

HIRURŠKO LEČENJE HIPERTIREOIDIZMA – ISKUSTVO ODELJENJA ENDOKRINE HIRURGIJE UNIVERZITetskOG KLINIČKOG CENTRA KRAGUJEVAC

Slobodan Jakovljević¹, Jovan Pešović¹, Dušan Nešovanović¹, Vladimir Tvrđišić¹, Marko Spasić^{1,2}, Borka Milev¹, Zlata Juković¹

¹Univerzitetski klinički centar Kragujevac, Klinika za opštu hirurgiju, Odeljenje endokrine hirurgije, Kragujevac

²Univerzitet u Kragujevcu, Fakultet medicinskih nauka, Katedra za hirurgiju, Kragujevac

SURGICAL TREATMENT OF HYPERTHYROIDISM – EXPERIENCE OF THE DEPARTMENT OF ENDOCRINE SURGERY, UNIVERSITY CLINICAL CENTER KRAGUJEVAC

Slobodan Jakovljević¹, Jovan Pesović¹, Dusan Nesovanovic¹, Vladimir Tvrdisic¹, Marko Spasic^{1,2}, Borka Milev¹, Zlata Jukovic¹

¹University Clinical Center Kragujevac, Clinic of General Surgery, Department of Endocrine Surgery, Kragujevac, Serbia

²University of Kragujevac, Faculty of Medical Sciences, Department of Surgery, Kragujevac, Serbia

SAŽETAK

Cilj. Hipertireoidizam predstavlja značajni endokrini problem, a među najčešćim uzrocima nastanka jesu Grejvsova bolest (GD), toksična polinodозна struma (TPN) i toksični adenom (TA). Hirurško lečenje ima posebno mesto u terapijskom algoritmu, naročito u situacijama kada su lekovi ili terapija radioaktivnim jodom kontraindikovani ili neefikasni. Cilj rada je bio da se prikaže iskustvo Odeljenja endokrine hirurgije UKC Kragujevac u hirurškom lečenju hipertireoidizma u periodu 2018–2024 godine.

Metode. Retrospektivna analiza 188 pacijenata operisanih zbog hipertireoidizma, ukupno 480 operisanih zbog bolesti štitaste žlezde u šestogodišnjem periodu. Analizirani su tip dijagnoze, vrsta operacije, demografski podaci, incidencija karcinoma na definitivnim patohistološkim nalazima i komplikacije.

Rezultati. Od 188 operisanih pacijenata: GD $n = 62$, TPN $n = 65$, TA $n = 61$. Sa GD totalne tireoidektomije izvedene su kod 55, a near total tireoidektomije kod 7 pacijenata. Sa TPN totalne tireoidektomije izvedene su kod 60, a near total tireoidektomije kod 5 pacijenata. Sa TA izvedena je lobektomija kod 61 pacijenta. Prosečne starosne dobi: GD 48,6 god., TPN 58,3 god., TA 46,5 god. Odnos žene muškarci: GD – 5 : 1, TPN – 4 : 1, TA – 4 : 1. Mikropapilarni karcinom štitaste žlezde otkriven je kod jednog pacijenta sa GD, 5 pacijenata sa TPN i dva pacijenta sa TA. Komplikacije su zabeležene kod: serom – 8 pacijenata, hematoma – 4 pacijenta, trajna paraliza n. rekurensa – 2, privremena paraliza n. rekurensa – 5, privremena hipokalcemija – 14 pacijenata.

Zaključak. Hirurško lečenje hipertireoidizma u našem centru pokazalo je dobre rezultate i nisku stopu ozbiljnih komplikacija. Rezultati su u skladu sa savremenom literaturom i potvrđuju da operacija ostaje važna terapijska opcija u odgovarajućim indikacijama.

Cljučne reči: hipertireoza; Grejvsova bolest; nodularna gušavost; neoplazme štitaste žlezde; adenom; tireoidektomija; intraoperativne komplikacije; postoperativne komplikacije.

ABSTRACT

Objective. Hyperthyroidism represents a significant endocrine disorder, with the most common causes being Graves' disease (GD), toxic multinodular goiter (TMNG), and toxic adenoma (TA). Surgical treatment has an important place in the therapeutic algorithm, particularly in situations where medical therapy or radioactive iodine treatment is contraindicated or ineffective. To present the experience of the Department of Endocrine Surgery of the University Clinical Center Kragujevac in the surgical treatment of hyperthyroidism during the period 2018–2024.

