρα και έμβρυο)

ποσοστό που κυμαίνεται από 1% έως 5%^{3,23}. Οι περιγεννητικές επιπλοκές είναι συχνότερες μεταξύ εκείνων που είχαν χρησιμοποιήσει αντιθυρεοειδική θεραπεία (ενδεικτικό ενεργού νόσου)¹⁸. Οι πιο σημαντικές παρουσιάζονται στον **πίνακα 2**.

Η. Θεραπεία

1) Παροδική θυρεοτοξίκωση κύησης

Η αντιμετώπιση εξαρτάται από τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων. Οι γυναίκες με βαριά υπερέμεση χρειάζονται κυρίως ενδοφλέβια ενυδάτωση για αντιμετώπιση της αφυδάτωσης και των ηλεκτρολυτικών διαταραχών. Τα αντιθυρεοειδικά φάρμακα δεν ενδείκνυνται, επειδή η T4 του ορού επιστρέφει στο φυσιολογικό την 14^η - 18^η εβδομάδα κύησης και η χρήση τους στην αρχή της εγκυμοσύνης αυξάνει τον κίνδυνο γενετικών ανωμαλιών. Σε μεμονωμένες περιπτώσεις η παροδική θυρεοτοξίκωση της κύησης αντιμετωπίστηκε με αντιθυρεοειδική θεραπεία. Ωστόσο, βιβλιογραφικά δεν υπάρχουν μελέτες που να συγκρίνουν τη θεραπεία με αντιθυρεοειδικά αγωγή έναντι της υποστηρικτικής θεραπείας. Επί συμπτωμάτων για περιορισμένο χρονικό διάστημα χρησιμοποιούνται μη εκλεκτικοί β αδρενεργικοί αναστολείς²¹.

2) Νόσος Graves στην κύηση

- Αντιθυρεοειδικά φάρμακα είναι θεραπεία εκλογής για την νόσο Graves κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης
- Ολική θυρεοειδεκτομή

Πιο αναλυτικά:

- **Αντιθυρεοειδικά φάρμακα:** Η μεθιμαζόλη (MMI), προπυλθειουρακίλη (PTU), καρβιμαζόλη (CM) είναι οι βασικοί πυλώνες θεραπείας για τον υπερθυρεοειδισμό Graves κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Οι αρχικές δόσεις των

αντιθυρεοειδικών φαρμάκων είναι MMI:5-30mg/ημέρα (τυπική δόση σε μέσο ασθενή 10-20mg), CM:10-40mg/ημέρα και PTU:100-600mg/ημέρα (τυπική δόση σε μέσο ασθενή 200-400mg/ημέρα). Ο χρόνος ημιζωής της PTU είναι μικρότερος (1-2 ώρες) από αυτόν της MMI με χορήγηση σε δύο ή τρεις ημερήσιες δόσεις. Αντίθετα, η MMI μπορεί να χορηγηθεί σε μια ημερήσια δόση.

Η PTU είναι υδατοδιαλυτή και δεσμεύεται περισσότερο από την αλβουμίνη σε σχέση με τη MMI σε φυσιολογικό PH. Αυτό περιορίζει τη διαπερατότητα της μέσω του πλακούντα στο έμβρυο για αυτό η χρήση της περιορίζεται ΜΟΝΟ στο πρώτο τρίμηνο. Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες της είναι η ακοκκιοκυτταραιμία σε ποσοστό 0,3%-0,5% και η ηπατοτοξικότητα σε ποσοστό <0,1%²⁴. Η ηπατική ανεπάρκεια που σχετίζεται με PTU είναι εξαιρετικά σπάνια και μπορεί να έχει αιφνίδια έναρξη και ταχέως προοδευτική πορεία. Επομένως είναι απαραίτητη η παρακολούθηση της ηπατικής βιοχημείας. Η PTU θα πρέπει να διακόπτεται εάν οι τρανσαμινάσες ορού είναι τρεις φορές μεγαλύτερες από το ανώτερο φυσιολογικό όριο. Μόλις διακοπεί το φάρμακο, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά με συχνές μετρήσεις τρανσαμινασών. Εάν αυξάνονται προοδευτικά, συνιστάται άμεση παραπομπή σε ηπατολόγο.

Γυναίκες με νόσο Graves που δεν μπορούν να ανεχθούν τις θειοναμίδες λόγω αλλεργίας, ακοκκιοκυττάρωσης ή ηπατοτοξικότητας, μπορεί να είναι απαραίτητη η θυρεοειδεκτομή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Η έκθεση σε MMI σχετίζεται με απλασία δέρματος, συγγενείς δυσπλασίες όπως δυσμορφικά πρόσωπα, ατρησία οισοφάγου, ομφαλοκήλη, ελαττώματα οφθαλμών, ουροποιητικού συστήματος και του κοιλιακού διαφράγ-

ματος. Μελέτες δείχνουν, ότι αυτές οι επιπλοκές επηρεάζουν το 2%-4% των παιδιών που εκτέθηκαν σε MMI στην APXH της εγκυμοσύνης (6^η - 10^η εβδομάδα)²⁵. Ωστόσο οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται σε ποσοστό 3%-5% και αφορούν αλλεργικές αντιδράσεις, όπως εξάνθημα. Αν το εξάνθημα εμφανιστεί κατά το δεύτερο τρίμηνο της κύησης, κατά την αλλαγή από PTU σε MMI, η MMI πρέπει να διακοπεί και η ασθενής θα συνεχίσει με PTU.

- **Οι μη εκλεκτικοί αδρενεργικοί β αναστολείς** (π.χ. προπρανολόλη) 10-40mg μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον έλεγχο των συμπτωμάτων ταχυκαρδίας. Μπορούν να διακοπούν σε 2-6 εβδομάδες. Η μακροχρόνια θεραπεία με β αναστολείς έχει συσχετιστεί με περιορισμό της ενδομήτριας ανάπτυξης, εμβρυική βραδυκαρδία και νεογνική υπογλυκαιμία. Επίσης, μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως προετοιμασία για θυρεοειδεκτομή²¹.

- **Τροποποίηση αντιθυρεοειδικής φαρμακευτικής αγωγής στο 1^ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης;**

Σε έγκυος ασθενή με νόσο Graves, η οποία είναι ευθυρεοειδική με χαμηλή δόση MMI (<5-10 mg/ημέρα) ή PTU (<100-200mg/ημέρα), θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής των αντιθυρεοειδικών φαρμάκων αφού ληφθεί υπόψη το ιστορικό της εγκύου, το μέγεθος της βρογχοκήλης, η διάρκεια της θεραπείας, οι τιμές των θυρεοειδικών ορμονών και τα επίπεδα των TRAb. Σε έγκυες με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης θυρεοτοξίκωσης μπορεί να είναι απαραίτητη η συνέχιση των αντιθυρεοειδικών φαρμάκων. Σε αυτές τις περιπτώσεις, συνιστάται η χρήση PTU για τη θεραπεία του μητρικού υπερθυρεοειδισμού έως την 16η εβδομάδα της κύησης. Οι έγκυες που λαμβάνουν MMI και χρήζουν συνέχιση θεραπείας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης θα πρέπει να αλλάξουν σε PTU το συντομότερο δυνατόν. Κατά τη μετάβαση από MMI σε PTU χρησιμοποιείται η αναλογία 1:20 (π.χ. MMI 5 mg/ ημέρα=PTU 50mg δύο φορές την ημέρα).

Αν απαιτείται θεραπεία μετά τις 16 εβδομάδες, παραμένει ασαφές εάν η PTU πρέπει να συνεχιστεί ή να ανατικατασταθεί από MMI. Όπως, προαναφέραμε και τα δυο φάρμακα σχετίζονται με ανεπιθύμητες ενέργειες. Στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο ο κίνδυνος τερατογένεσης μειώνεται και η MMI προτιμάται για την αποφυγή ηπατικών επιπλοκών στη μητέρα από τη PTU^{25,26}.

Ο έλεγχος FT4/TT4 και TSH θα πρέπει να ελέγχεται κάθε 4 εβδομάδες. Επίπεδα TSH μεταξύ 0,1-0,4 mIU/L για το 2^ο και 3^ο τρίμηνο μπορούν να θεωρηθούν «φυσι-

ολογικά». Τα αντιθυρεοειδικά φάρμακα στην κύηση θα πρέπει να χρησιμοποιούνται στη χαμηλότερη αποτελεσματική δόση στο δεύτερο τρίμηνο ή και να διακόπτονται, αν γίνεται, στο 3^ο τρίμηνο, στοχεύοντας FT4/TT4 ορού μητέρας στο ανώτερο όριο ή μετρίως πάνω από το εύρος αναφοράς για να αποφευχθεί ο εμβρυϊκός υποθυρεοειδισμός. Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται συνδυαστικό σχήμα λεβοθυροξίνης και αντιθυρεοειδικής αγωγής στην εγκυμοσύνη, εκτός από τη σπάνια περίπτωση του μεμονωμένου εμβρυϊκού υπερθυρεοειδισμού²¹.

- **Ολική Θυρεοειδεκτομή.**

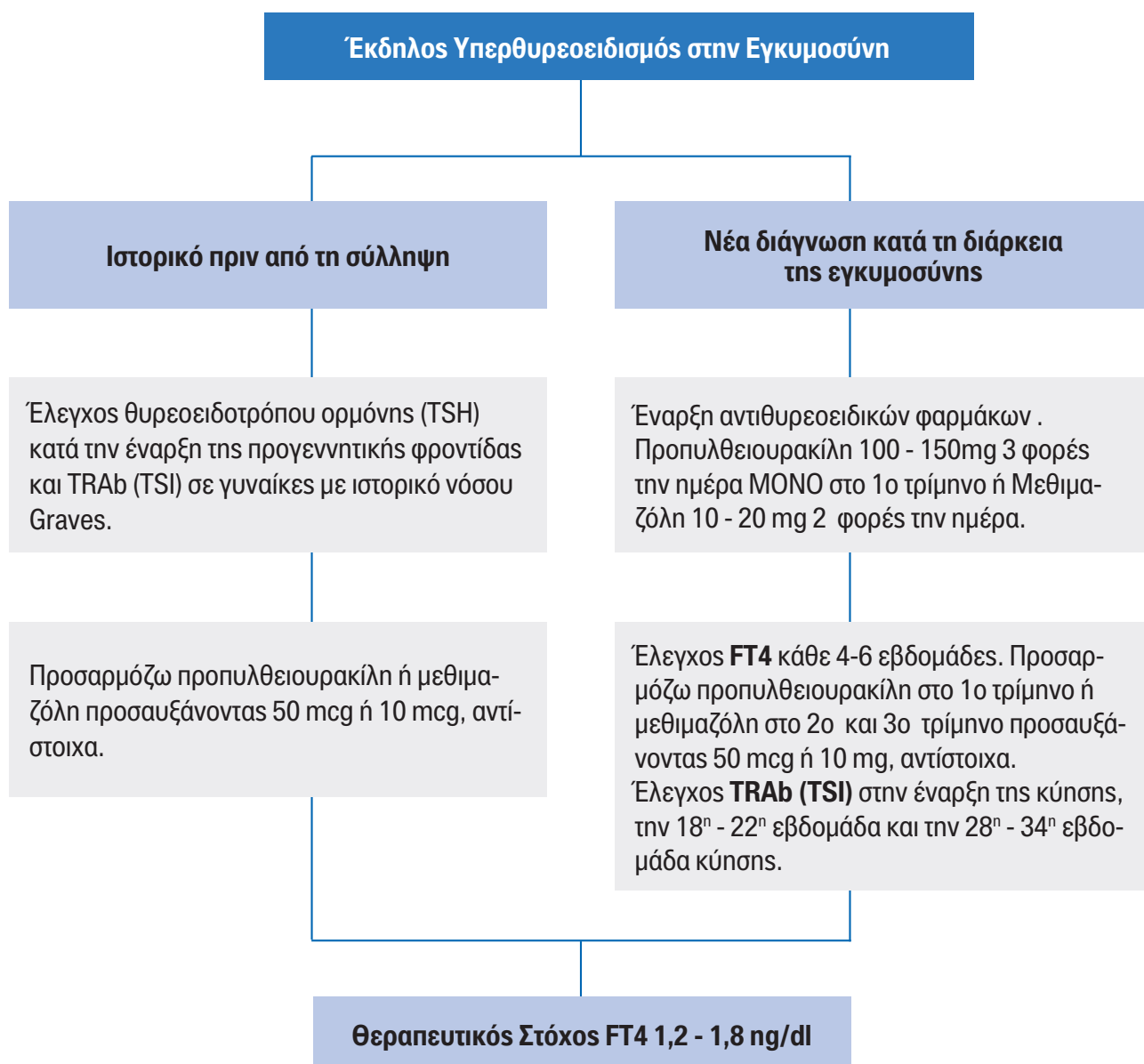
Η θυρεοειδεκτομή στην κύηση ενδείκνυται σε περιπτώσεις αλλεργιών / αντενδείξεων και στα δύο αντιθυρεοειδικά φάρμακα, σε ασθενείς που δεν συμμορφώνονται στην φαρμακευτική αγωγή τους και σε γυναίκες που ο ευθυρεοειδισμός δεν επιτυγχάνεται ακόμα και σε μεγάλες δόσεις αντιθυρεοειδικών φαρμάκων. Αν απαιτείται θυρεοειδεκτομή, το 2^ο τρίμηνο είναι η κατάλληλη χρονική περίοδος. Σε περίπτωση που η μητέρα έχει υψηλά TRAb (>3 φορές την ανώτερη τιμή αναφοράς) ακόμα και αν η μητέρα είναι ευθυρεοειδική μετά την θυρεοειδεκτομή, το έμβρυο θα πρέπει να παρακολουθείται για ανάπτυξη εμβρυϊκού υπερθυρεοειδισμού σ' όλη τη διάρκεια της κύησης. Συνιστάται η προετοιμασία με β αναστολέα προ του χειρουργείου σε υπερθυρεοειδικές γυναίκες που δεν ανέχονται τη θεραπεία με αντιθυρεοειδική αγωγή και σύντομη θεραπεία με διάλυμα ιωδιούχου καλίου (50-100mg/ημέρα). Σε περίπτωση εγκύου με νόσο Graves υποβάλλεται σε επείγουσα, μη θυρεοειδική χειρουργική επέμβαση, αν ελέγχεται καλά με ATDs, δεν χρειάζεται άλλη προετοιμασία, μόνο β αποκλεισμό αν είναι απαραίτητο^{21,26,27}.

3)Τοξικό αδένωμα

Μπορεί να χορηγηθεί θεραπεία με αντιθυρεοειδική αγωγή σε υπερθυρεοειδισμό με αυτόνομα οζίδια, το έμβρυο όμως θα πρέπει να παρακολουθείται στενά και προσεκτικά για βρογχοκήλη ή σημεία υποθυρεοειδισμού. Στο 2ο μισό της κύησης θα πρέπει να χορηγείται χαμηλή δόση αντιθυρεοειδικής αγωγής με στόχο η FT4/TT4 στη μητέρα να είναι στο ανώτερο όριο ή μετρίως πάνω από το εύρος αναφοράς [21].

Συμβουλευτική πριν τη Σύλληψη

Η συμβουλευτική πρέπει να λαμβάνει υπόψη το επιθυμητό χρονοδιάγραμμα της γυναίκας μέχρι τη σύλληψη και συζήτηση για τους κινδύνους και τα οφέλη όλων των θεραπευτικών επιλογών (αντιθυρεοειδικά φάρμακα, χορήγηση



Σχήμα 1. Αλγόριθμος διαχείρισης για έγκυες γυναίκες με νεοδιαγνωσμένο υπερθυρεοειδισμό ή για όσες έχουν πρόσφατα διαγνωσθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

ραδιενεργού ιωδίου (RAIA) και χειρουργική επέμβαση). Να σημειωθεί ότι ο κίνδυνος γενετικών ανωμαλιών από αντιθυρεοειδική αγωγή είναι μεγαλύτερος κατά την 6^η - 10^η εβδομάδα²⁴.

Οι γυναίκες με νόσο Graves συστήνεται να αναβάλουν τη σύλληψη και να χρησιμοποιούν αντισυλληπτική αγωγή μέχρι να ελεγχθεί ο υπερθυρεοειδισμός.

