Monika Proczko-Markuszewska

ZNACZENIE ŚRÓDOPERACYJNEJ DETEKCJI IZOTOPOWEJ W OCENIE DOSZCZĘTNOŚCI WTÓRNYCH ZABIEGÓW OPERACYJNYCH CHORYCH LECZONYCH Z POWODU WYSOKOZRÓŻNICOWANEGO RAKA TARCZYCY

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor: dr hab. med. Andrzej Jacek Łachiński

Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Endokrynologicznej i Transplantacyjnej

Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

Kierownik Kliniki: prof. zw. dr hab. med. Zbigniew Śledziński

Gdańsk 2009 rok

Wykaz ważniejszych skrótów i symboli zastosowanych w pracy.

anty-Tg – przeciwciała przeciw tyreoglobulinie

anty-TPO – przeciwciała przeciw tarczycowej peroksydazie

AJCC – American Joint Committee of Cancer

APUD – amine precursor uptake decarboxylase

BAC – biopsja aspiracyjna cienkoigłowa

BACC - celowana biopsja aspiracyjna cienkoigłowa

Ca – wapń

CEA – carcinoembrional antigen (antygen karcinoembrionalny)

EGF – epidermal growth factor (nabłonkowy czynnik wzrostu)

EORTC – European Organisation for Reasearch and Treatment of Cancer

fT3 - wolna trójjodotyronina

fT4 – wolna tyroksyna

FTC – follicular thyroid cancer (rak pęcherzykowy tarczycy)

I^{131} – izotop jodu radioaktywnego 131

I^{125} – izotop jodu radioaktywnego 125

IARC – International Agence for Reasearch of Cancer

IGF-1 – insulin-like growth factor (insulinopodobny czynnik wzrostu typu I)

MEN – multiple endocrine neoplasia (zespół wielogruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej)

MIBI Tc^{99} – metoksyizobutyloizonitryl technetu 99

MTC – medullary thyroid cancer (rak rdzeniasty tarczycy)

NAVIGATOR GPS – gamma positioning system

PTC – papillary thyroid cancer (rak brodawkowaty tarczycy)

RET – protoonkogen encodes a receptor tyrosine kinase

Tg – tyreoglobulina

TNF – tumor necrosis factor (czynnik martwicy nowotworu)

TSH – (ang. Thyroid stimulating hormone) hormon tyreotropowy

UICC – Union International Contre le Cancer

VEGF –vascular endothelial growth factor (czynnik wzrostu śródbłonka nczyniowego)

Spis treści

1. Wstęp **7**

1.1. Rys historyczny..... **7**
1.2. Nowotwory gruczołu tarczowego..... **11**
1.2.1 Epidemiologia i etiologia raków tarczycy..... **11**
1.2.2. Charakterystyka raków tarczycy. **15**
1.3. Diagnostyka przedoperacyjna chorób gruczołu tarczowego. **20**
1.4. Leczenie raków tarczycy. **27**

2. Cel i założenia pracy **37**

2.1. Założenia pracy. **37**
2.2. Cel pracy. **38**

3. Materiał i metodyka **39**

3.1. Materiał..... **39**
3.2. Metody. **43**

4. Wyniki..... **47**

5. Dyskusja **70**

6. Wnioski **90**

7. Streszczenie **91**

8. Summary..... **96**

9. Spis rycin i tabel **100**

10. Piśmiennictwo **103**

1. Wstęp.

1.1 Rys historyczny.

Gruczoły dokrewne od stuleci stanowiły przedmiot zainteresowania chirurgów, lecz jako odrębna dziedzina zabiegowa, chirurgia endokrynologiczna, rozwinęła się dopiero na początku XX wieku. Pierwsze udokumentowane wzmianki o wolu pochodzą z Chin z 2700 r. p.n.e., opisy usunięcia zgrubień z szyi, mogące odpowiadać zabiegom na tarczycy opisał na początku naszej ery rzymski encyklopedysta Aulus Cornelius Celsus w dziele *De Medicina*, kolejne opisy można znaleźć u Galena. Jako pierwszy opisał i narysował gruczoł tarczowy Leonardo da Vinci w 1500 roku, przedstawiając go jako dwupłatowy, kulisty twór. Thomas Wharton scharakteryzował gruczoł tarczowy w dziele *Adenographia*, używając określenia *glandula thyroideis*, ocenił również wagę gruczołu na około 26 gramów [155]. Próby chirurgicznego leczenia tarczycy miały miejsce w starożytnym Rzymie, gdzie zabiegi tego typu wykonywano głównie w przypadkach leczenia objawów uciskowych, niestety kończyły się one z reguły tragicznie z powodu masywnego krwawienia i powikłań septycznych. Za pierwszego wiarygodnego operatora tarczycy, uważa się Pierra Desaulta, który w 1791 roku wykonał i opublikował przypadek częściowej resekcji tarczycy [102,155].

Pierwszymi zaburzeniami układu dokrewnego, które zostały rozpoznane były patologie wynikające z niedoboru hormonów, takie jak choroba Addisona czy niedoczynność tarczycy. Objawy kliniczne opisano jeszcze przed odkryciem samych hormonów. Pogląd, że zaburzenia mogą być również efektem nadczynności dokrewnej pojawił się znacznie później i tak przykładowo, nadczynność tarczycy w chorobie Gravesa opisano dopiero w XIX w. Właśnie w tym czasie zaczęto wycinać gruczoły dokrewne z powodu ich nadczynności, powiększenia czy zmian nowotworowych [42].

W latach 40-tych XIX wieku rozpoczyna się rewolucja w chirurgii związana z wprowadzeniem znieczulenia ogólnego, co oczywiście nie pozostaje bez wpływu na chirurgię tarczycy. Wole endemiczne stanowiło wówczas poważny problem w Europie Środkowej, stąd między innymi zainteresowanie tą tematyką tak wybitnych chirurgów jak Theodor Kocher czy Theodor Billroth. Rozwojowi tej dziedziny sprzyjała również wprowadzona przez Listera antyseptyka, ważną rolę odegrały też nowe metody hemostazy, wszystko to razem sprawiło, że operacje tarczycy były wykonywane coraz częściej. Kocher w oparciu o podstawy anatomii udoskonalił technikę operacyjną, zwłaszcza w aspekcie hemostazy. W kierowanej

przez niego Katedrze Chirurgii w Bernie w latach 1872-1901 wykonano 2000 zabiegów operacyjnych na gruczole tarczowym, a do chwili jego śmierci Kochera w 1917 roku aż 7052.

W 1909 r. Kocher otrzymał nagrodę Nobla za cykl prac o czynności i schorzeniach gruczołu tarczowego. Szczególną rolę w chirurgii tarczycy odegrał również Jan Mikulicz-Radecki, który w 1885 r. wprowadził metodę operacyjną polegającą na pozostawieniu fragmentów gruczołu – kikutów obu płatów, co pozwoliło zaoszczędzić nerwy krtaniowe, a także zapobiec objawom pooperacyjnej niedoczynności tarczycy [102,118].

Wiele operacji wola obejmowało także przypadki raka tarczycy. Niestety wyniki ich leczenia były złe, a większość chorych ginęła wkrótce po zabiegu, najczęściej z uwagi na znaczne zaawansowanie procesu nowotworowego w momencie rozpoznania i leczenia [11,33,112]. Pierwsze doniesienia dotyczące raka tarczycy pojawiły się w XIX wieku. W 1811 r. Allan Burns z Glasgow jako pierwszy opisał objawy, a Henry Burtlin z Londynu w 1887 stwierdził, że niepomyślne wyniki chirurgicznego leczenia raka tarczycy są związane z 60% śmiertelnością okołooperacyjną. W latach 80-tych XIX wieku chirurgia tarczycy stała się stosunkowo bezpieczna, częściej rozpoznawano raka tarczycy we wczesnych stadiach zaawansowania, co zdecydowanie poprawiło wyniki leczenia operacyjnego oraz wydłużyło przeżycie.

Postęp w chirurgii gruczołu tarczowego związany był również z amerykańskimi chirurgami, Wiliamem Halstedem z Baltimore oraz Charlsem Mayo z Rochester, a także Georgiem Crilem z Cleveland. Ich wkład dotyczył przede wszystkim zapobiegania powikłaniom w chirurgii tarczycy, a więc kwestii nawrotu wola, pooperacyjnej tężyczki czy niedoczynności gruczołu i uszkodzeniu nerwów krtaniowych, zwracali oni już uwagę w owym czasie także na efekt kosmetyczny zabiegu [155].

W początkach XX wieku Mayo wraz z zespołem oraz Crile i Thomas Dunhill opublikowali prace dotyczące serii leczonych chorych. Opisali wówczas grupę 300 chorych, z których ponad 1/3 przeżyła od 3 do 18 lat od momentu operacji. W tym czasie powstało też wiele skomplikowanych podziałów histopatologicznych nowotworów tarczycy, standardów postępowania oraz zakresu wycięcia zmiany w zależności od jej rodzaju [16,34,40,155].

W 1907 r. Dunhill jako pierwszy przedstawił opis wycięcia wola nadczynnego [40]. W Polsce, oprócz wymienionego już Mikulicza-Radeckiego duży wkład w rozwój chirurgii

gruczołu tarczowego wnieśli na przełomie XIX i XX wieku Ludwig Rydygier, Alfred Obaliński, Leon Engel, Maksymilian Rutkowski oraz Jan Glatzel. W okresie międzywojennym znaczące osiągnięcia w chirurgii tarczycy mieli profesorowie: Kader, Radliński i Jurasz. W opublikowanej w 1939 r. pracy *Choroby gruczołów dokrewnych* rozdział dotyczący leczenia operacyjnego tarczycy napisał prof. Jerzy Rutkowski. W latach powojennych tematyką leczenia operacyjnego gruczołu tarczowego zajmowali się wnosząc istotny wkład w rozwój tej dziedziny chirurgii, Roman Drews, Zdzisław Kieturakis, Jan Nielubowicz, Witold Rudowski i Kazimierz Rybiński [118,130].

Obok chirurgii postęp w zakresie radioterapii i jej coraz szersze stosowanie w wielu ośrodkach okazało się skuteczne, zwłaszcza w przypadkach niskozróżnicowanych i nie nadających się do leczenia operacyjnego raków. Leczenie jodem radioaktywnym zapoczątkowano w 1942 r. w USA, a następnie podjęto je także w Europie. Przyjęto też standard postępowania polegający na całkowitym wycięciu guza, weryfikacji rozmiarów zmiany, ocenie naciekania sąsiednich tkanek i narządów, co znajdowało odzwierciedlenie w dokładnym opisie badania histopatologicznego [42,71,102].

W 1937 r. Dunhill po raz pierwszy zastosował hormonoterapię w leczeniu raka brodawkowatego (papillary thyroid cancer – PTC), podając chorym duże dawki wyciągu tarczycy. Wczesne lata 70-te to początek stosowania chemioterapii, która znalazła swoje miejsce w przypadkach, gdzie nie było możliwości klasycznej terapii lub kiedy to leczenie nie przynosiło korzystnych wyników [40].

W końcu lat 60-tych pomocnymi badaniami okazały się scyntygrafia, wybiórcze wenografie i arteriografie. W latach 70-tych zaczęto stosować limfografię tarczycy, ultrasonografię (USG) czy wreszcie tomografię komputerową (TK), a w latach 80-tych dodatkowo angiografię subtrakcyjną. W tym okresie chirurgia zarówno tarczycy, jak i przytarczyc osiągnęła już stosunkowo wysoki poziom, a większość zaburzeń biochemicznych u operowanych pacjentów, dzięki odpowiedniemu ich prowadzeniu, wracała do stanu prawidłowego [60].

W ostatnich latach, oprócz wykorzystywanych do tej pory badań diagnostycznych, bardzo przydatną metodą stała się scyntygrafia śródoperacyjna, która w Polsce jest jeszcze metodą stosunkowo rzadko stosowaną, głównie ze względu na brak odpowiedniego sprzętu, jakim jest gamma detektor. Jest to urządzenie, które pozwala na identyfikację i ilościowe

określenie promieniowania gamma pochodzącego z izotopów, które gromadzą się selektywnie wewnątrz organizmu lub tkanek. Metoda ta umożliwia identyfikację tkanki gruczołowej gromadzącej znacznik w czasie trwania operacji.

Śródoperacyjna gamma detekcja wydaje się cenna zwłaszcza w przypadku konieczności wykonywania radykalizacji pierwotnie niedoszczętnych zabiegów, a także w wykrywaniu obecności przerzutów w węzłach chłonnych oraz lokalizowaniu ognisk wznowy procesu nowotworowego. Stosowanie tej metody znajduje zastosowanie w przypadkach najczęstszych raków tarczycy, a więc raków zróżnicowanych: PTC i pęcherzykowego (follicular thyroid cancer – FTC).

W raku tarczycy zastosowanie śródoperacyjnej scyntygrafii i gamma detektora poprawia radykalność zabiegu operacyjnego, a tym samym wpływa na wydłużenie przeżycia chorych z wysokozróżnicowanym rakiem tarczycy. Niestety tego typu zabiegi w Polsce odbywają się jeszcze w bardzo ograniczonym wymiarze, z reguły tylko w wysoko-wyspecjalizowanych ośrodkach zajmujących się chirurgią endokrynologiczną.

1.2. Nowotwory gruczołu tarczowego.

1.2.1. Epidemiologia i etiologia raka tarczycy.

Rak tarczycy jest najczęstszym nowotworem złośliwym gruczołów wydzielania wewnętrznego, stanowiąc ponad 90% nowotworów tego układu, natomiast tylko 1% wszystkich nowotworów. W Polsce odnotowuje się ponad 1.000 nowych zachorowań rocznie, a populacja chorych na ten nowotwór w naszym kraju obejmuje około 10.000 przypadków. Współczynnik zachorowań wynosi odpowiednio 2,8/100.000 kobiet i 0,8/100.000 mężczyzn. Według danych światowych kobiety chorują trzykrotnie częściej niż mężczyźni, a różnica ta jest najbardziej widoczna w przedziale wiekowym między 20 a 50 r.ż., zanikając niemal całkowicie w populacji chorych po 70 r.ż. Dzięki stosunkowo niewielkiej agresywności biologicznej i skutecznym metodom leczenia dziesięcioletnie przeżycia obserwuje się w ponad 85% przypadków. Stosunek umieralności do zachorowalności na świecie wynosi 0,23 i jest powodem 20.000 zgonów, czyli 0,4% wszystkich zgonów na nowotwory złośliwe [160,108].

Czynniki ryzyka wpływające na zapadalność na raka tarczycy	
Czynniki zewnętrzne	Czynniki wewnętrzne
niedobór jodu	płeć
promieniowanie jonizujące	wiek
inne czynniki rakotwórcze	Protoonkogeny, hormony, czynniki wzrostu

Tab. 1. Czynniki ryzyka wpływające na zapadalność na raka tarczycy [145].

Wyżej wymienione czynniki mogą zmieniać biologię nowotworu. Na obszarach niedoboru jodu (endemia podkarpacko-sudecka w Polsce) częściej występuje FTC, natomiast na obszarach prawidłowej podaży jodu, przeważa PTC. Niedobory jodu indukują na zasadzie mechanizmu ujemnego sprzężenia zwrotnego wzrost wydzielania tyreotropiny (TSH), która wraz z czynnikami wzrostowymi takimi jak: nabłonkowy czynnik wzrostu (EGF), insulinopodobny czynnik wzrostu typu I (IGF-I) wykazuje działanie mitogenne na prawidłowe komórki pęcherzykowe. [29,30,54,92,144]. Skutki działania promieniowania jonizującego na tarczycę obserwuje się często dopiero po 10-35 latach; czynnik ten usposabia

do rozwoju PTC. Stwierdzono, że radioterapia okolicy szyi w dzieciństwie i młodości 20-krotnie zwiększa ryzyko zachorowania na raka tarczycy w wieku dojrzałym. Ważnym elementem profilaktyki raka tarczycy jest jodowanie soli kuchennej. Dobrze poznana i opisana została rola czynników genetycznych inicjujących nowotwory tarczycy w przypadku rodzinnej postaci raka rdzeniastego tarczycy (medullary thyroid cancer MTC) w zespole wielogruczołowym MEN 2A i MEN 2B oraz występowanie raka zróżnicowanego w zespole Gardnera (rodzinna polipowatość jelita grubego) oraz w chorobie Bowdena (dodatkowa obecność guzków skóry o charakterze hamartoma) [24,25,26]. Zauważono również, że u kobiet z nowotworami piersi, jajników, nerki oraz nowotworami ośrodkowego układu nerwowego zwiększa się ryzyko występowania PTC [27,139].

Za czynnik wpływający na zwiększoną zachorowalność na raka tarczycy uważa się również katastrofę w Czarnobylu w 1986 r. Wśród tzw. stochastycznych (kancerogennych i genetycznych) następstw popromiennych najwcześniej i z największą intensywnością ujawniły się raki tarczycy wśród dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat. Po około 5-letnim okresie utajenia pojawiły się pierwsze przypadki zróżnicowanego raka tarczycy, głównie w postaci pęcherzykowej PTC. Do roku 2005 rozpoznano około 4000 przypadków raka tarczycy wśród dzieci i młodzieży narażonej na opad I^{131}, żyjących na terenach Ukrainy, Białorusi i Federacji Rosyjskiej [157]. Na podstawie badań Kinalskiej stwierdzono dziesięciokrotny wzrost zachorowań na raka tarczycy wśród mieszkańców Polski północno-wschodniej, co jest efektem pochłonięcia przez gruczoł tarczowy izotopu I^{131}, we wschodnich województwach Polski dawka ta sięgnęła 10-90 mSv (dane Komitetu Naukowego ONZ do Badania Skutków Promieniowania Atomowego) [151]. Wynikiem tych badań jest obserwacja, że co druga przebadana kobieta do 50 r.ż. ma powiększoną tarczycę, a wśród dzieci wykazano pojawiające się guzki tarczycy u 10-40% badanych [85].

Rak tarczycy jest nowotworem najczęściej wywodzącym się z komórek nabłonka pęcherzykowego tarczycy – tyreocytów lub komórek okołopęcherzykowych – komórek C, jednak każdy z typów komórek występujących w gruczole tarczowym może być punktem wyjścia dla nowotworu złośliwego.

1. Guzy nabłonkowe	Łagodne	-gruczolak pęcherzykowy -inne gruczolaki
	Złośliwe	<u>rak pęcherzykowy (FTC)</u> -minimalnie inwazyjny - wysoce inwazyjny (w tym rak wyspowy) warianty cytologiczne -oksyfilny -jasnokomórkowy <u>rak brodawkowaty (PTC)</u> -klasyczny -warianty (mikrorak, otorebkowany, pęcherzykowy z rozległym stwardnieniem, oksyfilny) <u>rak rdzeniasty (MTC)</u> -klasyczny dziedziczny i rozrost komórek C
		rak niezróżnicowany
		<u>inne raki</u> -śluzotwórczy -płaskonabłonkowy -śluzowo-naskórkowy
2. guzy nienabłonkowe	Złośliwe	śródbłoniak krwionośny
3. chłoniaki złośliwe		
4. guzy różne	-guzy przytarczyc -przyzwojak niechromochłonny -guzy wrzecionowatokomórkowe -potworniaki	
5. guzy wtórne (przerzutowe)		
6. guzy niesklasyfikowane		

Tab. 2. Klasyfikacja guzów tarczycy wg WHO [69].

Klasyfikacja ta jest również zbieżna w podstawowych punktach z klasyfikacjami stosowanymi przez American Thyroid Association oraz Armed Forces Institute of Pathology.

Typ raka	Podtyp
Rak pęcherzykowy (FTC)	postać otorebkowana
	postać inwazyjna
Rak brodawkowaty (PTC)	Mikrorak
	podtyp pęcherzykowy
	podtyp otorebkowany
	podtyp z rozległym twardnieniem
	podtyp oksyfilny
rak rdzeniasty (MTC)	postać mieszana raka rdzeniasto-pęcherzykowa
rak anaplastyczny	

Tab. 3. Klasyfikacja WHO złośliwych guzów tarczycy pochodzenia nabłonkowego.

stopień	Rak brodawkowaty Rak pęcherzykowy		Rak rdzeniasty	Rak anaplastyczny
	Wiek < 45	Wiek > 45		
I	każde T, każde N, M0	T1,N0, M0	T1, N0,M0	-
II	każde T, każde N, M1	T2-T3,N0, M0	T2-T4,N0,M0	-
III	-	T4, N0, M0 każde T,N1,M0	każde T,N1,M0	-
IV	-	każde T,każde N, M1	każde T, każde N,M1	Każde T, każde N, każde M

Tab. 4. Klasyfikacja TNM wg AJCC (American Joint Committee of Cancer)

Wielkość guza pierwotnego T (cecha T)	Węzły chłonne (cecha N)	Przerzuty odległe (cecha M)
T0 - guz pierwotny niewykryty T1 - do 2cm (nie przekracza torebki tarczycy) T2 - 2 – 4cm (nie przekracza torebki tarczycy) T3 > 4cm (nie przekracza torebki tarczycy) T4 - każdy wymiar z przekraczaniem torebki tarczycy Tx - nieznana wielkość guza a – guz pojedynczy b – guz mnogi	N0 – nie stwierdza się przerzutów w węzłach chłonnych N1a –przerzuty w węzłach chłonnych po stronie guza N2a – przerzuty w węzłach chłonnych obustronnie lub po stronie przeciwnej lub w węzłach śródpiersiowych.	M0 - brak przerzutów odległych M1 - obecne przerzuty odległe Mx - nieznany status przerzutów odległych

Tab. 5. Klasyfikacja TNM [138].

1.2.2. Charakterystyka raków tarczycy.

Rak brodawkowaty *(carcinoma papillare)* - PTC.

Jest najczęstszym nowotworem gruczołu tarczowego, stanowiąc 50-80% wszystkich raków tego narządu. Występuje we wszystkich grupach wiekowych, chociaż szczyt zachorowań przypada na okres między 3 a 4 dekadą życia i dotyczy częściej kobiet. Nowotwór charakteryzuje się brakiem torebki; 30, a nawet do 80% guzów ma charakter wieloogniskowy. Rozpoznanie histopatologiczne ustala się na podstawie cech morfologicznych komórek oraz obecności brodawek w strukturze guza. PTC daje przerzuty drogą naczyń chłonnych, zajęcie węzłów chłonnych stwierdza się u 11-80% chorych. PTC występuje w kilku odmianach histoklinicznych:

a. postać otorebkowana, makroskopowo dobrze ograniczony guzek, nie różniący się wyglądem od gruczolaka.

b. postać ukryta, zwana mikrorakiem – ognisko nowotworowe o średnicy mniejszej lub równej 1cm. Tego rodzaju zmiany stanowią do 35% PTC. Pomimo małych rozmiarów ogniska pierwotnego przerzuty do okolicznych węzłów chłonnych występują w 30%

przypadków, rzadko natomiast obserwuje się przerzuty odległe. Stosując kryteria kliniczne, wyróżnia się: *carcinoma papillare ocultum*, którego rozpoznaje się dopiero po ujawnieniu się przerzutów do węzłów regionalnych szyi oraz *carcinoma papillare latens* – wykrywanego przypadkowo podczas badania pooperacyjnego lub pośmiertnego. Tego rodzaju guzy, mimo podtorebkowej lokalizacji, mogą naciekać torebkę tarczycy, a nawet ją przekraczać, odpowiadają więc kryteriom guzów T4, mimo ich małych rozmiarów. Rozróżnia się także guzy o średnicy < 5mm, tzw. minute carcinoma oraz o średnicy 5-10mm – tiny carcinoma – raki z tej grupy częściej szerzą się poza samą tarczycę i towarzyszą im przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych. Śmiertelność w przypadku mikro-PTC wynosi 0-2% [14,38,44].

Pozostałe odmiany PTC: włókniejący, wysokokomórkowy mają znaczenie w podziale histopatologicznym

Histopatologicznie rak brodawkowaty tarczycy charakteryzuje się różnorodnością występowania struktur brodawkowatych i pęcherzykowych. Jądra komórek wykazują liczne zmiany, nie posiadają jąderek, a chromatyna jądrowa wybarwia się równomiernie w rozproszony sposób dając obraz tzw. „matowej szyby". Cechą charakterystyczną dla tego typu nowotworu są również ciała piaszczakowate, czyli zwapnienia szypuł brodawek oraz ich szczytu.

a. postać pęcherzykowa wykazuje całkowite utkanie FTC, jednak stwierdzenie jednej z cech PTC, decyduje o zaklasyfikowaniu właśnie do typu nowotworu,

b. postać ze stwardnieniem wykazuje poza obrazem typowym dla PTC, rozległy naciek naczyń limfatycznych podścieliska,

c. postać oksyfilna - obserwuje się tutaj metaplazję oksyfilną.

Ryc. 1. Preparat operacyjny, ognisko raka PTC w górnym biegunie płata prawego (materiał własny).

Rak pęcherzykowy *(carcinoma folliculare)* - FTC.

Stanowi 5-15% raków gruczołu tarczowego, dotyczy z reguły chorych w wieku 40 – 50 lat i częściej występuje na obszarach niedoboru jodu. Od gruczolaka pęcherzykowego różni się w badaniu histopatologicznym występowaniem atypii komórkowej oraz naciekaniem naczyń i torebki guza. W postaci otorebkowanej FTC obserwuje się naciek grubej łącznotkankowej torebki i jej naczyń krwionośnych, natomiast w postaci inwazyjnej występuje naciekanie całego miąższu gruczołu. Stopień zaawansowania FTC w chwili rozpoznania jest przeważnie wyższy niż w przypadkach PTC, guz, zazwyczaj pojedynczy, ma przeważnie średnicę większą niż 2-3 cm. W około 10% przypadków już w trakcie zabiegu operacyjnego stwierdza się przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych. FTC dzieli się na postać minimalnie inwazyjną i inwazyjną. W pierwszym przypadku komórki swoim wyglądem przypominają komórki gruczolaka pęcherzykowego, dlatego też jedynym kryterium złośliwości jest tu fakt naciekania torebki guza i/lub angioinwazja. Inwazyjny FTC oprócz atypii jąder komórkowych, większej aktywności mitotycznej, czy obecności ognisk martwicy, charakteryzuje się też większą rozległością nacieku.

Odmianą FTC może być rak onkocytarny, zwany również rakiem Hűrthla, którego komórki z reguły nie mają zdolności gromadzenia jodu (uważa się, że tylko 10% tych raków ma tą funkcję), natomiast posiadają zdolność syntetyzowania tyreoglobuliny. Zależność od

TSH, dodatnie barwienie na tyreoglobulinę i ujemne na kalcytoninę, czy wreszcie obecność układu cyklazy adenylanowej, przemawiają za pochodzeniem tego rzadkiego nowotworu z komórek pęcherzykowych. Ten typ nowotworu może występować sporadycznie lub w postaci rodzinnej. U podłoża zmian oksyfilnych leżą czynniki środowiskowe i genetyczne. *GRIM-19* – gen zlokalizowany na chromosomie 19p13.2 odpowiedzialny za metabolizm mitochondrialny i apoptozę komórki wydaje się odgrywać kluczową rolę w patogenezie tego nowotworu [13]. Przebieg kliniczny raka Hűrthla jest bardziej agresywny, bowiem częściej daje on przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych , jak również częściej dochodzi do nawrotu choroby. Szacuje się, że około 30% chorych na ten typ raka tarczycy umiera w okresie 10 lat od rozpoznania.

Rak rdzeniasty *(carcinoma medullare)* - MTC.

Jest to nowotwór neuroendokrynny, wywodzący się z komórek okołopęcherzykowych, tzw. komórek C, należących do układu APUD. Komórki te mają zdolność wychwytywania i dekarboksylacji amin oraz ich prekursorów. Częstość występowania tego typu raka gruczołu tarczowego waha się od 2,7 do 12%, może też być on składową zespołów MEN. Nowotwór rozrasta się w formie gniazd, a komórki są różnych kształtów, od owalnych po wrzecionowate; w podścielisku znajduje się amyloid. Badanie immunohistochemiczne wykazuje dodatnią reakcję na chromograninę, synaptofizynę oraz kalcytoninę, nie obserwuje się natomiast ekspresji tyreoglobuliny. Komórki MTC w obrazie mikroskopowym są bardzo charakterystyczne, duże, polimorficzne. Postać mieszana rdzeniasto-pęcherzykowa jest wariantem MTC z ekspresją kalcytoniny i FTC z ekspresją tyreoglobuliny.

MTC jest nowotworem bardziej agresywnym niż raki wywodzące się z komórek pęcherzykowych, częściej obserwuje się w jego przebiegu przerzuty, zarówno do regionalnych węzłów chłonnych, jak i odległe. Komórki MTC mają zdolność do produkcji kalcytoniny oraz antygenu rakowo-płodowego (CEA), nie wytwarzają zaś tyreoglobuliny. Kalcytonina jest więc swoistym markerem MTC, przydatnym nie tylko w samej diagnostyce, ale również do oceny przebiegu klinicznego choroby nowotworowej. Szacuje się, że 10 lat przeżywa 50-70% chorych w zależności od stopnia zaawansowania w momencie rozpoznania MTC. Istnieje również dziedziczna postać raka rdzeniastego, której cechą charakterystyczną jest wieloogniskowość zmian, a jest ona związana z mutacją protoonkogenu *RET*. Protoonkogen ten zlokalizowany jest na chromosomie 10q11.2 i w warunkach prawidłowych

rzadko wykazuje ekspresję, dopiero mutacja w 10 chromosomie prowadzi do transformacji komórek okołopęcherzykowych tarczycy. Stwierdzono, że mutacje punktowe w eksonie 16 protoonkogenu *RET* w zespole MEN 2B występują prawie we wszystkich przypadkach, a mutacje w eksonie 10 i 11 w zespole MEN 2A oraz właśnie w rodzinnej postaci MTC w 90-95% [47,70,98,120,132,133].

Rak niezróżnicowany – anaplastyczny.

Częstość występowania tego typu nowotworu gruczołu tarczowego szacuje się na 3-15%. Jest nowotworem o wyjątkowej złośliwości, który nie wykazuje zróżnicowania pęcherzykowego, brodawkowatego ani rdzeniastego. Ten typ nowotworu rozwija się najczęściej na tle PTC, w badaniach mikroskopowych obserwuje się bowiem obok komórek niezróżnicowanych utkanie raka zróżnicowanego. Transformacja raka zróżnicowanego do anaplastycznego ma głównie miejsce w przypadkach nawrotów w odległym okresie po leczeniu raka zróżnicowanego [51]. W obrazie histopatologicznym widoczne są olbrzymie komórki wielokształtne lub wrzecionowate oraz struktury drobnokomórkowe. Charakterystyczne również są ogniska martwicy, krwawe wylewy oraz ogniska metaplazji płaskonabłonkowej.

Podstawą ostatecznego rozpoznania typu raka jest pooperacyjne badanie histopatologiczne, często uzupełnione o badania immunohistochemiczne, gdzie obserwuje się ekspresję cytokeratyn i wimentyny [30,70,110].

1.3. Diagnostyka przedoperacyjna raka gruczołu tarczowego.

Objawy kliniczne w początkowych stadiach raka tarczycy są zwykle bardzo skąpe lub wręcz nie obserwuje się żadnych niepokojących symptomów choroby. Najwcześniejszym objawem raka tarczycy jest najczęściej wyczuwalny guzek. W części przypadków, np. w PTC, pierwszym objawem choroby mogą być powiększone węzły chłonne szyi, podczas gdy pierwotne ognisko w tarczycy jest tak małe, że nie daje żadnych objawów klinicznych. Rosnący nowotwór zajmuje nieraz cały płat, często w badaniu palpacyjnym ma nierówną powierzchnię, wzmożoną spoistość i jest trudno przesuwalny w stosunku do skóry i podłoża. W wyżej zaawansowanych postaciach dochodzi do przesunięcia i zwężenia tchawicy z towarzyszącą dusznością i stridorem oddechowym. Niepokojącym objawem jest utrzymująca się chrypka, która może świadczyć o wciągnięciu w proces nowotworowy nerwu krtaniowego wstecznego.

Podstawowym badaniem laboratoryjnym w diagnostyce chorób tarczycy jest oznaczenie stężenia TSH oraz wolnych hormonów tarczycy (trójjodotyroniny - fT_3 i tyroksyny - fT_4) w surowicy, co pozwala na ocenę czynności gruczołu tarczowego.

W przypadku MTC szczególnie istotne jest monitorowanie poziomu kalcytoniny i CEA. Przy potwierdzeniu MTC należy zbadać pozostałych członków rodziny w celu ewentualnego wykluczenia dziedzicznej postaci tego nowotworu. Przeprowadzone badania molekularne i cytogenetyczne zmian łagodnych i złośliwych gruczołu tarczowego wskazują na istotną rolę pewnych genów, a także charakterystycznych abberacji chromosomowych w powstawaniu tego nowotworu [62]. Wiadomo, że proces karcinogenezy jest efektem aktywacji protoonkogenów oraz inaktywacji genów supresorowych – mających w prawidłowych warunkach działanie przeciwnowotworowe. Geny te w wyniku mutacji powodują transformację komórek prawidłowych w nowotworowe. Opisane do tej pory geny mające takie właśnie cechy w odniesieniu do MTC to gen *Rb*, gen *p53* oraz gen *16INK4A* [29,47].

W sytuacji podejrzenia chorób tarczycy o podłożu autoimmunologicznym konieczne jest oznaczenie miana swoistych narządowo przeciwciał: antytyreoglobulinowych (anty-Tg) oraz przeciwmikrosomalnych – antyperoksydazowych – anty-TPO. Podwyższone miano

przeciwciał anty-TPO oraz anty-Tg może mieć miejsce w niektórych postaciach PTC, a także sporadycznie po podaniu leczniczej dawki radiojodu [38,77].

