ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΜΑΚΕΔΟΝΙΑΣ

ΠΜΣ ΣΤΗ ΔΙΟΙΚΗΣΗ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

MULTIDIMENSIONAL META-ANALYSIS OF PROPHYLACTIC CENTRAL COMPARTMENT LYMPH NODE DISSECTION FOR THYROID CANCER

(ΠΟΛΥΔΙΑΣΤΑΤΗ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΟΥ ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΟΥ ΛΕΜΦΑΔΕΝΙΚΟΥ ΚΑΘΑΡΙΣΜΟΥ ΤΟΥ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΔΙΑΜΕΡΙΣΜΑΤΟΣ ΓΙΑ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ)

Του

ΘΕΟΔΟΣΙΟΥ ΣΠΥΡΟΥ ΠΑΠΑΒΡΑΜΙΔΗ

Υποβλήθηκε ως αιτούμενο για την απόκτηση του μεταπτυχιακού διπλώματος στη Διοίκηση Υπηρεσιών Υγείας

ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ 2017

Στη γυναίκα μου…

αέναο φως των κόπων της ζωής μου

Στα παιδία μου…

στάλες ελπίδας στην μπόρα που έρχεται

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ο καρκίνος του θυρεοειδή αποτελεί σημαντικότατη νοσολογική οντότητα που πλήττει κυρίως το γυναικείο πληθυσμό. Τα τελευταία χρόνια γίνεται μεγάλη συζήτηση για το αν η ολική θυρεοειδεκτομή σε μικρούς, καλώς διαφοροποιημένους όγκους του θυρεοειδή αρκεί ή αν πρέπει να συνοδεύεται από προφυλακτικό κεντρικό λεμφαδενικό καθαρισμό. Το γεγονός αυτό μας ώθησε στο σχεδιασμό και στην εκτέλεση της παρούσας εργασίας.

Θεωρώ καθήκον μου να εκφράσω την ευγνωμοσύνη και τις θερμές μου ευχαριστίες στον αναπληρωτή καθηγητή εφαρμοσμένης στατιστικής κ. Οδυσσέα Μοσχίδη για την ανάθεση της εργασίας αυτής και την καθοδήγησή του καθ'όλη τη διάρκειά της.

Ανεκτίμητη επίσης θεωρώ τη βοήθεια της ιατρού κ.Αγγελικής Χόρτη, η οποία, χωρίς να λογαριάσει κόπο και χρόνο, επιμελήθηκε της συλλογής των άρθρων που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ (ABSTRACT)

Εισαγωγή

Ο καρκίνος του θυρεοειδή αποτελεί την συχνότερη κακοήθεια στις γυναίκες κάτω των 35 χρόνων. Τα καλώς διαφοροποιημένα νεοπλάσματα αποτελούν το 90% των καρκινωμάτων του θυρεοειδή και συνοδεύονται από εξαιρετική πενταετή επιβίωση. Στα μικρά καρκινώματα του θυρεοειδή με αρνητικούς για νεόπλασμα λεμφαδένες συνιστάται η ολική θυρεοειδεκτομή με ή χωρίς προφυλακτικό λεμφαδενικό καθαρισμό.

Σκοπός

Σκοπός είναι να αναγνωριστούν και να αναλυθούν στο σύνολο της βιβλιογραφίας οι δημοσιευμένες μελέτες που αφορούν σε προφυλακτικό λεμφαδενικό καθαρισμό για καλώς διαφοροποιημένο καρκίνωμα του θυρεοειδή ώστε αυτό να αποτελέσει βήμα στην διευκρίνηση του ρόλου του στην αντιμετώπισή του και στην εξέλιξη και πρόγνωση της νόσου.

Υλικό και Μέθοδοι

Πρόκειται για βιβλιογραφική έρευνα που χρησιμοποίησε τέσσερεις διαφορετικές τράπεζες ιατρικών δεδομένων. Συμπεριλήφθηκαν 106 άρθρα που μελετήθηκαν ενδελεχώς από δύο ανεξάρτητους ερευνητές και για το σκοπό της περαιτέρω επεξεργασίας τους δημιουργήθηκε μία τράπεζα δεδομένων. Για την στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε κλασσική περιγραφική στατιστική, ενώ για τις στατιστικές συσχετίσεις χρησιμοποιήθηκαν οι δοκιμασίες χ^2 και One-way ANOVA. Στατιστικά σημαντική ήταν κάθε μεταβολή με $p<0.05$.

Αποτελέσματα

Η ολική θυρεοειδεκτομή με προφυλακτικό λεμφαδενικό καθαρισμό σε σχέση με την απλή ολική θυρεοειδεκτομή γίνεται συχνότερα σε γυναίκες ($p=0.00036$), για θηλώδες καρκίνωμα θυλακιώδους υποτύπου ($p=0.000$). Οι ασθενείς αυτοί λαμβάνουν συχνότερα ραδιενεργό ιώδιο ($p=0.000$), έχουν συχνότερα καρκινώματα μεταξύ 5 και 20 χιλιοστά ($p=0.000$), κάνουν περισσότερες επιπλοκές ($p=0.000$) έχουν συχνότερα γονιδιακή μετάλλαξη ($p=0.000$),

περισσότερους παράγοντες κινδύνου του όγκου (p=0.000) και κάνουν λιγότερες υποτροπές (p=0.000).

Συμπεράσματα

Διαπιστώνεται ότι ο ρόλος της ολικής θυρεοειδεκτομής που συνοδεύεται από προφυλακτικό λεμφαδενικό καθαρισμό για μικρά καλώς διαφοροποιημένα καρκινώματα του θυρεοειδή, είναι περιορισμένος.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΈΝΩΝ

	Σελίδα
Εξώφυλλο	i
Αφιερώσεις	ii
Ευχαριστίες	iii
Περίληψη (Abstract)	iv
Πίνακας Περιεχομένων	vi
Κατάλογος των Εικονογραφήσεων 1. Κατάλογος Πινάκων 2. Κατάλογος Εικόνων 3. Κατάλογος Διαγραμμάτων	ix x xii xiii

Κύριο Σώμα

I. ΕΙΣΑΓΩΓΗ 2

II. ΑΝΑΣΚΟΠΙΣΗ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ 4

A. Θυρεοειδής Αδένας 4

B. Καρκίνος θυρεοειδή 6

1. ***Θηλώδες καρκίνωμα*** 7

2. Θυλακιώδες καρκίνωμα 9

C. Σταδιοποίηση καλώς διαφοροποιημένου καρκίνου θυρεοειδή κατά TNM 10

1. Οι κατηγορίες του T (Tumor)για τον καλώς διαφοροποιημένο καρκίνο του θυρεοειδή. 11

2. Οι κατηγορίες του N (Nodes) για τον καλώς διαφοροποιημένο καρκίνο του θυρεοειδή. 13

3. Οι κατηγορίες του M Metastasis) για τον καλώς διαφοροποιημένο καρκίνο του θυρεοειδή. 13

D. Ομαδοποίηση της σταδιοποίησης της AJCC 14

1. Θηλώδες ή θυλακιώδες (καλώς διαφοροποιημένο) καρκίνωμα του θυρεοειδή σε ασθενείς με ηλικία κάτω των 45 ετών 14

2. Θηλώδες ή θυλακιώδες (καλώς διαφοροποιημένο) καρκίνωμα του θυρεοειδή σε ασθενείς με ηλικία άνω των 45 ετών 15

E. Μοντέλα λεμφαδενικής διασποράς 16

F. Εγχειρητική – Θεραπευτική στρατηγική σε καλώς διαφοροποιημένο θυρεοειδικό καρκίνωμα με N0 17

III. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ 21

A. Βιβλιογραφική έρευνα 21

B. Καταγραφή των άρθρων 23

C. Καταγραφή των δεδομένων/μεταβλητών 26

1. Ο τύπος της μελέτης 26

2. Αριθμός των περιστατικών 26

3. Τύπος χειρουργείου 27

4. Τύπος κεντρικού λεμφαδενικού καθαρισμού 27

5. Ηλικία 27

6. Φύλο 27

7. Υποτύπος καρκίνου 28

8. Προεγχειρητική διαγνωστική προσέγγιση 28

9. Μέγεθος Πρωτοπαθούς καρκινώματος 28

10. Λεμφαδένες 29

11. Θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο 29

12. Επιπλοκές 29
13. Μεταλλάξεις σε γονίδια 29
14. Παράγοντες κινδύνου 29
15. Υποτροπές 30
16. Μετεγχειρητική παρακολούθηση 30
17. Γενικά σχόλια. 30
D. Στατιστική ανάλυση 30
IV. ΑΝΑΛΥΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΚΑΙ ΕΡΜΗΝΕΙΑ ΕΥΡΗΜΑΤΩΝ 32
A. Αποτελέσματα περιγραφική στατιστικής 32
1. Μεταβλητή έτους δημοσίευσης άρθρου 32
2. Μεταβλητή γλώσσας δημοσίευσης 33
3. Τύπος της μελέτης 34
4. Αριθμός των περιστατικών 35
5. Τύπος χειρουργείου 36
6. Τύπος κεντρικού λεμφαδενικού καθαρισμού 38
7. Ηλικία 38
8. Φύλο 39
9. Υποτύπος καρκίνου 40
10. Προεγχειρητική διαγνωστική προσέγγιση 42
11. Μέγεθος Πρωτοπαθούς καρκινώματος 42
12. Λεμφαδένες 43
13. Θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο 44
14. Επιπλοκές 45
15. Μεταλλάξεις σε γονίδια 47
16. Παράγοντες κινδύνου 47
17. Υποτροπές 49
18. Μετεγχειρητική παρακολούθηση 49
19. Γενικά σχόλια. 50
B. Αποτελέσματα στατιστικών συσχετίσεων 51
1. Συσχετίσεις του τύπου του χειρουργείου με τις υπόλοιπες παραμέτρους 51
2. Συσχετίσεις παραμέτρων που έδειξαν συσχέτιση με τον τύπο χειρουργείου μεταξύ τους. 67
V. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ 85
VI. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ 99

ΠΙΝΑΚΑΣ ΤΩΝ ΕΙΚΟΝΟΓΡΑΦΗΣΕΩΝ

	Σελίδα
Κατάλογος Πινάκων	
Πίνακας 1. Κατάταξη των νεοπλασμάτων του θυρεοειδή	6
Πίνακας 2a. Μέγεθος καρκινώματος θυρεοειδή σε συνάρτηση με την εντόπιση των λεμφαδένων	17
Πίνακας 2b. Σύνολο 106 άρθρων που συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση	24
Πίνακας 3. Ανταπόκριση των άρθρων στα κριτήρια της ανάλυσης	49
Πίνακας 4. Συσχέτιση μεταξύ του τύπου χειρουργείου και ηλικιακής ομάδας	50
Πίνακας 5. Συσχέτιση μεταξύ του χειρουργείου και του φύλου	51
Πίνακας 6. Συσχέτιση μεταξύ του χειρουργείου και το υποτύπου του καρκινώματος	52
Πίνακας 7. Συσχέτιση μεταξύ τύπου χειρουργείου και υπερηχοτομογραφήματος	53
Πίνακας 8. Συσχέτιση μεταξύ τύπου χειρουργείου και υπερηχογραφικά κατευθυνόμενης βιοψίας	53
Πίνακας 9. Συσχέτιση μεταξύ τύπου χειρουργείου και αξονικής τομογραφίας	53
Πίνακας 10. Συσχέτιση μεταξύ τύπου χειρουργείου και ποζιτρονιακής αξονικής τομογραφίας	53
Πίνακας 11. Συσχέτιση μεταξύ χειρουργικής τεχνικής και μέγεθος καρκινώματος	54
Πίνακας 12. Συσχέτιση μεταξύ τύπου χειρουργείου και λεμφαδένων κεντρικού διαμερίσματος ανά ασθενή	55
Πίνακας 13. Μέσος αριθμός λεμφαδένων ανά επέμβαση	56
Πίνακας 14. Συσχέτιση μεταξύ τύπου χειρουργείου και συμπληρωματικής αγωγής με ραδιενεργό ιώδιο	57
Πίνακας 15. Συσχέτιση μεταξύ τύπου χειρουργείου και επιπλοκών	57
Πίνακας 16. Συσχέτιση μεταξύ τύπου χειρουργείου και μόνιμης πάρεσης παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου	58
Πίνακας 17. Συσχέτιση μεταξύ τύπου χειρουργείου και μόνιμης πάρεσης παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου	58
Πίνακας 18. Συσχέτιση μεταξύ τύπου χειρουργείου και μόνιμου υποπαραθυρεοειδισμού	59
Πίνακας 19. Συσχέτιση μεταξύ τύπου χειρουργείου και παροδικού υποπαραθυρεοειδισμού	59
Πίνακας 20. Συσχέτιση μεταξύ τύπου χειρουργείου και αιματώματος	60
Πίνακας 21. Συσχέτιση μεταξύ τύπου χειρουργείου και μεταλλάξεων	60
Πίνακας 22. Συσχέτιση μεταξύ τύπου χειρουργείου και διήθησης κάψας	61
Πίνακας 23. Συσχέτιση μεταξύ τύπου χειρουργείου και εξωθυρεοειδικής επέκτασης	62
Πίνακας 24. Συσχέτιση μεταξύ τύπου χειρουργείου και λεμφαγγειακής διήθησης	62

Πίνακας 25. Συσχέτιση μεταξύ τύπου χειρουργείου και πολυεστιακότητας	63
Πίνακας 26. Συσχέτιση μεταξύ τύπου χειρουργείου και υποτροπής	63
Πίνακας 27. Συσχέτιση του τύπου χειρουργείου με τις υπόλοιπες παραμέτρους	64
Πίνακας 28. Συσχέτιση φύλου με μέγεθος πρωτοπαθούς καρκινώματος	66
Πίνακας 29. Συσχέτιση φύλου σε ολικές θυρεοειδεκτομές με προφυλακτικό λεμφαδενικό καθαρισμό με τις υπόλοιπες παραμέτρους	66
Πίνακας 30. Συσχέτιση κλασσικού θηλώδους καρκινώματος και προεγχειρητικού ελέγχου	67
Πίνακας 31. Συσχέτιση κλασσικού θηλώδους καρκινώματος και προεγχειρητικού ελέγχου	68
Πίνακας 32. Συσχέτιση κλασσικού θηλώδους καρκινώματος και κατάστασης λεμφαδένων	69
Πίνακας 33. Συσχέτιση κλασσικού θηλώδους καρκινώματος και επιπλοκών	70
Πίνακας 34. Συσχέτιση κλασσικού θηλώδους καρκινώματος και παραγόντων κινδύνου	70
Πίνακας 35. Συσχέτιση κλασσικού θηλώδους καρκινώματος και υποτροπής	70
Πίνακας 36. Συσχέτιση κλασσικού θηλώδους καρκινώματος σε ολική θυρεοειδεκτομή με προφυλακτικό λεμφαδενικό καθαρισμό και λοιπών παραγόντων	72
Πίνακας 37. Συσχέτιση υπερηχοτομογραφικού ελέγχου στις ολικές θυρεοειδεκτομές με προφυλακτικό λεμφαδενικό καθαρισμό και μεγέθους του καρκινώματος	72
Πίνακας 38. Συσχέτιση βιοψίας δια λεπτής βελόνης στις ολικές θυρεοειδεκτομές με προφυλακτικό λεμφαδενικό καθαρισμό και μεγέθους του καρκινώματος	73
Πίνακας 39. Συσχέτιση υπερηχοτομογραφίας και κατάστασης λεμφαδένων	73
Πίνακας 40. Συσχέτιση βιοψίας δια λεπτής βελόνης και κατάστασης λεμφαδένων	74
Πίνακας 41. Συσχέτιση υπερηχοτομογραφήματος και επιπλοκών	75
Πίνακας 42. Συσχέτιση βιοψίας με λεπτή βελόνη και επιπλοκών	75
Πίνακας 43. Συσχέτιση υπερηχοτομογραφήματος και παραγόντων κινδύνου	76
Πίνακας 44. Συσχέτιση βιοψίας με λεπτή βελόνη και παραγόντων κινδύνου	76
Πίνακας 45. Συσχέτιση απεικόνισης και υποτροπής	76
Πίνακας 46. Συσχέτιση υπερηχοτομογραφίας σε ολική θυρεοειδεκτομή με προφυλακτικό λεμφαδενικό καθαρισμό και λοιπών παραγόντων	77
Πίνακας 47. Συσχέτιση βιοψίας δια λεπτής βελόνης σε ολική θυρεοειδεκτομή με προφυλακτικό λεμφαδενικό καθαρισμό και λοιπών παραγόντων	77
Πίνακας 48. Συσχέτιση κατάστασης λεμφαδένων και μεγέθους του καρκινώματος	78
Πίνακας 49. Συσχέτιση λεμφαδενικής κατάστασης και παραγόντων κινδύνου	79
Πίνακας 50. Συσχέτιση λεμφαδενικής κατάστασης και υποτροπής	80
Πίνακας 51. Συσχέτιση λεμφαδενικής κατάστασης και υποτροπής	80
Πίνακας 52. Συσχέτιση λεμφαδενικής κατάστασης και παραγόντων κινδύνου	81
Κατάλογος Εικόνων	
Εικόνα 1. Τοπογραφική ανατομία του θυρεοειδή αδένα.	4

Εικόνα 2. Λεμφική αποχέτευση του θυρεοειδή αδένα	5
Εικόνα 3a. Ιστολογικοί τύποι θυρεοειδικών νεοπλασμάτων	7
Εικόνα 3b. Σταδιοποίηση κατά AJCC των καρκίνων του θυρεοειδή (2013)	12
Εικόνα 4. Σταδιοποίηση κατά AJCC των λεμφαδενικών μεταστάσεων του θυρεοειδή (2013)	13
Εικόνα 5. Ανατομικά διαμερίσματα του τραχήλου	16
Εικόνα 6. Κεντρικό και πλάγιο διαμέρισμα του τραχήλου	17
Εικόνα 7. Φάση καταγραφής δεδομένων με δημιουργία των αρχικών τεσσάρων στηλών	23
Εικόνα 8. Τμήμα του πίνακα καταγραφής των δεδομένων	24
Εικόνα 9. Διάγραμμα πορείας ασθενή κάτω των 45 ετών με ολική θυρεοειδεκτομή	92
Εικόνα 10. Διάγραμμα πορείας ασθενή κάτω των 45 ετών με ολική θυρεοειδεκτομή με προφυλακτικό λεμφαδενικό καθαρισμό	93
Εικόνα 11. Διάγραμμα πορείας ασθενή άνω των 45 ετών με ολική θυρεοειδεκτομή	96
Εικόνα 12. Διάγραμμα πορείας ασθενή άνω των 45 ετών με ολική θυρεοειδεκτομή με προφυλακτικό λεμφαδενικό καθαρισμό	97
Κατάλογος Διαγραμμάτων	
Διάγραμμα 1. Διάγραμμα ροής άρθρων για την meta-analysis σύμφωνα με την STROBE	22
Διάγραμμα 2. Αριθμός άρθρων ανά έτος δημοσίευσης	32
Διάγραμμα 3. Γλώσσα δημοσίευσης	33
Διάγραμμα 4. Τύποι μελέτης	34
Διάγραμμα 5. Τύπος χειρουργείου σε κάθε άρθρο	35
Διάγραμμα 6. Ποσοστό ασθενών ανά τύπο χειρουργείου	36
Διάγραμμα 7. Ηλικιακή κατανομή ασθενών	38
Διάγραμμα 8. Αναλογία φύλου στον υπό μελέτη πληθυσμό	39
Διάγραμμα 9. Υποτύποι θηλωδών καρκινωμάτων στα άρθρα	40
Διάγραμμα 10. Υποτύποι θυλακιωδών καρκινωμάτων στα άρθρα	40
Διάγραμμα 11. Συχνότητες κατηγοριών μεγεθών όγκων στα άρθρα	42
Διάγραμμα 12. Κατάσταση λεμφαδένων στο κεντρικό διαμέρισμα	43
Διάγραμμα 13. Ασθενείς που έλαβαν συμπληρωματική θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο (RAI)	44
Διάγραμμα 14. Συχνότητα εμφάνισης επιπλοκής στα περιστατικά	45
Διάγραμμα 15. Τύπος επιπλοκής στο σύνολο των περιστατικών	45
Διάγραμμα 16. Γονιδιακή μετάλλαξη στα καρκινώματα θυρεοειδή	46
Διάγραμμα 17. Ποσοστό εμφάνισης παραγόντων κινδύνου	47
Διάγραμμα 18. Ποσοστό υποτροπής ασθενών μετά από εκτομή	48

ΚΥΡΙΟ ΣΩΜΑ ΤΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

I. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος του θυρεοειδή αποτελεί την πιο συχνή κακοήθεια στις γυναίκες κάτω των 35 χρόνων και την τρίτη συχνότερη αιτία καρκίνου στο γυναικείο φύλο (American Cancer Society (2014)). Η επίπτωση του καρκίνου αυτού βαίνει διαρκώς αυξανόμενη τα τελευταία χρόνια (Davies et al (2006)). Υπάρχουν πολλοί που πιστεύουν ότι η αύξηση της συχνότητάς του στον πληθυσμό οφείλεται σε υπερδιάγνωση, λόγω εκτενέστερης χρήσης των υπερήχων και της κατευθυνόμενης βιοψίας ακόμα και σε μικρούς όγκους (Morgan et al (2016)). Ωστόσο, μία λεπτομερέστερη επισκόπηση της βιβλιογραφίας οδηγεί στο συμπέρασμα ότι αυτή η αύξηση των καρκινωμάτων του θυρεοειδή είναι πιθανότατα πολλαπλής και πολύτροπης αιτιολογίας, αφού παρατηρείται σύγχρονη αύξηση όλων των όγκων του θυρεοειδή ανεξαρτήτως μεγέθους (Cramer et al (2010)).

Ο καρκίνος του θυρεοειδή διακρίνεται κυρίως σε τρεις υποτύπους ανάλογα με την προέλευση: (i) το προερχόμενο από επιθηλιακά κύτταρα -καλώς διαφοροποιημένο νεόπλασμα- (θηλώδες και θυλακιώδες), (ii) το προερχόμενο από παραθυλακιώδη κύτταρα (μυελοειδές) και (iii) το προερχόμενο από μη επιθηλιακά στοιχεία. Τα καλώς διαφοροποιημένα νεοπλάσματα αποτελούν το 90% των καρκινωμάτων του θυρεοειδή και συνοδεύονται από εξαιρετική πενταετή επιβίωση της τάξεως του 98% (Davies et al (2006)). Η ιδιαίτερα καλή πρόγνωση και η υψηλή συχνότητα στον πληθυσμό των καλώς διαφοροποιημένων νεοπλασμάτων του θυρεοειδή οδηγεί στην επιτακτική ανάγκη για διαρκή έρευνα και αναθεώρηση των κατευθυντήριων οδηγιών ώστε η διαχείριση των ασθενών να γίνεται από ιατρική με αποδείξεις (evidence-based medicine).

Στα πλαίσια αυτής της νοοτροπίας αντιπαραβλήθηκαν -βιβλιογραφικά- η καθημερινή πρακτική με τις κατευθυντήριες οδηγίες όσον αφορά στον προφυλακτικό κεντρικό λεμφαδενικό καθαρισμό στα καλώς διαφοροποιημένα νεοπλάσματα του θυρεοειδή. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της American Thyroid Association (ATA), προφυλακτικός λεμφαδενικός καθαρισμός στο καλώς διαφοροποιημένο καρκίνωμα του θυρεοειδή συστήνεται να γίνεται σε νεοπλάσματα μεγάλου μεγέθους μεγαλύτερα των τεσσάρων εκατοστών (Bryan et al (2016)). Στην καθημέρα πράξη ωστόσο -με βάση τα δημοσιευμένα άρθρα, αλλά και την εμπειρία της ελληνικής εταιρείας χειρουργικής των ενδοκρινών αδένων (ΕΕΧΕΑ)-

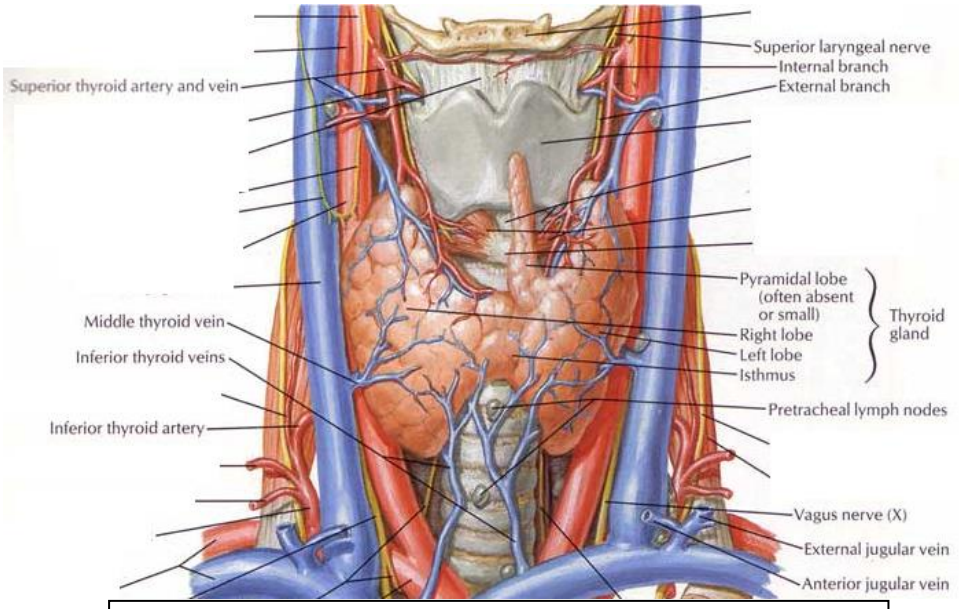
διαπιστώνεται ότι πολλοί χειρουργοί πραγματοποιούν προφυλακτικό κεντρικό λεμφαδενικό καθαρισμό ως «ρουτίνα» σε πολλούς από τους όγκους του θυρεοειδή ανεξαρτήτου μεγέθους.

Σκοπός, λοιπόν, της παρούσας εργασίας είναι να αναγνωρίσει στο σύνολο της βιβλιογραφίας τις δημοσιευμένες μελέτες που αφορούν σε προφυλακτικό λεμφαδενικό καθαρισμό για καλώς διαφοροποιημένο καρκίνωμα του θυρεοειδή, να τις κατανοήσει και να τις αναλύσει ώστε αυτό να αποτελέσει βήμα στην διευκρίνηση του ρόλου του στην αντιμετώπισή του και στην εξέλιξη και πρόγνωση της νόσου.

II. ΑΝΑΣΚΟΠΙΣΗ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

Α. Θυρεοειδής Αδένας

Ο θυρεοειδής είναι ένας καφεοειδής-κοκκινωπός αγγειοβριθής αδένας που βρίσκεται στην πρόσθια κάτω τραχηλική επιφάνεια εκτεινόμενος από το ύψος του 5ου αυχενικού έως τον 1ο θωρακικό σπόνδυλο. Μπορεί να έχει σχήμα Η ή U και σχηματίζεται από 2 επιμήκεις πλάγιους λοβούς ύψους 5-6εκ που ενώνονται με τον ισθμό (μέσου ύψους 12-15mm) στο ύψος του 2ου – 4ου τραχειακού χόνδρου. Ο θυρεοειδής ζυγίζει κατά μέσον όρο 1-2γρ μετά την γέννηση και 10-25γρ στους ενήλικες. Είναι ελάχιστα βαρύτερος στις γυναίκες και διογκώνεται στην διάρκεια της εμμηνορρυσίας και της εγκυμοσύνης. Ένας κωνικός πυραμιδοειδής λοβός ανεβαίνει από τον ισθμό ή την παρακείμενη επιφάνεια ενός εκ των λοβών προς το υοειδές οστό στο οποίο συνδέεται με ινώδη ή ινομυώδη ταινία, τον ανελκτήρα του θυρεοειδή. Περιβάλλεται από μια κάψα η οποία προέρχεται από το προτραχειακό πέταλο της εν τω βάθει τραχηλικής περιτονίας. Με την κάψα του προσφύεται στον λάρυγγα και την τραχεία. Επεκτάσεις αυτής της κάψας μέσα στο θυρεοειδικό παρέγχυμα σχηματίζουν πολυάριθμα διαφραγμάτια, τα οποία τον χωρίζουν σε λοβούς και λοβίδια. Σχέση με τους μυς η πλάγια επιφάνεια του θυρεοειδούς

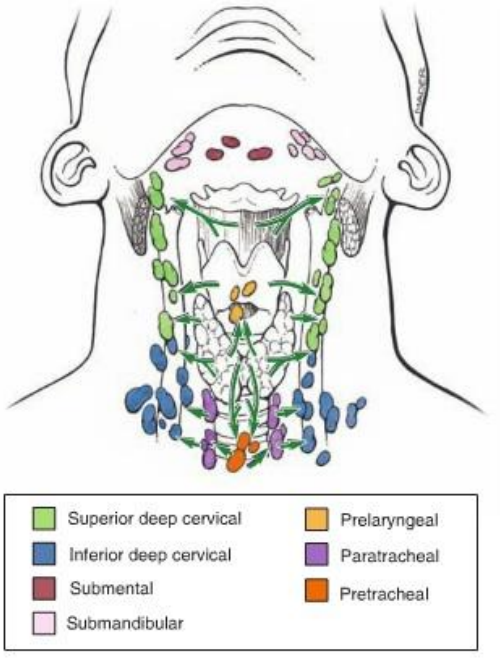


Εικόνα 1. Τοπογραφική ανατομία του θυρεοειδή αδένα.