Συμπέρασμα

Ο υπερθυρεοειδισμός κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι σπάνιος. Ωστόσο, η έγκαιρη αναγνώριση και η σωστή αντιμετώπιση του είναι σημαντική λόγω των περι-

γεννητικών επιπλοκών. Η διατήρηση του ευθυρεοειδισμού και η επίτευξη ολικής T4 ορού στο ανώτερο φυσιολογικό όριο καθ' όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι το κλειδί για τη μείωση των επιπλοκών στη μητέρα, στο έμβρυο και στο νεογνό.

Ωστόσο, λόγω του δυνητικού κινδύνου για το έμβρυο με τη χρήση των αντιθυρεοειδικών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, θα πρέπει να αποφεύγεται τόσο η άκαιρη όσο και η υπερβολική έκθεση του εμβρύου σε αυτά τα φάρμακα. Κομβικό σημείο για μια επιτυχημένη εγκυμοσύνη είναι η συνεργασία ενδοκρινολόγου και γυναικολόγου και η παροχή συμβουλευτικής πριν από τη σύλληψη.

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. D.S. Cooper, P. Laurberg "Hyperthyroidism in pregnancy" *Lancet Diabetes Endocrinol*, 1 (2013), pp. 238-249
2. S.L. Andersen, J. Olsen, A. Carle, P. Laurberg "Hyperthyroidism incidence fluctuates widely in and around pregnancy and is at variance with some other autoimmune diseases: a Danish population-based study" *J Clin Endocrinol Metab*, 100 (2015), pp. 1164-1171
3. B.M. Casey, J.S. Dashe, C.E. Wells, D.D. McIntire, K.J. Leveno, F.G. Cunningham "Subclinical hyperthyroidism and pregnancy outcomes" *Obstet Gynecol*, 107 (2006), pp. 337-341
4. S.L. Andersen, S. Andersen, P. Vestergaard, J. Olsen "Maternal thyroid function in early pregnancy and child neurodevelopmental disorders: a danish nationwide case-cohort study" *Thyroid*, 28 (2018), pp. 537-546
5. Caroline T. Nguyen et al, "Grave's hyperthyroidism in pregnancy: a clinical review" *Clinical Diabetes and Endocrinology*, (2018).
6. Sheffield JS, Cunningham FG. Thyrotoxicosis and heart failure that complicate pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:211-7.
7. M. Moleti, F. Trimarchi, F. Vermiglio "Thyroid physiology in pregnancy" *Endocr Pract*, 20 (2014), pp. 589-596
8. Glinoe D 1997 The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev* 18:404-433.
9. Weeke J, Dybkjaer L, Granlie K, Eskjaer Jensen S, Kjaerulff E, Laurberg P, Magnusson B 1982 A longitudinal study of serum TSH, and total and free iodothyronines during normal pregnancy. *Acta Endocrinologica* 101:531.
10. A.M. Goldman, J.H. Mestman "Transient non-autoimmune hyperthyroidism of early pregnancy" *J Thyroid Res*, 2011 (2011), Article 142413, 10.4061/2011/142413
11. H. Tamaki, E. Itoh, T. Kaneda, K. Asahi, N. Mitsuda, O. Tanizawa, et al. "Crucial role of serum human chorionic gonadotropin for the aggravation of thyrotoxicosis in early pregnancy in Graves' disease" *Thyroid*, 3 (1993), pp. 189-193
12. Ben-Rafael Z, Struass JF, Arendash-Durand B, Mastroianni L, Flickinger GL. Changes in thyroid function tests and sex hormone binding globulin associated with treatment by gonadotropin. *Fertility and Sterility*. 1987;48(2):318-320
13. O.P. Soldin, R.E. Tractenberg, J.G. Hollowell, J. Jonklaas, N. Janicic, S.J. Soldin "Trimester specific changes in maternal thyroid hormone, thyrotropin, and thyroglobulin concentrations during gestation: trends and associations across trimesters in iodine sufficiency" *Thyroid*, 14 (2004), pp. 1084-1090
14. A. Yoshihara, J.Y. Noh, K. Mukasa, M. Suzuki, H. Ohye, M. Matsumoto, et al. "Serum human chorionic gonadotropin levels and thyroid hormone levels in gestational transient thyrotoxicosis: Is the serum hCG level useful for differentiating between active Graves' disease and GTT?" *Endocr J*, 62 (2015), pp. 557-560
15. Krassas GE, Pontikides N, Kaltsas T, Papadopoulou P, "Batrianos M 1994 Menstrual disturbances in thyrotoxicosis." *Clin Endocrinol (Oxf)* 40:641-644.
16. E.N. Pearce "Thyroid disorders during pregnancy and postpartum" *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 29 (2015), pp. 700-706
17. American Thyroid Association "Hyperthyroidism in pregnancy".
18. Suvi Turunen "Maternal hyperthyroidism and pregnancy outcomes: A population-based cohort study" *Clinical Endocrinology* Volume 93, Issue 6 p. 721-728
19. Laurberg P, Nygaard B, Glinoe D, Grussendorf M, Orgiazzi J. Guidelines for TSH-receptor antibody measurements in pregnancy: results of an evidence-based symposium organized by the European Thyroid Association. *Eur J Endocrinol* 1998;139:584-90.
20. Luton D, le Gac I, Vuillard E, Castanet M, Guibourdenche J, Noel M, et al. Management of Graves' disease during pregnancy: the key role of fetal thyroid gland monitoring. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6093-8.
21. Erik K. Alexander, Elizabeth N. Pearce 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum Thyroid Vol. 27, No. 3
22. Haddow JE, Knight GJ, Palomaki GE, McClain MR, Pulkkinen AJ 2004 The reference range and within-person variability of thyroid stimulating hormone during the first and second trimesters of pregnancy. *J Med Screen* 11:170-174.
23. Birte Nygaard "Hyperthyroidism in pregnancy" *BMJ Clin Evid*. 2015 Jan 21;2015:0611
24. Yoshihara A, Noh J, Yamaguchi T, Ohye H, Sato S, Sekiya K, Kosuga Y, Suzuki M, Matsumoto M, Kunii Y, Watanabe N, Mukasa K, Ito K, Ito K. Treatment of graves' disease with antithyroid drugs in the first trimester of pregnancy and the prevalence of congenital malformation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:2396-403.
25. Andersen SL, Olsen J, Laurberg P. Antithyroid drug side effects in the population and in pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:1606-14.
26. Mandel SJ, Cooper DS. The use of antithyroid drugs in pregnancy and lactation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:2354-9.
27. Lazarus JH. Hyperthyroidism during pregnancy: etiology, diagnosis and management. *Women's Health* 2005;1:97-104.



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

Υποθυρεοειδισμός και Κύηση

Διονυσοπούλου Σοφία, Σαββίδης Χρήστος

Ενδοκρινολογικό Τμήμα, Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών

Εισαγωγή

Η παρακολούθηση της θυρεοειδικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έχει μεγάλη σημασία τόσο για την υγεία της μητέρας όσο και για την έκβαση της κύησης και την υγεία του απογόνου. Ακολουθώς γίνεται συνοπτική αναφορά στις μεταβολές και στην αξιολόγηση της θυρεοειδικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της κύησης, τις ανάγκες πρόσληψης ιωδίου, τη σημασία της θυρεοειδικής αυτοανοσίας, του κλινικού και του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού και στη φαρμακευτική παρέμβαση όπως αυτή προτείνεται στις κατευθυντήριες οδηγίες.

Αλλαγές της Θυρεοειδικής Φυσιολογίας κατά τη Διάρκεια της Κύησης

Η εγκυμοσύνη αποτελεί μια περίοδο κατά την οποία αυξάνονται οι μεταβολικές ανάγκες της μητέρας, ενώ ταυτόχρονα πρέπει να καλυφθούν και οι ανάγκες του εμβρύου. Συνεπώς, κατά τη διάρκεια της κύησης συμβαίνουν φυσιολογικές αλλαγές στη λειτουργία αρκετών συστημάτων. Παρακάτω αναφέρονται συνοπτικά οι αλλαγές οι οποίες επηρεάζουν τη θυρεοειδική λειτουργία :

1. Αυξάνεται η TBG (σφαιρίνη δεσμεύουσα τη θυροξίνη) λόγω των αυξημένων οιστρογόνων. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των τιμών των ολικών θυρεοειδικών ορμονών κατά 1,5 φορά περίπου. Για το λόγο αυτό, για την αξιολόγηση της θυρεοειδικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της κύησης μετρώνται τα ελεύθερα κλάσματα των θυρεοειδικών ορμονών (κυρίως η fT4).

2. Κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης αυξάνεται η χοριακή γοναδοτροπίνη (hCG), της οποίας η συγκέντρωση κορυφώνεται την 11^η εβδομάδα. Η hCG παρουσιάζει παρόμοια δομή με την TSH (κοινή α-υπομονάδα) και συνδέεται στους υποδοχείς της TSH με πολύ μικρότερη όμως συγγένεια (1/100) σε σχέση με την ίδια την TSH. Λόγω της πολύ αυξημένης συγκέντρωσης της, η hCG προσδένεται στους υποδοχείς της TSH και προκαλεί μείωση της TSH και αύξηση της fT4 όπως φαίνεται στην **Εικόνα 1**¹. Το φαινόμενο αυτό συχνά αναφέρεται ως φαινόμενο κατό-

πτου. Στο 15% των υγιών εγκύων η TSH πέφτει κάτω από το χαμηλότερο όριο για τις μη έγκυες (0,4 μIU/ml). Υπενθυμίζεται ότι στο πρώτο τρίμηνο ο εμβρυϊκός θυρεοειδής δε λειτουργεί ακόμη, οπότε οι ανάγκες του εμβρύου πρέπει να καλυφθούν από το μητρικό θυρεοειδή, γεγονός που πιθανόν εξηγεί τις προαναφερθείσες μεταβολές στη θυρεοειδική λειτουργία. Η συγκέντρωση της hCG φτάνει τη μέγιστη τιμή της περίπου στην 11^η εβδομάδα κύησης και στη συνέχεια μειώνεται με αποτέλεσμα τη σταδιακή αύξηση της TSH και μείωση της fT4 από το δεύτερο τρίμηνο, όπως φαίνεται στις **Εικόνες 1** και **2**² και

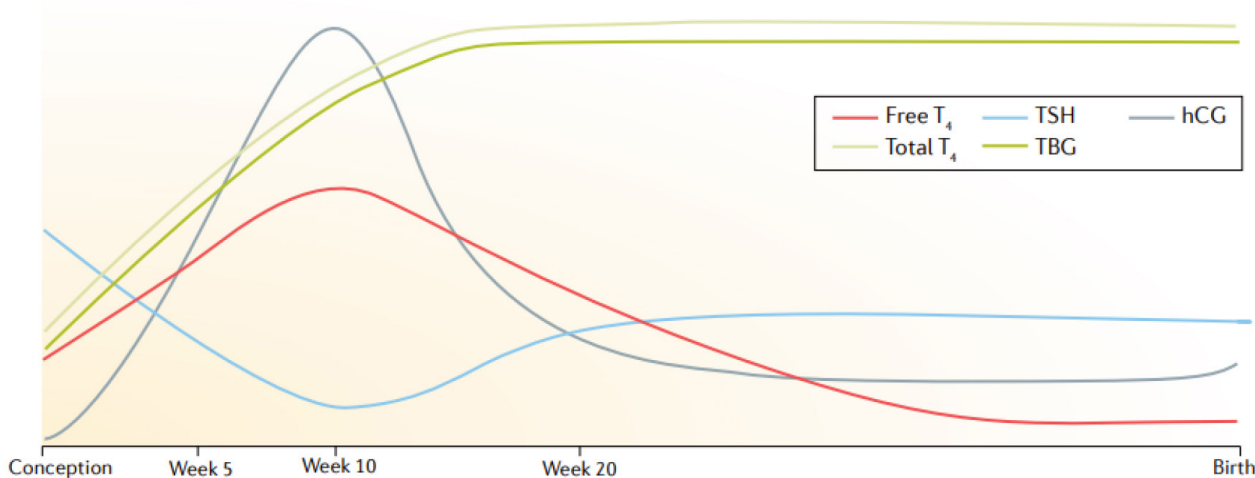
3. Αυξάνουν οι ανάγκες για παραγωγή θυρεοειδικών ορμονών όπως και οι ανάγκες για πρόσληψη ιωδίου από την έγκυο.

Ο φυσιολογικός θυρεοειδής προσαρμόζεται σε αυτές τις αλλαγές μέσω μεταβολών στο μεταβολισμό των θυρεοειδικών ορμονών και στη ρύθμιση του υποθάλαμο-υποφύσηο-θυρεοειδικού άξονα.

Τιμές Αναφοράς της TSH

Λόγω των παραπάνω φυσιολογικών μεταβολών στη θυρεοειδική λειτουργία κατά την κύηση, έχει προταθεί οι τιμές αναφοράς της TSH να καθορίζονται ανάλογα με τον εξεταζόμενο πληθυσμό, το εργαστήριο, την εθνικότητα και την ηλικία κύησης. Όταν αυτό δεν είναι εφικτό, προτείνεται ο καθορισμός των ορίων με μείωση κατά 0,4μIU/ml στο κατώτερο όριο και κατά 0,5μIU/ml στο ανώτερο όριο για το γενικό πληθυσμό. Συνήθως, ελλείψει συγκεκριμένων ορίων, μετά τη μείωση το ανώτερο όριο συμπίπτει με 4 μIU/ml.

Ενώ οι κατευθυντήριες οδηγίες του 2011³ όριζαν ως ανώτερο όριο για το πρώτο τρίμηνο της κύησης την TSH<2,5μIU/ml και TSH<3μIU/ml στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο, οι νεότερες οδηγίες του 2017⁴ συστήνουν τιμές TSH κάτω από το ανώτερο όριο που έχει επιλεγεί από το εργαστήριο για τη συγκεκριμένη ηλικία κύησης είτε, όταν δεν υπάρχει τέτοιο διαθέσιμο όριο, TSH<4μIU/ml καθ' όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.



Εικόνα 1: Αλλαγές στη θυρεοειδική λειτουργία στη διάρκεια της εγκυμοσύνης

Όπως προαναφέρθηκε, λόγω της αύξησης της TBG, μετρώνται τα ελεύθερα κλάσματα των θυρεοειδικών ορμονών και κυρίως η fT4.

Πρόσληψη Ιωδίου στην Εγκυμοσύνη

Όσον αφορά στην πρόσληψη ιωδίου στην εγκυμοσύνη, είναι σαφές πως λόγω της αύξησης των θυρεοειδικών ορμονών, της αποβολής ιωδίου στα ούρα αλλά και της μεταφοράς ιωδίου στο έμβρυο, οι ανάγκες σε ιώδιο κατά την κύηση αυξάνονται. Συγκεκριμένα, η συνιστώμενη πρόσληψη ιωδίου σε έγκυες και θηλάζουσες είναι 250-500 mcg ημερησίως. Υπενθυμίζεται ότι για το γενικό πληθυσμό η σύσταση είναι ημερήσια πρόσληψη τουλάχιστον 150mcg ιωδίου. Επίσης, οι γυναίκες που προγραμματίζουν κύηση συστήνεται να λαμβάνουν επιπλέον της δίαιτας συμπλήρωμα ιωδίου 150 mcg ημερησίως για τουλάχιστον τρεις μήνες πριν την κύηση. Από την τελευταία οδηγία εξαιρούνται προφανώς όσες λαμβάνουν T4 καθώς και οι υπερθυρεοειδικές ασθενείς. Σημειώνεται ότι η σοβαρή ιωδοανεπάρκεια (ημερήσια πρόσληψη μικρότερη από 50mcg) σχετίζεται με αποβολή, εμβρυικό θάνατο, περιγεννητική και μητρική θνησιμότητα και διανοητική καθυστέρηση στους απογόνους. Ευτυχώς σήμερα στις ανεπτυγμένες αλλά και στις αναπτυσσόμενες χώρες σπάνια συναντάμε τις συνέπειες της βαριάς ιωδοπενίας. Επίσης μέτρια ιωδοανεπάρκεια (ημερήσια πρόσληψη 50-150 mcg) σχετίζεται με βρογχοκίλη και θυρεοειδικές διαταραχές στο έμβρυο, μειωμένο βάρος πλακούντα και περίμετρο κεφαλής εμβρύου καθώς και διαταραχή ελλειμματικής προσοχής και υπερκινητικότητας στον απόγονο. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι, παρόλο που

η Ελλάδα θεωρείται ιωδοεπαρκής χώρα, σύμφωνα με πρόσφατη μελέτη το 60% των εγκύων γυναικών εμφανίζουν ιωδοανεπάρκεια, με το 1/3 αυτών να εμφανίζουν μέτρια προς βαριά ιωδοανεπάρκεια⁵. Τα στοιχεία αυτά τονίζουν τη σημασία της επαρκούς πρόσληψης ιωδίου κατά τη διάρκεια της κύησης.