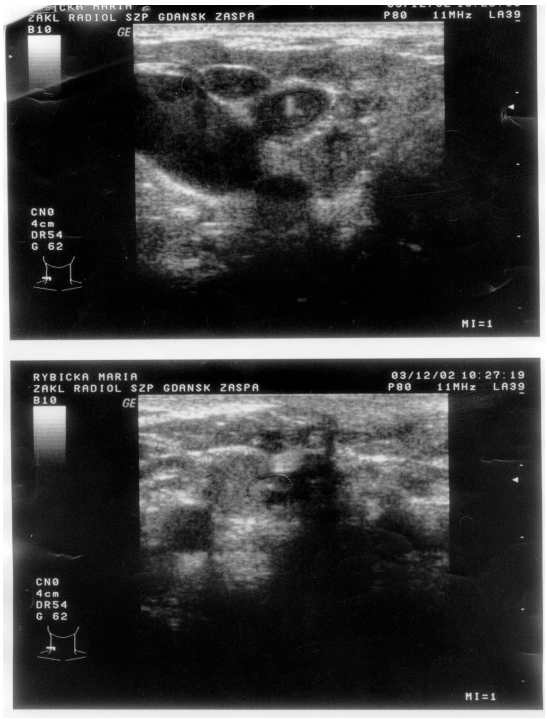
Przedoperacyjną diagnostykę cytologiczną możemy wykonać dzięki celowanej biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej (BACC). Ważnym atutem tej metody jest jej niewielka inwazyjność, niski koszt wykonania oraz niezwykle duża wartość kliniczna. Wykonanie przed zabiegiem operacyjnym celowanej biopsji pod kontrolą USG znacząco wpływa na radykalność operacji. Ma to szczególne znaczenie w przypadku podejrzenia PTC, MTC czy raka anaplastycznego. Należy jednak pamiętać, że wiarygodność BACC jest uzależniona od doświadczenia patologa, a pobrany materiał nie daje możliwości oceny naciekania torebki gruczołu tarczowego i naczyń krwionośnych. Tym samym pobrany materiał jest reprezentatywny tylko dla danego obszaru zmiany, z którego pobrane są wycinki pod kontrolą USG. Biopsja wydaje się mniej przydatna w ocenie FTC. Ostatnio pewną alternatywę, dla biopsji cienkoigłowej w przypadku guzów pęcherzykowych może stanowić badanie galektyny-3, substratu dla metaloproteinazy 2, której zwiększony poziom obserwuje się w surowicy oraz bioptatach w przypadku zmian złośliwych. Badanie to nie zastępuje BACC, a jedynie stanowi komplementarną metodę dla przypadków nierozstrzygniętych na podstawie klasycznego badania histopatologicznego [8]. FTC od gruczolaka pęcherzykowego różni stwierdzenie naciekania naczyń oraz torebki guza, a na ocenę tego zjawiska z reguły pozwala dopiero ostateczne, parafinowe badanie histopatologiczne, gdyż badanie śródoperacyjne nie zawsze chrakteryzuje się wystarczającą czułościa [22]. W związku z tym w sytuacji otrzymania rozpoznania *neoplasma folliculare*, autorzy bardziej zachowawczy zalecają całkowite wycięcia płata z guzem, cieśni oraz częściowe wycięcie drugiego płata w razie stwierdzenia w nim obecności guzków [39,118,120,142,154]. Z kolei zwolennicy radykalnego leczenia chirurgicznego zalecają całkowite wycięcie gruczołu tarczowego, a w przypadkach obecności zmian przerzutowych w węzłach chłonnych dodatkowo uważają, że zabieg należy rozszerzyć o limfadenektomię boczną szyi. Takie postępowanie wiąże się z mniejszym ryzykiem wznowy nowotworu, a także pozwala lepiej monitorować przebieg pooperacyjny choroby [7,150]. Wyjątkiem od wyżej opisanego postępowania operacyjnego jest dobrze udokumentowany w badaniach obrazowych (przede wszystkim scyntygrafii) oraz badaniach czynnościowych pojedynczy guz pęcherzykowy (guz autonomiczny), który może być leczony izotopem I^{131}. Tego typu guz wyjątkowo rzadko okazuje się nowotworem złośliwym (4-5% przypadków)

W przypadkach nowotworów dobrze zróżnicowanych (FTC i PTC) przydatne jest pooperacyjne monitorowanie poziomu tyreoglobuliny, której niskie wartości świadczą o radykalności wykonanej tyreoidektomii, a podwyższenie jej stężenia sugeruje nawrót choroby lub obecność zmian przerzutowych.

Najczęściej wykonywanym badaniem obrazowym tarczycy jest USG, które pozwala ocenić położenie, wielkość i jednorodność gruczołu. Badanie USG jest metodą o najwyższym stopniu czułości i swoistości w przypadku diagnostyki obrazowej tarczycy, umożliwiającym dobrą ocenę zmian morfologicznych. Do badania tarczycy używa się sondy o częstotliwości 7.5 MHz, która służy do oceny narządów położonych płytko pod skórą. USG jest także alternatywą dla scyntygrafii w przypadku chorych, u których to ostatnie badanie jest przeciwwskazane. Po raz pierwszy tarczycę przy pomocy USG ocenił Donald w 1963 r., następnie Yamakawa i Natio na podstawie tego badania wyliczyli ciężar gruczołu. Obecnie uważa się, że jest to najbardziej obiektywne badanie określające masę tarczycy, zalecane przez Międzynarodową Radę ds. Zespołów Niedoboru Jodu (ICCIDD) przy WHO. USG pozwala na ocenę objętości gruczołu, pomiaru długości, szerokości i głębokości z dokładnością do 1 mm. Następnie ocenia się echogeniczność oraz strukturę tkanki obu płatów. Prawidłowa tarczyca ma jednorodną echogeniczność, natomiast zmiany ogniskowe mogą mieć echogeniczność wyższą niż reszta miąższu (zmiany hiperechogeniczne) lub niższą (zmiany hipoechogeniczne). Echogeniczność nie pozwala jednak na jednoznaczne określenie charakteru onkologicznego zmiany, chociaż guzki podejrzane o złośliwość są najczęściej hipoechogeniczne, co może wynikać z obniżonej zawartości koloidu, czy wzmożonej waskularyzacji ogniska nowotworowego.

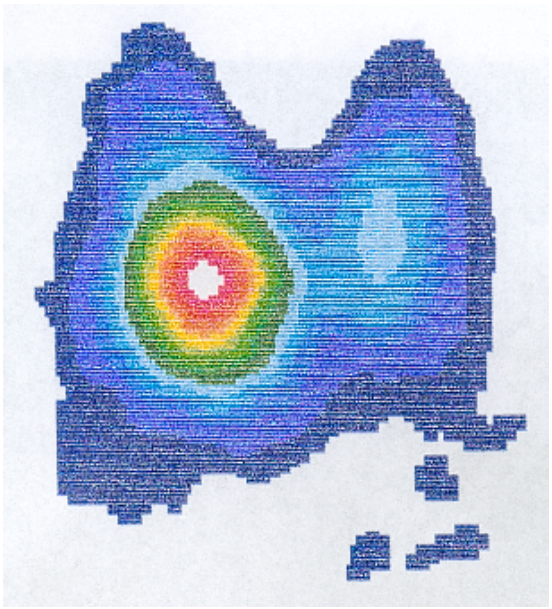
	6 r.ż.	13 r.ż.	15-18 r.ż.	Dorosłe kobiety	Dorośli mężczyźni
Objętość gruczołu [ml]	4	8	15	18	25

Tab.6 Prawidłowe maksymalne wielkości gruczołu tarczowego w zależności od wieku.

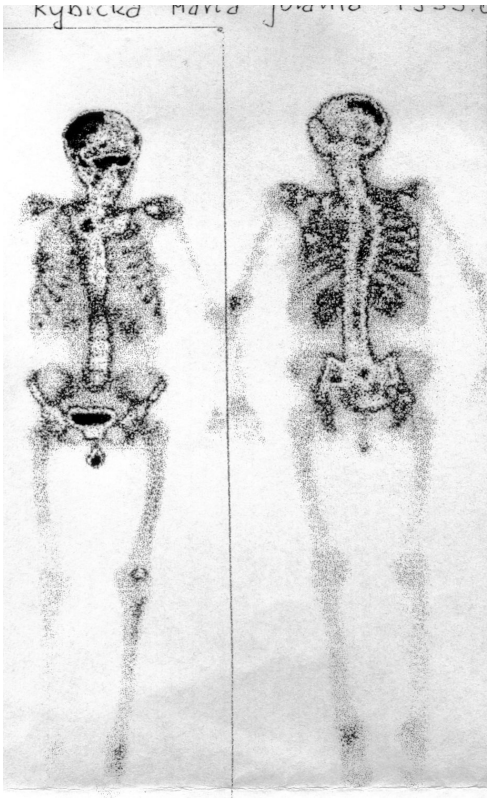


Ryc. 2 USG tarczycy, przerzuty PTC do węzłów chłonnych (materiał własny).

Badanie scyntygraficzne gruczołu tarczowego to jedna ze starszych metod obrazowania. Pierwszym izotopowym testem diagnostycznym był wykonany w 1937 r., pomiar wychwytu jodu promieniotwórczego przez tarczycę. Zasadniczym wskazaniem do jej przeprowadzenia jest obecność zmian guzkowych – ocena rozkładu radioznacznika – guzki „zimne", „chłodne", „ciepłe" i „gorące". Scyntygrafia daje też możliwość dokładnej oceny lokalizacji tkanki gruczołowej, zwłaszcza przy jej ektopowym położeniu, czy w przypadkach wola zamostkowego lub agenezji tarczycy. Po podaniu radioznacznika (I^{131}, I^{125}, Tc^{99}) przeprowadza się także ocenę jodochwytności przez pomiar kumulacji izotopu w miąższu gruczołu, co pozwala na ustalenie optymalnej, leczniczej dawki izotopu u chorych kwalifikowanych do tej terapii z powodu nadczynności tarczycy. Ponadto, scyntygrafię wykonuje się także w celu oceny doszczętności zabiegu operacyjnego u pacjentów po usunięciu gruczołu z powodu raka, a także monitorowania ognisk jodochwytnej tkanki tarczycy oraz zmian przerzutowych zróżnicowanego raka tarczycy (w kościach, płucach, mózgu, czy węzłach chłonnych). Jeśli jodochwytność wynosi powyżej 20%, a w badaniu obrazowym widoczny jest resztkowy miąższ gruczołu, to stan taki wymaga reoperacji [50, 125].



Ryc. 3 Scyntygrafia tarczycy – guzek na pograniczu guzka „gorącego”.

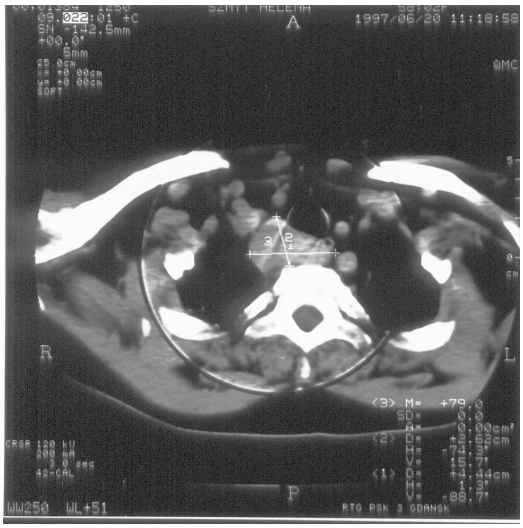


Ryc. 4 Scyntygrafia całego ciała, widoczne przerzuty do kości.

Do innych metod obrazowania tarczycy należy standardowo wykonywane **badanie radiologiczne klatki piersiowej,** co umożliwia rozpoznanie wola zamostkowego i śródpiersiowego oraz ocenę stopinia przemieszczenia i/lub zwężenia tchawicy.

Ryc. 5 Rtg klatki piersiowej z widocznym przemieszczeniem tchawicy na stronę prawą.

Tomografia komputerowa (TK) jest badaniem sporadycznie wykonywanym w diagnostyce schorzeń gruczołu tarczowego. Można sięgnąć po tę metodę celem dokładniejszej oceny położenia wola zamostkowego czy śródpiersiowego oraz węzłów chłonnych szyi.



Ryc. 6 Tomografia komputerowa śródpiersia – wole zamostkowe z oceną węzłów chłonnych.

Rezonans magnetyczny umożliwia uzyskanie obrazu struktur szyi o dużej rozdzielczości, co może być przydatne w rozpoznawaniu uogólnionych i ogniskowych zmian miąższowych tarczycy oraz weryfikacji obecności przerzutów do węzłów chłonnych. Ze względu na koszt i dostępność badanie to wykonywane jest rzadko.

1.4. Leczenie raków tarczycy.

Leczenie raka tarczycy jest procesem wieloetapowym oraz wielospecjalistycznym, obejmującym przede wszystkim zabieg operacyjny, jak również leczenie uzupełniające izotopem I^{131}, hormonoterapię, radioterapię zewnętrzną, a niekiedy także chemioterapię.

Leczenie operacyjne.

Podstawową rolę w terapii raka tarczycy odgrywa leczenie operacyjne, polegające na całkowitym usunięciu gruczołu tarczowego wraz z przerzutowo zmienionymi węzłami. Taktyka leczenia operacyjnego zróżnicowanych raków w okresie ostatnich kilku lat jest przedmiotem licznych dyskusji w środowisku chirurgów. Brak jednolitego schematu leczenia chirurgicznego było przyczyną opracowania w Polsce algorytmu postępowania operacyjnego, a kryteria te ustalono w czasie sympozjum *Szczyrk 2000 – Rak tarczycy II* [39]. W przypadkach raków zróżnicowanych rekomendacje dokładnie określają zakres leczenia operacyjnego, gdzie jako leczenie z wyboru zaleca się całkowite pozatorebkowe wycięcie tarczycy wraz z węzłami chłonnymi przedziału środkowego – węzły przed- i przytchawicze, węzły śródpiersia górnego oraz w przypadku podejrzenia przerzutów w obrębie węzłów chłonnych przedziału bocznego po stronie guza, wycięcie tej grupy węzłów oraz ocena węzłów po stronie przeciwnej [20,36,120,126,136,137,156]. Według rekomendacji Komitetu Naukowego Szczyrk 2000 przez całkowite wycięcie gruczołu tarczowego należy rozumieć operację, w wyniku której pozostawiony miąższ tarczycy nie przekracza 1 ml po każdej stronie [39,120].

Podobne stanowisko obowiązuje również w krajach europejskich oraz w USA, gdzie zbliżone wytyczne zostały opracowane przez towarzystwa chirurgiczne i tyreologiczne (takie jak American Thyroid Association czy Deutsche Gesselschaft für Chirurgie) [1].

Za tak radykalnym postepowaniem wobec wysokozróżnicowanych raków tarczycy przemawiają następujące czynniki:

1. Wieloogniskowa postać raka PTC obserwowana jest w 30-80% przypadków oraz w około 10% FTC [74,76].

2. Pozostawienie resztkowej tkanki gruczołowej z ogniskami raka, może spowodować odróżnicowanie się komórek raka zróżnicowanego w kierunku niezróżnicowanego [51].

3. Częstość nawrotów raka jest wyższa po wykonaniu zabiegu nieradykalnego w stosunku do przypadków całkowitej tyroidektomii. Ryzyko wznowy lub ujawnienia się ogniska w przeciwległym płacie gruczołu wynosi 5-24%, a połowa chorych ze wznową raka tarczycy umiera z powodu tego nowotworu [51,158].

4. Całkowite wycięcie tkanki gruczołowej stwarza lepsze warunki dla leczenia ablacyjnego oraz ułatwia kontrolę pooperacyjnego przebiegu choroby.

Zgodnie z wytycznymi Szczyrk 2000, wyjątkiem od powyższej zasady jest jednoogniskowy, stwierdzony przypadkowo PTC o średnicy do 1 cm ($pT_1aN_0M_0$). Jest to jedyny przypadek, gdzie dopuszcza się całkowite wycięcie tylko jednego płata tarczycy wraz z guzem. Podobnie w przypadku histopatologicznego pooperacyjnego rozpoznania inwazyjnego raka pęcherzykowego o średnicy <1 cm, możliwe jest zakończenie leczenia chirurgicznego na etapie wycięcia płata z guzem lub subtotalnego wycięcia gruczołu tarczowego [36,39,67,81,120,136].

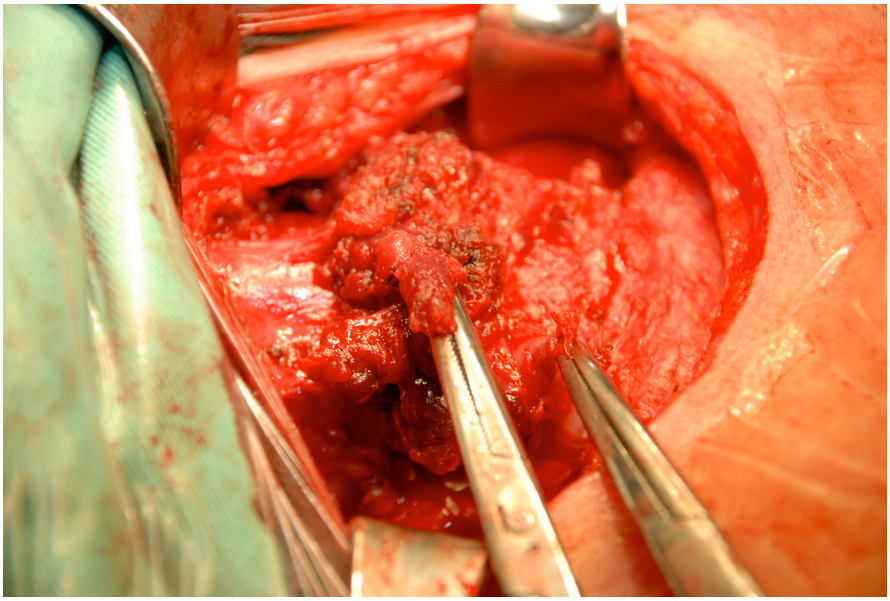
Nie wszyscy jednak autorzy zgadzają sięz tą strategią. Przeprowadzone obserwacje kliniczne wykazują, że 30, a nawet 80% przypadków raka brodawkowategoPTC w postaci $pT_1N_0M_0$ ma charakter rozsiany [31,53,57].

W każdym przypadku rozpoznanego MTC czy raka anaplastycznego należy bezwzględnie dokonać całkowitego wycięcia gruczołu tarczowego, a także elektywnej obustronnej limfadenektomii bocznej szyi. Wyjątkowo, przy rozpoznaniu ogniska MTC < 1 cm w jednym z płatów dopuszcza się całkowite wycięcie tarczycy jedynie z wycięciem węzłów bocznych szyi po stronie guza [39,67,120].

Niestety, pierwotne radykalne postępowanie jest możliwe zaledwie w części przypadków, co wynika z trudności w przedoperacyjnym ustaleniu rozpoznania raka tarczycy. Trudności te najczęściej wiążą się z niereprezentatywnym wynikiem BACC, brakiem możliwości oceny guza pęcherzykowego w badaniu doraźnym czy wreszcie rozpoznaniem raka dopiero w ostatecznym badaniu histopatologicznym u chorych operowanych z powodu wola. Według niektórych autorów aż 30-40% raków tarczycy rozpoznaje się właśnie w

końcowymbadaniu histopatologicznym. W przypadkach chorych leczonych z powodu raków zróżnicowanych, którzy zgodnie z wytycznymi są poddawani są uzupełniającej jodoradioterapii pozostawienie zbyt dużej ilości tkanki tarczycowej dyskwalifikuje tych chorych z tego leczenia, bowiem I^{131} lepiej gromadzi się się w zdrowym gruczole niż w tkance nowotworowej [76].

W takich przypadkach konieczne jest wykonanie kolejnego zabiegu operacyjnego mającego na celu radykalizację pierwotnie niedoszczętnego leczenia (completion thyroidectomy). Zgodnie z doświadczeniami klinicznymi zabieg ten najlepiej jest wykonać do 5-7 doby po pierwszej operacji lub dopiero 2-3 miesiące później [114]. Niestety, w tych przypadkach całkowite usunięcie pozostawionej części tarczycy w zmienionych przez bliznę tkankach jest bardzo trudne. Zwłaszcza trudna jest lokalizacja pozostawionej tkanki gruczołowej oraz ocena doszczętności pierwszej operacji. Radykalność tego typu wtórnych zabiegów bywa często wątpliwa, a ich przebieg obciążony jest wyższym ryzykiem występowania powikłań takich jak: uszkodzenie nerwów krtaniowych, wycięcie przytarczyc z następczą hipokalcemią czy uszkodzenie sąsiednich narządów [35,53,113].



Ryc. 7 Tkanka bliznowata widoczna podczas zabiegu radykalizacji (materiał własny).

Zabieg doszczętny w ocenie izotopowej, to taki, w wyniku którego nie stwierdza się ognisk wychwytu radiojodu na szyi, a sama jodochwytność po 24 godzinach (T_{24}) nie przekracza 1%. Zastosowanie scyntygrafii śródoperacyjnej i ręcznego gamma detektora wyraźnie ułatwia identyfikację pozostawionej tkanki tarczycowej, a tym samym poprawia radykalność leczenia operacyjnego.

Przy omawianiu leczenia chirurgicznego raków tarczycy należy wspomnieć coraz częściej pojawiające się doniesienia na temat profilaktycznego wycięcia tarczycy w przypadku MTC występującego rodzinnie (MEN typu 2A, MEN 2B, rodzinny MTC – RRT). Stwierdzenie mutacji protoonkogenu *RET* u krewnych chorego z MTC stanowi podstawę do wykonania u nich profilaktycznego wycięcia gruczołu tarczowego. Taka jest trudna, ponieważ dotyczy głównie dzieci i ludzi młodych.

W Polsce pacjentów z potwierdzoną mutacją genu *RET* w dziedzicznej postaci MTC poddaje się wczesnemu profilaktycznemu wycięciu tarczycy wraz z węzłami bocznymi szyi. Natomiast chorych ze stwierdzonym zespołami MEN 2B i MEN 2A, gdzie stwierdza się obecność guza chromochłonnego, najpierw należy dokonać jego wycięcia, a następnie wykonać profilaktyczną tyroidektomię [39,120]. Przyjęto również zasadę, że w przypadkach mutacji związanych z zespołem MEN lub RRT zabieg operacyjny wykonuje się u dzieci powyżej 6 r.ż., a w przypadkach zespołu MEN 2B jak najszybciej po wykryciu mutacji [133].

Powikłania.

Leczenie operacyjne raków tarczycy nie jest niestety wolne od powikłań. Ich częstość zależna jest od zaawansowania i rodzaju nowotworu, warunków anatomicznych, a także w dużej mierze doświadczenia chirurga.

Do najczęstszych powikłań należy uszkodzenie nerwu krtaniowego wstecznego oraz uszkodzenie przytarczyc, z następową pooperacyjną tężyczką. W zależności od doświadczenia ośrodka wykonującego zabieg operacyjny obserwuje się 2,5-4,8% przypadków uszkodzeń nerwu, zaś nawet do 50% chorych ma przejściową niedoczynność przytarczyc wymagającą substytucji preparatów wapnia i witaminy D3, a u 14% pojawia się trwała niedoczynność przytarczyc. Odsetek tego typu powikłań rośnie w przypadkach operacji

wtórnych, a także podczas reoperacji z powodu wznowy procesu nowotworowego [15,28]. Ponadto przy operacjach znacznie zaawansowanych guzów z dużym naciekiem nowotworowym może dojść do uszkodzenia sąsiednich narządów, przede wszystkim tchawicy, przełyku czy też dużych naczyń biegnących w obrębie szyi [30,58,153].

Leczenie izotopem jodu prominiótworczego.

Integralną składową terapii raka tarczycy jest leczenie uzupełniające jodem radioaktywnym, które wraz z zabiegiem operacyjnym ma zasadniczy wpływ na odległe wyniki całej terapii [56,63,66,91,147]. Przypadki raków tarczycy wykazujących jodochwytność poddawane są uzupełniającej radiojodoterapii już w miesiąc od zabiegu operacyjnym. Radiojodoterapia I^{131} zawiera w swoim widmie około 20% promieniowania beta. Promieniowanie to ma silne działanie radioterapeutyczne w tkankach, ale tylko na odległości rzędu 1-2 mm, a 90% energii jest absorbowana w promieniu 0,7 mm. Umożliwia to naświetlanie gruczołu tarczowego dawką 300-400 razy wyższą w porównaniu z innymi okolicami ciała. Tak więc, koncentracja izotopu jodu w tarczycy pozwala oszczędzić sąsiednie tkanki. Z drugiej strony, stosowanie I^{131} może okazać się mniej skuteczne w przypadkach mikroskopijnych ognisk rzędu 0,1 mm [76]. Zdolność kumulacji I^{131} w komórkach zróżnicowanych raków tarczycy jest znacznie niższa niż ma to miejsce w przypadku prawidłowych tyreocytów [75,100]. Stąd, tak ważną kwestią jest usunięcie pozostałości tarczycy przed radiojodoterapią, której wyniki są zdecydowanie lepsze po radykalnym leczeniu operacyjnym. Efektem tej zdolności do kumulacji radioizotopu może być zjawisko ujawnienia się przerzutów odległych dopiero po całkowitym zniszczeniu resztkowej tkanki gruczołowej [75,76,99].

Początkowo w schorzeniach gruczołu tarczowego stosowano izotop I^{130}, następnie wprowadzono izotop I^{131} do leczenia nadczynności i raka tarczycy. Jak już wspomniano warunkiem podania radiojodu jest stwierdzenie jodochwytności $T_{24} \geq 1\%$ lub też wyższej w razie obecności innych odległych patologicznych ognisk wychwytu znacznika - zmian przerzutowych [76,91]. Baierwaltes podał następujące kryteria dla radiojodoterapii I^{131} [10]:

1. Histopatologicznie rozpoznany zróżnicowany rak tarczycy.
2. Stan po całkowitym usunięciu gruczołu tarczowego.
3. Wychwyt w loży po wyciętym gruczole musi być $\geq 1\%$.

4. Resztkowy wychwyt w polach szyjnych lub śródpiersiowych węzłów chłonnych po chirurgicznym ich usunięciu.

5. Obecność odległych patologicznych ognisk gromadzenia I^{131}.

Podanie izotopu I^{131} w dawkach od 30 do 100 mCi (3,7 – 7,4GBq) ma na celu zniszczenie resztkowej tkanki gruczołowej, a także potencjalnych mikroprzerzutów. Leczenie może być kontynuowane bez górnego limitu aktywności I^{131}, jeśli jest skuteczne [82,91,96]. Metoda ta, jak się szacuje, jest efektywna w 70-80% przypadków, nie pozwala jednak na uzyskanie trwałej remisji w przypadkach obecności przerzutów w kościach, które leczy się przy pomocy teleradioterapii. Leczenie radiojodem nie jest też zupełnie wolne od wystąpienia efektów ubocznych. Należą do nich: zapalenie tarczycy (w przypadku leczenia bez uprzedniej tyroidektomii) i obrzęk szyi, zapalenie ślinianek, zwłóknienie płuc czy powikłania ogólnoustrojowe jak przemijająca supresja szpiku, co niekiedy może promować wystąpienie białaczki i innych wtórnych nowotworów [12,41,75,10]. Dyskusyjne wydaje się stosowanie jodu radioaktywnego u chorych z rozpoznanym niskozróżnicowanym rakiem tarczycy z komponentą PTC czy FTC [73].

Reasumując należy podkreślić, że leczenie radiojodem oraz supresyjnymi dawkami L-tyroksyny zmniejsza liczbę nawrotów, zwiększając tym samym odsetek długoletnich przeżyć [75,100,128].

Hormonoterapia supresyjna.

Ważnym elementem terapii uzupełniającej jest podawanie L-tyroksyny w dawce supresyjnej, co ma na celu zahamowanie produkcji TSH przez przysadkę, a w konsekwencji uniknięcie stymulacji pozostawionych komórek nowotworowych, które nierzadko posiadają receptory dla tego hormonu [25,58,73,78]. We wszystkich postaciach zróżnicowanych raków tarczycy po leczeniu operacyjnym celowym jest stosowanie supresji L-tyroksyną (obniżenie poziomu TSH poniżej dolnych wartości referencyjnych), a tym samym ograniczenie wpływu TSH zarówno na komórki tarczycy, jak i nowotworowe. Pełna supresja TSH konieczna jest u chorych z utrzymującymi się objawami choroby nowotworowej lub u pacjentów, u których ryzyko wznowy nowotworu jest wysokie. W leczeniu substytucyjnym tak jak w innych przypadkach niedoczynności tarczycy celem jest uzyskanie stężenia TSH poniżej 2 mU/L. Wytyczne europejskie z 2006 roku proponują, aby u chorych z pełną remisją stosowanie supresji TSH grupie chorych z zaawansowaniem pT1a,N0,M0 nie jest konieczne, w

zaleceniach polskich proponuje się niepełną supresję TSH przez conajmniej 5 lat po zakończeniu leczenia. U chorych z grupy najmniejszego ryzyka leczenie supresyjne nie jest konieczne [120].

Tele- i brachyradioterapia.

Radioterapię stosuje się od bardzo dawna jako teleradioterapię lub miejscową aplikację igieł radowych [155]. Teleradioterapia wydaje się pomocna u chorych z niejodochwytnymi, dobrze zróżnicowanymi rakami gruczołu tarczowego, a także w sytuacjach nawrotów nowotworów nie reagujących na radiojodoterapię lub nawrotów raków niskozróżnicowanych czy też nowotworów pochodzenia nienabłonkowego. Radioterapia jest też stosowana jako leczenie uzupełniające po nie w pełni radykalnej operacji czy też w terapii zmian przerzutowych. Stanowić może także jedyną możliwą metodę leczenia w zaawansowanych, nieoperacyjnych przypadkach. Zewnętrzna radioterapia stanowi główną składową leczenia uzupełniającego raka anaplastycznego i MTC.

Podsumowując teleradioterapia jest zalecana w guzach o dużym stopniu zaawansowania, po zabiegach paliatywnych, w sytuacji wątpliwej radykalności leczenia operacyjnego, w nowotworach z komórek kwasochłonnych, wreszcie w guzach o niskim zróżnicowaniu lub odróżnicowujących się w kierunku guzów litych i anaplastycznych [76,79,86,104,147,159].

Chemioterapia.

Chemioterapia nie znajduje zastosowania w leczeniu raków zróżnicowanych, może być jednak korzystna w terapii nowotworów niezróżnicowanych i nienabłonkowych, a także w niektórych przypadkach MTC. Chemioterapia może być także alternatywą dla radiojodoterapii w sytuacji, kiedy tej drugiej nie można zastosować oraz kiedy stwierdza się przerzuty niewrażliwe na izotop jodu, a ich leczenie chirurgiczne jest już niemożliwe. Obecnie jedynym zarejestrowanym cytostatykiem jest doksorubicyna i według danych UICC (Union International Contre le Cancer) pozytywną odpowiedź obserwuje się u 37.5% chorych [55,104].

Inne metody leczenia.

Inne niestandardowe metody leczenia budzące pewne nadzieje to **immunoterapia.** Już przed laty zaobserwowano korzystne wyniki stosowania limfocytów T, do których wprowadzono zmutowany gen dla TNF (Tumor Necrosis Factor). Podobnie, miejscowe podanie TNF lub komórek produkujących TNF do guza tarczycy, pozwala przypuszczać, że ta forma terapii może w przyszłości znaleźć swoje miejsce w leczeniu zróżnicowanych raków tarczycy [93,122].

W fazie badań klinicznych są aktualnie inhibitory kinaz tyrozynowych, które działają poprzez hamowanie angiogenezy blokując receptor naczyniopochodnego czynnika wzrostu (VEGF) czy hamowanie receptorowych kinaz tyrozynowych istotnych dla proliferacji nowotworowej (np. kinazy RET) [Polska Grupa ds. Nowotworów Endokrynnych zmnieo@io.gliwice.pl].

Ocena radykalności operacji oraz nawrotu choroby.

Czułym markerem oceny radykalności leczenia operacyjnego oraz obserwacji potencjalnej wznowy jest tyreoglobulina. Jest to białko produkowane zarówno przez prawidłowe komórki pęcherzykowe, jak i przez komórki zróżnicowanych raków gruczołu tarczowego [96], a zatem znajduje zastosowanie w ocenie wyników leczenia PTC i FTC. Innym wskaźnikiem jest kalcytonina, wytwarzana przez komórki MTC. Wzrost stężenia kalcytoniny w surowicy po stymulacji pentagastryną stanowi potwierdzenie rozpoznania MTC i jest jego swoistym markerem [73,153].

Czynniki wpływające na wyniki leczenia.

Liczne badania analizujące wieloczynnikowe uwarunkowania wyników leczenia raka tarczycy wskazują, że szczególny wpływ odgrywają tu następujące elementy: stopień zaawansowania choroby w momencie rozpoznania, typ histologiczny, zakres leczenia chirurgicznego oraz wiek i płeć chorego. Powyższe kryteria stały się przyczynkiem dla powstania skal rokowniczych, które pozwoliły na zidentyfikowanie grupy ryzyka.

Poniżej przedstawiono najważniejsze skale rokownicze.

Prognostyczne czynniki ryzyka w skali *AMES*	
GRUPA NISKIEGO RYZYKA	**GRUPA WYSOKIEGO RYZYKA**
Śmiertelność 1,8%	Śmiertelność 46%
Wiek: mężczyźni <41 lat, kobiety <51lat	wszyscy chorzy z odległymi
Bez obecności odległych przerzutów	przerzutami
lub	
Wiek: mężczyźni >41 lat, kobiety >51lat	Wiek: mężczyźni >41 lat, kobiety >51lat
PTC: ograniczony do gruczołu tarczowego	PTC: naciekający torebkę i okoliczne tkanki
FTC: z niewielkim naciekaniem	FTC: znacznie naciekający torebkę tarczycy
torebki gruczołu tarczowego	
guz < 5 cm	guz ≥ 5 cm niezależnie od zaawansowania
Bez obecności odległych przerzutów	miejscowego

Tab.7 Prognostyczne czynniki ryzyka w skali AMES [18].

Podobnie skonstruowaną skalą rokowniczą pozwalającą zakwalifikować chorego do grupy wysokiego lub niskiego ryzyka jest skala AGES, w której dodatkowo czynnikiem rokowniczym jest stopień zróżnicowania histopatologicznego guza.

Prognostyczne czynniki ryzyka wg skali *AGES*
Wiek
stopień zróżnicowania histopatologicznego guza
naciekanie pozatarczycowe i przerzuty
wielkość guza

Tab. 8 Prognostyczne czynniki ryzyka w skali AGES [65].

Jedną z ostatnio stworzonych przez Mazzaferriego i Jhianga skalą, opracowaną na podstawie analizy 1355 przypadków raka tarczycy, jest skala uwzględniająca 4 grupy ryzyka [38].

I grupa: guz < 1.5 cm, bez lub z obecnością przerzutów do węzłów chłonnych
II grupa: guz wielkości 1.5-4.4 cm z przerzutami w węzłach chłonnych lub występującymi 3 ogniskami raka w gruczole
III guz > 4.5 cm lub naciek raka poza gruczoł tarczowy
IV przypadki z obecnością odległych przerzutów

Tab. 9 Prognostyczne czynniki ryzyka w skali Mazzaferriego i Jhianga.

Dość istotną wydaje się też skala stworzona w Mayo Clinic (MAICS) oparta na następujących czynnikach rokowniczych: obecność odległych przerzutów, wiek, radykalność pierwotnego zabiegu operacyjnego, naciekanie oraz wielkość guza [30].

Ośrodki zajmujące się leczeniem raka tarczycy sugerują aby do istniejących już skal dołączyć wynik badań genetycznych, gdyż wykrycie mutacji stanowi niezwykle istotny czynnik rokowniczy. Obecność mutacji genu *RET* w raku PTC, czy mutacji genów *ras* w komórkach FTC, a także wzrostu ekspresji białka p53 w raku anaplastycznym oraz zaburzenia genów rodziny *erbB* i ich receptorów HER w rakach gruczołu tarczowego wskazują na przypadki gorzej rokujące, charakteryzujące się większą agresywnością [62,64,80].