(Thyroid and Parathyroid Anatomy [Online] (2016).

καλύπτεται από τον στερνοθυρεοειδή μυ, και η σύνδεση του με την λοξή γραμμή του θυρεοειδούς χόνδρου εμποδίζει τον άνω πόλο να εκταθεί ανώτερα από τον θυρεοϋοειδή μυ. Ο στερνοϋοειδής και ο στερνοθυρεοειδής μυς συνδέονται στην μέση γραμμή από μια περιτονία η οποία πρέπει να διανοιχθεί, να τραβηχτούν οι μυϊκές ίνες πλάγια ώστε να γίνει προσπέλαση του θυρεοειδή (Tsoumalis G et al (2007)). Οι αρτηρίες του θυρεοειδή είναι η άνω και η κάτω θυρεοειδική αρτηρία. Οι αρτηρίες εμφανίζουν εκτεταμένες αναστομώσεις στην επιφάνεια του αδένα. Η άνω θυρεοειδική αρτηρία, κλάδος της έξω καρωτίδας, κατέρχεται προς τον άνω πόλο του λοβού συνοδευόμενη από το έξω λαρυγγικό νεύρο. Η κάτω θυρεοειδική αρτηρία, κλάδος του θυρεοαυχενικού στελέχους, φέρεται προς τα άνω, πίσω από τον αδένα, ως το ύψος του κρικοειδούς χόνδρου. Στην συνέχεια στρέφεται προς τα έσω και κάτω και φθάνει στο οπίσθιο χείλος του αδένα.

Το παλίνδρομο λαρυγγικό νεύρο χιάζεται με την αρτηρία, περνώντας είτε μπροστά είτε πίσω από αυτή (Snell RS. (1992)). Το νεύρο αυτό μπορεί επίσης να περνά ανάμεσα από τους κλάδους της αρτηρίας. Η ανατομική σχέση μεταξύ νεύρου και κάτω θυρεοειδικής αρτηρίας εμφανίζει μεγάλη ποικιλία. Είναι αξιοσημείωτο δε ότι η σχέση νεύρου-αρτηρίας είναι παρόμοια και στις δύο πλευρές του τραχήλου μόνον στο 17% των περιπτώσεων (Mario de Felice et al (2004)). Οι φλέβες που ξεκινούν από τον θυρεοειδή είναι: α) η άνω θυρεοειδική, η οποία εκβάλλει στην έσω σφαγίτιδα, β) η μέση θυρεοειδική η οποία εκβάλλει στην έσω σφαγίτιδα και γ) η κάτω θυρεοειδική. Η τελευταία αυτή φλέβα δέχεται συμβάλλουσες από τον ισθμό και τους κάτω πόλους του αδένα. Οι κάτω θυρεοειδικές φλέβες των δύο πλευρών αναστομώνονται μεταξύ τους, καθώς φέρονται μπροστά από την τραχεία. Εκβάλλουν στην αριστερή



Εικόνα 2. Λεμφική αποχέτευση του θυρεοειδή αδένα

(Lymphatic drainage of the thyroid gland [Online] (2016))

ανώνυμη φλέβα μέσα στον θώρακα. Η λεμφική παροχέτευση του θυρεοειδή αδένα είναι εκτεταμένη και προς πολλές κατευθύνσεις. Άμεση λεμφική παροχέτευση κατευθύνεται προς τους λεμφαδένες γύρω από τον θυρεοειδή, τους προλαρυγγικούς (Delphian), τους προ-τραχειακούς και παρατραχειακούς λεμφαδένες κατά μήκος του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου και μετά προς τους λεμφαδένες του μεσοθωρακίου. Τοπικές μεταστάσεις καρκίνου του θυρεοειδούς μπορεί επίσης να βρεθούν ψηλότερα στον τράχηλο κατά μήκος της έσω σφαγίτιδας. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί από την διήθηση των προτραχειακών και παρατραχειακών λεμφαδένων που προκαλεί απόφραξη της φυσιολογικής λεμφικής ροής (Todd et al. (2009)).

Β. Καρκίνος θυρεοειδή

Τα νεοπλάσματα του θυρεοειδή μπορεί να προέρχονται από όλα τα κύτταρα του αδένα. Διακρίνονται στα νεοπλάσματα που προέρχονται: (i) από το επιθήλιο των θυλακίων (θηλώδες, θυλακιώδες, αναπλαστικό), (ii) από τα παραθυλακιώδη κύτταρα (μυελοειδές και μερικά αναπλαστικά) και (iii) από τα μη επιθηλιακά κυτταρικά στοιχεία (λέμφωμα, σάρκωμα, κ.α.). Η συχνότητα εμφάνισης των παραπάνω νεοπλασμάτων είναι της τάξης του 90% για τα καλώς διαφοροποιημένα νεοπλάσματα (θηλώδη και θυλακιώδη), 5-8% για τα μυελοειδή, 1-3% για τα αναπλαστικά και 1% για τα σπάνια μη επιθηλιακά και μεταστατικά νεοπλάσματα (Schlumberger et al (1999)).

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO) (Hedinger et al (1989)) οι πρωτοπαθείς όγκοι του θυρεοειδή αδένα διακρίνονται σε επιθηλιακούς και μη επιθηλιακούς – καλοήθεις ή καλοήθεις-, με μία ειδική ξεχωριστή κατηγορία για τα λεμφώματα και τα λοιπά νεοπλάσματα (Πίνακας 1).

Πίνακας 1. Κατάταξη των νεοπλασμάτων του θυρεοειδή (Hedinger et al (1989))

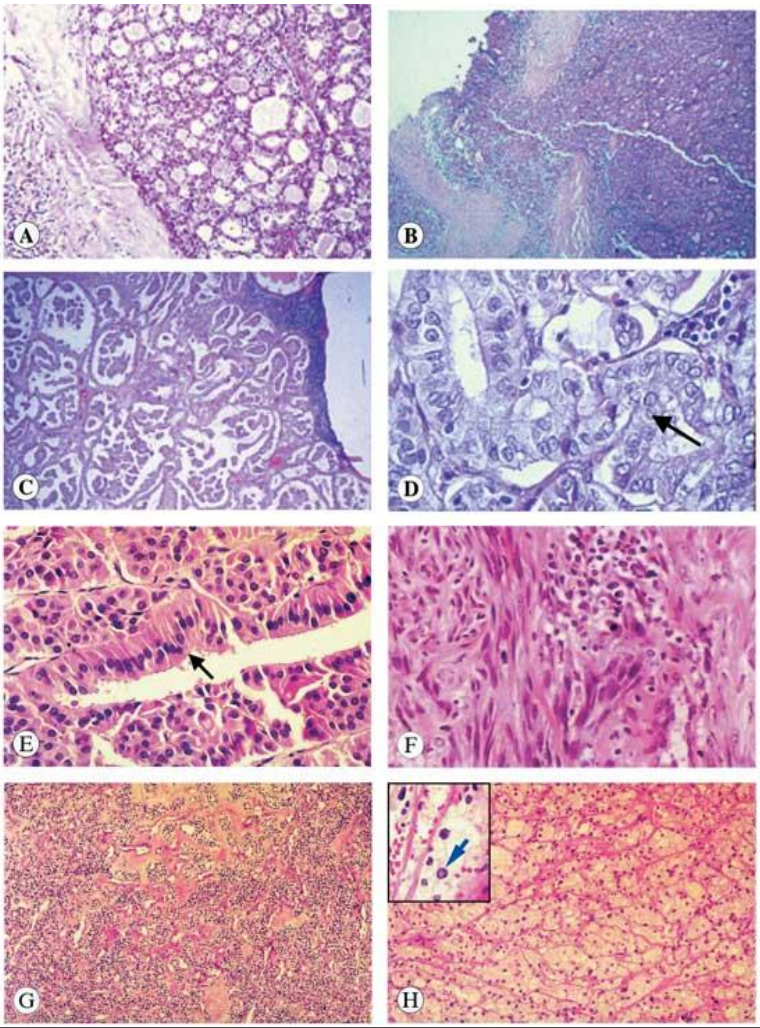
I. Επιθηλιακοί όγκοι
A. Καλοήθεις
1. Θυλακιώδες αδένωμα
2.Άλλα
B. Κακοήθεις
1. Θηλώδες
2. Θυλακιώδες
3. Μυελοειδές
4. Αναπλαστικό
5. Άλλα
II. Μη επιθηλιακοί όγκοι
A. Καλοήθεις
B. Κακοήθεις
III. Κακοήθη λεμφώματα
IV. Διάφορα
V. Δευτεροπαθής όγκοι
VI. Μη ταξινομούμενοι όγκοι
VII. Βλάβες δίκην όγκων

Όσον αφορά τα καλώς διαφοροποιημένα

νεοπλάσματα του θυρεοειδή, στο παρελθόν χωρίζονταν σε θηλώδη και θυλακιώδη ωστόσο σήμερα διαπιστώνεται ότι τόσο τα πρώτα όσο και τα δεύτερα αποτελούν ετερογενείς ομάδες πολλαπλών υποτύπων (Schlumberger et al (1999)).

1. ***Θηλώδες καρκίνωμα***

Το θηλώδες καρκίνωμα είναι ο συχνότερος θυρεοειδικός καρκίνος και αντιστοιχεί περίπου στο 80% όλων των πρωτοπαθών θυρεοειδικών νεοπλασιών (Baloch et al (2002)). Το κλασσικό θηλώδες καρκίνωμα χαρακτηρίζεται από σχηματισμό θηλών. Ο όγκος συχνότερα περιορίζεται στον αδένα, είναι καλώς περιγεγραμμένος και έχει προϊούσα πορεία. Η εξάπλωσή του γίνεται με τη λεμφική οδό και οδηγεί σε τοπικές «μεταστάσεις» (LiVolsi et al. (1990)). Στην πραγματικότητα το 50% αυτών των καρκινωμάτων έχουν νεοπλασματικά διηθημένους λεμφαδένες στην αρχική διάγνωση (Carcangiu et al. (1985)). Υπάρχουν ορισμένοι υποτύποι του θηλώδους καρκινώματος που θα πρέπει να αναφερθούν:



Εικόνα 3a. Ιστολογικοί τύποι θυρεοειδικών νεοπλασμάτων. **A.** Θηλώδες αδένωμα, **B.** Θυλακιώδες καρκίνωμα, **C.** Κλασσικό θηλώδες καρκίνωμα, **D.** Μεγάλη μεγέθυνση κλασσικού θηλώδους, **E.** Θηλώδες tall cell υποτύπος, **F.** Αδιαφοροποίητο καρκίνωμα, **G.** Μυελοειδές καρκίνωμα, **H.** Θηλώδες από διαυγή κύτταρα (Scopa CD. (2004)).

a) **Θηλώδες μικροκαρκίνωμα:**

Πρόκειται για καρκινώματα διαμέτρου κάτω από 10mm (Rosai et al (1992)). Συχνά πρόκειται για τυχαία ευρήματα σε εγχειρητικά παρασκευάσματα και συνδέονται με εξαιρετική πρόγνωση παρά την «τυχαία» ορισμένες φορές τοπική λεμφαδενική διασπορά. Η αναφερόμενη επίπτωση σε βιοψίες κυμαίνεται από 4% έως 35.6% ((Scopa et al (1993), Vickery et al (1985)).

b) **Εγκαψωμένου υποτύπου:**

Ο όγκος περιβάλλεται πλήρως από ινώδη κάψα η οποία όμως μπορεί να είναι ακέραια ή να είναι εστιακά διηθημένη από αυτόν. Αυτή η υποομάδα όγκων έχει μία εξαιρετικά καλή πρόγνωση, παρά το γεγονός ότι ορισμένοι όγκοι μπορεί να έχουν λεμφαδενική συμμετοχή ή/και απομακρυσμένες μεταστάσεις. Η επιβίωση είναι πρακτικά 100% (LiVolsi VA (1992)).

c) **Θυλακιώδους υποτύπου:**

Τα θηλώδη νεοπλάσματα που έχουν αποκλειστικά ή σχεδόν αποκλειστικά θυλακιώδη διαμόρφωση εμπίπτουν σε αυτή την κατηγορία. Η βιολογική συμπεριφορά αυτού του υποτύπου είναι στην πράξη ίδια με το κλασσικό θηλώδες καρκίνωμα. Οι τυχόν μεταστατικές εστίες μπορούν να έχουν μεικτά χαρακτηριστικά παρουσιάζοντας τόσο θηλές όσο και θυλάκια. Στην υποκατηγορία αυτή εμπίπτει και μία διάχυτα διηθητική μορφή καθώς επίσης και η μακροθυλακιώδης μορφή (Sobrinho-Simões et al (1990); Albores-Saavedra et al (1991)).

d) **Υποτύπος υψηλών κυττάρων και στηλιδωτός υποτύπος:**

Το κύριο ιστολογικό γνώρισμα της πρώτης υποκατηγορίας αυτής του θηλώδους καρκινώματος είναι η παρουσία υψηλών-"tall"- κυττάρων (κύτταρα δηλαδή που το ύψος τους είναι διπλάσιο του πλάτους τους), με έντονο εωσινοφιλικό κυτταρόπλασμα και καλώς αφορισμένη θηλώδη διαμόρφωση. Στον στηλιδωτό υποτύπο, υπάρχει προεξάρχουσα πυρηνική διαστρωμάτωση με σχετικά διαυγές κυτταρόπλασμα και ορισμένες φορές κενωτοποίωση (Rosai et al (1992)). Τόσο ο πρώτος όσο και ο δεύτερος υποτύπος της κατηγορίας αυτής λογίζονται πιο επιθετικοί από το κλασσικό θηλώδες νεόπλασμα του θυρεοειδή (Johnson TL et al. (1988);

Sobrinho-Simões et al (1988)). Ωστόσο, πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι η διαφορετική και επιθετικότερη κλινική συμπεριφορά αυτών των σπάνιων υποτύπων μάλλον οφείλεται στο μέγεθος του όγκου, την εξωθυρεοειδική επέκταση και τις απομακρυσμένες μεταστάσεις (Wenig et al (1998); Nishiyama RH (2000)).

e) **Διάχυτου σκληρυντικού υποτύπου:**

Πρόκειται για μία ασυνήθης μορφή του θηλώδους καρκινώματος που πρωτοπεριγράφηκε από τους Vickery και συν (1985) οι οποίοι παρατήρησαν ότι συχνότερα επηρεάζει παιδιά και σχετίζεται με άσχημη πρόγνωση. Ο όγκος χαρακτηρίζεται από διάχυτη συμμετοχή των δύο λοβών του αδένα και κλινικά μπορεί πολλές φορές να διαγνωστεί λανθασμένα ως θυρεοειδίτιδα Hashimoto (Rosai et al (1992)). Σε μικροσκοπικό επίπεδο είναι πολύ χαρακτηριστικό το γεγονός ότι υπάρχει ενδοθυρεοειδική διήθηση λεμφαγγείων από νεοπλασματικές μικροθηλές.

f) **Άλλοι υποτύποι:**

Στην κατηγορία αυτή εντάσσονται υποτύποι όπως ο σκληρυντικός, ο εκ διαυγών κυττάρων, ο οξύφιλος, ο θηλώδης με λιπωματώδη υπόστρωμα, ο Warthin's-like tumor και άλλοι, οι οποίοι είναι αριθμητικά τόσο λίγοι και επιδημιολογικά τόσο σπάνιοι που η πρόγνωσή τους δεν είναι δυνατόν να προσδιοριστεί με ικανά δεδομένα (Rosai et al (1992);Baloch et al (2000)).

2. Θυλακιώδες καρκίνωμα

Οι περισσότεροι συγγραφείς συμφωνούν ότι όλοι οι θυλακιώδεις όγκοι του θυρεοειδή που αποδεδειγμένα εμφανίζουν αγγειακή διήθηση ή/και διήθηση της κάψας θα πρέπει να θεωρούνται θυλακιώδη καρκινώματα. (Franssila et al (1985)). Τα θυλακιώδη καρκινώματα –ανάλογα με το βαθμό διηθητικότητας- χωρίζονται σε δύο κατηγορίες: (i) τα ελάχιστα διηθητικά ή εγκαψωμένα (που είναι και τα συχνότερα) και (ii) τα ευρέως διηθητικά. Η συχνότητα κατανομής των θυλακιωδών καρκινωμάτων σε σχέση με το σύνολο των καρκίνων του θυρεοειδή είναι 5-10% στις περιοχές με επάρκεια ιωδίου και 30-40% στις περιοχές με ανεπάρκεια (Rosai et al (1992)).

Μακροσκοπικά, τα θυλακιώδη καρκινώματα δεν διαφέρουν σε μεγάλο βαθμό από τα θυλακιώδη αδενώματα. Η ινώδης κάψα που περικλείει τα καρκινώματα τείνει να είναι μεγαλύτερη σε πάχος και πιο ακανόνιστη από τα αδενώματα. Τα ελάχιστα διηθητικά καρκινώματα παρουσιάζουν διήθηση τόσο της κάψας όσο και των αγγείων που είναι εμφανής μόνο σε μικροσκοπική εκτίμηση, ενώ τα ευρέως διηθητικά παρουσιάζουν μερική εγκάψωση και εκτεταμένες επιφάνειες διήθησης του γύρω θυρεοειδικού παρεγχύματος και των αγγείων (Rosai et al (1992).

Η διάκριση μεταξύ θυλακιώδους καρκινώματος και αδενώματος δεν είναι εύκολη και ακόμα και αν περιλαμβάνει αναλύσεις που μπορεί να είναι ανοσοϊστοχημικές, μορφομετρικές, πολυπλοϊδικές, κυττογενετικές και ογκογονίδια ο χαρακτηρισμός γίνεται με ενδελεχή ιστολογική μελέτη. Τα σύγχρονα διαγνωστικά κριτήρια νεοπλασίας είναι στην ουσία η διήθηση της κάψας ή/και η διήθηση των αγγείων ((Franssila et al (1985);. (Rosai et al (1992)). Από τα παραπάνω είναι προφανές ότι οι ελάχιστα διηθητικοί θυλακιώδεις καρκίνοι του θυρεοειδή δεν μπορούν να διαγνωστούν με βιοψία δια λεπτής βελόνης (FNA) και κυτταρολογική αφού τα κυριότερα κριτήρια δεν μπορούν να διαπιστωθούν ((Rosai et al (1992)*;* Scopa CD (1998)). Παρόμοια προβλήματα με αυτά της FNA παρατηρούνται επίσης στην ταχεία βιοψία, η οποία έχει χαμηλή ευαισθησία ((Rosai et al (1992)*;* Scopa CD (1998)).

Στην κατηγορία αυτών των όγκων δεν θα πρέπει να προληφθούν κακοήθεις όγκοι που αποτελούνται αποκλειστικά ή σε αναλογία πάνω από 75% από ογκοκύτταρα (όγκοι από κύτταρα Hürthle) που μοιράζονται αρκετά κλινικά χαρακτηριστικά με τα θυλακιώδη καρκινώματα. Επίσης, η κοινή αρχιτεκτονική δομή και ο βαθμός διηθητικότητας μας οδηγεί στο συμπέρασμα ότι οι όγκοι από κύτταρα Hürthle αποτελούν παραλλαγή θυλακιωδών καρκινωμάτων ((Franssila et al (1985);. (Rosai et al (1992)).

C. Σταδιοποίηση καλώς διαφοροποιημένου καρκίνου θυρεοειδή κατά TNM

Σταδιοποίηση είναι η διαδικασία κατά την οποία διαπιστώνεται αν και πόσο έχει εξαπλωθεί ένας καρκίνος. Το στάδιο μίας καρκινικής νόσου είναι ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες που εμπλέκονται στις θεραπευτικές επιλογές και που προβλέπει

την πρόγνωση για επιβίωση και ίαση. Η σταδιοποίηση βασίζεται στα αποτελέσματα της φυσικής εξέτασης, των απεικονιστικών εξετάσεων και των βιοψιών.
Το πιο διαδεδομένο σύστημα που χρησιμοποιείται για τη σταδιοποίηση του καρκίνου του θυρεοειδή είναι αυτό της American Joint Committee on Cancer (AJCC) και λέγεται σύστημα TNM (Edge et al (2010); NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (2013))

Το σύστημα TNM βασίζεται σε τρείς βασικές πληροφορίες που αφορούν στον ασθενή:

- Το **T** που αφορά στο μέγεθος του πρωτοπαθή (κύριου) όγκου και τη σχέση του με τα γύρω όργανα.
- Το **N** που αφορά το βαθμό διασποράς του νεοπλάσματος στο γειτονικούς (τοπικούς) λεμφαδένες. Τα καρκινικά κύτταρα του θυρεοειδή μπορούν να μεταναστεύσουν σε τοπικούς λεμφαδένες του τραχήλου ή/και του ανώτερου μεσοθωρακίου.
- Το **M** που αφορά στο αν ο πρωτοπαθής όγκος έχει επεκταθεί σε απομακρυσμένα όργανα (μεταστάσεις) του σώματος. Όσον αφορά τον καρκίνο του θυρεοειδή η μετάσταση συνήθως αφορά σε όργανα όπως τα πνευμόνια, το ήπαρ και τα οστά.

Στο σύστημα της AJCC αριθμοί ή γράμματα εμφανίζονται μετά τα T, N και M με σκοπό να δώσουν περισσότερες πληροφορίες για κάθε ένα από αυτά τα χαρακτηριστικά. Όσο μεγαλύτερα είναι τα νούμερα τόσο πιο προχωρημένος είναι ο καρκίνος. Το γράμμα X δηλώνει ότι το στάδιο της εν λόγω κατηγορίας δεν μπορεί να προσδιοριστεί λόγω έλλειψης πληροφοριών.

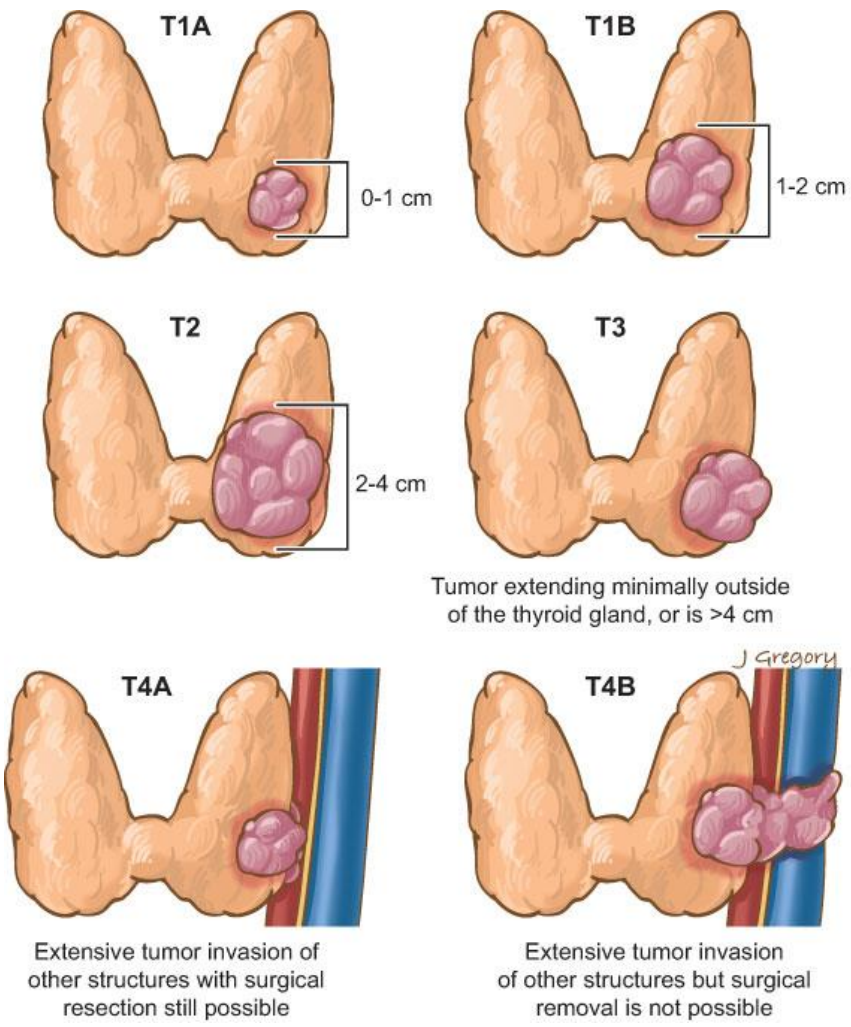
1. Οι κατηγορίες του T (Tumor)για τον καλώς διαφοροποιημένο καρκίνο του θυρεοειδή.

TX: Ο πρωτοπαθής όγκος στον θυρεοειδή δεν μπορεί να αξιολογηθεί.

T0: Δεν διαπιστώνεται πρωτοπαθής όγκος στον αδένα.

T1: Ο όγκος είναι μικρότερος από δύο εκατοστά σε διάμετρο και δεν παρουσιάζει εξωθυρεοειδική επέκταση.

- **T1a:** Ο πρωτοπαθής όγκος είναι κάτω από ένα εκατοστό σε μέγιστη διάμετρο και δεν έχει εξωθυρεοειδική επέκταση.
- **T1b:** Ο πρωτοπαθής όγκος είναι μεταξύ ένα και δύο εκατοστά σε μέγιστη διάμετρο και δεν έχει εξωθυρεοειδική επέκταση.



Εικόνα 3b. Σταδιοποίηση κατά AJCC των καρκίνων του θυρεοειδή (2013)

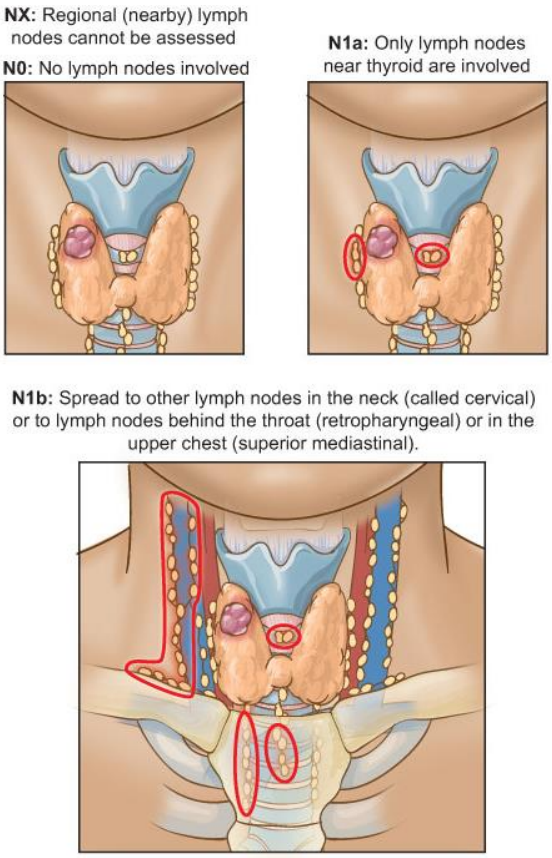
T2: Ο πρωτοπαθής όγκος είναι – σε μέγιστη διάμετρο- μεγαλύτερος από 2 εκατοστά και μικρότερος από τέσσερα εκατοστά και δεν έχει εξωθυρεοειδική επέκταση.