Αυτοάνοση Θυρεοειδίτιδα και Εγκυμοσύνη

Η χρόνια αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα είναι πολύ συχνή στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Τα αντιθυρεοειδικά αντισώματα (ΑΘΑ) είναι θετικά σε ποσοστό 2-17% των εγκύων, ενώ η συχνότητα διαφέρει ανάλογα με την εθνικότητα. Αρκετές μελέτες έχουν γίνει σχετικά με την πιθανή επίδραση των αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων στην κύηση τόσο για τη μητέρα όσο και για το νεογνό. Συγκεκριμένα, έχει βρεθεί στατιστική συσχέτιση των αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων με αυτόματη αποβολή. Τονίζεται ότι δεν έχει βρεθεί αιτιολογική συσχέτιση και οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που να δικαιολογούν τη στατιστική συσχέτιση είναι ακόμη ασαφείς. Επίσης, με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα, δεν είναι σαφές αν η θυρεοειδική αυτοανοσία σχετίζεται με καθ'έξιν αποβολές. Οι κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν στους κλινικούς ιατρούς να εξετάσουν την πιθανότητα έναρξης αγωγής με μικρή δόση θυροξίνης σε ευθυρεοειδικές εγκύους με θετικά ΑΘΑ και ιστορικό προηγούμενων αποβολών λόγω της πιθανής θετικής επίδρασης και των ελάχιστων ανεπιθύμητων ενεργειών.

Όσον αφορά στην προωρότητα, οι μελέτες έχουν ποικίλα αποτελέσματα αλλά συνολικά τα δεδομένα υποστηρίζουν συσχέτιση της θυρεοειδικής αυτοανοσίας με αυξημένο ρίσκο πρόωρου τοκετού. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα

που να στηρίζουν τη θεραπεία με θυροξίνη σε ευθυρεοειδικές εγκύους με θετικά ΑΘΑ με σκοπό την πρόληψη του πρόωρου τοκετού.

Επίσης, κάποιες μελέτες συσχετίζουν τη θυρεοειδική αυτοανοσία με χαμηλό βάρος γέννησης καθώς και με την ψυχοκινητική ανάπτυξη του παιδιού. Σημειώνεται ότι δεν έχει γίνει συσχέτιση με τον τίτλο των αντισωμάτων παρά μόνο με τη θετικότητα.

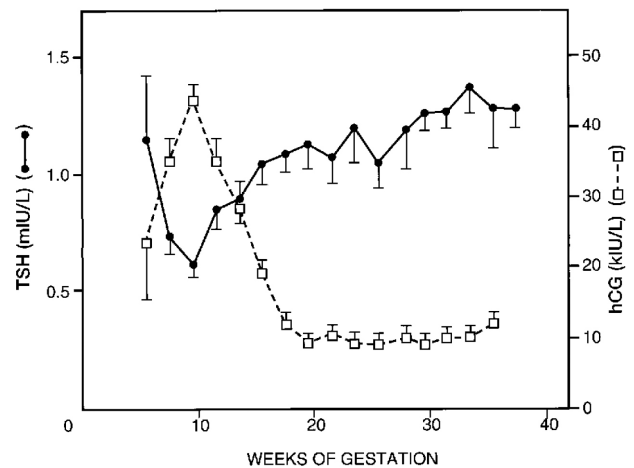
Κλινικός και Υποκλινικός Υποθυρεοειδισμός στην Εγκυμοσύνη

Ο κλινικός υποθυρεοειδισμός εμφανίζει εργαστηριακά αυξημένες τιμές TSH σε συνδυασμό με μειωμένες τιμές fT4. Ο κλινικός υποθυρεοειδισμός που παραμένει χωρίς κατάλληλη θεραπεία έχει συσχετιστεί με αποβολή, πρόωρο τοκετό, χαμηλό βάρος γέννησης, ενδομήτριο θάνατο, προεκλαμψία, αναιμία καθώς και δυσμενή νευροψυχιατρική ανάπτυξη του απογόνου⁶. Είναι σημαντική η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία του καθώς επηρεάζει δυσμενώς τη μητέρα και το έμβρυο.

Λιγότερο σαφής είναι η επίδραση του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού στην εγκυμοσύνη, η οποία είναι αντικείμενο μελετών τα τελευταία χρόνια. Πιο συγκεκριμένα, ο υποκλινικός υποθυρεοειδισμός έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο αποβολής και προωρότητα. Κάποια στοιχεία δείχνουν πως ίσως υπάρχει μικρή επίδραση του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού της μητέρας στο IQ του νεογνού, ενώ παραμένει ασαφής η σχέση με τον αυτισμό. Αντίθετα, δεν έχει βρεθεί συσχέτιση με αυξημένο κίνδυνο προεκλαμψίας ή περιγεννητικού θανάτου. Αξίζει να σημειωθεί πως σε αρκετές μελέτες η δυσμενής επίδραση στην κύηση επιτείνεται από την παρουσία θετικών ΑΘΑ. Γενικά, οι δυσμενείς επιδράσεις που παρατηρούνται σε έγκυες με θετικά ΑΘΑ όταν η TSH υπερβαίνει τα 2,5 μIU/ml, δεν εμφανίζονται σε εγκύους με αρνητικά ΑΘΑ αν η TSH δεν υπερβεί τα 5-10 μIU/ml.

Θεραπευτικοί Στόχοι

Όσον αφορά στη θεραπεία για τον κλινικό υποθυρεοειδισμό, ο θεραπευτικός στόχος είναι η TSH < 2,5 μIU/ml. Σε ασθενή με γνωστό υποθυρεοειδισμό κατά τη διάρκεια της κύησης συστήνεται αύξηση της δόσης κατά 25 με 30% το νωρίτερο δυνατό μετά την επιβεβαίωση της εγκυμοσύνης, ώστε να καλυφθούν οι αυξημένες ανάγκες σε θυρεοειδικές ορμόνες κατά το πρώτο τρίμηνο. Η θεραπεία του υποθυρεοειδισμού κατά την κύηση πρέπει να είναι



Εικόνα 2: TSH και hCG στον ορό στην κύηση.

αρκετά γρήγορη, οπότε συνήθως η δοσολογία δεν αυξάνεται τόσο σταδιακά όσο εκτός κύησης. Η παρακολούθηση του υποθυρεοειδισμού κατά την κύηση είναι στενή καθώς συστήνεται η μέτρηση της TSH ανά 4 με 6 εβδομάδες καθ' όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Τονίζεται ότι ευθυρεοειδικές γυναίκες με θετικά ΑΘΑ, ατομικό αναμνηστικό θυρεοειδεκτομής ή θεραπείας με I¹³¹ έχουν αυξημένη πιθανότητα να εμφανίσουν υποθυρεοειδισμό κατά τη διάρκεια της κύησης και πρέπει να ελέγχονται κάθε 4-6 εβδομάδες. Μετά την εγκυμοσύνη συστήνεται επιστροφή στην προηγούμενη δόση (ανά κιλό σωματικού βάρους) και έλεγχος σε 6 εβδομάδες. Ο έλεγχος μετά τον τοκετό δεν πρέπει να αμελείται, καθώς θα μπορούσε να διαφύγει της προσοχής η θυρεοειδίτιδα της λοχείας η οποία είναι αρκετά συχνή σε γυναίκες με θετικά ΑΘΑ. Αν έχει γίνει έναρξη T4 στην εγκυμοσύνη σε χαμηλή δόση κάτω από 50 mcg μπορεί να γίνει απευθείας διακοπή του φαρμάκου μετά τον τοκετό και έλεγχος σε 6 εβδομάδες.

Όσον αφορά στον υποκλινικό υποθυρεοειδισμό, αρχικά υπάρχει σύσταση για έλεγχο αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων σε έγκυες με TSH > 2,5 μIU/ml⁷. Υπάρχει ισχυρή σύσταση για έναρξη θεραπείας σε εγκύους με θετικά αντιθυρεοειδικά αντισώματα και TSH πάνω από το όριο για τον πληθυσμό καθώς και για εγκύους με αρνητικά αντιθυρεοειδικά αντισώματα και TSH > 10 μIU/ml. Μπορεί επίσης να εξεταστεί το ενδεχόμενο έναρξης θεραπείας σε εγκύους με αρνητικά ΑΘΑ και TSH πάνω από το όριο για τον πληθυσμό αλλά κάτω από 10 μIU/ml.

Οι τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες δε συστήνουν θεραπεία σε εγκύους με ΑΘΑ αρνητικά και TSH εντός του ορίου για τον πληθυσμό ή TSH μικρότερη από 4 μIU/ml όταν δεν υπάρχει καθορισμένο όριο για το συγκεκριμένο

πληθυσμό και την ηλικία κύησης.

Η μεμονωμένη υποθυροξιναιμία είναι η κατάσταση που χαρακτηρίζεται από TSH εντός φυσιολογικών ορίων με fT4 χαμηλή ή στο κατώτερο όριο. Στην περίπτωση αυτή δε συστήνεται θεραπεία αλλά συστήνεται πάντα κλινική συναξιολόγηση της μητέρας και του εμβρύου για την απόφαση της έναρξης θεραπείας.

Συμπερασματικά, αν και ο αρρυθμιστος υποθυρεοειδισμός μπορεί να επιπλέξει την κύηση, οι έγκυες γυναίκες που ελέγχονται και θεραπεύονται για υποκλινικό ή κλινικό υποθυρεοειδισμό δεν έχουν επιπλέον κίνδυνο από το γενικό πληθυσμό για επιπλοκές. Οι κύσεις αυτές δε θεωρούνται υψηλού κινδύνου και δε χρήζουν επιπλέον μαιευτικής παρακολούθησης.

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

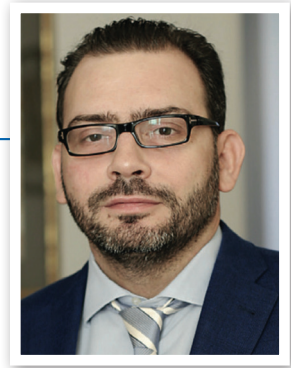
1. Korevaar T, Medici M, Visser T, et al. Thyroid disease in pregnancy: new insights in diagnosis and clinical management. *Nat Rev Endocrinol*. 2017; 13: 610–22.
2. Fantz CR, Dagogo-Jack S, Ladenson JH, Gronowski AM. Thyroid function during pregnancy. *Clin Chem*. 1999 Dec; 45(12): 2250-8.
3. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, Nixon A, Pearce EN, Soldin OP, Sullivan S, Wiersinga W; American Thyroid Association Taskforce on Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid*. 2011 Oct; 21(10): 1081-125.
4. Erik K. Alexander, Elizabeth N. Pearce, Gregory A. Brent, Rosalind S. Brown, Herbert Chen, Chrysoula Dosiou, William A. Grobman, Peter Laurberg, John H. Lazarus, Susan J. Mandel, Robin P. Peeters, and Scott Sullivan. *Thyroid*. 2017; Mar: 315-89.
5. Koukkou EG, Ilias I, Mamalis I, Markou KB. Pregnant Greek Women May Have a Higher Prevalence of Iodine Deficiency than the General Greek Population. *Eur Thyroid J*. 2016; 6: 26-30.
6. Thompson W, Russell G, Baragwanath G, Matthews J, Vaidya B, Thompson-Coon J. Maternal thyroid hormone insufficiency during pregnancy and risk of neurodevelopmental disorders in offspring: A systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018 Apr; 88(4): 575-84.
7. Maraka S, Singh Ospina NM, Mastorakos G, O’Keeffe DT. Subclinical Hypothyroidism in Women Planning Conception and During Pregnancy: Who Should Be Treated and How? *J Endocr Soc*. 2018 May 3; 2(6): 533-46.

Επανεπεμβάσεις στη Χειρουργική του Θυρεοειδούς Αδένα



Νίκος Ρουκουνάκης

Διευθυντής Α΄ Χειρουργικής Κλινικής, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ο Ευαγγελισμός»



Κυριάκος Βαμβακίδης

Διευθυντής Τμήματος Χειρουργικής Ενδοκρινών Αδένων, «Ερρίκος Ντυνάν»

Η χειρουργική του θυρεοειδούς αδένου βασίζεται σε συγκεκριμένες ενδείξεις οι οποίες αφορούν κυρίως τον καρκίνο, τις ευμεγέθεις βρογχοκήλες με πειστικά φαινόμενα στην τραχεία και τον μη φαρμακευτικά ρυθμιζόμενο υπερθυρεοειδισμό.

Η αρχική επέμβαση όμως σε κάποιες περιπτώσεις μπορεί να αποδειχθεί μη επαρκής και να εγερθεί το ερώτημα της επανεπέμβασης προκειμένου να δοθεί οριστική θεραπεία / ίαση.

Οι ενδείξεις της επανεπέμβασης στην χειρουργική του θυρεοειδούς πρέπει να προκύπτουν μετά από προσεκτική ανάλυση και αξιολόγηση των πιθανών κινδύνων και αφού αποκλειστούν άλλες μη χειρουργικές επιλογές όπως η ενεργητική παρακολούθηση, η θεραπευτική χορήγηση ραδιενεργού ιωδίου, η διαδερμική έγχυση αιθανόλης ή η διαδερμική καταστροφή της βλάβης με ραδιοσυχνότητες.

Η επανεπέμβαση στην χειρουργική του θυρεοειδούς έχει ιδιαίτερες δυσκολίες και αυξημένη πιθανότητα επιπλοκών κυρίως λόγω της διαταραχής της φυσιολογικής ανατομίας της περιοχής και της ανάπτυξης μετεγχειρητικών συμφύσεων. Η επανεπέμβαση πρέπει να δώσει μόνιμη λύση στην παθολογία του θυρεοειδούς που είτε υποτροπίασε είτε έχει παραμείνει μετά την αρχική χειρουργική επέμβαση.

Ενδείξεις Επανεπέμβασης:

- 1) Υποτροπή - υπολειμματική νόσος σε θηλώδη καρκινώματα θυρεοειδούς αδένου
- 2) Υποτροπή - υπολειμματική νόσος σε θυλακίωδη καρκινώματα θυρεοειδούς

3) Υποτροπή - υπολειμματική νόσος σε μυελοειδή καρκινώματα θυρεοειδούς αδένου

4) Υποτροπή - υπολειμματική νόσος σε ασθενείς με υπερθυρεοειδισμό

5) Υποτροπή καλοήθους πολυοζώδους βρογχοκήλης με παρουσία πειστικών φαινομένων στην τραχεία

1. Υποτροπή - υπολειμματική νόσος σε θηλώδη καρκινώματα θυρεοειδούς αδένου

Οι περιπτώσεις αυτές αφορούν θηλώδη κακοήθη νεοπλασμάτα είτε με μεγάλο θυρεοειδικό υπόλειμμα, είτε με τοπική υποτροπή. Η τοπική υποτροπή αφορά κυρίως την εμφάνιση λεμφαδενικών μεταστάσεων. Επειδή οι επανεπεμβάσεις συχνότατα γίνονται πολύ κοντά στο 1^ο χειρουργείο συνήθως αφορούν υπολειμματική νόσο, δηλαδή νόσο που προϋπήρχε της πρώτης επέμβασης αλλά δεν είχε διαγνωστεί¹.

Ασθενείς με διπθημένο λεμφαδένα <0,8 εκ στο κεντρικό τραχηλικό διαμέρισμα ή <1 εκ. στην πλάγια τραχηλική χώρα με σταθερά επίπεδα θυρεοσφαιρίνης και αύξηση του μεγέθους του διπθημένου λεμφαδένα <3 χιλιοστά ανά έτος θα μπορούσαν να τεθούν σε παρακολούθηση. Έτσι, οι ενδείξεις επανεπέμβασης σε ασθενείς με υποτροπή θηλώδους καρκινώματος θυρεοειδούς αδένου συνοψίζονται στον ακόλουθο πίνακα² (σελ.57).

Η πιθανότητα λεμφαδενικών μεταστάσεων στους ασθενείς με θηλώδες καρκίνωμα μπορεί να φτάνει το 60% στο κεντρικό τραχηλικό διαμέρισμα.