W ośrodku gdańskim powstały również skale rokownicze LAST1 i LAST2, które w dużej mierze oparte są o wyniki badań genetycznych. W skali LAST1 uwzględniono takie czynniki prognostyczne jak: utrata heterozygotyczności (L-loss heterozygosity) i obecność abberacji chromosomowych (A-aberrations), płeć, rodzaj raka tarczycy (T-thyroid disease), a także czas jego trwania. W skali LAST2 czynnikiem rokowniczym jest również utrata heterozygotyczności (L-loss heterozygosity) oraz wiek i płeć w grupie chorych z rakiem tarczycy (A-age), (S-sex), (T-thyroid cancer), skala ta pozwala określić przedoperacyjnie stopień klinicznego zaawansowania raka tarczycy [97].

Opracowane skale prognostyczne z reguły oparte są na zasadzie punktowej lub na retrospektywnej ocenie histopatologicznej stopnia zaawansowania zmiany, pozwala to na wskazanie chorych o wyższym stopniu ryzyka [7,9,37,67,121,132,141].

2. Cel i założenia pracy.

2.1. Założenia pracy.

Przedoperacyjne rozpoznanie raka tarczycy ma decydujący wpływ na radykalne leczenie operacyjne i determinuje w znaczący sposób wyniki leczenia. Standardem postępowania w zmianach podejrzanych o nowotwór tarczycy jest BACC. Trudności interpretacyjne wynikające z niereprezentatywności pobranej biopsyji, niemożliwości oceny charakteru guza pęcherzykowego, braku doświadczenia histopatologa czy niemożliwości jednoznacznej oceny zmiany w badaniu doraźnym sprawiają, że ostateczne rozpoznanie raka tarczycy jest uzyskiwane często dopiero w końcowym badaniu histopatologicznym parafinowym z zastosowaniem metod immunohistochemicznych. Dlatego też u części chorych pierwotnie operowanych z powodu wola guzowatego, kiedy to wykonano częściowe usunięcie tarczycy, a w końcowym badaniu histopatologicznym stwierdzono raka, należy zgodnie z współcześnie przyjętymi standardami, wykonać wtórny zabieg operacyjny celem usunięcia pozostawionej tkanki tarczycowej. Argumentami przemawiającymi za koniecznością takiego postępowania jest możliwość obecności ogniska raka w przeciwległym płacie, a także potencjalna wznowa procesu nowotworowego. Jedynie całkowite wycięcie tarczycy daje bowiem dobre wyniki leczenia, pozwala na pooperacyjne monitorowanie choroby i daje możliwość terapii uzupełniającej.

Zabiegi wtórnej radykalizacji skomplikowane technicznie z uwagi na zmienione warunki anatomiczne, obecność blizny tkankowej związanej z poprzednim zabiegiem, co utrudnia lokalizację resztkowej tkanki gruczołowej, niemożność jej radykalnego usunięcia oraz zwiększa odsetek powikłań pooperacyjnych. Przedoperacyjne podanie radioznacznika i zastosowanie śródoperacyjnej gamma detekcji pozwala poprawić radykalność wtórnej operacji, a także identyfikację obecności przerzutów w węzłach chłonnych szyi, szczególnie tych niezmienionych makroskopowo.

2.2. Cel pracy.

Celem pracy była ocena przydatności śródoperacyjnej gamma detekcji w grupie chorych wymagających reoperacji z powodu rozpoznania w końcowym badaniu histopatologicznym zróżnicowanego raka tarczycy po pierwotnym zabiegu częściowego usunięcia gruczołu w przebiegu wola. Ocenę wartości powyższego postępowania oparto o wyniki :

1. Pooperacyjnej scyntygrafii okolicy szyi z oceną jodochwytności oraz poziomów tyreoglobuliny (Tg) w surowicy krwi. Świadczą one o stopniu radykalności zabiegu operacyjnego.

2. Analizy częstości występowania powikłań pooperacyjnych.

3. Analizy częstości obecności raka tarczycy w usuniętej tkance gruczołowej po operacjach pierwotnie niedoszczętnych.

4. Analizy występowania komórek nowotworowych w resztkowej tkance gruczołowej i węzłach chłonnych po operacjach pierwotnie niedoszczętnych w zależności od średnicy pierwotnego ogniska nowotworowego.

3. Materiał i Metodyka.

3.1 Badane grupy chorych.

Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Niezależnej Komisji Bioetycznej Do Spraw Badań Naukowych przy Gdańskim Uniwersytecie Medycznym (NKEBN 136/2006).

Badaniem objęto grupę 75 chorych po nieradykalnym wycięciu wola guzowatego, u których pooperacyjnie, w oparciu o wynik histopatologiczny, rozpoznano zróżnicowanego raka tarczycy. Z uwagi na niespełnione kryterium radykalności pierwszego zabiegu, wszystkich chorych zakwalifikowano do reoperacji, z czego 43 (grupa (Nav+), zwana dalej grupą I - poddanych zostało wtórnej radykalizacji z zastosowaniem detekcji promieniowania jonizującego za pomocą Navigatora GPS (Gamma Positioning System). Grupę porównawczą stanowiło 32 chorych (grupa Nav(-)), zwana dalej grupą II, u których wykonano zabieg radykalizacji bez użycia detektora.

Chorzy z obu analizowanych grup operowani byli w latach 1995-2008 w Klinice Chirurgii Ogólnej, Endokrynologicznej i Gastroenterologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego (do końca roku 2003) oraz Klinice Chirurgii Ogólnej, Endokrynologicznej i Transplantacyjnej (od I 2004 do XII 2008) oraz w Oddziale Chirurgii Ogólnej Szpitala MSWiA w Gdańsku. Wszystkich 75 chorych z grupy I i II, zakwalifikowano do zabiegu radykalizacji z powodu rozpoznania zróżnicowanego raka tarczycy w okresie 2-3 miesięcy od pierwotnego zabiegu operacyjnego.

W grupie I było 29 kobiet i 14 mężczyzn, zakres wieku 35-67 lat, (średnia wieku 49,79 ± 8,88 lat). Wszyscy chorzy byli pierwotnie leczeni operacyjnie z powodu obecności wola guzowatego. U 28 chorych wykonano częściowe wycięcie tarczycy, a u 15 wycięcie jednego płata wraz z cieśnią. We wszystkich przypadkach w końcowymparafinowym badaniu histopatologicznym stwierdzono raka, w 30 przypadkach PTC oraz 13 przypadkach FTC. Wszystkich chorych z uwagi na wielkość ogniska nowotworowego (≥ 10 mm) lub wieloogniskowość oraz postać histopatologiczną zakwalifikowano do wtórnego leczenia operacyjnego w okresie 2-3 miesięcy od pierwotnego zabiegu. Dokładne indywidualne dane przedstawia Tabela 10.

Nr	płeć	Wiek	Pierwotny zabieg	Wielkość ogniska nowotworowego / lokalizacja	Hist-pat po zabiegu Pierrotnym	TNM (wg UICC)	Czas od pierwotnego zabiegu	Wtórny zabieg	Ostateczny hist-pat
1	K	36	S	23 mm/PL	PTC	pT2,N1a,M0	9 tyg	Th+ limf lat. sin	PTC w(-)
2	K	62	S	20 mm/PP	FTC	pT1,N0,M0	11 tyg	Th Limf.centr.	Tk. gruczołowa
3	K	59	S	12 mm	PTC	pT1, N0,M0	11 tyg	Th Limf.centr.	Tk. gruczołowa
4	K	42	S	15 mm/PP	PTC	pT1,N0,M0	12 tyg	Th Limf.centr.	Tk. gruczołowa
5	M	38	L	10 mm/PP	PTC	pT1,N0,M0	13 tyg	Th Limf.centr.	PTC w(-)
6	M	47	S	17 mm/PL	PTC	pT1,N0,M0	8 tyg	Th Limf.centr.	Tk. gruczołowa
7	K	49	S	18 mm/PP	FTC	pT1,N0,M0	10 tyg	Th Limf.centr.	Tk. gruczołowa
8	K	48	S	17 mm/PL	PTC	pT1,N0,M0	11 tyg	Th Limf.centr.	Tk. gruczołowa
9	M	40	S	22 mm/PP	FTC	pT2,N0,M0	12 tyg	Th Limf.centr.	Tk. gruczołowa
10	K	56	S	3ogniska 42 mm, 15mm/PL 19mm/PP	PTC	pT4a,N1b,M0	13 tyg	Th Limf.lat sin	PTC węzły 3(+)
11	K	44	L	10 mm/PL	PTC	pT1,N0,M0	9 tyg	Th Limf.centr.	Tk. gruczołowa
12	K	67	S	18 mm	PTC	pT1,N0,M0	9 tyg	Th Limf.centr.	PTC w(-)
13	K	55	L	12 mm/PL	PTC	pT1,N0,M0	12 tyg	Th Limf.centr.	Tk. gruczołowa
14	M	43	S	15 mm/PP	PTC	pT1,N0,M0	14 tyg	Th Limf.centr.	Tk. gruczołowa
15	M	52	S	2 ogniska 8 mm, 15/PP	PTC	pT1,N1b,M0	10 tyg	Th Limf.lat dx.	PTC węzły 1(+)
16	M	45	L	12 mm/PL	PTC	pT1,N0,M0	15 tyg	Th Limf.centr.	Tk. gruczołowa
17	K	51	S	20 mm/PL	FTC	pT1,N0,M0	11 tyg	Th Limf.centr.	Tk. gruczołowa
18	K	35	L	17 mm/PL	PTC	pT1N0,M0	13 tyg	Th Limf.centr.	Tk. gruczołowa
19	K	55	S	23 mm	PTC	pT2,N0,M0	9 tyg	Th Limf.centr.	PTC w(-)
20	M	57	S	15 mm/PL	PTC	pT1,N0,M0	12 tyg	Th Limf.centr.	PTC w(-)
21	K	53	L	21 mm/PL	PTC	pT2,N0,M0	9 tyg	Th Limf.centr.	Tk. gruczołowa
22	K	63	S	13 mm/PP	PTC	pT1,N0,M0	10 tyg	Th Limf.centr.	Tk. gruczołowa
23	K	41	L	10 mm/PP	PTC	pT1,N0,M0	11 tyg	Th Limf.centr.	Tk. gruczołowa
24	K	57	S	2 ogniska 12mm, 7mm	FTCl	pT1,N0, M0	13 tyg	Th Limf. centr.	Tk. gruczołowa
25	K	45	S	22mm/LP	PTC	pT2,N0, M0	16 tyg	Th Limf. centr.	Tk. gruczołowa
26	K	63	S	3 ogniska 10mm, 7mm/PP 5mm/LP	PTC	pT1,N1,M0	12 tyg	Th Limf.lat sin.	PTC 2 węzły (+)
27	M	57	L	30mm/PL	FTC	pT2, N0,M0	10 tyg	Th Limf. centr.	Tk. gruczołowa
28	M	43	S	17mm	PTC	pT1,N0,M0	12 tyg	Th Limf.lat dex	PTC w(-)
29	K	49	S	12mm/PP	PTC	pT1,N0,M0	12 tyg	Th Limf. centr.	Tk. gruczołowa
30	K	51	S	8 mm/PP	FTC	pT1,N0,M0	15 tyg	Th Limf. centr.	Tk. gruczołowa
31	K	50	S	18mm/PP	PTC	pT1,N0,M0	13 tyg	Th Limf.centr	Tk. gruczołowa
32	K	47	S	9mm,5mm/PP	PTC	pT1,N0,M0	11 tyg	Th limf. centr.	PTC LP w(-)
33	M	61	L	43mm/PL	FTC	pT3,N0,M0	9 tyg	Th limf centr	Tk gruczołowa
34	M	59	L	20mm, 5mm/PL	PTC	pT2, N1, M0	14 tyg	Th limf lat sin	PTC (PP) 5mm Węzły 2 (+) L
35	M	42	S	17mm/PL	PTC	pT1, N0, M0	13 tyg	Th limf centr.	Tk gruczołowa
36	K	58	S	25mm	FTC	pT2,N0, M0	13 tyg	Th limf centr.	FTC PL (8mm)
37	K	44	S	11mm/PP	PTC	pT1,N0,M0	12 tyg	Th limf.centr.	Tk. gruczołowa
38	K	43	S	20mm/PL	PTC	pT1,N0,M0	10 tyg	Th limf lat sin	Tk gruczołowa Węzły 3(+)/L
39	M	39	L	15mm/PP	FTC	pT1,N0,M0	11 tyg	Th limf centr	Tk gruczołowa
40	K	41	L	35mm/PP	FTC	pT2,N0,M0	12 tyg	Th limf centr	Tk gruczołowa
41	K	32	L	15mm/PL	PTC	pT1,N1,M0	12 tyg	Th Limf lat sin	Tk gruczołowa, 2 węzły (+) L
42	K	32	L	23m/PP	FTC	pT2, N0,M0	10 tyg	Th Limf centr	Tk. Gruczołowa
43	M	52	L	32mm/PP	FTC	pT2,N0,M0	13 tyg	Th Limf centr	Tk. Gruczołowa

Th Limf.centr. – tyroidektomia z limfadenektomią centralną

Th Limf lat sin – tyroidektomia z limfadenektomią boczną szyi strona lewa

Th Limf lat dx – tyroidektomia z limfadenektomią boczną szyi strona prawa

PTC – carcinoma papillare

FTC – carcinoma folliculare

S – strumektomia – wycięcie wola

L – loboistmektomia – wycięcie płata tarczycy z cieśnią

Tab. 10 GRUPA I 43 chorych reoperowanych z zastosowaniem gamma detektora.

W grupie II 32 chorych leczonych w latach 1995-2008 z powodu pooperacyjnego rozpoznania zróżnicowanego raka tarczycy poddanych było zabiegowi radykalizacji bez zastosowania detektora promieniowania gamma. Grupę tą stanowiły 23 kobiety i 9 mężczyzn, zakres wieku 18-80 lat (średnia wieku 51,34 ± 12,29 lat). W czasie pierwotnej operacji z powodu wola guzowatego dokonano w 24 przypadkach częściowego wycięcia tarczycy, w 8 przypadkach wycięto jeden płat i cieśń. W badaniu histopatologicznym stwierdzono ogniska PTC w 26 przypadkach i w 6 FTC. Dokładne, indywidualne dane przedstawia Tabela 11.

Nr	Płeć	Wiek	Pierwotny Zabieg	Ognisko nowotworowe/ lokalizacja	Hist-pat	TNM (wg UICC)	Czas od zabiegu pierwotnego	Zabieg wtórny	Ostateczny hist-pat
1	M	54	S	18 mm/PP	PTC	pT1,N0,M0	11 tygodni	th limf.centr.	PTC w(-)
2	K	18	L	10 mm, 5 mm/PP	PTC	pT1,N1b,M0	15 tygodni	thyroidectomia+ limfadenectomia lat. dex	PTC 5mmLP w(-)
3	K	63	S	15 mm/LP	PTC	pT1,N0,M0	9 tygodni	th limf.centr.	tk. gruczołowa
4	K	47	S	19 mm/LP	PTC	pT1,N0,M0	8 tygodni	th limf.centr.	tk. gruczołowa
5	K	54	S	15 mm/PP	PTC	pT1,N0,M0	11 tygodni	th limf.centr.	tk. gruczołowa
6	M	46	L	21 mm/LP	PTC	pT2,N0,M0	13 tygodni	th limf.centr.	tk. gruczołowa
7	K	28	S	13 mm/PP	PTC	pT1,N0,M0	10 tygodni	th limf.centr.	tk. gruczołowa
8	K	71	S	17 mm/LP	FTC	pT1,N0,M0	8 tygodni	th limf.centr.	tk. gruczołowa
9	M	50	S	25 mm/LP	PTC	pT2,N0,M0	11 tygodni	th limf.centr.	tk. gruczołowa
10	M	44	L	23 mm/PP	PTC	pT2,N0,M0	12 tygodni	th limf.centr.	tk. gruczołowa
11	K	80	S	2 ogniska 5 mm, 12 mm/PP	PTC	pT1,N1b,M0	13 tygodni	thyroidectomia+ limfadenectomia lat.	PTC w(-)
12	M	53	S	15 mm/LP	PTC	pT1,N0,M0	10 tygodni	th limf.centr.	tk. gruczołowa
13	K	48	S	13 mm/PP	PTC	PT1,N0,M0	13 tygodni	th limf.centr.	tk. gruczołowa
14	K	51	S	18 mm/PP	FTC	PT1,N0,M0	10 tygodni	th limf.centr.	tk. gruczołowa
15	K	68	L	20 mm/LP	PTC	PT1,N0,M0	12 tygodni	th limf.centr.	PTC w(-)
16	K	43	S	14 mm/PP	PTC	PT1,N0,M0	9 tygodni	th limf.centr.	tk. gruczołowa
17	K	58	S	17 mm/LP	PTC	PT1,N0,M0	11 tygodni	th limf.centr.	tk. gruczołowa

18	K	48	L	20 mm/LP	PTC	pT1,N1b,M0	14 tygodni	th limf lat.l	PTC w(-)
19	M	60	S	27 mm/LP	FTC	pT2,N1b,M0	8 tygodni	th limf centr.	tk. gruczołowa
20	K	51	L	13 mm/PP	FTC	PT1,N0,M0	10 tygodni	th limf. centr.	tk. gruczołowa
21	K	55	S	7mm, 10mm/PP	PTC	pT1, N0,M0	11 tygodni	th limf centr	tk gruczołowa, węzły 1 (+) p
22	K	49	S	15mm/PP	PTC	pT1, N0,M0	13 tyg	th limf centr	tk gruczołowa
23	M	39	S	14mm/PP	PTC	PT1,N0,M0	9 tyg	th limf centr	tk gruczołowa
24	M	43	L	8mm/LP	PTC	PT1,N0,M0	14 tyg	th limf centr	PTC w(-)
25	K	60	L	30mm/LP	PTC	PT2,N1,M0	12 tyg	th limf lat l	PTC 5mmpp, w2 (+) l
26	K	57	S	15mm/PP	PTC	pT1, N0,M0	15 tyg	th limf centr	tk. gruczołowa
27	K	61	S	13mm/PP	PTC	PT1,N0,M0	12 tyg	th limf centr	tk gruczołowa
28	K	42	S	23mm/LP	PTC	PT2,N0,M0	11 tyg	th limf centr	tk gruczołowa
29	K	33	S	10mm/LP	FTC	PT1,N0,M0	13 tyg	th limf centr	tk gruczołowa
30	K	59	S	5mm,12mm/PP, 4mm/LP	PTC	PT1,N0,M0	10 tyg	th limf lat p	tk gruczołowa węzły 1 (+)dod
31	K	63	S	13mm/LP	PTC	PT1,N0,M0	9 tyg	th limf centr	tk gruczołowa
32	M	47	S	8mm	FTC	PT1,N0,M0	14 tyg	th limf centr	tk. gruczołowa

Th Limf.centr. – tyroidektomia z limfadenektomią centralną, Th Limf lat sin – tyroidektomia z limfadenektomią boczną szyi strona lewa

Th Limf lat dx – tyroidektomia z limfadenektomią boczną szyi strona prawa, PTC – rak brodawkowaty, FTC – rak pęcherzykowy

S – strumektomia – wycięcie wola, L – loboistmektomia – wycięcie płata tarczycy z cieśnią

Tab. 11 GRUPA II 32 chorych reoperowanych bez zastosowania gamma detektora Nawigator GPS.

3.2. Metody.

Przeprowadzone badanie ma charakter retrospektywny. Dokonano analizy dokumentacji 75 chorych poddanych zabiegowi wtórnej radykalizacji z powodu wysokozróżnicowanego raka tarczycy.

Stopień zaawansowania klinicznego nowotworu oceniono na podstawie klasyfikacji TNM (UICC Union Internacional Contre le Cancer/ Interntional Union Against Cancer TNM calssification of malignant tumours. 6th ed. New York, Wiley-Liss, 2002) [138].

Cecha T

T_x – nie można określić guza

T_0 – guza nie stwierdza się

T_1 – guz ≤ 2 cm w największym wymiarze, ograniczony do tarczycy

T_2 – guz > 2 cm, ale nie większy niż 4 cm w największym wymiarze, ograniczony do tarczycy

T_3 – guz > 4 cm w największym wymiarze, ograniczony do tarczycy lub każdy guz minimalnie przekraczający tarczycę (tj. naciekający mięśnie mostkowo-tarczowe lub wiotką tkankę okołotarczycową)

T_{4a} – guz przekraczający torebkę tarczycy i naciekający ewentualnie: tkankę podskórną, krtań, przełyk lub nerw krtaniowy wsteczny, a także każdy rak niezróżnicowany ograniczony do tarczycy, nieprzekraczający torebki

T_{4b} – guz naciekający powięź przedkręgową, naczynia śródpiersia lub wciągający tętnicę szyjną oraz każdy rak niezróżnicowany przekraczający torebkę tarczycy

Wszystkie raki niezróżnicowane zalicza się do kategorii T_4.

Cecha N

N_x – nie można ocenić węzłów

N_0 – nie stwierdza się zajęcia regionalnych węzłów chłonnych

N_1 – obecne przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych

N_{1a} – przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych w przedziale VI (węzły przedtchawicze i przytchawicze, przedkrtaniowe i delfickie - klasyfikacja wg WHO)

N_{1b} - przerzuty w innych węzłach szyjnych po stronie guza, obustronnie lub po stronie przeciwnej lub w węzłach śródpiersia górnego

Cecha M

M_x – nie można stwierdzić obecności przerzutów

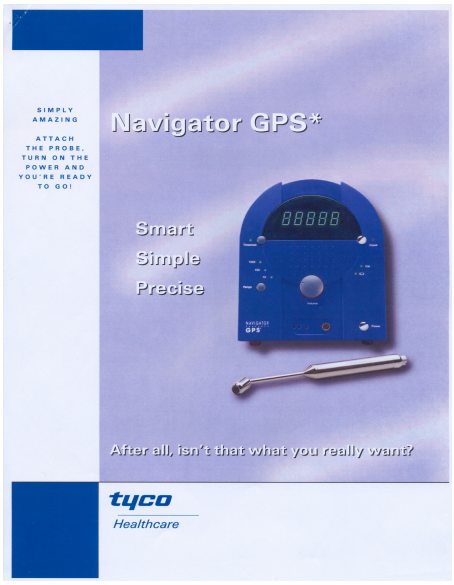
M_0 – nie stwierdza się przerzutów odległych

M_1 – obecne przerzuty odległe

W grupie I w dniu poprzedzającym zabieg operacyjny wszystkim chorym podawano doustnie 2 mCi I^{131}. Śródoperacyjnie stosowano gamma detektor (Navigator GPS - Gamma Positioning System, Tyco Healthcare Group, USA) z prostą sondą scyntylacyjną o średnicy 11 mm. Jest to przenośne, zasilane z baterii urządzenie służące do wykrywania powstających w czasie rozpadu promieniotwórczego, fotonów promieniowania gamma (Ryc 8). Urządzenie to pozwala na identyfikację i ilościowe określenie promieniowania gamma pochodzącego z izotopów, które znajdują się wewnątrz organizmu lub tkanek. Jest to więc nieobrazująca technika służąca do określenia ilości radionuklidów zaabsorbowanych przez poszczególne narządy i okolice ciała.

Podstawową zasadą działania jest porównawczy pomiar wychwytywania radiofarmaceutyku pomiędzy dwoma lub większą liczbą obszarów. Jest on oparty na zliczaniu czasowym, uzyskanym za pomocą głowicy utrzymywanej w podobnym położeniu stacjonarnym nad każdą z mierzonych okolic. Następnie porównuje się uzyskane zliczenia znad każdego z obszarów. Każdy pomiar nad daną okolicą trwał 10 sekund.

Pomiaru dokonywano przy ustawieniu wskaźnika gamma detektora x 10, co oznacza, że zakres słyszalności (słyszalny dźwięk) odpowiada dużej częstości zdarzeń, a zmiany dźwięku są związane ze zmianami tej częstości.



Ryc. 8 Nawigator GPS Gamma Positioning System.

W trakcie zabiegu radykalizacji dokonywano pomiaru radioaktywności tkanek okolicy szyi oraz pomiaru radioaktywności tła, którą stanowiła okolica lewego barku. Następnie sondę kierowano nad okolicę szyi i przed wykonaniem cięcia skórnego dokonywano kolejnych pomiarów, odpowiednio nad okolicą loży po wyciętym gruczole odpowiedni strony lewej prawej. Kolejne pomiary odbywały się już po otwarciu loży po pierwotnym zabiegu resekcyjnym. Ponownie dokonywano pomiarów, odpowiednio nad okolicą lewego i prawego kikuta tarczycy. Wysokie wartości natężenia promieniowania wskazywały na obecność tkanki posiadającej zdolność kumulacji jodu radioaktywnego. Kierując się wskazaniami licznika scyntylacyjnego lokalizowano i wycinano pozostawioną wcześniej tkankę gruczołową.

Oceniano również poszczególne grupy węzłów chłonnych przy pomocy sondy scyntylacyjnej przed i po ich usunięciu, następnie węzły były weryfikowane histopatologicznie. Na koniec mierzono radioaktywność preparatu oraz loży po usuniętej tkance gruczołowej.

Radykalność wtórnego leczenia operacyjnego w obu grupach oceniano na podstawie scyntygrafii okolicy szyi i oceny jodochwytności, wykonywanych 4-6 tygodni po operacji w warunkach endogennej stymulacji TSH oraz oznaczeń poziomu Tg w surowicy krwi. Jest to niezbędne dla zaplanowania wielkości ewentualnej dawki terapeutycznej I^{131}. Badanie to

opiera się na założeniu, że stopniowy wychwyt jodu jest odzwierciedleniem stanu czynnościowego tarczycy. Polega na oznaczeniu wychwytu jodu I^{131} pochłoniętego przez tarczycę w określonym czasie w porównaniu z podaną doustnie dawką początkową.

Dodatkowo porównywano częstość występowania powikłań pooperacyjnych, takich jak: niedowład nerwów krtaniowych wstecznych w oparciu o badanie laryngologiczne krtani oraz występowanie pooperacyjnej tężyczki, określając poziom wapnia całkowitego lub zjonizowanego w surowicy krwi.

Na podstawie otrzymanych po zabiegu radykalizacji wyników badania histopatologicznego wyciętej tkanki gruczołowej i węzłów chłonnych dokonano analizy statystycznej występowania komórek raka w pozostawionej resztkowej tkance gruczołowej – kikutach, w zależności od wielkości ogniska pierwotnego nowotworu (pTNM) oraz jego wieloogniskowości.

Analizę statystyczną danych nieparametrycznych przeprowadzono na podstawie testu t-Studenta, testu Fishera oraz testu U - Manna – Whitneya, stosowano również test dokładny Fishera dla małych grup, co pozwala na lepsze dostosowanie użytej metody analitycznej do rzeczywistego obrazu danych.

4. Wyniki.

Zabiegi wtórnie radykalne w Klinice wykonano u 75 chorych, z czego 43 było reoperowanych przy zastosowaniu śródoperacyjnej detekcji izotopowej za pomocą ręcznego gamma detektora. 32 chorych operowano bez zastosowania gamma detektora.

W grupie I Nav(+) 43 chorych, zabiegowi radykalizacji poddano 29 kobiet i 14 mężczyzn w wieku 35-67 lat, średnia wieku chorych w badanej grupie wynosiła 49,79 ± 8,88, grupę II Nav(-) stanowiły 23 kobiety i 9 mężczyzn, w wieku 18-80 lat, średnia wieku 51,34 ± 12,29 lat, (p=0,603), ryc. 9, ryc. 10. Analiza testem t-Studenta i testem Fishera.

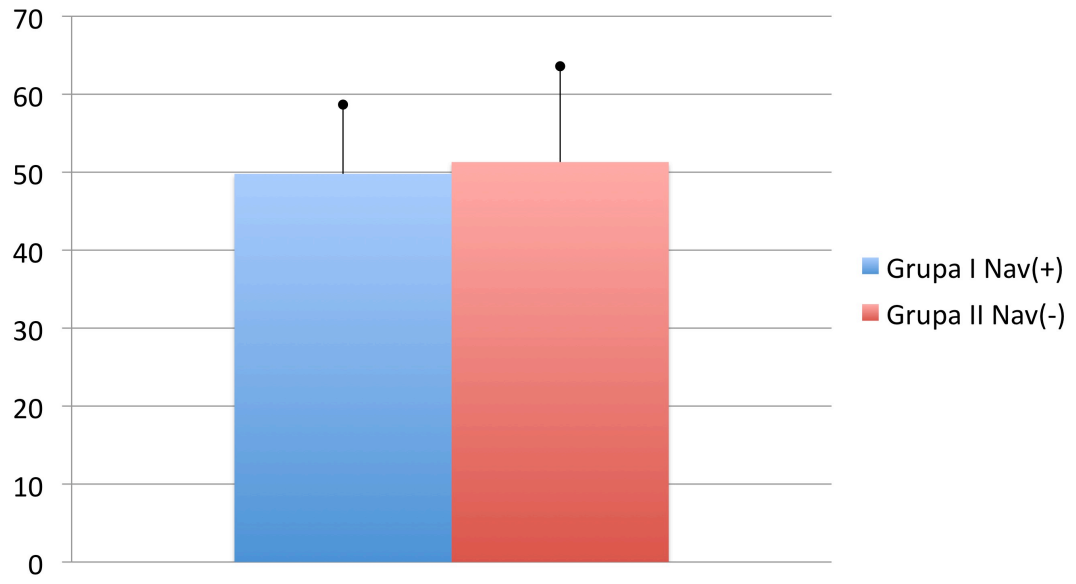
Czas, jaki upłynął od pierwotnego zabiegu operacyjnego wynosił odpowiednio w grupie I Nav(+) 8-16 tygodni – średnio 11,29 ± 2,04 tygodni, a w grupie II Nav(-) 8-15 tygodni, średnio 11,56 ± 1,84 tygodni test t-Studenta, (p=0,540), ryc. 11. Analizy statystyczne dotyczące danych epidemiologicznych nie wykazują znamienności statystycznej, co świadczy o braku różnic pomiędzy obiema badanymi grupami pod kątem rozkładu płci, wieku oraz czasu jaki upłynął od pierwotnego zabiegu operacyjnego.

Parametr	Grupa I Nav(+)	Grupa II Nav(-)	P
Wiek	49,79 ± 8,88	51,34 ± 12,29	0,603[1]
Płeć	M = 14; K = 29	M = 9; K = 23	0,802[2]
Czas od zabiegu pierwotnego	11,29 ± 2,04	11,56 ± 1,84	0,540[1]

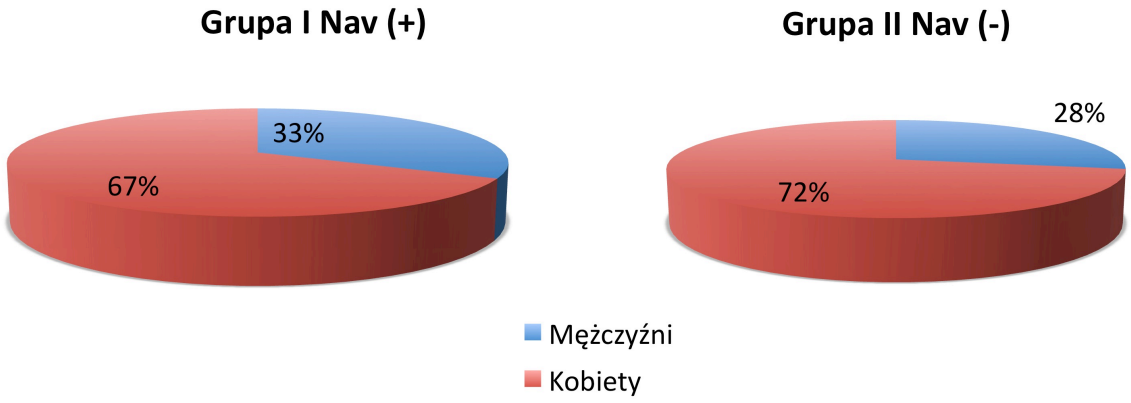
[1] Test t-Studenta

[2] Test Fishera

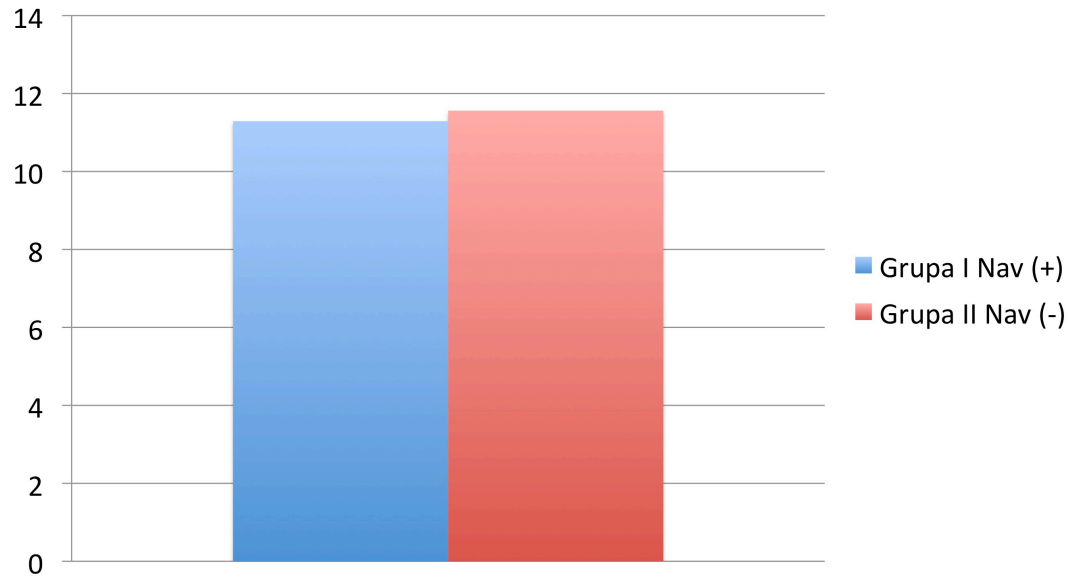
Tab. 12 Dane epidemiologiczne badanych grup.



Ryc. 9. Dane epidemiologiczne badanych grup – wiek badanych chorych. Analiza testem t-Students p>0.500



Ryc. 10. Dane epidemiologiczne badanych grup – płeć badanych chorych. Analiza testem Fishera p>0.500



Ryc. 11. Czas od pierwotnego zabiegu (w tygodniach). Analiza testem U-Manna-Whitneya p>0.500

Parametr	Grupa 1 Nav(+)	Grupa 2 Nav(-)	P
Rodzaj pierwotnego zabiegu	L = 15; S = 28	L = 8; S = 24	0,254
Rodzaj wtórnego zabiegu	1 = 34; 2 = 8	1 = 27; 2 = 5	0,477
Wystąpienie jakiegokolwiek powikłania zabieg wtórny	Tak = 11; Nie = 32	Tak = 17; Nie = 15	0,009
Wystąpienie niedowładu nerwu krtaniowego zabieg wtórny	Tak = 3; Nie = 40	Tak = 7; Nie = 25	0,068
Wystąpienie uszkodzenia nerwu krtaniowego - zabieg wtórny	Tak = 1; Nie = 42	Tak = 4; Nie = 28	0,106
Wystąpienie hipokalcemii - zabieg wtórny	Tak = 7; Nie = 36	Tak = 6; Nie = 26	0,526

test Fishera

L – lobektomia z cieśnią, S – strumektomia

1 – tyroidektomia z limfadenektomią centralną 2 - tyroidektomia z limfadenektomią centralną i boczną

Tab. 13 Wyniki leczenia nowotworów tarczycy drogą radykalizacji.