Methods. A retrospective analysis was conducted of 188 patients operated on for hyperthyroidism, out of a total of 480 patients who underwent surgery for thyroid diseases over a six-year period. The analyzed parameters included diagnosis type, type of surgical procedure, demographic data, incidence of carcinoma on definitive histopathological findings, and postoperative complications.

Results. Among the 188 operated patients, 62 had GD, 65 had TMNG, and 61 had TA. In patients with GD, total thyroidectomy was performed in 55 cases and near-total thyroidectomy in 7 cases. In the TMNG group, total thyroidectomy was performed in 60 patients and near-total thyroidectomy in 5 patients. In all 61 patients with TA, lobectomy was performed. The mean age was 48.6 years for GD, 58.3 years for TMNG, and 46.5 years for TA. The female-to-male ratio was 5:1 in GD, 4:1 in TMNG, and 4:1 in TA. Thyroid micropapillary carcinoma was detected in 1 patient with GD, 5 patients with TMNG, and 2 patients with TA. Complications included seroma in 8 patients, hematoma in 4 patients, permanent recurrent laryngeal nerve paralysis in 2 patients, transient recurrent laryngeal nerve paralysis in 5 patients, and transient hypocalcemia in 14 patients.

Conclusion. Surgical treatment of hyperthyroidism in our center has demonstrated favorable outcomes with a low rate of serious complications. The results are consistent with contemporary literature and confirm that surgery remains an important therapeutic option in appropriately selected indications.

Key words: hyperthyroidism; Graves disease; goiter; nodular; thyroid neoplasms; adenoma; thyroidectomy; intraoperative complications; postoperative complications.

UVOD

Hipertireoidizam predstavlja klinički sindrom uzrokovan prekomernom sintezom i sekrecijom tiroidnih hormona, što dovodi do sistemskog hipermetabolizma i značajnih kardiovaskularnih, neuroloških i metaboličkih poremećaja. Prevalencija manifestnog hipertireoidizma u opštoj populaciji iznosi približno 0,5–0,6%, dok je supklinički hipertireoidizam prisutan kod dodatnih 0,7–1,2% populacije, sa većom učestalošću kod žena i u starijem životnom dobu (1, 2).

Najčešći etiološki uzroci hipertireoidizma koji zahtevaju hirurško lečenje jesu Grejvsova bolest, toksična multinodozna struma i toksični adenom, koji zajedno čine više od 85–90% svih slučajeva hipertireoidizma indikovanih za operativno lečenje (3–5). Iako antitiroidni lekovi i terapija radioaktivnim jodom predstavljaju standardne terapijske opcije, hirurško lečenje zauzima centralno mesto u situacijama kada je neophodno brzo, definitivno i pouzdano uklanjanje izvora tirotoksikozе (6).

Grejvsova bolest je autoimuno oboljenje, koje karakteriše prisustvo stimulativnih antitela na TSH receptor koja dovode do difuzne hiperplazije i pojačane funkcije štitaste žlezde (7). Hirurško lečenje Grejvsove bolesti preporučuje se kod velikih struma, kompresivnih simptoma, izražene oftalmopatije, sumnje na malignitet i neuspeha konzervativnog lečenja (8, 9). Totalna ili near totalna tiroidektomija danas se smatra metodom izbora jer omogućava trajnu remisiju bolesti uz minimalan rizik od recidiva (10).

Toksična multinodozna struma nastaje kao posledica dugotrajne nodularne transformacije štitaste žlezde s razvojem autonomnih funkcionalnih nodusa nezavisnih od TSH regulacije. Bolest se češće javlja kod starijih pacijenata i u područjima sa deficitom joda (11). Hirurško lečenje, najčešće u vidu totalne tiroidektomije, predstavlja optimalnu terapijsku opciju zbog rizika od recidiva i mogućeg postojanja okultnog karcinoma (12, 13).

Toksični adenom je autonomni hiperfunkcionalni nodus koji proizvodi tiroidne hormone nezavisno od hipotalamo-hipofizne osovine. Hirurško lečenje u vidu lobektomije ili istmektomije omogućava visoku stopu izlečenja uz očuvanje funkcije preostalog parenhima (14, 15).

Savremeni hirurški pristup hipertireoidizmu zahteva adekvatnu preoperativnu pripremu pacijenata, postizanje eutiroidnog stanja i multidisciplinarni pristup. U centrima sa velikim iskustvom u endokrinom hirurškom lečenju hipertireoze povezano je sa niskom stopom komplikacija (16–18).

