

**PAPILÁRNY KARCINÓM ŠTÍTNEJ ŽLAZY: ANALÝZA REGIONÁLNEHO  
METASTÁZOVANIA VZHLADOM K VEKU**

**PÍ SOMNÁ ATESTAČNÁ PRÁCA**

**MUDr. JÁN SOJAK**

**SLOVENSKÁ ZDRAVOTNÍCKA UNIVERZITA V BRATISLAVE,**

Limbová 12, Bratislava

**KLINIKA OTORINOLARYNGOLÓGIE A CHIRURGIE HLAVY  
A KRKU, ÚVN SNP – FAKULTNÁ NEMOCNICA RUŽOMBEROK,**

Generála Miloša Vesela 21, 034 26 Ružomberok

Špecializačná skúška v odbore otorinolaryngológia

Pracovisko autora: Klinika ORL a CHHaK ÚVN SNP – FN, Generála  
Miloša Vesela 21, 034 26 Ružomberok

RUŽOMBEROK 2016

## **ČESTNÉ VYHLÁSENIE**

Čestne vyhlasujem, že atestačnú prácu som vypracoval samostatne a že som uviedol všetku použitú literatúru.

## ABSTRAKT

SOJAK, Ján. *Papilárny karcinóm štítnej žľazy: analýza regionálneho metastázovania vzhľadom k veku* [Atestačná práca]. Slovenská zdravotnícka univerzita v Bratislave. Lekárska fakulta. 2016. 46s.

V atestačnej práci sa zaoberáme problematikou lokoregionálneho metastázovania u pacientov s papilárnym karcinómom štítnej žľazy vzhľadom k vekovej hranici 45 rokov. Jedná sa o súbor pacientov odoperovaných na Klinike otorinolaryngológie a chirurgie hlavy a krku ÚVN FN KU v Ružomberku a SZU v Bratislave v rozmedzí rokov 2003 až 2015. Text práce je rozdelený na teoretickú časť a vlastnú prácu. Časť teoretická pojednáva o anatómii, histológii a TNM klasifikácii, vo vlastnej práci prezentujeme prehľad a štatistické vyhodnotenie získaných údajov. Kľúčovým záverom tejto práce je zistenie, že v skupine pacientov mladších ako 45 rokov bol v porovnaní so skupinou pacientov vo veku nad 45 rokov dokázaný štatisticky signifikantný vyšší výskyt metastatického postihnutia ( $P=0,000072$ ) aj výskyt multifokálneho postihnutia ( $P=0,025$ ).

Kľúčové slová: papilárny karcinóm štítnej žľazy, metastázovanie, regionálne lymfatické uzliny, multifokálny výskyt, vek

# OBSAH

ČESTNÉ VYHLÁSENIE

ABSTRAKT

OBSAH

ZOZNAM OBRÁZKOV

ZOZNAM TABULIEK

ZOZNAM SKRATIEK

ÚVOD

1 ANATÓMIA

1.1 Štítna žľaza.....8

1.2 Anatomické oblasti krku a krčný lymfatický systém.....10

1.3 Klasifikácia krčných disekcií.....14

2 HISTOLÓGIA.....18

2.1 Štítna žľaza.....18

2.2 Malignity štítnej žľazy.....19

3 TNM KLASIFIKÁCIA.....22

4 METODIKA.....23

5 VÝSLEDKY.....26

5.1 Rozsah chirurgickej liečby u pacientov s papilárnym karcinómom.....26

5.2 Vekové a pohlavné zastúpenie pacientov.....28

5.3 Veľkosť primárneho tumoru.....28

5.4 Infiltrácia puzdra štítnej žľazy.....30

5.5 Lymfangioinvázia.....32

5.6 Metastatické postihnutie regionálnych lymfatických uzlín.....35

5.7 Metastatické postihnutie regionálnych lymfatických uzlín u pacientov po bilaterálnom operačnom zákroku na regionálnych krčných lymfatických uzlinách.....36

5.8 Multifokálne a bilaterálne postihnutie štítnej žľazy.....37

6 DISKUSIA.....39

ZÁVER.....43

ZOZNAM BIBLIOGRAFICKÝCH ODKAZOV

## **ZOZNAM OBRÁZKOV**

**Obr. 1** Anatómia štítnej žľazy 1

**Obr. 2** Anatómia štítnej žľazy 2

**Obr. 3** Predný krčný trojuholník

**Obr. 4** Zadný krčný trojuholník

**Obr. 5** Interfasciálne krčné priestory

**Obr. 6** Povrchový a hlboký krčný lymfatický systém

**Obr. 7** Rozdelenie krčných priestorov 1

**Obr. 8** Rozdelenie krčných priestorov 2

**Obr. 9** Histologická stavba štítnej žľazy

**Obr. 10** Štítna žľaza – histologický obraz

**Obr. 11** Papilárny karcinóm štítnej žľazy – histologický obraz

**Obr. 12** Folikulárny karcinóm štítnej žľazy – histologický obraz

## ZOZNAM TABULIEK

**Tab. 1** Klasifikácia krčných disekcií

**Tab. 2** TNM klasifikácia – staging

**Tab. 3** Onkologické postihnutie štítnej žľazy – zastúpenie

**Tab. 4** Počty pacientov po operácii regionálnych krčných LU

**Tab. 5** Vekové zastúpenie pacientov s PTC

**Tab. 6** Veľkosť primárneho tumoru

**Tab. 7** Infiltrácia puzdra štítnej žľazy

**Tab. 8** Lymfangioinvázia PTC

**Tab. 9** Počty pacientov s MTS postihnutím regionálnych krčných LU

**Tab. 10** Počty pacientov bez MTS postihnutia regionálnych krčných LU

**Tab. 11** Počty pacientov s MTS postihnutím regionálnych krčných LU, u ktorých bola vykonaná operácia na regionálnych krčných LU bilaterálne (v minimálnom rozsahu disekcie centrálného kompartmentu bilaterálne)

**Tab. 12** Počty pacientov s multifokálnym postihnutím, bilaterálne postihnutie

## ZOZNAM SKRATIEK

a.	artéria
DTC	diferencovaný karcinóm štítnej žľazy (z anglického differentiated thyroid carcinoma)
FNAB	tenkohlová aspiračná biopsia
gl.	glandula
LTE	lobektómia
LU	lymfatická uzlina
m.	musculus
mm.	musculi
MTS	metastáza
n.	nervus
n.X	nervus vagus
PB	peroperačná biopsia
PTC	papilárny karcinóm štítnej žľazy (z anglického papillary thyroid carcinoma)
r.	ramus
TTE	totálna tyroidektómia
USG	ultrasonografia
v.	véna
vv.	vény

## ÚVOD

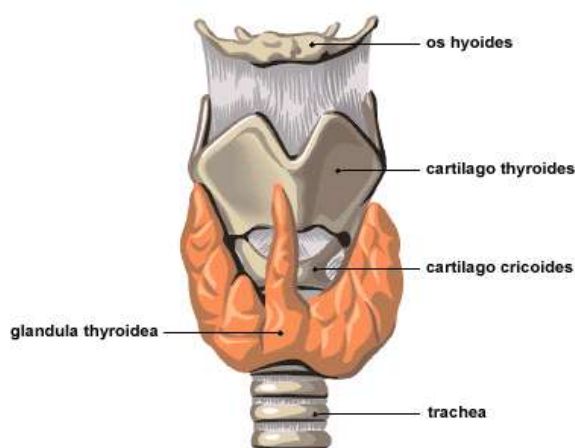
Incidencia malígnych nádorov štítnej žľazy výrazne narastá, pričom najčastejšie vyskytujúcim sa tumorom je papilárny karcinóm štítnej žľazy (PTC). Taktiež sledujeme vysoký výskyt PTC aj v nižších vekových skupinách. Rozhodli sme sa preto zosumarizovať údaje získané od 336 pacientov postihnutých PTC a odoperovaných na Klinike otorinolaryngológie a chirurgie hlavy a krku ÚVN FN Ružomberok a SZU v Bratislave v priebehu 13 rokov. Táto retrospektívna štúdia poskytuje prehľadné údaje o rozsahu chirurgickej liečby, vekovom zložení pacientov, pohlavnom zastúpení, veľkosti primárneho tumoru, infiltrácii puzdra štítnej žľazy, lymfangioinvázii, metastatickom postihnutí (MTS) regionálnych krčných lymfatických uzlín (LU) a multifokálnom postihnutí, na vzorke slovenskej populácie. Údaje sú hodnotené pre súbor všetkých pacientov a zároveň aj osobitne pre súbory pacientov do 45 rokov a nad 45 rokov. Jednotlivé súbory sú zároveň navzájom porovnávané a štatisticky hodnotené.



# 1 ANATÓMIA

## 1.1 Štítna žľaza

Štítna žľaza je párová endokrinná žľaza tvaru písmena H alebo U uložená na prednej stene trachey pod štítnou chrupkou. Má červenohnedú farbu a hladký povrch. Laloky majú obvykle tvar trojbokej pyramídy s kaudálne zaoblenou bázou a s hrotom mieriacim kraniaľne. Ľavý a pravý lalok sú uložené po stranách štítnej chrupky, laryngu a hornej časti priedušnice. Vnútorne plochy lalokov dosahujú až k pažeráku, vonkajšie plochy lalokov sú kryté kaudálnymi svalmi jazyky. Zadné strany lalokov dosahujú ku krčnému nervovo-cievnemu zväzku a dolné konce môžu zasahovať až k sternu. Pri projekcii vzhľadom k skeletu je žľaza uložená na úrovni C5 až Th1. Laloky sa spájajú v isthme, ktorý je priložený na 2. až 4. prstenec trachey a z ktorého môže proximálne môže vybiehať lobus pyramidalis kónického, alebo pyramidálneho tvaru. K zadným plochám lalokov sú priložené a často až do nich zanorené prištítné telieska, najčastejšie štyri.

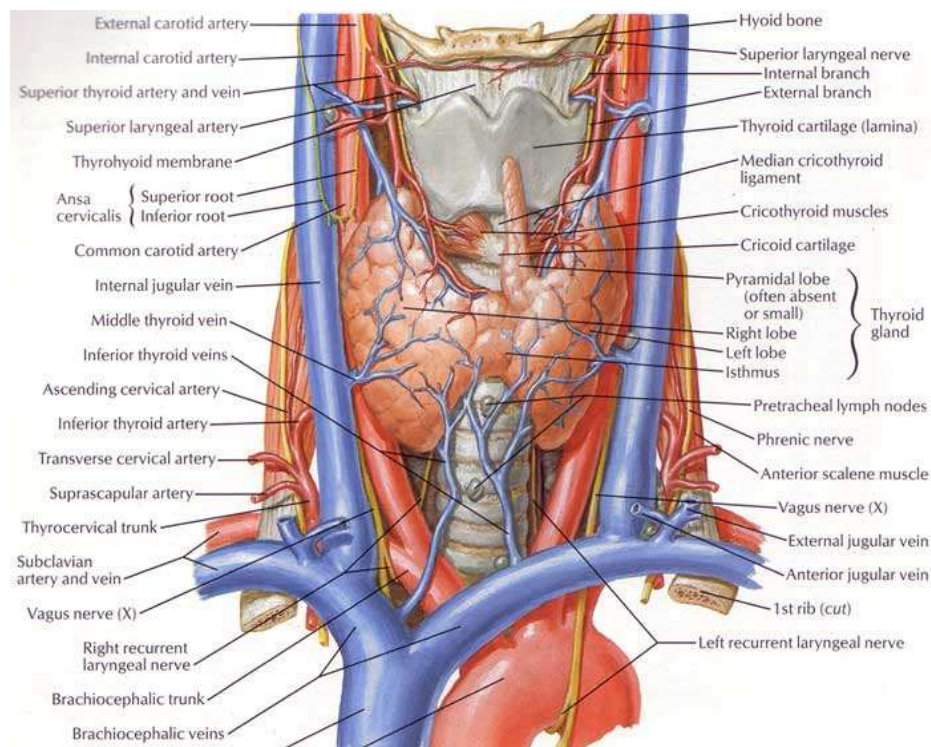


**Obr. 1** Anatomia štítnej žľazy 1

(prevzaté z: [https://www.google.sk/search?q=thyroid+gland&biw=1280&bih=663&source=lnms&tbn=isch&sa=X&ved=0ahUKEwiy3KC\\_wcXKAhWE\\_iwKHW-kD0UQ\\_AUIBigB#tbn=isch&q=%C5%A1t%C3%ADtna+%C5%BE%C4%BEaza&imgrc=QacqsjeJ9e-ocM%3A](https://www.google.sk/search?q=thyroid+gland&biw=1280&bih=663&source=lnms&tbn=isch&sa=X&ved=0ahUKEwiy3KC_wcXKAhWE_iwKHW-kD0UQ_AUIBigB#tbn=isch&q=%C5%A1t%C3%ADtna+%C5%BE%C4%BEaza&imgrc=QacqsjeJ9e-ocM%3A))

Fixácia je zaistená väzivom a to k hrtanu, priedušnici a spojením púzdra s väzivom okolia. Zosilnené pruhy väziva prechádzajú tiež pozdĺž arteria (a.) thyroidea superior a inferior. Laterálne je žľaza fixovaná k trachey Berryho ligamentom (na úrovni 1., 2. prstenca). Od dolného okraja odstupuje až na prednú stranu pericardu lamina thyropericardiaca. Obsahuje vene (vv.) thyroideae inferiores, spravidla vo forme plexus thyroideus impar. Žľaza je obalená väzivovým puzdrom - capsula fibrosa, rozdelenou na dva listy - capsula propria, ktorá súvisí s povrchom štítnej žľazy a do ktorej vysiela väzivové septá a capsula externa, ktorá je uložená vonkajšie, je tenká, priesvitná, súvisí s lamina pretrachelis fasciae cervicalis aj s väzivom nervovo-cievneho zväzku. V priestore medzi oboma listami púzdra sú cievne pletene žľazy. Žľaza je prekrytá lamina pretrachealis fasciae cervicalis, čo jej umožňuje pohyb.