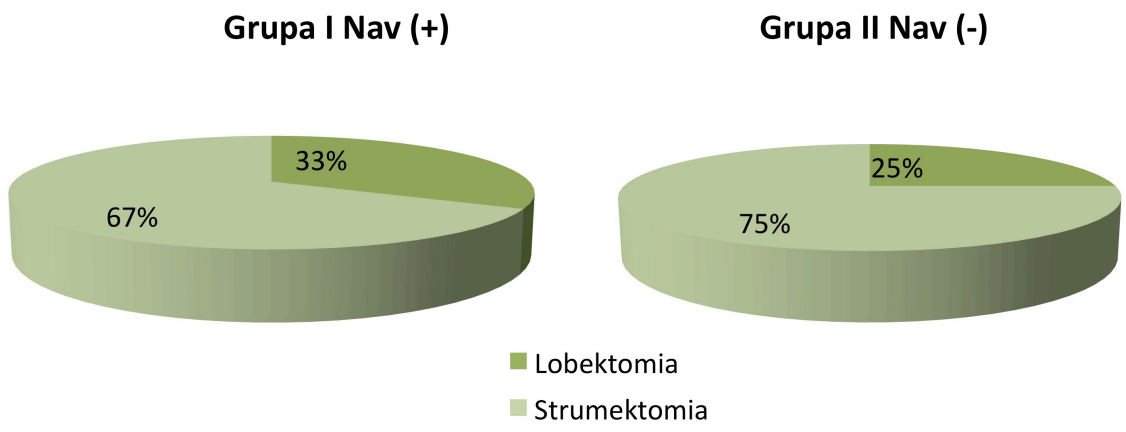
Analizowanych 43 chorych grupy I pierwotnie zakwalifikowano do leczenia operacyjnego z powodu wola guzowatego. U 28 chorych wykonano częściowe wycięcie gruczołu tarczowego, u 15 chorych wycięcie jednego płata wraz z cieśnią. We wszystkich operowanych przypadkach w końcowym parafinowym badaniu histopatologicznym stwierdzono raka, w 30 przypadkach PTC oraz w 13 przypadkach FTC.

W grupie I podczas zabiegu radykalizacji w 35 przypadkach dokonano doszczętnego wycięcia pozostałości tkanki gruczołowej oraz usunięto węzły chłonne przedziału centralnego. U pozostałych 8 chorych dodatkowo zabieg poszerzono o boczną limfadenektomię szyi z powodu powiększenia węzłów i podejrzenia ich zajęcia przez proces nowotworowy oraz wyższych wskazań licznika scyntylacyjnego.

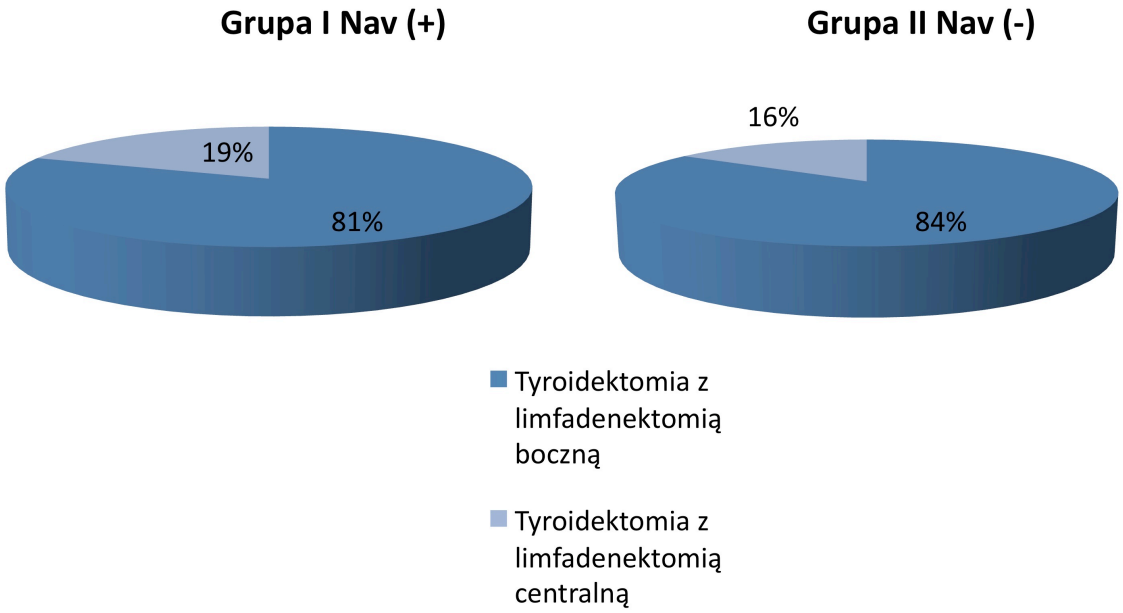
W grupie II w czasie pierwotnej operacji z powodu wola guzowatego dokonano w 24 przypadkach częściowego wycięcia tarczycy, w 8 wycięto jeden płat wraz z cieśnią. W badaniu histopatologicznym stwierdzono ogniska PTC w 26 przypadkach, a w 6 FTC.

W grupie II w 27 przypadkach wtórnie wykonano całkowite wycięcie gruczołu tarczowego wraz z usunięciem węzłów okołotchawiczych, w 5 kolejnych przypadkach z uwagi na powiększone węzły z podejrzeniem zmian przerzutowych, dokonano również wycięcia węzłów przedziału bocznego, ryc. 12, ryc. 13.

We wszystkich przypadkach usunięte fragmenty tkanek, emitujące wyższe promieniowanie gamma, okazały się gruczołem tarczowym, co potwierdzono histopatologicznie. W przypadku węzłów chłonnych, gdzie podczas zabiegu radykalizacji wykonywano boczną limfadenektomię przy wyższych wskazaniach licznika scyntylacyjnego i podejrzeniu zmian przerzutowych, nie potwierdzono tego rozpoznania w końcowym badaniu histopatologicznym w grupie I w 2 przypadkach na 8 przypadków. W grupie reoperowanej bez użycia gamma detektora w 3 przypadkach na 5 zabiegów limfadenektomii bocznej.



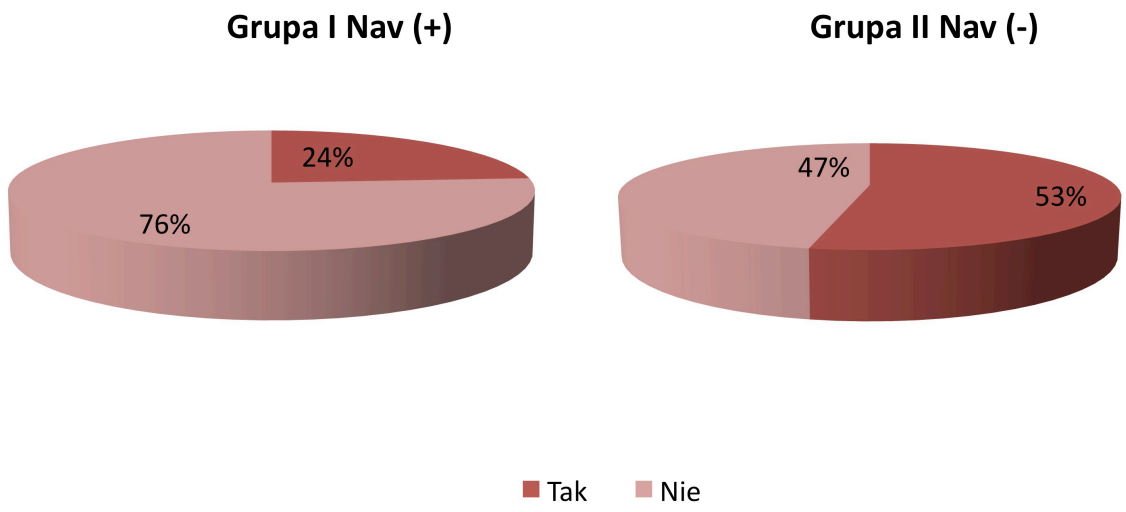
Ryc. 12. Wyniki leczenia nowotworów tarczycy drogą radykalizacji – rodzaj pierwotnego zabiegu. Analiza testem Fishera p=0.254



Ryc. 13. Wyniki leczenia nowotworów tarczycy drogą radykalizacji – rodzaj wtórnego zabiegu. Analiza testem Fishera p=0.477

Liczba chorych 75	Niedowład nerwu krtaniowego wstecznego	Uszkodzenie nerwu krtaniowego wstecznego	Hipokalcemia
Grupa I - 43	3 (7%)	1 (2,3%)	7 (16,3%)
Grupa II - 32	7 (21,8%)	4 (12,5%)	6 (18,75%)

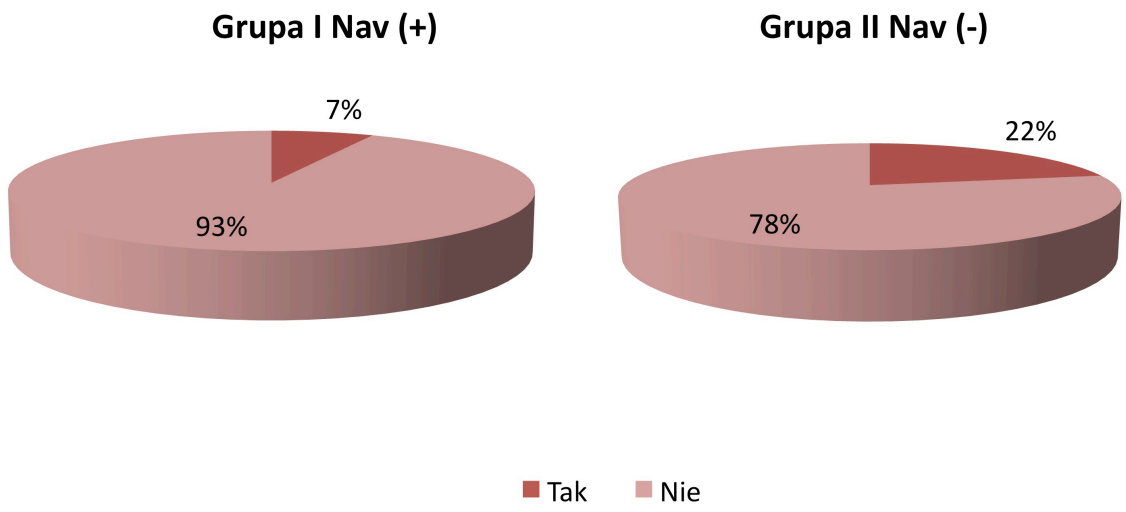
Tab. 14 Powikłania pooperacyjne w obu badanych grupach.



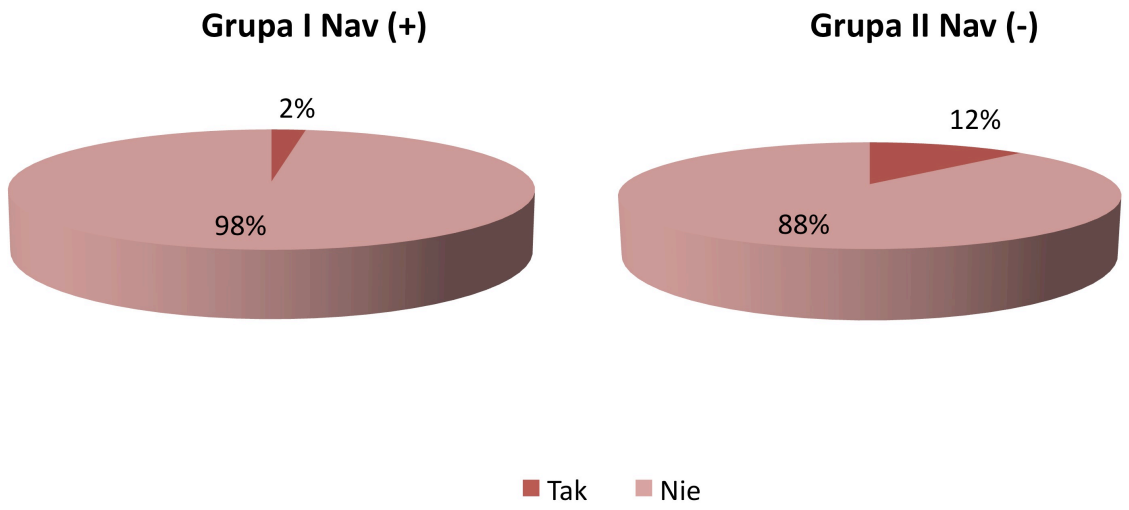
Ryc. 14. Wyniki leczenia nowotworów tarczycy drogą radykalizacji – wystąpienie jakiegokolwiek powikłania. Analiza testem Fishera p=0.009

Na podstawie analizy powikłań takich jak: porażenie i uszkodzenie nerwu krtaniowego oraz wystąpienie pooperacyjnej hipokalcemii stwierdzono statystycznie znamiennie niższą liczbę jakichkolwiek powikłań w obrębie grupy I, w której stosowano nawigator (p=0,009), ryc. 14. Na granicy statystycznej znamienności, obserwowano niższą liczbę porażeń nerwu krtaniowego (p=0,068) w grupie I, ryc. 15, również uszkodzenie nerwu krtaniowego obserwowano rzadziej w grupie I Nav(+) w porównaniu z grupą II Nav(-) (p=0,106), wynik ten nie był jednak znamienny statystycznie, ryc. 16. W przypadku

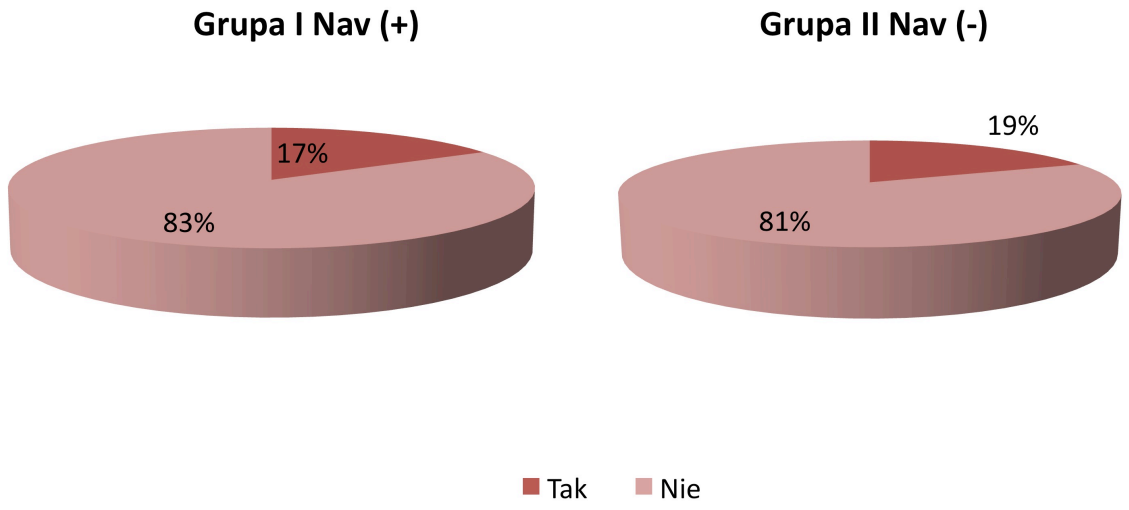
pooperacyjnej hipokalcemii nie stwierdzono znamiennie statystycznej różnicy omiędzy grupami (p=0,526), ryc. 17.



Ryc. 15. Wyniki leczenia nowotworów tarczycy drogą radykalizacji – wystąpienie niedowładu nerwu krtaniowego. Analiza testem Fishera p=0.068



Ryc. 16. Wyniki leczenia nowotworów tarczycy drogą radykalizacji – wystąpienie uszkodzenia nerwu krtaniowego. Analiza testem Fishera p=0.106



Ryc. 17. Wyniki leczenia nowotworów tarczycy drogą radykalizacji – wystąpienie hipokalcemii. Analiza testem Fishera p=0.526

Parametr	Grupa I Nav(+)	Grupa II Nav(-)	P
Jodochwytność w obrębie szyi (%)	6,29 ± 3,38	7,31 ± 2,29	0,187
Poziom tyreoglobuliny (ng/ml)	3,32 ± 2,09	4,58 ± 2,51	0,021

Test t-Studenta

Tab. 15 Wyniki zabiegów radykalizacji. Stopień jodochwytności i poziom tyreoglobuliny po zabiegach radykalizacji z użyciem lub nie Navigatora.

W wykonanej w okresie 4-6 tygodni po zabiegu wtórnej radykalizacji scyntygrafii okolicy szyi z pomiarem jodochwytności, w grupie I, stwierdzono średnią jodochwytność o wartości 6,29 ± 3,38 %.

W grupie II 32 chorych, reoperowanych bez zastosowania gamma nawigatora, w scyntygrafii okolicy szyi, jodochwytność była nieco wyższa i wynosiła średnio 7,31 ± 2,29 %.

(różnica ta jednak nie jest znamienna statystycznie, analiza testem t-Studenta poziom istotności p=0,187) ryc. 18.

Monitorowano również poziom Tg w surowicy krwi. W grupie I, poziomy te u 28 chorych były < 2 ng/ml, u kolejnych 15 oscylowały między 2-8 ng/ml, a w żadnym przypadku nie przekraczały wartości 8 ng/ml.

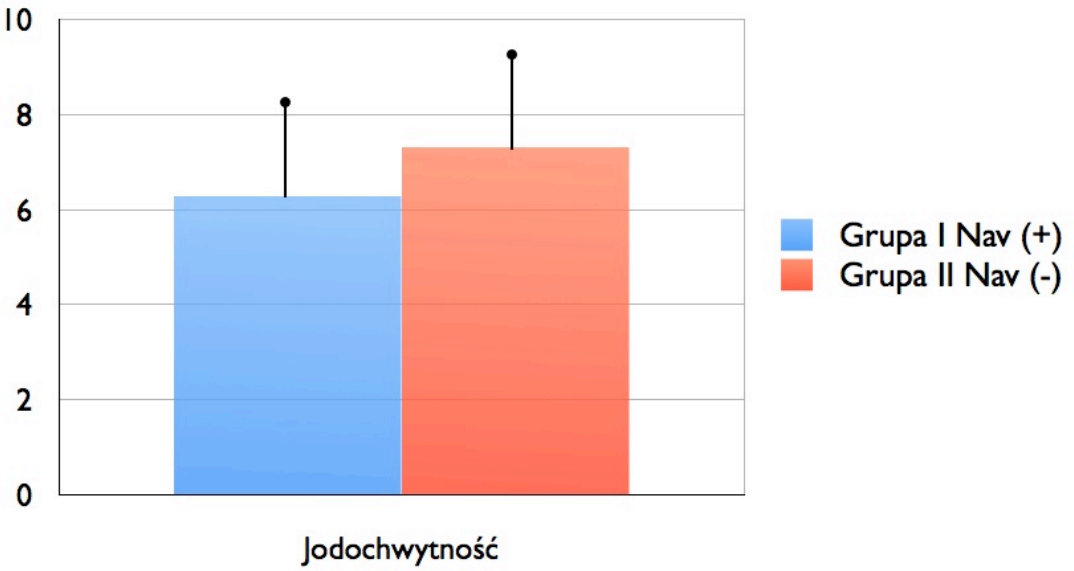
W grupie II, stężenie Tg mierzone po zabiegu wtórnej radykalizacji wynosiły u 8 chorych < 2 ng/ml, w 22 przypadkach mieściły się w przedziale od 2-8 ng/ml, a w 2 pozostałych przekraczały 8 ng/ml. Tabela 16.

Wartości (Tg)	Grupa I	Grupa II
< 2 ng/ml	28	8
2-8 ng/ml	15	22
8-15 ng/ml	0	2

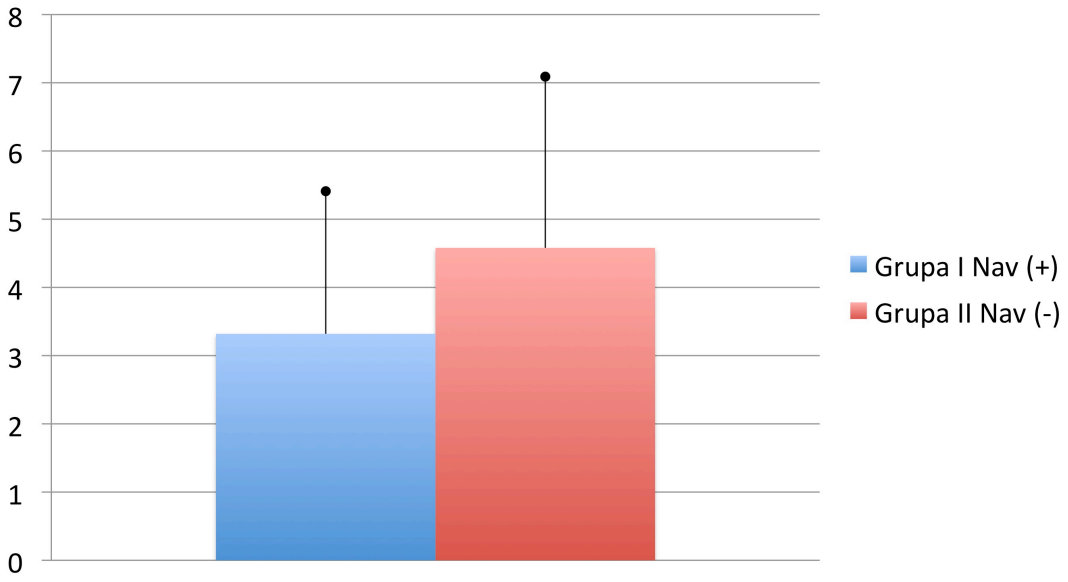
Tab 16. Stężenia tyreoglobuliny w obu reoperowanych grupach.

Średnie stężenie Tg w grupie I wynosiło 3,32 ± 2,09 ng/ml, natomiast w grupie II było niższe i wynosiło 4,58 ± 2,5 ng/ml (analiza testem t-Studenta, wynik znamiennie istotny statystycznie p= 0,021), ryc. 19.

Należy nadmienić, że referencyjna wartość Tg w warunkach prawidłowych nie powinna przekroczyć 52 ng/ml (79 pmol/U), a w przypadku chorych po całkowitym wycięciu gruczołu tarczowego idealną wartością jest poziom zbliżony do 0 ng/ml.



Ryc. 18. Wyniki radykalizacji usunięcia tarczycy: Stopień jodochwytności po zabiegach z wykorzystaniem lub bez wykorzystania GPS Navigatora. Analiza testem t-Studenta p=0.1875



Ryc. 19. Wyniki radykalizacji usunięcia tarczycy: Poziom tyreoglobuliny po zabiegach z wykorzystaniem lub bez wykorzystania GPS Navigatora. Analiza testem t-Studenta p=0.021

Parametr	Grupa 1 Nav (+)	Grupa 2 Nav (-)	P
Średnica największego ogniska (mm)	18,4 ± 8,089	16,6 ± 5,41	0,180[1]
Skumulowana średnica wszystkich ognisk (mm)	19,91 ± 11,18	16,97 ± 5,08	0,171[1]
Wieloogniskowość	Tak = 6; Nie = 37	Tak = 4; Nie = 28	0,568[2]
Ogniska kontrlateralne	Tak = 2; Nie = 41	Tak 1; Nie = 31	0,611[2]
Lokalizacja ogniska	L = 18; P = 20; C = 0	L = 15; P = 15; C = 2	0,451[2]
pT	1 = 30; 2 = 11; 3 = 1; 4 = 1	1 = 25; 2 = 7; 3 = 0; 4 = 0	0,737[2]
pN	0 = 37; 1 = 6	0 = 27; 1 = 5	0,546[2]
Wynik histopatologiczny z materiału usuniętego w trakcie zabiegu wtórnego	0 = 31; 1 = 11; 2 = 1	0 = 25; 1 = 7; 2 = 0	0,625[2]
Cecha N w zabiegu wtórnym	0 = 35; 1 = 8	0 = 29; 1 = 3	0,218[2]

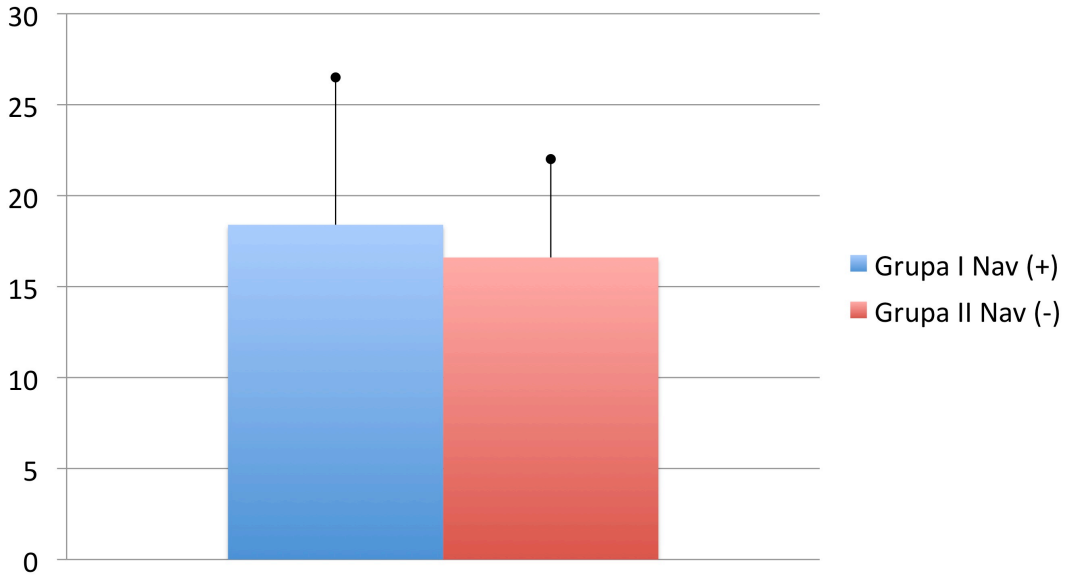
[1] Test t-Studenta

[2] Test Chi-kwadrat dokładny Fishera

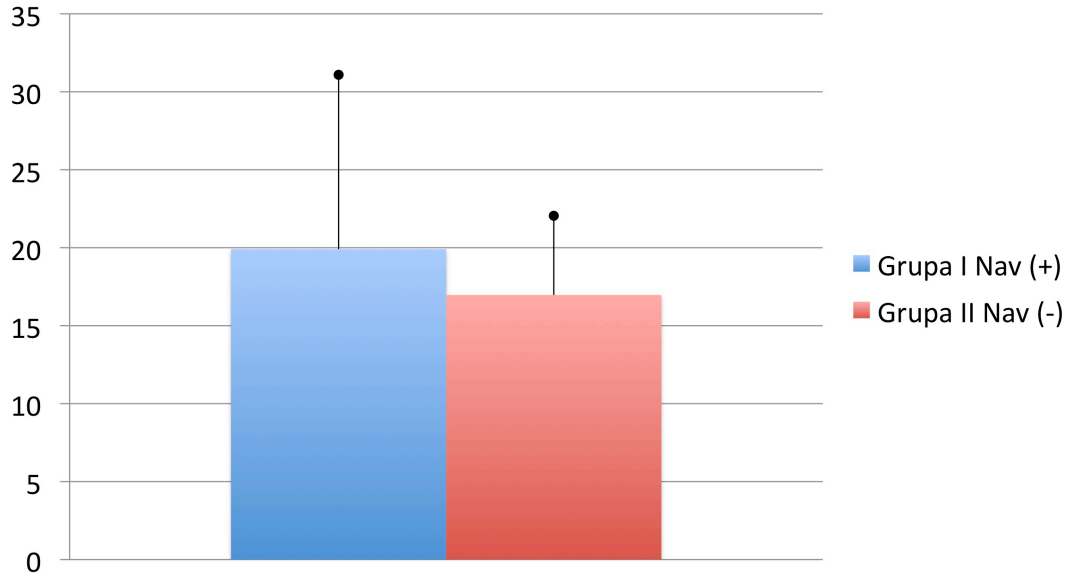
L – płat lewy, P – płat prawy, C - cieśń

Tab. 17 Charakterystyka onkologiczna badanych grup.

Na podstawie analizy wszystkich przypadków w obrębie grupy I, stwierdzono, że średnia wielkość ogniska nowotworowego wynosiła 18,4 ± 8,089 mm, natomiast w grupie II 16,6 ± 5,41 mm. Nie była to różnica istotna statystycznie (p=0,180), ryc. 20. Podobnie wyliczono skumulowaną średnicę wszystkich ognisk w obrębie obu grup: i tak w grupie I wynosiła ona 19,91 ± 11,18 mm, zaś w grupie II 16,97 ± 5,08 mm. Grupy także nie różniły się istotnie statystycznie pod względem tego parametru (p=0,171) ryc. 21. Wyniki te wskazują na zbliżone wielkości operowanych guzów w obu grupach chorych. Do obu powyższych analiz użyto testu t-Studenta.

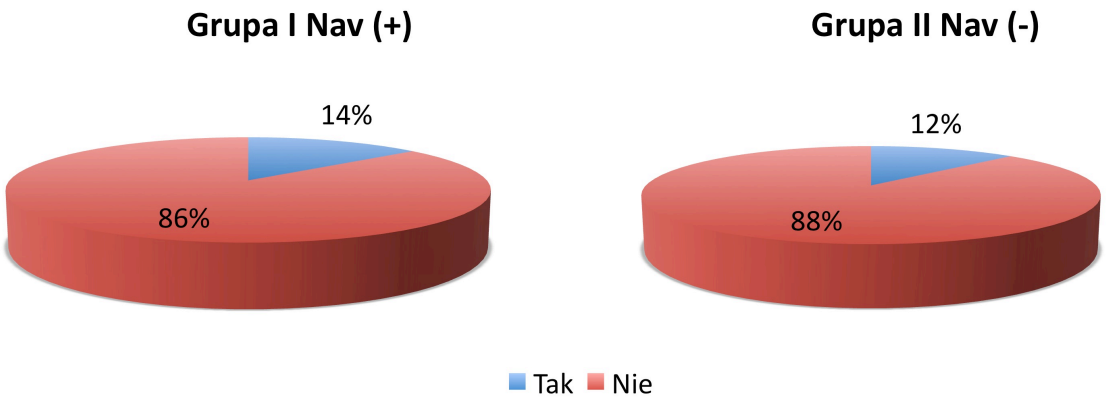


Ryc. 20. Charakterystyka onkologiczna badanych grup - Średnica największego ogniska. Analiza testem t-Studenta p=0.180

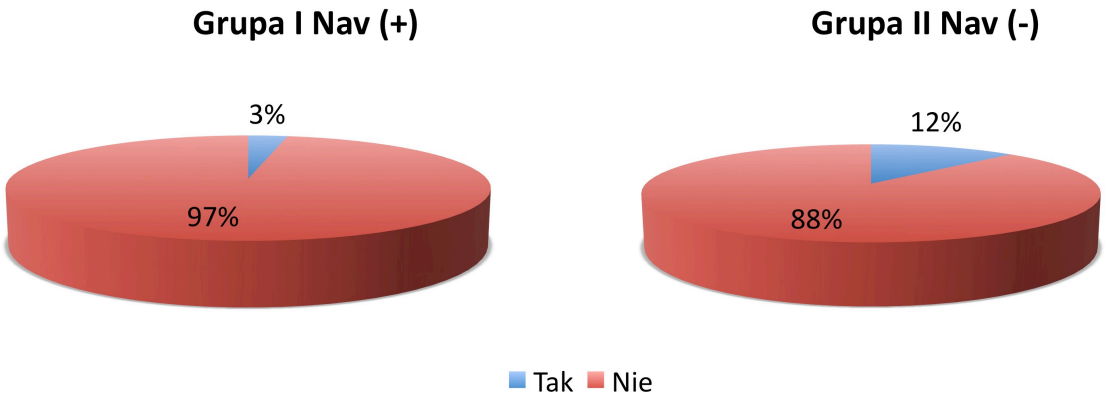


Ryc. 21. Charakterystyka onkologiczna badanych grup – skumulowana średnica wszystkich ognisk. Analiza testem t-Studenta p=0.171

Analizie poddano również wieloogniskowość występowania nowotworu w obu grupach chorych. W obrębie grupy I 14% przypadków miało charakter wieloogniskowy, zaś w grupie II 12%, ryc. 22. W grupie I w 2 przypadkach (5%) odnotowano obecność ognisk kontrlateralnych, a w grupie II miało to miejsce w 1 przypadku (3%), ryc. 23. Obie porównywane grupy nie różniły się istotnie statystycznie pod względem powyższych dwóch zmiennych, (p=0,546). Ponadto porównano rozkład lokalizacji guza w obrębie gruczołu tarczowego. W grupie I 20 guzów zlokalizowanych było w obrębie prawego płata, 18 w obrębie lewego, a w 5 przypadkach nie było danych co do jego umiejscowienia. W grupie II odpowiednio 15 guzów w prawym płacie, 15 w lewym płacie tarczycy, a w 2 przypadkach zmiany zlokalizowane były w cieśni gruczołu (rozkład nie różni się statystycznie znamiennie, analiza statystyczna testem Chi^2 z poprawką Fishera (p=0,451), ryc 24.