Cilj našeg rada bio je da prikazemo iskustvo i rezultate Odeljenja endokrine hirurgije UKC Kragujevac u hirurškom lečenju hipertireoidizma u periodu 2018–2024 godine, sa akcentom na demografske karakteristike, vrste operacija, incidenciju maligniteta i komplikacija, kao i poređenje sa relevantnom literaturom.

BOLESNICI I METODE

U retrospektivnoj studiji su analizirani svi pacijenti operisani zbog hipertireoidizma na Odeljenju endokrine hirurgije UKC Kragujevac u periodu od januara 2018. do kraja 2024. godine. Ukupan broj operisanih pacijenata zbog bolesti štitaste žlezde u tom periodu bio je 480, od čega je 188 pacijenata (39,2%) operisano zbog hipertireoidizma. Dijagnoze su podeljene u tri grupe: DG (n = 62), TPN (n = 65) i TA (n = 61). Kod pacijenata sa GD i TPN izvršene su operacije koje su uključivale totalnu tiroidektomiju ili near totalnu tiroidektomiju, dok je kod TA u svim slučajevima primenjena lobektomija. Analizirani su podaci o starosti, polu, vrsti operacija, prisustvu karcinoma na definitivnom patohistološkom nalazu, te komplikacijama (serom, hematom, paraliza n. rekurensa, pareza n. rekurensa, hipokalcemija). Podaci su obrađeni opisnom statistikom – prosečne vrednosti za starosnu dob, odnosi za pol, brojevi i procenti za ostale parametre. Statistička analiza je uključila deskriptivni metod.

REZULTATI

Od ukupno 480 pacijenata operisanih zbog bolesti štitaste žlezde u periodu 2018–2024. godine operisanih pacijenata zbog hipertireoidizma bilo je 188 (39,2%). Distribucija po etiologiji bila je: GD 62 (33,0%), TPN 65 (34,6%), TA 61 (32,4%). Kod pacijenata koji su operisani zbog Grejvsove bolesti prosečna starosna dob iznosila je 48,6 godina, a odnos žena i muškaraca bio je 5 : 1. Kod pacijenata sa polinodoznom toksičnom strumom prosečna starost bila je 58,3 godine, rodni odnos je bio 4 : 1 u korist žena. Kod pacijenata operisanih zbog toksičnog adenoma (TA) prosečna starost je iznosila 46,5 godina, a rodni odnos 4 : 1 takođe u korist ženskog pola. Ilustracija navedenih podataka prikazana je u tabeli 1.

Što se tiče hirurške tehnike, kod 55 pacijenata sa GD izvedena je totalna tiroidektomija, dok je kod 7 pacijenata urađena near total tiroidektomija. Kod 60 pacijenata sa TPN urađena je totalna tiroidektomija, a kod 5 near total tiroidektomija. Sa TA urađena je lobektomija kod svih pacijenata – 61. Na definitivnom patohistološkom nalazu mikropapilarni karcinom štitaste žlezde otkriven je kod 1/62 sa GD (1,6%), kod 5/65 sa TPN (7,7%) i kod 2/61 sa TA (3,3%) pacijenata. Komplikacije su analizirane za svih 188 pacijenata: serom operativne rane zabeležen je kod 8 (4,3%) pacijenata, hematom kod 4 (2,1%) pacijenta, pareza rekurentnog nerva kod 5 (2,7%) pacijenata, paraliza rekurentnog nerva kod 2 (1,1%) pacijenta, a privremene hipokalcemije kod 14 (7,4%) pacijenata (tabela 3).

Tabela 1. Demografski podaci i vrste operacija.

Dijagnoza	Broj pacijenata (n)	Prosečna starost (god.)	Žene : muškaraci	Vrsta operacije
GD	62	48,6	5:1	totalna (55), near total (7)
TPN	65	58,3	4:1	totalna (60), near total (5)
TA	61	46,5	4:1	lobektomija (61)