Rozmery normotrofickej štítnej žľazy sú: dĺžka: 5 – 8 cm, šírka: 2 – 4 cm, hrúbka: 1,5 – 2,5 cm a hmotnosť 30 – 40 gramov. Ženy majú štítnu žľazu o čosi väčšiu ako muži, v starobe sa znižuje.



**Obr. 2** Anatomia štítnej žľazy 2

(prevzaté z: <http://gog.net.nz/AnatomyThyroid.html>)

Cievne zásobovanie je zabezpečené cez a.thyroidea superior - prvá odstupujúca od carotis externa, a.thyroidea inferior - hlavná vetva truncus thyrocervicalis

(a.subclavia), a.thyreoidea ima u 10% ľudí - odstup z truncus brachiocephalicus alebo aortálneho oblúka. Odtok zabezpečujú vv.thyreoideae superiores – do vena (v.) jugularis interna, vv. thyreoideae mediae – do v. jugularis interna, vv.thyreoideae inferiores - cez plexus thyroideus impar do v.brachiocephalica sinistra. V porovnaní s inými orgánmi má štítna žľaza vzhľadom k jej hmotnosti jedno z najlepších krvných zásobení. Lymfatické cievy sledujú krvné zásobenie a drénujú lymfu do prelaryngeálnych, pre- a para-tracheálnych hlbokých krčných LU.

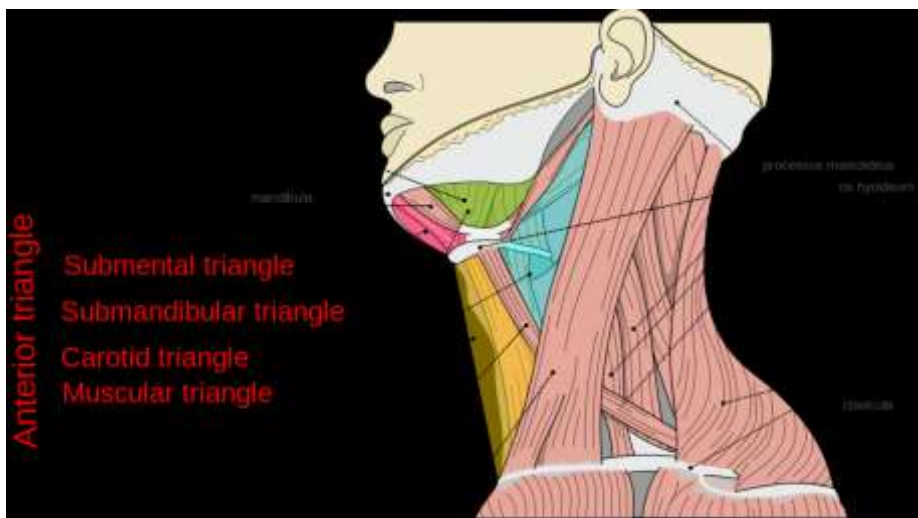
Inerváciu zabezpečujú parasympatikové vlákna z nervus vagus (n.X) a sympatikové vlákna z horných, stredných a dolných sympatických ganglií. Pre chirurga je dôležitou anatomickou štruktúrou n. laryngeus recurrens, ktorý sa tiahne v uhle medzi tracheou a ezofágom kraniálne v tesnom susedstve so ŠŽ (ľavý paralelne a pravý diagonálne), (Čihák, 2002).

## **1.2 Anatomické oblasti krku a krčný lymfatický systém**

Základné anatomické oblasti krku predstavuje predný a zadný krčný trojuholník. Predný (anteriórny) trojuholník je ohraničený predným okrajom kývača, dolným okrajom mandibuly a strednou čiarou. Ďalej sa delí na submentálny: medzi predným bruškom digastriku, telom jazyčky a strednou čiarou (spodinu tvorí musculus (m.) mylohyoideus, v strednej časti prechádza do fibrózneho tkaniva, ktoré sa upína do jazyčky - linea alba suprahyoidea), submandibulárny: medzi predným a zadným bruškom digastriku a dolným okrajom mandibuly, svalový: medzi kývačom, horným bruškom omohyoideu a strednou čiarou a karotický: medzi kývačom, zadným bruškom digastriku a horným bruškom omohyoideu. Zadný (posteriórny) trojuholník predstavuje priestor medzi kývačom, trapézom a klavikulou. Delí sa na okcipitálny (trigonum omotrapezium): medzi kývačom, trapézom a dolným bruškom omohyoideu a supraklavikulárny (trigonum omoclaviculare): medzi kývačom, dolným bruškom omohyoideu a klavikulou.

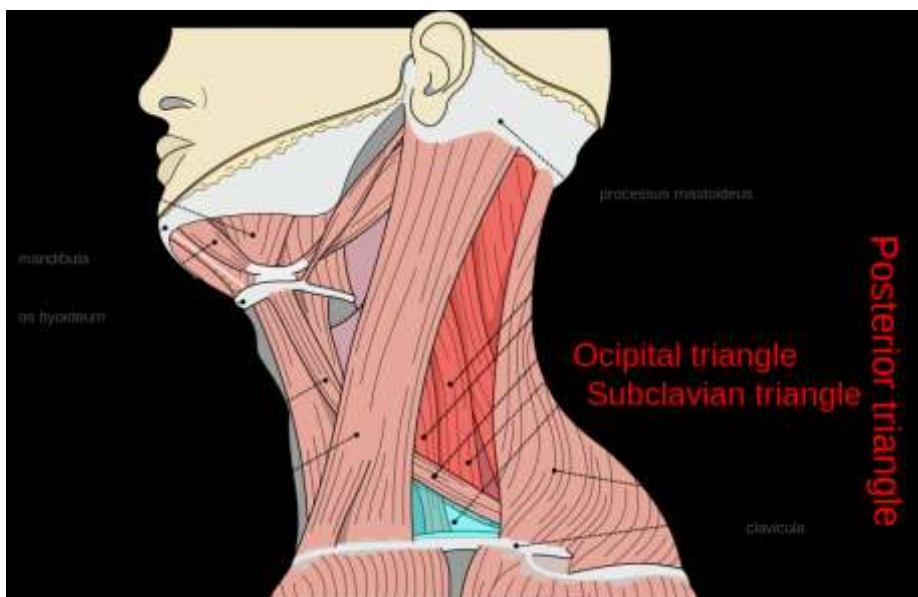
Štruktúry nachádzajúce sa v anteriórnom regióne sú: larynx, trachea, hypofarynx, ezofágus, štítna žľaza a prištítna telieska, a. carotis s príslušnými neurovaskulárnymi štruktúrami, suprahyooidné a infrahyoidné páskové svaly, neurovaskulárne a lymfatické štruktúry. Trigonum submandibulare zahŕňa: glandula (gl.) submandibularis, lymfatické štruktúry, a. a v. facialis, a. a v. submentalis, ramus (r.) marginalis n.VII, n. mylohyoideus, n. lingualis a n. hypoglossus. Trigonum submentale: m.mylohyoideus,

tuk, vetvy a. submentalis. Trigonum caroticum: a. carotis communis, v. jugularis interna, ansa cervicalis, n. X, n. XI, truncus sympathicus. Trigonum musculare: páskové (infrahyoidné) svaly, štítnu žľazu a prištítné telieska, časť dýchacích a prehltnacích ciest. V rámci zadného trojuholníka okcipitálny obsahuje: n. occipitalis minor, n. auricularis magnus, n. transversus colli, nn. supraclaviculares (z plexus cervicalis - punctum nervosum), n. accesorius (Erbov bod), n. phrenicus, plexus brachialis, v. jugularis externa, vasa



**Obr. 3** Predný krčný trojuholník

(prevzaté z: [https://en.wikipedia.org/wiki/Anterior\\_triangle\\_of\\_the\\_neck](https://en.wikipedia.org/wiki/Anterior_triangle_of_the_neck))

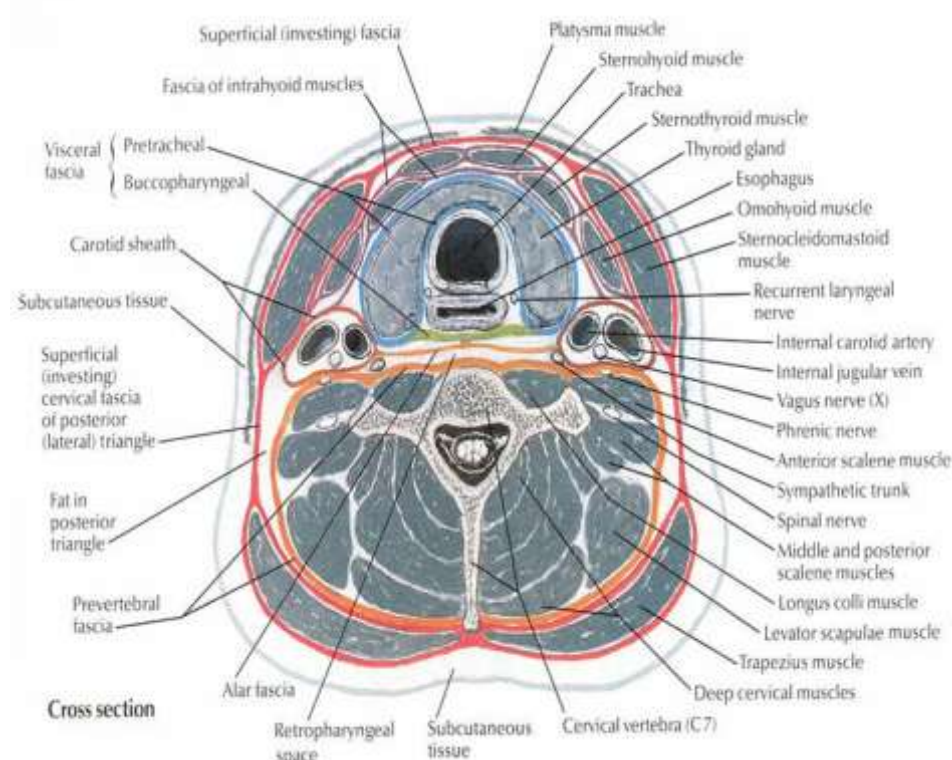


**Obr. 4** Zadný krčný trojuholník

(prevzaté z: [https://en.wikipedia.org/wiki/Posterior\\_triangle\\_of\\_the\\_neck](https://en.wikipedia.org/wiki/Posterior_triangle_of_the_neck))

cervicalia superficialia et profunda, vasa cervicalia ascendens, nodi lymphoidei cervicales, a. transversa colli a supraclavikulárny trojuholník obsahuje: vasa subclavia, vasa suprascapularia, vasa cervicalia ascendenta et superficialia, plexus brachialis, n. phrenicus, nn. supraclaviculares, n. suprascapularis, a. transversa colli, v. jugularis externa, nodi lymphoidei supraclaviculares (Virchow-Troisier), angulus venosus (vľavo ústí ductus thoracicus, vpravo ductus lymphaticus dexter), v hĺbke je trigonum scalenovertebrale.

Krčná krajina je rozdelená na jednotlivé interfasciálne priestory fasciou, a to povrchovou a hlbokou, tvorenou 3 listami - povrchový list (investing layer), stredný list (viscerálna fascia, pretracheal layer) a hlboký list (prevertebral layer). Za fyziologických pomerov nemusia byť viditeľné, resp. zrejmé, ale je možné ich identifikovať pri patologických stavoch, kedy sú vyplnené napr. hnisom / tumorom.



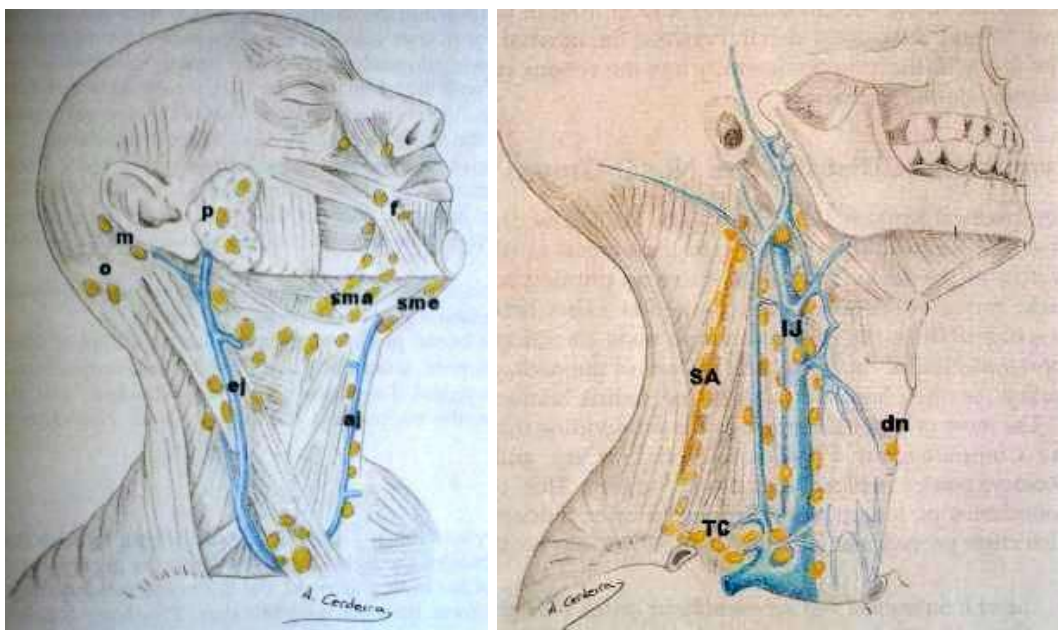
**Obr. 5** Interfasciálne krčné priestory

(prevzaté z: <http://www.mindbds.com/deep-cervical-fascia-fascia-colli/>)



Povrchová fascia je lokalizovaná tesne pod kožou, zmiešaná s podkožným tukom, obaľuje platyzmu a na tvári aj mimické svaly. Hlboká fascia a jej 3 listy podporujú vzájomný posun jednotlivých orgánov a svalov proti sebe pri pohyboch (prehĺtanie, otáčanie hlavy...). Povrchový list vychádza zo šíje a trňových výbežkov C stavcov, končí na sterne a klavikule, kryje m. trapezius, m. sternocleidomastoideus, prechádza cez veľké slinné žľazy na žuvacie svaly. Stredný list obaľuje viscerálne orgány krku, nervovocievne zväzky, štítnu žľazu, tracheu, hltan, hrtan, pažerák, časť vpredu kryjúca prednú plochu trachei - fascia pretrachealis, zadná časť viscerálnej fascie obaľujúca hltan a pažerák prechádza až k báze lebky. Hlboký list je lokalizovaný okolo prevertebrálnych a zadných vertebrálnych svalov, vpredu ide cez musculi (mm.) scaleni, prechádza za viscerálne štruktúry krku a tvorí tenkú vrstvu pred telami stavcov.