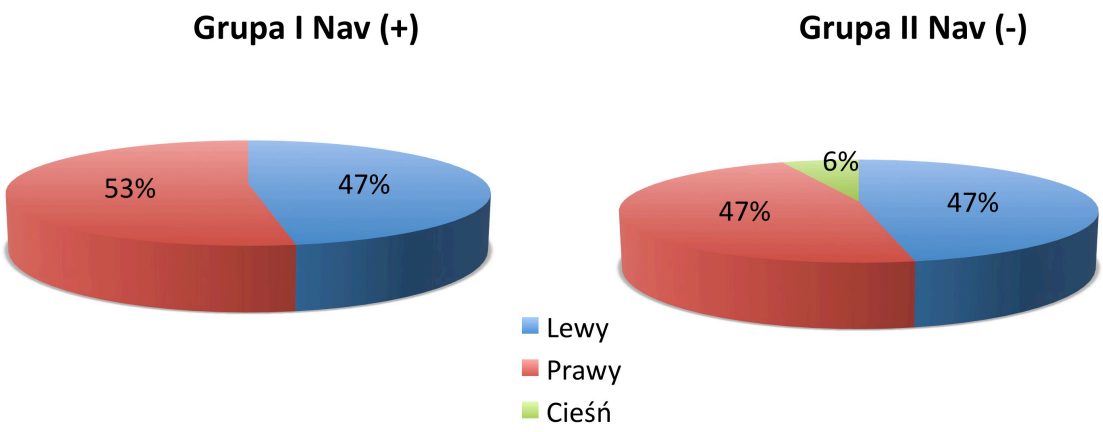
Ryc. 22. Charakterystyka onkologiczna badanych grup – wieloogniskowość. Analiza testem Fishera p>0.500



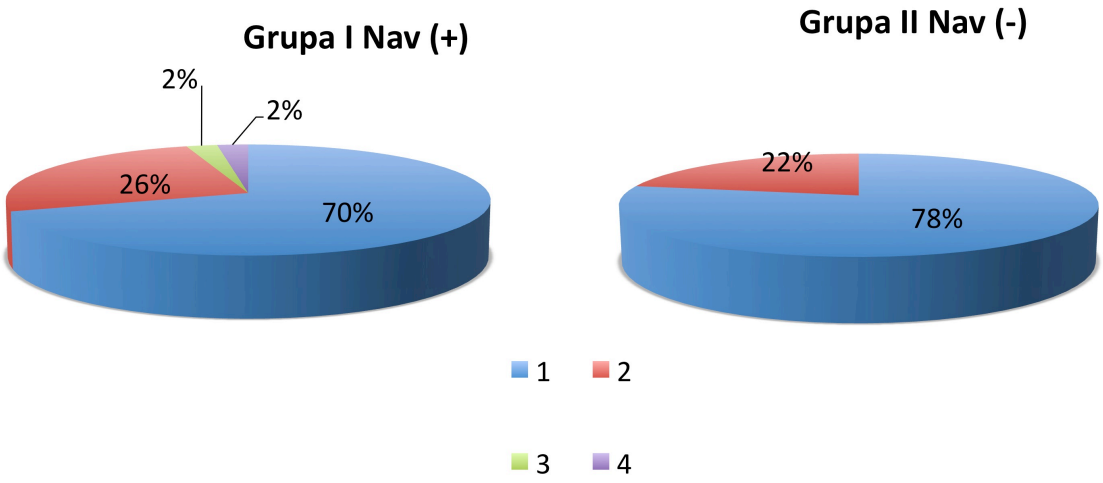
Ryc. 23. Charakterystyka onkologiczna badanych grup – ogniska kontralateralne. Analiza testem Chi^2 z poprawką Fishera p>0.500

Analizie poddano także stopień zaawansowania guza zgodnie z klasyfikacją pTNM wg UICC. W grupie I 30 przypadków miało stopień zaawansowania T_1 (70%), 11 guzów stopień zaawansowania T_2 (26%), zaś T_3 i T_4 odpowiednio po 1 przypadku (2 i 2%). W grupie II stopnie zaawansowania operowanych guzów przedstawiały się następująco: T_1 - 25 przypadków, T_2 - 7 przypadków – co stanowiło odpowiednio 78% i 22% wszystkich guzów tej grupy - analiza statystyczna testem Chi^2 z poprawką Fishera nie wykazała statystycznie znamiennych różnic – p=0,737) ryc 25.

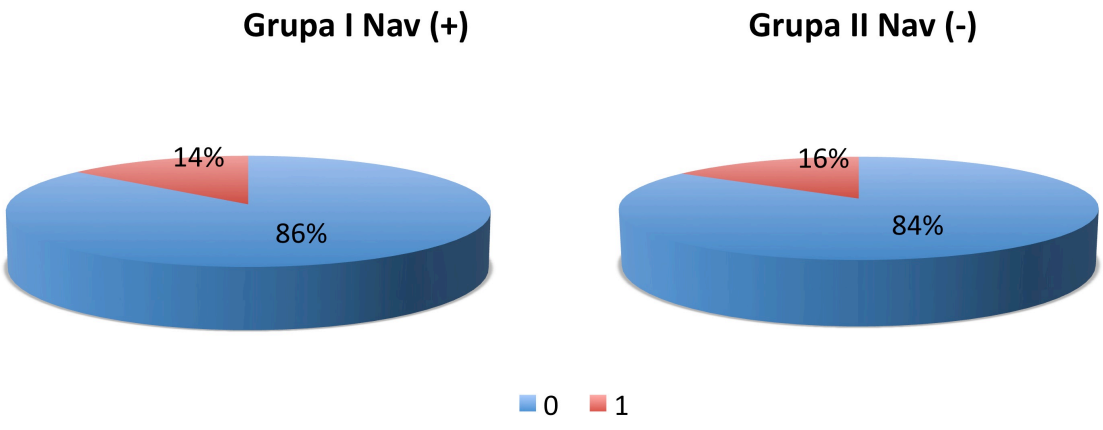
Dokonano również analizy występowania zmian przerzutowych w węzłach chłonnych, w grupie I stwierdzono przerzuty u 6 chorych, a w grupie II u 5 chorych, co stanowi odpowiednio 14% i 16% wszystkich przypadków w obu grupach (analiza statystyczna testem Chi^2 z poprawką Fishera ponownie nie wykazała statystycznie znamiennych różnic – p=0,546) ryc 26.



Ryc. 24. Charakterystyka onkologiczna badanych grup – lokalizacja głównego ogniska. Analiza testem Chi^2 z poprawką Fishera p>0.500



Ryc. 25. Charakterystyka onkologiczna badanych grup – cecha pT. Analiza testem Chi^2 z poprawką Fishera p>0.500



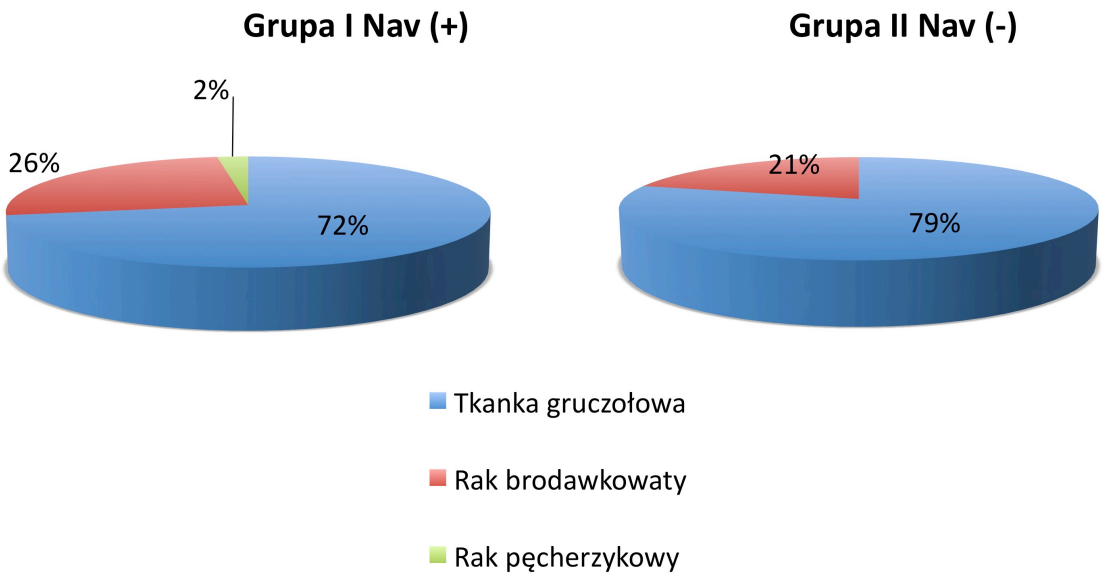
Ryc. 26. Charakterystyka onkologiczna badanych grup – cecha pN. Analiza testem Chi^2 z poprawką Fishera p>0.500

W końcowym badaniu histopatologicznym usuniętej w trakcie wtórnego zabiegu resztkowej tkanki tarczycowej, w grupie I stwierdzono PTC w 11 (26%) przypadkach, FTC w 1 przypadku (7%). U pozostałych 31 pacjentów, wykazano tkankę gruczołu tarczowego bez komórek nowotworowych (72%). W grupie II w 7 przypadkach rozpoznano PTC (21%), FTC w końcowym badaniu histopatologicznym nie stwierdzono, w 25 przypadkach rozpoznano tkankę gruczołową bez obecności raka (79%) ryc. 27. Pod względem tej zmiennej grupy nie różniły się statystycznie – p w teście Chi^2 wynosiło 0,546.

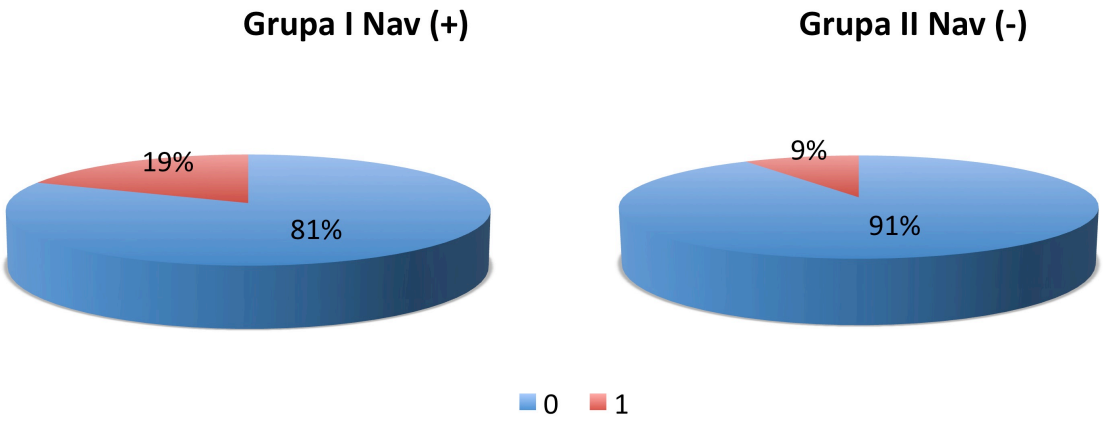
Wszyscy chorzy z obu badanych grup zostali poddani uzupełniającemu leczeniu jodem radioaktywnym.

W analizowanej grupie I spośród 43 chorych w 35 przypadkach dokonano doszczętnego usunięcia resztkowej tkanki gruczołowej z wycięciem węzłów okołotchawiczych, zaś u 8 kolejnych chorych zabieg poszerzono o wycięcie węzłów chłonnych bocznych szyi z powodu ich powiększenia i podejrzenia obecności przerzutów (wyższe wartości zliczeń gamma detektora). W grupie II (n = 32) dokonano w 27 przypadkach usunięcia pozostawionej tkanki tarczycowej, a u kolejnych 5 chorych zabieg poszerzono o limfadenektomię boczną szyi z powodu powiększenia węzłów chłonnych i podejrzenia obecności przerzutów raka.

W grupie I końcowe badanie histopatologiczne potwierdziło obecność zmian przerzutowych w węzłach u 8 chorych (19%), w grupie II u 3 chorych (9%) przypadków. Analiza testem Chi^2 z poprawką Fishera nie wykazała różnic znamiennych statystycznie w odniesieniu do tego parametru (p=0,218) ryc. 28.



Ryc. 27. Charakterystyka onkologiczna badanych grup – wynik histopatologiczny z materiału usuniętego w trakcie zabiegu wtórnego . Analiza testem Chi^2 z poprawką Fishera p>0.500

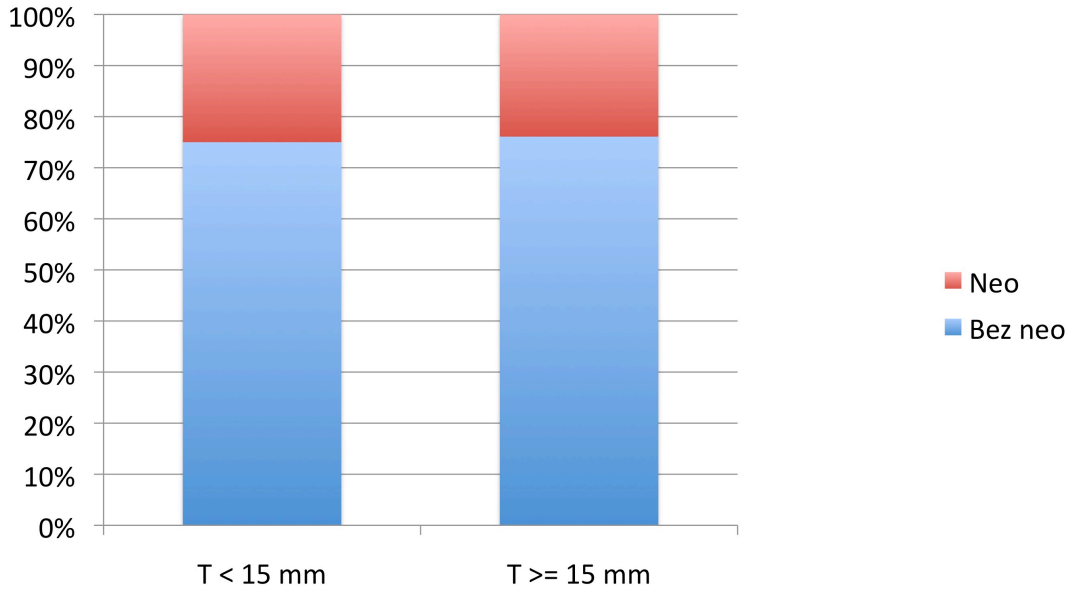


Ryc. 28. Charakterystyka onkologiczna badanych grup – cecha N w zabiegu wtórnym. Analiza testem Chi^2 z poprawką Fishera p=0.218

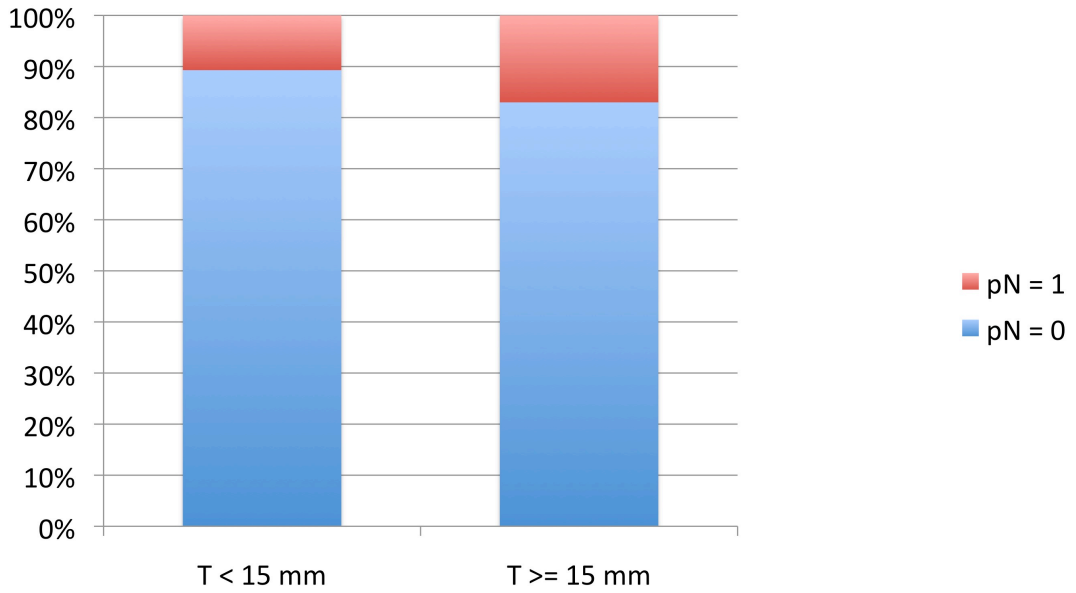
Jako dodatkowe elementy prowadzonego badania, analizie poddano zależność pomiędzy wielkością guza pierwotnego, a częstością występowania nowotworu w resztkowej tkance gruczołowej, a także zależność występowania zmian przerzutowych w węzłach chłonnych znalezionych w zabiegu wtórnym od wielkości guza pierwotnego. Analizując całą grupę (I i II) nie stwierdzono znamiennie statystycznej zależności pomiędzy wyżej wymienionymi parametrami - odpowiednio wielkość zmiany pierwotnej a obecność nowotworu w tkance resztkowej (p=0,564), a także wielkość zmiany pierwotnej a obecność przerzutów w węzłach chłonnych (p=0.348) ryc. 29 i ryc. 30.

Stwierdzono jednak silnie statystycznie istotną zależność (p=0,0033) w przypadku mikroraków – przy średnicy guza pierwotnego < 10 mm, aż w 50% przypadków w końcowym badaniu histopatologicznym tkanki resztkowej rozpoznano raka, ryc. 31. Powyższa zależność nie była już znamienna statystycznie w przypadku obecności przerzutów w węzłach chłonnych (p=0,544), ryc. 32.

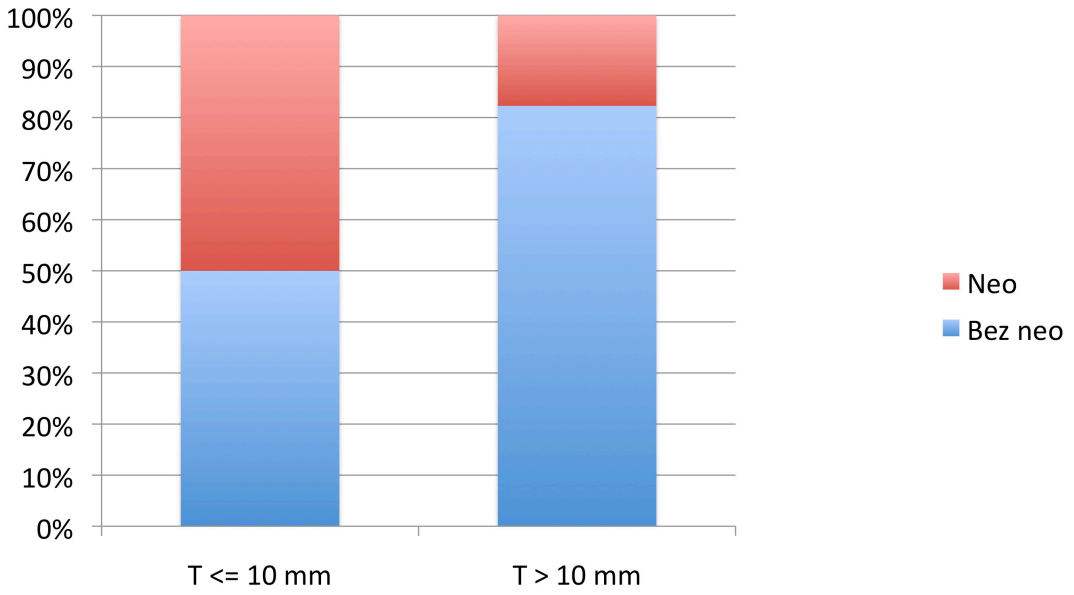
Należy podkreślić, że obecność zmian nowotworowych w pozostawionej tkance gruczołowej, jak i w węzłach chłonnych obserwowano w radykalizacjach dokonywanych po zabiegach dotyczących guzów pierwotnych o różnej średnicy: małej (<15 mm), większej (> 15 mm), a szczególnie często w przypadku reoperacji mikroraków (< 10mm).



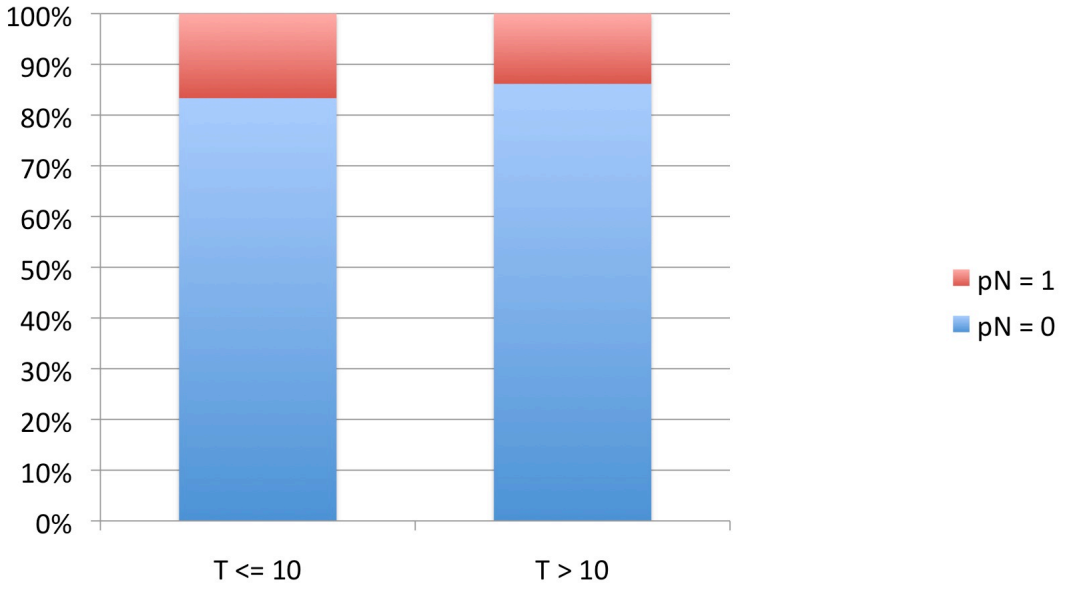
Ryc. 29. Charakterystyka onkologiczna – obecność zmian nowotoworowych w usuniętej tkance tarczycy w zależności od średnicy guza pierowtnego. Analiza testem Chi^2 z poprawką Fishera p=0.564



Ryc. 30. Charakterystyka onkologiczna – cecha N (obecność przerzutów w węzłach chłonnych) w zabiegu wtórnym w zależności od średnicy guza pierwotnego. Analiza testem Chi^2 z poprawką Fishera p=0.348

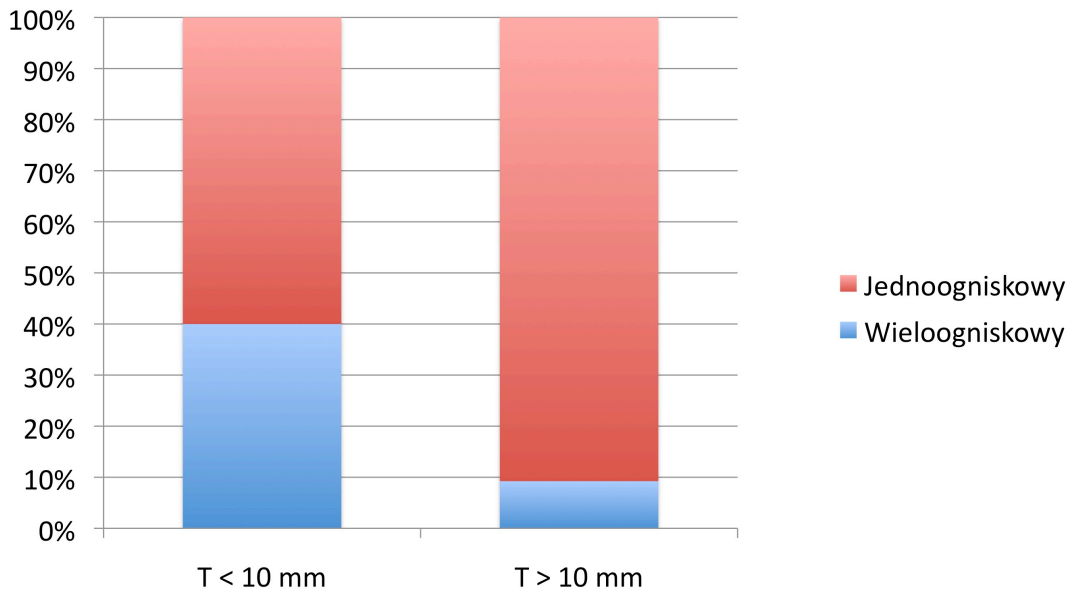


Ryc. 31. Charakterystyka onkologiczna – obecność zmian nowotworowych w zabiegu wtórnym w zależności od średnicy guza pierwotnego. Analiza testem Chi^2 z poprawką Fishera p=0.0033

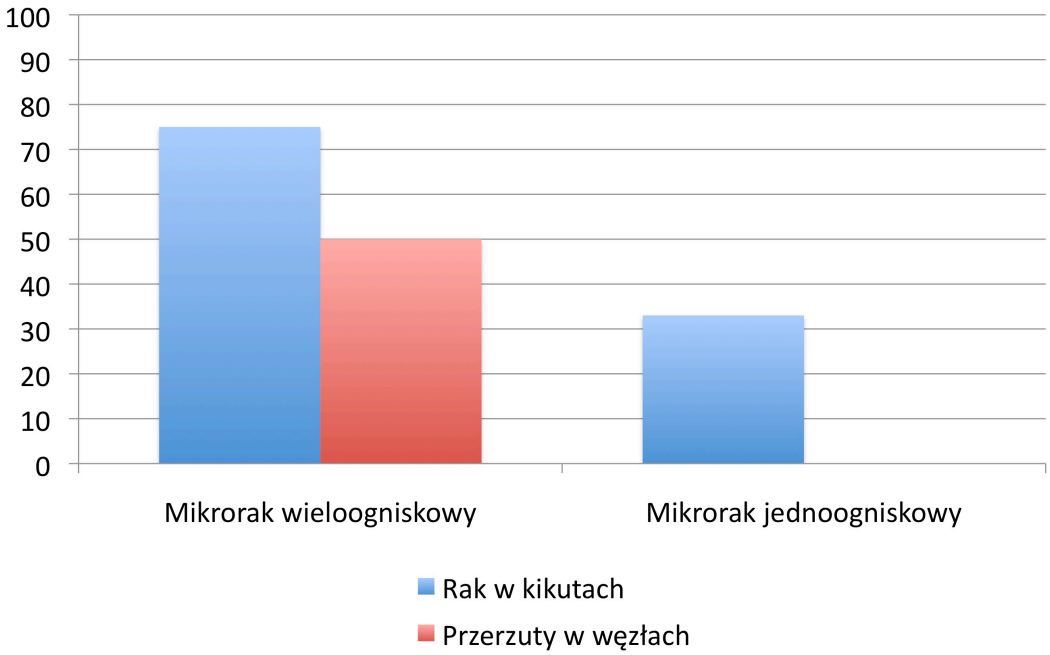


Ryc. 32. Charakterystyka onkologiczna badanych grup – cecha N w zabiegu wtórnym w zależności od przedoperacyjnej średnicy guza. Analiza testem Chi^2 z poprawką Fishera p=0.544

Zbadano również zależność pomiędzy wielkością nowotworowych guzów pierwotnych w całej grupie (I i II) a wieloogniskowością tych zmian. Stwierdzono, że aż 40% guzów o średnicy < 10 mm miało charakter wieloogniskowy. Natomiast w grupie guzów większych > 10 mm, zaledwie 10% występowało w postaci wieloogniskowej. Wynik ten był statystycznie znamienny przy p=0,023 ryc 33. W związku z powyższym dokonano również analizy zależności wieloogniskowej prezentacji mikroraków (< 10 mm) a częstością występowania raka w kikutach i węzłach chłonnych. Zaobserwowano, że w przypadku mikroraków o wieloogniskowej prezentacji ponad dwukrotnie częściej obserwuje się ogniska nowotworowe w pozostawionej resztkowej tkance gruczołowej (75% vs 33%), jak i znamiennie częściej w takich przypadkach spotyka się przerzuty do węzłów chłonnych (50% vs 0%). Obie te zależnosci są silnie znamienne statystycznie, p=0,0021 ryc 34.



Ryc. 33. Charakterystyka onkologiczna – wieloogniskowość zmian nowotoworowych w zależności od wielkości największego ogniska. Analiza testem Chi^2 z poprawką Fishera p=0.023



Ryc. 34. Charakterystyka onkologiczna badanych grup – wieloogniskowość zmian nowotoworowych w mikrorakach a występowanie ognisk raka w kikutach oraz w węzłach chłonnych w trakcie radykalizacji. Analiza testem Chi^2 z poprawką Fishera p=0.0021

5. Dyskusja.

Dane pochodzące z WHO z 1996 roku podają, że aż 300 mln ludzi na świecie ma powiększony gruczoł tarczowy, zaś 7% światowej populacji cierpi z powodu schorzeń tarczycy [98,145]. W Polsce i Europie umiarkowany i znaczny niedobór jodu jest przyczyną zjawiska lokalnych obszarów endemii wola. Występowanie wola w populacji mieszkańców USA szacowane jest na 6-8% u kobiet oraz 2% u mężczyzn [110,145]. W Polsce znaczna część populacji ma powiększony gruczoł tarczowy, a na obszarach endemicznych odsetek ten jest oczywiście jeszcze wyższy [110,145]. Według danych z maja 2009 przedstawionych przez profesora Naumana - krajowego konsultanta do spraw endokrynologii, choroby tarczycy dotyczą 20-30% Polaków [105]. Powyższa statystyka obrazuje skalę problemu leczenia gruczołu tarczowego, w samym województwie pomorskim jest operowanych ponad 1000 przypadków rocznie, co stanowi około 90% wszystkich zabiegów endokrynologicznych (źródło: sprawozdanie konsultanta chirurgii ogólnej w województwie pomorskim za rok 2007).

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów z 2003 roku zarejestrowano w Polsce 1886 nowych zachorowań na nowotwory złośliwe gruczołów wydzielania wewnętrznego, z tego 89,4% to raki tarczycy. Częstość występowania raka tarczycy w latach 90-tych oszacowana na podstawie badań przeprowadzonych przez IARC wynosiła na świecie 0,1-2,16/100.000 mieszkańców. W Polsce zachorowania na raka tarczycy mierzone standaryzowanym współczynnikiem wynoszą odpowiednio 0,8/100.000 wśród mężczyzn i 2,8/100.000 u kobiet [160]. Za czynnik, który mógł wpłynąć na zwiększoną zachorowalność na raka tarczycy uważa się również katastrofę w Czarnobylu w 1986 roku. Wśród tzw. stochastycznych (kancerogennych i genetycznych) następstw popromiennych najwcześniej i z największą intensywnością ujawniły się właśnie raki tarczycy wśród dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat. Do roku 2005 rozpoznano około 4000 przypadków raka tarczycy u dzieci i młodzieży narażonej na opad I^{131}, żyjących na terenach Ukrainy, Białorusi i Federacji Rosyjskiej [107,157]. Na podstawie badań profesor Idy Kinalskiej stwierdzono dziesięciokrotny wzrost zachorowań na raka tarczycy wśród mieszkańców Polski północno-wschodniej, co jest efektem pochłonięcia dawki I^{131} rzędu 10-90 mSv (dane Komitetu Naukowego ONZ do Badania Skutków Promieniowania Atomowego) [157].

Leczenie raka tarczycy jest procesem wieloetapowym oraz wielospecjalistycznym, obejmującym przede wszystkim rozpoznanie i zabieg operacyjny, jak również leczenie

uzupełniające izotopem I^{131}, hormonoterapię, radioterapię zewnętrzną, a niekiedy chemioterapię.

Podstawową rolę w terapii raka tarczycy odgrywa leczenie operacyjne, polegające na całkowitym usunięciu gruczołu tarczowego wraz ze zmienionymi węzłami. Taktyka leczenia operacyjnego raków zróżnicowanych tarczycy w okresie ostatnich kilku lat stała się przedmiotem licznych dyskusji. Istnieje zgodność co do radykalnego leczenia w przypadkach MTC i raka anaplastycznego [4,83,126,147], nie ma jej jednak, jeżeli chodzi o postępowanie w rakach zróżnicowanych. Brak jednolitego schematu leczenia chirurgicznego było powodem stworzenia w Polsce algorytmu postępowania operacyjnego (Rekomendacje Komitetu Naukowego), a kryteria te ustalono w czasie sympozjum *Szczyrk 2000 i 2006 – Rak tarczycy II i III konferencja* [39,120]. W przypadkach raków zróżnicowanych rekomendacje dokładnie określają zakres operacji, gdzie jako leczenie z wyboru zaleca się całkowite pozatorebkowe wycięcie tarczycy wraz z węzłami chłonnymi przedziału środkowego oraz ewentualnym usunięciem węzłów chłonnych przedziałów bocznych, o ile stwierdza się w ich obrębie zmiany przerzutowe. Według rekomendacji Komitetu Naukowego ustalonych w Szczyrku w 2000 roku przez całkowite wycięcie gruczołu tarczowego należy rozumieć zabieg, gdzie pozostawiony miąższ nie przekracza 1 ml po każdej stronie.

Wyjątkiem od tej zasady radykalnego postępowania jest jednoogniskowy PTC o średnicy do 1 cm ($pT_1aN_0M_0$), rozpoznany po operacji w końcowym badaniu histopatologicznym. Jest to jedyny przypadek, gdzie dopuszcza się jako finalne leczenie operacyjne całkowite wycięcie jednego płata gruczołu wraz z guzem oraz cieśnią [36,39,126,130]. Niektórzy autorzy proponują także takie postępowanie w „utajonym" FTC o średnicy <1 cm, [47,124]. Z uwagi na obserwowane wznowy i przerzuty po tego typu zabiegach wielu autorów zaleca bardziej radykalne podejście. Istnieje zgodność co do tego, że najmniejszym dopuszczalnym zabiegiem w chirurgicznej terapii raka tarczycy lub przy jego podejrzeniu w BACC jest całkowite wycięcie danego płata wraz z guzem i cieśnią gruczołu [47,86,126]. Tego typu procedura nosi znamiona radykalności w przypadku PTC o zaawansowaniu T_{1a},N_0,M_0 [19], a w przypadku „utajonego" FTC stwarza dobre warunki dla reoperacji i całkowitego wycięcia gruczołu tarczowego [19,86,126].

Podsumowując leczenie operacyjne powinno mieć na celu usunięcie całej tkanki nowotworowej wraz z ewentualnymi przerzutowymi węzłami, zarówno widocznymi makroskopowo, jak i tych „utajonych" oraz, o ile to możliwe, usunięcie przerzutów

odległych. Scheidt jest zdania, że tylko totalna tyroidektomia jest jedynym możliwym do zaakceptowania zabiegiem operacyjnym w terapii raka tarczycy. Podobnie Clark, Röher i Carter, uważają ten zabieg jako procedurę z wyboru [21,31,36,126,159], która w rękach doświadczonego chirurga nie jest związana z wyższym ryzykiem powikłań w porównaniu z mniej rozległym zabiegiem. Ryzyko to rośnie natomiast w przypadku reoperacji.

W operacyjnym leczeniu zróżnicowanych raków tarczycy zalecany przez różnych autorów zakres wycięcia węzłów chłonnych jest inny, począwszy od ich diagnostycznej biopsji, poprzez miejscowe, ograniczone ich usunięcie oraz modyfikowane wycięcie, wreszcie kończąc na radykalnym wycięciu węzłów chłonnych [19,34,36,86,124,137,156]. Autorzy, zalecający wyłącznie wybiórcze wycięcie węzłów chłonnych uzasadniają takie stanowisko tym, że zajęcie węzłów chłonnych w przypadku zróżnicowanych raków tarczycy nie pogarsza przeżycia chorych oraz tym, że późne przerzuty w węzłach można usunąć w kolejnych etapach leczenia operacyjnego [19,32,43,48,83]. Jako standard postępowania, w przypadku PTC Wheeler zaleca usuwanie węzłów chłonnych przed i okołotchawiczych aż do węzłów śródpiersia górnego, uzasadniając takie postępowanie sposobem szerzenia się tego typu raka [90,156].