Στις περιπτώσεις λεμφαδενικής διασποράς στην πλάγια τραχηλική χώρα, η πιθανότητα λεμφαδενικής μετάστασης

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΕΠΑΝΕΠΕΜΒΑΣΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΥΠΟΤΡΟΠΗ ΘΗΛΩΔΟΥΣ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ ΑΔΕΝΑ	
Διπλημένους λεμφαδένας με $md > 0,8$ εκατοστών στο κεντρικό τραχηλικό διαμέρισμα (επίπεδο VI, VII)	
Διπλημένους λεμφαδένας με $md > 1$ εκατοστού στο πλάγιο τραχηλικό διαμέρισμα (επίπεδο I-V)	
Σταδιακή αύξηση των επιπέδων της θυρεοσφαιρίνης	
Αύξηση του διπλημένου λεμφαδένα > 3 χιλιοστών ανά έτος	
Επιθυμία ασθενούς ή/και θεράποντος ενδοκρινολόγου	

ανά επίπεδο συνοψίζεται στον ακόλουθο πίνακα:

ΕΠΙΠΕΔΟ	ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑ ΛΕΜΦΑΔΕΝΙΚΗΣ ΜΕΤΑΣΤΑΣΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΘΚΘ
I	5-9%
IIa	53%
IIb	16%
III	71%
IV	66%
Va	8%
Vb	22%

Είναι προφανές ότι σε ένα θεραπευτικό πλάγιο λεμφαδενικό καθαρισμό τα επίπεδα I και Va προτείνεται να περιλαμβάνονται μόνο αν υπάρχει απεικονιστική υποψία.

Σε μία σειρά 185 ασθενών του Mount Sinai Hospital με 248 πλάγιους λεμφαδενικούς καθαρισμούς για ΘΚΘ κανένας ασθενής δεν είχε μετάσταση στο επίπεδο Va (πάνω από το παραπληρωματικό νεύρο)³.

Ειδικά για το επίπεδο I, η πιθανότητα υποτροπής είναι $< 1\%$ όταν δεν έχει συμπεριληφθεί στην αρχική επέμβαση, οπότε είναι ιδιαίτερα ασυνήθης η επανεπέμβαση σε αυτόν τον ανατομικό χώρο⁴.

Αντιθέτως τα επίπεδα IIa, III, IV, Vb πρέπει να περιλαμβάνονται σε έναν θεραπευτικό πλάγιο λεμφαδενικό καθαρισμό για θηλώδες Ca θυρεοειδούς αδένες⁵.

2. Υποτροπή - υπολειμματική νόσος σε θυλακίωδη καρκινώματα θυρεοειδούς

Στην Ελλάδα σήμερα (σε αντίθεση με άλλες ευρωπαϊκές χώρες) το θυλακίωδες καρκίνωμα του θυρεοειδούς αδένος είναι στην πραγματικότητα ένας σπάνιος καρκίνος, ειδικά σε περιοχές που δεν υπάρχει ένδεια ιωδίου. Στη χώρα μας, φαίνεται ότι ο επιπολασμός του θυλακίωδους καρκινώματος είναι μικρότερος και από αυτόν του μυελο-

ειδούς καρκινώματος θυρεοειδούς αδένος. Στο δικό μας Τμήμα Χειρουργικής Ενδοκρινών Αδένων την τελευταία δεκαετία, σε μία σειρά με περισσότερους από 2000 καρκίνους θυρεοειδούς, το θυλακίωδες καρκίνωμα αφορούσε ποσοστό μικρότερο από το 2% των ασθενών. Πιθανότατα η ιωδίσωση του μαγειρικού αλάτος που νομοθετήθηκε την δεκαετία του '80 να συνέβαλε στην μείωση της εμφάνισης του θυλακίωδους καρκινώματος.

Ο καρκίνος αυτός σπάνια εμφανίζει λεμφαδενική διασπορά, οπότε δεν υπάρχει ένδειξη λεμφαδενικού καθαρισμού στην αρχική χειρουργική επέμβαση. Κατά συνέπεια και οι επανεπεμβάσεις για το θυλακίωδες καρκίνωμα αφορούν είτε θυρεοειδικό υπόλειμμα είτε τοπικές υποτροπές που μόνο σε ασυνήθεις περιπτώσεις αφορούν λεμφαδενικές μεταστάσεις.

3. Υποτροπή - υπολειμματική νόσος σε μυελοειδή καρκινώματα θυρεοειδούς αδένος

Τα μυελοειδή καρκινώματα είναι επιθετικά νεοπλασμάτα που μεθίστανται τόσο τοπικά, είτε στους επικώριους λεμφαδένες, είτε με τη μορφή ελευθέρων διηθήσεων είτε με περινευρική διήθηση εξωθυρεοειδικά, όσο και αιματογενώς σε άλλα όργανα.

Η αρχική επέμβαση είναι ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες για την καλή εξέλιξη ενός μυελοειδούς καρκινώματος και προϋποθέτει εκτός της ολικής θυρεοειδεκτομής και τουλάχιστον κεντρικό λεμφαδενικό καθαρισμό.

Στις κατευθυντήριες οδηγίες της American Thyroid Association (ATA) (Σύσταση 24) ως αρχική επέμβαση προτείνεται η ολική θυρεοειδεκτομή με τουλάχιστον κεντρικό τραχηλικό λεμφαδενικό καθαρισμό⁶.

Παρά ταύτα σε πολλές περιπτώσεις δεν ακολουθούνται οι οδηγίες αυτές. Σε μία σειρά με περισσότερους από 600 ασθενείς με ΜΚΘ, η αρχική αντιμετώπιση περιλάμβανε κεντρικό λεμφαδενικό καθαρισμό μόνο στο 35,5% των ασθενών⁷.

Σημαντική θεωρείται η πραγματοποίηση της επέμβασης σε κέντρα αναφοράς με μεγάλη χειρουργική εμπειρία. Σε μία μελέτη από τον Verbeek et al, η πραγματοποίηση της αρχικής επέμβασης σε κέντρα αναφοράς σύμφωνα με τις οδηγίες της ATA, σχετίζεται με λιγότερες επανεπεμβάσεις για τοπικό έλεγχο της νόσου αλλά και αυξημένη πιθανότητα βιοχημικής ίασης⁸.

Η απόφαση επανεπέμβασης για ΜΚΘ βασίζεται κυρίως σε απεικονιστικά ευρήματα και στην βασική τιμή καλσιτονίνης. Μπορεί να έχει θεραπευτικούς ή και παρηγορητικούς σκοπούς. Θα πρέπει να γίνει κατανοητό ότι οι επανεπεμβάσεις για ΜΚΘ με ευρεία διασπορά σπάνια μπορούν να επιφέρουν βιοχημική ίαση.

Σε μία μελέτη από τον Machens et al, όπου αναλύονται ασθενείς με επιμένουσα νόσο, αναφέρεται ότι η πιθανότητα βιοχημικής ίασης ήταν 44% αν η βασική τιμή καλσιτονίνης ήταν <1000 pg/ml και δεν είχαν αφαιρεθεί διηθημένοι λεμφαδένες στην αρχική επέμβαση.

Στην περίπτωση που είχαν αφαιρεθεί 1-5 διηθημένοι λεμφαδένες και η καλσιτονίνη ήταν <1000 pg/ml η πιθανότητα βιοχημικής ίασης υποχωρούσε στο 18%, ενώ αν η βασική τιμή καλσιτονίνης ήταν >1000 pg/ml η πιθανότητα βιοχημικής ίασης με ποσοστό <1%, ήταν απελπιστικά χαμηλή(9).

4. Υποτροπή - υπολειμματική νόσος σε ασθενείς με υπερθυρεοειδισμό

Στις περιπτώσεις αυτές σκοπός της επανεπέμβασης είναι να απαλλάξει τον ασθενή από θυρεοειδικό υπόλειμμα που υπερλειτουργεί. Είναι μια πολύ σπάνια ένδειξη επανεπέμβασης σήμερα, ειδικά αν αναλογιστεί κανείς ότι η θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο θα μπορούσε να επιφέρει τα ίδια ή και καλύτερα αποτελέσματα χωρίς τον κίνδυνο των, αυξημένων σε πιθανότητα, χειρουργικών επιπλοκών της επανεπέμβασης.

5. Υποτροπή καλοήθους πολυοζώδους βρογχοκήλης με παρουσία πιεστικών φαινομένων στην τραχεία

Εδώ συναντάμε περιπτώσεις υποτροπής μετά από υφολικές θυρεοειδεκτομές που πλέον πραγματοποιούνται πολύ σπάνια. Η υφολική θυρεοειδεκτομή ήταν συνήθως τακτική μέχρι και την 10ετία του '80, αλλά στη συνέχεια αντικαταστάθηκε με την ολική ή σχεδόν ολική θυρεοειδεκτομή. Είναι και αυτές σπάνιες ενδείξεις επανεπέμβασης που όμως έχουν απόλυτη αναγκαιότητα, ειδικά όταν υπάρχει στένωση τραχείας και δυσκολία στην αναπνοή.

Χειρουργική Τεχνική

Πριν αναφερθούμε στην τεχνική της επανεπέμβασης θα πρέπει να ξεκαθαρίσουμε την σημασία του ολοκληρωμένου λεμφαδενικού καθαρισμού, που είναι και το συχνότερο είδος επανεπέμβασης στον θυρεοειδικό καρκίνο.

Ο λεμφαδενικός καθαρισμός θα πρέπει να αφορά το σύνολο του τραχηλικού διαμερίσματος και όχι μόνο επιλεκτικά τους διηθημένους λεμφαδένες (berry picking). Η σημασία του συστηματικού λεμφαδενικού καθαρισμού με την αφαίρεση en bloc του κυτταρολιπώδους ιστού και των λεμφαδένων του τραχηλικού διαμερίσματος δείχθηκε από την μελέτη του Henning Dralle, σύμφωνα με την οποία οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε συστηματικό λεμφαδενικό καθαρισμό χρειάστηκαν λιγότερες επανεπεμβάσεις συγκριτικά με τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επιλεκτική αφαίρεση λεμφαδένων¹⁰.

Η μεγάλη δυσκολία στις επανεπεμβάσεις στον καρκίνο του θυρεοειδούς πηγάζει από τα τις ακόλουθες παραμέτρους:

A) Διαταραχή της φυσιολογικής ανατομίας

Μετά από προηγηθείσα θυρεοειδεκτομή οι κοινές καρωτίδες μετακινούνται προς την μέση γραμμή και ακουμπάνε στην τραχεία, ενώ η ανώνυμη αρτηρία μπορεί να ανέλθει σε ψηλότερο επίπεδο προς τον τράχηλο μπροστά από την τραχεία¹¹. Τα παλίνδρομα λαρυγγικά νεύρα αλλάζουν ανατομικές σχέσεις συγκριτικά με την προεγχειρητική τοπογραφία.

B) Μετεγχειρητικές συμφύσεις¹²

Αυτές αποτελούν μία μεγάλη δυσκολία, ειδικά στις περιπτώσεις υπολειμματικής νόσου, όπου η επανεπέμβαση πρέπει να πραγματοποιηθεί σε κοντινό χρονικό σημείο σε σχέση με την αρχική χειρουργική επέμβαση (συνήθως σε διάστημα λίγων μηνών). Σε κάθε περίπτωση η επανεπέμβαση δεν πρέπει να πραγματοποιείται πριν επέλθουν τουλάχιστον 2-3 μήνες μετά την αρχική επέμβαση¹³.

Γ) Πιθανότητα κάκωσης παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου με μόνιμη παράλυση φωνητικής χορδής ως απότοκο προηγούμενης χειρουργικής επέμβασης

Για το λόγο αυτό είναι απολύτως αναγκαία και επιβεβλημένη η διενέργεια προεγχειρητικής έμμεσης λαρυγγοσκόπησης προς αξιολόγηση της κινητικότητας των φωνητικών χορδών. Σε μια σειρά 181 επανεπεμβάσεων για θυρεοειδικό καρκίνο, το 14% των ασθενών προσήλθε με προϋ-

πάρχουσα παράλυση φωνητικής χορδής¹⁴.

Σε περίπτωση ύπαρξης παράλυτης φωνητικής χορδής είναι δυνατόν να τροποποιηθεί ο αρχικός σχεδιασμός της επανεπέμβασης, ώστε να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος κάκωσης του λειτουργικού παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου και να μειωθεί η πιθανότητα παράλυσης της πολύτιμης φωνητικής χορδής, που μπορεί να οδηγήσει σε επαπειλούμενο αεραγωγό και τραχειοτομή.

Δ) Ανάγκη του καλύτερου δυνατού ογκολογικού αποτελέσματος

Προφανώς, κάθε επανεπέμβαση στοχεύει στην εκτομή της υπολειμματικής νόσου/υποτροπής και στην ίαση του ασθενούς. Αυτό δεν είναι πάντα εφικτό και ο χειρουργός φέρει την ευθύνη να επιφέρει το καλύτερο ογκολογικό αποτέλεσμα με τις λιγότερες δυνατές επιπλοκές.

Ε) Αυξημένη πιθανότητα επιπλοκών σε σχέση με την πρώτη χειρουργική επέμβαση

Είναι κοινώς παραδεκτό ότι οι επανεπεμβάσεις έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο όσον αφορά την εμφάνιση των ειδικών επιπλοκών της επέμβασης, όπως η κάκωση του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου και η προσωρινή ή μόνιμη υπασβεστιαϊμία. Επίσης μπαίνει σε κίνδυνο η ανατομική και λειτουργική ακεραιότητα πολλών άλλων κινητικών νεύρων στις περιπτώσεις του πλάγιου λεμφαδενικού καθαρισμού, όπως κακώσεις στο πνευμονογαστρικό, φρενικό, βραχιόνιο, παραπληρωματικό και υπογλώσσιο νεύρο. Σπάνια αλλά σημαντική επιπλοκή είναι η εμφάνιση του συνδρόμου Horner που εκδηλώνεται με μύση, ενόφθαλμο, πτώση άνω βλεφάρου και ανιδρωσία και οφείλεται σε βλάβη στην συμπαθητική άλυσση ή συχνότερα σε ιατρογενή κάκωση των αυχενικών συμπαθητικών γαγγλίων.

Τεχνική

Η ασφαλέστερη προσέγγιση σε μία επανεπέμβαση είναι αυτή που εξασφαλίζει την αποφυγή των συμφύσεων και τον καλύτερο έλεγχο των ευγενών στοιχείων που πρέπει να διαφυλαχθούν κατά την επέμβαση.

Αυτή δεν είναι άλλη από την πλάγια προσπέλαση ή "back door" procedure¹⁵.

Η πλάγια προσπέλαση δημιουργεί τις συνθήκες για την ασφαλή προσέγγιση μεγάλων αγγειακών στελεχών, της κοινής καρωτίδας, αλλά κυρίως της έσω σφαγίτιδας φλέβας¹⁶.

Αρχικά παρασκευάζεται το έσω χείλος του στερνοκλειδομαστοειδούς μυός και έλκεται προς τα πλάγια. Στη συνέχεια κινητοποιείται ο ωμοϋοειδής μυς και έλκεται προς τα άνω και έξω. Παρασκευάζεται η έσω σφαγίτιδα και η κοινή καρωτίδα και αναγνωρίζεται το πνευμονογαστρικό νεύρο. Παρασκευή του πνευμονογαστρικού νεύρου σε ικανό μήκος μεταξύ έσω σφαγίτιδας και κοινής καρωτίδας. Οι πρόσθιοι τραχηλικοί μύες έλκονται προς την μέση γραμμή. Η κοινή καρωτίδα παρασκευάζεται και έλκεται προς τα έξω.

Στη συνέχεια αναγνωρίζεται το παλίνδρομο λαρυγγικό νεύρο και ακολουθεί η ασφαλής διαίρεση των πρόσθιων τραχηλικών στο άνω τριτημόριο προκειμένου να διατηρηθεί η νεύρωσή τους από την αγκύλη του υπογλωσσίου νεύρου. Στη συνέχεια παρασκευάζεται το παλίνδρομο λαρυγγικό νεύρο σε όλο το μήκος του κατά την τραχειο-οισοφαγική αύλακα και αναγνωρίζονται οι παραθυρεοειδείς αδένες. Η χρήση της διεγχειρητικής νευροπαρακολούθησης (νευροδιεγέρτη) στην επανεπέμβαση είναι πλέον ενδεδειγμένη⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾. Αφού εξασφαλιστεί η ανατομική ακεραιότητα του ΠΛΝ, προχωράμε στην αφαίρεση της υπολειμματικής νόσου / υποτροπής με ασφάλεια.