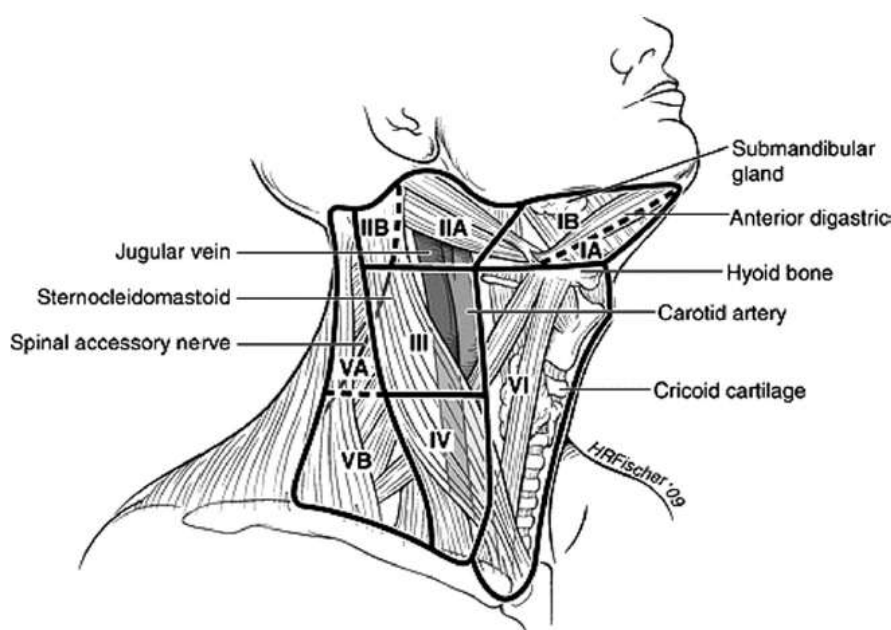
Krčný lymfatický systém je tvorený lymfatickými cievami a lymfatickými uzlinami, ktorých je približne 300. Rozlišujeme 3 skupiny LU: povrchové, hlboké a periviscerálne. Medzi povrchové krčné LU radíme: okcipitálne, mastoidné, parotické, submandibulárne, submentálne, perijugulárne (pozdĺž v.jugularis externa); medzi hlboké: anteriórne pozdĺž v. jugularis interna, posteriórne pozdĺž n. XI a supraklavikulárne LU; medzi periviscerálne: prelaryngeálna (delfská LU), pretracheálne, retrofaryngeálne, pretyreoidné a okolo n. laryngeus recurrens (paratracheálne), (Čihák, 2002).



**Obr. 6** Povrchový a hlboký krčný lymfatický systém  
(prevzaté z: <http://www.bartleby.com/107/177.html>)

### 1.3 Klasifikácia krčných disekcií

Terajšia klasifikácia krčných disekcií bola navrhnutá Americkou akadémiou pre chirurgiu hlavy a krku. V klinickej onkologickej praxi sa používa klasifikácia podľa Robbinsa (2002), ktorá je medzinárodne akceptovaná. Priestory krku a mediastína sú rozdelené do 7 skupín označených rímskymi číslicami. Na každej strane je päť skupín, šiestou je spoločný predný trojuholník a siedmu predstavuje horné mediastínium.



**Obr. 7** Rozdelenie krčných priestorov 1

(prevzaté z: <http://www.glandsurgery.org/article/view/2960/3882>)

I. skupina: I.a: zodpovedá submentálnej oblasti, laterálne ju ohraničuje predné bruško digastriku, mediálne stredná čiara, kaudálne jazyka, kraniálne spodina dutiny ústnej a mandibula. Drenáž z: brada, dolná pera, predná časť spodiny dutiny ústnej, špička jazyka. I.b: zodpovedá submandibulárnej oblasti, mediálne ju ohraničuje predné bruško digastriku, laterálne mandibula, kraniálne spodina dutiny ústnej, kaudálne jazyka. Drenáž z: ústna dutina, spodina dutiny ústnej, jazyk, predná časť nosovej dutiny, tvár. Dôležité štruktúry v submandibulárnej a submentálnej oblasti: r. marginalis n. VII, a. facialis, a. lingualis, n. lingualis, ductus Whartoni, n. XII.

II. skupina: anteriórne ju ohraničuje laterálny okraj sternoihyoideu, zadné bruško digastriku a m.stylohyoideus, posteriórne zadný okraj m. sternocleidomastoideus,

kraniálne báza lebky, kaudálne úroveň jazyľky a bifurkácia karotídy. Drenáž z: ústnej dutiny, nosovej dutiny, nasofaryngu, orofaryngu, laryngu, hypofaryngu, gl. parotis. Ďalej sa delí na II.a: pred n. XI a II.b: za n.XII.

II., III. a IV. skupina, laterocervikálna oblasť, korešponduje s m. sternocleidomastoideus. Skupiny ležia pod svalom v prípade fyziologického postavenia hlavy. II. a III. skupinu oddeľuje úroveň tela jazyľky a III. a IV. skupinu dolný okraj prstencovej chrupavky. Dôležité anatomické štruktúry v danej oblasti: a. carotis communis, v. jugularis interna, n. XI, plexus cervicalis, n. V., n. XII, truncus thyreoilinguofacialis, n. phrenicus, a. subclavia a ductus thoracicus. Drenáž z III. skupiny: ústna dutina, nasofarynx, orofarynx, hypofarynx, larynx. Drenáž zo IV. skupiny: hypopharynx, larynx, štítna žľaza, krčná časť ezofágu.

V. skupina, laterocervikálna oblasť, je ohraničená dorzálne trapézom, anteriórne m. sternocleidomastoideus, inferiórne klavikulou, v hĺbke rovinu tvoria mm. scaleni, m. levator scapulae a m. splenius capitis. Hranicu medzi V.a a V.b skupinou tvorí horizontálna línia vo výške dolného okraja krikoidnej chrupavky (rovnako ako hranica III. a IV. skupinou). Významná skupina uzlín je lokalizovaná pozdĺž periférnej oblasti n. XI a a. transversa colli. Dôležité anatomické štruktúry: v. jugularis externa, n.XI, n. auricularis major, stredný list hľbokej krčnej fascie, plexus brachialis, mm. scaleni, n. phrenicus, a. transversa colli, a. subclavia.

VI. skupina (anteriórna oblasť): oblasť záujmu pri chirurgii štítnej žľazy, priedušnice a pažeráka, hranicami skupiny sú: jazyľka, mediálne okraje klavikuly, jugulárna jamka a manubrium, laterálnym ohraničením je predný okraj musculus sternocleidomastoideus, hľbokú hranicu tvoria karotídy. Tu rozlišujeme uzliny prelaryngeálne (delfská uzlina), pretracheálne, a paratracheálne (okolo n. laryngeus recurens). Pri preparácii v strednej čiare m. platysma nenachádzame, pretože kaudálnym smerom diverguje laterálne a medioinferiórne už nie je prítomný. Povrchový a stredný list hľbokej krčnej fascie sa tu spája do aponeurózy (linea alba colli) siahajúcej od jazyľky až k sternu. Niekoľko cm nad sternom sa krčná fascia delí na 2 časti, pokračujúce na prednú a zadnú časť sternu, priestor ktorý sa tým vytvorí sa nazýva Gruberov priestor a nachádzame v ňom anastomózy v. jugularis anterior a priamo z arcus aortae tu môže odstupovať a. thyroidea ima. Väzivové tkanivo medzi kapsulou štítnej žľazy a perichondriom prstencovej chrupky sa nazýva Berry-Gruberovo ligamentum (Berryho ligamentum).



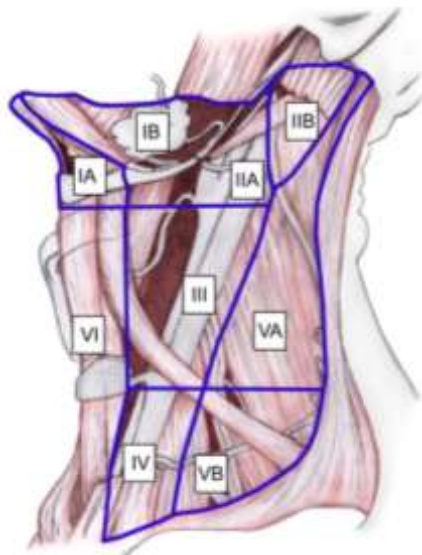
Základný krok k štandardizácii krčných disekcií bol už v 90. rokoch, kedy International Union Against Cancer a American Joint Committee on Cancer zjednotili klasifikáciu disekcií, ktorá bola niekoľkokrát dopňovaná (Robbins 1991, 2002, 2008). Najvyžívanejšou je klasifikácia podľa Robbinsa z 2008, je jasná, celosvetovo akceptovaná, vychádza zo 4 základných princípov:

Radikálna blokovaná disekcia: I.-V. skupina + m. sternocleidomastoideus, n. XI, v. jugularis interna, gl. submandibularis.

Modifikovaná radikálna blokovaná disekcia: rozsah obdobný ako radikálna, pričom je ale zachovaná aspoň jedna dôležitá nelymfatická štruktúra.

Rozšírená blokovaná disekcia: odstránenie uzlín z ďalšej lymfatickej oblasti (horné mediastinálne LU, retrofaryngeálne LU subokcipitálne LU) a/alebo nelymfatických štruktúr (svalu, nervu, a. carotis externa, a. carotis communis, koža...) nezahrnutých do radikálnej disekcie.

Selektívna blokovaná disekcia: zachovanie jednej alebo viacerých lymfatických oblastí (laterálna, supraomohyoidná, zadná centrálna..., oblasti aktuálne označované rímskymi číslicami).



**Obr. 8** Rozdelenie krčných priestorov 2

(prevzaté z: <http://emedicine.medscape.com/article/849834-overview>)

Ďalšou z využívaných klasifikácií je Ferlitom navrhovaná klasifikácia vychádzajúca z 3 princípov: symbolom ND je označená blokovaná disekcia, písmenom

R/L strana, pokiaľ je výkon obojstranný, každá strana je popísaná zvlášť. Odstránené LU sú označené rímskymi číslicami vo vzostupnom poradí. Tretia časť označuje odstránené nelymfatické štruktúry. Táto posledne navrhnutá klasifikácia sa snaží zjednotiť terminológiu a ponúknuť klinikom ľahko zapamätateľné zjednodušenia, ktoré zároveň presne popisujú rozsah výkonu (Cooper a kol., 2008).

**Tab. 1** Klasifikácia krčných disekcií

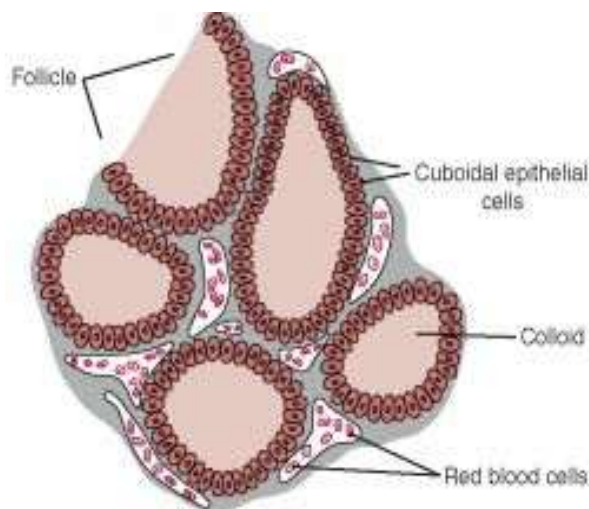
Súčasná terminológia dľa AAO-HNS/AHNS	Novo navrhovaná klasifikácia (Ferlito 2011)
Radikálna krčná disekcia	ND (I-V, SCM, IJV, CN XI)
Modifikovaná radikálna s ušetrením n. XI	ND (I-V, SCM, IJV)
Selektívna disekcia II-IV a VI	ND (II-IV, VI)
Selektívna disekcia I a III	ND (I, III)
Selektívna disekcia II a III	ND (II, III)
Selektívna disekcia VI	ND (VI)

## 2 HISTOLÓGIA

### 2.1 Štítina žľaza

Stróma štítnej žľazy je rozdelená väzivovými septami odstupujúcimi z capsula propria na lobuli, ktoré sú ďalej rozdelené jemnejšími retikulárnymi septami na folliculi obklopené sieťou krvných a lymfatických kapilár fenestrovaného typu.