T3: Ο πρωτοπαθής όγκος είναι σε μέγιστη διάμετρο μεγαλύτερος από 4 εκατοστά ή έχει μικρή εξωθυρεοειδική επέκταση.

T4a: Ο πρωτοπαθής όγκος είναι ανεξαρτήτου μεγέθους, αλλά παρουσιάζει εκτενή εξωθυρεοειδική επέκταση στις παρακείμενες δομές του τραχήλου όπως λάρυγγα, τραχεία, οισοφάγο, νεύρα, κ.α.

T4b: Ο πρωτοπαθής όγκος είναι ανεξαρτήτου μεγέθους, αλλά παρουσιάζει επέκταση είτε προς την σπονδυλική στήλη είτε προς τα μεγάλα αγγεία.

2. Οι κατηγορίες του N (Nodes) για τον καλώς διαφοροποιημένο καρκίνο του θυρεοειδή.



Εικόνα 4. Σταδιοποίηση κατά AJCC των λεμφαδενικών μεταστάσεων του θυρεοειδή (2013)

NX: Οι τοπικές λεμφαδενικές μεταστάσεις δεν μπορούν να αξιολογηθούν

N0: Ο καρκίνος δεν έχει διασπορά στους γειτονικούς λεμφαδένες

N1: Ο καρκίνος έχει διασπορά στους τοπικούς λεμφαδένες.

- **N1a:** Ο καρκίνος έχει διασπορά σε λεμφαδένες γύρω από το θυρεοειδή στον τράχηλο (προτραχειακοί, παρατραχειακοί, προλαρυγγικοί).
- **N1b:** Ο καρκίνος έχει διασπορά σε άλλους λεμφαδένες του τραχήλου, στους οπισθοφαρυγγικούς λεμφαδένες ή/και στο ανώτερο μεσοθωράκιο.

3. Οι κατηγορίες του M Metastasis) για τον καλώς διαφοροποιημένο καρκίνο του θυρεοειδή.

MX: Οι απομακρυσμένες μεταστάσεις δεν μπορούν να αξιολογηθούν.

M0: Ο καρκίνος δεν παρουσιάζει απομακρυσμένες μεταστάσεις.

M1: Ο καρκίνος παρουσιάζει μεταστάσεις σε άλλα μέρη του σώματος, όπως απομακρυσμένες μεταστάσεις σε λεμφαδένες, σε συμπαγή όργανα, σε οστά και άλλα.

D. Ομαδοποίηση της σταδιοποίησης της AJCC

Σύμφωνα με αυτά που αναφέρθηκαν στο προηγούμενο κεφάλαιο, για κάθε καρκίνο του θυρεοειδή οι τιμές των T, N, και M πρέπει να προσδιοριστούν ώστε να ομαδοποιηθούν με σκοπό την σταδιοποίηση της νόσου. Η σταδιοποίηση της νόσου γίνεται με ρωμαϊκά νούμερα από το I έως το IV. Ορισμένες φορές κάποιο γράμμα χρησιμοποιείται για να χωριστεί επιμέρους ένα στάδιο. Σε αντίθεση με του περισσότερους άλλους καρκίνους ο καλώς διαφοροποιημένος καρκίνος του θυρεοειδή λαμβάνει υπόψη όχι μόνο τα T, N και M αλλά και την ηλικία του ασθενή.

1. Θηλώδες ή θυλακιώδες (καλώς διαφοροποιημένο) καρκίνωμα του θυρεοειδή σε ασθενείς με ηλικία κάτω των 45 ετών

Οι νεαροί ασθενείς έχουν χαμηλή πιθανότητα να αποβιώσουν από καλώς διαφοροποιημένο (θηλώδες ή θυλακιώδες) καρκίνωμα του θυρεοειδή αδένα. Η σταδιοποίηση κατά AJCC με το TNM λαμβάνει το παραπάνω γεγονός υπόψη. Έτσι, όλοι οι ασθενείς που είναι νεότεροι των 45 χρόνων με καλώς διαφοροποιημένο καρκίνο του θυρεοειδή είναι σταδίου I εάν δεν παρουσιάζουν απομακρυσμένες μεταστάσεις, ενώ είναι σταδίου II εάν υπάρχουν απομακρυσμένες μεταστάσεις.

Στάδιο I (Οποιοδήποτε T, Οποιοδήποτε N, M0): Πράγμα που σημαίνει ότι ένα καρκίνος οποιουδήποτε μεγέθους (T), που μπορεί να έχει ή να μην έχει επέκταση σε τοπικούς λεμφαδένες (N) και που δεν έχει διασπορά σε απομακρυσμένα όργανα (M), ανήκει σε αυτό το στάδιο.

Στάδιο II (Οποιοδήποτε T, Οποιοδήποτε N, M1) Πράγμα που σημαίνει ότι ένα καρκίνος οποιουδήποτε μεγέθους (T), που μπορεί να έχει ή να μην έχει επέκταση σε τοπικούς λεμφαδένες (N) και που έχει διασπορά σε απομακρυσμένα όργανα (M1), ανήκει σε αυτό το στάδιο.

2. Θηλώδες ή θυλακιώδες (καλώς διαφοροποιημένο) καρκίνωμα του θυρεοειδή σε ασθενείς με ηλικία άνω των 45 ετών

Στάδιο I (T1, N0, M0): Στο στάδιο αυτό ανήκουν όγκοι με διάμετρο κάτω από 2 εκατοστά χωρίς εξωθυρεοειδική επέκταση, χωρίς τοπικές λεμφαδενικές μεταστάσεις (N0) καθώς και χωρίς απομακρυσμένες μεταστάσεις (M0).

Στάδιο II (T2, N0, M0): Στο στάδιο αυτό ανήκουν όγκοι με διάμετρο πάνω από 2 εκατοστά αλλά κάτω από 4, χωρίς εξωθυρεοειδική επέκταση, χωρίς τοπικές λεμφαδενικές μεταστάσεις (N0) καθώς και χωρίς απομακρυσμένες μεταστάσεις (M0).

Στάδιο III: Για το στάδιο αυτό ισχύει ένα από τα παρακάτω:
T3, N0, M0:Στο στάδιο αυτό ανήκουν όγκοι με διάμετρο πάνω από 4 εκατοστά ή όγκοι κάτω από 4 εκατοστά με εξωθυρεοειδική επέκταση, χωρίς τοπικές λεμφαδενικές μεταστάσεις (N0) καθώς και χωρίς απομακρυσμένες μεταστάσεις (M0).
T1 to T3, N1a, M0: Στο στάδιο αυτό ανήκουν όγκοι οποιασδήποτε διαμέτρου με εξωθυρεοειδική επέκταση, με περιορισμένες λεμφαδενικές μεταστάσεις (N1a) καθώς και χωρίς απομακρυσμένες μεταστάσεις (M0).

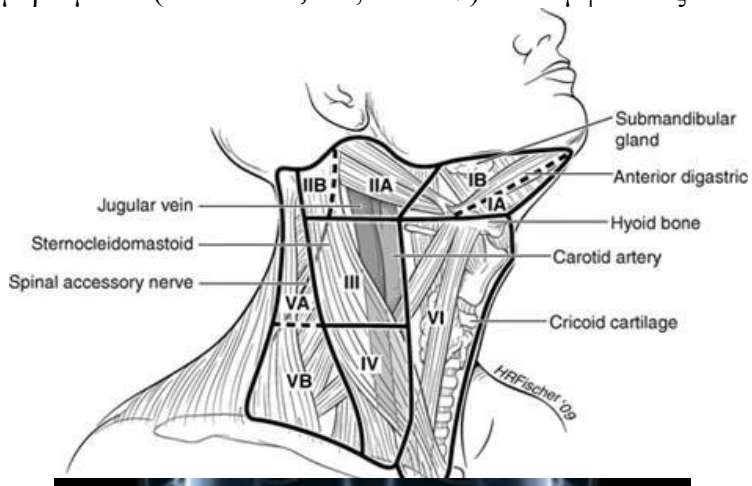
Στάδιο IVA: Για το στάδιο αυτό ισχύει ένα από τα παρακάτω:
T4a, οποιοδήποτε N, M0: Στο στάδιο αυτό ανήκουν όγκοι οποιασδήποτε διαμέτρου με εξωθυρεοειδική επέκταση σε παρακείμενα όργανα του τραχήλου, με ή χωρίς λεμφαδενικές μεταστάσεις (οποιοδήποτε N) καθώς και χωρίς απομακρυσμένες μεταστάσεις (M0).
T1 έως T3, N1b, M0: Στο στάδιο αυτό ανήκουν όγκοι οποιασδήποτε διαμέτρου με εξωθυρεοειδική επέκταση, με λεμφαδενικές μεταστάσεις στον τράχηλο ή το ανώτερο μεσοθωράκιο ή οπισθοφαρυγγικά (N1b) αλλά χωρίς απομακρυσμένες μεταστάσεις (M0).

Στάδιο IVB (T4b, Οποιοδήποτε N, M0): Στο στάδιο αυτό ανήκουν όγκοι οποιασδήποτε διαμέτρου με εξωθυρεοειδική επέκταση με κατεύθυνση της σπονδυλική στήλη ή τα μεγάλα αγγεία του τραχήλου (T4b), με ή χωρίς λεμφαδενικές μεταστάσεις (N) καθώς και χωρίς απομακρυσμένες μεταστάσεις (M0).

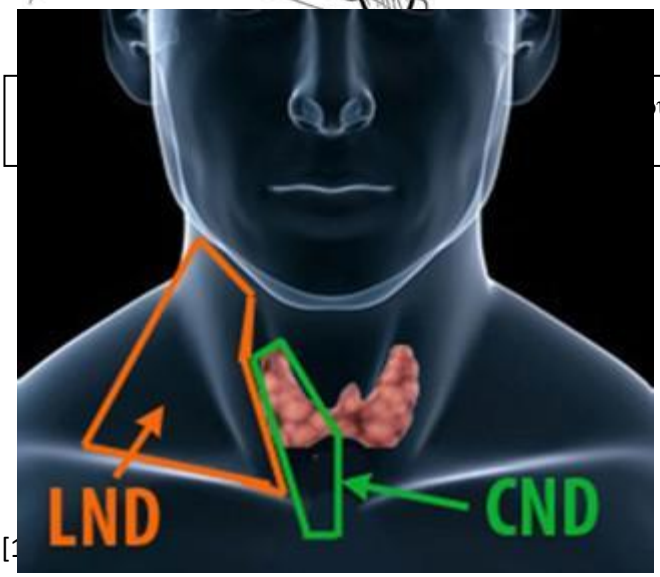
Στάδιο IVC (Οποιοδήποτε Τ, Οποιοδήποτε Ν, Μ1): Στο στάδιο αυτό ανήκουν όγκοι οποιασδήποτε διαμέτρου με ή χωρίς εξωθυρεοειδική επέκταση (Τ), με ή χωρίς περιορισμένες λεμφαδενικές μεταστάσεις (Ν) αλλά με παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων (Μ0).

Ε. Μοντέλα λεμφαδενικής διασποράς

Ο τράχηλος χωρίζεται σε ανατομικά διαμερίσματα ή επίπεδα τα οποία περιλαμβάνουν συγκεκριμένες δομές. Ο θυρεοειδής αδένας –όπως περιγράφηκε στο κομμάτι της ανατομίας- εμπεριέχεται στο κεντρικό διαμέρισμα (επίπεδο VI). Το διαμέρισμα αυτό περιγράφεται προς τα άνω από το υοειδές οστό, προς τα κάτω από την υποκλείδιο αρτηρία και προς τα πλάγια από τις καρωτίδες. Στο διαμέρισμα αυτό επίσης εμπεριέχονται οι ομάδες των λεμφαδένων του κεντρικού διαμερίσματος. Στα πλάγια διαμερίσματα (επίπεδα II, III, και IV) οι λεμφαδένες διατάσσονται κατά μήκος των σφαγίτιδων έχοντας ως όριο προς τα έσω το κεντρικό διαμέρισμα και προς τα πίσω τα οπίσθια τρίγωνα του τραχήλου. Στα ανώτερα τραχηλικά διαμερίσματα (επίπεδο Ι) οι λεμφαδένες βρίσκονται κάτω από την κάτω γνάθο. Τέλος, τα οπίσθια διαμερίσματα (επίπεδο V) περιλαμβάνουν λεμφαδένες που βρίσκονται πίσω από το πίσω χείλος του στερνοκλειδομαστοειδή.



Ο τρόπος που γίνεται η λεμφαδενική διασπορά στους λεμφαδένες πέριξ του θυρεοειδή είναι λίγο-πολύ γνωστός και σχετίζεται με τη γειτνίαση αυτών με τον αδένα. Αρχικά, τα μεταστατικά καρκινικά κύτταρα μεταναστεύουν στις κοντινότερες με το θυρεοειδή ομάδες λεμφαδένων και στη



Εικόνα 6. Κεντρικό και πλάγιο διαμέρισμα του τραχήλου

συνέχεα στις απομακρυσμένες. Στη μελέτη των Ji και συν (2016). Βρέθηκε ότι μεγαλύτερο ποσοστό θετικών σε καρκινικά κύτταρα λεμφαδένων βρίσκουμε στις ομόπλευρες με τον όγκο ομάδες και ειδικότερα με σειρά συχνότητας στις παρατραχειακές, στις προτραχειακές και τις προλαρυγγικές. Στη συνέχεια ακολουθούν οι ετερόπλευρες παρατραχειακές ομάδες και οι πλάγιες (Πίνακας 2) (Ji et al (2016)).

Πίνακας 2a. Μέγεθος καρκινώματος θυρεοειδή σε συνάρτηση με την εντόπιση των λεμφαδένων (Ji et al (2016))

Subsite	**Total (n=361)**	**Tumor size**				
		≤0.5 cm (*n*=110)	**0.5–1 cm (*n*=112)**	**1–2 cm (*n*=91)**	**2–3 cm (*n*=38)**	**>3 cm (*n*=10)**
Ipsilateral paratracheal	94 (26.0%)	21 (19.1%)	25 (22.3%)	29 (31.9%)	14 (36.8%)	5 (50.0%)
Pretracheal	45 (12.5%)	8 (7.3%)	9 (8.0%)	13 (14.3%)	11 (28.9%)	4 (40.0%)
Prelaryngeal	18 (5.0%)	1 (0.9%)	4 (3.6%)	6 (6.6%)	5 (13.1%)	2 (20.0%)
Contralateral paratracheal	14 (3.9%)	0	3 (2.7%)	5 (5.5%)	3 (7.9%)	3 (30.0%)

F. Εγχειρητική – Θεραπευτική στρατηγική σε καλώς διαφοροποιημένο θυρεοειδικό καρκίνωμα με N0

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Ένωσης για τον Θυρεοειδή (ATA) που δημοσιεύτηκαν το 2016 η οδηγία 36 αναφέρει (Haugen et al (2016)) **.** : «A) Θεραπευτικός κεντρικός λεμφαδενικός καθαρισμός (επίπεδο VI) πρέπει να πραγματοποιείται όταν υπάρχει κλινική συμμετοχή των λεμφαδένων αυτού του διαμερίσματος και θα πρέπει να συνοδεύει την ολική θυρεοειδεκτομή για να οδηγήσει σε καλύτερο ογκολογικό αποτέλεσμα τον

ασθενή και να απαλείψει όλο το καρκινικό φορτίο (**Ισχυρού βαθμού σύσταση, Μέτρια ποιότητα των αποδείξεων**).

Β) Προφυλακτικός λεμφαδενικός καθαρισμός του κεντρικού διαμερίσματος (ομόπλευρος ή ετερόπλευρος του όγκου) θα πρέπει πιθανότατα να θεωρείται σε ασθενείς με καλώς διαφοροποιημένο καρκίνο του θυρεοειδή -ακόμα και χωρίς κλινική απόδειξη συμμετοχής των λεμφαδένων (cN0)- όταν οι όγκοι είναι μεγαλύτεροι των τεσσάρων εκατοστών ή έχουν εξωθυρεοειδική επέκταση (T3 ή T4) (**Ανίσχυρου βαθμού σύσταση, Χαμηλή ποιότητα των αποδείξεων**).

C) Θυρεοειδεκτομή χωρίς προφυλακτικό κεντρικό λεμφαδενικό καθαρισμό φαίνεται να είναι η θεραπεία εκλογής για μικρούς (T0 έως T2, μη-διηθητικούς, με κλινικά αρνητικούς λεμφαδένες (cN0) καλώς διαφοροποιημένους καρκίνους του θυρεοειδή (**Ισχυρού βαθμού σύσταση, Μέτρια ποιότητα των αποδείξεων**)»

Όπως φαίνεται και στο προηγούμενο κεφάλαιο τα μοντέλα λεμφαδενικής επέκτασης – μετάστασης του καρκίνου του θυρεοειδή είναι καλά ταυτοποιημένα και στην περίπτωση του καλώς διαφοροποιημένου καρκίνου του θυρεοειδή το κύριο σημείο μετάστασης είναι το κεντρικό διαμέρισμα (διαμέρισμα VI) (Robbins et al (2208)).

Σε πολλούς ασθενείς, οι λεμφαδένες του κεντρικού διαμερίσματος δεν εμφανίζονται παθολογικοί ούτε στον προεγχειρητικό έλεγχο αλλά ούτε και στην διεγχειρητική επισκόπηση. Στους ασθενείς αυτούς εξ ορισμού στην αρχική σταδιοποίηση χαρακτηρίζονται οι λεμφαδένες ως cN0 group (Randolph et al (2012)).

Ο ρόλος του θεραπευτικού κεντρικού λεμφαδενικού καθαρισμού για τη θεραπεία των τοπικών λεμφαδενικών μεταστάσεων του θυρεοειδικού καρκινώματος είναι ευρέως αποδεκτός για νόσο που σταδιοποιείται cN1 δηλαδή που είναι κλινικά έκδηλη (Podnos et al (2005); Lang et al (2012); Wang et al (2012); Carty et al (2009)). Ωστόσο, η αξία του συστηματικού λεμφαδενικού κεντρικού καθαρισμού για σταδιοποίηση cN0 παραμένει, το λιγότερο, αδιευκρίνιστη. Όπως και να χει, ο κεντρικός λεμφαδενικός καθαρισμός (είτε θεραπευτικός είτε προφυλακτικός) θα πρέπει να επιτυγχάνεται με χαμηλή νοσηρότητα από έμπειρους και εξειδικευμένους χειρουργούς (Chisholm et al (2009); Bonnet et al (2009); Sancho et al (2014)).

Με βάση δεδομένα τα οποία είναι περιορισμένα και ατελή, ο προφυλακτικός λεμφαδενικός καθαρισμός προτάθηκε από αρκετούς συγγραφείς για να βελτιώσει την από την

νόσο επιβίωση (disease-specific survival) (Barczynski et al (2013)), την τοπική υποτροπή (Hartl et al (2013)), και τα μετεγχειρητικά επίπεδα θυρεοσφαιρίνης (Popadich et al (2011)). Ωστόσο, σε μεγάλο αριθμό μελετών ο προφυλακτικός λεμφαδενικός καθαρισμός δεν έδειξε βελτίωση στην μακροπρόθεσμη έκβαση του ασθενή, ενώ αντίθετα αύξησε την προσωρινή πιθανότητα για νοσηρότητα. Η νοσηρότητα στους ασθενείς αυτούς οφειλόταν κυρίως σε υπασβεστιαιμία (μόνιμη ή παροδική) και σε κάκωση του νεύρου (μόνιμη ή παροδική) (Lang et al (2012); Wang et al (2012)).

Η αφαίρεση των λεμφαδένων του 6^{ου} επιπέδου (κεντρικό διαμέρισμα) σε στάδιο cN0 βοηθά στην αναγνώριση σημαντικού αριθμού ασθενών με στάδιο νόσου pN1, που στην ουσία παίζει –στην καλύτερη περίπτωση- μικρό ρόλο στην μακροχρόνια επιβίωση ([Lang et al (2014); Wang et al (2013)).

Η γνώση της πληροφορίας της σταδιοποίησης, για τον προγραμματισμό της συμπληρωματικής θεραπείας, θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε πολλαπλή συνάρτηση με βάση τα χαρακτηριστικά της ομάδας των χειρουργών, αλλά και των χαρακτηριστικών του ασθενή. Γι τον λόγο της σταδιοποίησης πολλές ομάδες χειρουργών επιλέγουν να πραγματοποιήσουν προφυλακτικό λεμφαδενικό καθαρισμό σε ασθενείς που έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα μετάστασης (πολύ νέοι ή πολύ ηλικιωμένοι ασθενείς, μεγάλο μέγεθος όγκου, πολυεστιακή νόσο, πλάγιες μεταστάσεις) (Popadich et al (2011); Sancho et al (2014); Sywak et al (2006)). Από την άλλη μεριά, πολλές ομάδες χειρουργών περιορίζουν τον κεντρικό λεμφαδενικό καθαρισμό εκεί που χρειάζεται και υπάρχει κλινικά αποδεδειγμένη νόσος πριν ή κατά την πρώτη επέμβαση (cN1) (Moreno et al (2012); Gyorki et al (2013); Randolph et al (2012)).

Η πληροφορία που προκύπτει από τον κεντρικό λεμφαδενικό καθαρισμό πρέπει να χρησιμοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή για την τελική σταδιοποίηση του καρκίνου του θυρεοειδή. Για παράδειγμα, μια μικροσκοπική εστιακή θετικότητα δεν είναι σπάνια στο κεντρικό διαμέρισμα, πράγμα που μετατρέπει την κλινικά αρνητική νόσο N0 σε θετικά παθολογοανατομική νόσο N1a, αλλάζοντας στάδιο για πολλούς ασθενείς άνω των 45 ετών σύμφωνα με τηνAJCC από στάδιο I σε στάδιο III (Hughes et al (2010); Hartl et al (2012); Popadich et al (2011); (Lang et al (2012); Wang (2012)). Ωστόσο, αυτή η υπερσταδιοποίηση των ασθενών δεν συνοδεύεται από τον αυξημένο κίνδυνο υποτροπής της μακροσκοπικά ανιχνεύσιμης λεμφαδενικής νόσου (Randolph et al (2012)). Με τον τρόπο αυτό η υπερσταδιοποίηση του ασθενή λόγω μικροσκοπικής νόσου αυξάνει την συμπληρωματική χρήση

του ραδιενεργού ιωδίου και κάνει αυξάνει τη συχνότητα της μετεγχειρητικής ογκολογική παρακολούθηση, χωρίς να προσφέρει όμως αποδεδειγμένα ουσιαστικά στην βιολογική πορεία της νόσου και την επιβίωση, νοσηρότητα και πρόγνωση του ασθενή.

Από τα παραπάνω προκύπτει ότι πιθανότατα, ο προφυλακτικός κεντρικός λεμφαδενικός καθαρισμός στα μικρά καλώς διαφοροποιημένα καρκινώματα του θυρεοειδή (T<2) δεν φαίνεται να προσφέρει κανένα πλεονέκτημα στους ασθενείς παρά την εμμονή αρκετών χειρουργών – όπως προκύπτει από τις δημοσιεύσεις.

III. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

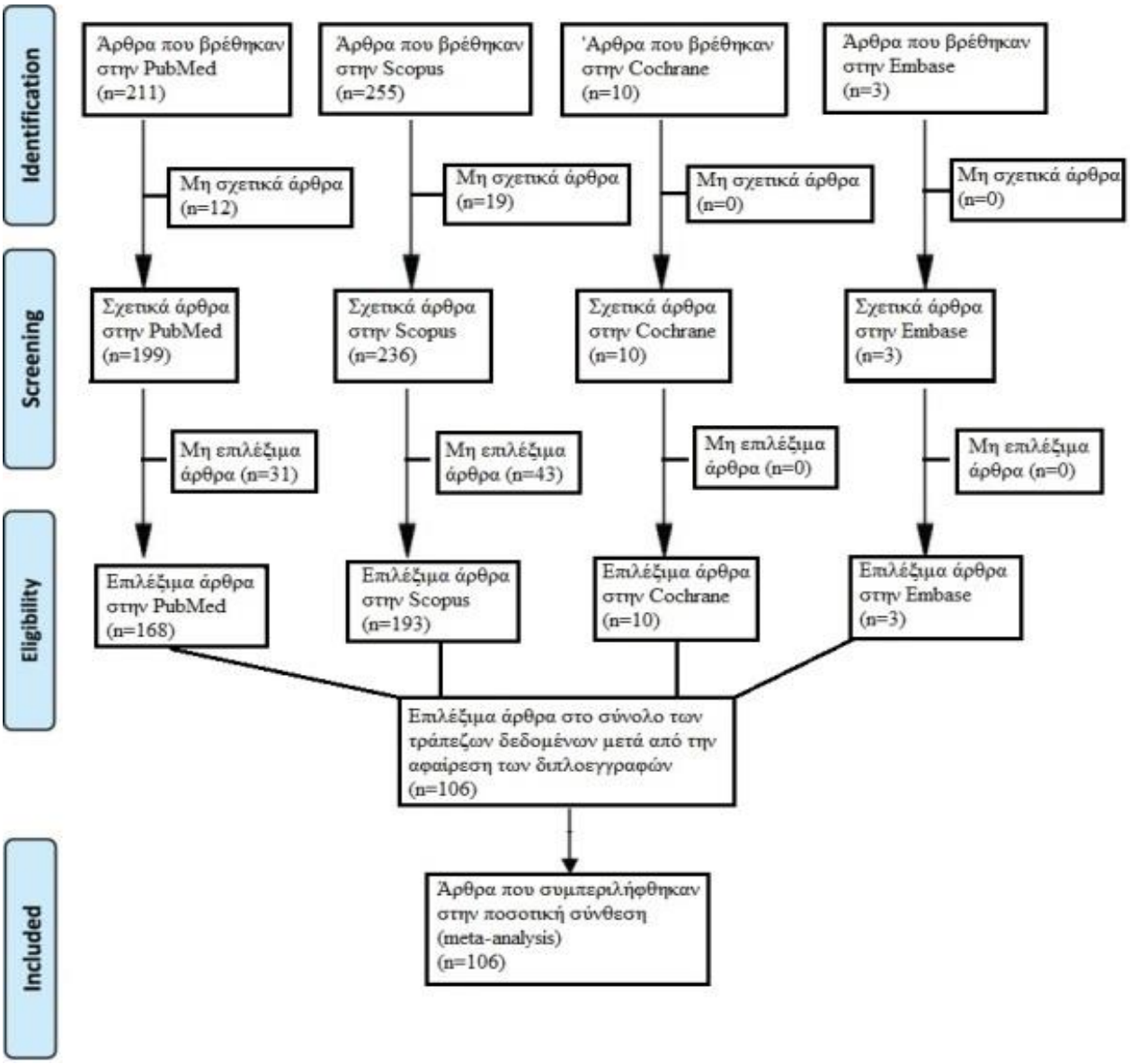
Η παρούσα μελέτη αποτελεί βιβλιογραφική έρευνα και ανάλυση του συνόλου των βιβλιογραφικών δεδομένων που αφορούν τον προφυλακτικό λεμφαδενικό καθαρισμό στο καλώς διαφοροποιημένο καρκίνωμα του θυρεοειδή (θηλώδες και θυλακιώδες). Σύμφωνα με τον παραπάνω ορισμό, τα άρθρα που αναλύθηκαν τελικά ήταν μόνο αυτά που αφορούσαν καρκινώματα του θυρεοειδή με όγκο σταδίου Tx-T2 και λεμφαδένες σταδίου N0. Πρόκειται δηλαδή για μικρά καρκινώματα του αδένα χωρίς κλινικά εμφανείς λεμφαδένες στο κεντρικό ή τα πλάγια διαμερίσματα.