Οι επανεπεμβάσεις είναι προφανές ότι πρέπει να πραγματοποιούνται μετά ενδελεχή ανάλυση των ενδείξεων, με μόνο κριτήριο την βελτίωση της ποιότητας ζωής του ασθενούς και την βελτίωση της πρόγνωσης της νόσου στις περιπτώσεις κακοήθειας. Θα πρέπει να πραγματοποιούνται μετά από προεγχειρητικό λαρυγγοσκοπικό έλεγχο της κινητικότητας των φωνητικών χορδών και να διενεργούνται από έμπειρη χειρουργική ομάδα, τόσο για το καλύτερο ογκολογικό αποτέλεσμα, όσο και για την ελαχιστοποίηση των επιπλοκών.

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

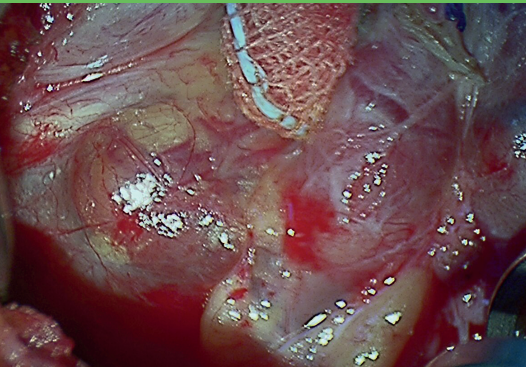
1. Young S, Harari A, Smooke-Praw S, Ituarte PHG, Yeh MW. Effect of reoperation on outcomes in papillary thyroid cancer. *Surg (United States)*. 2013;154(6):1354-62.
2. Patel KN, Yip L, Lubitz CC, Grubbs EG, Miller BS, Shen W, et al. The American association of endocrine surgeons guide-
- lines for the definitive surgical management of thyroid disease in adults. *Ann Surg*. 2020;271(3):E21-93.
3. Merdad M, Eskander A, Kroeker T, Freeman JL. Metastatic papillary thyroid cancer with lateral neck disease: Pattern of spread by level. *Head Neck*. 2013;35(10):1439-42.

4. Caron NR, Tan YY, Ogilvie JB, Triponez F, Reiff ES, Kebebew E, et al. Selective modified radical neck dissection for papillary thyroid cancer - Is level I, II and V dissection always necessary? *World J Surg.* 2006;30(5):833-40.
5. Stack BC, Ferris RL, Goldenberg D, Haymart M, Shaha A, Sheth S, et al. American thyroid association consensus review and statement regarding the anatomy, terminology, and rationale for lateral neck dissection in differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2012;22(5):501-8.
6. Wells SA, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al. Revised American thyroid association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2015;25(6):567-610.
7. Kuo EJ, Sho S, Li N, Zanocco KA, Yeh MW, Livhits MJ. Risk factors associated with reoperation and disease-specific mortality in patients with medullary thyroid carcinoma. *JAMA Surg.* 2018;153(1):52-9.
8. Verbeek HHG, Meijer JAA, Zandee WT, Kramp KH, Sluiter WJ, Smit JW, et al. Fewer Cancer Reoperations for Medullary Thyroid Cancer After Initial Surgery According to ATA Guidelines. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(4):1207-13.
9. MaChens A, Dralle H. Benefit-risk balance of reoperation for persistent medullary thyroid cancer. *Ann Surg.* 2013;257(4):751-7.
10. Dralle H, Damm I, Scheumann GF, Kotzerke J, Kupsch E, Geerlings H, et al. Compartment-oriented microdissection of regional lymph nodes in medullary thyroid carcinoma. *Surg Today [Internet].* 1994 [cited 2017 Dec 17];24(2):112-21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8054788>
11. Ozlugedik S, Ozcan M, Unal A, Yalcin F, Tezer MS. Surgical importance of highly located innominate artery in neck surgery. *Am J Otolaryngol - Head Neck Med Surg.* 2005;26(5):330-2.
12. Richer SL, Wenig BL. Changes in Surgical Anatomy Following Thyroidectomy. *Otolaryngol Clin North Am.* 2008;41(6):1069-78.
13. Shaha AR. Revision Thyroid Surgery - Technical Considerations. *Otolaryngol Clin North Am.* 2008;41(6):1169-83.
14. Salari B, Ren Y, Kamani D, Randolph GW. Revision neural monitored surgery for recurrent thyroid cancer: Safety and thyroglobulin response. *Laryngoscope.* 2016;126(4):1020-5.
15. Vamvakidis K, Christoforides C, Zografos GN. Revision in thyroid surgery. *Hell J Surg.* 2015;87(1):71-3.
16. Pathak KA, Jabab ASA, Kazi R, Nason RW. Lateral approach to central compartment of neck. *J Surg Oncol.* 2011;103(1):101-2.
17. Chuang YC, Huang SM. Protective effect of intraoperative nerve monitoring against recurrent laryngeal nerve injury during re-exploration of the thyroid. *World J Surg Oncol.* 2013;11:7819.
18. Wojtczak B, Sutkowski K, Kaliszewski K, Barczyński M, Bolanowski M. Thyroid reoperation using intraoperative neuromonitoring. *Endocrine.* 2017;58(3):458-66.
19. Barczyński M, Konturek A, Pragacz K, Papier A, Stopa M, Nowak W. Intraoperative nerve monitoring can reduce prevalence of recurrent laryngeal nerve injury in thyroid reoperations: Results of a retrospective cohort study. *World J Surg.* 2014;38(3):599-606.

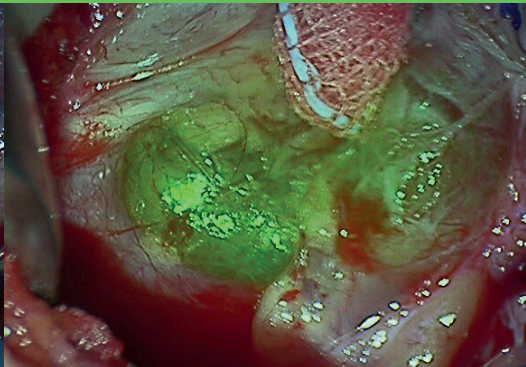
VIRONXO

Identify Parathyroid Glands
with Auto-Fluorescence 4 CHIP Technology

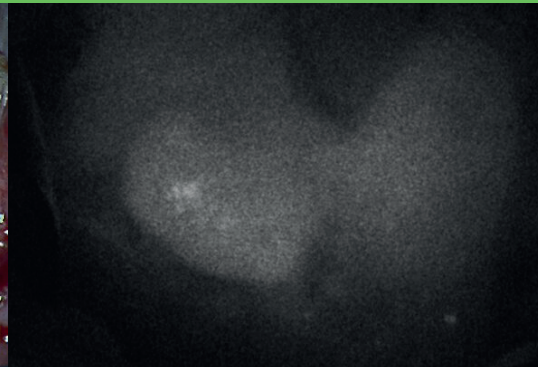
Visualize Parathyroid Glands in 3 Modes



Pure White Light
To operate as minimal
invasive surgery



ICG NIR Overlay
To detect and remove
parathyroid in real time



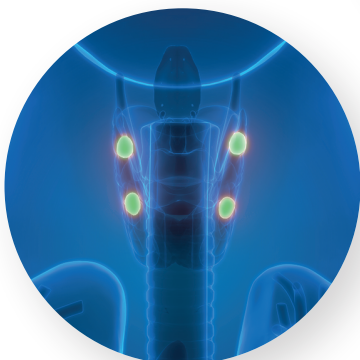
Black & White
To detect parathyroid



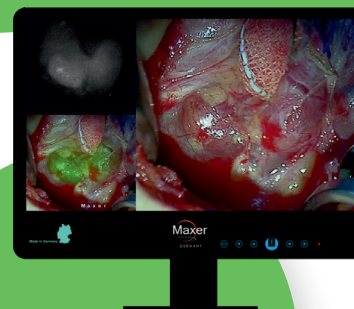
Auto-fluorescence technology in Viron XO allows to highlight the parathyroid glands without ICG injection. Making it a truly plug & play system.



Ergonomic hand-held Viron XO Illuminator device designed for parathyroid detection by auto-fluorescence, as well as ICG fluorescence.



Easy detection and removal
of parathyroid.



Simultaneous
visualization of up to
three modes for cutting
edge precision.



Ο Ρόλος της Ηλικίας στην Αντιμετώπιση και Πρόγνωση του Καλώς Διαφοροποιημένου Καρκίνου του Θυρεοειδούς Αδένα

Πατέας Κωνσταντίνος, Αγγέλη Χρυσάνθη, Θανασά Αντωνία-Αμαλία,
Κουτσιαρά Άννα, Λεβεντάκος Κωνσταντίνος, Στρατηγάκος Δημήτριος,
Κίκας Νεκτάριος, Ζωγράφος Ν. Γεώργιος

Γ' Χειρουργική Κλινική, Γ.Ν.Α. «Γ. Γεννηματάς»

Εισαγωγή

Ο καρκίνος του θυρεοειδούς αδένα αποτελεί την πιο συχνή κακοήθεια του ενδοκρινικού συστήματος με την επίπτωση του να παρουσιάζει αύξηση τις τελευταίες δεκαετίες, από 4.8% σε 14.9% στα 100.000 άτομα /έτος¹.

Τα τελευταία χρόνια η συχνότητα του καρκίνου του θυρεοειδούς αυξήθηκε πιο γρήγορα από όλες τις άλλες κακοήθειες.

Η αύξηση αυτή φαίνεται να οφείλεται στην αυξημένη ανίχνευση υποκλινικής νόσου από την τυχαία ανεύρεση όζων θυρεοειδούς αδένα στις διάφορες απεικονιστικές εξετάσεις όπως αξονική τομογραφία, μαγνητική τομογραφία, PET scanning και υπερηχογράφημα τραχήλου καθώς και στην επακόλουθη βιοψία των θυρεοειδικών όζων με αναρρόφηση δια λεπτής βελόνης (FNA)². Υπάρχει βέβαια αυξημένη συχνότητα καρκίνου θυρεοειδούς σε όλα τα μεγέθη, ακόμα και σε όγκους μεγαλύτερους από 4 εκατοστά. Αυτό σημαίνει ότι και κάποιοι άλλοι παράγοντες επιδρούν στην βιολογία και στην συχνότητα του καρκίνου του θυρεοειδούς². Επιπρόσθετα η αύξηση του μέσου όρου ηλικίας έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του αριθμού θυρεοειδεκτομών που πραγματοποιούνται σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας.

Στη βιβλιογραφία δεν υπάρχει ενιαίος ορισμός που να προσδιορίζει τους ηλικιωμένους ασθενείς. Υπάρχουν πολλοί διαφορετικοί ορισμοί ηλικίας: 60, 65, 70 ή 75 ετών και άνω. Ως αποτέλεσμα αυτής της διαφοράς στον ορισμό, το πραγματικό ποσοστό των ηλικιωμένων ασθενών που υποβάλλονται σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση θυρεοειδούς δεν μπορεί να προσδιοριστεί με ακρίβεια και κυμαίνεται μεταξύ 2,5 - 21,2% μεταξύ των διαφορετικών σειρών³.

Οι πιο σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες στον καρκίνο του θυρεοειδούς είναι το μέγεθος του πρωτοπαθούς όγκου, η παρουσία διήθησης γειτονικών ιστών, η παρουσία λεμφαδενικής νόσου, η παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων και η ηλικία κατά την αρχική διάγνωση της νόσου⁴. Παρ' όλο που η προχωρημένη ηλικία έχει συσχετιστεί με χειρότερη πρόγνωση σε αρκετούς τύπους καρκίνου το καλώς διαφοροποιημένο καρκίνωμα του θυρεοειδούς αδένα αποτελεί τον μοναδικό καρκίνο στον οποίο η ηλικία αποτελεί σημαντική παράμετρο της σταδιοποίησης με βάση το American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging system⁴.

Συστήματα Σταδιοποίησης και Ηλικία

Έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορα συστήματα ταξινόμησης του διαφοροποιημένου θυρεοειδικού καρκινώματος, που βασίζονται στο μέγεθος του όγκου, την αρχική επέκτασή του, την ηλικία στην διάγνωση κ.ά. (π.χ. συστήματα AGES & MACIS από τη Mayo Clinic).

Η ηλικία διάγνωσης αποτελεί βασική παράμετρο στην σταδιοποίηση του καρκίνου θυρεοειδούς (**Πίνακας 1**). Παρ' όλο που δεν υπάρχει ένα συγκεκριμένο όριο ηλικίας (a specific age cutoff) που να προβλέπει με ακρίβεια την αλλαγή στον κίνδυνο θνητότητας, η συσχέτιση μεταξύ προχωρημένης ηλικίας και χειρότερης πρόγνωσης αντιπροσωπεύεται καλύτερα από ένα συνεχές και τα περισσότερα συστήματα σταδιοποίησης χρησιμοποιούν την ηλικία ως μια διχοτόμο παράμετρο.

Το σύστημα TNM (Tumor, Node, Metastases), που προτάθηκε από την AJCC (American Joint Committee on Cancer) και εφαρμόζεται σε όλους τους καρκίνους, έχει χρησιμοποιηθεί για τη σταδιοποίηση και του θυρεοειδι-

ΠΙΝΑΚΑΣ 1 : Σταδιοποίηση καρκίνου θυρεοειδούς αδένος κατά TNM

ΣΤΑΔΙΑ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ ΑΔΕΝΟΣ ΘΗΛΩΔΕΣ ή ΘΥΛΑΚΙΩΔΕΣ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ			
Ηλικίες < 55 ετών			
Στάδιο	T	N	M
I	οποιοδήποτε T	οποιοδήποτε N	M ₀
II	οποιοδήποτε T	οποιοδήποτε N	M ₁
Ηλικίες ≥ 55 ετών			
Στάδιο	T	N	M
I	T ₁ ή T ₂	N ₀ ή N _x	M ₀
II	T ₁ ή T ₂	N ₁	M ₀
III	T _{3a} / T _{3b}	οποιοδήποτε N	M ₀
	T _{4a}	οποιοδήποτε N	M ₀
IV _A	T _{4b}	οποιοδήποτε N	M ₀
IV _B	οποιοδήποτε T	οποιοδήποτε N	M ₁

κού καρκίνου και είναι το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο (Πίνακας 1). Το TNM στην 8^η αναθεωρημένη έκδοσή του (2017), έχει γίνει αποδεκτό σύστημα από την Αμερικανική (American Thyroid Association / ATA), την Ευρωπαϊκή Θυρεοειδολογική Εταιρεία (European consensus group) και το National Comprehensive Cancer Network (NCCN)⁵. Λόγω της αναγνωρισμένης καλής πρόγνωσης του καλώς διαφοροποιημένου καρκίνου του θυρεοειδούς αδένος η 8η έκδοση υποσταδιοποίησε μεγάλο ποσοστό ασθενών με καρκίνο θυρεοειδούς και μετακίνησε το όριο ηλικίας στα 55 έτη (από 45 έτη). Με την τροποποίηση αυτή, εάν ο ασθενής είναι κάτω από τα 55 έτη κατά τη διάγνωση κατατάσσεται στο στάδιο I με 10ετή επιβίωση 98-100% ενώ εάν είναι μεγαλύτερος ή ίσος από τα 55 έτη κατατάσσεται στο στάδιο II με δεκαετή επιβίωση 85-95%⁶.

Το σύστημα σταδιοποίησης MACIS (Metastases, Age, Completeness of Resection, Invasion, Size) εισήχθη για να εξαλείψει την ανάγκη για ιστολογική ταυτοποίηση του όγκου. Η βαθμολογία MACIS υπολογίζεται ως εξής⁷:

- 3,1 (για ασθενείς ηλικίας κάτω των 40 ετών κατά τη διάγνωση) ή 0,08 x ηλικία (εάν είναι 40 ετών και άνω)
- 0,3 x μέγεθος όγκου σε εκατοστά
- 1 εάν ο όγκος δεν έχει αφαιρεθεί πλήρως
- 1 όταν υπάρχει τοπική διήθηση

- 3 εάν υπάρχουν απομακρυσμένες μεταστάσεις

Χρησιμοποιώντας αυτό το σύστημα σε ασθενείς με θηλώδη καρκίνο, η 20ετής θνητότητα για ασθενείς με βαθμολογία MACIS ήταν:

- score <6: 1%
- score 6.0-6.99: 11%
- score 7.0-7.99: 44%
- score >8.0: 76%

Η Ηλικία ως Προγνωστικός Παράγοντας

Η θνητότητα από καρκίνο του θυρεοειδούς αυξάνεται προοδευτικά με την πάροδο της ηλικίας, χωρίς να μπορεί να καθοριστεί ένα συγκεκριμένο όριο ηλικίας που να αλλάζει τον κίνδυνο θνησιμότητας⁸. Αυτό φάνηκε σε μια αναδρομική μελέτη 53.581 ασθενών από την βάση δεδομένων Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER), στην οποία το ποσοστό πενταετούς επιβίωσης μειώθηκε αυξανόμενης της ηλικίας⁹.