Folliculi sú uzavreté vačky, nepravidelne guľovité, ktorých stena je tvorená jednou vrstvou epitelových buniek. Veľkosť folikulov kolíše (20 – 200 $\mu$ m), výška buniek je premenlivá v závislosti od funkčného stavu – od nízkych plochých buniek (pri hypofunkcii), cez kubické bunky (pri normofunkcii) až po cylindrické bunky (pri hyperfunkcii). Nízky epitel a väčšie rozmery folikulov sa posudzujú ako známky nižšej aktivity žľazy. Epitel nasadá na tenkú lamina basalis. Vnútro folikulov vyplňuje homogénna viskózna tekutina – koloid, ktorej hlavnou súčasťou je glykoproteín thyreoglobulín a naň v naktívnej forme viazané hormóny štítnej žľazy. Samotný

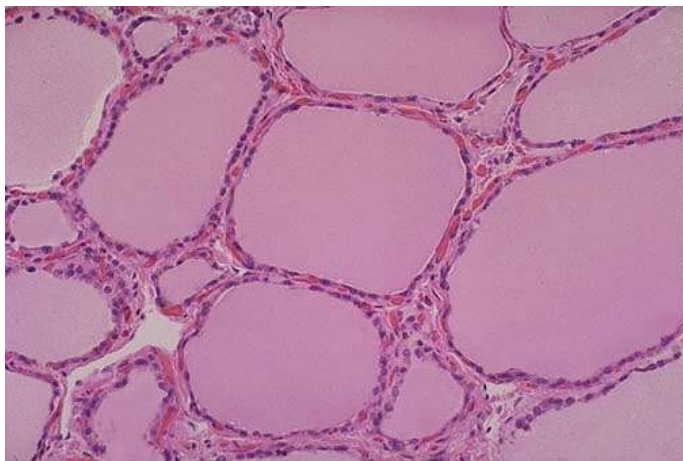


**Obr. 9** Histologická stavba štítnej žľazy

(prevzaté z: [http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/\\_/viewer.aspx?path=vet&name=gr387.jpg&url=http%3A%2F%2Fmedical-dictionary.thefreedictionary.com%2Fthyroid%2Bcartilage](http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/_/viewer.aspx?path=vet&name=gr387.jpg&url=http%3A%2F%2Fmedical-dictionary.thefreedictionary.com%2Fthyroid%2Bcartilage))

thyroglobulín je tvorený a secernovaný bunkami folikulov. Na tyrozínové zbytky thyroglobulínu je naväzovaný jód, ktorý je aktívne prijímaný folikulárnymi bunkami z cirkulácie cez lamina basalis vo forme jodidu za vzniku monojódtyrozínu a dijódtyrozínu. Tieto kondenzujú na samotné hormóny štítnej žľazy – dijódthyronín, trijódthyronín a tetrajódthyronín, ktoré sú (v neaktívnej forme, viazané na thyroglobulín) hromadené v koloide.

Popri vlastných buniek folikulov sa tesne pri nich v intersticiálnom väzivu nachádzajú parafolikulárne bunky (C-bunky). Vyskytujú sa v malých skupinách tesne pri vonkajších okrajoch folikulov, alebo čiastočne vtisknuté do steny folikulu, medzi jeho bunky. Pokiaľ sú v stenách folikulov, tak nedosahujú do lumenu folikulov, i keď sú vždy lokalizované na vnútornej ploche bazálnej membrány. Sú oválne alebo polygonálne zaoblené. Na rozdiel od buniek folikulov k nim nedosahujú nervové vlákna. Parafolikulárne bunky produkujú kalcitonín (Čihák, 2002).



**Obr. 10** Štítna žľaza – histologický obraz

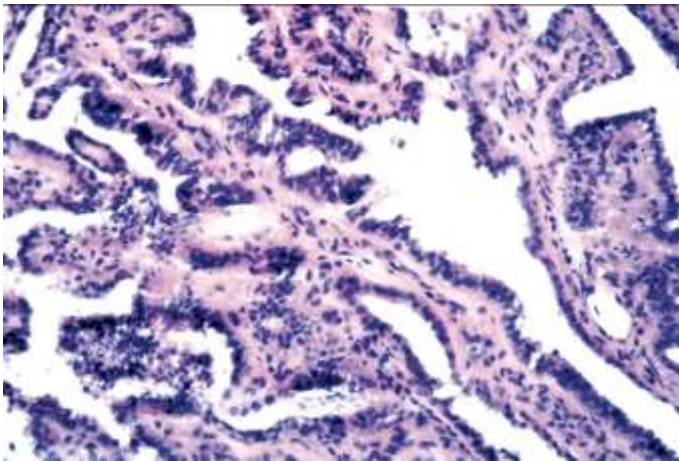
(prevzaté z: SZ - <http://library.med.utah.edu/WebPath/ENDOHTML/ENDO081.html>)

## 2.2 Malignity štítnej žľazy

Malígne nádory štítnej žľazy rozdeľujeme na diferencované (DTC), nediferencované (anaplastický) a medulárny karcinóm štítnej žľazy. Medulárny karcinóm vychádzajúca z parafolikulárnych buniek, vyskytuje sa vo forme sporadickej, alebo ako súčasť mnohopočetnej endokrinnnej neoplázie (typu MEN IIA/B). Vytvára

a secerňuje kalcitonín. V štítnej žľaze sa taktiež môžu vyskytovať lymfómy alebo metastázy iných malignít.

DTC sú tumory vyrastajúce z folikulárných epiteliálnych buniek štítnej žľazy. V 85% sa jedná o PTC, jadrá buniek majú charakteristický tvar, hovorí sa o matnicových bunkách. Vyskytuje sa vo viacerých variantoch, najčastejšie sú konvenčný variant, folikulárny variant a onkocytárny variant. V mikroskopickom obraze nachádzame komplexné, vetviace sa, alebo náhodne usporiadané papily s fibrovaskulárnymi jadrami asociované s folikulmi. Zvyčajne prítomná fibróza, elastóza strómy, často lymfatická invázia, psamomatózne telieska, známky zápalu, Hashimotovej tyreoiditídy, squamózna metaplázia.



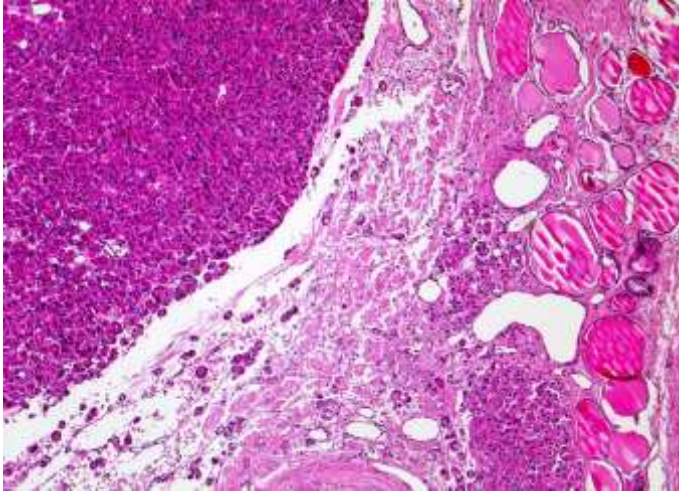
**Obr. 11** Papilárny karcinóm štítnej žľazy – histologický obraz

(prevzaté z: <http://pathologyoutlines.com/wick/thyroid%20papillary%20carcinoma%20classical%20type%20micro0002.jpeg>)

V 10% DTC sa jedná o folikulárny karcinóm. Prítomné sú folikulárne, prípadne solídne štruktúry, pričom môže vzniknúť aj malignizácia benígneho folikulárneho adenómu. Mikroskopicky sledujeme inváziu do okolitého tyreoidálneho parenchýmu, infiltráciu kapsuly štítnej žľazy, prípadne inváziu do krvných ciev. Kapsula tumoru býva hrubá s kalcifikáciami. Prítomná môže byť atypia jadier, Hürthleho bunky. Zvyčajne bez nálezu squamóznej metaplázie, bez jadier typických pre PTC, bez nálezu psammomatózných teliesok a len zriedkavou lymfangioinváziou.

V 3% sa jedná o Hürthleho alebo oxyfílny tumor, mikroskopicky pozorujeme najmenej 75% folikulárných buniek vykazujúce onkocytárnu prestavbu. Štruktúra môže

byť folikulárna, trabekulárna, solídna, alebo papilárna. Možný nález psammomatózných teliesok, nukleárnej atypie, ale nie anaplázie. Zvyšok DTC tvoria agresívnejšie formy týchto tumorov (Cooper s kol, 2008; Lloyd, Buehler a Khanafshar, 2011).



**Obr. 12** Folikulárny karcinóm štítnej žľazy – histologický obraz  
(prevzaté z: <http://alf3.urz.unibas.ch/pathopic/e/getpic-fra.cfm?id=004842>)

### 3 TNM KLASIFIKÁCIA

K stagingu PTC využívame medzinárodne akceptovanú TNM klasifikáciu. TNM klasifikácia odlišuje štyri hlavné histopatologické typy karcinómov štítnej žľazy. Papilárny (vrátane folikulárneho variantu), folikulárny (vrátane Hürthleho karcinómu), medulárny a nediferencovaný (anaplastický) karcinóm. V TNM klasifikácii je k určení klinického štádia ochorenia jedným z hlavných kritérií veková hranica 45 rokov (Tab. 2), (Brierley, 1997). Pre staging je však veľkosť primárneho nádoru (T) a prítomnosť regionálnych metastáz (N), určujúca len v skupine pacientov starších ako 45 rokov. Mladší pacienti bez vzdialených MTS (M0) sú zaradení do I. štádia a to bez ohľadu na T a N, následne pacienti so vzdialenými MTS (M1) sú zaradení do II. štádia ochorenia. Staging prirodzene ovplyvňuje ďalší manažment liečby. Multifokálny výskyt papilárneho karcinómu v štítnej žľaze TNM klasifikácia nezohľadňuje.

**Tab. 2** TNM klasifikácia – staging

Papilárny alebo folikulárny karcinóm, pacient do 45 r.			
Štádium I	akékoľvek T	akékoľvek N	M0
<b>Štádium II</b>	<b>akékoľvek T</b>	<b>akékoľvek N</b>	<b>M1</b>
Papilárny alebo folikulárny karcinóm, pacient nad 45 r.			
Štádium I	T1	N0	M0
Štádium II	T2	N0	M0
Štádium III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1a	M0
Štádium IV A	T1, T2, T3	N1b	M0
	T4a	N0, N1	M0
Štádium IV B	T4b	akékoľvek N	M0
<b>Štádium IV C</b>	<b>akékoľvek T</b>	<b>akékoľvek N</b>	<b>M1</b>

T1 – 2cm vnútrožľazový; T2 - >2 do 4cm vnútrožľazový; T3 - > 4cm alebo minimálne šírenie; T4a - podkožie, hrtan, trachea, pažerák, n. recurrens; T4b – prevertebrálna fascia, cievy mediastina, a.carotis; N0 – bez MTS v regionálnych LU; N1a – régio VI; N1b – ostatné régia; M0 – vzdialené MTS neprítomné, M1 – vzdialené MTS

#### 4 METODIKA

Vykonalí sme retrospektívnu analýzu súboru pacientov operovaných na Klinike otorinolaryngológie a chirurgie hlavy a krku ÚVN FN Ružomberok a SZU v Bratislave počas 13 ročného intervalu - v rozmedzí rokov 2003 až 2015.

Z celkového počtu 4001 pacientov operovaných pre ochorenie štítnej žľazy bolo 395 (9,9%) pacientov postihnutých zhubným nádorom štítnej žľazy (Tab.3).

**Tab. 3** Onkologické postihnutie štítnej žľazy – zastúpenie

Onkologické postihnutie ŠŽ	395
PTC	336
- Konvenčný variant	276
- Folikulárny variant	44
- Onkocytárny variant	16
Medulárny karcinóm	35
Lymfóm	10
Dediferencovaný PTC	3
Folikulárny karcinóm	2
Atypický karcinóm	1
Mukoepidermoidný karcinóm	1
Adenokarcinóm	1
Adenoskvamózny karcinóm	1
Leiomyosarkóm	1
Angiosarkóm	1
Karc. ektopickej ŠŽ s MTS do regionálnych LU	1
MTS duktálneho karc. prsníka	1
MTS adenokarcinómu ovária	1



Záujmom našej analýzy je súbor všetkých pacientov postihnutých samotným PTC, ktorý sme histologicky verifikovali spomedzi celkového počtu 4001 operovaných pacientov v 336 (8,4%) prípadoch (spomedzi malignít štítnej žľazy v počte 395 sa jednalo o PTC v 85,1%). V 276 prípadoch sa jednalo o konvenčný variant, v 44 prípadoch o folikulárny variant a v 16 prípadoch o onkocytárny variant PTC (Tab. 3).

Práca poskytuje prehľadné údaje o rozsahu chirurgickej liečby, vekovom zložení pacientov, pohlavnom zastúpení, veľkosti primárneho tumoru, infiltrácii púzdra štítnej žľazy, lymfangioinvázii, metastatickom postihnutí regionálnych krčných lymfatických uzlín a multifokálnom postihnutí.