Od kilku lat trwają także badania nad wykorzystaniem oznaczenia węzła wartowniczego w PTC. Autorzy z Japonii identyfikowali śródoperacyjnie węzeł wartowniczy z czułością rzędu 60% do 86,3% używając jedynie błękitu metylenowego, a w przypadku podania znakowanej Tc^{99} ludzkiej albuminy i wykorzystaniu detektora promieniowania jonizującego czułość rosła nawet do 100%. Obecność w około 20% przypadków przerzutów w węzłach wartowniczych w PTC potwierdza wagę problemu leczenia operacyjnego tego schorzenia. Niestety, jak do tej pory w PTC nie udało się na tyle wystandaryzować metody oznaczenia węzła wartowniczego, aby miało to taką wartość jak w przypadku raka gruczołu piersiowego czy czerniaka złośliwego [49,111,115].

Ośrodek, w którym pracuję i z którego pochodzą omawiane badania, przyjął rekomendowane standardy konferencji *Szczyrk 2000 i 2006 – Rak tarczycy II i III konferencja* - wszyscy chorzy leczeni operacyjnie są według zaleceń Komitetu Referencyjnego. W pracy analizowano grupę 75 chorych, których zakwalifikowano do radykalizacji z powodu rozpoznanego raka zróżnicowanego tarczycy po pierwotnie częściowym usunięciu gruczołu z powodu wola guzowatego. Wskazaniami do reoperacji były: postać histopatologiczna raka,

stopień zaawansowania klinicznego w skali pTNM oraz konieczność leczenia uzupełniającego radiojodem.

Grupę chorych poddanych zabiegowi radykalizacji podzielono na grupę I - 43 chorych reoperowanych z zastosowaniem gamma detektora - w 35 przypadkach doszczętnego usunięcia resztkowej tkanki gruczołowej, z wycięciem węzłów okołotchawiczych, w 8 kolejnych przypadkach zabieg poszerzono o wycięcie węzłów chłonnych bocznych szyi z powodu ich powiększenia i podejrzenia obecności przerzutów raka (wyższe wartości zliczeń gamma detektora). W grupie II - 32 chorych reoperowanych bez zastosowania śródoperacyjnej scyntygrafii - wykonano w 27 przypadkach usunięcie pozostawionej tkanki tarczycy, a u kolejnych 5 chorych zabieg poszerzono o limfadenektomię boczną szyi z powodu powiększenia węzłów chłonnych i podejrzenia obecności przerzutów raka.

W omawianym przez nas materiale opisano także 4 przypadki reoperowania chorych z zmianami o średnicy 10 mm, z czego w 3 przypadkach był to PTC, a w 1 przypadku FTC <10 mm. Zgodnie z rekomendacjami leczenie operacyjne w przypadkach raka brodawkowatego o zaawansowaniu $pT_1aN_0M_0$ tylko na zabiegu wycięcia płata wraz z guzem i cieśnią, podjęto decyzję o radykalizacji, kierując się stosunkowo młodym wiekiem chorych (mimo lepszego rokowania), a tym samym dość długim okresem obserwacji pooperacyjnej i łatwiejszym jego monitorowaniem w przypadku radykalnego leczenia. Obserwowane przypadki wznów miejscowych i przerzutów do węzłów chłonnych po tego typu zabiegach przemawiają za bardziej radykalnym podejściem [90]. Co szczególnie ważne, w badanej w pracy grupie chorych analizie poddano zależność pomiędzy wielkością guza pierwotnego, a występowaniem nowotworu w resztkowej tkance gruczołowej oraz zależność wielkości guza pierwotnego od występowania zmian przerzutowych w węzłach chłonnych. W badanej grupie zauważono interesującą zależność w przypadku mikroraków (<10 mm) – aż w 50% przypadków w końcowym badaniu histopatologicznym usuniętych kikutów wykryto komórki raka.

Należy podkreślić, że obecność zmian nowotworowych w resztkowej tkance gruczołowej, jak i w węzłach chłonnych obserwowano zarówno w radykalizacjach dokonywanych po zabiegach pierwotnie dotyczących guzów o średnicy <15 mm, jak i tych o większej średnicy > 15 mm (średnicę 15 mm przyjęto kierując się skalą Mazzaferriego i Jhianga), zaś szczególnie znamiennie statystyczniew przypadku reoperacji mikroraków, co

wskazuje, że radykalizacja może powinna dotyczyć wszystkich zabiegów niedoszczętnych, w których rozpoznano zróżnicowanego raka tarczycy.

Analizując dodatkowo związek pomiedzy wieloogniskowością w pierwszym badaniu histopatologicznym mikroraków a częstością występowania ognisk raka w kikucie i węzłach chłonnych stwierdzono, że w przypadku mikroraków o wieloogniskowej prezentacji znacznie częściej (75%) obserwuje się ogniska nowotworowe w pozostawionej resztkowej tkance gruczołowej, jak i spotyka się przerzuty do węzłów chłonnych (50%).

Wielu autorów leczenie raków zróżnicowanych tarczycy opiera o kwalifikację chorych do poszczególnych grup ryzyka, a zakres zabiegu operacyjnego uzależnia od występujących w danym przypadku czynników rokowniczych, takich jak postać histopatologiczna nowotworu, stopień zaawansowania, obecność przerzutów w szyjnych węzłach chłonnych i przerzutów odległych, dynamika wzrostu procesu nowotworowego, wiek, płeć chorych oraz możliwość pooperacyjnego leczenia uzupełniającego [60]. Na podstawie analizy dużych liczbowo grup chorych stworzono kryteria, które określają wskazania do postępowania bardziej radykalnego uwzględniając czynniki prognostyczne. W 1979 r. powstała opracowana przez EORTC (European Organisation for Reasearch and Treatment of Cancer) skala prognostyczna dla wszystkich raków tarczycy, jest ona oparta o następujące czynniki ryzyka: wiek, płeć, naciekanie lub brak naciekania torebki tarczycy, typ histopatologiczny, obecność zmian przerzutowych [17]. Kolejną skalą stosowaną dla PTC jest skala AMES: wiek (age), przerzuty (metastases), naciekanie torebki tarczycy (extrathyroideal extension), wielkość guza (size). Inna skalą rokowniczą, stworzoną dla raków zróżnicowanych jest AGES, gdzie zamiast parametru obecności przerzutów bierze się pod uwagę stopień zaawansowania, podobnie skala DAMES, która dodatkowo określa stopień poliploidii DNA [109]. Opracowana przez de Groota skala dla PTC klasyfikuje przypadki według ograniczenia procesu nowotworowego tylko do gruczołu, zajęcia węzłów chłonnych, naciekania sąsiednich narządów oraz obecności odległych przerzutów. Mazzaferri i Jhiang po przeanalizowaniu 1355 chorych przedstawili kolejną skalę rokowniczą uwzględniającą 4 grupy ryzyka. Do pierwszej grupy zaliczono przypadki, guzów o średnicy poniżej 1,5 cm bez lub ze zmianami przerzutowymi. Grupę drugą stanowiły guzy o średnicy 1,5-4,4 cm z obecnością przerzutów w węzłach chłonnych lub 3 ogniskami nowotworu zlokalizowanymi w tarczycy. W grupie trzeciej znalazły się przypadki guzów większych niż 4,5cm lub naciek wykraczający poza gruczoł. Obecność odległych przerzutów stanowiła kryterium

przynależności do grupy czwartej [99]. W ostatnich latach sugeruje się również dołączenie do skal rokowniczych bardzo ważnego czynnika prognostycznego jakim są wyniki badań genetycznych (mutacja genów grupy *ras* w FTC, genu RET/PTC w PTC czy ekspresji białka p53 w raku anaplastycznym oraz zaburzeń w grupie genów rodziny *erbB* i receptorów (HER) w rakach gruczołu tarczowego) [143]. Skalami rokowniczymi opartymi właśnie o wyniki badań genetycznych są skale LAST1 i LAST2, gdzie uwzględniono takie czynniki jak: utrata heterozygotyczności (L-loss of hetrozygosity) i obecność aberracji chromosomowych (A – aberrations), płeć, rodzaj schorzenia tarczycy (T- thyroid disease), a także czas jego trwania, W skali LAST2 czynnikiem rokowniczym jest również utrata heterozygotyczności (L-loss of hetrozygosity), wiek i płeć w grupie chorych z rakiem tarczycy (A-age), (S-sex), (T-thyroid cancer) [97].

Wymienione powyżej skale oparte są na zasadzie punktowej oraz ocenie stopnia klinicznego zaawansowania, co pozwala wyodrębnić chorych o niższym lub wyższym stopniu ryzyka i zaplanować najkorzystniejszy zakres leczenia operacyjnego [7,9,37, 64,67,80, 132,141].

Wprowadzenie BAC, a w szczególności BACC pod kontrolą USG w celu przedoperacyjnego ustalenia rozpoznania w znaczący sposób przyczyniło się do pierwotnego radykalnego postępowania operacyjnego. Niemniej jeszcze często zdarzają się sytuacje, kiedy rozpoznanie raka gruczołu tarczowego otrzymuje się dopiero na podstawie końcowego badania histopatologicznego po pierwotnej operacji z powodu wola najczęściej guzowatego. Chorzy ci, w myśl przyjętych zasad postępowania chirurgicznego na Konferencji w Szczyrku w 2000 roku, wymagają wtórnego leczenia operacyjnego w celu usunięcia pozostawionej tkanki tarczycy.

Trudności w przedoperacyjnym ustaleniu rozpoznania raka tarczycy spowodowane są często niereprezentatywnym wynikiem biopsji, problemem braku możliwości oceny guza pęcherzykowego w badaniu doraźnym (niemożliwa ocena naciekania torebki i naczyń), czy wreszcie rozpoznaniem raka dopiero w końcowym badaniu histopatologicznym u chorych operowanych z powodu wola. Według Tee, BACC nie wykrywa aż 1/3 złośliwych zmian w obrębie gruczołu tarczowego [146]. Poniżej przedstawiono listę czynników wpływających na prawidłowe rozpoznanie po wykonaniu BACC oraz ocenę wyników histopatologicznych na podstawie pracy Kuru i wsp. Tabela 18 i 19 [88].

Badania cytologiczne BACC
Czynniki wpływające na prawidłowe rozpoznanie
Ocenie podlega niewielka część gruczołu
Pobranie materiału z miejsca reprezentatywnego dla zmiany (pod kontrolą USG)
prawidłowo pobrany materiał
Doświadczenie patologa

Tab. 18 Czynniki wpływające na prawidłowe rozpoznanie histopatologiczne na podstawie BACC.

BACC	Liczba BACC/(%)	Wynik hist-pat – zmiana łagodna	Wynik hist-pat – zmiana złośliwa/ %
zmiana złośliwa	16 (3)	0	16 (100)
zmiana łagodna	319 (62)	315	4 (1.3)
zmiana podejrzana	43 (8.4)	23	20 (47)
guz pęcherzykowy	88 (17)	76	12 (14)
zmiana niediagnostyczna	48 (9.3)	37	11 (23)
Suma	514 (100)	451	63 (12)

Tab. 19 Ocena wyników badań histopatologicznych po BACC [88].

Ważnym atutem BACC jest jednak jej niewielka inwazyjność, niski koszt wykonania oraz duża wartość kliniczna. Wynik BAC czy też BACC, znacząco wpływa na zakres operacji. Ma to szczególne znaczenie w przypadku podejrzenia PTC, MTC czy raka anaplastycznego. Należy jednak pamiętać, że wiarygodność tego badania jest uzależniona od doświadczenia patologa, a pobierany materiał nie stanowi całego preparatu, nie daje więc możliwości oceny naciekania torebki guza i torebki gruczołu tarczowego oraz naczyń

krwionośnych. Pobrany materiał jest tylko reprezentatywny dla części nakłuwanej zmiany, a więc stanowi tylko niewielką część gruczołu tarczowego [22].

Ostatnio, pewną alternatywę, dla BACC w przypadku guzów pęcherzykowych i FTC może stanowić badanie galektyny-3, substratu dla metaloproteinazy 2, której zwiększony poziom obserwuje się w surowicy oraz bioptatach w przypadku zmian złośliwych. Badanie to nie ma jednak zastąpić biopsji, a jedynie stanowić komplementarną metodę dla przypadków nierozstrzygniętych na jej podstawie samej biopsji. [8].

Według niektórych autorów aż 30-40 % raków tarczycy rozpoznaje się właśnie w końcowym badaniu histopatologicznym, dlatego też zgodnie z istniejącymi wytycznymi, w takich przypadkach zaleca się wykonanie zabiegu radykalizacji (completion thyroidectomy).

Radykalizacja chirurgiczna zróżnicowanych raków tarczycy ciągle budzi kontrowersje i ma tak samo wielu zwolenników jak i przeciwników. Wątpliwości dotyczą wskazań do przeprowadzenia wtórnej operacji.

Zwolennicy radykalizacji, a więc wtórnej operacji i całkowitego usunięcia gruczołu, postępowanie takie motywują mniejszym prawdopodobieństwem wznowy procesu nowotworowego, możliwością skuteczniejszego leczenia uzupełniającego I^{131} oraz prawidłowego monitorowania przebiegu pooperacyjnego [72]. Argumentami przemawiającymi za takim stanowiskiem jest stosunkowo wysoki odsetek postaci wieloogniskowych PTC oraz potencjalna wznowa procesu nowotworowego w pozostawionej tkance gruczołowej. Przeprowadzone obserwacje kliniczne wykazują, że aż 30 do nawet 80% przypadków PTC w postaci $pT_1N_0M_0$ ma charakter rozsiany. [53,57,127].

Niestety, całkowite usunięcie pozostawionych fragmentów tarczycy w zmienionych bliznowato tkankach jest technicznie bardzo trudne, a problem dotyczy przede wszystkim lokalizacji resztkowej tkanki tarczycowej oraz oceny doszczętności samej resekcji. Radykalność tego typu zabiegów bywa często wątpliwa, a sam zabieg obciążony jest wyższym ryzykiem występowania powikłań pooperacyjnych jak: uszkodzenie nerwów krtaniowych, sąsiednich narządów i tężyczki [23,72].

Przeciwnicy radykalizacji swoje stanowisko tłumaczą tym, że odległe wyniki leczenia zróżnicowanego raka tarczycy są zadawalające, a analizy oceniające odsetek przeżyć w grupie chorych poddanych radykalizacji w stosunku do grupy chorych powtórnie

nieoperowanych, niewiele się różni. Z tego samego nurtu wypływają inne wątpliwości, które mówią, że skoro rokowania i wyniki odległe leczenia zróżnicowanego raka tarczycy są dobre, to czy konieczne jest wykonywanie operacji wtórnych i na ile zwiększają one skuteczność terapii. Zwolennicy mniej radykalnego postępowania tacy jak Rossi, Cady, Simpson i Grant są zdania, że oszczędzające postępowanie w tej grupie chorych wiąże się z występowaniem niższego odsetka powikłań pooperacyjnych, uniknięciem trudności technicznych w czasie wtórnej operacji przy podobnym okresie przeżycia jak u chorych po operacji radykalnej [18,57,123].

Istotnym elementem wpływającym na doszczętność wtórnego zabiegu jest czas jego wykonania po pierwszej operacji. Jak podkreślają autorzy wszystkie wtórne zabiegi stanowią problem z powodu występującej tkanki włóknistej tworzącej bliznę wokół resztkowego gruczołu. Taki stan rzeczy powoduje, że operacje te stają się technicznie trudne, czasochłonne i wymagają dużego doświadczenia od operatora a przede wszystkim obarczone są wyższym odsetkiem powikłań. Uważa się, że momentem najkorzystniejszym do wykonania tego typu zabiegu jest 5-10 doba po pierwszej operacji lub okres 2-3 miesięcy. Operacja radykalna wykonywana w okresie poza podanymi powyżej ramami jest często niemożliwa z powodu dużego odczynu zapalnego tworzącej się blizny [30,135]. Według piśmiennictwa doszczętność wczesnych radykalizacji (do 5 doby pooperacyjnej), jest lepsza niż późnych wykonywanych w okresie 2-3 miesięcy po pierwszym leczeniu operacyjnym [114].

Analizowani w pracy chorzy w obu grupach byli reoperowani w okresie 8-16 tygodni od pierwszego zabiegu, średnio 11 tygodni.

Kolejnym istotnym elementem przy operacji radykalizacji jest ustalenie miejsca i wielkości pozostawionych fragmentów tarczycy w tkance bliznowatej na szyi.

Badaniami obrazowymi pozwalającymi przed wtórną operacją zlokalizować i określić wielkość pozostawionej tkanki tarczycy są: USG, TK oraz badanie scyntygraficzne. Badania te nie pozwalają jednak odróżnić tkanki nowotworowej od bliznowatej. Podobne trudności występują przy różnicowaniu węzłów chłonnych za pomocą badań obrazowych. Mogą być one powiększone z powodu zmian przerzutowych lub z uwagi na odczyn zapalny po pierwszym zabiegu operacyjnym.

Wychwyt radiojodu zarówno przez komórki tarczycy, jak i komórki raka zróżnicowanego oraz zmienione przerzutowo węzły chłonne, pozwala na wykorzystanie śródoperacyjnej detekcji promieniowania gamma w zabiegach wtórnie radykalnych.

Stanowiska różnych autorów co do przydatności tej metody są tak samo podzielone jak ma to miejsce w przypadku konieczności wykonywania zabiegów radykalizacyjnych. Część wątpliwości wynika z różnic właściwości fizycznych stosowanych izotopów oraz samej metodologii – ilości podanego przedoperacyjnie izotopu, czasu pomiaru, czy wreszcie rodzaju urządzenia użytego do śródoperacyjnej detekcji.

Istotnym elementem mającym wpływ na wiarygodność wyników jest czas pomiaru tkanek operowanej okolicy, który to pomiar wykonuje się sondą detektora promieniowania jonizującego. Podkreśla się coraz większe znaczenie stosowania innych znaczników izotopowych takich jak technet Tc^{99} czy I^{123}, które z uwagi na posiadane korzystniejsze właściwości fizyczne mogą dawać wiarygodniejsze wyniki pomiarów [68,150].

Zauważono, że skoro rozpad radioaktywny jest zjawiskiem przypadkowym, to wykonywanie pomiarów w krótkim czasie nie pozwala ustalić, która z wartości pomiaru odpowiada rzeczywistości i może to być powodem uzyskiwania wyników fałszywie dodatnich. Zastrzeżenia dotyczą także czułości detekcji, którą można zwiększyć przez redukcję osłon i kolimacji, wiązałoby się to jednak ze spadkiem rozdzielczości detektora. Wiadomo, że jodochwytność komórek tarczycy jest niska, a jodochwytność komórek nowotworowych jest jeszcze słabsza. Dlatego też dla uzyskania wiarygodnej statystyki pomiarów, ich czas powinien być odpowiednio długi, co jednak znacznie wydłużałoby sam zabieg operacyjny [3]. Trvagli i wsp. dla poprawy wiarygodności wyników, dawkę podawanego jodu zwiększyli do 100 mCi, wykazali jednak, że powoduje to ograniczenie śródoperacyjnej detekcji w postaci zmniejszenia jej specyficzności [149]. Podobnie, wysokie dawki radiojodu używali Salvatori i wsp., którzy stosowali środoperacyjną detekcję węzłów chłonnych w operacjach wznowy raka tarczycy [131].

W przeprowadzonych przeze mnie badaniach do pomiarów detekcji śródoperacyjnej zastosowano radioaktywny I^{131}, a czas pomiaru z nad resztkowej tkanki gruczołowej w polu operacyjnym i z nad okolicy barku lewego, stanowiącej tło, wynosił 10 sekund, a dawka podanego przedoperacyjnie radiojodu była niska i wynosiła 1-2 mCi.

Pomorski na podstawie własnych badań z zastosowaniem gamma detektora, wskazuje na dużą przydatność tej metody, która znacznie ułatwia chirurgowi lokalizację, a tym samym umożliwia wycięcie tkanki jodochwytnej. Ma ona także duże znaczenie w detekcji ognisk nowotworowych niewidocznych makroskopowo [116].

Podobne, popierające stanowisko co do korzyści leczenia operacyjnego z zastosowaniem śródoperacyjnej detekcji prezentują autorzy z Zespołu Leczenia Raka Tarczycy z Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie w Gliwicach, gdzie badaniami objęto grupę 186 chorych operowanych przy zastosowaniu wyżej opisanej techniki. Stwierdzono, że w grupie tej radykalność zabiegu była tak dobra, że po wykonaniu kontrolnej scyntygrafii tylko 73 chorych skierowano do leczenia uzupełniającego radiojodem [61].

W przeglądowej pracy Negele i wsp. [106] przedstawili następujące zabiegów radykalizacji zróżnicowanych raków tarczycy.

Autor	Data/rok badania	Ilość pacjentów	Podany izotop	Ilość dni od podania izotopu do zabiegu operacyjnego	Wskazania do radykalizacji: pozostałość gruczołu tarczowego	Wskazania do radykalizacji: wznowa miejscowa	Wskazania do radykalizacji: przetrwałe przerzuty węzłów chłonnych	Wskazania do radykalizacji: wznowa węzłowa	Uprzednia jodoterapia	Radykalność zabiegu	Dodatkowe przerzutowe węzły chłonne	Ogniska fałszywie dodatnie	Ogniska fałszywie ujemne	Ograniczenia wykorzystania gamma detekcji podczas limfadenektomii	Ograniczenie wykorzystania gamma detekcji podczas zabiegu radykalizacji
Litmann [95]	1980	35	I^{131} dawka diagnost.	7	X		X		X	X					X
Travagli [149]	1998	46	I^{131} dawka terap.	5			X	X	X		X	X	X	X	
Lippi [94]	2000	6	I^{131}				X	X		X					
Rubello [129]	2002	8	MIBI Te^{99} dawka diag	0		X				X					
Salvatori [131]	2003	10	I^{131} dawka terap.	5			X	X			X			X	
Negele	2005	4	I^{131} I^{123} dawka diag.	7			X			X				X	

Tab. 20 Wyniki zabiegów radykalizacji z użyciem gamma nawigatora

Opisali oni 4 przypadki reoperowanych chorych z powodu przetrwałych zmian przerzutowych w węzłach chłonnych lub też z powodu wznowy węzłowej, z czego w 2 przypadkach dzięki gamma detektorowi udało się usunąć zmienione węzły szyjne, które w konwencjonalny sposób nie były możliwe do uwidocznienia. Pozostałym 2 chorym usunięto węzły nadobojczykowe i śródpiersiowe również dzięki wskazaniom gamma detektora [106]. Radykalność zabiegów potwierdzono kontrolnym badaniem scyntygraficznym z oceną jodochwytności. Autorzy uważają, że kierowanie się pomiarami gamma detektora jest bardzo pomocne w detekcji zmienionych przerzutowo węzłów, niemożliwych do zidentyfikowania w konwencjonalny sposób. Należy pamiętać, że w przypadku dużych objętości pozostawionej tkanki gruczołowej, pomiary detektora mogą być fałszywie ujemne z powodu znacznie lepszej jodochwytności zdrowej tkanki gruczołowej w stosunku do tkanki nowotworowej [59,75,90,100,134]. W tabeli 20, przedstawiono wyniki różnych autorów dotyczące stosowania śródoperacyjnej detekcji.

Rozróżnienie pomiędzy powiększeniem węzłów w mechanizmie odczynowym po poprzednim zabiegu operacyjnym, a obecnością w ich obrębie zmian przerzutowych jest często makroskopowo niemożliwe. Dlatego w trakcie reoperacji opisywanej grupy I (43 chorych), mając do dyspozycji gamma nawigator oraz bazując na jodochwytności tkanki raków zróżnicowanych, kierowano się wskazaniami licznika scyntylacyjnego. W przypadku wyższych wartości usuwano węzły, chociaż badanie histopatologiczne nie we wszystkich przypadkach potwierdziło obecność zmian przerzutowych. W grupie reoperowanej z użyciem gamma detektora taka sytuacja miała miejsce w 2 przypadkach na 8 wykonanych limfadenektomii bocznych. W grupie II, gdzie kierowano się tylko podejrzeniem obecności zmian przerzutowych w węzłach na podstawie ich cech makroskopowych, badanie histopatologiczne potwierdziło obecność przerzutów w 3 przypadkach z 5 wykonanych limfadenektomii bocznych. Być może te fałszywie dodatnie wskazania gamma nawigatora związane były z opisywanym wyżej problemem zbyt krótkiego czasu pomiaru (10 sek.) przy stosunkowo niskiej dawce podanego I^{131} (1-2mCi). W grupie I końcowe badanie histopatologiczne potwierdziło obecność zmian przerzutowych w węzłach u 6 chorych, a w grupie II u 3 chorych, co jednak nie było statystycznie znamiennej różnicy.

Już Skrzypek i Podwiński w 1993 r. Obserwowali u 28,5% chorych zajęcie węzłów chłonnych pierwotnie makroskopowo ocenionych jako N_0 [137]. Pomorski opisał, że PTC może dawać przerzuty do węzłów chłonnych przy każdej wielkości guza, nie zauważył

natomiast zajęcia węzłów w przypadku FTC o zaawansowaniu T_{1a}, dlatego sugerował, że rutynowe usuwanie węzłów chłonnych w tej sytuacji nie jest uzasadnione [116].

Interesującego spostrzeżenia dokonał Verburg i wsp., którzy zauważyli, że u chorych z PTC i klinicznie jawnymi przerzutami do węzłów chłonnych znamiennie rzadziej obserwuje się okresy wolne od nawrotu choroby w porównaniu do chorych ze zmianami przerzutowymi w węzłach wykrytymi przypadkowo podczas badania mikroskopowego [152].

Usunięcie całej tkanki gruczołowej jest bardzo istotnym elementem terapii z uwagi na produkcję Tg, która wytwarzana jest zarówno przez prawidłowe komórki pęcherzykowe, jak i przez komórki zróżnicowanych raków tarczycy. Stężenie Tg w surowicy krwi jest więc czułym markerem oceny radykalności leczenia operacyjnego oraz obserwacji potencjalnej wznowy [96,101].

W obu analizowanych grupach reoperowanych chorych, monitorowano również poziom Tg w surowicy krwi. W grupie I, chorych reoperowanych z zastosowaniem gamma detektora poziomy te były u 28 chorych < 2 ng/ml u kolejnych 15 oscylowały między 2-8 ng/ml, zaś średnia wartość Tg w tej grupie wyniosła 3.32± 2.09 ng/ml.

W grupie II, 32 chorych reoperowanych bez użycia gamma detekcji, poziomy tyreoglobuliny mierzone po zabiegu wtórnej radykalizacji wynosiły u 8 chorych < 2 ng/ml, w 22 przypadkach mieściły się w przedziale od 2-8 ng/ml, a w 2 pozostałych powyżej 8 ng/ml, średnia wartość Tg w tej grupie wyniosła 4.58 ± 2.5 ng/ml. Różnica ta była zamienna satystycznie. Wyniki te są dowodem na lepszą radykalność zabiegów operacyjnych z użyciem gamma detektora, choć nalezy zaznaczyć, że także grupie bez gamma detektora uzyskano zadowalające wyniki.

Należy pamiętać, że pozostawienie części tkanki gruczołowej utrudnia również ocenę kontrolnego badania scyntygraficznego. Całkowita tyroidektomia pozwala w niektórych przypadkach uniknąć leczenia ablacyjnego radiojodem [75,76]. W ocenie izotopowej za zabieg doszczętny uważa się taki, gdy nie stwierdza się ognisk wychwytu radiojodu na szyi, a sama jodochwytność po 24 godzinach (T_{24}) nie przekracza 1%. Osiągnięcie takiego wyniku, nawet w najlepszych ośrodkach jest trudne lub wręcz niemożliwe [134]. Stwierdzono, że aż u 28 do 95% chorych po wydaałoby się makroskopowo radykalnym zabiegu resekcyjnym badanie scyntygraficzne wykazuje obecność tkanki gruczołowej wychwytującej I^{131} [35,50,82]. Podobnie Hänscheid i wsp. w przeprowadzonych badaniach zauważyli, że brak

wychwytu izotopu jodu po potencjalnie radykalnych zabiegach obserwuje się zaledwie u 20% chorych, natomiast Hay ocenił, że pozostawioną tkankę gruczołową można wykazać w 60 do 74% przypadków [65,68]. Za kryterium braku konieczności leczenia ablacyjnego I^{131} przyjmuje się T_{24} mniejsze od 1%, a według innych autorów mniejsze od 3% [10,75,76,83,91]. Wynika z tego więc, że jodochwytność w obrębie szyi i całego ciała ≥ 1% (3%) stanowi kryterium dla uzupełniającej radiojodoterapii.

W badanych przeze mnie grupach chorych, w okresie 4-6 tygodni po zabiegu wtórnej radykalizacji wykonywano kontrolną scyntygrafię całego ciała z oceną jodochwytności. W grupie I, stwierdzono średnią jodochwytność 6,29% ± 3.38%. W grupie II, chorych reoperowanych bez zastosowania gamma nawigatora, w kontrolnej scyntygrafii, jodochwytność wynosiła średnio 7,31% ± 2,29% (wynik nie jest znamienny statystycznie). Wszyscy chorzy z obu grup zostali zakwalifikowani do ablacyjnego leczenia radiojodem.

W pracy Levina i wsp. w grupie reoperowanych chorych utkanie nowotworowe w pozostawionej tkance gruczołowej stwierdzono u 22% badanych [92]. Podobną analizę przeprowadził Włoch i wsp., gdzie wśród 121 chorych poddanych wtórnemu zabiegowi operacyjnemu, komórki nowotworowe w resztkowej tkance tarczycy rozpoznano aż u 47% badanych. [159].

W analizowanej przeze mnie grupie 75 chorych poddanych zabiegowi radykalizacji, końcowe badanie histopatologiczne usuniętej resztkowej tkanki tarczycowej po wykonanym wtórnym zabiegu wykazało: w grupie I PTC w 11 przypadkach, FTC w 1 przypadku, co stanowi odpowiednio 26 i 7% wszystkich przypadków w badanej grupie. U pozostałych 31 (72%) pacjentów, wykazano prawidłowe komórki tarczycy. W grupie II w 7 przypadkach rozpoznano PTC (21%), FTC w końcowym badaniu histopatologicznym w tej grupie nie stwierdzono, w 25 (79%) przypadkach rozpoznano prawidłową tkankę gruczołową.

Jak się podkreśla, na wyniki odległe leczenia zróżnicowanych nowotworów tarczycy ma wpływ radykalność zabiegu operacyjnego oraz zastosowana terapia uzupełniająca.

Za radykalnym podejściem chirurgicznym przemawia również fakt skuteczniejszego leczenia uzupełniającego radiojodem po zabiegach całkowitej tyroidektomii. Zaobserwowano lepsze efekty radiojodoterapii u 90% chorych po całkowitym lub prawie całkowitym wycięciu tarczycy, w stosunku do grupy 22% chorych po mniej radykalnych zabiegach [68]. Skuteczność leczenia radiojodem była znamiennie wyższa przy resztkowej

masie gruczołu < 2g (96% ablacji) niż w przypadku gdy masa ta była większa (67% skutecznej ablacji) [76]. W retrospektywnej megaanalizie dotyczącej wyników leczenia ponad 1000 chorych na zróżnicowanego raka tarczycy stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka zgonu z powodu tego raka u chorych poddanych leczeniu uzupełniającemu. Ponadto wykazano, że leczenie uzupełniające 3-krotnie zmniejsza ryzyko nawrotu lokoregionalnego, a ryzyko przerzutów odległych spadło z 4 do 2% [134]. Wynika z tego, że wraz ze zmniejszeniem objętości pozostawionych fragmentów tarczycy rośnie skuteczność leczenia ablacyjnego [31,75,76,91]. W pracy Mikosińskiego i Pomorskiego poddano reperacji 24 chorych z powodu zróżnicowanego raka tarczycy po pierwotnie niedoszczętnym zabiegu. Celem oceny objętości pozostawionych kikutów tarczycy, przed i po zabiegu radykalizacji we wszystkich przypadkach wykonywano scyntygrafię z użyciem izotopu I^{131} oraz badanie USG szyi. Pozwoliło to potwierdzić, że wartość tych dwóch różnych badań obrazowych jest zbliżona jeżeli chodzi o ocenę objętości resztkowej tkanki gruczołowej, a radykalizacja chirurgiczna dalej znacząco ją zmniejsza [103]. Według danych z piśmiennictwa prawidłowa tarczyca gromadzi około 1-1,75% podanej aktywności radiojodu na gram tkanki [10]. W przypadku raka zróżnicowanego wychwyt ten jest mniejszy niż 0,5%/g, a niektórzy podają się, że jest niższy nawet 44-krotnie, gromadząc zaledwie 0,04%/g podanej aktywności [76,10]. Fakt ten potwierdza również zasadność radykalnego leczenia, zarówno pierwotnego, jak i wtórnego.

Omawiając dalej kwestię zasadności przeprowadzania zabiegów radykalizacji, należy podkreślić, że postępowanie to uważa się za najkorzystniejsze z uwagi na wieloogniskowość, a tym samym możliwość występowania PTC w obu płatach. Ryzyko wznowy w przeciwległym płacie wynosi 5-24% [119, 10,38,107,114]. W przedstawionej przez Włocha pracy, zauważono, że w przypadku guzów większych niż 1,5 cm po operacji niedoszczętnej w kikutach obu płatów mogą pozostać ogniska nowotworowe, a rozsiew w obrębie gruczołu stwierdzono w 33% przypadków [158]. Istnieje duże prawdopodobieństwo, że w pozostawionej tkance gruczołowej mogą znajdować się mikroskopowe ogniska raka, zwłaszcza w przypadku PTC, który ma często postać wieloogniskową [76]. Na podstawie pracy Alzahraniego i wsp. analizujących wyniki badań histopatologicznych wtórnych zabiegów operacyjnych, mikroskopowe ogniska PTC wykryto w 17,3-46% przypadków [2,114]. Jak opisano odsetek postaci wieloogniskowych tego nowotworu może sięgać nawet 80%, co przemawia więc za wykonywaniem zabiegów radykalizacji nawet przy guzach o małej średnicy [5,20,21,109].

W analizowanym przeze mnie całym materiale (grupa I i II) chorych reoperowanych z powodu niedoszczętności pierwszych zabiegów, u 13 chorych stwierdzono ogniska raka tarczycy w pozostawionych kikutach, w tym u 10 w kikucie przeciwległego płata, co świadczy o częstej wieloogniskowości tych nowotworów. Jak już wspomniano w grupie raków o małej średnicy można leczenie operacyjne zakończyć na etapie lobektomii z usunięciem cieśni, nie poddając tych chorych zabiegowi radykalizacji. Dlatego analizie poddano zależność pomiędzy wielkością guza pierwotnego, a występowaniem nowotworu w resztkowej tkance gruczołowej oraz zależność wielkości guza pierwotnego od występowania zmian przerzutowych w węzłach chłonnych. Zauważono, że w przypadku mikroraków (<10 mm) aż w 50% przypadków końcowe badanie histopatologiczne wykazywało obecność komórek raka w usuniętej resztkowej tkance gruczołowej, a także węzłach chłonnych. Wynik ten może być argumentem za wykonywaniem radykalizacji po wszystkich zabiegach niedoszczętnych, w których rozpoznano zróżnicowanego raka tarczycy.