A. Βιβλιογραφική έρευνα

Η βιβλιογραφική έρευνα πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας τέσσερεις διαφορετικές τράπεζες ιατρικών βιβλιογραφικών δεδομένων με σκοπό με αυτό τον τρόπο να καλυφθεί το σύνολο της βιβλιογραφίας που αφορά το θέμα. Οι τράπεζες ιατρικών δεδομένων που χρησιμοποιήθηκαν ήταν η PubMed, η Scopus, η Cochrane και η Embase. Η τράπεζα δεδομένων PubMed χρησιμοποιήθηκε μέσω του Link: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/ . Η τράπεζα δεδομένων Scopus χρησιμοποιήθηκε μέσω του Link: https://www.scopus.com/ . Η τράπεζα δεδομένων Cochrane χρησιμοποιήθηκε μέσω το Link: http://www.cochranelibrary.com/ . Η τράπεζα δεδομένων Embase χρησιμοποιήθηκε μέσω του Link: https://www.elsevier.com/solutions/embase-biomedical-research .

Για την διεξαγωγή της βιβλιογραφικής αναζήτησης χρησιμοποιήθηκαν μόνοι και σε συνδυασμό οι όροι «thyroidectomy», «lymph», «prophylactic» και «central» και στις τρεις τράπεζες δεδομένων. Η χρονική περίοδος της έρευνα περιελάμβανε όλα τα άρθρα μέχρι και την 31 Οκτωβρίου 2016. Για την PubMed -με αυτούς τους όρους έρευνας- προέκυψαν 211 αποτελέσματα, για την Scopus προέκυψαν 255 αποτελέσματα, για την Cochrane προέκυψαν 10 αποτελέσματα και για την Embase προέκυψαν 3 αποτελέσματα (Διάγραμμα 1). Εμβαθύνοντας περαιτέρω στην κάθε τράπεζα δεδομένων διαπιστώθηκε ότι τα σχετιζόμενα άρθρα με το καλώς διαφοροποιημένο καρκίνωμα του θυρεοειδή (είτε θηλώδες είτε θυλακιώδες) ήταν 168, 193, 10 και 3 για τις PubMed, Scopus, Cochrane και Embase αντίστοιχα (Διάγραμμα 1). Στη συνέχεια

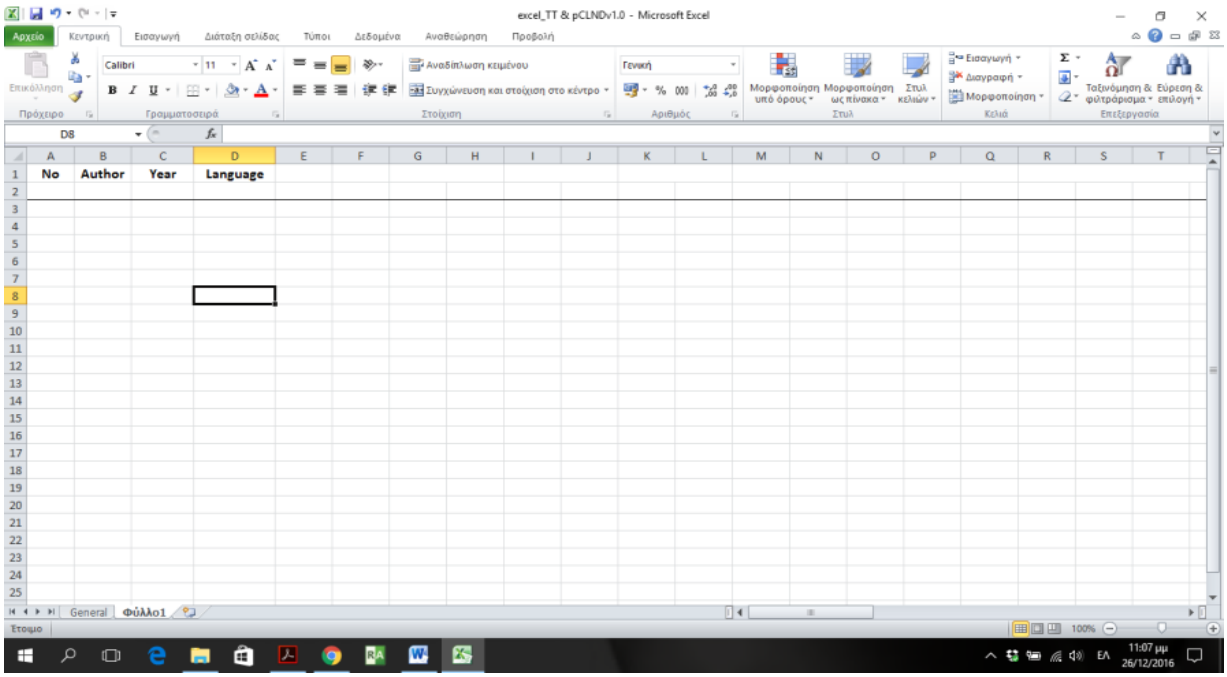
έγινε σύγκριση των αποτελεσμάτων μεταξύ των τεσσάρων τραπεζών δεδομένων και αφαιρέθηκαν οι διπλές εγγραφές. Από τις παραπάνω διεργασίες «χρήσιμες» για την περαιτέρω μελέτη και ανάλυση κρίθηκαν 106 πλήρεις δημοσιεύσεις (Διάγραμμα 1).



Διάγραμμα 1. Διάγραμμα ροής άρθρων για την meta-analysis σύμφωνα με την STROBE

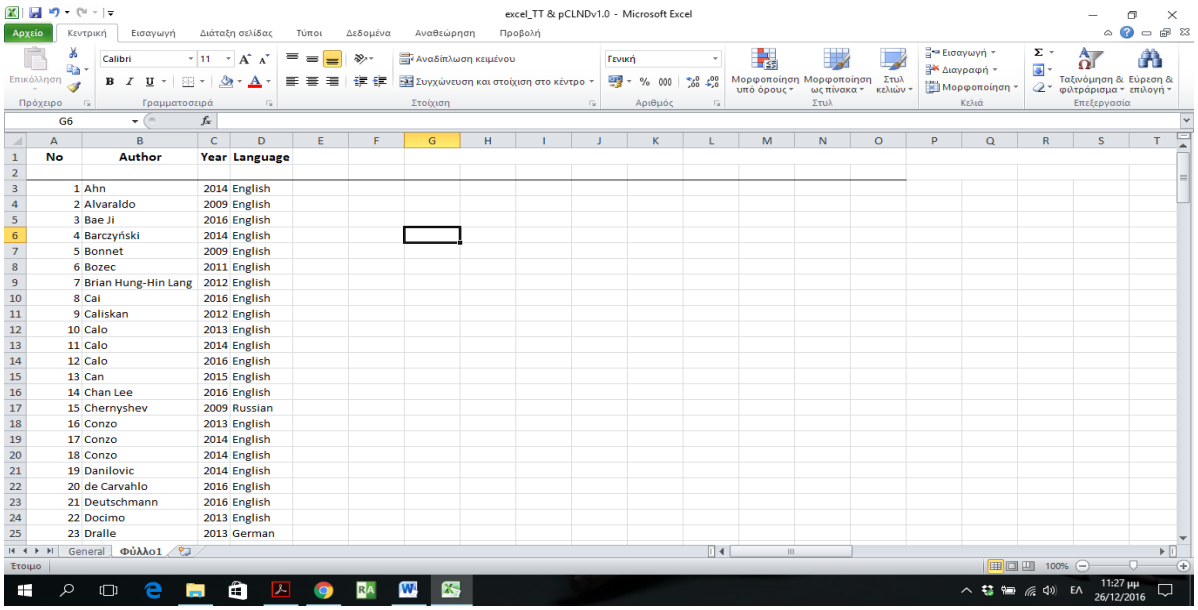
Β. Καταγραφή των άρθρων

Κατόπιν τούτου δημιουργήθηκε ένα αρχείο με προέκταση *.xml (αρχείο τύπου excel με φύλα εργασία για την συλλογή, αποθήκευση και επεξεργασία δεδομένων), το οποίο στην πρώτη στήλη περιείχε τον αύξον αριθμό του άρθρου, στην δεύτερη το όνομα του πρώτου συγγραφέα, στην τρίτη το έτος συγγραφής του άρθρου και στην τέταρτη την γλώσσα του άρθρου (Εικόνα 7).



Εικόνα 7. Φάση καταγραφής δεδομένων με δημιουργία των αρχικών τεσσάρων στηλών

Αφού καταγράφηκαν όλα τα άρθρα, στη συνέχεια ταξινομήθηκαν με αλφαβητική σειρά, με σκοπό την ευκολότερη εύρεση και σύγκριση άρθρων που προήρθαν από την ίδια ερευνητική ομάδα, αλλά σε διαφορετικές χρονικές στιγμές. Τμήμα του πίνακα καταγραφής φαίνεται στην εικόνα 8.



Εικόνα 8. Τμήμα του πίνακα καταγραφής των δεδομένων

Το σύνολο των άρθρων που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα μελέτη και καταγράφηκαν στο excel φαίνονται στον πίνακα 2.

Πίνακας 2b. Σύνολο 106 άρθρων που συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση

No	Author	Year	Language	No	Author	Year	Language
1	Ahn	2014	English	54	Lee	2008	English
2	Alvaraldo	2009	English	55	Lee	2013	English
3	Bae Ji	2016	English	56	Lee	2014	English
4	Barczyński	2014	English	57	Lee	2014	English
5	Bonnet	2009	English	58	Lee	2016	English
6	Bozec	2011	English	59	Li	2013	English
7	Brian Hung-Hin Lang	2012	English	60	Liang	2014	English
8	Cai	2016	English	61	Lim	2009	English
9	Caliskan	2012	English	62	Lin	2016	English
10	Calo	2013	English	63	Lin	2016	English
11	Calo	2014	English	64	Liu	2015	English
12	Calo	2016	English	65	Liyang Zhang	2015	English
13	Can	2015	English	66	Monchik	2009	English
14	Chan Lee	2016	English	67	Moo	2010	English
15	Chernyshev	2009	Russian	68	Nixon	2013	English
16	Conzo	2013	English	69	Nixon	2016	English

17	Conzo	2014	English
18	Conzo	2014	English
19	Danilovic	2014	English
20	de Carvahlo	2016	English
21	Deutschmann	2016	English
22	Docimo	2013	English
23	Dralle	2013	German
24	Ducoudray	2013	English
25	Dutenhefner	2013	English
26	Fayek	2015	English
27	Fraser	2016	English
28	Gao	2015	Chinese
29	Gemsenjager	2003	English
30	Giordano	2012	English
31	Gorshtein	2016	English
32	Hall	2016	English
33	Han	2016	English
34	Hartl	2012	English
35	He	2012	English
36	Henry	1998	English
37	Hensler	2016	English
38	Huang	2015	Chinese
39	Hughes	2010	English
40	Hyun	2012	English
41	Ito	2007	English
42	Ito	2010	English
43	Ito	2011	English
44	Ito	2013	English
45	Jiang	2014	English
46	Joo	2012	English
47	Kim	2015	English
48	Koh	2010	English
49	Kwan	2015	English
50	Laird	2012	English
51	Lang	2012	English
52	Lang	2012	English
53	Lang	2013	English
70	Palestini	2008	English
71	Pedrazzini	2013	English
72	Perrino	2009	English
73	Raffaelli	2013	English
74	Raffaelli	2015	English
75	Roh	2011	English
76	Ryu	2014	English
77	Said	2016	English
78	Schweizer	2003	German
79	Shen	2010	English
80	Siddiqui	2016	English
81	So	2010	English
82	So	2012	English
83	Son	2008	English
84	Stopa	2011	Polish
85	Sugitani	2008	English
86	Sywak	2006	English
87	Suman	2016	English
88	Thomson	2014	English
89	Viola	2015	English
90	Wada	2003	English
91	Wang	2012	English
92	Wang	2014	English
93	Wook Lee	2015	English
94	Xu	2014	English
95	Yan	2016	Chinese
96	Yang	2014	English
97	Zhang	2012	English
98	Zhang	2015	English
99	Zhang	2016	English
100	Zhou	2012	English
101	Zuniga	2009	English
102	Haglund	2016	English
103	Yu W	2016	English
104	Donangelo	2016	English
105	Dai	2016	Chinese
106	Gabrera	2016	English

C. Καταγραφή των δεδομένων/μεταβλητών

Τα 106 άρθρα που συμπεριλήφθηκαν στην τελική καταγραφή, μελετήθηκαν ενδελεχώς από δύο ανεξάρτητους ερευνητές (Θεοδόσης Παπαβραμίδης και Αγγελική Χόρτη) και για το σκοπό της περαιτέρω επεξεργασίας τους δημιουργήθηκε μία τράπεζα δεδομένων με 21 συνολικά στήλες. Η τράπεζα αυτή των δεδομένων έγινε σε δύο φάσεις. Πρώτα μία τράπεζα από κάθε ερευνητή και στη συνέχεια συγχώνευση των δύο τραπεζών σε μία μετά από αξιολόγηση των δεδομένων. Οι τέσσερεις πρώτες στήλες αποτελούν τις στήλες της καταγραφής (αύξον αριθμό του άρθρου, όνομα του πρώτου συγγραφέα, έτος συγγραφής και την γλώσσα), ενώ οι υπόλοιπες δεκαεπτά στήλες προέκυψαν μετά από συζήτηση των δύο μελετητών ώστε να συμπεριληφθούν όσο το δυνατό περισσότερα χρήσιμα δεδομένα από τα άρθρα στην ανάλυση. Ειδικότερα, οι στήλες που δημιουργήθηκαν αφορούσαν τις κατηγορίες: (i) Τύπος της μελέτης, (ii) Αριθμός των περιστατικών, (iii) Τύπος χειρουργείου, (iv) Τύπος κεντρικού λεμφαδενικού καθαρισμού, (v) Ηλικία, (vi) Φύλο, (vii) Υποτύπος καρκίνου, (viii) Προεγχειρητική διαγνωστική προσέγγιση, (ix) Μέγεθος Πρωτοπαθούς καρκινώματος, (x) Λεμφαδένες, (xi) Θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο, (xii) Επιπλοκές, (xiii) Μεταλλάξεις σε γονίδια, (xiv) Παράγοντες κινδύνου, (xv) Υποτροπές, (xvi) Μετεγχειρητική παρακολούθηση, (xvii) Γενικά σχόλια.

Οι δεκαεπτά στήλες δεδομένων που δημιουργήθηκαν για την κατά καταγραφή περιείχαν τόσο ποιοτικές όσο και ποσοτικές μεταβλητές. Ειδικότερα:

1. Ο τύπος της μελέτης

Η μεταβλητή είναι ποιοτική και μπορεί να πάρει δύο τιμές: (1) αναδρομική μελέτη και (2) προοπτική μελέτη.

2. Αριθμός των περιστατικών

Η μεταβλητή είναι ποσοτική και μπορεί να πάρει μόνο ακέραιες τιμές.

3. Τύπος χειρουργείου

Η μεταβλητή είναι ποιοτική και μπορεί να πάρει έξι τιμές: (1) Ολική θυρεοειδεκτομή, (2) Ολική θυρεοειδεκτομή με κεντρικό λεμφαδενικό καθαρισμό, (3) Ολική θυρεοειδεκτομή με δευτερογενή λεμφαδενικό καθαρισμό, (4) Ολική θυρεοειδεκτομή με ομόπλευρο κεντρικό λεμφαδενικό καθαρισμό, (5) Ολική θυρεοειδεκτομή με κεντρικό και πλάγιο λεμφαδενικό καθαρισμό και (6) Μερική θυρεοειδεκτομή.

4. Τύπος κεντρικού λεμφαδενικού καθαρισμού

Η μεταβλητή είναι ποιοτική και μπορεί να πάρει δύο τιμές: (1) Προφυλακτικός λεμφαδενικός καθαρισμός και (2) Θεραπευτικός λεμφαδενικός καθαρισμός

5. Ηλικία

Η μεταβλητή είναι ποσοτική και συνεχής, ωστόσο για τις ανάγκες της μελέτης και με γνώμονα του ότι η σταδιοποίηση των καλώς διαφοροποιημένων καρκινωμάτων του θυρεοειδή λαμβάνει υπόψη της το όριο της ηλικίας των 45 χρόνων, δημιουργήθηκαν δύο επιμέρους κατηγορίες: (1) ηλικία μικρότερη των 45 χρόνων και (2) ηλικία μεγαλύτερη ή ίση των 45 χρόνων.

6. Φύλο

Η μεταβλητή είναι ποιοτική και μπορεί να πάρει δύο τιμές: (1) άντρες και (2) γυναίκες.

7. Υποτύπος καρκίνου

Η μεταβλητή είναι ποιοτική και παίρνει στα άρθρα πέντε τιμές: (1) Θηλώδες καρκίνωμα κλασσικού υποτύπου, (2) Θυλακιώδες καρκίνωμα, (3) Θηλώδες καρκίνωμα θυλακιώδους υποτύπου, (4) Θηλώδες καρκίνωμα από υψηλά κύτταρα και στηλιδωτού υποτύπου και (5) Καρκίνωμα από κύτταρα Hürthle.

8. Προεγχειρητική διαγνωστική προσέγγιση

Η μεταβλητή είναι ποιοτική και παίρνει στα άρθρα τέσσερεις τιμές: (1) Με υπερηχοτομογραφία, (2) με βιοψία με λεπτή βελόνη, (3) με αξονική τομογραφία και (4) με ποζιτρονιακή τομογραφία.

9. Μέγεθος Πρωτοπαθούς καρκινώματος

Η μεταβλητή είναι ποσοτική και συνεχής, ωστόσο για τις ανάγκες της μελέτης και με γνώμονα του ότι η σταδιοποίηση των καλώς διαφοροποιημένων καρκινωμάτων του θυρεοειδή λαμβάνει υπόψη της συγκεκριμένα όρια μεγεθών του όγκου, δημιουργήθηκαν πέντε επιμέρους κατηγορίες: (1) καρκινώματα με μέγιστη διάμετρο μικρότερη των 5 χιλιοστών, (2) καρκινώματα με μέγιστη διάμετρο μεταξύ 5 και 10 χιλιοστών, (3) καρκινώματα με μέγιστη διάμετρο από 10 μέχρι και 20 χιλιοστά, (4) καρκινώματα με μέγιστη διάμετρο από 20 έως και 40 χιλιοστά και (5) καρκινώματα με μέγιστη διάμετρο μεγαλύτερη των 40 χιλιοστών.

10. Λεμφαδένες

Η μεταβλητή είναι ποιοτική και παίρνει στα άρθρα τρεις τιμές: (1) Θετικοί λεμφαδένες, (2) Θετικές μεταστάσεις και (3) Παρασκευασμένοι λεμφαδένες.

11. Θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο

Η μεταβλητή είναι ποιοτική και μπορεί να πάρει δύο τιμές: (1) Ναι και (2) Όχι.

12. Επιπλοκές

Η μεταβλητή είναι ποιοτική και στα άρθρα παίρνει επτά τιμές: (1) Μόνιμη κάκωση του νεύρου, (2) Παροδική κάκωση του νεύρου, (3) Μόνιμος υποπαραθυρεοειδισμός, (4) Παροδικός υποπαραθυρεοειδισμός, (5) Αιμάτωμα, (6) Επιμόλυνση τραύματος και (7) Λοιπές επιπλοκές.

13. Μεταλλάξεις σε γονίδια

Η μετάλλαξη στο καλώς διαφοροποιημένος καρκίνωμα του θυρεοειδή, αφορά στο V600E του γονιδίου braf και ως εκ τούτου είναι ποιοτική μεταβλητή και μπορεί να λάβει δύο τιμές: (1) Ναι και (2) Όχι.

14. Παράγοντες κινδύνου

Οι παράγοντες υποτροπής της νόσου, όπως προκύπτουν από τα υπό εξέταση άρθρα, αποτελούν ποιοτικές μεταβλητές και μπορούν να λάβουν τέσσερεις τιμές: (1) Διήθηση της κάψας, (2) Εξωθυρεοειδική επέκταση, (3) Λεμφαγγειακή διήθηση και (4) Πολυεστιακότητα του καρκινώματος.

15. Υποτροπές

Η μεταβλητή αυτή είναι ποιοτική και μπορεί να λάβει μόνο δύο τιμές: (1) Ναι και (2) Όχι.

16. Μετεγχειρητική παρακολούθηση

Ο χρόνος μετεγχειρητικής παρακολούθησης αποτελεί ποσοτική μεταβλητή και είναι συνεχής. Η διάρκεια της παρακολούθησης μετρήθηκε σε μήνες ή έτη στα διάφορα άρθρα, ωστόσο η μέτρηση αυτή μετατράπηκε σε μήνες για όλα τα άρθρα.

17. Γενικά σχόλια.

Πρόκειται για μεταβλητή καταγραφής των ειδικών χαρακτηριστικών ορισμένων άρθρων. Η παράμετρος αυτή δεν χρησιμοποιήθηκε στην ανάλυση των δεδομένων.

D. Στατιστική ανάλυση

Για την παρούσα στατιστική ανάλυση περιγραφική στατιστική χρησιμοποιήθηκε όπου αυτό ήταν απαραίτητο: (1) Για τις συνεχείς ποσοτικές μεταβλητές χρησιμοποιήθηκαν μέσοι

όροι, διάμεσοι, τυπικές αποκλίσεις καθώς επίσης και 95% διάστημα εμπιστοσύνης (95% confidence interval), (2) Για τις κατηγοριοποιημένες ποσοτικές μεταβλητές χρησιμοποιήθηκαν συχνότητες, αναλογίες πιθανοτήτων και 95% διάστημα εμπιστοσύνης.

Όσο αφορά τις στατιστικές συσχετίσεις χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία χ^2 για την σύγκριση κατηγορικών μεταβλητών και One-way ANOVA για τη σύγκριση συνεχών μεταβλητών. Στατιστικά σημαντική μεταβολή ήταν κάθε μεταβολή με $p<0.05$. Για την ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε ο υπολογιστές πιθανοτήτων που βρίσκονται στο link: http://www.socscistatistics.com/tests/Default.aspx

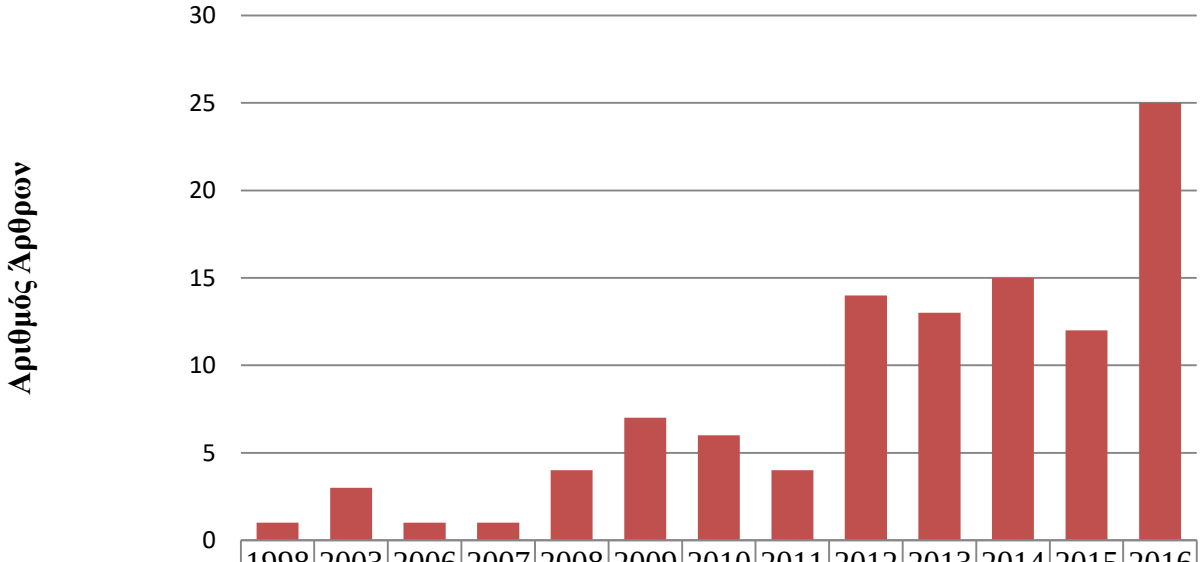
IV. ΑΝΑΛΥΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΚΑΙ ΕΡΜΗΝΕΙΑ ΕΥΡΗΜΑΤΩΝ

Α. Αποτελέσματα περιγραφική στατιστικής

1. Μεταβλητή έτους δημοσίευσης άρθρου

Από τον πίνακα καταγραφής δεδομένων προκύπτει ότι τα 106 άρθρα που συμπεριλαμβάνονται στην παρούσα μελέτη έχουν δημοσιευτεί σε μία περίοδο από το 1998 έως και το 2016 (18 χρόνια). Πρόκειται λοιπόν για ένα ζήτημα που προέκυψε και διερευνάται τα τελευταία 20 χρόνια, με ιδιαίτερη έμφαση την τελευταία πενταετία. Η μεταβλητή αυτή ήταν δυνατό να προσδιοριστεί για όλα τα άρθρα (Πίνακας 3). Η κατανομή των δημοσιεύσεων στο χρόνο φαίνεται στο διάγραμμα 2. Διαπιστώνεται ο προφυλακτικός λεμφαδενικός καθαρισμός του κεντρικού διαμερίσματος αποτελεί θέμα αιχμής την τελευταία πενταετία στην κοινότητα των ερευνητών που ασχολούνται με το θέμα, αφού το 75% των δημοσιευμένων άρθρων ανήκουν σε αυτή την περίοδο.