Výskyt MTS postihnutia regionálnych krčných LU a multifokálneho postihnutia sme hodnotili taktiež vzhľadom k veku pacienta. K oddeleniu skupiny 135 mladších pacientov a 201 starších pacientov sme určili TNM klasifikáciou využívanú vekovú hranicu 45 rokov. Za pozitívny prípad MTS postihnutia považujeme nález aspoň jednej uzlinovej metastázy v centrálnom kompartmente a/alebo v laterálnych hlbokých skupinách krčných LU u daného pacienta potvrdený definitívnou histológiou. Za pozitívny prípad multifokálneho postihnutia u daného pacienta považujeme nález postihnutia potvrdený definitívnou histológiou. Nie je zohľadnené či histologický nález pochádza z primooperácie, alebo reoperácie, respektíve či bol pacient na našu kliniku prijatý za účelom operácie, alebo reoperácie s N0, alebo N1 statusom, keďže prípadná predchádzajúca operácia ŠŽ tieto faktory neovplyvňuje.

Osobitne sme vyhodnotili taktiež homogénny súbor pacientov, u ktorých boli splnené ďalej uvedené inklúzne kritériá. U pacienta bol využitý nasledovný model iniciálnej chirurgickej terapie - lobektómia (LTE) na strane suspektného karcinómu s peroperačnou biopsiou. Pri pozitívnom náleze PTC z peroperačnej biopsie dokončená TTE a realizovaná obojstranná elektívna disekcia centrálného kompartmentu bez ohľadu na vek. Pri negatívnom náleze z peroperačnej biopsie výkon ukončený v rozsahu LTE, pričom v prípade pozitívneho histologického nálezu PTC v definitívnej biopsii po predchádzajúcej LTE bola následne vykonaná reoperácia - dokončená TTE a realizovaná obojstranná elektívna disekcia centrálného kompartmentu bez ohľadu na vek. Radikálnejšia selektívna krčná blokovaná disekcia laterálneho kompartmentu v potrebnom rozsahu bola vykonaná, len ak to vyžadoval individuálny prípad pri klinickom podozrení na metastázovanie do laterálnych hlbokých skupín krčných lymfatických uzlín (LU), (Tab.2). Súčasťou súboru nie sú pacienti, u ktorých boli zistené nasledovné exklúzne kritériá - aj napriek nálezu PTC (v peroperačnej a/alebo

definitívnej histológii) pacient nepodstúpil TTE, nepodstúpil bilaterálnu elektívnu disekciu centrálneho kompartmentu, podstúpil len unilaterálnu disekciu, nepodstúpil disekciu, neboli dostupné relevantné dáta, pacient podstúpil chirurgický výkon v inom rozsahu, ako je uvedené v inklúzych kritériách.

Kritéria splnilo 156 pacientov s histologicky verifikovaným PTC, ktorý podstúpili totálnu tyroidektómiu (TTE) a zároveň elektívnu disekciu regionálnych krčných LU bilaterálne v minimálnom rozsahu bilaterálnej disekcie centrálneho kompartmentu (oblasť VI). Tento súbor sme rozdelili TNM klasifikáciou využívanou vekovou hranicou 45 rokov na skupinu 73 pacientov mladších ako 45 rokov a skupinu 83 pacientov starších ako 45 rokov.

Na základe definitívnej histológie sme vyhodnotili veľkosť primárneho tumoru, prítomnosť infiltrácie puzdra štítnej žľazy, lymfangioinváziu, výskyt metastatického postihnutia regionálnych krčných LU a to pre súbor všetkých pacientov a tiež pre obidve vekové skupiny osobitne. Za pozitívny prípad sme považovali nález aspoň jednej uzlinovej metastázy v centrálnom kompartmente a/alebo v laterálnych hlbokých skupinách krčných LU u daného pacienta potvrdený definitívnou histológiou. Nie je zohľadnené či histologický nález pochádza z primoooperácie, alebo reoperácie.

Výsledky sme interpretovali využitím relatívnej početnosti a jednorozmerného chi-kvadrátového testu s Yatesovou korekciou na hladine signifikancie 0.05, 0.01 a 0.001.

## 5 VÝSLEDKY

Ročne je na Slovensku z dôvodu ochorenia štítnej žľazy operovaných približne 2200 pacientov a počet prípadov diagnostikovaného zhubného nádoru štítnej žľazy je približne 303 (Diba, 2014). V roku 2015 sme na našej klinike odperovali 377 (17,1% z celoslovenského počtu) pacientov s ochorením štítnej žľazy a 41 (13,5% z celoslovenského počtu) pacientov so zhubným nádorom štítnej žľazy. Percentuálne zastúpenie pacientov s PTC (35 pacientov) spomedzi všetkých pacientov operovaných pre ochorenie štítnej žľazy (377 pacientov) dosiahlo na našom pracovisku v roku 2015 9,3%.

### 5.1 Rozsah chirurgickej liečby u pacientov s papilárnym karcinómom

Z celého súboru 336 pacientov postihnutých PTC až 313 (93%) pacientov podstúpilo totálnu tyreoidektómiu (TTE) a 156 (46%) pacientov absolvovalo elektívnu či terapeutickú bilaterálnu disekciu LU minimálne v rozsahu VI. skupiny LU obojstranne (centrálny kompartment). Z celého súboru 336 pacientov podstúpilo elektívnu, či niektorú z foriem terapeutickéj disekcie krčných LU až 219 (65%) pacientov (minimálne v rozsahu VI. skupiny LU unilaterálne).

Počet pacientov prijatých s N0/Nx statusom bol 324. Pacientov prijatých s N1 statusom bolo 12, z nich 10 boli vo veku nad 45 rokov. U 11 sa jednalo o reoperáciu a boli prijatí za účelom revízie a disekcie krčných LU, u 1 pacienta sa jednalo o náhodný histologický nález MTS PTC v krčnej LU a následne bol prijatý k TTE a disekcii krčných LU. U 4 pacientov prijatých s N1 statusom bolo zároveň prítomné aj multifokálne postihnutie. Ak nami zoperovaný pacient vyžadoval reoperáciu, táto bola vykonaná opätovne na našej klinike.

Celá štítna žľaza bola odstránená u 313 pacientov. Lobektómiu (LTE) sme na našej klinike vykonali u 23 pacientov s PTC. U 11 z nich predoperačný nález nebol suspektný z malignity (incidentálny nález), u 12 pacientov sa jednalo o falošne negatívnu peroperačnú biopsiu. U 19 pacientov z tejto skupiny bola vykonaná kompletizácia tyreoidektómie (totálna tyreoidektómia po predchádzajúcej lobektómii), z toho u 5 doplnená o unilaterálnu a u 7 pacientov o bilaterálnu disekciu krčných LU. Kompletizáciu odmietli 4 pacienti.

Disekciu regionálnych krčných LU v minimálnom rozsahu disekcie centrálneho kompartmentu unilaterálne podstúpilo 219 pacientov, 101 bolo zo skupiny 135 pacientov mladších ako 45 rokov a 118 bolo zo skupiny 201 pacientov starších ako 45 rokov. Počty vykonaných krčných disekcií sú uvedené v tabuľke 4 (Tab. 4).

**Tab. 4** Počty pacientov po operácii regionálnych krčných LU

	Všetci pacienti (n = 336)	Pod 45 r. (n = 135)	Nad 45 r. (n = 201)
	N (%)	N (%)	N (%)
Počet pacientov s výkonom na regionálnych krčných LU	219 (65,2)	101 (74,8)	118 (58,7)
Disekcia centrálneho kompartmentu unilat.	40 (11,9)	19 (14,1)	21 (10,4)
Disekcia centrálneho kompartmentu bilat.	120 (35,7)	55 (40,7)	65 (32,3)
Disekcia centrálneho kompartmentu unilat. + selektívna bloková disekcia homolaterálneho kompartmentu	23 (6,9)	9 (6,6)	14 (6,9)
Disekcia centrálneho kompartmentu bilat. + selektívna bloková disekcia laterálneho kompartmentu unilat.	29 (8,6)	14 (10,4)	15 (7,5)
Disekcia centrálneho kompartmentu bilat. + selektívna bloková disekcia laterálneho kompartmentu bilat.	7 (2,1)	4 (2,9)	3 (1,5)

N – počet pacientov, % - percentuálne zastúpenie, n – počet pacientov v celom hodnotenom súbore

U niektorých pacientov s PTC bola nutná reoperácia za účelom: a) kompletizácie výkonu (prípadne kompletizácie s disekciou krčných LU), b) odstránenia rezidua PTC v lôžku po tyreoidektómii a/alebo disekcie krčných LU pre susp. MTS, c) záchranná operácia pre komplikáciu onkologického ochorenia. Počet pacientov u ktorých sme vykonali reoperáciu bol 52. Kompletizáciu tyreoidektómie (po lobektómii) sme

vykonali u 19 pacientov, PTC v druhom laloku bol potvrdený u 2 pacientov. Disekciu krčných LU sme vykonali u 32 pacientov, metastázy PTC v LU boli potvrdené u 28 pacientov, v 4 prípadoch sme MTS histopatologicky nepotvrdili aj napriek klinickému podozreniu. Pre dusivý stav v dôsledku útlaku spôsobeného tumoróznou masou bola reoperácia vykonaná u 1 pacienta.

## 5.2 Vekové a pohlavné zastúpenie pacientov

Hodnotili sme vekové zloženie 336 pacientov postihnutých PTC. Vek sa pohyboval v rozmedzí od 13 do 81 rokov. Počty pacientov pre každé decénium sú uvedené v tabuľke 5 (Tab. 5). Najfrekvencovanejšie postihnutou skupinou v našom súbore sú pacienti v 6. (32,1%), 5. (19,6%) a 4. (17%) decéniu. Pacientov mladších ako 45 rokov bolo 135 (40,2%), pacientov starších ako 45 rokov bolo 201 (59,8%).

Pomer žien k mužom bol 259 : 77 (77,1% : 22,9%), v súbore prevažovali ženy.

**Tab. 5** Vekové zastúpenie pacientov s PTC

Vek (roky)	0-9	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89
N (n=336)	0	8	32	57	66	108	46	18	1

N - počet pacientov, n – počet pacientov v celom hodnotenom súbore

## 5.3 Veľkosť primárneho tumoru

Na základe histologického výsledku sme hodnotili veľkosť primárneho tumoru u pacientov s PTC. Údaje o veľkosti sme mali k dispozícii u 320 (95%) pacientov. Najmenší zachytený mikrokarcinóm mal veľkosť 0,84mm. Veľkosť tumor <1 cm malo 167 (52,2%) pacientov a tumor  $\geq$ 1cm malo 153 (47,8%) pacientov. U 16 pacientov veľkosť tumoru nebola zaznamenaná. Najfrekvencovanejšie sa vyskytoval rozmer tumoru medzi 5-9,9mm (30,6%), 10-14,9mm (24,7%) a 2-4,9mm (16,9%).

Podrobnejšia analýza veľkosti tumoru vzhľadom k veku a vzhľadom k metastázovaniu pre súbor všetkých 336 pacientov s PTC a pre súbor 156 pacientov s PTC po bilaterálnom výkone na regionálnych krčných LU je uvedená v tabuľke 6 (Tab. 6).

V hodnotených súboroch sú štatisticky signifikantné nasledovné závery:

V súbore 320 pacientov, u ktorých sme mali k dispozícii údaje o veľkosti tumoru je v skupine pacientov bez MTS postihnutia je častejšia veľkosť tumoru <1cm a v skupine pacientov s MTS postihnutím je častejšia veľkosť tumoru ≥1cm,  $P < 0.001$  ( $P = 0.00011$ ).

V súbore 131 pacientov vo veku pod 45r., u ktorých sme mali k dispozícii údaje o veľkosti tumoru je v skupine pacientov bez MTS postihnutia častejšia veľkosť tumoru <1cm a v skupine pacientov s MTS postihnutím je častejšia veľkosť tumoru ≥1cm,  $P < 0.01$  ( $P = 0.0015$ ).