Mikroskopowe ogniska raka, zwłaszcza PTC mogą długo pozostawać nieme klinicznie [76], a możliwość zniszczenia takich mikroognisk podczas leczenia radiojodem jest ograniczona z uwagi na charakterystykę rozkładu geometrycznego promieniowania β, z której wynika, że im mniejsze ognisko raka, tym niższe szanse jego zniszczenia za pomocą radiojodu. Niezniszczone mikroogniska nowotworowe, zwłaszcza, jeśli są nieunaczynione lub słabo unaczynione, nie uwidaczniają się podczas wykonywanych kontrolnych scyntygrafii. Chory jest więc zagrożony ryzykiem wznowy miejscowej. Jest to kolejny argument przemawiający za radykalnym leczeniem operacyjnym.

Kontrowersyjne wydaje się stwierdzenie, że leczenie ablacyjne radiojodem może zastępować radykalny zabieg operacyjny, chociaż w pracy Leblanca i wsp. porównano 2 grupy, z których pierwszą stanowili chorzy, którzy mieli wykonaną częściową resekcję gruczołu tarczowego w przebiegu zróżnicowanego raka tarczycy, a następnie poddani zostali leczeniu ablacyjnemu [89]. Druga grupa przeszła zaś tylko zabieg całkowitej tyroidektomii bez leczenia uzupełniającego. W pierwszej grupie stwierdzono nawrót choroby u 4 na 71 przypadków, w drugiej grupie u 9 na 98 przypadków. Autorzy skłaniają się aby nie wykonywać zabiegów radykalizacji, a częściową resekcję tarczycy z następczą radiojodoterapią, uważają za wystarczającą w przypadkach kiedy dopiero końcowe badanie histopatologiczne ujawnia zróżnicowanego raka tarczycy [89]. W ośrodku gdańskim, z którego pochodzi praca, zgodnie z rekomendacjami Komitetu Naukowego Szczyrk 2000,

wszystkich chorych po pierwotnie niedoszczętnych zabiegach wycięcia wola guzowatego i rozpoznaniu w końcowym badaniu histopatologicznym raka zróżnicowanego, poddaje się reoperacji, a następnie uzupełniającemu leczeniu I^{131}. Obecnie pacjenci, którzy mają odnieść korzyść z leczenia ablacyjnego są dobierani zgodnie z wytycznymi zawartymi w skalach prognostycznych [68].

Operacje wtórne radykalnego usunięcia fragmentów pozostawionej tarczycy, według piśmiennictwa światowego, znamiennie statystycznie redukują śmiertelność w zróżnicowanym raku tarczycy w stosunku do zabiegów mniej radykalnych. Uważa się, że istnieje ujemna korelacja pomiędzy objętością pozostawionego gruczołu tarczowego awynikiem uzupełniającego leczenia radiojodem mierzonego skutecznością ablacji [6,10]. Przy pozostawieniu zbyt dużej masy resztkowej tkanki gruczołowej pierwszy etap leczenia uzupełniającego może okazać się niewystarczający, a chorzy wymagają podawania kolejnych dawek jodu promieniotwórczego [84].

Radykalność wtórnych zabiegów jest gorsza w porównaniu do zabiegów pierwotnej całkowitej tyroidektomii, co jest związane z dużo trudniejszymi warunkami operacyjnymi z uwagi na obecność tkanki bliznowatej, co znacznie utrudnia identyfikację pozostałości tkanki gruczołowej i innych struktur anatomicznych. W badaniach scyntygraficznych Gűnther i Moser ocenili średni wychwyt izotopu jodu u chorych poddanych zabiegom radykalizacji z powodu wykrycia raka w wolu i wyniósł on 19,4 ± 18,6%. Podobnie na podstawie badań Instytutu Onkologii z Warszawy stwierdzono, że zaledwie u 2,5% chorych z grupy 206 pacjentów po zabiegach wtórnych nie wykazano wychwytu I^{131}, pozostali chorzy mieli jodochwytność nad lożą po usuniętym gruczole tarczowym powyżej 15% [140].

Należy podkreślić, że warunki operacyjne wtórnych zabiegów są znacznie trudniejsze niż ma to miejsce w operacjach pierwotnie radykalnych, a zatem rośnie ryzyko występowania potencjalnych powikłań pooperacyjnych. Dlatego korzyścią reoperacji z zastosowaniem gamma detektora jest także zmniejszenie ich liczby w stosunku do chorych reoperowanych konwencjonalnie. Podobne korzyści stosowania tej techniki w czasie zabiegu operacyjnego opisywane są zarówno przez polskich jak i zagranicznych autorów, którzy stwierdzili, że odsetek powikłań wśród reoperowanych chorych jest wysoki, co powinno skłaniać do usprawniania metod śródoperacyjnych, które pozwalałyby przeprowadzać zabiegi zarówno radykalne i jednocześnie obarczone niższym ryzykiem powikłań [140].

Najczęściej obserwowanymi powikłaniami po operacjach tarczycy są: uszkodzenia nerwów krtaniowych oraz uszkodzenie lub usunięcie przytarczyc prowadzące do objawów hipokalcemii. W strumektomiach uszkodzenia nerwów krtaniowych dolnych obserwowane są w niewielkim odsetku i wahają się od 0,7 do 1,9%, a objawy tężyczki stwierdza się w 0,6 do 2,0 % przypadków. Niestety, odsetek tych powikłań rośnie u chorych operowanych z powodu raka tarczycy (całkowite usunięcie gruczołu), uszkodzenie nerwów krtaniowych dolnych obserwuje się w 3,3-6,4%, tężyczkę w 1,6-5,4%, a jeszcze wyższy odsetek tych powikłań stwierdza się przy operacjach wtórnych, gdzie uszkodzenie nerwów krtaniowych obserwuje się w 3,0-10,8% przypadków, zaś hipokalcemię nawet u około 30 do 50% operowanych. Jawną klinicznie tężyczkę w 4,6-13,0% [15]. Rzadziej dochodzi do uszkodzenia narządów sąsiednich takich jak tchawica, przełyk czy duże naczynia szyjne [46,48,87].

Powikłanie	Pierwotna całkowita tyroidektomia (n=141) %	Operacja wtórnie radykalna bez zastosowania śródoperacyjnej detekcji (n=92) %
Porażenie nerwu krtaniowego	7	8
Uszkodzenie nerwu krtaniowego	3	5
Przemijająca hipokalcemia	6	9
Trwała hipokalcemia	4	6
Krwiak	1	1
Seroma	2	4
Infekcja rany operacyjnej	1	2

Tab. 21. Powikłania w grupie chorych po pierwotnie całkowitej tyroidektomii oraz po zabiegu wtórnie radykalnym [46].

W pracy opublikowanej przez Erdema i wsp. stwierdzono mniej powikłań w grupie chorych pierwotnie poddanych radykalnej tyroidektomii w stosunku do grupy chorych poddanych wtórnej radykalizacji bez zastosowania śródoperacyjnej scyntygrafii, różnice te nie były jednak satystycznie znamienne [46], Tabela 21. Wyniki są dowodem na to, że zabiegi wtórnie radykalne nie muszą być obarczone znacznie wyższą liczbą powikłań, a w rękach doświadczonego chirurga oraz przy możliwości śródoperacyjnego zastosowania gamma detektora odsetek ten może być jeszcze niższy [87].

W moim materiale w grupie I mimo stosowania gamma detektora nie udało się również całkowicie uniknąć powikłań, u 3 chorych obserwowano przejściowy niedowład

nerwu krtaniowego wstecznego, a do trwałego uszkodzenia nerwu doszło w 1 przypadku. Należy w tym miejscu podkreślić, że jednak w grupie II, gdzie nie stosowano gamma nawigatora, liczba ta była znamiennie wyższa, czasową dysfunkcję nerwu krtaniowego odnotowano aż u 7 pacjentów, a do trwałego uszkodzenia nerwu doszło u 4 chorych.

Na podstawie analizy całkowitej liczby powikłań (porażenia i uszkodzenia nerwu krtaniowego oraz pooperacyjna hipokalcemia) stwierdziłam znamiennie niższą liczbę powikłań w obrębie grupy I, w której stosowano nawigator (p=0,009). Podobnie blisko znamienności statystycznej mniej porażeń nerwu krtaniowego odnotowano w grupie I (p=0.068). Również uszkodzenie nerwu krtaniowego obserwowano rzadziej w grupie I w porównaniu z grupą II Nav(-) (p=0.106), wynik wykazał silny aczkolwiek niezamienny statystycznie trend. Objawy hipokalcemii obserwowano w obu grupach chorych, w grupie I w 7 przypadkach, a w grupie II u 6 chorych, co nie było statystycznie znamienne. Być może brak różnic w liczbie tego powikłania pomiędzy grupami związany jest z stosowaniem gamma detekcji z izotopem I^{131}, co nie daje możliwości lokalizacji przytarczyc, a samo preparowanie w ich okolicy może spowodować ich czasową dysfunkcję. Zjawisko to obserwuje się nawet w 50% przypadków pierwotnych operacji gruczołu tarczowego, a nawet do 14% przypadków wiąże się ze stałą ich niedoczynnością. [52,148,113,117].

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdziłam, że zabiegi wtórnej radykalizacji z zastosowaniem śródoperacyjnej gamma detekcji pozwalają na osiągnięcie lepszej radykalności leczenia operacyjnego, a podanie przed zabiegiem, radiojodu w dawce 1-2 mCi, umożliwia detekcję tkanki gruczołowej z potencjalnymi ogniskami nowotworowymi niewidocznymi makroskopowo w warunkach tkanki bliznowatej.

Wnioski.

1. Wyniki pooperacyjnej scyntygrafii i ocena stopnia jodochwytności oraz zwłaszcza wyniki stężeń tyreoglobuliny w surowicy krwi pozwalają stwierdzić, że zabiegi wtórnie radykalne z śródoperacyjnym zastosowaniem gamma-detektora są bardziej doszczętne w kontekście usunięcia resztkowej tkanki gruczołowej. radykalne usunięcie tkanki jodochwytnej gruczołu tarczowego.

2. Śródoperacyjne zastosowanie gamma detektora pozwala na istotne zmniejszenie odsetka powikłań w grupie chorych reperowanych z powodu rozpoznania zróżnicowanego raka tarczycy po pierwotnie niedoszczętnym zabiegu operacyjnym.

3. Zabiegi wtórnej radykalizacji powinny być wykonywane z uwagi na wyższe ryzyko obecności ognisk nowotworowych w resztkowej tkance gruczołowej i węzłach chłonnych.

4. Zabiegi wtórnej radykalizacji powinny być wykonywane nawet przy zaawansowaniu guza pierwotnego w stopniu pT_{1a},N_0,M_0, zwłaszcza przy wieloogniskowej prezentacji mikroraków brodawkowatych tarczycy.

7. Streszczenie.

Leczenie raka tarczycy jest procesem wieloetapowym oraz wielospecjalistycznym, obejmującym przede wszystkim zabieg operacyjny, jak również leczenie uzupełniające izotopem I^{131}, hormonoterapię, radioterapię, a niekiedy chemioterapię.

Podstawową rolę w leczeniu raka tarczycy odgrywa leczenie operacyjne, polegające na całkowitym usunięciu gruczołu tarczowego wraz z przerzutowo zmienionymi węzłami. Taktyka leczenia operacyjnego raków zróżnicowanych w okresie ostatnich kilku lat jest przedmiotem licznych dyskusji w środowisku chirurgów. Brak jednolitego schematu leczenia chirurgicznego spowodowało stworzenie w Polsce algorytmu postępowania operacyjnego, a kryteria te ustalono w czasie sympozjum *Szczyrk 2000 – Rak tarczycy II*. W przypadkach raków zróżnicowanych rekomendacje dokładnie określają zakres leczenia operacyjnego, gdzie jako leczenie z wyboru zaleca się całkowite pozatorebkowe wycięcie tarczycy wraz z węzłami chłonnymi przedziału środkowego – węzły przed- i przytchawicze, węzły śródpiersia górnego oraz w przypadku podejrzenia przerzutów w obrębie węzłów chłonnych przedziału bocznego po stronie guza, należy wyciąć również tą grupę węzłów, konieczne jest także skontrolowanie węzłów po stronie przeciwnej. Według rekomendacji Komitetu Naukowego Szczyrk 2000 przez całkowite wycięcie gruczołu tarczowego należy rozumieć sytuację, gdzie pozostawiony miąższ nie przekracza 1ml po każdej stronie.

Podobne stanowisko obowiązuje również w krajach europejskich oraz w USA, gdzie takie wytyczne zostały opracowane przez towarzystwa chirurgiczne i tyreologiczne (przykładowo American Thyroid Association czy Deutsche Gesselschaft für Chirurgie).

Wyjątkiem od powyższej zasady jest ognisko raka brodawkowatego o średnicy do 1 cm ($pT_1aN_0M_0$). Jest to jedyny przypadek, gdzie dopuszcza się całkowite wycięcie tylko jednego płata tarczycy wraz z guzem. Podobnie w przypadku stwierdzenia w przedoperacyjnej biopsji aspiracyjnej minimalnie inwazyjnego raka pęcherzykowego o średnicy <1 cm, również możliwe jest mniej radykalne postępowanie polegające na wycięciu płata z guzem lub subtotalnym wycięciu gruczołu tarczowego. Całkowite wycięcie tarczycy pozwala także na lepsze monitorowanie pooperacyjne choroby, a także poprawia warunki leczenia uzupełniającego. Przeprowadzone obserwacje kliniczne wykazują, że 30% do 80% przypadków raka brodawkowatego w postaci $T_1N_0M_0$ ma charakter rozsiany. W każdym

przypadku rozpoznanego raka rdzeniastego czy anaplastycznego należy bezwzględnie dokonać całkowitego wycięcia gruczołu tarczowego, a także elektywnej obustronnej limfadenektomii bocznej szyi.

Pierwotne radykalne postępowanie niestety jest możliwe zaledwie w części przypadków, co spowodowane jest trudnościami w przedoperacyjnym ustaleniu rozpoznania raka tarczycy. Trudności te najczęściej spowodowane są niereprezentatywnym wynikiem biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej, problemem braku możliwości oceny guza pęcherzykowego w badaniu doraźnym czy wreszcie rozpoznaniem raka dopiero w ostatecznym badaniu histopatologicznym u chorych operowanych z powodu wola. Według niektórych autorów aż 30-40 % raków tarczycy rozpoznaje się właśnie w ostatecznym badaniu histopatologicznym. W przypadkach chorych leczonych z powodu raków zróżnicowanych, które zgodnie z wytycznymi są poddawane uzupełniającej jodoradioterapii pozostawienie dużej ilości tkanki gruczołowej dyskwalifikuje tych chorych z leczenia, bowiem I^{131} lepiej kumuluje się w komórkach tarczycowych niż w tkance nowotworowej.

W takich przypadkach konieczne jest wykonanie zabiegu operacyjnego mającego na celu radykalizację pierwotnie niedoszczętnego leczenia (completion thyroidectomy). Zgodnie z doświadczeniami klinicznymi zabieg ten najlepiej wykonywać do 5-7 doby po pierwotnej operacji lub dopiero 2-3 miesiące później. Niestety w tych przypadkach całkowite usunięcie tarczycy w zmienionych przez bliznę tkankach jest bardzo trudne, a dotyczy to przede wszystkim lokalizacji pozostawionej tkanki gruczołowej oraz oceny doszczętności pierwszego zabiegu operacyjnego. Radykalność tego typu operacji jest wątpliwa, a sam zabieg obciążony jest większym ryzykiem występowania powikłań pooperacyjnych takich jak: uszkodzenie nerwów krtaniowych, wycięcie przytarczyc powodujące tężyczkę czy uszkodzenie sąsiednich narządów.

Za zabieg doszczętny uważa się w ocenie izotopowej, taki gdy nie stwierdza się ognisk wychwytu radiojodu na szyi, a sama jodochwytność po 24 godzinach (T_{24}) nie przekracza 1%.

Podanie znacznika izotopu promieniotwórczego oraz śródoperacyjne użycie gamma detektora ułatwia lokalizować resztkową tkankę gruczołową wraz z ewentualnymi ogniskami raka, co wiąże się z lepszą radykalnością zabiegu operacyjnego, a tym samym wpływa na zwiększenie odsetka długoletnich przeżyć. Na podstawie danych z piśmiennictwa radykalność

zabiegów wtórnych bez śródoperacyjnego zastosowania gamma detektora, opartych tylko na makroskopowej identyfikacji tkanki gruczołowej i ognisk nowotworowych jest wątpliwa, szacowana na 30-80%. Śródoperacyjna gamma detekcja w chirurgii tarczycy i przytarczyc nie jest metodą nową na świecie, niestety w Polsce nadal tylko nieliczne ośrodki chirurgiczne w większości akademickie, dysponują odpowiednim sprzętem.

Celem pracy była ocena przydatności śródoperacyjnej gamma detekcji w grupie chorych wymagających reoperacji z powodu rozpoznania w końcowym badaniu histopatologicznym zróżnicowanego raka tarczycy po pierwotnym zabiegu częściowego usunięcia gruczołu w przebiegu wola. Ocenę wartości powyższego postępowania oparto o wyniki :

1. Pooperacyjnej scyntygrafii okolicy szyi z oceną jodochwytności oraz poziomów Tg w surowicy krwi. Świadczą one o stopniu radykalności zabiegu operacyjnego.

2. Analizy częstości występowania powikłań pooperacyjnych.

3. Analizy częstości obecności raka tarczycy w usuniętej tkance gruczołowej po operacjach pierwotnie niedoszczętnych.

4. Analizy występowania komórek nowotworowych w resztkowej tkance gruczołowej i węzłach chłonnych po operacjach pierwotnie niedoszczętnych w zależności od średnicy pierwotnego ogniska nowotworowego.

Badaniem objęto grupę 75 chorych po nieradykalnym wycięciu wola guzowatego, u których pooperacyjnie, w oparciu o badanie histopatologiczne, rozpoznano zróżnicowanego raka tarczycy. Ze względu na niespełnione kryterium radykalności pierwszego zabiegu operacyjnego, wszystkich chorych zakwalifikowano do reoperacji, z czego 43 pacjentów, grupa I Nav(+) - poddanych zostało wtórnej radykalizacji z zastosowaniem detekcji promieniowania jonizującego za pomocą Navigatora GPS (Gamma Positioning System). Porównawczą grupę stanowiło 32 chorych, grupa II Nav(-), u których wykonano zabieg radykalizacji bez stosowania detektora. Wszystkich chorych zakwalifikowano do zabiegu radykalizacji z powodu rozpoznania ognisk raka zróżnicowanego tarczycy w okresie 2-3 miesięcy od pierwotnego zabiegu operacyjnego. W grupie I, w 35 przypadkach dokonano doszczętnego usunięcia resztkowej tkanki gruczołowej i w 8 kolejnych przypadkach zabieg poszerzono o wycięcie węzłów chłonnych bocznych szyi z powodu powiększenia węzłów

chłonnych i podejrzenia obecności przerzutów raka. W grupie II, wykonano w 27 przypadkach usunięcie pozostawionej tkanki tarczycy, a u kolejnych 5 chorych zabieg poszerzono o limfadenektomię boczną szyi z powodu powiększenia węzłów chłonnych i podejrzenia obecności przerzutów raka.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono znamiennie statystycznie mniej powikłań związanych z uszkodzeniem i niedowładem nerwu krtaniowego wstecznego w grupie I, podczas gdy nie zauważono statystycznie istotnej różnicy pomiędzy dwoma grupami w odniesieniu do wystąpienia pooperacyjnej hipokalcemii.

W celu oceny radykalności zabiegów wtórnych w obu prezentowanych grupach chorych porównano poziomy Tg, w grupie I średnie wartości wyniosły 3,32± 2,09, w grupie II 4,58 ± 2,5 (p= 0,021), wynik statystycznie znamienny. Podobnie porównano wyniki scyntygrafii z oceną jodochwytności wykonywanej 4-8 tygodni po radykalizacji, średnie wartości jodochwytności w grupie I wyniosły 6,29 ± 3,38% w grupie II 7,31 ± 2,29% (p=0,187), wynik statystycznie nieznamienny. Wszyscy chorzy z obu badanych grup zostali zakwalifikowani do terapii ablacyjnej radiojodem.

Zabiegi wtórnej radykalizacji powinny być wykonywane z powodu ryzyka pozostawienia komórek nowotworowych w resztkowej tkance tarczycowej. W pracy analizie poddano zależność pomiędzy wielkością pierwotnego ogniska a obecnością ognisk nowotworowych w pozostawionej tkance gruczołowej. Zbadano również zależność pomiędzy wieloogniskowym występowaniem mikroraków (<10 mm) a obecnością komórek raka w pozostawionej tkance tarczycowej. Stwierdzono, że w blisko 50 % mikroraków o wieloogniskowej prezentacji w końcowym badaniu histopatologicznym ujawniono komórki raka tarczycy w pozostawionej tkance gruczołowej i węzłach chłonnych (p=0,0021), wynik statystycznie znamienny.

Na podstawie uzyskanych wyników potwierdzono, że:

1. Wyniki pooperacyjnej scyntygrafii i ocena stopnia jodochwytności oraz zwłaszcza wyniki stężeń tyreoglobuliny w surowicy krwi pozwalają stwierdzić, że zabiegi wtórnie radykalne z śródoperacyjnym zastosowaniem gamma-detektora są bardziej doszczętne w kontekście usunięcia resztkowej tkanki gruczołowej. radykalne usunięcie tkanki jodochwytnej gruczołu tarczowego.

2. Śródoperacyjne zastosowanie gamma detektora pozwala na istotne zmniejszenie odsetka powikłań w grupie chorych reperowanych z powodu rozpoznania zróżnicowanego raka tarczycy po pierwotnie niedoszczętnym zabiegu operacyjnym.

3. Zabiegi wtórnej radykalizacji powinny być wykonywane z uwagi na wyższe ryzyko obecności ognisk nowotworowych w resztkowej tkance gruczołowej i węzłach chłonnych.

4. Zabiegi wtórnej radykalizacji powinny być wykonywane nawet przy zaawansowaniu guza pierwotnego w stopniu pT_{1a},N_0,M_0, zwłaszcza przy wieloogniskowej prezentacji mikroraków brodawkowatych tarczycy.

8. Summary.

The treatment of thyroid cancer is a multilevel and interdisciplinary process, involving first of all surgical treatment, but also isotope I^{131} therapy, hormone therapy, radiotherapy, and in some cases chemotherapy. Surgical treatment plays basic part in the treatment of the thyroid cancer and is based on total removal of thyroid gland together with altered nodules. The strategy of surgical treatment of well-differentiated cancer has been an object of numerous discussions among leading surgical centers over the last decade to define the extent of the surgery. The recommended treatment of choice is a total extracapsular thyroidectomy along with removal of central compartment lymph nodes and lymph nodes of upper mediastinum. Routinely the nodules of lateral compartment on the side of the tumor are explored as well; contralateral nodules are recommended to be explored as well.

Absence of unified scheme of surgical treatment has demanded the creation of Polish algorithm and these criterions were approved during the symposium "T*hyroid cancer II* "*2000* Similar declarations and statements were introduced in other European countries as well as in US. These guidelines were worked out by surgical and thyreological associations (i.e.: American Thyroid Association or *Deutsche Gesselschaft für Chirurgie*). According to these recommendations total thyroidectomy is a thyroid resection after which the remaining thyroid parenchyma is less than 1ml on each side. Unifocal papillary cancer up to 1 cm in diameter ($pT_{1a}N_0M_0$) diagnosed postoperatively in final histopathological investigation is an exception. It is the only case where only one thyroid lobe can be totally excised in spite of performing thyroidectomy. Similary in the case of the minimally invasive follicular cancer < 1 cm found in FNA biopsy, it is also possible to perform the less radical treatment: lobectomy or subtotal thyroidectomy. In these situations there is a group of advocates of radical treatment, namely secondary operation and total removal of the thyroid gland. The supporting arguments are the possibility of existence of cancer foci in the contralateral lobe and potential risk of cancer recurrence. Total thyroidectomy offers better postoperative monitoring of the disease, and improves the conditions for adjuvant therapy. Radical operation in radioisotopic examination is a situation when no radioiodine is detected on the neck and iodine uptake after 24 hours does not exceed 1%. Unfortunately there is a group of patients in who after macroscopically radical operation scintiscanning shows the presence of remnant thyroid tissue. Clinical observations show, that as much as 30-85 % of papillary cancers scored as $T_1N_0M_0$ are

already a disseminated disease. Opposite to radical treatment there is a group of authors, who consider lobectomy (with a focus microcancer <10 mm) with isthmectomy as sufficient. In this strategy only careful follow-up of the patient is to be sufficient.

The primary radical treatment is unfortunately possible only in just a part of cases, what is due to difficulties in preoperative diagnosis of thyroid cancer. The difficulties are most often because of: unrepresentative result of FNA biopsy, limited possibilities of diagnosing the FTC in intraoperative investigation, cancer diagnosis only in final histopathological investigation of specimens from patients operated for benign goiter.

It is according to some authors up to 30-40 % of the thyroid cancers diagnosed in the final histopathological examination. In such cases it is necessary to perform secondary radical operation (completion thyroidectomy). According to clinical experience it is best to perform the surgery before the 7^{th} day after primary surgery or 2-3 months later. Unfortunately in these cases total removal of the thyroid tissue from among the scarified tissues is very difficult, and this concerns first of all the location of the thyroid remnants as well as the assessment of the radicality of thyroid removal. Radicality of these types of operations is often doubtful, and there is a higher risk of such surgical complications as the damage of laryngeal nerves or adjacent organs and tetany. The use of intraoperative gamma detection enables the improvement the radicality of secondary operation, and increases the percentage of long-term survivals. According to the literature the radicality of secondary operation without the assistance of intraoperative gamma probe with only macroscopical localization of the cancer foci seems doubtful and is estimated on about 30-80%. Intraoperative scintiscanning in thyroid surgery is not a new method, but unfortunately not all surgical centers, mainly university centers are equipped with this technology. The use of gamma probe enables intaoperative localization of the thyroid tissue previously labeled with radioisotope. We suggest this method like an good tool which helps surgeons to improve totality of completion thyroidectomy and allows for significant reduction of complications.

The aim of the study was:

1. To assess the usefulness of intraoperative isotopic investigation and I^{131} detector in patients requiring radicalization after diagnosing well-differentiated thyroid cancer in final histopathologic investigation of specimens of patients who underwent originally not radical operation for benign goiter confirmed by postoperative scintigraphy with iodine uptake and Tg serum level,

2. To compare rate of complications among presented groups of patients,
3. To analyze the frequency of presence of thyroid cancer cells in remnant thyroid tissue and macroscopically not visible nodal micrometastases of thyroid cancer after originally not radical surgeries,
4. To analyze if the completion thyroidectomy is required despite of the size of the primary tumor.

During the study 75 patients underwent secondary radicalization, out of which 43 Nav(+) group I, were operated with assistance of intraoperative gamma radiation detection with gamma navigator. In the examined group radical excision of remnants of thyroid lobes and central compartment lymph nodes were obtained in 35 cases. In 8 patients lateral neck lymphadenectomy was additionally performed because of metastases in the lateral compartment lymph nodes. In the control group operated without gamma navigator Nav(-) group II, 27 patients underwent radical excision of remnants of thyroid lobes with paratracheal lymph nodes. In 5 cases suspected for lateral compartment lymph node metastases lateral neck lymphadenectomy was additionally performed.

The complication rate was statistically significantly lower for paresis of recurrent laryngeal nerve, while postoperative hipocalcemia did not differ significantly.

To estimate radicality of completion thyroidectomy among these two groups values of Tg in serum after the operation weres compared. Average values of Tg after radicalization in two groups was in I group 3,32± 2,09 (result was statistically significant p=0,021) and II group 4,58 ± 2,5 (result was statistically significant p= 0.021). In the control TBS performed 4 to 8 weeks after the surgical radicalization in two groups the mean iodine uptake was in group I 6,29 ± 3,38% and in group II 7,31 ± 2,29% (p=0,187), result was not statistically significant. All the patients from both examined groups underwent adjuvant therapy with radioiodine and L-thyroxine suppresion treatment.

The completion thyroidectomy should be done because of possibillity of cancer foci in remnants of thyroid tissue. I have analized the dependence between size of the primary tumor and cancer cells in remnants of thyroid tissue.

Also dependence of multifocal presentation of the microcarcinoma and foci of cancer in remnants were analized. In nearly 50% of cases of multifocal microcarcinomas the cancer

cells were found in final histopathological examination after completion thyroidectomy (result was statistically significant p=0,0021).

Basing on the obtained results during the study, we conclude that:

1. Secondary radical surgeries with assistance of intraoperative use of gamma detector ensure more radical removal of iodine uptaking tissue, what was proven in TBS and iodine uptake (T_{24}) and Tg level.

2. The percentage of complications in patients reoperated for well-differentiated thyroid cancer can be decreased by intraoperative use of gamma detector.

3. The frequency of presence of cancer cells in remnant thyroid tissue and macroscopically not visible nodal micrometastases after originally not radical surgeries proves the necessity of completion thyroidectomy procedure.

4. Multifocal presentaion of microcarcinoma < 1cm ($pT_{1a}N_0M_0$) is connected with risk of cancer cells in remnants and lymph nodes what makes the completion thyroidectomy well-founded despite of the size of the primary tumor.

8. Spis rycin i tabel.

Spis rycin

Nr ryciny	Treść ryciny	Str.
1.	Preparat operacyjny, ognisko raka brodawkowatego w górnym biegunie płata prawego	17
2.	Preparat operacyjny, ognisko raka brodawkowatego w górnym biegunie płata prawego. BAC – rak brodawkowaty	23
3.	Scyntygrafia tarczycy	24
4.	Scyntygrafia całego ciała, widoczne przerzuty do kości	24
5.	Rtg klatki piersiowej z objawami z widocznym przemieszczeniem tchawicy na stronę prawą	25
6.	Tomografia komputerowa śródpiersia – pod kątem wola zamostkowego z oceną węzłów chłonnych	25
7.	Tkanka bliznowata widoczna podczas zabiegu radykalizacji	29
8.	Nawigator GPS Gamma Positioning System	45
9.	Dane epidemiologiczne badanych grup, wiek badanych chorych, analiza testem t-Studenta p>0,500	48
10.	Dane epidemiologiczne badanych grup, płeć badanych chorych, analiza testem Fishera, p>0,500	48
11.	Czas od pierwotnego zabiegu (w tygodniach), analiza testem U-Manna-Whitneya, p>0,500	49
12.	Wyniki leczenia nowotworów tarczycy drogą radykalizacji, rodzaj pierwotnego zabiegu, analiza testem Fishera =0,254	51
13.	Wyniki leczenia nowotworów tarczycy drogą radykalizacji, rodzaj wtórnego zabiegu, analiza testem Fishera p=0,477	51
14.	Wyniki leczenia nowotworów tarczycy drogą radykalizacji, wystąpienie jakiegokolwiek powikłania, analiza testem Fishera p=0,009.	52
15.	Wyniki leczenia nowotworów tarczycy drogą radykalizacji, wystąpienie niedowładu nerwu krtaniowego, analiza testem Fishera p=0,068	53
16.	Wyniki leczenia nowotworów tarczycy drogą radykalizacji, wystąpienie uszkodzenia nerwu krtaniowego, analiza testem Fishera p=0,106	54
17.	Wyniki leczenia nowotworów tarczycy drogą radykalizacji, wystąpienie hipokalcemii, analiza testem Fishera p=0,526	54
18.	Wyniki leczenia nowotworów tarczycy drogą radykalizacji: stopień jodochwytności po zabiegach z wykorzystanie lub bez wykorzystania Navigatora GPS. Analiza testem t-Studenta p=0,187	56
19.	Wyniki leczenia nowotworów tarczycy drogą radykalizacji: poziom tyreoglobuliny po zabiegach z wykorzystanie lub bez wykorzystania Navigatora GPS. Analiza testem t-Studenta p=0,021	57
20.	Charakterystyka onkologiczna badanych grup – średnica największego ogniska. Analiza testem t-Studenta p=0,180	58
21.	Charakterystyka onkologiczna badanych grup – skumulowana średnica wszystkich ognisk. Analiza testem t-Studenta p=0,171.	59
22.	Charakterystyka onkologiczna badanych grup – wieloogniskowość. Analiza testem Fishera p>0,500	60
23.	Charakterystyka onkologiczna badanych grup – ogniska kontralateralne. Analiza testem Chi2 z poprawką Fishera p>0,500	60

24. Charakterystyka onkologiczna badanych grup – lokalizacja głównego ogniska. Analiza testem Chi2 z poprawką Fishera p>0,500..... 61
25. Charakterystyka onkologiczna badanych grup – cecha pT. Analiza testem Chi2 z poprawką Fishera p>0,500..... 62
26. Charakterystyka onkologiczna badanych grup – cecha pN. Analiza testem Chi2 z poprawką Fishera p>0,500. 62
27. Charakterystyka onkologiczna badanych grup – wynik histopatologiczny z materiału usuniętego w trakcie zabieguwtórnego. Analiza testem Chi2 z poprawką Fishera p>0,500..... 64
28. Charakterystyka onkologiczna badanych grup – cecha N w zabiegu wtórnym. Analiza testem Chi2 z poprawką Fishera p=0,218..... 64
29. Charakterystyka onkologiczna badanych grup – obecność zmian nowotworowych w zabiegu wtórnym w zależności od przedoperacyjnej wielkości guza. Analiza testem Chi2 z poprawką Fishera p=0,564..... 66
30. Charakterystyka onkologiczna badanych grup – cecha N w zabiegu wtórnym w zależności od przedoperacyjnej wielkości guza. Analiza testem Chi2 z poprawką Fishera p=0,348..... 66
31. Charakterystyka onkologiczna badanych grup –obecność zmian nowotworowych w zależności od przedoperacyjnej średnicy guza. Analiza testem Chi2 z poprawką Fishera p=0,033. 67
32. Charakterystyka onkologiczna badanych grup – cecha N w zabiegu wtórnym w zależności od przedoperacyjnej średnicy guza. Analiza testem Chi2 z poprawką Fishera p=0,544..... 67
33. Charakterystyka onkologiczna badanych grup – wieloogniskowość w zależności od wielkości największego ogniska. Analiza testem Chi2 z poprawką Fishera p=0,023..... 68
34. Charakterystyka onkologiczna badanych grup – wieloogniskowość zmian nowotworowych w mikrorakach a występowanie ognisk raka w kikucie oraz węzłach chłonnych w trakcie radykalizacji. Analiza testem Chi2 z poprawką Fishera p=0,0021..... 68

Spis tabel

Nr tabeli	Treść tabeli	Str.
1.	Czynniki ryzyka wpływające na zapadalność na raka tarczycy	11
2.	Klasyfikacja guzów tarczycy	13
3.	Klasyfikacja WHO złośliwych guzów tarczycy pochodzenia nabłonkowego	14
4.	Klasyfikacja TNM wg AICC (American Joint Committee of Cancer)……	14
5.	Klasyfikacja TNM (wg UICC)	15
6.	Prawidłowe maksymalne wielkości gruczołu tarczowego w zależności od wieku	22
7.	Prognostyczne czynniki ryzyka w skali AMES	35
8.	Prognostyczne czynniki ryzyka w skali AGES	35
9.	Prognostyczne czynniki ryzyka w skali Mazzaferriego i Jhianga	36
10.	GRUPA I 43 Nav(+) chorych reoperowanych z zastosowaniem gamma detektora	40
11.	GRUPA I 32 Nav(-) chorych reoperowanych bez zastosowania gamma detektora	41/42
12.	Dane epidemiologiczne badanych grup	47
13.	Wyniki leczenia nowotworów tarczycy drogą radykalizacji	49
14.	Powikłania pooperacyjne w obu badanych grupach	52
15.	Wyniki zabiegów radykalizacji. Stopień jodochwytności i poziom tyreoglobuliny zabiegach radykalizacji z wykorzystaniem lub bez wykorzystania Navigatora	55
16.	Wartości tyreoglobuliny w obu reoperowanych grupach	55
17.	Charakterystyka onkologiczna badanych grup	57
18.	Czynniki wpływające na prawidłowe rozpoznanie histopatologiczne na podstawie BAC	76
19.	Ocena wyników badań histopatologicznych po BAC	76
20.	Wyniki zabiegów radykalizacji z użyciem gamma nawigatora	81
21.	Powikłania w grupie chorych po pierwotnie całkowitej tyroidektomii oraz po zabiegu wtórnie radykalnym	88

10. Piśmiennictwo.

1. AACE/AME Task Force on Thyroid Nodules (2006) American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. Endocr Pract 12:63-102.