Διάγραμμα 2. Αριθμός άρθρων ανά έτος δημοσίευσης

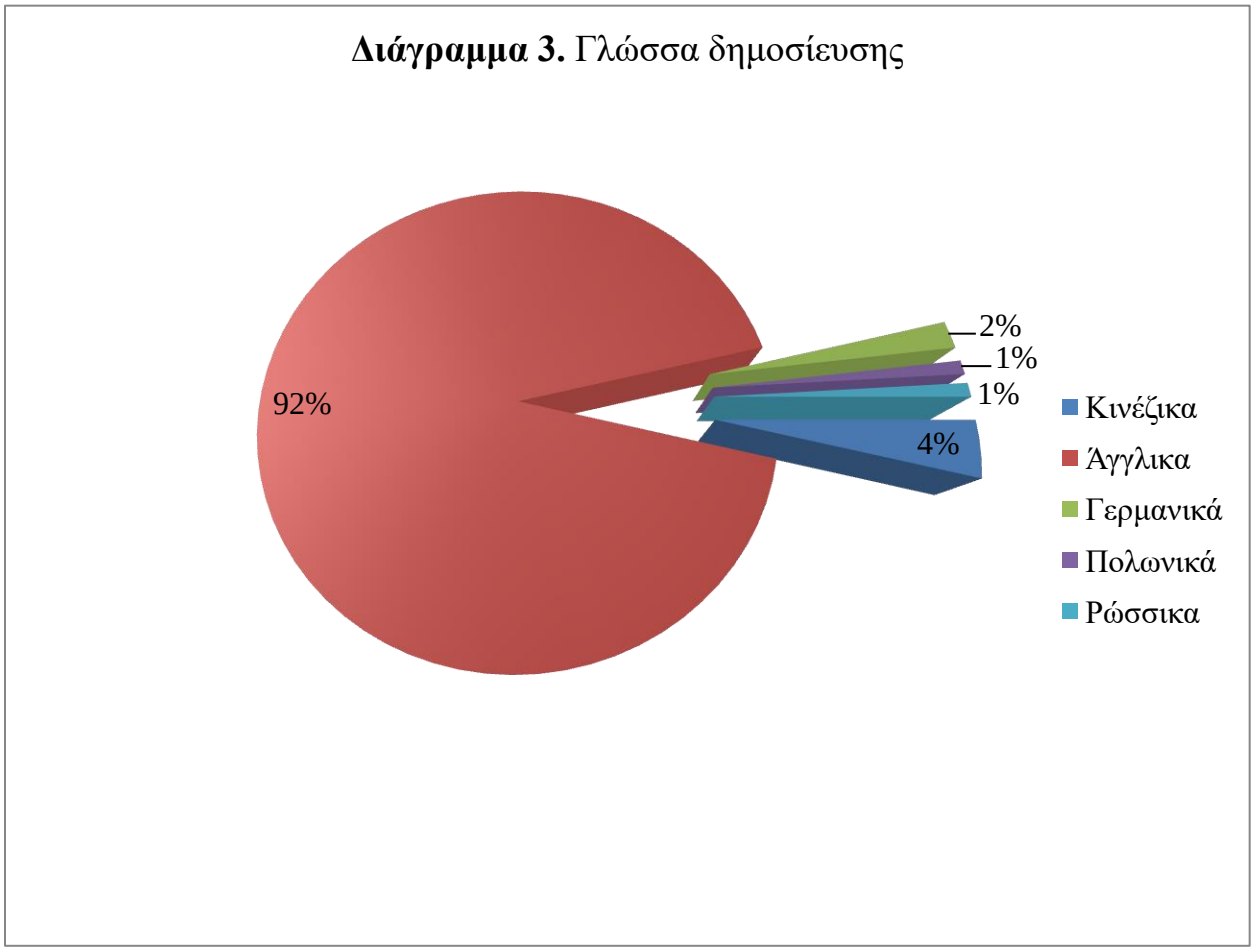


	1998	2003	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Αριθμός άρθρων	1	3	1	1	4	7	6	4	14	13	15	12	25

2. Μεταβλητή γλώσσας δημοσίευσης

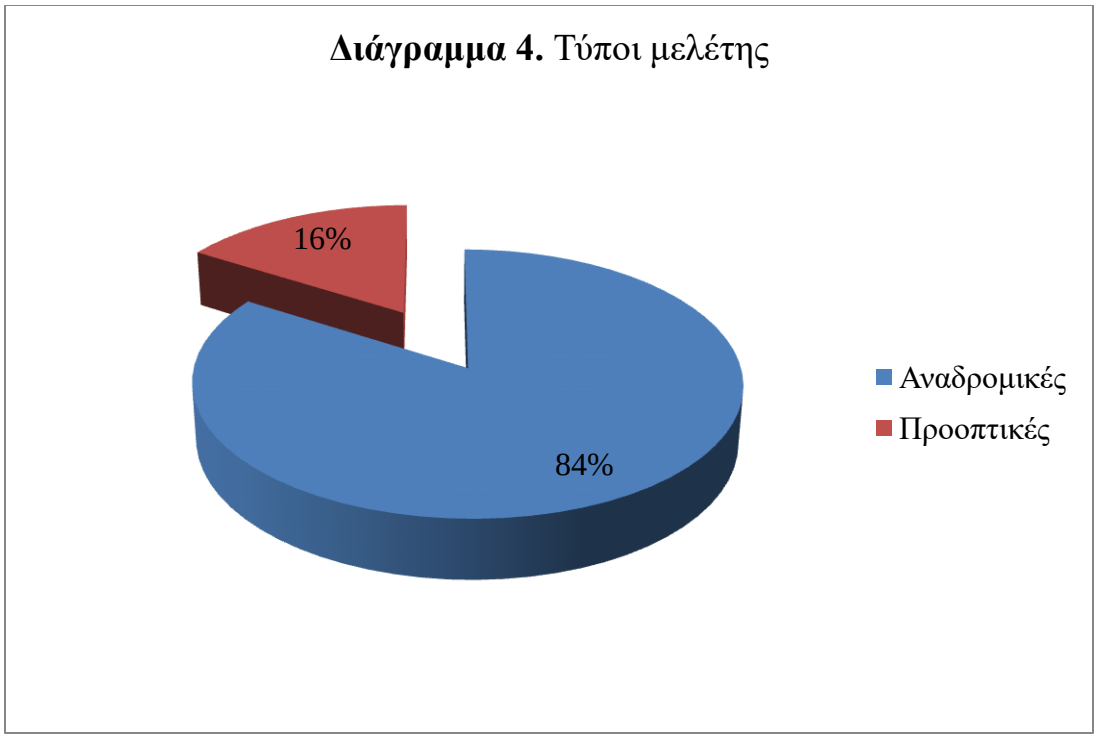
Από τον πίνακα καταγραφής δεδομένων προκύπτει ότι το 92% των άρθρων έχει δημοσιευτεί στ αγγλικά, ενώ μόλις το 8% σε κάποια άλλη γλώσσα. Όπως και για την προηγούμενη μεταβλητή, η μεταβλητή αυτή ήταν δυνατό να προσδιοριστεί για όλα τα άρθρα (Διάγραμμα 3και Πίνακας 3). Η γλώσσα δημοσίευσης δεν είναι συνάρτηση της χώρας προέλευσης του άρθρου. Η παρατήρηση επαναβεβαιώνει τον περιορισμό της δημοσιευσημότητας και της αναφοράς (citability) των άρθρων που δημοσιεύονται σε γλώσσες πλην της αγγλικής.

Διάγραμμα 3. Γλώσσα δημοσίευσης



3. Τύπος της μελέτης

Η μεταβλητή αυτή ήταν δυνατό να προσδιοριστεί για το σύνολο των άρθρων. Από τον πίνακα καταγραφής δεδομένων προκύπτει ότι το 84% των μελετών στα άρθρα είναι αναδρομικές, ενώ το 16% είναι προοπτικές (Διάγραμμα 4). Η μεταβλητή αυτή ήταν δυνατό να προσδιοριστεί για όλα τα άρθρα (Πίνακας 3).



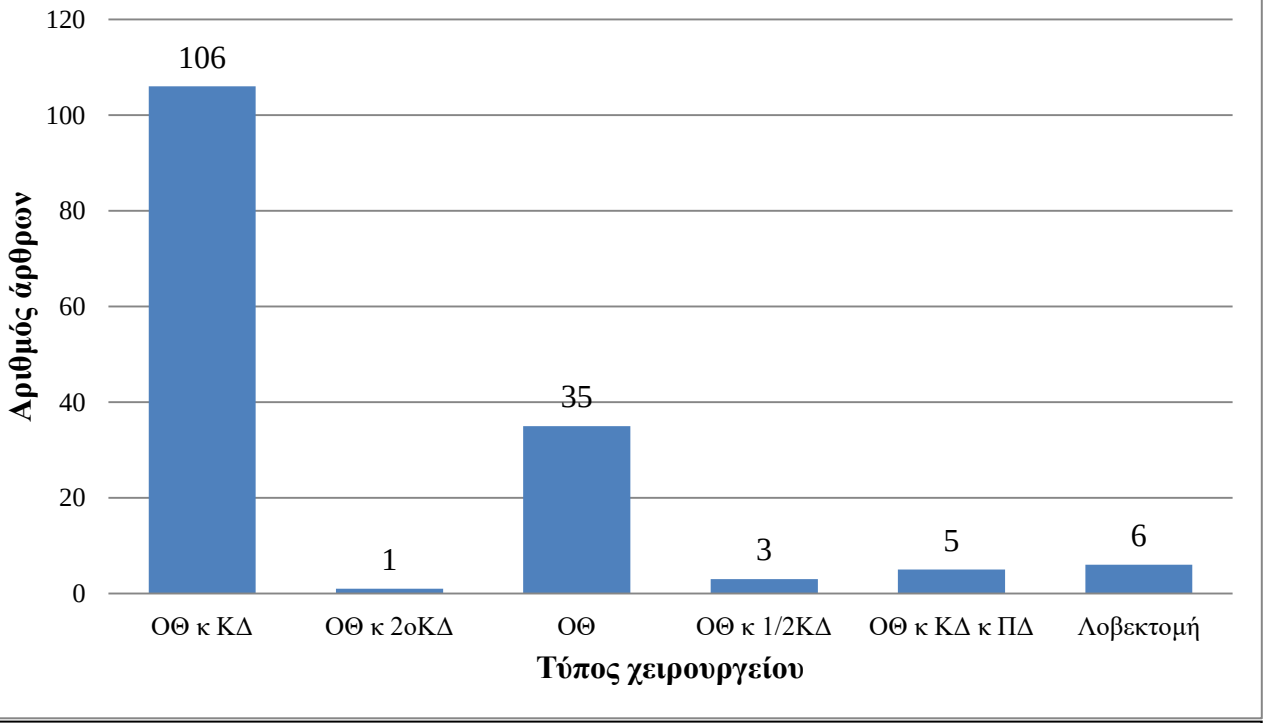
Διάγραμμα 4. Τύποι μελέτης

4. Αριθμός των περιστατικών

Η μεταβλητή αυτή ήταν δυνατόν να προσδιοριστεί σε όλα τα άρθρα (Πίνακας 3). Στις 106 μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση μελετήθηκαν στο σύνολο τους 94,971 ασθενείς με καλώς διαφοροποιημένο καρκίνωμα του θυρεοειδή. Από αυτούς τους ασθενείς οι σχετιζόμενοι με την μελέτη, όσο αφορά το μέγεθος του πρωτοπαθούς καρκινώματος (Tx με T2), είναι οι 89,982. Αυτό σημαίνει ότι στην επιμέρους ανάλυση των περιστατικών βρέθηκαν 4,989 ασθενείς με καρκίνωμα του θυρεοειδή που ήταν μεγαλύτερο των τεσσάρων εκατοστών. Επιπλέον, από την μελέτη των άρθρων 1,013 περιστατικά δεν υποβλήθηκαν σε προφυλακτικό κεντρικό λεμφαδενικό καθαρισμό –σύμφωνα με τους συγγραφείς- , αλλά σε θεραπευτικό. Από το παραπάνω το σύνολο των ασθενών που μπορεί να συμπεριληφθεί στην ανάλυση μειώνεται περαιτέρω στα 89,235. Η μείωση κατά 747 περιστατικά και όχι κατά 1,1013 οφείλεται στο γεγονός ότι 266 περιστατικά έχουν δύο παραμέτρους που δεν εμπίπτουν στα κριτήρια της μελέτης, δηλαδή και ο όγκος ήταν πάνω από 4 εκατοστά (>T2) και ο λεμφαδενικός καθαρισμός δεν ήταν προφυλακτικός (θεραπευτικό κεντρικό διαμέρισμα).

5. Τύπος χειρουργείου

Η μεταβλητή αυτή προσδιορίστηκε στο σύνολο των άρθρων (Πίνακας 3). Σε όλα τα



ΟΘ κ ΚΔ: Ολική θυρεοειδεκτομή με κεντρικό λεμφαδενικό καθαρισμό

ΟΘ κ 2οΚΔ Ολική θυρεοειδεκτομή με δευτερογενή λεμφαδενικό καθαρισμό

ΟΘ: Ολική θυρεοειδεκτομή

ΟΘ κ 1/2ΚΔ: Ολική θυρεοειδεκτομή με ομόπλευρο κεντρικό λεμφαδενικό καθαρισμό

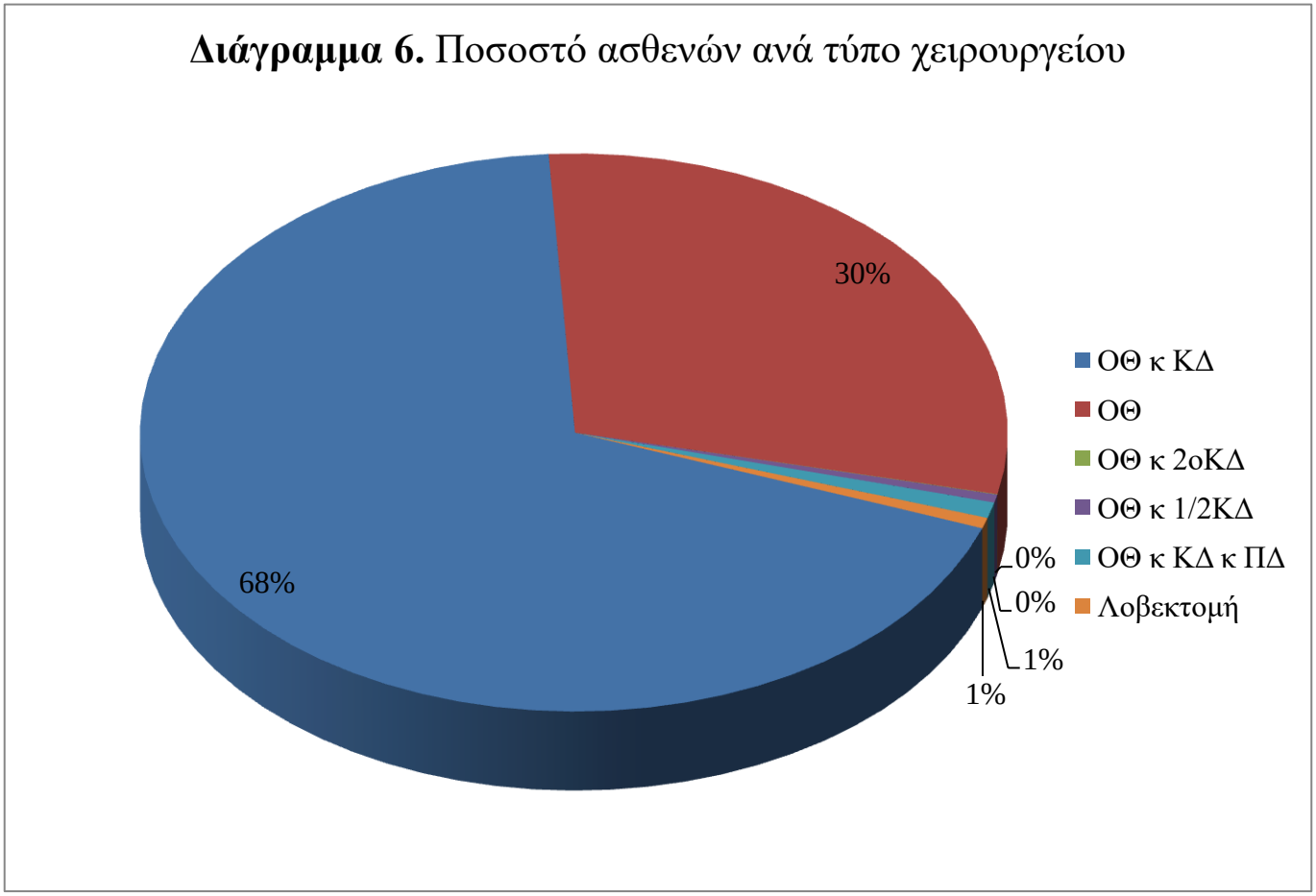
ΟΘ κ ΚΔ κ ΠΔ: Ολική θυρεοειδεκτομή με κεντρικό και πλάγιο λεμφαδενικό καθαρισμό

άρθρα πραγματοποιήθηκε ολική θυρεοειδεκτομή και κεντρικός λεμφαδενικός καθαρισμός (106/106). Σε 50 άρθρα η ολική θυρεοειδεκτομή με λεμφαδενικό καθαρισμό συγκρίθηκε με άλλου τύπου επέμβαση: (1) Ολική θυρεοειδεκτομή (35/50) (2) Ολική θυρεοειδεκτομή με δευτερογενή λεμφαδενικό καθαρισμό (1/50), (3) Ολική θυρεοειδεκτομή με ομόπλευρο κεντρικό

λεμφαδενικό καθαρισμό (3/50), (4) Ολική θυρεοειδεκτομή με κεντρικό και πλάγιο λεμφαδενικό καθαρισμό (5/50), (5) Μερική θυρεοειδεκτομή (6/50) (Διάγραμμα 5).

Όσον αφορά τους ασθενείς, 23 υποβλήθηκαν σε ολική θυρεοειδεκτομή με δευτερογενή λεμφαδενικό καθαρισμό, 442 υποβλήθηκαν σε ολική θυρεοειδεκτομή με ομόπλευρο κεντρικό λεμφαδενικό καθαρισμό, 28,004 υποβλήθηκαν σε ολική θυρεοειδεκτομή, 866 υποβλήθηκαν σε ολική θυρεοειδεκτομή με κεντρικό και πλάγιο λεμφαδενικό καθαρισμό, 587 υποβλήθηκαν σε μερική θυρεοειδεκτομή. Τέλος σε ολική θυρεοειδεκτομή με κεντρικό λεμφαδενικό καθαρισμό υποβλήθηκαν 64,999 ασθενείς (Διάγραμμα 6).

Διάγραμμα 6. Ποσοστό ασθενών ανά τύπο χειρουργείου



Τα παραπάνω αριθμητικά δεδομένα , χρήζουν διόρθωσης –όπως ειπώθηκε και στην προηγούμενη μεταβλητή- αφού αφαιρεθούν από τον πληθυσμό οι καλώς διαφοροποιημένοι καρκίνοι του θυρεοειδή που δεν είναι Tx με T2. Τα νέα αριθμητικά δεδομένα μετά της αφαίρεση των 4,989 περιστατικών για τα οποία η μέγιστη διάμετρος του καρκινώματος είναι μεγαλύτερη από τέσσερα εκατοστά για τον κάθε τύπο επέμβασης είναι ως εξής: (i) 23 υποβλήθηκαν σε ολική

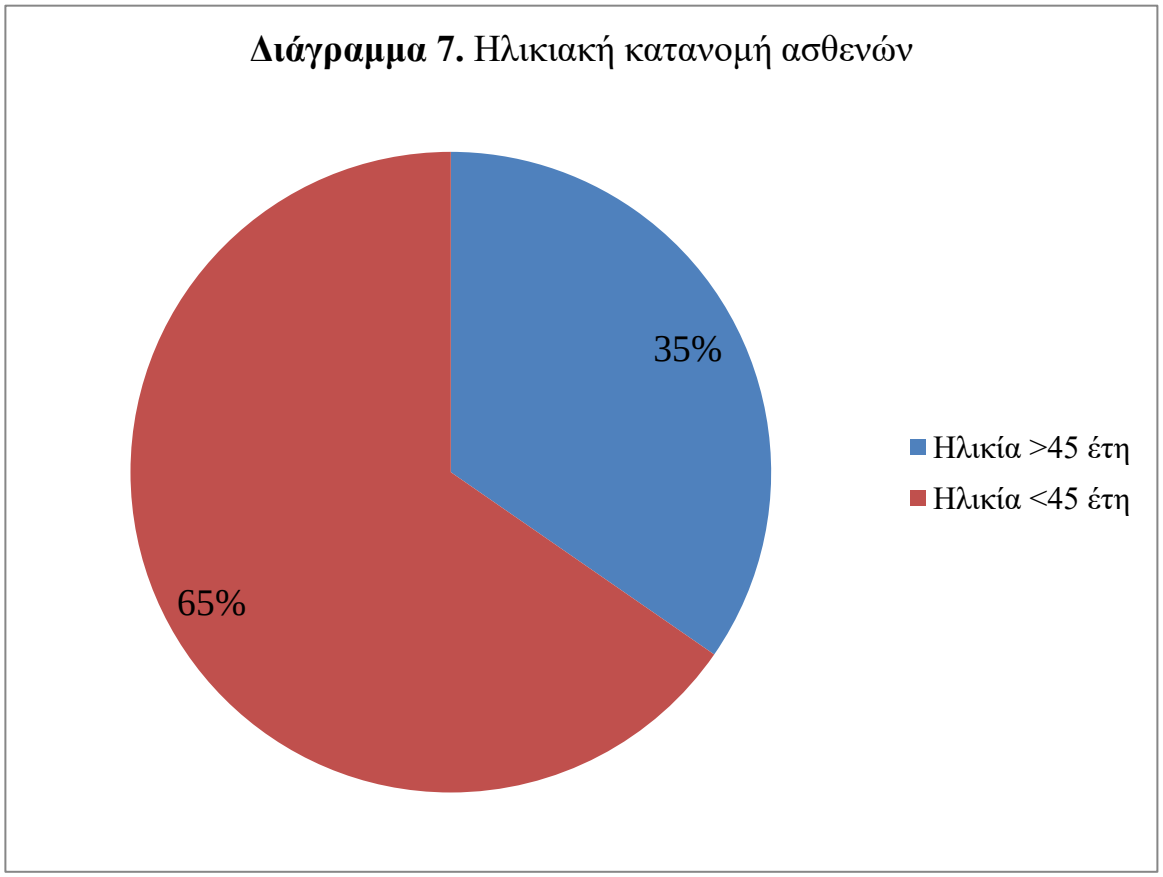
θυρεοειδεκτομή με δευτερογενή λεμφαδενικό καθαρισμό, (ii) 429 υποβλήθηκαν σε ολική θυρεοειδεκτομή με ομόπλευρο κεντρικό λεμφαδενικό καθαρισμό, (iii) 26,387 υποβλήθηκαν σε ολική θυρεοειδεκτομή, (iv) 835 υποβλήθηκαν σε ολική θυρεοειδεκτομή με κεντρικό και πλάγιο λεμφαδενικό καθαρισμό, (v) 587 υποβλήθηκαν σε μερική θυρεοειδεκτομή και τέλος 61,721 ασθενείς υποβλήθηκαν σε ολική θυρεοειδεκτομή με κεντρικό λεμφαδενικό καθαρισμό. Τα παραπάνω δεδομένα χρήζουν περαιτέρω διόρθωσης όταν λαμβάνεται υπόψη και ότι σε ορισμένα περιστατικά –κατά δήλωση των συγγραφέων- ο κεντρικός λεμφαδενικός καθαρισμός ήταν θεραπευτικός και όχι προφυλακτικός (σε 1,013 περιστατικά). Τα νέα δεδομένα που μεταβάλλονται κατά 747 περιστατικά σε σχέση με την προηγούμενη αναλογία και αφορούν στους λεμφαδενικούς καθαρισμούς: (i) 11 υποβλήθηκαν σε ολική θυρεοειδεκτομή με δευτερογενή λεμφαδενικό καθαρισμό και (ii) 60,986 ασθενείς υποβλήθηκαν σε ολική θυρεοειδεκτομή με κεντρικό λεμφαδενικό καθαρισμό

6. Τύπος κεντρικού λεμφαδενικού καθαρισμού

Ο τύπος λεμφαδενικού καθαρισμού καθορίζονταν σε 61 από τα 106 άρθρα (Πίνακας 3). Στα άρθρα αυτά συμπεριλαμβάνονταν 44,640 περιστατικά, εκ των οποίων 1,013 περιστατικά είχαν κλινικά νόσο που δεν ήταν cN0, που ήταν στα κριτήρια της παρούσης μελέτης. Έτσι, διαπιστώνεται ότι σε προφυλακτικό λεμφαδενικό καθαρισμό υποβλήθηκαν 43,627 περιστατικά καλώς διαφοροποιημένου καρκινώματος θυρεοειδή.

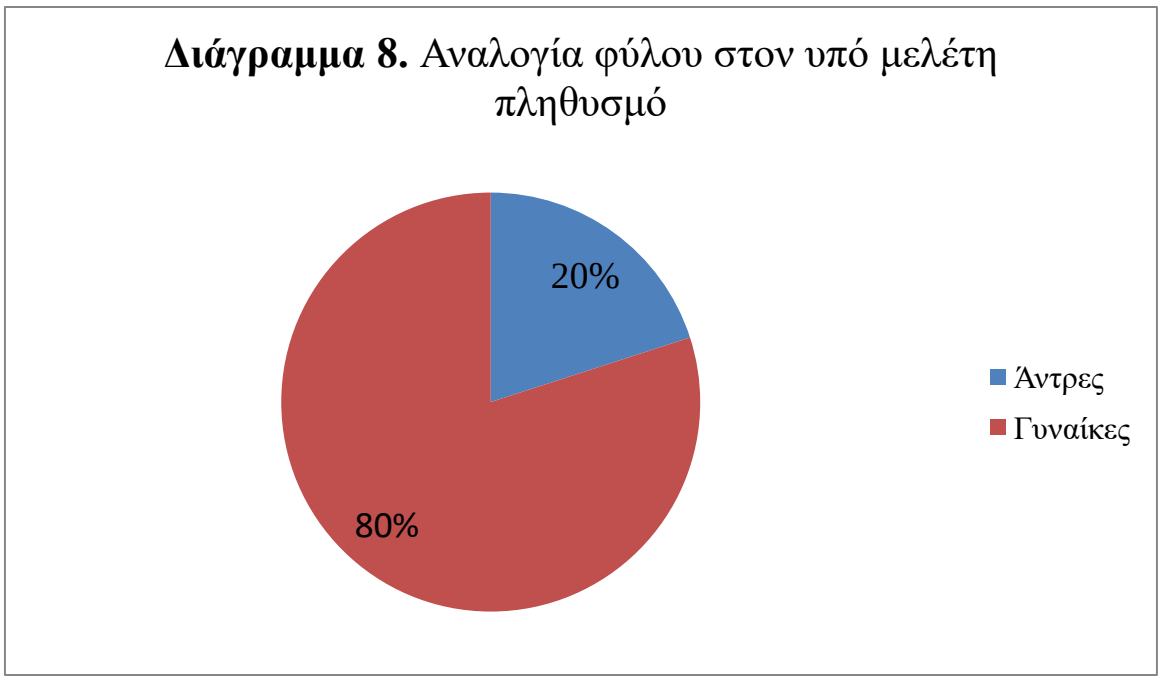
7. Ηλικία

Η ηλικία των ασθενών διευκρινίζονταν σε 39 από τα 106 άρθρα (Πίνακας 3). Στα άρθρα αυτά συμπεριλαμβάνονταν 53,647 ασθενείς . Από τους παραπάνω ασθενείς 18,581 ήταν ηλικίας κάτω των 45 ετών, ενώ 35,066 ασθενείς ήταν ηλικίας άνω των 45 ετών (Διάγραμμα 7).



8. Φύλο

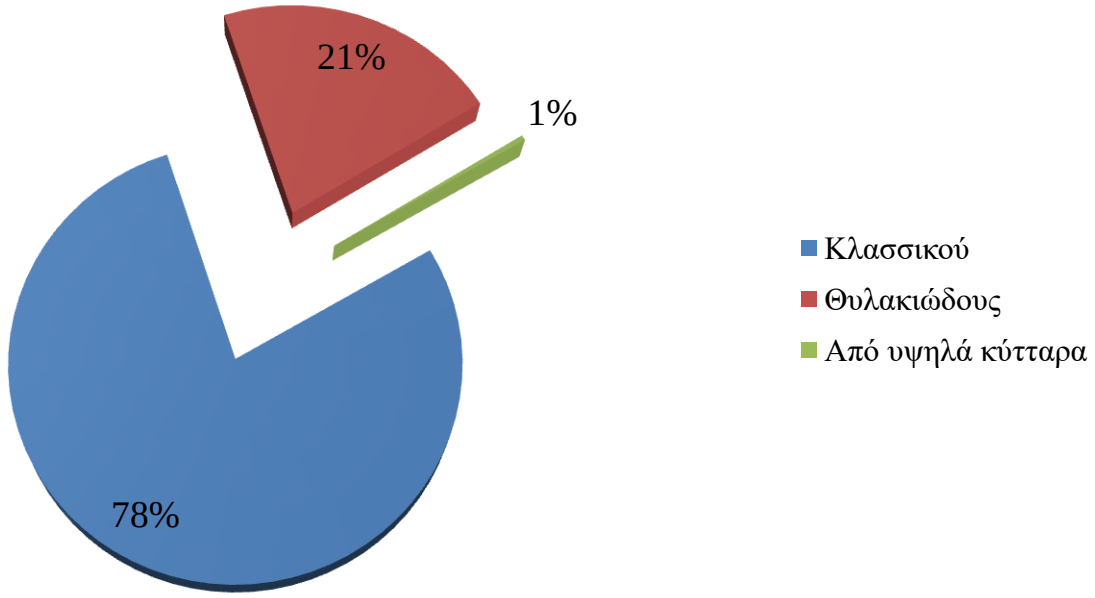
Το φύλο των ασθενών διευκρινίζονταν σε 84 από τα 106 άρθρα (Πίνακας 3). Στα άρθρα αυτά συμπεριλαμβάνονταν 66,761 ασθενείς. Από τους παραπάνω ασθενείς οι 13,363 ήταν άνδρες και οι 53,398 γυναίκες (Διάγραμμα 8).