**Tab. 6** Veľkosť primárneho tumoru

Veľkosť (mm)	0,1-1,9	2-4,9	5-9,9	10-14,9	15-19,9
N (n=320)	15	54	98	79	35
Veľkosť (mm)	20-24,9	25-29,9	30-34,9	35-39,9	≥40
N (n=320)	20	10	3	2	4

N - počet pacientov, n – počet pacientov v celom hodnotenom súbore

Počet pacientov v celom súbore (336 pacientov)	Všetci pacienti (n = 320)	Pacienti pod 45 r. (n = 131)	Pacienti nad 45 r. (n = 189)
	N (%)	N (%)	N (%)
Veľkosť tumoru < 1cm	167 (52,2)	57 (43,5)	110 (58,2)
Veľkosť tumoru ≥ 1cm	153 (47,8)	74 (56,5)	79 (41,8)
Veľkosť tumoru nezaznamenaná	16	4	12
<b>Pacienti s MTS - pN +</b>			
Pacienti s MTS - pN +	115 (35,9)	70 (53,4)	45 (23,8)
Veľkosť tumoru < 1cm, pN +	43 (13,4)	21 (16)	22 (11,6)
Veľkosť tumoru ≥ 1cm, pN +	72 (22,5)	49 (37,4)	23 (12,2)
Veľkosť nezaznamenaná, pN+	12	3	9
<b>Pacienti bez MTS – pN 0</b>			
Pacienti bez MTS – pN 0	205 (64,1)	61 (46,6)	144 (76,2)
Veľkosť tumoru < 1cm, pN 0	124 (38,8)	36 (27,5)	88 (46,6)
Veľkosť tumoru ≥1cm, pN 0	81 (25,3)	25 (19,1)	56 (29,6)
Veľkosť nezaznamenaná, pN0	4	1	3

Počet pacientov v celom súbore po bilat. výkone na region. LU (156 pacientov)	Všetci pacienti (n = 150)	Pacienti pod 45 r. (n = 72)	Pacienti nad 45 r. (n = 78)
	N (%)	N (%)	N (%)
Veľkosť tumoru < 1cm	59 (39,3)	24 (33,3)	35 (44,9)
Veľkosť tumoru ≥ 1cm	91 (60,7)	48 (66,7)	43 (55,1)
Veľkosť tumoru nezaznamenaná	6	1	5
Pacienti s MTS - pN +	84 (56)	55 (76,4)	29 (37,2)
Veľkosť tumoru < 1cm, pN +	31 (20,7)	17 (23,6)	14 (17,9)
Veľkosť tumoru ≥ 1cm, pN +	53 (35,3)	38 (52,8)	15 (19,2)
Veľkosť nezaznamenaná, pN+	4	1	3
Pacienti bez MTS – pN 0	66 (44)	17 (23,6)	49 (62,8)
Veľkosť tumoru < 1cm, pN 0	28 (18,7)	7 (9,7)	21 (26,9)
Veľkosť tumoru ≥1cm, pN 0	38 (25,3)	10 (13,9)	28 (35,9)
Veľkosť nezaznamenaná, pN0	2	0	2

N – počet pacientov, % - percentuálne zastúpenie, n – počet pacientov v celom hodnotenom súbore, MTS – metastatické postihnutie, pN + - histologicky potvrdené MTS do lokoregionálnych krčných LU, pN 0 – histologicky nedokázané MTS do lokoregionálnych krčných LU

#### 5.4 Infiltrácia puzdra štítnej žľazy

Na základe histologického výsledku sme u pacientov s PTC hodnotili infiltráciu puzdra štítnej žľazy primárnym tumorom. Údaje o infiltrácii puzdra sme mali k dispozícii u 316 (94%) pacientov. Infiltrácia bola potvrdená u 179 (56,6%) pacientov a k infiltrácii nedošlo u 137 (43,4%) pacientov (Tab. 7).

Podrobnejšia analýza infiltrácie puzdra štítnej žľazy vzhľadom k veku a vzhľadom k metastázovaniu pre súbor všetkých 336 pacientov s PTC a pre súbor 156 pacientov s PTC po bilaterálnom výkone na regionálnych krčných LU je uvedená v tabuľke 7 (Tab. 7).

**Tab. 7** Infiltrácia púzdra štítnej žľazy

Počet pacientov v celom súbore (336 pacientov)	Všetci pacienti (n = 316)	Pacienti pod 45 r. (n = 128)	Pacienti nad 45 r. (n = 188)
	N (%)	N (%)	N (%)
Infiltrácia púzdra pozit.	179 (56,6)	74 (57,8)	105 (55,9)
Infiltrácia púzdra negat.	137 (43,4)	54 (42,2)	83 (44,1)
Infiltrácia púzdra nezistená	20	7	13
Pacienti s MTS - pN +	114 (36,1)	68 (53,1)	46 (24,5)
Infiltrácia púzdra pozit., pN +	91 (28,8)	55 (43)	36 (19,2)
Infiltrácia púzdra negat., pN +	23 (7,3)	13 (10,2)	10 (5,3)
Infiltrácia púzdra nezistená, pN +	13	5	8
Pacienti bez MTS - pN 0	202 (63,9)	60 (46,9)	142 (75,5)
Infiltrácia púzdra pozit., pN 0	88 (27,8)	19 (14,8)	69 (36,7)
Infiltrácia púzdra negat., pN 0	114 (36,1)	41 (32)	73 (38,8)
Infiltrácia púzdra nezistená, pN 0	7	2	5

Počet pacientov v celom súbore po bilat. výkone na region. LU (156 pacientov)	Všetci pacienti (n = 151)	Pacienti pod 45 r. (n = 71)	Pacienti nad 45 r. (n = 80)
	N (%)	N (%)	N (%)
Infiltrácia púzdra pozit.	107 (70,9)	53 (74,6)	54 (67,5)
Infiltrácia púzdra negat.	44 (29,1)	18 (25,4)	26 (32,5)
Infiltrácia púzdra nezistená	5	2	3
Pacienti s MTS - pN +	83 (55)	54 (76,1)	29 (36,3)
Infiltrácia púzdra pozit., pN +	69 (45,7)	46 (64,8)	23 (28,8)
Infiltrácia púzdra negat., pN +	14 (9,3)	8 (11,3)	6 (7,5)
Infiltrácia púzdra nezistená, pN +	5	2	3
Pacienti bez MTS - pN 0	68 (45)	17 (23,9)	51 (63,8)
Infiltrácia púzdra pozit., pN 0	38 (25,2)	7 (9,9)	31 (38,8)
Infiltrácia púzdra negat., pN 0	30 (19,9)	10 (14,1)	20 (25)
Infiltrácia púzdra nezistená, pN 0	0	0	0



N – počet pacientov, % - percentuálne zastúpenie, n – počet pacientov v celom hodnotenom súbore, MTS – metastatické postihnutie, pN + - histologicky potvrdené MTS do lokoregionálnych krčných LU, pN 0 – histologicky nedokázané MTS do lokoregionálnych krčných LU

V hodnotených súboroch sú štatisticky signifikantné nasledovné závery:

V súbore 316 pacientov, u ktorých sme mali k dispozícii údaje o infiltrácii puzdra je v skupine pacientov bez MTS postihnutia častejšia negatívna infiltrácia puzdra štítnej žľazy a v skupine pacientov s MTS postihnutím je častejšia pozitívna infiltrácia puzdra štítnej žľazy,  $P < 0.001$  ( $P = 0.0000001$ ).

V súbore 128 pacientov vo veku pod 45r., u ktorých sme mali k dispozícii údaje o infiltrácii puzdra je v skupine pacientov bez MTS postihnutia častejšia negatívna infiltrácia puzdra štítnej žľazy a v skupine pacientov s MTS postihnutím je častejšia pozitívna infiltrácia puzdra štítnej žľazy,  $P < 0.001$  ( $P = 0.0000001$ ).

V súbore 188 pacientov vo veku nad 45r., u ktorých sme mali k dispozícii údaje o infiltrácii puzdra je v skupine pacientov bez MTS postihnutia častejšia negatívna infiltrácia puzdra štítnej žľazy a v skupine pacientov s MTS postihnutím je častejšia pozitívna infiltrácia puzdra štítnej žľazy,  $P < 0.001$  ( $P = 0.00008$ ).

V súbore 151 pacientov po bilaterálnom výkone na regionálnych krčných LU, u ktorých sme mali k dispozícii údaje o infiltrácii puzdra bola skupina pacientov s negatívnou infiltráciou puzdra častejšie bez MTS postihnutia a skupina pacientov s pozitívnou infiltráciou puzdra štítnej žľazy bola častejšie s MTS postihnutím,  $P < 0.001$  ( $P = 0.00049$ ).

V súbore 71 pacientov vo veku pod 45r. po bilaterálnom výkone na regionálnych krčných LU, u ktorých sme mali k dispozícii údaje o infiltrácii puzdra je v skupine pacientov bez MTS postihnutia častejšia negatívna infiltrácia puzdra štítnej žľazy a v skupine pacientov s MTS postihnutím je častejšia pozitívna infiltrácia puzdra štítnej žľazy,  $P < 0.001$  ( $P = 0.00091$ ).

## 5.5 Lymfangioinvázia

Na základe histologického výsledku sme u pacientov s PTC hodnotili lymfangioinváziu primárneho tumoru. Údaje o lymfangioinvázii sme mali k dispozícii

u 305 (90,8%) pacientov. Lymfangioinvázia bola potvrdená u 58 (19%) pacientov a lymfangioinvázia preukázaná nebola u 247 (81%) pacientov (Tab. 8).

Podrobnejšia analýza lymfangioinvázie karcinómu štítnej žľazy vzhľadom k veku a vzhľadom k metastázovaniu pre súbor všetkých 336 pacientov s PTC a pre súbor 156 pacientov s PTC po bilaterálnom výkone na regionálnych krčných LU je uvedená v tabuľke 8 (Tab. 8).

V hodnotených súboroch sú štatisticky významné nasledovné závery:

V súbore 305 pacientov, u ktorých sme mali k dispozícii údaje o lymfangioinvázii je v skupine pacientov bez MTS postihnutia častejšia negatívna lymfangioinvázia a v skupine pacientov s MTS postihnutím je častejšia pozitívna lymfangioinvázia,  $P < 0.001$  ( $P = 0.0000056$ ).

V súbore 122 pacientov vo veku pod 45r., u ktorých sme mali k dispozícii údaje o lymfangioinvázii bola skupina pacientov s negatívnou lymfangioinváziou častejšie bez MTS postihnutia a skupina pacientov s pozitívnou lymfangioinváziou bola častejšie s MTS postihnutím,  $P < 0.01$  ( $P = 0.0063$ ).

**Tab. 8** Lymfangioinvázia

Počet pacientov v celom súbore (336 pacientov)	Všetci pacienti (n = 305)	Pacienti pod 45 r. (n = 122)	Pacienti nad 5 r. (n = 183)
	N (%)	N (%)	N (%)
Lymfangioinvázia pozit.	58 (19)	25 (20,5)	33 (18)
Lymfangioinvázia negat.	247 (81)	97 (79,5)	150 (82)
Lymfangioinvázia nezistená	31	13	18
<b>Pacienti s MTS - pN +</b>			
Lymfangioinvázia pozit., pN +	104 (34,1)	63 (51,6)	41 (22,4)
Lymfangioinvázia negat., pN +	35 (11,5)	19 (15,6)	16 (8,7)
Lymfangioinvázia negat., pN +	69 (22,6)	44 (36,1)	25 (13,7)
Lymfangioinvázia nezistená, pN +	23	10	13
<b>Pacienti bez MTS - pN 0</b>			
Lymfangioinvázia pozit., pN 0	201 (65,9)	59 (48,4)	142 (77,6)
Lymfangioinvázia negat., pN 0	23 (7,5)	6 (4,9)	17 (9,3)
Lymfangioinvázia negat., pN 0	178 (58,4)	53 (43,4)	125 (68,3)
Lymfangioinvázia nezistená, pN 0	8	3	5

Počet pacientov v celom súbore po bilat. výkone na region. LU (156 pacientov)	Všetci pacienti (n = 142)	Pacienti pod 45 r. (n = 66)	Pacienti nad 5 r. (n = 76)
	N (%)	N (%)	N (%)
Lymfangoinvázia pozit.	35 (24,6)	17 (25,8)	18 (23,7)
Lymfangoinvázia negat.	107 (75,4)	49 (74,2)	58 (76,3)
Lymfangoinvázia nezistená	14	7	7
Pacienti s MTS - pN +	75 (52,8)	50 (75,8)	25 (32,9)
Lymfangoinvázia pozit., pN +	27 (19)	16 (24,2)	11 (14,5)
Lymfangoinvázia negat., pN +	48 (33,8)	34 (51,5)	14 (18,4)
Lymfangoinvázia nezistená, pN +	13	6	7
Pacienti bez MTS - pN 0	67 (47,2)	16 (24,2)	51 (67,1)
Lymfangoinvázia pozit., pN 0	8 (5,6)	1 (1,5)	7 (9,2)
Lymfangoinvázia negat., pN 0	59 (41,5)	15 (22,7)	44 (57,9)
Lymfangoinvázia nezistená, pN 0	1	1	0

N – počet pacientov, % - percentuálne zastúpenie, n – počet pacientov v celom hodnotenom súbore, MTS – metastatické postihnutie, pN + - histologicky potvrdené MTS do lokoregionálnych krčných LU, pN 0 – histologicky nedokázané MTS do lokoregionálnych krčných LU

V súbore 183 pacientov vo veku nad 45r., u ktorých sme mali k dispozícii údaje o lymfangoinvázii bola skupina pacientov s negatívnou lymfangoinváziou častejšie bez MTS postihnutia a skupina pacientov s pozitívnou lymfangoinváziou bola častejšie s MTS postihnutím,  $P < 0.001$  ( $P = 0.000185$ ).

V súbore 142 pacientov po bilaterálnom výkone na regionálnych krčných LU, u ktorých sme mali k dispozícii údaje o lymfangoinvázii bola skupina pacientov s negatívnou lymfangoinváziou častejšie bez MTS postihnutia a skupina pacientov s pozitívnou lymfangoinváziou bola častejšie s MTS postihnutím,  $P < 0.01$  ( $P = 0.00177$ ).

V súbore 76 pacientov vo veku nad 45r. po bilaterálnom výkone na regionálnych krčných LU, u ktorých sme mali k dispozícii údaje o lymfangoinvázii bola skupina pacientov s negatívnou lymfangoinváziou častejšie bez MTS postihnutia a skupina

pacientov s pozitívnou lymfangiainvázou bola častejšie s MTS postihnutím,  $P < 0.001$  ( $P = 0.0002$ ).

### 5.6 Metastatické postihnutie regionálnych lymfatických uzlín

V súbore všetkých 336 pacientov postihnutých PTC sme vyhodnotili prípady pacientov, u ktorých boli definitívnou histológiou verifikované MTS do regionálnych LU. Regionálne MTS postihnutie sme diagnostikovali u 127 (37,8%) pacientov. Unilaterálne postihnutie sme potvrdili u 90 (26,8%) pacientov (z toho kontralaterálne v 4 prípadoch) a bilaterálne u 37 (11%) pacientov, tabuľka 9 (Tab. 9).