Μετα-ανάλυση που δημοσιεύτηκε το 2018 και περιελάμβανε 7 αναδρομικές μελέτες ανέδειξε ότι οι ηλικιωμένοι ασθενείς (>60 ετών) που υποβλήθηκαν σε ολική θυρεοειδεκτομή για καρκίνο έχουν μικρότερη ελεύθερη νόσου επιβίωση καθώς και συνολική επιβίωση σε σχέση με ασθενείς κάτω των 60 ετών γεγονός που μπορεί να οφείλεται στην ύπαρξη πολλαπλών συνοσηροτήτων ή στην καθυ-

ΠΙΝΑΚΑΣ 2: Ηλικία ως παράμετρος των συστημάτων σταδιοποίησης

Commonly used risk factors for stratification of risk of death from disease

Parameters	EORTC [1] (1979)	AGES [2] (1987)	AMES [3] (1988)	MACIS [4] (1993)	OSU [5] (1994)	MSKCC [6] (1995)	NTCTCS [7] (1998)	TNM [8] (2017)
Patient factors								
Age	X	X	X	X	-	X	X	X
Gender	X	-	X	-	-	-	-	-
Tumor factors								
Size of primary tumor	-	X	X	X	X	X	X	X
Multicentricity	-	-	-	-	X	-	X	
Tumor grade	-	X	-	-	-	X	-	-
Extrathyroidal extension	X	X	X	X	X	X	X	X
Lymph node involvement	-	-	-	-	X	X	X	X
Distant metastasis	X	X	X	X	X	X	X	X
Operative factors								
Completeness of resection	-	-	-	X	-	-	-	-

X: variable used in defining risk group.

-: variable not used.

EORTC: European Organization for Research on Treatment of Cancer; AGES: patient age, histologic grade of the tumor, tumor extent (extrathyroidal invasion or distant metastases), and size of the primary tumor; AMES: patient age, presence of distant metastases, extent and size of the primary tumor; MACIS: metastasis, patient age, completeness of resection, local invasion, and tumor size; OSU: Ohio State University; MSKCC: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; NTCTCS: National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study; TNM: American Joint Committee on Cancer staging system of tumor size (T), nodal metastases (N), and distant metastases (M).

στέρση της διάγνωσης με αποτέλεσμα πιο προχωρημένο στάδιο της νόσου κατά την διάγνωση¹⁰.

Μια ανασκόπηση της βιβλιογραφίας από τους Haymart και συνεργάτες συνοψίζει τους πιθανούς βιολογικούς μηχανισμούς της χειρότερης πρόγνωσης του καρκίνου του θυρεοειδούς στους ηλικιωμένους συμπεραίνοντας ότι η μεγαλύτερη θνητότητα στους ηλικιωμένους μπορεί να οφείλεται στο μεγαλύτερο αριθμό συννοσηροτήτων σε αυτές τις ηλικίες. Θεωρούν επίσης ότι τα υψηλότερα βασικά επίπεδα της TSH μπορεί να επιταχύνουν την ανάπτυξη του καρκίνου μέσω της διέγερσης του υποδοχέα της TSH. Αν υποθέσει κανείς ότι οι καρκίνοι του θυρεοειδούς που ανιχνεύονται σε ηλικιωμένους ασθενείς έχουν μεγαλύτερο χρόνο υποκλινικής ανάπτυξης και εξέλιξης σε σύγκριση με τους καρκίνους σε νεότερους, τότε αυτοί οι όγκοι θα έχουν περισσότερες πιθανότητες να αποκτήσουν

γενετικές μεταλλάξεις που διευκολύνουν την αποδιαφοροποίηση και την μετάσταση¹¹.

Υποτροπή Καρκίνου Θυρεοειδούς και Ηλικία

Μετά τη χειρουργική επέμβαση, η παρουσία ή απουσία υπολειπόμενης νόσου καθώς και ο κίνδυνος υποτροπής της νόσου πρέπει να εκτιμηθούν ώστε να καθοριστεί η ανάγκη συμπληρωματικής θεραπείας και συγκεκριμένα η λήψη ραδιενεργού ιωδίου ή ενδεχομένως και η επανεπέμβαση. Τα κλινικοπαθολογικά χαρακτηριστικά της νόσου είναι σημαντικά για τον προσδιορισμό της πρόγνωσης της νόσου. Το σύστημα σταδιοποίησης κατά TNM δίνει στοιχεία για τα ποσοστά θνητότητας με βάση τα χαρακτηριστικά της νόσου. Ο κίνδυνος υποτροπής όμως της νόσου προσδιορίζεται από το ATA risk stratification system.

Το σύστημα αυτό περιλαμβάνει έναν συνδυασμό

ΠΙΝΑΚΑΣ 3: Δεκαετής επιβίωση (S.SCrocket,J.Hershman. Thyroid nodules and cancer in the elderly. NCBI Bookshelf last update 2015)

Καρκίνωμα Θυρεοειδούς	<45 ετών	>45 ετών
Θηλώδες	97%	47-85%
Θυλακιώδες	98%	57-66%
Μυελοειδές	84%	63-80%
Αναπλαστικό	55%	13%

χειρουργικών ευρημάτων και ιστοπαθολογικών χαρακτηριστικών του όγκου που στοχεύει στον καθορισμό του κινδύνου εμφάνισης υποτροπής ή υπολειπόμενης νόσου στον καρκίνο του θυρεοειδούς αδένα. Το σύστημα αυτό χωρίζει τους ασθενείς σε χαμηλού κινδύνου για εμφάνιση υποτροπής (θηλώδες καρκίνωμα που περιορίζεται στον θυρεοειδή αδένα), μεσαίου κινδύνου (περιοχικές μεταστάσεις, επιθετικός ιστολογικός τύπος, εξωθυρεοειδική επέκταση, διήθηση αγγείων) ή υψηλού κινδύνου (μακρο-

σκοπικά εμφανής εξωθυρεοειδική εντόπιση, απομακρυσμένες μεταστάσεις, τιμές θυρεοσφαιρίνης ενδεικτικές παρουσίας μεταστατικής νόσου)¹².

Έχει ενδιαφέρον το γεγονός ότι το σύστημα αυτό δεν περιλαμβάνει την ηλικία ως προγνωστικό παράγοντα για την εμφάνιση υποτροπής της νόσου παρόλο που αρκετές μελέτες δείχνουν καλύτερα αποτελέσματα όσον αφορά την υποτροπή και την επιβίωση που σχετίζεται με την νόσο σε ασθενείς νεότερης ηλικίας σε σχέση με τους μεγαλύτερους

Πίνακας 4 : ATA risk stratification system

ATA risk stratification system to estimate risk of persistent/recurrent disease

Low risk	Intermediate risk	High risk
<p>Papillary thyroid cancer with all of the following present:</p> <ul style="list-style-type: none"> No local or distant metastases All macroscopic tumor has been resected No invasion of locoregional tissues Tumor does not have aggressive histology (aggressive histologies include tall cell, insular, columnar cell carcinoma, Hürthle cell carcinoma, follicular thyroid cancer, hobnail variant) No vascular invasion No ¹³¹I uptake outside the thyroid bed on the post-treatment scan, if done Clinical N0 or ≤5 pathologic N1 micrometastases (<0.2 cm in largest dimension)* <p>Intrathyroidal, encapsulated follicular variant of papillary thyroid cancer*</p> <p>Intrathyroidal, well-differentiated follicular thyroid cancer with capsular invasion and no or minimal (<4 foci) vascular invasion*</p> <p>Intrathyroidal, papillary microcarcinoma, unifocal or multifocal, including BRAF V600E mutated (if known)*</p>	<p>Any of the following present:</p> <ul style="list-style-type: none"> Microscopic invasion into the perithyroidal soft tissues Cervical lymph node metastases or ¹³¹I avid metastatic foci in the neck on the post-treatment scan done after thyroid remnant ablation Tumor with aggressive histology or vascular invasion (aggressive histologies include tall cell, insular, columnar cell carcinoma, Hürthle cell carcinoma, follicular thyroid cancer, hobnail variant) Clinical N1 or >5 pathologic N1 with all involved lymph nodes <3 cm in largest dimension* Multifocal papillary thyroid microcarcinoma with extrathyroidal extension and BRAF V600E mutated (if known)* 	<p>Any of the following present:</p> <ul style="list-style-type: none"> Macroscopic tumor invasion Incomplete tumor resection with gross residual disease Distant metastases Postoperative serum thyroglobulin suggestive of distant metastases Pathologic N1 with any metastatic lymph node ≥3 cm in largest dimension* Follicular thyroid cancer with extensive vascular invasion (>4 foci of vascular invasion)*

ATA: American Thyroid Association; ¹³¹I: Iodine-131.

* Proposed modifications, not present in the original 2009 initial risk stratification system.

Reproduced with permission from: Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016; 26:1. Copyright © 2016 Mary Ann Liebert, Inc.

Graphic 52272 Version 8.0

ασθενείς¹². Παρ' ολ' αυτά, υπάρχουν μελέτες που αναδεικνύουν υψηλότερα ποσοστά θνητότητας στους ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας της ομάδας υψηλού κινδύνου σε σχέση με τους νεότερους ασθενείς της ίδιας ομάδας κινδύνου¹³. Αναδρομικές μελέτες παρουσιάζουν ότι ασθενείς που είναι ηλικιωμένοι διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο υποτροπής της νόσου είτε με λεμφαδενικές είτε με απομακρυσμένες μεταστάσεις μετά από χειρουργική αντιμετώπιση. Υποτροπή στους λεμφαδένες σε διεθνείς σειρές ανέρχεται ανέρχεται σε ποσοστό 11-12% για ηλικίες άνω των 70 ετών, 9-10% σε ηλικίες 60 με 70 έτη ενώ σε ηλικίες 21 - 60 ετών ανέρχεται σε 4,5 - 7,3%. Υποτροπή με απομακρυσμένες μεταστάσεις σε ηλικίες άνω των 60 ετών εμφανίζεται σε ποσοστό άνω του 5% ενώ σε ηλικίες κάτω των 60 το ποσοστό υποτροπής κυμαίνεται από 1,5 έως 2,3%. Η δε θνητότητα ανέρχεται στο 2,9 - 3,9% σε ηλικίες άνω των 60 ετών ενώ σε ηλικίες κάτω των 60 ετών είναι μικρότερη από 1%¹⁴.

Στους ηλικιωμένους ασθενείς με καρκίνο θυρεοειδούς η επέκταση της νόσου έξω από τον θυρεοειδή αδένα επηρεάζει δραματικά την πρόγνωση χωρίς να συμβαίνει το ίδιο σε νέους ασθενείς. Σε αυτή την κατηγορία ασθενών το ποσοστό υποτροπής ανέρχεται στο 67% με πιθανότητα θανάτου στο 60% σε αντίθεση με τους νέους όπου το ποσοστό υποτροπής φτάνει στο 12% με πιθανότητα θανάτου στο 4%¹⁴.

Μελέτες δείχνουν ότι η ηλικία αποτελεί επίσης σημαντικό παράγοντα πρόβλεψης της ανταπόκρισης στην θεραπεία με τους νέους να έχουν πολύ υψηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης στην θεραπεία με ύφεση της νόσου σε σχέση με τους ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας¹⁵.

Χειρουργική Αντιμετώπιση Καρκίνου Θυρεοειδούς σε Ηλικιωμένους

Η αντιμετώπιση του καρκίνου του θυρεοειδούς στους ηλικιωμένους είναι ίδια με αυτή στους νέους και περιλαμβάνει την ολική ή σχεδόν ολική θυρεοειδεκτομή με λεμφαδενικό καθαρισμό όταν υπάρχει ένδειξη, την χορήγηση ραδιενεργού ιωδίου και την καταστολή της TSH. τα οποία έχουν ως αποτέλεσμα αυξημένα ποσοστά επιβίωσης ελεύθερης νόσου και χαμηλά ποσοστά υποτροπής¹⁶. Σημαντικές εταιρείες (American Association of Clinical Endocrinologists, American Association of Endocrine Surgeons, National Comprehensive Cancer Network, American Thyroid Association) συστήνουν ολική ή σχεδόν ολική θυρεοειδεκτομή για τον διαφοροποιημένο καρκίνο

του θυρεοειδούς αδένος με επακόλουθη χορήγηση ραδιενεργού ιωδίου σε ασθενείς με υπόλειμμα θυρεοειδικού ιστού ή απομακρυσμένες μεταστάσεις¹⁷.

Ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας εμφανίζονται συχνότερα πολυεστιακά θηλώδη, ευμεγέθεις καταδυόμενες βρογχοκήλες, προχωρημένη νόσο με όγκους θυρεοειδούς φτωχής διαφοροποίησης, μεγαλύτερους σε μέγεθος ή με απομακρυσμένες μεταστάσεις. Επιπρόσθετα υπάρχει η τάση να πραγματοποιούνται στους μεγαλύτερους ασθενείς λιγότερο ριζικές επεμβάσεις σε σχέση με τους νέους ασθενείς.

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς έχουν συνήθως συνοδά νοσήματα τα οποία σε ηλικίες άνω των 80 ετών είναι κατά κανόνα σοβαρά. Το 36% των ασθενών άνω των 80 έχουν τουλάχιστον 3 συνοδά νοσήματα ενώ ASA score πάνω από 3 αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για επιπλοκές μετά από θυρεοειδεκτομή που δεν σχετίζονται με την επέμβαση και αφορούν κυρίως το αναπνευστικό, το καρδιαγγειακό σύστημα καθώς και λοιμώξεις¹⁸. Δεδομένα από το American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program δείχνουν ότι ασθενείς ηλικίας 67-79 ετών έχουν διπλάσιες σε συχνότητα επιπλοκές και ασθενείς άνω των 80 ετών πενταπλάσιες σε συχνότητα επιπλοκές σε σχέση με νεότερους ασθενείς¹⁹. Η ηλικία από μόνη της δεν αποτελεί αντένδειξη για χειρουργείο. Μελέτες δείχνουν υψηλότερα ποσοστά επιβίωσης στους ηλικιωμένους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση σε σχέση με εκείνους που πήγαν συντηρητικά (5ετής επιβίωση 97% και 63% αντίστοιχα). Εξαιρείται όπως είναι αναμενόμενο το μικροθηλώδες καρκίνωμα καθώς μελέτες δείχνουν ότι δεν εξελίσσεται στις μεγάλες ηλικίες²⁰.

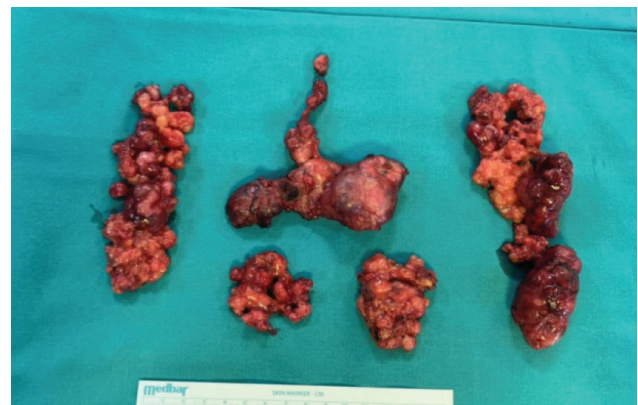
Η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας όσον αφορά την έκβαση και την ασφάλεια των επεμβάσεων του θυρεοειδούς στους ηλικιωμένους είναι γεμάτη αντιφατικά αποτελέσματα και το θέμα παραμένει αμφιλεγόμενο. Παρ' όλο που μελέτες από μεγάλα κέντρα δεν βρίσκουν σημαντικές διαφορές στην συχνότητα των επιπλοκών στους ηλικιωμένους σε σχέση με τους νέους, στερούνται της δυνατότητας να ανιχνεύσουν μικρές διαφορές και πάσχουν στην επιλογή των ασθενών και στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων τους (selection and referral biases). Πρόσφατες μελέτες αναδεικνύουν μεγαλύτερη συχνότητα επιπλοκών στους ηλικιωμένους κυρίως λόγω της παρουσίας συνοδών νοσημάτων ή λόγω προχωρημένης νόσου γεγονός που καθιστά την επέμβαση τεχνικά δύσκολη. Όμως με

την εξέλιξη της χειρουργικής και της τεχνολογίας και σε μεγάλα κέντρα με εμπειρία στην χειρουργική των ενδοκρινών αδένων τα ποσοστά επιπλοκών είναι πολύ χαμηλά²¹. Η ολική θυρεοειδεκτομή με ή χωρίς λεμφαδενικό καθαρισμό είναι ασφαλής επέμβαση με χαμηλά σχετικά ποσοστά επιπλοκών (1.3%)¹⁹. Είναι βέβαια απαραίτητη η εκτίμηση του ασθενούς από αναισθησιολόγο και χειρουργό για να ληφθεί η απόφαση για χειρουργική επέμβαση.