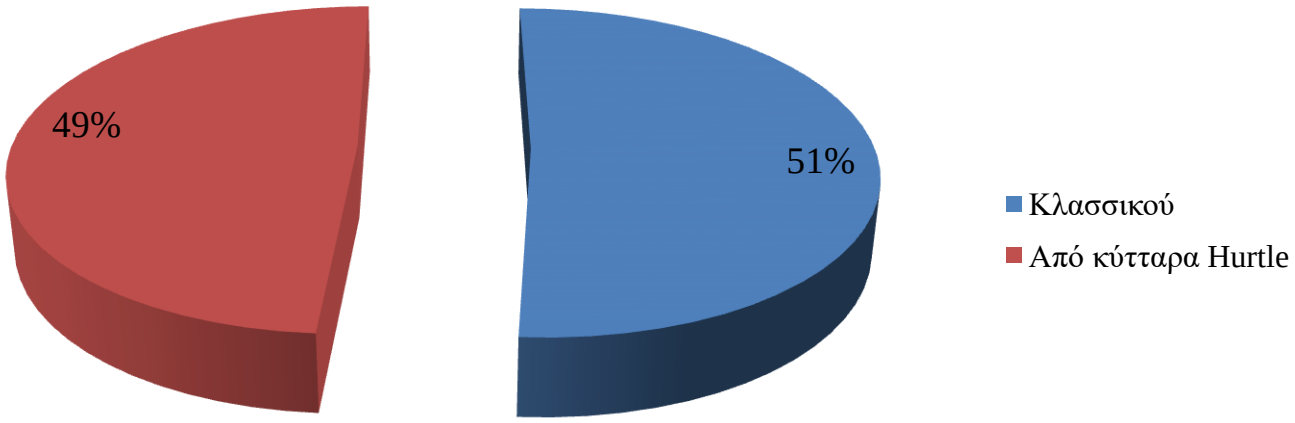
9. Υποτύπος καρκίνου

Όλα τα άρθρα που αναλύθηκαν αφορούσαν καλώς διαφοροποιημένα καρκινώματα του θυρεοειδή είτε θηλώδη είτε θυλακιώδη. Περιλαμβάνονταν 94,971 καλώς διαφοροποιημένοι καρκίνοι του θυρεοειδή. Ωστόσο, πληροφορίες που αφορούσαν τα ιδιαίτερα παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά των όγκων ήταν διαθέσιμα μόνο σε 41 από τα 106 άρθρα (~39%) (Πίνακας 3). Τα άρθρα αυτά αφορούσαν σε 19,683 καρκινώματα του θυρεοειδή (~21% του συνόλου των καρκινωμάτων των άρθρων). Από αυτά θηλώδη καρκινώματα (ανεξαρτήτως υποτύπου) ήταν τα 19,636 (99.8%), ενώ θυλακιώδη καρκινώματα ήταν τα 47. Τα θυλακιώδη καρκινώματα ήταν κατά το ήμισυ (23/47) από κύτταρα Hurthle, ενώ τα υπόλοιπα ήταν κλασσικά θυλακιώδη. Από την άλλη μεριά, τα θηλώδη καρκινώματα ήταν: (i) κλασσικού υποτύπου για 15,438 περιστατικά (~78%), (ii) θυλακιώδους υποτύπου για 4,198 περιστατικά (~20%) και υποτύπου υψηλών κυττάρων για 79 περιστατικά (~1%). Οι αναλογίες δεν επηρεάζονται όταν γίνεται διόρθωση των περιστατικών με βάση το T και N, ωστόσο τα θηλώδη περιστατικά κλασσικού υποτύπου μειώνονται στα 14,982 (Διαγράμματα 9 και 10).

Διάγραμμα 9. Υποτύποι θηλωδών καρκινωμάτων στα άρθρα



Διάγραμμα 10. Υποτύποι θυλακιωδών καρκινωμάτων στα άρθρα



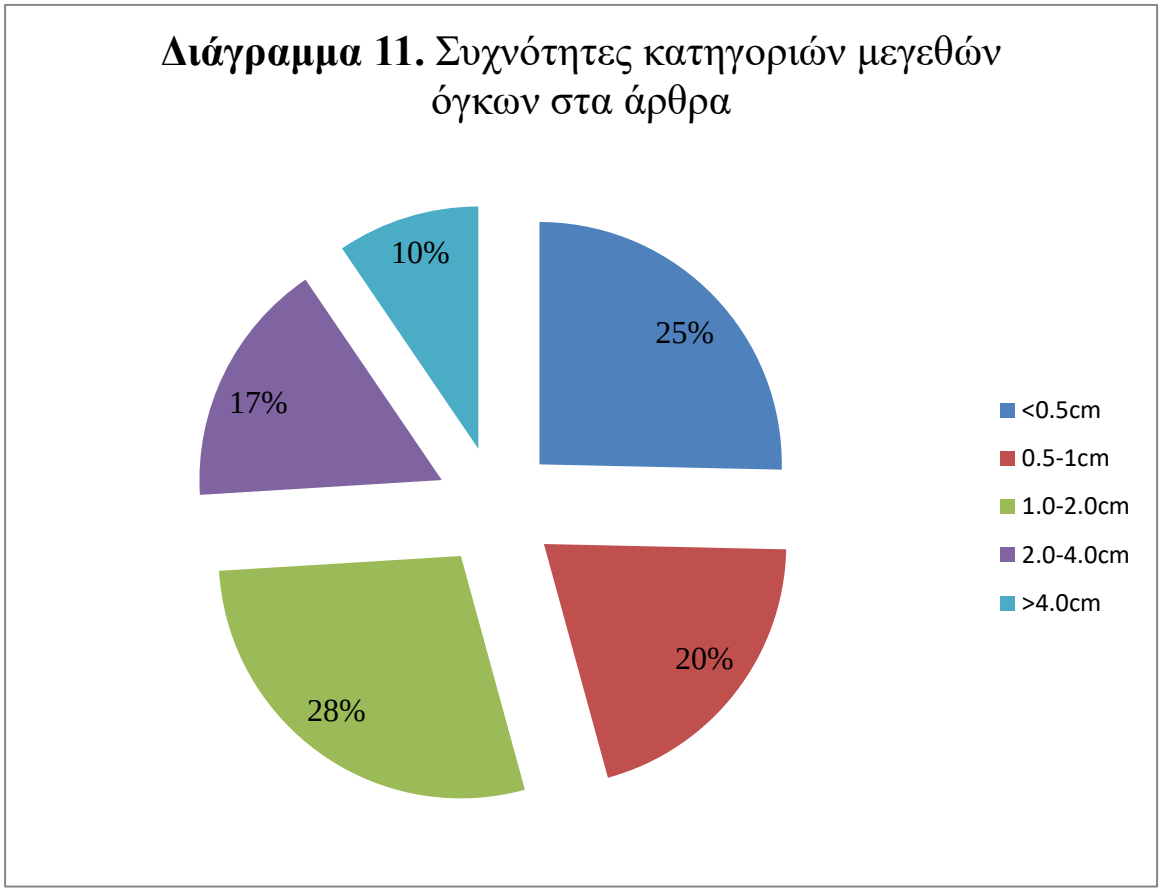
10. Προεγχειρητική διαγνωστική προσέγγιση

Η προεγχειρητική διαγνωστική προσέγγιση ήταν διαθέσιμη σε 39 από τα 106 άρθρα (~37%) (Πίνακας 3). Σε όλα τα διαθέσιμα άρθρα (39/39) η διαγνωστική προσέγγιση περιελάμβανε υπερηχοτομογράφημα. Σε 28 άρθρα (72%) η διαγνωστική προσέγγιση συμπεριλάμβανε την κυτταρολογική με βιοψία με λεπτή βελόνη (FNA). Σε 9 άρθρα (25%) στη διάγνωση γινόταν είτε απλή αξονική είτε ποζιτρονιακή αξονική.

Όσον αφορά τον αριθμό των ασθενών, για 23,971 ασθενείς διευκρινίζονταν η προεγχειρητική μέθοδος διάγνωσης. Από αυτά στα 23,425 περιστατικά (98%) η προεγχειρητική διερεύνηση περιελάμβανε υπερηχοτομογραφικό έλεγχο, ενώ στα 11,967 (50%) έγινε και βιοψία δια λεπτής βελόνης. Επιπλέον, μόλις σε 2636 ασθενής έγινε αξονική τομογραφία (11%) και μόλις σε 1,124 ασθενείς έγινε ποζιτρονιακή τομογραφία (5%). Σε γενικές γραμμές, απεικονίζεται η φιλοσοφία των χειρουργών των ενδοκρινών, όπου σπάνια ζητείται αξονική τομογραφία, για διευκρίνιση κυρίως τοπικών ή απομακρυσμένων λεμφαδενικών μεταστάσεων.

11. Μέγεθος Πρωτοπαθούς καρκινώματος

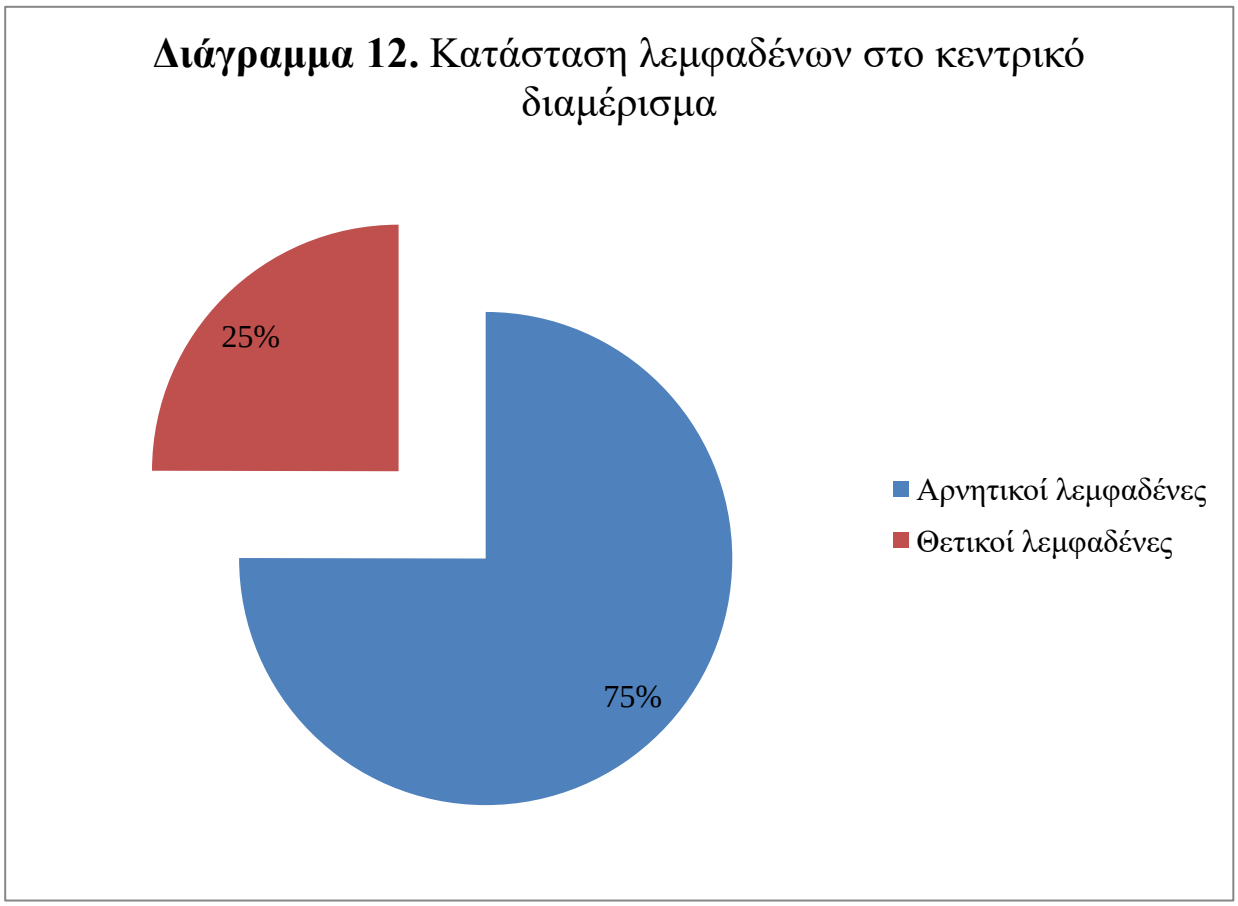
Δεδομένα για το μέγεθος του πρωτοπαθούς καρκινώματος του θυρεοειδή αναφέρονται σε 66 από τα 106 άρθρα (~62%) (Πίνακας 3). Το σύνολο των περιστατικών που ανταποκρίνονται στα κριτήρια είναι 75,314. Από αυτά τα 7159 είναι καρκινώματα με μέγιστη διάμετρο πάνω από 4 εκατοστά και ως εκ τούτου απομένουν 68,155 «χρήσιμα» περιστατικά. Τα περιστατικά αυτά κατανέμονται, ανάλογα με την μέγιστη διάμετρο του πρωτοπαθούς καρκινώματος στις εξής κατηγορίες: (1) Καρκίνωμα κάτω από 5 χιλιοστά με 19,091 περιστατικά, (2) Καρκίνωμα μεταξύ 5 και 10 χιλιοστά με 15,363 περιστατικά, (3) Καρκίνωμα από 10 έως 20 χιλιοστά με 21,298 περιστατικά και (4) Καρκίνωμα από 20 έως 40 χιλιοστά με 12,403 περιστατικά (Διάγραμμα 11).



Διάγραμμα 11. Συχνότητες κατηγοριών μεγεθών όγκων στα άρθρα

12. Λεμφαδένες

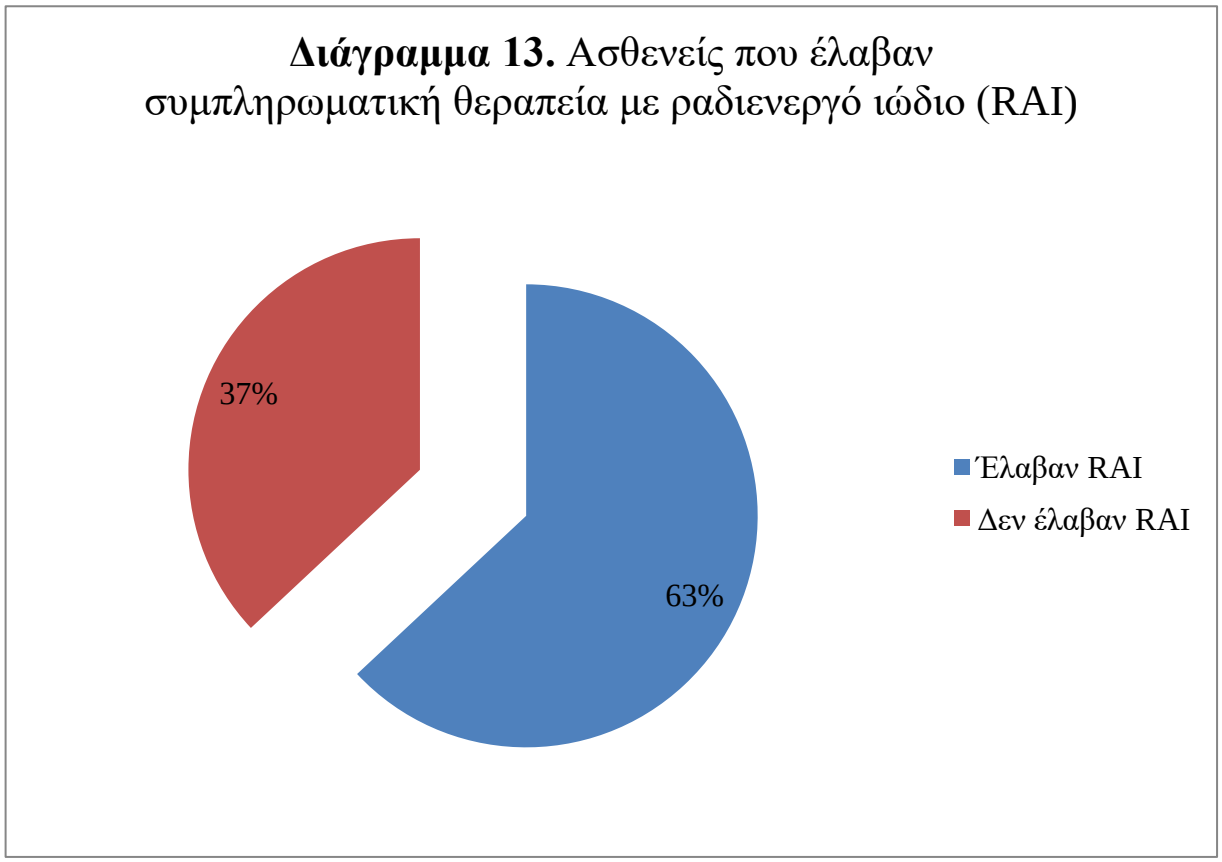
Δεδομένα για την κατάσταση των λεμφαδένων στο κεντρικό διαμέρισμα υπήρχαν διαθέσιμα σε 92 από τα 106 άρθρα (~87%) (Πίνακας 3). Το σύνολο των περιστατικών στα άρθρα που αφορούσαν τη λεμφαδενική κατάσταση ήταν 84,632. Από αυτά τα περιστατικά θετική λεμφαδενική μετάσταση στο κεντρικό λεμφαδενικό διαμέρισμα (επίπεδο VI) αναφέρθηκε στα 21,130 περιστατικά (~25%) (Διάγραμμα 12).



Διάγραμμα 12. Κατάσταση λεμφαδένων στο κεντρικό διαμέρισμα

13. Θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο

Η θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο διευκρινίζεται σε 42 από 106 άρθρα (~40%) (Πίνακας 3). Το σύνολο των περιστατικών που έλαβε ραδιενεργό ιώδιο ως συμπληρωματική θεραπεία ήταν 22,558 (επί συνόλου 31,847 περιστατικών), δηλαδή ήταν περίπου το 71% των ασθενών. Μετά από τη διόρθωση για T και N τα περιστατικά που έλαβαν συμπληρωματική θεραπεία ήταν 16,959 (επί συνόλου 26,907 περιστατικών), δηλαδή ήταν περίπου το 63% των ασθενών (Διάγραμμα 13). Αυτή η αναλογικά μεγαλύτερη μείωση των περιστατικών που έλαβαν ραδιενεργό ιώδιο μετά από τη διόρθωση, σε σχέση με το σύνολο των περιστατικών οφείλεται στο γεγονός ότι η διόρθωση αφαιρεί αποκλειστικά τα περιστατικά που η διάμετρος του όγκου είναι μεγαλύτερη των 4 εκατοστών και που οι λεμφαδένες είναι θετικοί. Αυτό σημαίνει ότι η διόρθωση αφαιρει περιστατικά που εξ ορισμού θα λάμβαναν συμπληρωματική ραδιενεργή θεραπεία.



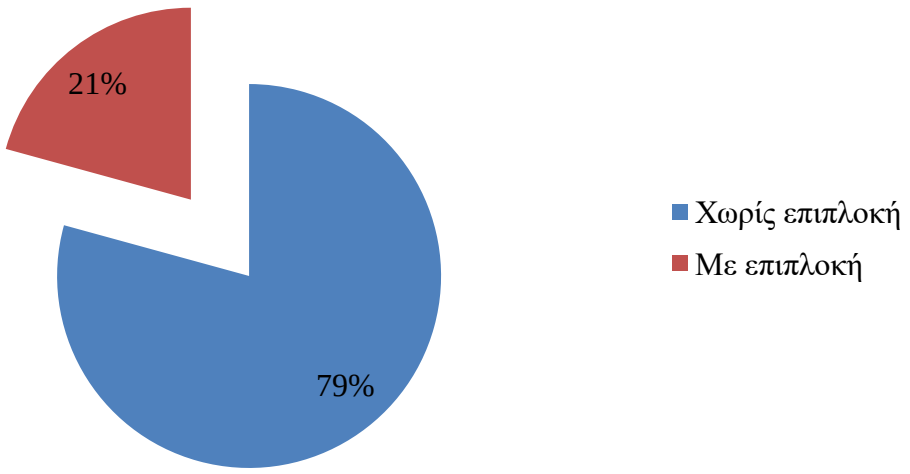
14. Επιπλοκές

Οι επιπλοκές ήταν δυνατόν να διευκρινιστούν σε 55 από τα 106 άρθρα (~52%) (Πίνακας 3). Το σύνολο των περιστατικών που παρουσίασε επιπλοκή ήταν 4618 (επί συνόλου 23,510 περιστατικών), δηλαδή το ποσοστό επιπλοκών ήταν περίπου 20%. (Διάγραμμα 14)

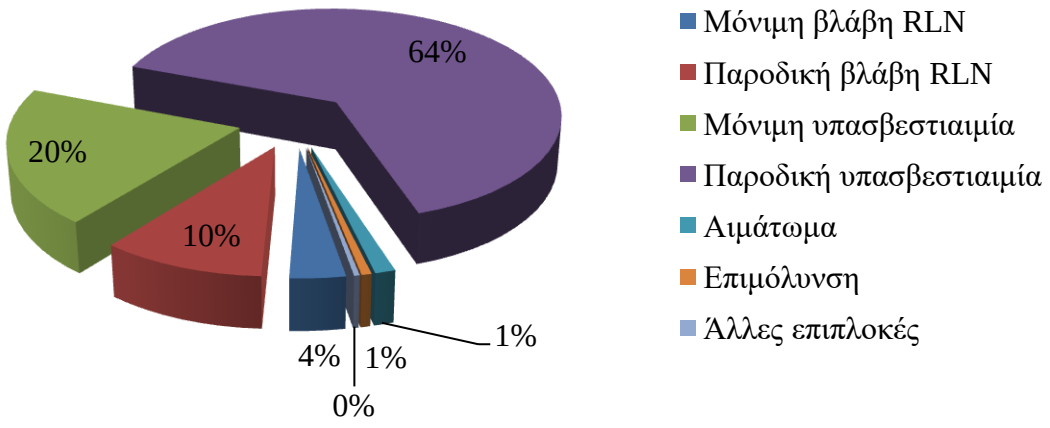
Το σύνολο των 4618 επιπλοκών αναλύεται σε επτά υποκατηγορίες: : (1) Μόνιμη κάκωση του νεύρου που παρουσιάστηκε σε 158 περιστατικά (3.5% του συνόλου των επιπλοκών), (2) Παροδική κάκωση του νεύρου που παρουσιάστηκε σε 465 περιστατικά (10% του συνόλου των επιπλοκών), (3) Μόνιμος υποπαραθυρεοειδισμός που παρουσιάστηκε σε 927 περιστατικά (20% του συνόλου των επιπλοκών), (4) Παροδικός υποπαραθυρεοειδισμός που παρουσιάστηκε σε 2966 περιστατικά (64% του συνόλου των επιπλοκών), (5) Αιμάτωμα που παρουσιάστηκε σε 58

περιστατικά (1% του συνόλου των επιπλοκών), (6) Επιμόλυνση τραύματος που παρουσιάστηκε σε 28 περιστατικά (0.5% του συνόλου των επιπλοκών) και (7) Άλλες επιπλοκές που παρουσιάστηκαν σε 16 περιστατικά (0.5% του συνόλου των επιπλοκών) (Διάγραμμα 15).

Διάγραμμα 14. Συχνότητα εμφάνισης επιπλοκής στα περιστατικά



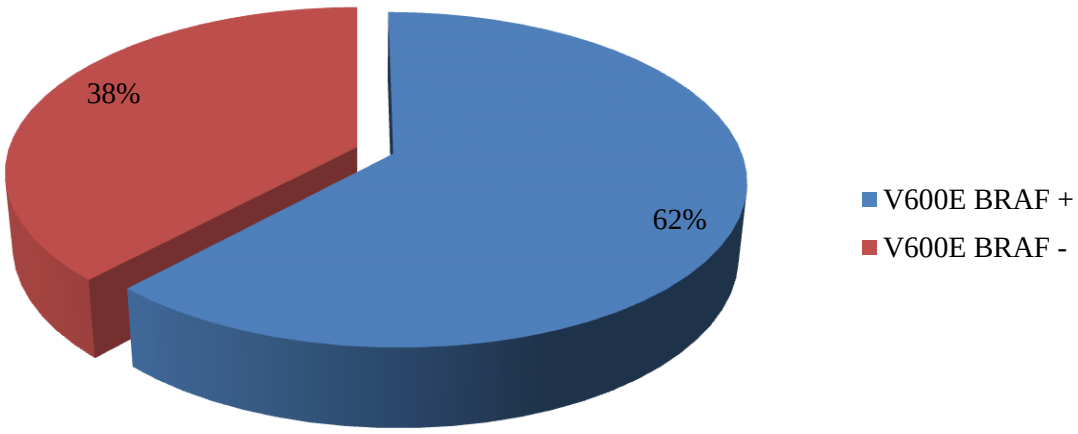
Διάγραμμα 15. Τύπος επιπλοκής στο σύνολο των περιστατικών



15. Μεταλλάξεις σε γονίδια

Η γονιδιακή μετάλλαξη στο καλώς διαφοροποιημένο καρκίνωμα του θυρεοειδή αναφέρονταν σε 11 από τα 106 άρθρα (~10%) (Πίνακας 3). Το σύνολο των περιστατικών για τα οποία αναφέρεται ότι έγινε διερεύνηση για μετάλλαξη ήταν 9,256. Από αυτά τα περιστατικά, θετικά για μετάλλαξη ήταν τα 5,738 (που αντιστοιχεί στο 62% του συνόλου) (Διάγραμμα 16).

Διάγραμμα 16. Γονιδιακή μετάλλαξη στα καρκινώματα θυρεοειδή

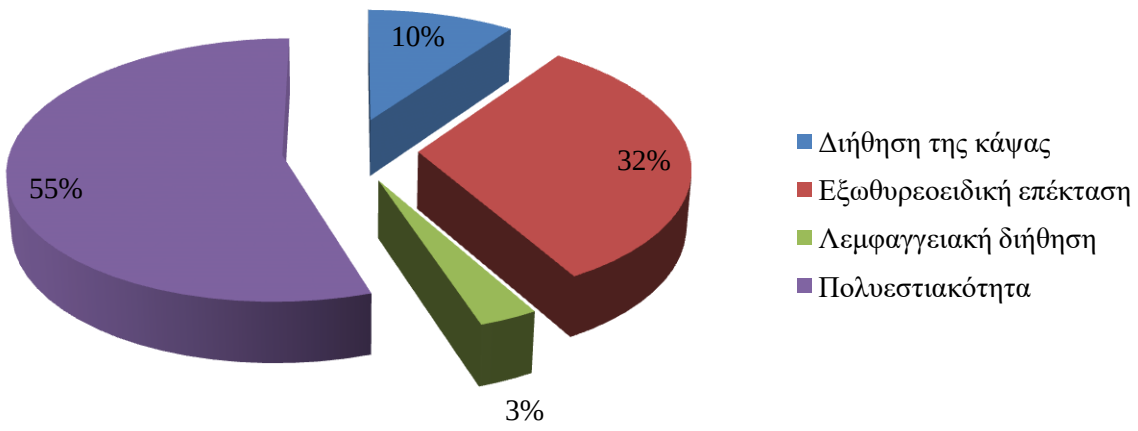


16. Παράγοντες κινδύνου

Η ύπαρξη ή όχι παραγόντων κινδύνου στα περιστατικά μελετήθηκε σε 70 από τα 106 άρθρα (~67%) (Πίνακας 3). Το σύνολο των περιστατικών που μελετήθηκαν ήταν 33,680. Σε αυτά τα περιστατικά αναγνωρίστηκαν 35,393 παράγοντες κινδύνου*περιστατικό.

Το σύνολο των 35,393 περιστατικών με παράγοντες κινδύνου για προχωρημένη νόσο αναλύεται σε τέσσερεις υποκατηγορίες: : (1) Διήθηση της κάψας που παρουσιάστηκε σε 3510 περιστατικά (10% του συνόλου των παραγόντων), (2) Εξωθυρεοειδική επέκταση που παρουσιάστηκε σε 11276 περιστατικά (32% του συνόλου των παραγόντων), (3) Λεμφαγγειακή διήθηση που παρουσιάστηκε σε 1093 περιστατικά (3% του συνόλου των παραγόντων) και (4) Πολυεστιακότητα που παρουσιάστηκε σε 19514 περιστατικά (55% του συνόλου των παραγόντων). (Διάγραμμα 17).