**Tab. 9** Počty pacientov s MTS postihnutím regionálnych krčných LU

	Všetci pacienti (336 pacientov)	Pod 45 r. (135 pacientov)	Nad 45 r. (201 pacientov)
	N (%)	N (%)	N (%)
MTS proces	127 (37,8)	73 (54,1)	54 (26,9)
- MTS proces unilat.	90 (26,8)	51 (37,8)	39 (19,4)
- MTS proces bilat.	37 (11)	22 (16,3)	15 (7,5)

N – počet pacientov, % - percentuálne zastúpenie, n – počet pacientov v celom hodnotenom súbore

Negatívny nález MTS v regionálnych LU bol u 209 (62,2%) pacientov. U 68 (20,2%) pacientov bol potvrdený N0 status negatívnym histologickým nálezom v bilaterálnom disekáte regionálnych krčných LU (v minimálnom rozsahu disekcie centrálného kompartmentu bilaterálne). U 30 (8,9%) bol negatívny histologický nález po unilaterálnej disekcii (v minimálnom rozsahu disekcie centrálného kompartmentu unilaterálne), pričom na strane kontralaterálnej bolo MTS postihnutie vylúčené klinickým vyšetrením a zobrazovacími technikami. U 111 (33%) pacientov bol stanovený klinickým vyšetrením a zobrazovacími technikami (bez histologickej verifikácie) Nx status (Tab. 10).

Informatívne uvádzam, že nasledovné kritéria súčasne: vek pod 45 rokov, veľkosť tumoru pod 1cm, negatívna infiltrácia puzdra štítnej žľazy, negatívna lymfangiainvázia a stav bez MTS (N0 alebo Nx), boli v celom súbore 336 pacientov splnené u 28 (8,3%) pacientov.

**Tab. 10** Počty pacientov bez MTS postihnutia regionálnych krčných LU

	Všetci pacienti (336 pacientov)	Pod 45 r. (135 pacientov)	Nad 45 r. (201 pacientov)
	N (%)	N (%)	N (%)
Bez dôkazu MTS	209 (62,2)	62 (45,9)	147 (73,1)
- Histologicky negat. bilat.	68 (20,2)	17 (12,6)	51 (25,4)
- Histologicky negat. unilat.	30 (8,9)	11 (8,2)	19 (9,5)
- Klinicky negatívne	111 (33)	34 (25,2)	77 (38,3)

N – počet pacientov, % - percentuálne zastúpenie, n – počet pacientov v celom hodnotenom súbore

Počet pacientov mladších ako 45 rokov bol 73, starších ako 45 rokov bol 54. Relatívnu mieru metastatického postihnutia zobrazuje graf 4 (graf 4). Pri porovnaní skupiny pacientov do 45 rokov a skupiny pacientov nad 45 rokov sme MTS postihnutie regionálnych LU diagnostikovali v 54,1% vs. 26,9% pacientov,  $P < 0.001$  ( $P=0.000072$ ). Preukázali sme štatisticky signifikantne vyšší výskyt MTS postihnutia u pacientov vo veku do 45 rokov. Unilaterálne MTS sme diagnostikovali v 37,8% vs. 19,4% a bilaterálne MTS v 16,3% vs. 7,5% pacientov (Tab. 9).

### **5.7 Metastatické postihnutie regionálnych lymfatických uzlín u pacientov po bilaterálnom operačnom zákroku na regionálnych krčných lymfatických uzlinách**

Osobitne sme zhodnotili taktiež homogénny súbor 156 pacientov s PTC, u ktorých bola vykonaná disekcia regionálnych krčných LU bilaterálne (v minimálnom rozsahu disekcie centrálného kompartmentu bilaterálne). Metastatický proces bol histologicky potvrdený u 88 (56,4%) z nich. Z toho unilaterálne postihnutie sme potvrdili u 52 (33,3%) a bilaterálne u 36 (23,1%) pacientov (Tab. 11).

Histologicky potvrdený bilaterálny negatívny nález MTS postihnutia bol u 68 (43,6%) pacientov (Tab. 11).

Pacientov mladších ako 45 rokov bolo 56, starších ako 45 rokov bolo 32. Pri porovnaní skupín pacientov do a nad 45 rokov sme MTS postihnutie regionálnych lymfatických uzlín diagnostikovali v 76,7% vs. 38,6% pacientov,  $P < 0.001$  ( $P = 0.000027$ ). Preukázali sme štatisticky signifikantne vyšší výskyt MTS postihnutia u

pacientov vo veku do 45 rokov. Unilaterálne MTS sme diagnostikovali v 46,6% vs. 21,7% a bilaterálne MTS v 30,1% vs. 16,9% pacientov (Tab. 11).

**Tab. 11** Počty pacientov s MTS postihnutím regionálnych krčných LU, u ktorých bola vykonaná operácia na regionálnych krčných LU bilaterálne (v minimálnom rozsahu disekcie centrálneho kompartmentu bilaterálne)

	Všetci pacienti (156 pacientov)	Pod 45 r. (73 pacientov)	Nad 45 r. (83 pacientov)
	N (%)	N (%)	N (%)
MTS proces	88 (56,4)	56 (76,7)	32 (38,6)
- MTS proces unilat.	52 (33,3)	34 (46,6)	18 (21,7)
- MTS proces bilat.	36 (23,1)	22 (30,1)	14 (16,9)
Bez MTS procesu	68 (43,6)	17 (23,3)	51 (61,4)

N – počet pacientov, % - percentuálne zastúpenie, n – počet pacientov v celom hodnotenom súbore

### 5.8 Multifokálne a bilaterálne postihnutie

V súbore všetkých 336 pacientov s PTC sme vyhodnotili histologicky verifikovaný multifokálny výskyt karcinómu. Viac ako jedno ložisko PTC v lalokoch štítnej žľazy sme diagnostikovali u 95 (28,3%) pacientov. Unilaterálne multifokálne postihnutie sme zaznamenali u 35 (10,4%) a bilaterálne u 60 (17,9%) pacientov (Tab. 12).

**Tab. 12** Počty pacientov s multifokálnym postihnutím, bilaterálne postihnutie

	Všetci pacienti (N = 336)	Pod 45 r. (N = 135)	Nad 45 r. (N = 201)
	N (%)	N (%)	N (%)
Multifokálne postihnutie	95 (28,3)	43 (31,9)	52 (25,9)
- Multifokálne postihnutie unilat.	35 (10,4)	22 (16,3)	13 (6,5)
- Multifokálne postihnutie bilat.	60 (17,9)	21 (15,6)	39 (19,4)
Bilaterálne postihnutie	97 (28,9)	43 (31,9)	54 (26,9)

N – počet pacientov, % - percentuálne zastúpenie, n – počet pacientov v celom hodnotenom súbore

Počet pacientov mladších ako 45 rokov bolo 43, starších ako 45 rokov bolo 52. Pri porovnaní skupiny pacientov do 45 rokov a skupiny pacientov nad 45 rokov sme multifokálne postihnutie diagnostikovali v 31,9% vs. 25,9% pacientov,  $P < 0.05$  ( $P = 0.025$ ). Preukázali sme štatisticky signifikantne vyšší výskyt multifokálneho postihnutia u pacientov vo veku do 45 rokov. Unilaterálne postihnutie sme diagnostikovali v 16,3% vs. 6,5% a bilaterálne postihnutie v 15,6% vs. 19,5% pacientov (Tab. 12).

Bilaterálne postihnutie (bilaterálne MTS postihnutie a/alebo bilaterálne multifokálne postihnutie) v celom súbore sme diagnostikovali u 97 (28,9%) pacientov (Tab. 12), a to bez zjavnej závislosti k vekovej hranici 45 rokov ( $P = 0.386$ ).

## 6 DISKUSIA

Celková mortalita sa u pacientov s PTC pohybuje medzi 1,2 až 17%, priemerné desaťročné prežívanie sa pohybuje v rozmedzí 85 až 99% (Patron a kol., 2013) a klesá pri narastajúcej veľkosti tumoru a extratyroidálnom šírení (Bilimoria a kol., 2007). Päťročné prežívanie u PTC obmedzeného na tkanivo štítnej žľazy je 99,7%, v prípade MTS do krčných LU 96,9% a pri vzdialených MTS 57,8% (Teixeira a kol., 2011). Niektorí autori však poukazujú na významne vyššie riziko – vyššiu mortalitu u uzlinových recidív a často aj horšiu prognózu u pacientov s krčnými MTS, kedy zaznamenali zvýšenie rizika úmrtia o 46% (Zaydfudim a kol., 2008; Teixeira a kol., 2011).

K MTS postihnutiu krčných LU dochádza aj pri malých intratyroidálnych tumorov v 20-50%. V našom súbore v 38,6% u pacientov nad 45 rokov a až 76,7% u pacientov do 45 rokov. Najčastejšie býva postihnutý centrálny kompartment (oblasť VI), pričom mikrometastázy sa vyskytujú s frekvenciou dosahujúcou až 90% v závislosti od senzitivity detekčnej metódy (Qubain a kol., 2002; Cooper a kol. 2008; Sojak a kol., 2015). Laterálny kompartment býva postihnutý zriedkavejšie (typicky v oblasti III a IV, výnimočne oblasti II a V), (Hartl, 2013).

S prítomnosťou MTS, multifokálnym výskytom, veľkosťou primárneho tumoru súvisí miera perzistencie a rekurencie PTC ovplyvňujúca ďalší osud pacienta, počet chirurgických výkonov, rozsah a dĺžku onkologickej liečby rádiojódom alebo externým žiarením (Chow a kol., 2003; Lebolleux a kol., 2005). Perzistencia a rekurencia ochorenia zhoršujú kvalitu života pacienta a znižujú medián prežívania nezávisle od veku pacienta (Chow a kol., 2003; Links a kol., 2005; Cooper a kol., 2008).

Vzhľadom k dlhodobému prežívaniu je hodnotenie prínosu jednotlivých liečebných algoritmov a chirurgických postupov obtiažne a časovo veľmi náročné. Názory na rozsah chirurgickej liečby PTC sú kontroverzné a to predovšetkým s ohľadom prínosu profylaktickej disekcie centrálného kompartmentu (Brychta, 2013). Fakt, že pacienti majú porovnateľné 10 a viac ročné prežívanie bez ohľadu na rozsah chirurgickej liečby vysvetľuje tendenciu presadzovať limitované chirurgické výkony (LTE) a odmietat' radikalitu výkonu v zmysle TTE a profylaktickej disekcie centrálného kompartmentu. Pri posudzovaní kvality života pacienta však treba zohľadniť, či napríklad 50 ročný pacient 20 rokov po stanovení diagnózy prežíva bez recidívy, generalizácie a nutnosti opakovaných terapeutických zásahov, alebo naopak dlhodobo



opakovane absolvuje množstvo liečebných chirurgických a rádioterapeutických procedúr pre výskyt regionálnych alebo vzdialených MTS. Do úvahy treba brať aj ekonomické náklady súvisiace s liečbou pri perzistencii, resp. recidíve ochorenia.

Pri rozhodovaní sa o rozsahu chirurgického výkonu treba mať na pamäti, že správna chirurgická intervencia je doposiaľ najdôležitejšia forma liečby (Cooper a kol., 2008). Liečba rádiojódom, TSH supresia a externá rádioterapia hrajú adjuvantnú úlohu (Cooper a kol., 2008). Vek nie je pre toto ochorenie špecifický rizikový faktor a jeho využitie v podobe nezávislého faktora v liečebnom algoritme považujeme za sporné. Dostatočná iniciálna liečba a následné sledovanie môže poskytnúť takmer u 90% pacientov permanentný stav bez ochorenia, má dlhodobé následky na rekurenciu a prežívanie (Mazzaferri, 1999; Esnaola a kol., 2001), redukuje riziko reoperácie, a teda aj trvalé komplikácie, ktoré môžu byť po revíznom výkone dvojnásobne vyššie ako po primárnom výkone (Esnaola a kol., 2001; Bilimoria a kol., 2007). Pri dodržaní štandardných postupov v priebehu operácie a v pooperačnom období je percento komplikácií nízke i pri rozsiahlejších výkonoch (Ďurík a kol., 2009; Sičák, Luníková a Žalman, 2011). Perzistencia a rekurencia ochorenia pritom zhoršujú kvalitu života pacienta a znižujú medián prežívania nezávisle od veku pacienta (Mazzaferri, 1999; Esnaola a kol., 2001; Chow a kol., 2003; Links a kol., 2005; Cooper a kol., 2009).

Neoddeliteľnou súčasťou chirurgickej liečby je perioperačný manažment, v ktorom zohráva endokrinológ a patológ nezastupiteľnú úlohu. Predoperačne zrealizovaná ultrasonografia (USG), diagnostická tenkoihlová aspiračná biopsia (FNAB), ak je vykonaná správne, dokáže výrazne usmerniť prvotné rozhodovanie sa o rozsahu chirurgického výkonu. Následne kroky operátora usmerní peroperačná biopsia (PB), ktorá kľúčovo ovplyvní radikalitu výkonu. Predoperačné USG identifikuje suspektné MTS v regionálnych krčných LU v 20-31% prípadov, identifikuje zhruba polovicu LU nájdených počas operácie, a to z dôvodu ich prekrytia tkanivom štítnej žľazy (Cooper a kol., 2009). Na našom pracovisku sme zaznamenali indentifikáciu suspektných MTS v regionálnych LU využitím USG vyšetrenia v 29% prípadov (Sojak a kol., 2013). Endokrinológ realizuje/indikuje FNAB a na základe výsledkov navrhne rozsah výkonu, prípadne realizáciu PB. Mali by byť vyšetrené všetky uzly  $\geq 10$ mm a každý dostupný klinicky podozrivý uzol bez ohľadu na jeho veľkosť (Podoba a kol., 2008; Cooper a kol., 2009). Senzitivita FNAB na špičkových pracoviskách dosahuje až 98.9%, na našom pracovisku sme zaznamenali senzitivitu FNAB 94,7% a senzitivitu PB 89,7% (Sojak a kol., 2013). Tieto vyšetrenia sú dôležitou súčasťou chirurgie štítnej

žľazy, a to obzvlášť u onkologických pacientov. Víziou v chirurgickej liečbe PTC je presný, jednotný a efektívny predoperačný a perioperačný multidisciplinárny manažment (endokrinológ, chirurg, patológ), umožňujúci vykonávať kvalitnú a výpovednú tenkoihlovú aspiračnú biopsiu a peroperačnú biopsiu (Sojak a kol., 2013). Cieľom je zníženie počtu incidentálnych nálezov, počtu reoperácií, prípadov perzistencie a rekurencie ochorenia v dôsledku nedostatočného rozsahu primárnej operácie. Zároveň ochrana pacienta pred nadmernou alteráciou v dôsledku neodôvodnene rozsiahleho výkonu.