2. Alzahrani AS, Al Mandi M, Chaudhary MA, Ahmed M, Mohammed GE (2002) Frequency and predictive factors of malignancy in residual thyroid tissue and cervical lymph nodes after partial thyroidectomy for differentiated thyroid cancer. Surgery 131:443-449.

3. Asanuma K, Kobayashi S, Sugenoya A, Yokoyama S, Shingu K, Hama Y, Itoh N, Kasuga Y, Amano J (2000) Clinical recurrence of papillary thyroid cancer in the remnant lobe. Eur J Surg 166;3:202-206.

4. Bacourt F, Asselain B, Savoie JC, D'Hubert E, Massin JP, Doucet G, Leger A, Garnier H (1986) Multifactorial study of prognostic factors in differentiated thyroid carcinoma and re-evaluation of the importance of age. Br J Surg 73:274-277.

5. Baker HW (1987) The staging of head and neck cancer. Advan in oncol 3: 9-16.

6. Banker G, Olbricht Y, Reinwein D, Reiners C, Sauerwein W, Krause U, Mlynek M, Hirche H (1990) Survival Rates in Patients With Differentiated Thyroid Carcinoma. Cancer. 65:1517-1520.

7. Barczyński M, Cichoń S, Trystula M (1994) Czynniki rokownicze a taktyka operacyjna w zróżnicowanym raku tarczycy. Przeg Lek 51;10: 437-442.

8. Bartolazzi A, Orlandi F, Saqqiorato E, Volante M, Arecco F, Rossetto R, Italia Thyroid Cancer Study Group (ITCSG) (2008) Galectin-3 expression analysis in the surgical selection of follicular thyroid nodule with indeterminante fine-needle aspiration cytology: a prospective multicentre study. Lancet Oncol 9(6):508-10.

9. Beenken S, Roye D, Weiss H, Seelers M, Urist M, Diethelm A, Goepfert H (2000) Extend of surgery for intermediate – risk in well differentiated thyroid carcinoma. Am J Surg 179;1:51 – 56.

10. Beierwaltes WH (1984) Radioiodine therapy In Head and Neck Cancer. Proceedings of the International Conference. Baltimore, Maryland July 22-27,vol 1 B,C. Decker INC. The CVMOSBY COMP Philadelphia, Saint Louis Toronto London pp: 230-232.

11. Billroth T (1871) General surgical pathology and terapeutics. Translated by Hackley, CE New York, Appelton, p551.

12. Bitton R, Sachmechi I, Benegalrao Y, Schneider BS (1993) Leukemia after a Small Dose of Radioiodine for Metastatic Thyroid Cancer. J Clin Endocrinol Metab 77:1423-1426.

13. Botelho MV, Capela J (2005) Somatic and germline mutation in GRIM-19, dual function gene involved in mitochondrial metabolism and cell death, is linked to mitochondrion-rich Hürthle cell tumours of the thyroid. Br J Cancer 23:1892-8.

14. Brennan MD, Bergstralh EJ, Van Heerden JA, McConahey WM (1991) Follicular Thyroid Cancer Treated at the Mayo Clinic, 1946 Trough 1970: Initial Manifestations, Pathologic Findings, Therapy and Outcome. Mayo Clin Proc 66:11-22.

15. Brzeziński J, Rybiński K, Kuzdak K, Narębski J, Pomorski L, Czyż W (1995) Thyroid surgical treatment and postoperative complications after 14500 thyroidectomies. Endokrynol Pol 46, Supl 2 z. 3:49-57.

16. Brzeziński T (1988) Historia Medycyny. Warszawa: PZWN.

17. Byar DP, Green SB, Williams ED, Colon J, Van Gilse HA (1979) Prognostic index for thyroid carcinoma: study of the EORTC thyroid cancer cooperative group. Eur J Cancer 15:1033-1041.

18. Cady B, Rossi R (1988) An expanded view of risk group definition in differentiated thyroid carcinoma. Surgery 104:947-953.

19. Cady B (1981) Surgery of thyroid cancer. World J Surg 5:3-14.

20. Calabro S, Augusti L, Attie J (1988) Morbidity of completion thyroidectomy for initially misdiagnosed thyroid carcinoma. Head Neck Surg 10:235-238.

21. Carter SK, Bakowski MT, Hellman T (1987) Chemotherapy of adult solid tumors. In: Chemotherapy of cancer. John Wiley and Sons Inc New York p:254-255.

22. de Carvalho GA, Paz-Filho G, Cavalcanti TC, Graf H (2009) Adequacy and Diagnostic Accuracy of Aspiration vs Capillary Fine Needle Thyroid Biopsies. Endocrine Pathol 20;4: 204-208.

23. Castro MR, Gharib H (2000) Thyroid nodules and cancer. When to wait and watch, when to refer. Postgrad Med 1071:113-24.

24. Cetta F, Chiappetta G, Melillo RM, Petracci M, Monstalto G, Santoro M, Fusco A (1999) The *Ret/*PTC1 oncogene is activated in familial adenomatous polyposis – associated thyroid papillary carcinomas. J Clin Endocrinol Metab 83:1003-1008.

25. Cetta F, Montalto G, Petracci M, Pacchiarotti MC, Toti P, Lore F, Mariani-Constantini R, Cama A, Fusco A (1997) A new type of oncogenecooperation in patients with adenomatous polyposis: APC a tumor suppressor gene cooperates with ret-PTC. Gastroenterology 112:545 – 547.

26. Cetta F, Olschwang S, Petracci M, Montalto G, Baldi C, Zuckerman M, Mariani-Constantini R, Fusco A (1998) Genetic alterations in thyroid carcinoma associated with familial adenomatous polyposis: clinical implications and suggestions for early detection. World J Surg 22:1231-1236.

27. Cetta F, Pelizzo MR, Curia MC, Barbarisi A (1999) Genetics and clinicopathological findings in thyroid carcinomas associated with familial adenomatous polyposis. Am J Pathol 155:7-9.

28. Cheah WK, Arci C, Ituarte PHG, Siperstein AE, Duh Q-Y, Clarc OH (2002) Complicationes of neck dissection for thyroid cancer. World J Surg 26:1013-1016.

29. Chorąży M, Szala S (1996) Udział genów w procesie nowotworzenia. W Genetyka molekularna. Węglewski G. (red.). Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN, s:385 – 410.

30. Clark OH (1985) Endocrine surgery of the thyroid and parathyroid glands. The CV Mosby Campany. St Louis, Toronto, Princeton 1985.

31. Clark OH (1982) Total thyroidectomy: the treatment of choice for differentiated thyroid cancer. Ann Surg 196:361-370.

32. Coburn MC, Wanebo HJ (1992) Prognostic Factores and Management Considerations in Patients with Cervical Metastases of thyroid Cancer Am J Surg 164:671-674.

33. Cope O (1978) Endocrine surgery. Surg Clin North Am 58:957-66.

34. Crile G (1906) Excision of cancer of the head and neck. JAMA 47:1780.

35. Czarniecka A, Włoch J, Turska M (2001) Ocena wyników wtórnego radykalnego leczenia chirurgicznego chorych na zróżnicowane raki tarczycy. Wiad Lek LIV, supl 1.

36. Dackiw AP, Zwinger M (2004) Extent of surgery for differentiated thyroid cancer. Surg Clin of N Am 84;3:817-832.

37. Dean DS, Hay ID (2000) Prognostic indicators in differentiated thyroid carcinoma. Cancer Control 7; 3:229 – 239.

38. De Groot LJ, Kaplan EL, McCornic M et al (1990) Natural history, treatment and course of papillary thyroid carcinoma. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1990, 71, 414 – 424.

39. Diagnostyka i leczenie złośliwych guzów tarczycy. Rekomendacje Komitetu Naukowego II Konferencji Naukowej „Rak Tarczycy 2000" Szczyrk (Internet: http:/ www. raktarczycy. org.pl).

40. Dunhil T (1937) Surgery of thyroid gland. Trans Med Soc Lond 60:234-52.

41. Edmonds CJ, Smith T (1986) The long-term hazards of treatament of thyroid cancer with radioiodine. Brit Radiol 59:45-51.

42. Ellison EH (1960) A monograph on surgery and the endocrine glands. Am J Surg 99:393-607.

43. Engel U, Kucharski A, Zorning C (1994) Eingeschränkte Radikalität bei differenzierten Schilddrüsencarcinomen. Chirurg 65:1095-1099.

44. Ensola NF, Cantor SB, Sherman SI, Lee JE, Evans DB (2001) Optimal treatment strategy in patients with papillary thyroid cancer: a decision analysis. Surgery 130:921-30.

45. Erbie Y, Barabaros U, Deveci U, Bozbora A, Ozbey N, Adalet Y, Ozarmagan S (2005) Gamma probe-guided surgery for revision thyroidectomy: in comparison with conventional technique. J Endocrinol Incest. 28;7:583-8.

46. Erdem E, Gülçelik MA, Kuru B, Algöl H (2003) Comparison of completion thyroidectomy and primary surgery for differentiated thyroid carcinoma. EJSO 29:747-749.

47. Ferenc T, Lewiński A (1999) Udział czynników genetycznych w patogenezie nowotworów tarczycy wywodzących się z komórki pęcherzykowej tego gruczołu. Endokrynol Pol 50 4, supl 1:61-90.

48. Fibak J (1990) Leczenie raka tarczycy – czy wykonywać całkowite wycięcie tarczycy? Pol Przeg Chir 1:69-78.

49. Fukui Y, Yamakawa T, Taniki T, Numoto S, Miki H, Moden Y (2001) Setinel node biopsy in patients with papillary thyroid carcinoma. Cancer 92;11:2868-74.

50. Gawkowska-Suwińska M, Handkiewicz-Junak D, Roskosz J, Puch Z, Przeorek C, Jarząb B (1997) Scyntygrafia całego ciała po dawce terapeutycznej izotopu ^{131}I w zróżnicowanym raku tarczycy. Nowotwory 47:542-550.

51. Gimm O, Brauckhoff M, Thanh PN,Sekulla C, Dralle H (2002) An update on thyroid surgery. Eur J Nucl Med 29;2:447-452.

52. Glinoer D, Andry G, Chantrain G, Samil N (2000) Clinical aspects of early and late hypocalcemia after thyroidectomy. Eur J Surg Oncol 26:571-577

53. Goretzki PE, Simon D, Frilling A, Witte J, Reiners C, Grussendorf M, Horstner FA (1993) Surgical reintervention for differentiated thyroid cancer. Br J Surg 80:1009 – 1012.

54. Goretzki PE, Frilling A, Simon D, Roher HD (1990) Growth regulation of normal thyroids and thyroid tumors in man. Rec Res in Cancer Res 118:47 – 63.

55. Gottlieb JA, Hill CS (1974) Chemiotherapy of thyroid cancer with adriamycin. N Engl J Med 90:193-97.

56. Górowski T (1989) Choroby tarczycy. PZWL. Warszawa.

57. Grant CG, Hay ID, Gough IR, Bergstralh EJ, Goelner JR, McConahey WM (1988) Local reccurance in papillary thyroid carcinoma: is extend of surgical resection important? Surgery104:954 – 962.

58. Gruca Z, Łachiński A (2000) Nowotwory tarczycy. Zarys chirurgii onkologicznej. Cz 2 red A Kopacz. Gdańsk: AMG, s:485 – 496.

59. Gulec SA, Eckert M, Woltering EA (2002) Gamma probe-guided lymph node dissection (gamma picking) in differentiated thyroid carcinoma. Clin Nucl Med 27;12:859-861.

60. Hall R (1980) Fundamentals of clinical endocrinology. Tunbridge Wells, Pitman Medical, 114-17,167-70:1006-7.

61. Handkiewicz-Junak D, Wygoda Z, Włoch J, Jarząb B (2001) Możliwości i ograniczenia śródoperacyjnej detekcji izotopowej raka tarczycy. Wiad Lek 54, supl 1.

62. Haness JK, Van Herrden JA, Lennquist S, Rothmund M, Barraclough BH, Goode AW, Rosen IB, Fujimato Y, Proye C (2000) Future of thyroid surgery and training surgeons to meet the expectation of 2000 and Beyond. World J Surg 24:976-982.

63. Hartwig W. Endokrynologia praktyczna. PZWL Warszawa. 1989.

64. Hay ID, Thompson GB, Grant CS, Bergstralh EJ, Dworak CE, Gorman CA, Maurer MS, Melver B, Mullan BP, Oberg AL, Powell CC, van Heerden JA, Goeliner JR (2002) Pappilary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades (1940-1999): temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2444 consecutively managed patients. World J Surg 26:879-885.

65. Hay ID, Grant CS, Taylor WF, McConahey WM (1987) Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. Surgery 102:1088-1095.

66. Hay ID, Rock MG, Sim FH, Swee RG, Unni KK, Gunderson L (1998) Thyroid Cancer in Diagnosis and Management of Metastatic Bone Disease. Red Sim FH Raven Press New York.

67. Hay ID, Grant CS, Bergstralh EJ, Thompson GB, van Heerden JA, Goellner JR (1998) Unilateral total lobectomy: is it sufficient surgical treatment for patients with AMES low-risk papillary thyroid carcinoma. Surgery 124:958-64.

68. Hänscheid H, Lassmann M, Luster M,Thomas SR, Paccini F, Ceccarelli C, Ladenson PW, Wahl RL, Schlumberger M, Ricard M, Driedger A, Kloos RT, Scherman SI, Haugen BR, Carriere V, Corone C, Ruhers C (2006) Iodine biokinetics and dosimetry in radioiodine therapy of thyroid cancer: procedures and results of a prospective international controlled study of ablation after rhTSH or hormone withdrawal. J Nucl Med 47:648-654.

69. Hedinger C, Williams E, Sobin L (1988) Histological typing of thyroid tumors. International Histological Calssification of Tumors. World Health Organisation. Berlin-Heidelberg-New York-London-Paris-Tokyo. Springer-Verlag 2-nd ed.

70. Holland JF, Frei E, Bast JR, Kuffe D (2000) Cancer Medicine 5th ed., BC Decker Inc Hamilton, Canada 2000.

71. Horn RC (1951) Carcinoma of the thyroid gland. Cancer 1951,4,697-57.

72. Hundahl SA, Cady B, Cunningham MP, Mazzaferri E, McKee RF, Rosai J, Shah JP, Fregmen AM, Stewart AK, Hölzer S (2000) Initial results from a prospective cohort study of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the US during 1996. US and German Thyroid Cancer Study Group. An American College of Surgeons Commission on Cancer Patient Care evaluation study. Cancer 89:202-17.

73. Jarząb B (2001) Wskazania do leczenia uzupełniającego raka tarczycy jodem promieniotwórczym J-131. Wiad Lek 54, supl 1:254-265.

74. Jarząb B (ed) Rak tarczycy In Krzakowski M (ed) (2003) Zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych tarczycy u dorosłych. Polska Unia Onkologii, Warszawa, pp: 68-86.

75. Jarząb B (1995) Wskazania do uzupełniającego leczenia radiojodem po operacji raka tarczycy. Endokrynol Pol 46, Supl 2 do z 3:165-179.

76. Jarząb B, Roskosz J (1995) Leczenie raka tarczycy izotopem jodu I^{131}. Endokrynol Pol, 46,supl 1 do z 2: 33-42.

77. Jossart GH, Clarck OH (1994) Well-diferentiated thyroid cancer. Curr Probl Surg 3;9: 933-1012.

78. Kaplan M (1993) Leczenie hormonami tarczycy. Medycyna Po Dyplomie (wydanie polskie) 2:57-62.

79. Kawecki A, Jarząbski A (1995) Rola teleradioterapii w leczeniu raków tarczycy – współczesne poglądy i kontrowersje. Endokrynol Pol 46 Supl 2 do z 3:209-216.

80. Kebebew E, Clark OH (2000) Differentiated thyroid cancer. Complete rational approach. World J Surg 24:942-951.

81. Kebebew E, Duh QY, Clark OH (2000) Total thyroidectomy or thyroid lobectomy in patients with low-risk differentiated thyroid cancer: surgical decision analysis of a controversy using mathematical method. World J Surg 24:1295-302.

82. de Keizer B, Koppeschaar HP, Zelissen PM, Lips CM, van Rijk PP, van Dijk A, de Klerk JM (2001) Efficacy of high therapeutic doses of iodine-131 in patients with diferentiated thyroid cancer and detectable serum thyroglobulin. Eur J Nucl Med 28(2):198-202.

83. Kenady DE, McGrath PC, Schwarz R (1991) Treatment of thyroid malignancies. Curr Opinion in Oncol p:128-138.

84. de Klerk JM, de Keizer B, Zelissen PM, Lips CM, Koppeschaar HP (2000) Fixed dosage of ^{131}I remnant ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma without pre-ablative diagnostic ^{131}I scintigraphy. Nucl Med 28(2):198-202.

85. Kinalska I PAP 27.04.2001.

86. Kułakowski A, Stachlewska-Nasfeter E (1994) W sprawie leczenia raka tarczycy. Pol Przeg Chir 66:5-9.

87. Kupferman ME, Mandel SJ, Di Donato L (2002) Safety of completion thyroidectomy following unilateral lobectomy for well-differentiated thyroid cancer. Laryngoscope 112:1209-12.

88. Kuru B, Gulcelik N.E, Gulcelik M.A, Dincer H (2009) The false-negative rate of fine-needle aspiration cytology for diagnosing thyroid carcinoma in thyroid nodule. Langenbeck's Arch Surg DOI 10.1007/s00423-009-0470-3.

89. Leblanc G, Tabah R, Liberman M, Sampalis J, Younan R, How J (2004) Large remnant ^{131}I ablation as an alternative to completion/total thyroidectomy in the treatment of well-differentiated thyroid cancer, Surgery 136:1275-80.

90. Leboulleux S, Rubino C, Baudin E, Caillou B, Hartl DM, Bidart JM, Travagli JP, Schlumberger M (2005) Prognostic factors for persistent or reccurent disease of papillary thyroid carcionoma with neck lymph node metastases and/or tumor extension beyond the thyroid capsule at initial diagnosis. J Clin Endocrionol Metab 90;10:5723-5729.

91. Lester M, Clarke SE, Dietlein M et al (2008) Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 35:1941-1959.

92. Levin KE, Clark AH, Duh QJ, Demeure M, Siperstein AE, Clark OH (1992) Reoperative thyroid surgery. Surgery 111:604-609.

93. Lewiński A, Gesing A (1995) Czynniki wzrostowe gruczołu tarczowego i ich udział w patogenezie raka tarczycy. Endokrynol Pol 45,3,supl 2:11-27.

94. Lippi F, Capezzone M, Miccoli P, Traino C, Di Martino F, Angelini F, Spinelli C, Iacconi P, Pinchera A, Pacini F (2000) Use of surgical gamma probe for detection of lymph node metastases in differentiated thyroid cancer. Tumori 86;4:367-369.

95. Littmann K, Magdsick G, Strotges MW, Eigler FW (1980) Intraoperative localization measurement following preoperative radioiodine marking to facilitate the treatment of differentiated thyroid carcinoma. Chirurg 51;6:389-394.

96. Łachiński A, Wajda Z, Gruca Z, Marczewski R, Szałach E, Dembowski P (1992) Ocena radykalności leczenia operacyjnego wysokozróżnicowanych raków tarczycy w oparciu o poziom tyreoglobuliny. Ann Acad Med Gedan suppl 2:154-159.

97. Łachiński AJ (2004) Rozprawa habilitacyjna**:** Znaczenie wybranych czynników klinicznych i genetycznych w leczeniu operacyjnym nowotworów tarczycy. Annales Academiae Medicae Gedanesis tom XXXIV, supl 1.

98. Łącka K (1995) Podstawy molekularne nowotworów złośliwych tarczycy. Endokrynol Pol 46;3 supl 2: 29-39

99. Mazzaferri E, Young R (1981) Papillary thyroid carcinoma: a 10 year follow-up report of the impact of therapy in 576 patients. Am J Med 70:511-518.

100. Mazzaferri E, Jhiang SM (1994) Folicular Thyroid Cancer Am J Med 97:418-428.

101. Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, Braverman LE, Pacini F, Wartofsky L, Haugen BR, Sherman SI, Cooper DS, Braunstein GD, Lee S, Davies TF, Arafah BM, Ladenson PW, Pinchera A (2003) A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low risk patients with papillary thyroid carcinoma J Clin Endocrinol Metab 88:1433-41.

102. Medvei VC (1982) A history of endocrinology. Lancaster, England: MPT Press a8334, 844, b742-43, c768-770, d419, e746-748, f424, g543,h293, i32.

103. Mikosiński S., Pomorski L (2006) Ocena skuteczności leczenia ablacyjnego ^{131}I po późnej radykalizacji chirurgicznej u chorych operowanych pierwotnie niedoszczętnie z powodu zróżnicowanego raka tarczycy. Pol J Radiol 71;11:44-52.

104. Monfardini S, Brunner K, Crouther D, Olive D, McDonald J, Eckhardt S, Whitehouse J with the collaboration of Reed D (1981) Manual of cancer chemotherapy, Third Edition UICC International Union Against Cancer. Geneva 1981.

105. Nauman J (2009) Tydzień Walki z Chorobami Tarczycy PAP, msu/13.05.2009.

106. Negele T, Meisetschläger G, Bruckner T, Scheidhauer K, Schwaiger M, Vogelsang H (2006) Radio-guided surgery for persistent differentiated papillary thyroid cancer: case presentations and review of the literature. Langenbecks Arch Surg 391:178-186.

107. Nikiforow Y, Gnepp DR (1994) Pediatric Thyroid Cancer after the Chernobyl Disaster. Cancer 74:748-766.

108. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2003 roku. Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie. Krajowy Rejestr Nowotworów, Warszawa 2004.

109. Pasieka JL, Zedenius J, Grmelius L, Hong A, Lundell G, Wallin G, Backdahl M (1992) Addition of nuclear DNA content to the AMES risk-group classification for pappilary thyroid cancer. Surgery 112:1154-1160.

110. Pawlikowski M (1996) Zarys endokrynologii klinicznej. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa.

111. Pelizzo MR, Boschin IM, Tonieto A, Bernante P, Giotto A, Fertilito A (2001) The setinel node procedure with patent Blue V in surgical treatment of papillary thyroid carcinoma. Acta Otolaryngol 121;3:421-4.

112. Pemberton J (1936) Development of surgery of thyroid gland. Proc Mayo Clin 11:206-208.

113. Pisanu A, Piu S, Cois A, Uccheddu A (2005) Hypocalcemia following total thyroidectomy: early factors predicting long-term outcome. G Chir 26:131-134.

114. Pomorski L, Rybiński K (1995) Zabiegi wczesne i odległe w radykalizacji niedoszczętnej operacji pierwotnej w raku tarczycy. Endokrynol Pol 46 Supl 2 do z 3: 127-134.

115. Pomorski L, Kaczka K, Pisakowski S, Wójcik I, Reiske P, Matejkowska M, Kuzdak K (2005) Detection of lymph node metastases of papillary cancer – comparison of results of histopatology, immunohistochemistry and reverse transcription-polymerase chain reaction – a preliminary report Langenbecks Arch Surg 390:209-215.

116. Pomorski L (1995) Rozprawa habilitacyjna. Zastosowanie Detektora ^{131}I w doszczętnym operacyjnym leczeniu zróżnicowanych raków tarczycy. Akademia Medyczna w Łodzi.

117. Proczko M, Stefaniak T, Kobiela J, Łachiński AJ, Śledziński Z (2010) Postoperative PTH measurement as a predction of hypocalcaemia after thyroidectomy. Pol Przeg Chir 82:24-28.

118. Puchalski Z, Piotrowski Z (1989) Chirurgia tarczycy. Pol Przeg Chir 61:733-738.

119. Racini F, Elisei R, Capezzone M, Miccoli P, Molinaro E, Basolo F, Agate L, Bottici V, Raffaelli M, Pinchera A (2001) Contrlateral papillary thyroid cancer is frequent at completion thyroidectomy with no difference in low- and high-risk patients. Thyroid 11:877-81.

120. Rekomendacje Polskiej Grupy do Spraw Nowotworów Endokrynnych Diagnostyka i leczenie raka tarczycy. (2006) Medycyna Praktyczna 11/12:133- 157.

121. Romero PR, Tebar FJ (2000) Papillary thyroid carcinoma: prognostic index for survival including the histological variety. Arch Surg 135;3:272-277.

122. Rosenberg SA (1992) Genetic treatment of cancer. JAMA 268:2416-2419.

123. Rossi R, Cady B, Silverman M, Wool M, Horner T (1986) Current results of conservative surgery for differentiated thyroid carcinoma. World J Surg 10;4:612-623.

124. Rossi R, Cady B, Silverman M, Wool MS, Horner T (1986) Current Results of Conservative Surgery for Differentiated Thyroid Carcinoma. World J Surg 10:612-622.

125. Roskosz J (1995) Czynniki rokownicze wpływające na skuteczność leczenia radiojodem chorych na zróżnicowanego raka tarczycy. Endokrynol Pol 46. Supl 2 do z 3:181-193.

126. Röher HD (1993) Zugänge und Radikalität bei der chirurgischen Behandlung des Schildrüsencarcinoms Langenbecks. Arch Chir 359:1-4.

127. Röher HD, Simon D, Witte J, Goretzki PE (1993) Principales of limited or radical surgery for differentiated thyroid cancer. Thyr Clin Exp 5: 93-96.

128. Rubello D, Salvatori M, Pelizzo MR, Rampin L, Fanti S, G ianin M, Mariani G (2006) Radio-guided surgery of differentiated thyroid cancer using J^{131} or ^{99m}Tc-Sestamibi. Nucl. Med Commun. 27;1:1-4.

129. Rubello D, Piotto A, Pagetta C, Pellizo MR, Casara D (2002) (99m)Tc-MIBI radio-guided surgery for reccurent thyroid carcinoma: technical feasibility and procedure, and preliminary clinical results. Eur J Nucl Med Mol Imaging 29;9:1201-1205.

130. Rybiński K, Kuzdak K, Pomorski L (2001) O chirurgii końca XX wieku. Chirurgia endokrynologiczna. Pod red. W Noszczyka. Fundacja Pol Przeg Chir Warszawa 2001.

131. Salvatori M, Rufini V, Reale F, Samanes Gajate AM, Maussier ML, Revelli L, Troncone L, Guglielmo A (2003) Radio-guided surgery for lymph node reccurences of differentiated thyroid cancer. World J Surg 27(7): 770-775.

132. Salvesen H, Njolstad PR, Akslen LA, Albrektsen G, Soreide O, Varhaung JE (1992) Papillary thyroid carcinoma: multivariate analysis of prognostic factors including an evaluation of the pTNM staging system. Eur J Surg 158:583-589.

133. Santoro M, Carlomagno F, Hay ID, Herrmann MA, Grieco M, Melillo R, Pierotti MA, Borgarzone I, Della Porta G, Berger N, Peix JI, Paulin C, Fabien N, Vecchio G, Jenkins RB, Fusco A (1992) *Ret* oncogene activation in human thyroid neoplasms is restricted to the papillary cancer sub-type. J Clin Invest 89:1517-1522.

134. Sawka AM, Thephamongkhol K, Brouwers M et al. (2004) Clinical review 170: A systematic review and metaanalysis of the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for well-differentiated thyroid cancer. Clin Endocrinol Metab 89:3668-3676.

135. Scheumann GF, Seelinger H, Musholt TJ, Gimm O, Wegner G, Dralle H (1996) Completion thyroidectomy in 131 patients with differentiated thyroid carcinoma Eur J Surg 162:677-84.

136. Singer PA, Cooper DS, Daniels GH, Ladenson PW, Greenspan FS, Levy EG, Braverman LE, Clark OH, Mc Dougall IR, Ain KV, Dorfman SG (1996) Treatment guidelines for patients with thyroid nodules and well-diferentiated thyroid cancer. American Thyroid Assciation. Arch Intern Med 156;19:2165-72.

137. Skrzypek J, Podwiński A (1993) Operacje układu chłonnego szyi u chorych po doszczętnym wycięciu tarczycy z powodu raka. Pol Przeg Chir 65. 643-649.

138. Sobin LH, Wittekind Ch (2002) TNM classification of mallignant tumors. Wiley-Liss, New York.

139. Soravia C, Sugg S, Berk T, Mitri, Cheng H, Gallinger S, Cohen Z, Asa SL, Bapat B (1999) Familial adenomatous polyposis-associated thyroid cancer: a clinical, pathological, and molecular genetics study. Am J Pathol 154:127-135.

140. Stachlewska-Nesfeter E, Bisz D, Kubasikowa H (2000) Znaczenie scyntygrafii śródoperacyjnej w pierwotnym i wtórnym radykalnym leczeniu chirurgicznym raka tarczycy. II Konferencja Naukowa „Rak Tarczycy 2000" książka streszczeń 40-41.

141. Steinmuller T, Klupp J, Rayes N, Ulrich F, Jonas G, Graf KJ, Neuhaus P (2000) Prognostic factors in patients with differentiated thyroid carcinoma. Eur J Surg 166, 1, 29-33.

142. Sugitani I, Fujimoto Y (1999) Symptomatic versus asymptomatic papillary thyroid microcarcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome and prognostic factors. Endocrinol J 46;1:209-216.

143. Sworczak K, Żaczek A, Wiśniewski P, Falkiewicz B, Bielawski KP (2004) Zaburzenia genów rodziny erbB i receptorów (HER) w rakach gruczołu tarczowego u ludzi. Endokrynol Pol 55;5:615-624.

144. Szybiński Z, Delange F, Lewiński A, Podoba J, Rybakowa M, Wasik R, Szewczyk L, Huszno B, Golkowski F, Przybylik-Mazurek E, Karbownik M, Żak T, Pantofliński J, Trofimiuk M, Kinalska I (2001) Programme of iodine suplementation using only iodised houshold salt is efficient the case of Poland. Eur J Endocrinol 144;4:331-337.

145. Szybiński Z (1995) Epidemiologia raka tarczycy w Europie – sytuacja w Polsce na tle innych krajów. Endokrynol Pol 46 [supl. 2]: 135-143.

146. TeeYY, Lowe A, Brand CA et al. (2007) Fine-needle aspiration may miss a third of all malignancy in palpable thyroid nodules: a comprehensive literature review. Ann Surg 246:714-720.

147. Thomas C (1993) Leczenie zróżnicowanego raka tarczycy. Current Practice in Surgery (wydanie polskie) 1: 248-293.

148. Thomusch O, Machens A, Sekulla C, Ukkat J, Brauckhoff M, Dralle H (2003) The impact of surgical technique on postoperative hypoparathyroidism in bilateral thyroid surgery: a multivariate analysis of 5846 consecutive patients. Surgery 133:180-185.

149. Travagli JP, Cailleux AF, Ricard M, Baudin E, Caillou B, Paramentier C, Schlumberger M (1998) Combination of radioiodine (131I) and probe-guided surgery for persistent and reccurent thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 83(8):2675-2680.

150. Tsang RV, Brierley JD, Simpson WJ, Panzarella T, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB (1998) The Effect of surgery, radioiodine and external radiation thrapy on the clinical outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma. Cancer 82;2:375-388.

151. UNSCEAR 2000. Exposures from natura radiation sources. Annex J Exposures and effects of the Chernobyl accident.

152. Verburg FA, de Keizer B, Lam MGEH, de Klerk JMH, Lips CJM, Borelrinkes IHM, van Isselt JW (2007) Persistent Disease in Patients with Papillary Thyroid Carcinoma and Lymph Node Metastases After Surgery and Iodine-131 Ablation. Word J Surg 31(12):2309-2314.

153. Wajda Z, Łachiński A, Gruca Z, Marczewski R (1993) Odległe wyniki operacyjnego leczenia raka tarczycy. Pol Przeg Chir 65, 7: 635-642.

154. Wajda Z, Łachiński A, Gruca Z, Marczewski R, Szałach E (1993) Rak tarczycy – rozpoznawanie, leczenie i wyniki odległe. Ann Acad Med Gedan 23:189-205. (tekst41)

155. Welbourn RB (1994) Historia chirurgii endokrynologicznej. Wydanie polskie pod red. Z. Wajdy. Akademia Medyczna w Gdańsku.

156. Wheeler MH 1988 Malignant goitre. Thyroid cancer arising from the follicular cell is an uncommon tumor. Surg 4:1505-1511.

157. WHO Health effects of the Chernobyl accident and special health care programmes. Reporot of the UN Chernobyl Forum Export Group „Health". (1992) World Health Organization.

158. Włoch J (1995) Dlaczego chorzy na zróżnicowanego raka tarczycy wymagają radykalnego leczenia operacyjnego? Endokrynol Pol 46,supl 2 do z. 3:89-95.

159. Włoch J, Zajusz A, Puch Z, Miszczyk L (1993) Ocena skuteczności pooperacyjnej radioterapii raka tarczycy. Pol Przeg Chir 65: 661-676.

160. Zatoński W, Tyczyński J (1998) Nowotwory złośliwe w Polsce w 1995 roku. Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie. Warszawa.