Διάγραμμα 17. Ποσοστό εμφάνισης παραγόντων κινδύνου



Επίσης, υπάρχουν ένα παράγοντας κινδύνου σε 14,809 περιστατικά (44% του συνόλου), δύο παράγοντες κινδύνου σε 15,129 περιστατικά (45% του συνόλου), τρεις παράγοντες κινδύνου σε 2,971 περιστατικά (9% του συνόλου) και τέσσερεις παράγοντες κινδύνου σε 771 περιστατικά (2% του συνόλου).

17. Υποτροπές

Η υποτροπή ή όχι του καρκινώματος του θυρεοειδή μετά από χειρουργική επέμβαση εξετάστηκε σε 51 από τα 106 άρθρα (48%) (Πίνακας 3). Τα άρθρα αυτά αφορούσαν 33,941 περιστατικά, εκ των οποίων υποτροπή της νόσου (πάντα τοπική σε λεμφαδένες) παρουσίασαν 1,374 ασθενείς (~4%). Διορθώνοντας τα παραπάνω νούμερα για T και N, τότε υποτροπίασαν 1,369 ασθενείς (~5%) (Διάγραμμα 18).

18. Μετεγχειρητική παρακολούθηση

Η διάρκεια της μετεγχειρητικής παρακολούθησης αναφέρονταν σε 49 από τα 106 άρθρα (~46%) (Πίνακας 3). Η καταγεγραμμένη διάρκεια της μετεγχειρητική παρακολούθησης αφορούσε 20,181 περιστατικά. Με βάση τα δεδομένα που υπήρχαν στα άρθρα και μετά από μετατροπή τους σε κοινή μονάδα μέτρησης (μήνας), υπολογίστηκε ότι καταγράφηκαν 947,603 ανθρωπο-μήνες. Με απλούς υπολογισμούς, αδρά, κατά μέσο όρο ο κάθε ασθενής παρακολουθήθηκε για περίπου 48 μήνες.

19. Γενικά σχόλια.

Σε τρία άρθρα έγιναν σχόλια σε αυτή την στήλη. Τα δύο αφορούσαν τεχνικές ταυτοποίησης των λεμφαδένων, (1) η μία με μπλε του μεθυλενίου και (2) η άλλη με νανοσωματίδια, ενώ το τρίτο αφορούσε σε μία ενδοσκοπική τεχνική θυρεοειδεκτομής.

Πίνακας 3. Ανταπόκριση των άρθρων στα κριτήρια της ανάλυσης

Μεταβλητή	**Αριθμός άρθρων (n=106)**	**Ποσοστό άρθρων**
Έτος συγγραφής	106	100%
Γλώσσα	106	100%
Τύπος Μελέτης	106	100%
Αριθμός Περιστατικών	106	100%
Τύπος Χειρουργείου	106	100%
Τύπος Κεντρικού Λεμφαδενικού Καθαρισμού	61	58%
Ηλικία	39	37%
Φύλο	84	79%
Υποτύπος καρκίνου	41	39%
Προεγχειρητική Διάγνωση	39	37%
Μέγεθος Πρωτοπαθούς Καρκινώματος	66	62%
Λεμφαδένες	92	87%
Θεραπεία με Ραδιενεργό Ιώδιο	42	40%
Επιπλοκές	55	52%
Μεταλλάξεις σε Γονίδια	11	10%
Παράγοντες Κινδύνου	71	67%
Υποτροπές	51	48%
Μετεγχειρητική Παρακολούθηση	49	46%
Γενικά Σχόλια	3	3%

Β. Αποτελέσματα στατιστικών συσχετίσεων

1. Συσχετίσεις του τύπου του χειρουργείου με τις υπόλοιπες παραμέτρους

Λόγω του ότι το 98% των επεμβάσεων αφορούσαν είτε ολική θυρεοειδεκτομή (26,387 επεμβάσεις), είτε ολική θυρεοειδεκτομή με προφυλακτικό κεντρικό λεμφαδενικό καθαρισμό (60,986 επεμβάσεις) η ανάλυση συσχετίσεων περιορίστηκε στις δύο αυτές επεμβάσεις. Για όλες αυτές τις επεμβάσεις, εξ ορισμού, τα πρωτοπαθή καλώς διαφοροποιημένα καρκινώματα του θυρεοειδή ήταν μικρότερα, σε μέγιστη διάμετρο, από τέσσερα εκατοστά (Tx-2) και οι λεμφαδένες (τόσο του κεντρικού όσο και του πλάγιου διαμερίσμ0τος) ήταν αρνητικοί σε μακροσκοπικά κλινική και ακτινολογική νόσο (cN0).

α) Με την ηλικία

Τα άρθρα που παρουσίαζαν επαρκή δεδομένα για τον τύπο του χειρουργείου και για την ηλικία ήταν τα 39 από τα 106 (37% του συνόλου των άρθρων) και αφορούσαν 53,647 ασθενείς. Μετά από τις διορθώσεις για T, N και τον τύπο χειρουργείου παρέμειναν 21,113 ασθενείς. Στον πίνακα 4 φαίνονται σε απόλυτο αριθμό οι ασθενείς που ανήκουν στις τέσσερεις κατηγορίες: (1) ολική θυρεοειδεκτομή σε ηλικία > 45 ετών (2) ολική θυρεοειδεκτομή σε ηλικία < 45 ετών (3) ολική θυρεοειδεκτομή και κεντρικός λεμφαδενικός καθαρισμός σε ηλικία > 45 ετών και (4) ολική θυρεοειδεκτομή και κεντρικός λεμφαδενικός καθαρισμός σε ηλικία < 45 ετών. Με τη δοκιμασία χ^2 προκύπτει ότι το p=0.862015 και άρα δεν υπάρχει στατιστική συσχέτιση μεταξύ του τύπου του χειρουργείου και της ηλικίας του ασθενή.

Πίνακας 4. Συσχέτιση μεταξύ του τύπου χειρουργείου και ηλικιακής ομάδας

	ΟΘ και ΚΔ	**ΟΘ**	**Σύνολο**
Ηλικία μικρότερη των 45 ετών	7108	1649	8757
Ηλικία μεγαλύτερη των 45 ετών	10041	2315	12356
Σύνολο	17149	3964	21113

ΟΘ: Ολική θυρεοειδεκτομή
ΚΔ: Κεντρικός λεμφαδενικός καθαρισμός

b) Με το φύλο

Τα άρθρα που παρουσίαζαν επαρκή δεδομένα για τον τύπο του χειρουργείου και για το φύλο 84 από τα 106 (79% του συνόλου των άρθρων) και αφορούσαν 66,761 ασθενείς. Μετά από τις διορθώσεις για T, N και τον τύπο χειρουργείου παρέμειναν 38,478 ασθενείς. Στον πίνακα 5 φαίνονται σε απόλυτο αριθμό οι ασθενείς που ανήκουν στις τέσσερεις κατηγορίες: (1) ολική θυρεοειδεκτομή σε άντρες (2) ολική θυρεοειδεκτομή σε γυναίκες (3) ολική θυρεοειδεκτομή και κεντρικός λεμφαδενικός καθαρισμός σε άντρες και (4) ολική θυρεοειδεκτομή και κεντρικός λεμφαδενικός καθαρισμός σε γυναίκες. Με τη δοκιμασία χ^2 προκύπτει ότι το p=0.000364 και άρα υπάρχει στατιστική συσχέτιση μεταξύ τύπου χειρουργείου και του φύλου του ασθενή. Το odds ratio για αντρικό φύλο στον προφυλακτικό καθαρισμό είναι 0.8915 με 95% CI 0.8370 έως 0.9496, και πιθανότατα σχετίζεται με την εν γένει υψηλή συχνότητα της νόσου στις γυναίκες.

Πίνακας 5. Συσχέτιση μεταξύ του χειρουργείου και του φύλου

	ΟΘ και ΚΔ	**ΟΘ**	**Σύνολο**
Άρρενες	5331	1526	6857
Θήλυ	25192	6429	31621
Σύνολο	30523	7955	38478

ΟΘ: Ολική θυρεοειδεκτομή
ΚΔ: Κεντρικός λεμφαδενικός καθαρισμός

c) Με τον υποτύπο του καρκινώματος του θυρεοειδή

Λόγω του ότι το 99.8% των υποτύπων του πρωτοπαθούς καρκινώματος του θυρεοειδή αφορούσαν είτε κλασσικά θηλώδη (15,438 επί συνόλου 19,683 ασθενών), είτε θηλώδη θυλακιώδους υποτύπου (4,198 επί συνόλου 19,683 ασθενών) η ανάλυση συσχετίσεων περιορίστηκε στους δύο αυτούς υποτύπους.

Τα άρθρα που παρουσίαζαν επαρκή δεδομένα για τον τύπο του χειρουργείου και για το φύλο ήταν 41 από τα 106 (39% του συνόλου των άρθρων) και αφορούσαν 19,683 ασθενείς. Μετά από τις διορθώσεις για τα T, N, τον τύπο του χειρουργείου και τους υποτύπους του όγκου παρέμειναν 19,227 ασθενείς. Στον πίνακα 6 φαίνονται σε απόλυτο αριθμό οι ασθενείς που

ανήκουν στις τέσσερεις κατηγορίες: (1) ολική θυρεοειδεκτομή σε κλασσικά θηλώδη (2) ολική θυρεοειδεκτομή σε θηλώδη θυλακιώδους υποτύπου (3) ολική θυρεοειδεκτομή και κεντρικός λεμφαδενικός καθαρισμός σε κλασσικά θηλώδη και (4) ολική θυρεοειδεκτομή και κεντρικός λεμφαδενικός καθαρισμός σε θηλώδη θυλακιώδους υποτύπου. Με τη δοκιμασία χ^2 προκύπτει ότι το p=0.000000 και άρα υπάρχει στατιστική συσχέτιση μεταξύ τύπου χειρουργείου και του υποτύπου του πρωτοπαθούς καρκινώματος του ασθενή. Το odds ratio για την θηλώδες νεόπλασμα θυλακιώδους υποτύπου στον προφυλακτικό καθαρισμό είναι 3.6186 με 95% CI 3.1193 έως 4.1977. Η βιολογική συμπεριφορά του θυλακιώδους υποτύπου του θηλώδους καρκινώματος θεωρείται επιθετικότερη του κλασσικού θηλώδους και για το λόγο αυτό πιθανότατα οι εμπλεκόμενοι χειρουργοί να επέλεξαν μία πιο εκτεταμένη επέμβαση (έστω και προληπτικά) για τους ασθενείς αυτούς.

Πίνακας 6. Συσχέτιση μεταξύ του χειρουργείου και το υποτύπου του καρκινώματος

	ΟΘ και ΚΔ	**ΟΘ**	**Σύνολο**
Κλασσικό θηλώδες	12667	2305	14982
Θηλώδες θυλακιώδους υποτύπου	3997	201	4198
Σύνολο	16664	2506	19227

ΟΘ: Ολική θυρεοειδεκτομή
ΚΔ: Κεντρικός λεμφαδενικός καθαρισμός

d) Με την προεγχειρητική διάγνωση

Τα άρθρα που παρουσίαζαν επαρκή δεδομένα για τον τύπο του χειρουργείου και για την προεγχειρητική διάγνωση ήταν τα 39 από τα 106 (37% του συνόλου των άρθρων) και αφορούσαν 23,971 ασθενείς. Στον πίνακα 7 φαίνονται σε απόλυτο αριθμό οι ασθενείς που ανήκουν στις τέσσερεις κατηγορίες σε σχέση με την υπερηχοτομογραφία και τον τύπο χειρουργείου: (1) ολική θυρεοειδεκτομή και υπερηχοτομογράφημα (2) ολική θυρεοειδεκτομή χωρίς υπερηχοτομογράφημα (3) ολική θυρεοειδεκτομή και κεντρικός λεμφαδενικός καθαρισμός με υπερηχοτομογράφημα και (4) ολική θυρεοειδεκτομή και κεντρικός λεμφαδενικός καθαρισμός χωρίς υπερηχοτομογράφημα. Με τη δοκιμασία χ^2 προκύπτει ότι το p=0.000000 και άρα υπάρχει στατιστική συσχέτιση μεταξύ τύπου χειρουργείου και της διενέργειας ή όχι υπερήχου στον

ασθενή. Οι χειρουργοί που διενεργούν μόνο ολική θυρεοειδεκτομή χρησιμοποιούν για προεγχειρητική διάγνωση τον υπέρηχο σε λιγότερα περιστατικά από ότι οι χειρουργοί που διενεργούν και προφυλακτικό καθαρισμό. Αντίθετα, όσον αφορά την βιοψία με λεπτή βελόνη (Πίνακας 8) διαπιστώνεται p=0.00000 για τη διενέργειά της από τους χειρουργούς που πραγματοποιούν ολική θυρεοειδεκτομή. Διαπιστώνεται λοιπόν ότι οι χειρουργικοί που πραγματοποιούν συντηρητικότερες επεμβάσεις έχουν την τάση να έχουν πιο επιθετική προσέγγιση όσον αφορά την προεγχειρητική βιοψία.

Πίνακας 7. Συσχέτιση μεταξύ τύπου χειρουργείου και υπερηχοτομογραφήματος				
		ΟΘ και ΚΔ	**ΟΘ**	**Σύνολο**
Υπερηχοτομογράφημα	**Ναι**	21004	2421	23425
	Όχι	99	447	546
Συνολο		21103	2868	23971

ΟΘ: Ολική θυρεοειδεκτομή
ΚΔ: Κεντρικός λεμφαδενικός καθαρισμός

Πίνακας 8. Συσχέτιση μεταξύ τύπου χειρουργείου και υπερηχογραφικά κατευθυνόμενης βιοψίας				
		ΟΘ και ΚΔ	**ΟΘ**	**Σύνολο**
FNA	**Ναι**	9657	2310	11967
	Όχι	11446	558	12004
Συνολο		21103	2868	23971

ΟΘ: Ολική θυρεοειδεκτομή
ΚΔ: Κεντρικός λεμφαδενικός καθαρισμός

Παρόμοιο φαινόμενο παρατηρείται και στη συσχέτιση: (1) της αξονικής τομογραφίας με τον τύπο του χειρουργείου (Πίνακας 9) και (2) της ποζιτρονιακής αξονικής τομογραφίας με τον τύπο του χειρουργείου (Πίνακας 10), όπου παρατηρείται p=0.000000 από τη δοκιμασία χ^2, υπέρ των χειρουργών που εκτελούν μόνο ολική θυρεοειδεκτομή.

Πίνακας 9. Συσχέτιση μεταξύ τύπου χειρουργείου και αξονικής τομογραφίας				
		ΟΘ και ΚΔ	**ΟΘ**	**Σύνολο**
CT	**Ναι**	2131	505	2636
	Όχι	18972	2363	21335
Συνολο		21103	2868	23971

ΟΘ: Ολική θυρεοειδεκτομή
ΚΔ: Κεντρικός λεμφαδενικός καθαρισμός

Πίνακας 10. Συσχέτιση μεταξύ τύπου χειρουργείου και ποζιτρονιακής αξονικής τομογραφίας				
		ΟΘ και ΚΔ	**ΟΘ**	**Σύνολο**
PET	**Ναι**	619	505	1124
	Όχι	20484	2363	22847
Συνολο		21103	2868	23971

ΟΘ: Ολική θυρεοειδεκτομή
ΚΔ: Κεντρικός λεμφαδενικός καθαρισμός

ε) Με το μέγεθος του πρωτοπαθούς καρκινώματος

Τα άρθρα που παρουσίαζαν επαρκή δεδομένα για τον τύπο του χειρουργείου και για το φύλο ήταν τα 66 από τα 106 (62% του συνόλου των άρθρων) και αφορούσαν 68,155 ασθενείς. Στον πίνακα 11 φαίνονται σε απόλυτο αριθμό οι ασθενείς που ανήκουν στις οκτώ κατηγορίες μεγέθους του καρκινώματος σε σχέση με τον τύπο χειρουργείου: (1) ολική θυρεοειδεκτομή και μέγιστη διάμετρο κάτω από 5mm (2) ολική θυρεοειδεκτομή και μέγιστη διάμετρο από 5 έως και 10mm, (3) ολική θυρεοειδεκτομή και μέγιστη διάμετρο 11 έως και 20mm, (4) ολική θυρεοειδεκτομή και μέγιστη διάμετρο από 21 έως και 40 mm, (5) ολική θυρεοειδεκτομή και κεντρικός λεμφαδενικός καθαρισμός και μέγιστη διάμετρο κάτω από 5mm (6) ολική θυρεοειδεκτομή και κεντρικός λεμφαδενικός καθαρισμός και μέγιστη διάμετρο από 5 έως και 10mm, (7) ολική θυρεοειδεκτομή και κεντρικός λεμφαδενικός καθαρισμός και μέγιστη διάμετρο από 11 έως και 20 mm και (8) ολική θυρεοειδεκτομή και κεντρικός λεμφαδενικός καθαρισμός και μέγιστη διάμετρο από 21 έως και 40mm.

Πίνακας 11. Συσχέτιση μεταξύ χειρουργικής τεχνικής και μέγεθος καρκινώματος					
	Μέγεθος πρωτοπαθούς καρκινώματος				
	<5mm	**5-10mm**	**11-20mm**	**21-40mm**	**Σύνολο**
ΟΘ + ΚΔ	12537	12170	16043	8817	49567
ΟΘ	6554	3193	5255	3586	18588
Σύνολο	19091	15363	21298	12403	68155

ΟΘ: Ολική θυρεοειδεκτομή
ΚΔ: Κεντρικός λεμφαδενικός καθαρισμός

Με τη δοκιμασία χ^2 προκύπτει ότι το p=0.000000 και άρα υπάρχει στατιστική συσχέτιση μεταξύ τύπου χειρουργείου και του μεγέθους του πρωτοπαθούς καρκινώματος του θυρεοειδή αδένα. Οι χειρουργού που έκαναν μόνο ολική θυρεοειδεκτομή χειρουργούσαν (κατ'αναλογία) περισσότερα καρκινώματα <5mm και >20mm, ενώ οι χειρουργοί που συμπλήρωναν την ολική θυρεοειδεκτομή με προφυλακτικό λεμφαδενικό καθαρισμό χειρουργούσαν περισσότερο (κατ'αναλογία) καρκινώματα 5-20mm.

f) Με τους λεμφαδένες

Τα άρθρα που παρουσίαζαν επαρκή δεδομένα για τον τύπο του χειρουργείου και για το τους λεμφαδένες ήταν τα 92 από τα 106 (87% του συνόλου των άρθρων). Το σύνολο των περιστατικών στα άρθρα που αφορούσαν τη λεμφαδενική κατάσταση ήταν 84,632, ωστόσο μετά από διόρθωση για T, N τύπο χειρουργείου και υποτύπο καρκινώματος έμεναν 68,070 ασθενείς. Στον πίνακα 12 φαίνονται σε απόλυτο αριθμό οι ασθενείς που ανήκουν στις τέσσερεις κατηγορίες σε σχέση με την θετικότητα των λεμφαδένων του κεντρικού διαμερίσματος και τον τύπο χειρουργείου: (1) ολική θυρεοειδεκτομή και θετικοί λεμφαδένες κεντρικού διαμερίσματος (2) ολική θυρεοειδεκτομή και αρνητικοί λεμφαδένες κεντρικού διαμερίσματος (3) ολική θυρεοειδεκτομή και κεντρικός λεμφαδενικός καθαρισμός με θετικούς λεμφαδένες και (4) ολική θυρεοειδεκτομή και κεντρικός λεμφαδενικός καθαρισμός με αρνητικούς λεμφαδένες. Με τη δοκιμασία χ^2 προκύπτει ότι για το p ότι p=0.000000 και άρα υπάρχει στατιστική συσχέτιση μεταξύ τύπου χειρουργείου και της θετικότητας των λεμφαδένων του κεντρικού διαμερίσματος. Το odds ratio για τους θετικούς λεμφαδένες είναι 1.4082 με 95% CI 1.3581 έως 1.4602. Το παραπάνω είναι προφανές, αφού στην μία περίπτωση η εκτομή των λεμφαδένων του διαμερίσματος είναι περιστασιακή (στην απλή ολική θυρεοειδεκτομή), ενώ στην άλλη η εκτομή των λεμφαδένων γίνεται επί σκοπό. Θεωρώντας ότι ο αριθμός θετικών λεμφαδένων με αρνητική κλινική εικόνα είναι ο ίδιος, ανεξάρτητα του αριθμού των λεμφαδένων που εκτέμνονται τότε ο μικρότερος αριθμός θετικών ασθενών είναι απλά αποτέλεσμα μικρότερων εκτομών.

Πίνακας 12. Συσχέτιση μεταξύ τύπου χειρουργείου και λεμφαδένων κεντρικού διαμερίσματος ανά

ασθενή				
		ΟΘ και ΚΔ	**ΟΘ**	**Σύνολο**
Μετάσταση σε λεμφαδένα κεντρικού διαμερίσματος	**Ναι**	15787	5495	21282
	Όχι	31398	15390	46788
Συνολο		47185	20885	68070

ΟΘ: Ολική θυρεοειδεκτομή
ΚΔ: Κεντρικός λεμφαδενικός καθαρισμός

Στον πίνακα 13 φαίνονται σε απόλυτο αριθμό οι ασθενείς στους οποίους φαίνεται στα άρθρα ο αριθμός των λεμφαδένων που εκτάμηκαν. Επίσης, φαίνεται ο μέσος αριθμός λεμφαδένων ανά ασθενή. Όπως ειπώθηκε και παραπάνω, η στατιστική σημαντικότητα της θετικότητας των λεμφαδένων στο κεντρικό διαμέρισμα στα καρκινώματα του θυρεοειδή φαίνεται να είναι συνάρτηση του μικρότερου αριθμού λεμφαδένων που εκτέμνονται στην απλή θυρεοειδεκτομή σε σχέση με αυτή που συνοδεύεται με προληπτικό κεντρικό λεμφαδενικό καθαρισμό.

Πίνακας 13. Μέσος αριθμός λεμφαδένων ανά επέμβαση	
Ασθενείς με ΟΘ και ΚΔ	6133
Ασθενείς με ΟΘ	802
Σύνολο λεμφαδένων σε ΟΘ και ΚΔ	60855
Σύνολο λεμφαδένων σε ΟΘ	2271
Μέσοι λεμφαδένες σε ΟΘ + ΚΔ	9.92 (0.40)
Μέσοι λεμφαδένες σε ΟΘ	2.83 (8.84)

ΟΘ: Ολική θυρεοειδεκτομή
ΚΔ: Κεντρικός λεμφαδενικός καθαρισμός

g) Με τη θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο

Τα άρθρα που παρουσίαζαν επαρκή δεδομένα για τον τύπο του χειρουργείου και για την συμπληρωματική θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο ήταν τα 42 από τα 106 (40% του συνόλου των άρθρων) και αφορούσαν 31,847 ασθενείς. Μετά από διόρθωση για T, N τύπο χειρουργείου και συμπληρωματική θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο έμεναν 25,920 ασθενείς. Στον πίνακα 14

φαίνονται σε απόλυτο αριθμό οι ασθενείς που ανήκουν στις τέσσερεις κατηγορίες: (1) ολική θυρεοειδεκτομή με ραδιενεργό ιώδιο (2) ολική θυρεοειδεκτομή χωρίς ραδιενεργό ιώδιο (3) ολική θυρεοειδεκτομή και κεντρικός λεμφαδενικός καθαρισμός με ραδιενεργό ιώδιο και (4) ολική θυρεοειδεκτομή και κεντρικός λεμφαδενικός καθαρισμός χωρίς ραδιενεργό ιώδιο. Με τη δοκιμασία χ^2 προκύπτει ότι το p=0.000000 και άρα υπάρχει στατιστική συσχέτιση μεταξύ τύπου χειρουργείου και της συμπληρωματικής λήψης ραδιενεργού ιωδίου. Το odds ratio για την συμπληρωματική θεραπεία στον προφυλακτικό καθαρισμό είναι 2.8675 με 95% CI 2.7196 έως 3.0235. Είναι προφανές ότι, στους ασθενείς με πιο εκτεταμένες λεμφαδενικές εκτομές (και με τον τρόπο αυτό της διαπίστωσης υποκλινικώς θετικών λεμφαδένων) υπάρχει παθολογοανατομική υπερσταδιοποίηση σε σχέση με την κλινική σταδιοποίηση.

Πίνακας 14. Συσχέτιση μεταξύ τύπου χειρουργείου και συμπληρωματικής αγωγής με ραδιενεργό ιώδιο

		ΟΘ και ΚΔ	**ΟΘ**	**Σύνολο**
Συμπληρωματική αγωγή με ραδιενεργό ιώδιο	**Ναι**	11907	4160	16067
	Όχι	4922	4931	9853
Συνολο		16829	9091	25920

ΟΘ: Ολική θυρεοειδεκτομή
ΚΔ: Κεντρικός λεμφαδενικός καθαρισμός

h) Με τις επιπλοκές

Τα άρθρα που παρουσίαζαν επαρκή δεδομένα για τον τύπο του χειρουργείου και για τι επιπλοκές ήταν τα 55 από τα 106 (52% του συνόλου των άρθρων) και αφορούσαν 23,510 ασθενείς. μετά από διόρθωση για T, N τύπο χειρουργείου και επιπλοκή έμεναν 19,159 ασθενείς. Στον πίνακα 15 φαίνονται σε απόλυτο αριθμό οι ασθενείς που αφορούν στο σύνολο των επιπλοκών στις δύο χειρουργικές τεχνικές. Με τη δοκιμασία χ^2 προκύπτει ότι το p=0.000000 και άρα υπάρχει στατιστική συσχέτιση μεταξύ τύπου χειρουργείου και αριθμού επιπλοκών. Το odds ratio για επιπλοκή στην ολική θυρεοειδεκτομή με προφυλακτικό καθαρισμό είναι 1.8274 με 95% CI 1.6815 έως 1.9861.

Πίνακας 15. Συσχέτιση μεταξύ τύπου χειρουργείου και επιπλοκών				
		ΟΘ και ΚΔ	**ΟΘ**	**Σύνολο**
Επιπλοκή	**Ναι**	3787	831	4618
	Όχι	10379	4162	14541
Συνολο		14166	4993	19159

ΟΘ: Ολική θυρεοειδεκτομή
ΚΔ: Κεντρικός λεμφαδενικός καθαρισμός

Αναλυτικότερα, για την μόνιμη πάρεση του παλίνδρομου λαρυγγικού ως επιπλοκή των δύο τύπων χειρουργείου, στον πίνακα 16 φαίνονται σε απόλυτο αριθμό οι ασθενείς κάθε κατηγορίας. Με τη δοκιμασία χ^2 προκύπτει ότι το p=0.38 και άρα δεν υπάρχει στατιστική συσχέτιση μεταξύ τύπου χειρουργείου και της μόνιμης πάρεσης του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου. Τα δύο χειρουργεία έχουν την ίδια πιθανότητα για μόνιμη κάκωση του νεύρου.

Πίνακας 16. Συσχέτιση μεταξύ τύπου χειρουργείου και μόνιμης πάρεσης παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου				
		ΟΘ και ΚΔ	**ΟΘ**	**Σύνολο**
Μόνιμη πάρεση παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου	**Ναι**	112	46	158
	Όχι	14054	4947	19001
Συνολο		14166	4993	19159

ΟΘ: Ολική θυρεοειδεκτομή
ΚΔ: Κεντρικός λεμφαδενικός καθαρισμός

Όσον αφορά στην παροδική πάρεση του παλίνδρομου λαρυγγικού ως επιπλοκή των δύο τύπων χειρουργείου, στον πίνακα 17 φαίνονται σε απόλυτο αριθμό οι ασθενείς κάθε κατηγορίας. Με τη δοκιμασία χ^2 προκύπτει ότι το p=0.0000000 και άρα υπάρχει στατιστική συσχέτιση μεταξύ τύπου χειρουργείου και της παροδικής πάρεσης του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου. Ανάμεσα στα δύο χειρουργεία η ολική θυρεοειδεκτομή με προφυλακτικό κεντρικό λεμφαδενικό καθαρισμό έχει πολύ μεγαλύτερη πιθανότητα για παροδική κάκωση του νεύρου. Το odds ratio για αυτή την επιπλοκή στον προφυλακτικό καθαρισμό είναι 2.4675 με 95% CI 1.8742 έως 3.2486.