Θεραπεία με Ραδιενεργό Ιώδιο και Καταστολή με Θυροξίνη

Με βάση την έκταση της πρωτοπαθούς νόσου (μέγεθος όγκου, ιστολογικός υπότυπος, εξωθυρεοειδική επέκταση, παρουσία απομακρυσμένης μετάστασης) εκτιμάται ο κίνδυνος υποτροπής και συστήνεται αναλόγως θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο. Ασθενείς με υψηλό και ενδιάμεσο κίνδυνο σύμφωνα με τα κριτήρια της ATA υποβάλλονται σε θεραπεία για την εξάλειψη της υπολειπόμενης νόσου και του πιθανού υπολειπόμενου θυρεοειδικού ιστού¹⁴. Μια πρόσφατη ανάλυση 21.870 ασθενών με θηλώδες καρκίνωμα μεσαίου κινδύνου σύμφωνα με τα κριτήρια της ATA κατέληξε ότι η επικουρική θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο επέφερε μείωση κατά 29% του κινδύνου θανάτου με σαφές όφελος σε άτομα άνω των 65 ετών²¹.

Μετά την χειρουργική επέμβαση και το ραδιενεργό ιώδιο, οι ασθενείς λαμβάνουν θεραπεία καταστολής της TSH με λεβοθυροξίνη. Όμως οι στόχοι αυτής της θεραπείας σε ηλικιωμένους ασθενείς χρειάζεται να τροποποιηθούν σε σχέση με νεότερους ασθενείς λόγω σημαντικών παραγόντων. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι πιο πιθανό να έχουν καρδιακές συννοσορρότητες όπως αρρυθμίες, στεφανιαία νόσο και καρδιακή ανεπάρκεια, γεγονός που



Εικόνα 1: Ολική θυρεοειδεκτομή, αμφοτερόπλευρος κεντρικός και πλάγιος λεμφαδενικός καθαρισμός σε ασθενή ηλικίας 62 ετών

μπορεί να τους θέσει σε αυξημένο κίνδυνο για επιπλοκές από την περίσσεια θυρεοειδικών ορμονών²². Στους ηλικιωμένους ασθενείς υπάρχει ο κίνδυνος να πυροδοτηθεί επεισόδιο κολπικής μαρμαρυγής σε χαμηλές τιμές TSH και σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες αυξάνεται ο κίνδυνος απώλειας οστικής μάζας²³.

Συμπεράσματα

Από τα επιδημιολογικά δεδομένα προκύπτει ότι η συχνότητα του καρκίνου του θυρεοειδούς αυξάνεται με την ηλικία. Η θυρεοειδεκτομή είναι ασφαλής επέμβαση και σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας, παρουσιάζει μικρότερη νοσηρότητα και θνητότητα σε σχέση με άλλες επεμβάσεις και βελτιώνει την επιβίωση των ασθενών.

Η πρόγνωση του τοπικά προχωρημένου και του μεταστατικού καρκίνου του θυρεοειδούς είναι δυσμενέστερη στους ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας σε σύγκριση με τους νέους ασθενείς.

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. R.M.Tuttle et al. Papillary thyroid cancer. Uptodate 2017
2. Vaccarella S, Franceschi S, Bray F, Wild CP, Plummer M, Dal Maso L. Worldwide Thyroid-Cancer Epidemic? The Increasing Impact of Overdiagnosis. *The New England Journal of medicine*. 2016 Aug 18;375(7):614-7. PubMed PMID: 27532827
3. Davies, L., et al., The increasing incidence of small thyroid cancers: where are the cases coming from? *The Laryngoscope*, 2010. 120(12): p. 2446-2451.
4. The Updated AJCC/TNM Staging System for Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer (8th edition): What changed and why? Tuttle RM Md, Haugen BR Md, Perrier N *Thyroid*. 2017;
5. 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. 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 *Thyroid*. 2016;26(1):1.
6. Tuttle RM, Morris LF, Haughen BR, et al. Thyroid - Differentiated and Anaplastic Carcinoma. In: *AJCC Cancer Staging Manual, 8th*, Amin MB (Ed), Springer, New York 2017. p.873.
7. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort

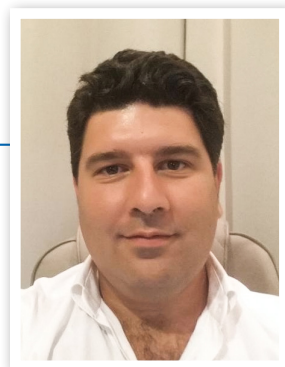
- of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, Ebersold JR, Grant CS. *Surgery*. 1993;114(6):1050.
8. Survival from Differentiated Thyroid Cancer: What Has Age Got to Do with It? Ganly I, Nixon IJ, Wang LY, Palmer FL, Migliacci JC, Aniss A, Sywak M, Eskander AE, Freeman JL, Campbell MJ, Shen WT, Vaisman F, Momesso D, Corbo R, Vaisman M, Shaha A, Tuttle RM, Shah JP, Patel SG. *Thyroid*. 2015;25(10):1106. Epub 2015 Aug 12
 9. Is above age 45 appropriate for upstaging well-differentiated papillary thyroid cancer? Bischoff LA, Curry J, Ahmed I, Pribitkin E, Miller JL. *Endocr Pract*. 2013;19(6):995.
 10. Thyroidectomy for Thyroid Cancer in the Elderly. Kyle R, Joseph, Senarath Edirimanne, Guy Eslick. S0748-7983(18)31258-7. *European Journal of Surgical Oncology*
 11. Zaydfundim et al. The impact of lymph node involvement on survival in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma *Surgery* 2008
 12. Shah S, Boucai L. Effect of age on response to therapy and mortality in patients with thyroid cancer at high risk of recurrence. *J Clin Endocrinol Metab* 2018, 103(2):689-697.
 13. Vaisman F, Momesso D, Bulzico DA et al. Spontaneous remission in thyroid cancer patients after biochemical incomplete response to initial therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;77(1):132-138.
 14. S.S. Crocket, J.Hershman Thyroid nodules and cancer in the elderly NCBI Bookshelf last update 2015
 15. Haymart MR. Understanding the relationship between age and thyroid cancer. *Oncologist*. 2009 Mar;14(3):216-21. [PubMed: 19270027]
 16. Sze-How Ng et al. Thyroid surgery for elderly patients: are they at increased operative risks? *Journal of thyroid research* 2012
 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. Adjuvant radioactive iodine therapy is associated with improved survival for patients with intermediate-risk papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:1529-1536. Ruel E, Thomas S, Dinan M, Perkins JM, Roman SA, Sosa JA
 19. R.H. Grogan et al. A population based prospective study of complications after thyroidectomy in the elderly. *The journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2012
 20. Flynn RW, Bonellie SR, Jung RT, et al. Serum thyroid stimulating hormone concentration and morbidity from cardiovascular disease and fractures in patients on long-term thyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:186-93
 21. Bauer DC, Ettinger B, Nevitt MC, et al. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. *Ann Intern Med*. 2001;134:561-8.
 22. Calo, P.G., et al., Differentiated thyroid cancer in the elderly: our experience. *International Journal Of Surgery*, 2014. 12 Suppl 2: p. S140-3.
 23. P.M. Tuttle et al. Differentiated thyroid cancer. Overview of management. *Uptodate* 2018.

Ο Ρόλος των Μεταλλάξεων BRAF και του Επαγωγέα του TERT στον Καρκίνο του Θυρεοειδούς Αδένα



Άννα Πασπάλα

Ευγενίδειο
Θεραπευτήριο



Κωνσταντίνος Νάστος

Γ' Πανεπιστημιακή
Χειρουργική Κλινική,
ΠΓΝ ΑΤΤΙΚΟΝ

Εισαγωγή

Στην κατηγορία του διαφοροποιημένου καρκινώματος του θυρεοειδούς αδένα (ΔΚΘ) ή εκ θυλακικών κυττάρων ανήκει το θηλώδες καρκίνωμα και το θυλακίωδες καρκίνωμα θυρεοειδούς αδένα¹. Το ΔΚΘ αποτελεί την συντριπτική πλειοψηφία των καρκινωμάτων του θυρεοειδούς αδένα (έως και 90%), και χαρακτηρίζεται από πολύ καλή πρόγνωση². Τις τελευταίες δεκαετίες με την αύξηση του αριθμού των απεικονιστικών εξετάσεων στον γενικό πληθυσμό και της αυξημένης ευαισθησίας των υπερήχων, η επίπτωση του ΔΚΘ έχει αυξηθεί σημαντικά, χωρίς ωστόσο να επηρεάζει την συνολική θνητότητα των ασθενών αυτών, η οποία εξακολουθεί να παραμένει χαμηλή. Η συνολική 10ετής επιβίωση των ασθενών με θηλώδες καρκίνωμα είναι εξαιρετική, φτάνοντας σχεδόν το 95%. Παρ' αυτά ασθενείς που διαγιγνώσκονται με κακώς-διαφοροποιημένο καρκίνωμα θυρεοειδούς αδένα ή αναπλαστικό καρκίνο θυρεοειδούς έχουν κακή πρόγνωση, αν και αυτοί οι υπότυποι είναι σπανιότεροι. Όμως, είναι επίσης γνωστό ότι το 15-20% των ασθενών θα εμφανίσουν υποτροπή της νόσου, και γι' αυτό το λόγο είναι πολύ σημαντικό να αναγνωρίσουμε τους ασθενείς εκείνους που χρειάζονται μια πιο επιθετική θεραπευτική προσέγγιση³.

Στην τρέχουσα κλινική πράξη, οι κλινικοιστοπαθολογικές παράμετροι που χρησιμοποιούνται για την πρόβλεψη της πρόγνωσης στους ασθενείς με ΔΚΘ είναι: η ηλικία του ασθενούς, ο ιστολογικός υπότυπος, το μέγεθος του όγκου, η τοπική διήθηση, οι λεμφαδενικές και οι απομακρυσμένες

μεταστάσεις. Έχει όμως φανεί ότι αυτές οι παράμετροι δεν μπορούν να προβλέψουν την τελική πρόγνωση για κάθε ασθενή ξεχωριστά, και δεν είναι πάντα γνωστές προεγχειρητικά ενώ μπορεί να είναι παρούσες τόσο σε μικρούς όσο και σε μεγάλου μεγέθους όγκους. Γι' αυτό το λόγο είναι απαραίτητο να βρεθούν και να χρησιμοποιηθούν πιο ακριβείς παράμετροι, όπως είναι οι διάφορες γονιδιακές μεταλλάξεις που σχετίζονται με τον καρκίνο του θυρεοειδούς αδένα, και οι οποίες να μπορούν να υπαγορεύσουν ένα περαιτέρω διαχωρισμό των ασθενών και μία πιο επιθετική χειρουργική παρέμβαση.

Από πλευράς ογκογενετικού μηχανισμού, δύο είναι τα σηματοδοτικά μονοπάτια που εμπλέκονται στην ανάπτυξη του καρκίνου του θυρεοειδούς αδένα: το μονοπάτι MAPK (mitogen-activated protein kinase) και το μονοπάτι P13K-AKT (phosphoinositide 3-kinases & protein kinase B). Και τα δύο αυτά σηματοδοτικά μονοπάτια παίζουν ρυθμιστικό ρόλο στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, στη διαφοροποίηση και τη συνολική επιβίωση. Το μονοπάτι MAPK συχνότερα ενεργοποιείται στον καρκίνο του θυρεοειδούς αδένα μέσω των BRAF και RAS μεταλλάξεων, που είναι και οι πιο συχνές στον ΔΚΘ^{4,5}. Λιγότερο συχνές μεταλλάξεις που αφορούν στο μονοπάτι P13-AKT συναντώνται στο θυλακίωδες καρκίνωμα, στο κακώς - διαφοροποιημένο καρκίνωμα θυρεοειδούς και στον αναπλαστικό καρκίνο θυρεοειδούς αδένα⁴.

Μοριακοί δείκτες αυτών των γενετικών διαφοροποιήσεων στον καρκίνο του θυρεοειδούς μπορούν να αυξήσουν

την διαγνωστική αξία τόσο της προεγχειρητικής κυτταρολογικής εξέτασης όσο και της πρόβλεψης του ρίσκου υποτροπής και της συνολικής πρόγνωσης σε αυτούς τους ασθενείς μετά τη θεραπεία τους.

Η BRAF μετάλλαξη στον Καρκίνο του Θυρεοειδούς Αδένα

Για πρώτη φορά το 2002, εντοπίζονται μεταλλάξεις στο γονίδιο BRAF σε κάποιον ανθρώπινο καρκίνο⁶. Στις περισσότερες περιπτώσεις ενεργοποίησης της μετάλλαξης BRAF εμπλέκεται το κωδόνιο 600 και ως αποτέλεσμα αυτό έχει την μετάλλαξη V600E, ενώ λιγότερο συχνά εντοπίζονται άλλες μεταλλάξεις όπως η μετάλλαξη K601E. Από το 2003 πολυάριθμες μελέτες και μετα-αναλύσεις έχουν δημοσιεύσει αποτελέσματα που δείχνουν τη συσχέτιση της μετάλλαξης BRAF, και ειδικότερα της μετάλλαξης BRAF V600E, με την επιθετικότητα της νόσου σε ασθενείς με θηλώδες καρκίνωμα θυρεοειδούς^{5,7,8}. Παρά το γεγονός ότι η συγκεκριμένη μετάλλαξη ανευρίσκεται συχνότερα (επιπολασμός 30-80%) στο θηλώδες καρκίνωμα θυρεοειδούς, υπάρχουν στοιχεία στη τρέχουσα βιβλιογραφία που δείχνουν ότι μπορεί να διαγνωστεί και στον κακώς διαφοροποιημένο και τον αναπλαστικό καρκίνο θυρεοειδούς. Επίσης μπορεί να ανευρεθεί, και σε θηλώδη μικροκαρκινώματα, διαμέτρου <1εκ. Από την άλλη μεριά, δεν έχει περιγραφεί στο θυλακιδώδες, στο μυελλοειδές καρκίνωμα και σε καλοήθεις θυρεοειδικούς όγκους³.

Η BRAF V600E μετάλλαξη έχει τραβήξει την προσοχή και έχει αποτελέσει αντικείμενο έρευνας και μελετών τις τελευταίες δεκαετίες, λόγω της μεγάλης συχνότητας της. Όπως προαναφέραμε, πολυάριθμες μελέτες κατέληξαν στο γεγονός ότι η BRAF V600E μετάλλαξη σχετίζεται σημαντικά με επιθετικά κλινικοπαθολογοανατομικά χαρακτηριστικά του θηλώδους καρκινώματος, όπως για παράδειγμα η εξωθυρεοειδική επέκταση, οι λεμφαδενικές μεταστάσεις και το προχωρημένο στάδιο της νόσου^{5,8,9}. Πιο συγκεκριμένα, τρεις μεγάλες μετα-αναλύσεις με πολύ μεγάλο αριθμό συμπεριλαμβανομένων ασθενών περιγράφουν τη συσχέτιση της μετάλλαξης BRAF V600E με επιθετικό ιστολογικό υπότυπο, την παρουσία εξωθυρεοειδικής επέκτασης, την ύπαρξη λεμφαδενικών μεταστάσεων αλλά και με την εμφάνιση υποτροπής του καρκίνου. Επιπρόσθετα, σημαντικό είναι να αναφέρουμε ότι οι Xing και οι συνεργάτες, αναφέρουν συσχέτιση της BRAF V600E μετάλλαξης με υψηλό ποσοστό τόσο υποτροπής όσο και θνητότητας σε μια μεγάλη πολυκεντρική μελέτη. Και ενώ προηγούμενες

μελέτες δεν κατέληξαν σε συσχέτιση της μετάλλαξης BRAF V600E με την ηλικία του ασθενούς, η μελέτη των Shen και συνεργατών είχε ως τελικό συμπέρασμα ότι η ηλικία του ασθενούς αποτελεί ισχυρό και ανεξάρτητο παράγοντα θνητότητας σε ασθενείς με BRAF-V600E μετάλλαξη^{5,7}.