DISKUSIJA

Hirurško lečenje hipertireoidizma predstavlja definitivnu terapijsku opciju kod pacijenata sa Grejvsovom bolešću (GD), toksičnom polinodoznom strumom (TPN) i toksičnim adenomom (TA), posebno u slučajevima neuspeha konzervativne terapije, velikih struma, sumnje na malignitet ili kompresivnih simptoma (19–22). U našoj seriji od 188 operisanih pacijenata, najzastupljenije indikacije za hirurško lečenje bile su TPN (34,6%) i GD (33%), dok je TA činio 32,4%, što je u skladu sa velikim evropskim serijama koje ukazuju na rastući udeo multinodozne toksične strume u starijoj populaciji (17, 21). Prosečna starost pacijenata bila je najviša u grupi sa TPN (58,3 godina), što korelira sa poznatom epidemiologijom ove bolesti, dok su pacijenti sa GD i TA bili mlađi, slično podacima iz multicentričnih evropskih studija (19, 20, 23). Dominacija ženskog pola u svim grupama (odnos 4–5 : 1) takođe odgovara poznatim hormonskim i autoimunim mehanizmima u patogenezi hipertireoidizma (20).

U grupi pacijenata sa GD i TPN totalna tireoidektomija bila je dominantna hirurška procedura (88,7% kod GD i 92,3% kod TPN), što je u skladu sa savremenim preporukama Evropskog udruženja za štitastu žlezdu koje favorizuju totalnu tireoidektomiju zbog nižeg rizika recidiva i potrebe za reoperacijom (20, 23). Randomizovane studije su pokazale da subtotalne i near totalne tireoidektomije nose veći rizik od ponovne pojave hipertireoidizma bez značajnog smanjenja stope komplikacija (23, 24). Kod svih pacijenata sa TA izvedena je lobektomija, što predstavlja zlatni standard hirurškog lečenja ove patologije i u potpunosti je u skladu sa međunarodnim smernicama (22). Ovakav pristup omogućava očuvanje funkcije preostalog parenhima štitaste žlezde i minimalizuje potrebu za doživotnom supstitucionom terapijom.

Incidentalni mikropapilarni karcinom štitaste žlezde otkriven je kod ukupno 8 pacijenata (4,3%), najčešće u grupi sa TPN. Ova učestalost je uporediva sa podacima iz evropskih i svetskih studija koje navode incidenciju od 3% do 10% kod pacijenata operisanih zbog benignih oboljenja štitaste žlezde (25, 26). Ovi nalazi dodatno potvrđuju opravdanost radikalnijeg hirurškog pristupa kod multinodoznih struma. Ukupna stopa postoperativnih komplikacija u našoj seriji bila je niska i uporediva s

rezultatima velikih evropskih registara. Privremena hipokalcemija zabeležena je kod 7,4% pacijenata, što je niže ili u granicama učestalosti prijavljene u literaturi (5–20%) (17, 27). Trajna paraliza n. rekurensa registrovana je kod 1,1% pacijenata, dok je privremena paraliza zabeležena kod 2,7%, što je u skladu sa rezultatima visokospecijalizovanih centara (17, 28, 29). Pojava seroma i hematoma bila je retka i u većini slučajeva nije zahtevala reoperaciju, što je uporedivo sa podacima iz velikih nacionalnih studija koje naglašavaju značaj adekvatne hemostaze i postoperativnog nadzora (30). Na osnovu dobijenih rezultata može se zaključiti da hirurško lečenje hipertireoidizma, izvedeno u iskusnom centru, predstavlja bezbednu i efikasnu terapijsku opciju sa niskom stopom komplikacija i dodatnom prednošću otkrivanja incidentalnog karcinoma štitaste žlezde.

Zaključuje se da je hirurško lečenje hipertireoidizma na Odeljenju endokrine hirurgije UKC Kragujevac u periodu 2018–2024. godine pokazalo dobre rezultate uz nisku stopu ozbiljnih komplikacija. Totalna ili near totalna tireoidektomija kod GD i TPN, te lobektomija kod TA predstavljaju prihvatljive i efikasne pristupe. Naši rezultati su u skladu sa savremenom literaturom i potvrđuju da u rukama iskusnog tima operacija ostaje sigurni i efektivni izbor za hipertireoidizam. Dalja poboljšanja mogu se postići kroz protokole za praćenje funkcije štitaste žlezde, kvalitet života i dugoročne ishode.

LITERATURA

1. Vanderpump MPJ. The epidemiology of thyroid disease. Br Med Bull 2011; 99: 39–51.
2. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. Endocr Rev 2008; 29: 76–131.
3. Brent GA. Graves' disease. N Engl J Med 2008; 358: 2594–605.
4. De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. Lancet 2016; 388: 906–18.
5. Smith TJ, Hegedüs L. Graves' Disease. N Engl J Med 2016; 375: 1552–65.
6. Bartalena L, Chiovato L, Vitti P. Management of hyperthyroidism due to Graves' disease: frequently asked questions and answers (if any). J Endocrinol Invest 2016; 39: 1105–14.