Frekvencia metastázovania PTC do krčných LU až na úrovni 76,7%, multifokálny výskyt na úrovni 31,9%, bilaterálny výskyt na úrovni 31,9%, veľkosť tumoru  $\geq 1\text{cm}$  u 56,5%, pozitívna infiltrácia puzdra štítnej žľazy u 57,8% a pozitívna lymfangioinvázia u 20,5% mladších pacientov v našom súbore je podnetom na zamyslenie sa nad TNM stagingom, ktorý u tejto vekovej skupiny zdanlivo nerešpektuje fakt, že prítomnosť MTS v regionálnych krčných LU, multifokálny výskyt, veľkosť tumoru, infiltrácia puzdra štítnej žľazy a lymfangioinvázia ovplyvňujú nielen prežívanie ale aj mieru perzistencie/rekurencie choroby a tým aj počet chirurgických výkonov, rozsah a dĺžku onkologickej liečby rádiojódom alebo externým žiarením. Vyšší vek nepredstavuje zvýšenie rizikového faktora.

Prežívanie pacientov s PTC je dlhodobé a hodnotenie prínosu jednotlivých liečebných algoritmov a chirurgických postupov, ako sme už spomenuli, je obtiažne a časovo veľmi náročné. Taktiež výsledky štúdií týkajúce sa problematiky PTC nie sú jednotné. Preto chirurgické pracoviská využívajú rôzne postupy a majú na danú problematiku odlišné názory. Nejde nám o presadzovanie konkrétnych postupov a názorov, skôr o impulz k ich analýze a prehodnoteniu so zvýšeným dôrazom na mladšieho pacienta. LTE nie je niektorými autormi považovaná za dostatočne radikálny výkon, nakoľko je spojená s vyšším rizikom lokálnej recidívy a rekurencie (Mazzaferri, 1999; Hay a kol., 2002). Pri vysokom výskyte metastatického, multifokálneho a bilaterálneho postihnutia považujeme aj my lobektómiu u pacientov s PTC, a to obzvlášť u mladších pacientov, za kontroverzný (ne)onkologický postup. Jednostranný výkon nedáva istotu eradikácie možného nádorového ložiska v kontralaterálnom laloku. Totalizácia tyreoidektómie u pacientov s PTC znižuje možnosť ponechania nepoznaného ložiska PTC v zachovanom laloku štítnej žľazy po lobektómii. Niektoré štúdie spájajú lobektómiu práve s už spomenutým možným vyšším rizikom lokálnej recidívy, rekurencie, rozvojom malignity v kontralaterálnom laloku v prípade

multifokálneho výskytu (Cooper a kol., 2009). Toto riziko je výraznejšie pri tumoroch  $\geq 1\text{cm}$ , nezávisle od veku (Hay a kol., 1998; Mazzaferri, 1999; Hay a kol., 2002; Bilimoriaa kol., 2007). Taktiež hrozí vyššie riziko komplikácií spojených s prípadným revíznym zákrokom. Je veľkým negatívom, že lobektómia neumožňuje pooperačný monitoring (využitie telového skenu a možnosť merania hladiny Tg v sére) a adjuvantnú onkologickú liečbu (Cooper a kol., 2009). To pacienta oberá o jednu zo zásadných liečebných modalít.

Vysoký výskyt regionálnych metastáz: 20-50%, resp. 56,4% v nami sledovanom súbore všetkých pacientov po bilaterálnom výkone na regionálnych krčných LU, je v našom ponímaní dôvodom pre štandardné vykonanie profylaktickej disekcie centrálného kompartmentu obojstranne. Indikácia elektívnej disekcie centrálného kompartmentu bilaterálne u pacientov s histologicky verifikovaným PTC (pozitívna definitívna alebo pozitívna peroperačná histológia), eliminuje riziko nediodagnostikovaných nemých MTS, ktoré by bez elektívnej disekcie boli primárne klasifikované ako Nx.

Na základe klinických skúseností smerujeme na našom pracovisku v liečbe PTC u pacientov s predoperačným N0/Nx statusom k využívaniu nasledovného modelu iniciálnej chirurgickej intervencie v troch krokoch: 1. lobektómia na strane suspektného karcinómu s peroperačnou biopsiou, 2. totálna tyreoidektómia pri pozitívnom náleze PTC bez ohľadu na vek, 3. obojstranná elektívna disekcia centrálného kompartmentu pri pozitívnom náleze PTC bez ohľadu na vek. V prípade náhodného histologického nálezu PTC v definitívnej biopsii (incidentálny nález) po predchádzajúcej lobektómii následne pristupujem k reoperácii s 2. a 3. krokom bez ohľadu na vek pacienta. Radikálnejšiu krčnú blokujúcu disekciu vykonávame len ak to vyžaduje individuálny prípad. Pri klinickom podozrení na MTS do laterálnych skupín lymfatických uzlín realizujeme laterálnu disekciu v potrebnom rozsahu.

## ZÁVER

Spomedzi onkologických ochorení štítnej žľazy sa najčastejšie stretávame s PTC (Ďurková, 2015). Aj napriek tomu, že sa jedná o diferencovaný karcinóm s dobrou prognózou prežívania, zaznamenali sme veľkosť primárneho tumoru  $\geq 1$ cm u 47,8% pacientov, infiltráciu púzdra žľazy u 56,6% pacientov, lymfangioinváziu u 19% pacientov, metastatické postihnutie u 37,8% pacientov (56,4% po operácii na regionálnych krčných LU bilaterálne), multifokálne postihnutie u 28,3% pacientov a bilaterálne postihnutie u 28,9% pacientov. Pritom sme signifikantnými štatistickými závermi dokázali častejší výskyt metastatického postihnutia pri veľkosti tumoru  $\geq 1$ cm, pozitívnej infiltrácii púzdra štítnej žľazy aj pozitívnej lymfangioinvázii. Najefektívnejšou liečebnou modalitou pritom aj naďalej zostáva chirurgická liečba. Jej cieľom je eradikovať ochorenie primoooperáciou, zabrániť perzistencii a rekurencii ochorenia, umožniť potencionálne využitie adjuvantnej onkologickej terapie. Podmienkou úspešnosti chirurgickej liečby je však správny perioperačný manažment a dostatočná radikalita chirurgického výkonu.

Veková hranica 45 rokov je v TNM klasifikácii papilárneho karcinómu štítnej žľazy jedným zo základných kritérií k určeniu stagingu ochorenia, od ktorého sa odvíja ďalší manažment liečby pacienta. Veľký podiel pacientov s PTC tvoria pacienti vo veku do 45 rokov. Tento trend nevyhnutne vedie k analýze rozsahu nádorového postihnutia a k zamysleniu sa nad manažmentom liečby práve u tejto skupiny pacientov.

Pri porovnaní metastatického a multifokálneho postihnutia vo vekovej skupine nad a pod 45 rokov sme v skupine mladších pacientov zaznamenali štatisticky signifikantne vyšší výskyt metastatického postihnutia aj multifokálneho postihnutia v porovnaní s pacientmi nad 45 rokov. Medzi týmito skupinami sme nezaznamenali rozdiel vo výskyte bilaterálneho postihnutia vzhľadom k veku.

Odporúčame preto indikovať chirurgickú liečbu štandardným spôsobom vo všetkých vekových skupinách a nevyužívať vek pacienta v liečebnom algoritme ako nezávislý faktor. Cieľom chirurgie papilárneho karcinómu štítnej žľazy ako efektívnej liečebnej modality je eradikovať ochorenie primoooperáciou a minimalizovať tak riziká reoperácie bez ohľadu na vek pacienta.

## ZOZNAM BIBLIOGRAFICKÝCH ODKAZOV

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, s. 375–381.

Brierley JD, Panzarella T, Tsang RW, Gospodarowicz MK, O'Sullivan B. A comparison of different staging systems predictability of patient outcome. Thyroid carcinoma as an example. *Cancer* 1997, s. 2414-2423.

Brychta I. Papilárny karcinóm štítnej žľazy – kontroverzie pokračujú. *Slov. chir.* 2012; s. 98–101.

Chow SM, Law SC, Chan JK, Au SK, Yau S, Lau WH. Papillary microcarcinoma of the thyroid-Prognostic significance of lymph node metastasis and multifocality. *Cancer* 2003; s. 31–40.

Čihák R. 2002. *Anatomie 2*. Grada Publishing Praha 2002; 488s. ISBN:80-247-0143-X.

Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM. Revised american thyroid association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009, s. 1167-1199.

Diba CHS, Pleško I. *Incidencia zhubných nádorov v Slovenskej republike 2008*. Bratislava, Slovakia: Vyd. NCZI; 2014.

Đurík S, Sičák M, Obtulovič M, Žalman A, Rác P. Identifikácia a monitoring návratného nervu pri revíznych operáciách štítnej žľazy. *Otorinolaryng. a Foniatic.* 2009; s. 166.

Đurková J. Karcinómy štítnej žľazy. *Onkológia* 2015; s. 28–32.

Esnaola NF, Cantor SB, Sherman SI, Lee JE, Evans DB. Optimal treatment strategy in patients with papillary thyroid cancer: a decision analysis. *Surgery* 2001; s. 921-30.

Hartl DM, Mamelie E, Borget I, Leboulleux S, Mirghani H, Schlumberger M. Influence of prophylactic neck dissection on rate of retreatment for papillary thyroid carcinoma. *World J Surg.* 2013; s. 1951-8.

Hay ID, Thompson GB, Grant CS, Bergstralh EJ, Dvorak CE, Gorman CA, Maurer MS, McIver B, Mullan BP, Oberg AL, Powell CC, van Heerden JA, Goellner JR. 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, s. 879–885.

Hay ID, Grant CS, Bergstralh EJ, Thompson GB, van Heerden JA, Goellner JR. Unilateral total lobectomy: is it sufficient surgical treatment for patients with AMES low-risk papillary thyroid carcinoma? *Surgery*, 1998, s. 958-964.

Leboulleux S, Rubino C, Baudin E, Caillou B, Hartl DM, Bidart JM, Travagli JP, Schlumberger M. Prognostic factors for persistent or recurrent disease of papillary thyroid carcinoma with neck lymph node metastases and/or tumor extension beyond the thyroid capsule at initial diagnosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2005, s. 5723–5729.

Links TP, van Tol KM, Jager PL, Plukker JT, Piers DA, Boezen HM, Dullaart RP, de Vries EG, Sluiter WJ. Life expectancy in differentiated thyroid cancer: a novel approach to survival analysis. *Endocr. Relat. Cancer*, 2005, s. 273-280.

Lloyd RV, Buehler D, Khanafshar E. Papillary Thyroid Carcinoma Variants. *Head Neck Pathol* 2011; s. 51–56.

Mazzaferri EL. An overview of the management of papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid* 1999; s. 421–427.

Patron V, Hitier M, Bedfert C, Métreau A, Dugué A, Jegoux F. Predictive factors for lateral occult lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma. *Eur. Arch. otorhinolaryngol.* 2013;270(7):2095-2100.

Podoba J, Králik R, Borovičová F, Takáčsová E, Weismanová E, Galbavý Š, Bolješiková E, Sorkovská D, Hnilica P, Straka V, Kaušitz J. Štandardné postupy v manažmente karcinómu štítnej žľazy v onkologickom ústave sv. Alžbety v Bratislave. *Onkológia* 2008; s. 152–163.

Qubain SW, Nakano S, Baba M, Takao S, Aikou T. Distribution of lymph node micrometastasis in pN0 well-differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 2002; s. 249-56.

Sičák M, Luníková K, Žalman A. Štandardné postupy v súčasnej chirurgii štítnej žľazy. *Lekársky obzor* 2011; s. 477-482.

Sojak J, Sičák M, Obtulovičová K, Kališ A. Papilárny karcinóm štítnej žľazy: prehľad metastázovania, multifokality, veľkosti, propagácie, zloženia pacientov. Slov.chir. 2015; s. 100-103.

Sojak J, Sičák M, Obtulovičová K, Pura M, Kališ A. Papilárny karcinóm štítnej žľazy: perioperačný manažment chirurgickej liečby. Interná med. 2013; s. 451-455.

Teixeira G, Teixeira T, Gubert F, Chikota H, Tufano R. The incidence of central neck micrometastasis disease in patients with papillary thyroid cancer staged preoperatively and intraoperatively as N0. Surgery 2011; s. 1161-1167.

Zaydfudim V, Feurer ID, Griffin MR, Phay JE. The impact of lymph node involvement on survival in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. Surgery 2008; s. 1070-1078.