Με βάση τα παραπάνω η μετάλλαξη BRAF V600E φαίνεται ότι μπορεί να είναι από μόνη της ένας ευαίσθητος, αλλά όχι ειδικός δείκτης τόσο για τη διάγνωση του θηλώδους καρκινώματος, όσο και για την πρόβλεψη της πιθανότητας υποτροπής και θνητότητας που σχετίζεται με τον καρκίνο του θυρεοειδούς αδένα. Αυτό συμβαίνει γιατί παρά την αυξημένη διάγνωση ασθενών θετικών στη συγκεκριμένη μετάλλαξη, η συνολική επιβίωση των ασθενών με ΔΚΘ παραμένει εξαιρετικά υψηλή και αντιστοίχως η θνητότητα πολύ χαμηλή. Καταλήγουμε εύλογα στο συμπέρασμα, ότι περισσότεροι μοριακοί δείκτες και μεταλλάξεις σε περισσότερα γονίδια εμπλέκονται στην εμφάνιση των επιθετικών μορφών του καρκίνου του θυρεοειδούς.

Η Μετάλλαξη του Επαγωγέα του TERT στον Καρκίνο του Θυρεοειδούς Αδένα

Η TERT (telomerase reverse transcriptase) αποτελεί μία υπομονάδα του ενζύμου τελομεράση, οι οποία έχει ως βασική λειτουργία την προσθήκη τελομερών στο τέλος των χρωμοσωμάτων, διατηρώντας με αυτό τον τρόπο την ακεραιότητα των χρωμοσωμάτων και τη σταθερότητα των γονιδίων κατά τη φάση της μίτωσης. Η τελομεράση ως γνωστόν εκφράζεται στα αρχέγονα κύτταρα και στα βλαστοκύτταρα, αλλά λιγότερο συχνά εκφράζεται και σε πολλά σωματικά ανθρώπινα κύτταρα. Η απώλεια των τελομερών παρατηρείται σε κάθε κύκλο κυτταρικής διαίρεσης, προκαλώντας τα κύτταρα να εισέλθουν σε κατάσταση γήρατος, όταν το επιθυμητό μήκος τελομερών έχει προσεγγιστεί. Εν αντιθέσει, η τελομεράση επανενεργοποιείται σε πολλούς ανθρώπινους καρκίνους, γεγονός που δεν επιτρέπει την ύπαρξη του κατάλληλου ελέγχου του μήκους των τελομερών και έτσι τα καρκινικά κύτταρα αποκτούν την λεγόμενη αναπαραγόμενη αθανασία^{3,10}.

Η πρωτεΐνη TERT παίζει σημαντικό ρόλο στην ενεργοποίηση της τελομεράσης κατά τη διάρκεια της κακοήθους μετάλλαξης των κυττάρων, και έχοντας αυτή την ιδιότητα, έχει προταθεί η εμπλοκή της στην ογκογένεση. Πιο συγκεκριμένα, μετάλλαξη του επαγωγέα (promoter) του TERT ανευρίσκεται για πρώτη φορά το 2013 σε περίπτωση ασθενούς με μελάνωμα, ενώ αργότερα σε ασθενείς με καρκίνο ουροδόχου κύστης και με γλοιοβλάστωμα.

Οι πιο συχνά υπεύθυνες μεταλλάξεις του επαγωγέα του TERT για τους ανθρώπινους καρκίνους είναι οι C228T και C250T. Όπως αρχικά είχε περιγραφεί σε μελέτες, δεν φαίνεται να υπάρχει επικάλυψη μεταξύ των TERT C228T και C250T μεταλλάξεων, με την πρώτη να είναι πιο συχνή στον καρκίνο του θυρεοειδούς σε σχέση με τη δεύτερη (3, 10). Η αμοιβαία αποκλειστικότητα των δύο αυτών μεταλλάξεων υποδηλώνει ότι και οι δύο παίζουν σημαντικό ρόλο στην ογκογένεση στον καρκίνο του θυρεοειδούς αδένου, χωρίς όμως να μπορεί να τεκμηριωθεί ποια από τις δύο είναι πιο ισχυρή στη διαδικασία αυτή. Ειδικότερα, αποτελέσματα μεγάλης μετα-ανάλυσης έδειξαν ότι η συχνότητα της μετάλλαξης C228T σε σύγκριση με αυτή της C250T είναι μεγαλύτερη στο θηλώδες, στο θυλακίωδες, στο κακώς διαφοροποιημένο καρκίνωμα αλλά και στον αναπλαστικό καρκίνο θυρεοειδούς.

Έχει διαπιστωθεί, ότι η μετάλλαξη ανευρίσκεται τόσο σε θηλώδη όσο και σε θυλακίωδη καρκινώματα, ενώ η έλλειψη της συγκεκριμένης μετάλλαξης σε καλοήθεις θυρεοειδικούς όζους, αναδεικνύει την ειδικότητα της μετάλλαξης του επαγωγέα του TERT στην διάγνωση του καρκίνου του θυρεοειδούς αδένου¹⁰. Επίσης, η εξαιρετικά υψηλή συχνότητα της μετάλλαξης του επαγωγέα του TERT στον κακώς διαφοροποιημένο και τον αναπλαστικό καρκίνο θυρεοειδούς, υποδηλώνει την πιθανή εμπλοκή της μετάλλαξης αυτής στην αποδιαφοροποίηση των ΔΚΘ. Όπως προαναφέραμε, η BRAF V600E μετάλλαξη παίζει σημαντικό ρόλο στην καρκινογένεση μέσω του μονοπατιού της MAPK.

Το γεγονός ότι πολύ συχνά ανευρίσκονται μεταλλάξεις BRAF V600E και του επαγωγέα του TERT σε ΔΚΘ, υποδηλώνει την πιθανή εμπλοκή και της μετάλλαξης του επαγωγέα του TERT στο σηματοδοτικό μονοπάτι της MAPK, και συνεπώς στην ανάπτυξη ενός ΔΚΘ με πιο επιθετική βιολογική συμπεριφορά. Γι' αυτό το λόγο και οι πιο επιθετικές μορφές καρκίνου θυρεοειδούς, όπως είναι ο αναπλαστικός καρκίνος θυρεοειδούς χαρακτηρίζονται από BRAF V600E και μεταλλάξεις του επαγωγέα του TERT, και αυτές οι μεταλλάξεις φαίνεται πως εμφανίζονται πριν από την αναπλαστική εξαλλαγή του καρκινώματος^{3,10}.

Οι όγκοι με μεταλλάξεις του επαγωγέα του TERT εμφανίζουν σημαντικά υψηλότερη συχνότητα σε μεγαλύτερες ηλικίες, μεγαλύτερους όγκους, επιθετικούς ιστολογικούς τύπους, προχωρημένα στάδια της νόσου και σε περιπτώσεις με απομακρυσμένες μεταστάσεις. Η μετάλλαξη του επαγωγέα του TERT, όπως και η BRAF V600E μετάλλαξη, σχετίζεται με την υποτροπή του καρκίνου, αλλά το ποσοστό

εμφάνισης δεύτερης υποτροπής φαίνεται να είναι εξαιρετικά υψηλό σε ασθενείς με μετάλλαξη του επαγωγέα του TERT, και όχι BRAF V600E μετάλλαξη.

Η μετάλλαξη του επαγωγέα του TERT επίσης σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα στο θηλώδες καρκίνωμα καθώς και σε άλλα είδη καρκίνου του θυρεοειδούς. Οι Liu και συνεργάτες περιέγραψαν ότι το θηλώδες καρκίνωμα με BRAF V600E και μεταλλάξεις του επαγωγέα του TERT παρουσιάζει πολύ πιο αυξημένα ποσοστά θανάτου σχετιζόμενα με το καρκίνο, σε σύγκριση με τους ασθενείς που είχαν τη μία από τις δύο μεταλλάξεις¹¹.

Επιπρόσθετα, οι ίδιοι ερευνητές δημοσίευσαν ότι η συνύπαρξη BRAF και μεταλλάξεων του επαγωγέα του TERT σχετίζεται ισχυρά με την αντοχή στη θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο στην υποτροπή του θηλώδους καρκινώματος, αποδεικνύοντας έτσι την αξία της ανίχνευσης των μεταλλάξεων αυτών στο να προβλέψουμε την ενδεχόμενη αποτυχία της θεραπείας με το ραδιενεργό ιώδιο σε αυτούς τους ασθενείς, και συνεπώς να επιλέξουμε πιο επιθετική χειρουργική θεραπεία¹¹.

Κλινικές Εφαρμογές των BRAF V600E και TERT Promoter Μεταλλάξεων στον Καρκίνο του Θυρεοειδούς

Ολιγάριθμες μελέτες έχουν μελετήσει την συσχέτιση των μεταλλάξεων BRAF V600E και του επαγωγέα του TERT και τα υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά όζων. Πιο συγκεκριμένα το θηλώδες καρκίνωμα με θετική BRAF V600E μετάλλαξη έχει την τάση να παρουσιάζει πιο συχνά τη χαρακτηριστική διαμόρφωση taller than wider, και με θετική μετάλλαξη του επαγωγέα του TERT επίσης πιο συχνά τη διαμόρφωση taller than wider αλλά και μικροβωτά ανώμαλα όρια^{12,13}.

Φαίνεται ότι η ταυτόχρονη μετάλλαξη BRAF V600E και του επαγωγέα του TERT σύμφωνα με τη βιβλιογραφία σχετίζονται με επιθετικότερες μορφές καρκίνου του θυρεοειδούς. Η δυνατότητα προεγχειρητικής αναγνώρισης αυτού του μοριακού προφίλ θα μπορούσε να διαφοροποιήσει την αντιμετώπισή των ασθενών αυτών, ιδίως λόγω του ότι σχετίζονται με αντοχή στην επικουρική θεραπεία με το ραδιενεργό ιώδιο και υψηλή συχνότητα εμφάνισης δομικής υποτροπής της νόσου και την ανάπτυξη απομακρυσμένων μεταστάσεων. Τόσο η χειρουργική μας στρατηγική όσο και η μετεγχειρητική παρακολούθηση θα όφειλε ενδεχομένως να είναι πιο εκτεταμένη και εντατική, αντιστοίχως. Έτσι έχει προταθεί από ερευνητές, η πιθανή ένταξη κυρίως της TERT promoter μετάλλαξης, στις παραμέτρους που καθορίζουν

το ρίσκο εμφάνισης υποτροπής μετά τη αρχική θεραπεία των ασθενών με καρκίνο θυρεοειδούς, στην επικαιροποίηση των κατευθυντήριων οδηγιών της Αμερικάνικης Εταιρείας Θυρεοειδούς που προτάθηκαν το 2015. Με αυτό τον τρόπο, η «μοριακή ταυτότητα» και τα κλινικοπαθολογικά χαρακτηριστικά του κάθε ασθενούς, πιθανώς να επιτρέψουν στους κλινικούς ιατρούς την καλύτερη και πιο εξατομικευμένη διαχείριση του κάθε ασθενούς¹⁴.

Τέλος, παρότι η συνύπαρξη των μεταλλάξεων BRAF και του επαγωγέα του TERT μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση πιο επιθετικής νόσου, συγχρόνως μπορεί να αποτελεί και ένα ισχυρό πλεονέκτημα για αυτούς τους ασθενείς. Όπως ήδη γνωρίζουμε, νέες στοχευμένες θεραπείες έχουν σχεδιαστεί για συγκεκριμένους μοριακούς στόχους, όπως είναι το BRAF V600E, έχοντας ελπιδοφόρα αποτελέσματα ακόμα και σε αναπλαστικά καρκινώματα του θυρεοειδούς.

Γνωρίζοντας τη συνέργεια των δύο αυτών μεταλλάξεων, ανοίγεται ένας νέος και πολλά υποσχόμενος δρόμος για την ανάπτυξη στοχευμένων θεραπειών και για το γονίδιο TERT, αυξάνοντας τις θεραπείες στη «φαρέτρα» της θεραπευτικής ομάδας απέναντι σε αυτούς τους επιθετικότερους

και με χειρότερη πρόγνωση καρκίνου του θυρεοειδούς¹¹.

Συμπεράσματα

Παρά το γεγονός ότι η BRAF V600E μετάλλαξη έχει τραβήξει την προσοχή τα τελευταία χρόνια, φαίνεται ότι δεν μπορεί να προβλέψει το κλινικό μακροπρόθεσμο αποτέλεσμα για κάθε ασθενή. Η μετάλλαξη BRAF V600E από μόνη της μπορεί να είναι ευαίσθητη, αλλά όχι ειδική ως δείκτης υποτροπής της νόσου και θνητότητας. Η μετάλλαξη έχει βρεθεί στο 10-20% των ασθενών με ΔΚΘ και στο 40% των μη διαφοροποιημένων καρκίνων θυρεοειδούς αδένων. Παρ' ότι είναι δεν πολύ συχνή έχει συσχετιστεί με μεγαλύτερους όγκους, επιθετικούς ιστολογικούς τύπους, προχωρημένα στάδια νόσου και με απομακρυσμένες μεταστάσεις, προβλέποντας την υποτροπή και τη θνητότητα του καρκίνου του θυρεοειδούς.

Τέλος, η προσθήκη και των δύο γονιδιακών μεταλλάξεων στα κλασσικά κλινικοπαθολογικά χαρακτηριστικά στο πάνελ της εκτίμησης των ασθενών με καρκίνο θυρεοειδούς αδένων, πιθανώς να οδηγήσει σε καλύτερη διαχείριση των ασθενών αυτών και καλύτερο υπολογισμό της πρόγνωσης τους.

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Oh C-M, Kong H-J, Kim E, Kim H, Jung K-W, Park S, et al. National Epidemiologic Survey of Thyroid cancer (NEST) in Korea. *Epidemiol Health*. 2018;40:e2018052-e.
- La Vecchia C, Malvezzi M, Bosetti C, Garavento W, Bertuccio P, Levi F, et al. Thyroid cancer mortality and incidence: a global overview. *Int J Cancer*. 2015;136(9):2187-95.
- Chung JH. BRAF and TERT promoter mutations: clinical application in thyroid cancer. *Endocr J*. 2020;67(6):577-84.
- Saji M, Ringel MD. The PI3K-Akt-mTOR pathway in initiation and progression of thyroid tumors. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;321(1):20-8.
- Xing M, Alzahrani AS, Carson KA, Viola D, Elisei R, Bendlova B, et al. Association between BRAF V600E mutation and mortality in patients with papillary thyroid cancer. *Jama*. 2013;309(14):1493-501.
- Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*. 2002;417(6892):949-54.
- Shen X, Zhu G, Liu R, Viola D, Elisei R, Puxeddu E, et al. Patient Age-Associated Mortality Risk Is Differentiated by BRAF V600E Status in Papillary Thyroid Cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36(5):438-45.
- Tufano RP, Teixeira GV, Bishop J, Carson KA, Xing M. BRAF mutation in papillary thyroid cancer and its value in tailoring initial treatment: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2012;91(5):274-86.
- Kim TH, Park YJ, Lim JA, Ahn HY, Lee EK, Lee YJ, et al. The association of the BRAF(V600E) mutation with prognostic factors and poor clinical outcome in papillary thyroid cancer: a meta-analysis. *Cancer*. 2012;118(7):1764-73.
- Liu X, Bishop J, Shan Y, Pai S, Liu D, Murugan AK, et al. Highly prevalent TERT promoter mutations in aggressive thyroid cancers. *Endocr Relat Cancer*. 2013;20(4):603-10.
- Liu X, Qu S, Liu R, Sheng C, Shi X, Zhu G, et al. TERT promoter mutations and their association with BRAF V600E mutation and aggressive clinicopathological characteristics of thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(6):E1130-6.
- Hahn SY, Kim TH, Ki CS, Kim SW, Ahn S, Shin JH, et al. Ultrasound and clinicopathological features of papillary thyroid carcinomas with BRAF and TERT promoter mutations. *Oncotarget*. 2017;8(65):108946-57.
- Kim TH, Ki CS, Kim HS, Kim K, Choe JH, Kim JH, et al. Refining Dynamic Risk Stratification and Prognostic Groups for Differentiated Thyroid Cancer With TERT Promoter Mutations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(5):1757-64.
- Tuttle RM, Tala H, Shah J, Leboeuf R, Ghossein R, Gonen M, et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system. *Thyroid*. 2010;20(12):1341-9.