7. Smith TJ, Hegedüs L. Graves' Disease. *N Engl J Med* 2016; 375: 1552-65.
8. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J* 2018; 7: 167-86.
9. Bahn RS. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 2010; 362: 726-38.
10. Palit TK, Miller CC 3rd, Miltenburg DM. The efficacy of thyroidectomy for Graves' disease: a meta-analysis. *J Surg Res* 2000; 90: 161-5.
11. Bonnema SJ, Hegedüs L. Management of multinodular toxic goiter. *Endocr Rev* 2012; 33: 676-716.
12. Liu Q, Djuricin G, Prinz RA. Total thyroidectomy for benign thyroid disease. *Surgery* 1998; 123: 2-7.
13. Ríos A, Rodríguez JM, Canteras M, Galindo PJ, Tebar FJ, Parrilla P. Surgical management of multinodular goiter with compression symptoms. *Arch Surg* 2005; 140: 49-53.
14. Hamburger JI. The autonomously functioning thyroid nodule: Goetsch's disease. *Endocr Rev* 1987; 8: 439-47.
15. Ignjatović M, Ignjatović D, Cuk V, Bjelović M, Kalezić V, Minić L. Mogućnosti operativnog lečenja toksicnog adenoma (Surgical treatment of toxic adenoma). *Acta Chir Jugosl* 1995-1996; 42-43: 125-9.
16. Shigeishi H, Ohta K, Takechi M. Risk factors for postoperative complications following oral surgery. *J Appl Oral Sci* 2015; 23: 419-23.
17. Bergenfelz A, Jansson S, Kristoffersson A, et al. Complications to thyroid surgery: results as reported in a database from a multicenter audit comprising 3,660 patients. *Langenbecks Arch Surg* 2008; 393: 667-73.
18. Hauch A, Al-Qurayshi Z, Randolph G, Kandil E. The importance of surgical volume on outcomes in thyroid surgery revisited: old is in again: editorial response to "what's old is new again" by Julie Ann Sosa (doi: 10.1245/s10434-014-3850-z). *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 3721-2.
19. Bartalena L, Burch HB, Burman KD, Cooper DS. A 2013 European survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016; 84: 115-20.
20. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. 2018 European Thyroid Association guideline for the management of Graves' hyperthyroidism. *Eur Thyroid J* 2018; 7: 167-86.
21. Hegedüs L, Bonnema SJ, Bennedbaek FN. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. *Endocr Rev* 2003; 24: 102-32.
22. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016; 26: 1343-421.
23. Barczyński M, Konturek A, Hubalewska-Dydejczyk A, Gołkowski F, Nowak W. Randomized clinical trial of total thyroidectomy versus subtotal thyroidectomy for Graves' disease. *Br J Surg* 2012; 99: 515-22.
24. Lang BH, Lo CY. Total thyroidectomy for Graves' disease: a safe and effective treatment. *ANZ J Surg* 2006; 76: 857-60.
25. Dionigi G, Bacuzzi A, Bertocchi V, et al. The prevalence of incidental thyroid carcinoma in multinodular goiter. *Acta Chir Belg* 2008; 108: 542-6.
26. Miccoli P, Minuto MN, Galleri D, et al. Incidental thyroid carcinoma in a large series of thyroidectomies for benign disease. *Surgery* 2006; 140: 949-56.
27. Sitges-Serra A, Ruiz S, Girvent M, Manjón H, Dueñas JP, Sancho JJ. Outcome of protracted hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *Br J Surg* 2010; 97: 1687-95.
28. Erbil Y, Barbaros U, Ozbey N, et al. Predictive factors for recurrent laryngeal nerve palsy and hypoparathyroidism after thyroid surgery. *Clin Otolaryngol* 2007; 32: 32-7.
29. Lombardi CP, Raffaelli M, Princi P, De Crea C, Bellantone R. Complications in thyroid surgery. *Minerva Chir* 2007; 62: 395-408.
30. Kandil E, Krishnan B, Noureldine SI, Yao L, Tufano RP. Hematoma after thyroid surgery: a national perspective. *Laryngoscope* 2013; 123: 230-6.