Πίνακας 17. Συσχέτιση μεταξύ τύπου χειρουργείου και μόνιμης πάρεσης παλίνδρομου

λαρυγγικού νεύρου				
		ΟΘ και ΚΔ	**ΟΘ**	**Σύνολο**
Προσωρινη κάκωση παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου	**Ναι**	406	59	465
	Όχι	13760	4934	18694
Συνολο		14166	4993	19159

ΟΘ: Ολική θυρεοειδεκτομή
ΚΔ: Κεντρικός λεμφαδενικός καθαρισμός

Όσον αφορά στον μόνιμο υποπαραθυρεοειδισμό ως επιπλοκή των δύο τύπων χειρουργείου, στον πίνακα 18 φαίνονται σε απόλυτο αριθμό οι ασθενείς κάθε κατηγορίας. Με τη δοκιμασία χ^2 προκύπτει ότι το p=0.0000000 και άρα υπάρχει στατιστική συσχέτιση μεταξύ τύπου χειρουργείου και του μόνιμου υποπαραθυρεοειδισμού. Ανάμεσα στα δύο χειρουργεία η ολική θυρεοειδεκτομή με προφυλακτικό κεντρικό λεμφαδενικό καθαρισμό έχει πολύ μεγαλύτερη πιθανότητα για μόνιμο υποπαραθυρεοειδισμό. Το odds ratio για αυτή την επιπλοκή στον προφυλακτικό καθαρισμό είναι 4,6009 με 95% CI 3.5924 έως 5.8925.

Πίνακας 18. Συσχέτιση μεταξύ τύπου χειρουργείου και μόνιμου υποπαραθυρεοειδισμού				
		ΟΘ και ΚΔ	**ΟΘ**	**Σύνολο**
Μόνιμος υποπαραθυρεοειδισμός	**Ναι**	858	69	927
	Όχι	13308	4924	18232
Συνολο		14166	4993	19159

ΟΘ: Ολική θυρεοειδεκτομή
ΚΔ: Κεντρικός λεμφαδενικός καθαρισμός

Όσον αφορά στον παροδικό υποπαραθυρεοειδισμό ως επιπλοκή των δύο τύπων χειρουργείου, στον πίνακα 19 φαίνονται σε απόλυτο αριθμό οι ασθενείς κάθε κατηγορίας. Με τη δοκιμασία χ^2 προκύπτει ότι το p=0.000034 και άρα υπάρχει στατιστική συσχέτιση μεταξύ τύπου χειρουργείου και του παροδικού υποπαραθυρεοειδισμού. Ανάμεσα στα δύο χειρουργεία η ολική θυρεοειδεκτομή με προφυλακτικό κεντρικό λεμφαδενικό καθαρισμό έχει μεγαλύτερη πιθανότητα για παροδικό υποπαραθυρεοειδισμό. Το odds ratio για αυτή την επιπλοκή στον προφυλακτικό καθαρισμό είναι 1,2258 με 95% CI 1.1132 έως 1.3498.

Πίνακας 19. Συσχέτιση μεταξύ τύπου χειρουργείου και παροδικού υποπαραθυρεοειδισμού				
		ΟΘ και ΚΔ	**ΟΘ**	**Σύνολο**
Παροδικός υποπαραθυρεοειδισμός	**Ναι**	2081	615	2696
	Όχι	12085	4378	16463
Συνολο		14166	4993	19159

ΟΘ: Ολική θυρεοειδεκτομή
ΚΔ: Κεντρικός λεμφαδενικός καθαρισμός

Όσον αφορά στην δημιουργία αιματώματος ως επιπλοκή των δύο τύπων χειρουργείου, στον πίνακα 20 φαίνονται σε απόλυτο αριθμό οι ασθενείς κάθε κατηγορίας. Με τη δοκιμασία χ^2 προκύπτει ότι το p=0.077911 και άρα δεν υπάρχει στατιστική συσχέτιση μεταξύ τύπου χειρουργείου και δημιουργίας αιματώματος.

Πίνακας 20. Συσχέτιση μεταξύ τύπου χειρουργείου και αιματώματος				
		ΟΘ και ΚΔ	**ΟΘ**	**Σύνολο**
Αιμάτωμα	**Ναι**	37	21	58
	Όχι	14129	4972	19101
Συνολο		14166	4993	19159

ΟΘ: Ολική θυρεοειδεκτομή
ΚΔ: Κεντρικός λεμφαδενικός καθαρισμός

Όσον αφορά στην επιμόλυνση του τραύματος και τις λοιπές επιπλοκές των δύο τύπων χειρουργείου, η συχνότητα τους είναι τόσο χαμηλή που τυχόν συσχετίσεις δεν έχουν κλινική σημασία.

i) Με τις μεταλλάξεις γονιδίων

Τα άρθρα που παρουσίαζαν επαρκή δεδομένα για τον τύπο του χειρουργείου και για τις γονιδιακές μεταλλάξεις ήταν 11 από τα 106 (10% του συνόλου των άρθρων) και αφορούσαν 9,256 ασθενείς. Μετά από διόρθωση για T, N τύπο χειρουργείου και υποτύπο καρκινώματος έμεναν 9,197 ασθενείς. Στον πίνακα 21 φαίνονται σε απόλυτο αριθμό οι ασθενείς που αφορούν στο σύνολο των μεταλλάξεων για τις δύο χειρουργικές τεχνικές. Με τη δοκιμασία χ^2 προκύπτει ότι το p=0.000000 και άρα υπάρχει στατιστική συσχέτιση μεταξύ τύπου χειρουργείου και

μεταλλάξεων. Πιθανότατα το ιστορικό καρκινώματος στην οικογένεια κάνει τους χειρουργός να κάνουν προληπτικά μια πιο εκτεταμένη επέμβαση για τους ασθενείς με μετάλλαξη (ακόμα και αν αυτή δεν ήταν γνωστή προεγχειρητικά).

Πίνακας 21. Συσχέτιση μεταξύ τύπου χειρουργείου και μεταλλάξεων				
		ΟΘ και ΚΔ	**ΟΘ**	**Σύνολο**
Μετάλλαξη	**Ναι**	4722	590	5312
	Όχι	2596	1219	3885
Συνολο		7318	1809	9197

ΟΘ: Ολική θυρεοειδεκτομή
ΚΔ: Κεντρικός λεμφαδενικός καθαρισμός

j) Με τους παράγοντες κινδύνου

Τα άρθρα που παρουσίαζαν επαρκή δεδομένα για τον τύπο του χειρουργείου και για τους παράγοντες κινδύνου ήταν τα 71 από τα 106 (67% του συνόλου των άρθρων) και αφορούσαν 33,680 ασθενείς με 35,393 αναγνωρισμένους παράγοντες.

Στον πίνακα 22 φαίνονται σε απόλυτο αριθμό οι ασθενείς με καρκίνωμα θυρεοειδή και διήθηση της κάψας για τις δύο χειρουργικές τεχνικές. Με τη δοκιμασία χ^2 προκύπτει ότι το p=0.000000 και άρα υπάρχει στατιστική συσχέτιση μεταξύ τύπου χειρουργείου και διήθησης της κάψας. Το odds ratio για διήθηση της κάψας στην ολική θυρεοειδεκτομή με προφυλακτικό καθαρισμό είναι 3.5496 με 95% CI 3.0801 έως 4.0906. Φαίνεται ότι οι χειρουργοί που εκτελούν προφυλακτικό λεμφαδενικό καθαρισμό υποθέτουν ότι έχουν μία τοπικά πιο προχωρημένη νόσο, πράγμα που φαίνεται να επιβεβαιώνεται από την παθολογοανατομική εξέταση.

Πίνακας 22. Συσχέτιση μεταξύ τύπου χειρουργείου και διήθησης κάψας				
		ΟΘ και ΚΔ	**ΟΘ**	**Σύνολο**
Διήθησης κάψας	**Ναι**	3298	212	3510
	Όχι	24565	5605	30170
Σύνολο		27863	5817	33680

ΟΘ: Ολική θυρεοειδεκτομή
ΚΔ: Κεντρικός λεμφαδενικός καθαρισμός

Στον πίνακα 23 φαίνονται σε απόλυτο αριθμό οι ασθενείς με καρκίνωμα θυρεοειδή και εξωθυρεοειδική επέκταση του πρωτοπαθούς όγκου για τις δύο χειρουργικές τεχνικές. Με τη δοκιμασία χ^2 προκύπτει ότι το p=0.000000 και άρα υπάρχει στατιστική συσχέτιση μεταξύ τύπου χειρουργείου και εξωθυρεοειδικής επέκτασης. Το odds ratio για διήθηση της κάψας στην ολική θυρεοειδεκτομή με προφυλακτικό καθαρισμό είναι 4.3328 με 95% CI 3.9925 έως 4.7021. Φαίνεται ότι οι χειρουργοί που εκτελούν προφυλακτικό λεμφαδενικό καθαρισμό υποθέτουν ότι έχουν μία τοπικά πιο προχωρημένη νόσο, πράγμα που φαίνεται να επιβεβαιώνεται από την παθολογοανατομική εξέταση.

Πίνακας 23. Συσχέτιση μεταξύ τύπου χειρουργείου και εξωθυρεοειδικής επέκτασης

		ΟΘ και ΚΔ	**ΟΘ**	**Σύνολο**
Εξωθυρεοειδική επέκταση	**Ναι**	10558	718	11276
	Όχι	17305	5099	22404
Σύνολο		27863	5817	33680

ΟΘ: Ολική θυρεοειδεκτομή
ΚΔ: Κεντρικός λεμφαδενικός καθαρισμός

Στον πίνακα 24 φαίνονται σε απόλυτο αριθμό οι ασθενείς με καρκίνωμα θυρεοειδή και λεμφαγγειακή διήθηση του πρωτοπαθούς όγκου για τις δύο χειρουργικές τεχνικές. Με τη δοκιμασία χ^2 προκύπτει ότι το p=0.000000 και άρα υπάρχει στατιστική συσχέτιση μεταξύ τύπου χειρουργείου και της λεμφαγγειακής διήθησης. Το odds ratio για διήθηση της κάψας στην ολική θυρεοειδεκτομή με προφυλακτικό καθαρισμό είναι 5.2975 με 95% CI 3.9000 έως 7.1959. Όπως και για τις προηγούμενες περιπτώσεις, φαίνεται ότι οι χειρουργοί που εκτελούν προφυλακτικό λεμφαδενικό καθαρισμό υποθέτουν ότι έχουν μία τοπικά πιο προχωρημένη νόσο, πράγμα που φαίνεται να επιβεβαιώνεται από την παθολογοανατομική εξέταση.

Πίνακας 24. Συσχέτιση μεταξύ τύπου χειρουργείου και λεμφαγγειακής διήθησης

		ΟΘ και ΚΔ	**ΟΘ**	**Σύνολο**
Λεμφαγγειακή διήθηση	**Ναι**	1050	43	1093
	Όχι	26813	5774	32587
Σύνολο		27863	5817	33680

ΟΘ: Ολική θυρεοειδεκτομή
ΚΔ: Κεντρικός λεμφαδενικός καθαρισμός

Στον πίνακα 25 φαίνονται σε απόλυτο αριθμό οι ασθενείς με καρκίνωμα θυρεοειδή και πολυεστιακότητα του πρωτοπαθούς όγκου για τις δύο χειρουργικές τεχνικές. Με τη δοκιμασία χ^2 προκύπτει ότι το p=0.000000 και άρα υπάρχει στατιστική συσχέτιση μεταξύ τύπου χειρουργείου

και της πολυεστιακότητας. Το odds ratio για διήθηση της κάψας στην ολική θυρεοειδεκτομή με προφυλακτικό καθαρισμό είναι 5.6487 με 95% CI 5.2958 έως 6.0251. Όπως και για τις προηγούμενες περιπτώσεις, φαίνεται ότι οι χειρουργοί που εκτελούν προφυλακτικό λεμφαδενικό καθαρισμό υποθέτουν ότι έχουν μία τοπικά πιο προχωρημένη νόσο, πράγμα που φαίνεται να επιβεβαιώνεται από την παθολογοανατομική εξέταση.

Πίνακας 25. Συσχέτιση μεταξύ τύπου χειρουργείου και πολυεστιακότητας				
		ΟΘ και ΚΔ	**ΟΘ**	**Σύνολο**
Πολυεστιακότητα	**Ναι**	18080	1434	19514
	Όχι	9783	4383	14166
Σύνολο		27863	5817	33680

ΟΘ: Ολική θυρεοειδεκτομή
ΚΔ: Κεντρικός λεμφαδενικός καθαρισμός

k) Με την υποτροπή του καρκινώματος

Η υποτροπή ή όχι του καρκινώματος του θυρεοειδή μετά από χειρουργική επέμβαση εξετάστηκε σε 51 από τα 106 άρθρα (48%). Στα άρθρα αυτά υποτροπή της νόσου παρουσίασαν 1,369 ασθενείς (~5%) (Διάγραμμα 18).

Στον πίνακα 26 φαίνονται σε απόλυτο αριθμό οι ασθενείς με καρκίνωμα θυρεοειδή που υποτροπίασαν με τις δύο χειρουργικές τεχνικές. Με τη δοκιμασία χ^2 προκύπτει ότι το p=0.000000 και άρα υπάρχει στατιστική συσχέτιση μεταξύ τύπου χειρουργείου και της υποτροπής της νόσου. Το odds ratio για υποτροπή στην ολική θυρεοειδεκτομή με προφυλακτικό καθαρισμό είναι 0.6531 με 95% CI 0.5677 έως 0.7061.

Πίνακας 26. Συσχέτιση μεταξύ τύπου χειρουργείου και υποτροπής				
		ΟΘ και ΚΔ	**ΟΘ**	**Σύνολο**
Υποτροπή	**Ναι**	725	644	1369
	Όχι	16576	9322	25898
Σύνολο		17301	9966	27267

ΟΘ: Ολική θυρεοειδεκτομή

ΚΔ: Κεντρικός λεμφαδενικός καθαρισμός

l) Με την μετεγχειρητική παρακολούθηση

Η μετεγχειρητική πορεία του ασθενή με καρκίνωμα του θυρεοειδή μετά από χειρουργική επέμβαση εξετάστηκε σε 49 από τα 106 άρθρα (~46%) (Πίνακας 3). Η καταγεγραμμένη διάρκεια της μετεγχειρητική παρακολούθησης αφορούσε 20,003 περιστατικά.

Η μέση παρακολούθηση στην ολική θυρεοειδεκτομή ήταν 50 μήνες (SD 3.2 μήνες) ενώ όταν αυτή συνοδεύονταν από λεμφαδενικό καθαρισμό ήταν 47 (SD 4.3). Με τη δοκιμασία χ^2 προκύπτει ότι το p=0.8465 και άρα δεν υπάρχει στατιστική συσχέτιση μεταξύ τύπου χειρουργείου και της μετεγχειρητικής παρακολούθησης, πράγμα που σημαίνει ότι οι δύο ομάδες ασθενών παρακολουθήθηκαν για το ίδιο περίπου χρονικό διάστημα.

Ο πίνακας 27 που ακολουθεί συνοψίζει τις συσχετίσεις μεταξύ των δύο τύπων χειρουργείου και των υπολοίπων υπό εξέταση παραμέτρων.

Πίνακας 27. Συσχέτιση του τύπου χειρουργείου με τις υπόλοιπες παραμέτρους

Μεταβλητή		**ΟΘ + ΚΔ**	**ΟΘ**	**p**	**Odds ratio**	**95% Cl**
Ηλικία	**<45 έτη**	7108	1649	0,86202	ns	
	>45 έτη	10041	2315			
Φύλο	**Άντρες**	5331	1526	0,00036	0,8915	0,8370-0,9496
	Γυναίκες	25192	6429			
Υποτύπος καρκίνου	**Κλασσικό θηλώδες**	12667	2305	0,000000	3,6186	3,1193-4,1977
	Θηλώδες θυλακιώδους υποτύπου	3997	201			
Προεγχειρητική Διάγνωση						
Υπερηχοτομογραφία	**Ναι**	21004	2421	0,000000	39,1723	31,3819-48,8967
	Όχι	99	447			
FNA	**Ναι**	9657	2310	0,000000	0,2038	0,1851-0,2244
	Όχι	11446	558			
CT	**Ναι**	2131	505	0,000000	0,5256	0,4727-0,5844
	Όχι	18972	2363			
PET	**Ναι**	619	505	0,000000	0,1414	0,1248-0,1602

	Όχι	20484	2363			
Μέγεθος Πρωτοπαθούς Καρκινώματος	**<5mm**	12537	6554	0,000000	0,6216	0,5995-0,6446
	5mm-10mm	12170	3193	0,000000	1,569	1,5026-1,6384
	11mm-20mm	16043	5255	0,000000	1,2142	1,1700-1,2600
	21mm-40mm	8817	3586	0,000000	0,9052	0,8670-0,9450
Μετάσταση σε λεμφαδένα κεντρικού διαμερίσματος	**Ναι**	15787	5495	0,000000	1,4082	1,3581-1,4602
	Όχι	31398	15390			
Μέσος αριθμός λεμφαδένων (SD)		9,92 (0,40)	2,83 (8,84)	0,000000		
Συμπληρωματική θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο	**Ναι**	11907	4160	0,000000	2,8675	2,7196-3,0235
	Όχι	4922	4931			
Επιπλοκές						
Συνολικά	**Ναι**	3787	831	0,000000	1,8274	1,6815-,19861
	Όχι	10379	4162			
Μόνιμη πάρεση παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου	**Ναι**	112	46	0,380000	ns	
	Όχι	14054	4947			
Προσωρινη πάρεση παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου	**Ναι**	406	59	0,000000	2,4675	1,8742-3,2486
	Όχι	13760	4934			
Μόνιμος υποπαραθυρεοειδισμός	**Ναι**	858	69	0,000000	4,6009	3,5924-5,8925
	Όχι	13308	4924			
Παροδικός υποπαραθυρεοειδισμός	**Ναι**	2081	615	0,000034	1,2258	1,1132-1,3498
	Όχι	12085	4378			
Αιμάτωμα	**Ναι**	37	21	0,07791	ns	
	Όχι	14129	4972			
Μεταλλάξεις γονιδίων	**Ναι**	4722	590	0,000000	3,7581	3,3689-4,1924
	Όχι	2596	1219			
Παράγοντες κινδύνου						
Διήθησης κάψας	**Ναι**	3298	212	0,000000	3,5496	3,0801-4,0906
	Όχι	24565	5605			
Εξωθυρεοειδική επέκταση	**Ναι**	10558	718	0,000000	4,3328	3,9925-4,7021
	Όχι	17305	5099			
Λεμφαγγειακή διήθηση	**Ναι**	1050	43	0,000000	5,2975	3,9000-7,1959
	Όχι	26813	5774			
Πολυεστιακότητα	**Ναι**	18080	1434	0,000000	5,6487	5,2958-6,0251
	Όχι	9783	4383			
Υποτροπή	**Ναι**	725	644	0,000000	0,6531	0,5677-0,7061
	Όχι	16576	9322			
Διάρκεια μετεγχειρητική παρακολούθησης [μήνες] (SD)		50 (3.2)	47 (4.3)	0,8465	ns	

ΟΘ: Ολική θυρεοειδεκτομή, ΚΔ: Λεμφαδενικός Καθαρισμός Κεντρικού Διαμερίσματος

2. Συσχετίσεις παραμέτρων που έδειξαν συσχέτιση με τον τύπο χειρουργείου μεταξύ τους.

α) Συσχετίσεις του φύλου στις ολικές θυρεοειδεκτομές με προφυλακτικό λεμφαδενικό καθαρισμό με τις υπόλοιπες παραμέτρους

- Συσχέτιση μεταξύ φύλου και υποτύπου του καρκινώματος ήταν μόνο δυνατή για τον κλασσικό υποτύπο του θηλώδους. Υπήρχαν 20 άρθρα στα οποία μπορούσαν να γίνει ανάλυση και περιείχαν 9,019 περιστατικά με κλασσικό θηλώδες καρκίνωμα. Η αναλογία ανδρών/γυναικών ήταν 1725/7294. Η δοκιμασία χ2 δίνει p=0.155524 σε σχέση με το συνολικό πληθυσμό και άρα δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ καρκινικού υποτύπου και φύλου.
- Συσχέτιση μεταξύ φύλου και μεγέθους του πρωτοπαθούς καρκινώματος ήταν δυνατό να διευκρινιστεί για 4,438 περιστατικά (Πίνακας 28). Η δοκιμασία χ2 δίνει p=0.082351 σε σχέση με το συνολικό πληθυσμό και άρα δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ μέγεθος πρωτοπαθούς όγκου και φύλου.

Πίνακας 28. Συσχέτιση φύλου με μέγεθος πρωτοπαθούς καρκινώματος

	<10mm	>10mm	Σύνολο
Άνδρες	835	987	1822
Γυναίκες	1130	1486	2616
Σύνολο	1965	2473	4438

- Συσχέτιση μεταξύ φύλου και λεμφαδένων, όσον αφορά τον αριθμό ήταν δυνατό να διευκρινιστεί για 6,797 περιστατικά (Πίνακας 3). Ο μέσος όρος των εκταμέντων λεμφαδένων για τους άντρες ήταν 8.08 (SD 0.38), ενώ για τις γυναίκες ήταν 9.23 (SD 0.31). Η δοκιμασία One-way ANOVA δίνει χ2 δίνει p=0.006232 σε σχέση με το φύλο.

- Συσχέτιση μεταξύ φύλου και (1) συμπληρωματικής θεραπείας με ραδιενεργό ιώδιο, (2) επιπλοκών, (3) μεταλλάξεις των γονιδίων, (4) παραγόντων κίνδυνου και (5) υποτροπής της νόσου δεν ήταν δυνατή.

Ο πίνακας 29 δείχνει τη συσχέτιση του φύλου σε ολικές θυρεοειδεκτομές με προφυλακτικό λεμφαδενικό καθαρισμό με τις υπόλοιπες παραμέτρους, όπου αυτό ήταν δυνατό.

Πίνακας 29. Συσχέτιση φύλου σε ολικές θυρεοειδεκτομές με προφυλακτικό λεμφαδενικό καθαρισμό με τις υπόλοιπες παραμέτρους

Μεταβλητή		**Άντρες**	**Γυναίκες**	**p**	**Significance**
Υποτύπος καρκίνου	**Κλασσικό θηλώδες**	1725	7294	0,155524	ns
Μέγεθος Πρωτοπαθούς Καρκινώματος	**<10mm**	835	987	0,082351	ns
	11mm-40mm	1130	1486		
Μέσος αριθμός λεμφαδένων (SD)		8,08 (0,38)	9,23 (0,31)	0,006232	

ΟΘ: Ολική θυρεοειδεκτομή, ΚΔ: Λεμφαδενικός Καθαρισμός Κεντρικού Διαμερίσματος

b) Συσχετίσεις του κλασσικού θηλώδους υποτύπου του καρκινώματος στις ολικές θυρεοειδεκτομές με προφυλακτικό λεμφαδενικό καθαρισμό με τις υπόλοιπες παραμέτρους

Τα 4,198 περιστατικά που αφορούσαν των θυλακιώδη υποτύπο του θηλώδους καρκινώματος δεν ήταν δυνατό να διαχωριστούν μέσα στα άρθρα που τα συμπεριλάμβαναν και ως εκ τούτου η ανάλυση συσχετίσεων περιορίστηκε στα θηλώδη καρκινώματα κλασσικού υποτύπου.

- Συσχέτιση μεταξύ κλασσικού θηλώδους και προεγχειρητικού ελέγχου έγινε για 6,158 περιστατικά. Όπως φαίνεται στο πίνακα 30 οι ασθενείς με αυτού του τύπου το

καρκίνωμα έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να κάνουν υπερηχοτομογραφία με ταυτόχρονη βιοψία διά λεπτής βελόνης απ'ότι ο πληθυσμός και έχουν και μεγαλύτερη πιθανότητα να κάνουν ποζιτρονιακή τομογραφία.

Πίνακας 30. Συσχέτιση κλασσικού θηλώδους καρκινώματος και προεγχειρητικού ελέγχου				
Εξέταση	**Περιστατικά (n=6158)**	**%**	**% Ανεξαρτήτως υποτύπου**	**p**
Υπερηχοτομογραφία	5862	95,19%	99,53%	0,0000
Βιοψία δια λεπτής βελόνης	3881	63,02%	45,76%	0,0000
Αξονική τομογραφία	619	10,05%	10,09%	0,9251
Ποζιτρονιακή τομογραφία	604	9,81%	2,93%	0,0000

- Συσχέτιση μεταξύ κλασσικού θηλώδους υποτύπου και μεγέθους του πρωτοπαθούς καρκινώματος ήταν δυνατό να διευκρινιστεί για 5,052 περιστατικά (Πίνακας 31). Όπως φαίνεται στο πίνακα ??? οι ασθενείς με αυτού του τύπου το καρκίνωμα και που χειρουργούνται για ολική θυρεοειδεκτομή με προφυλακτικό κεντρικό καθαρισμό, έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν όγκο μεταξύ 5 και 20mm.

Πίνακας 31. Συσχέτιση κλασσικού θηλώδους καρκινώματος και προεγχειρητικού ελέγχου				
Μέγεθος όγκου	Περιστατικά (n=5052)	%	% Ανεξαρτήτως υποτύπου	p
<5mm	1318	26,09%	28,01%	0,0022
5mm-10mm	1600	31,67%	22,54%	0,0000
11mm-20mm	1944	38,48%	31,25%	0,0000
21mm-40mm	221	4,37%	18,20%	0,0000

- Συσχέτιση μεταξύ κλασσικού θηλώδους υποτύπου και λεμφαδενικής διασποράς ήταν δυνατό να διευκρινιστεί για 6,394 περιστατικά (Πίνακας 3). Όπως φαίνεται στο πίνακα 32 οι ασθενείς με αυτού του τύπου το καρκίνωμα που χειρουργούνται για ολική θυρεοειδεκτομή με προφυλακτικό κεντρικό καθαρισμό, έχουν μικρότερη πιθανότητα για θετικούς λεμφαδένες από ότι ο γενικός πληθυσμός με odds ratio 0.9228 και 95% Cl 0.8688 έως 0.9801.

Πίνακας 32. Συσχέτιση κλασσικού θηλώδους καρκινώματος και κατάστασης λεμφαδένων				
		%	Πληθυσμός	p
Ασθενείς με θετικούς λεμφαδένες (n=6394)	1891	29,57%	31,27%	0,009
Μέσός όρος λεμφαδένων στο παρασκεύασμα	12.85		9.10	0,498815
SD λεμφαδένων	0.68		0.40	

- Συσχέτιση μεταξύ κλασσικού θηλώδους υποτύπου του καρκινώματος και συμπληρωματικής θεραπείας με ραδιενεργό ιώδιο ήταν δυνατό να διευκρινιστεί για 3,977 περιστατικά (Πίνακας 3). Η πιθανότητα κάποιου ασθενή να πάρει συμπληρωματική θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο ήταν 57.23% (2276 ασθενείς), ενώ η αντίστοιχη πιθανότητα στον γενικό πληθυσμό ήταν 61.97%. Όπως φαίνεται στο πίνακα, οι ασθενείς με αυτού του τύπου το καρκίνωμα που χειρουργούνται για ολική θυρεοειδεκτομή με προφυλακτικό κεντρικό καθαρισμό, έχουν μικρότερη πιθανότητα για λήψη ραδιενεργού ιωδίου με odds ratio 0.8218 και 95% Cl 0.7760 έως 0.8690.
- Συσχέτιση μεταξύ κλασσικού θηλώδους υποτύπου και επιπλοκών ήταν δυνατό να διευκρινιστεί για 7,757 περιστατικά (Πίνακας 3). Εξαιρέθηκαν, όπως και στην αρχική ανάλυση, οι λοιπές επιπλοκές και η επιμόλυνση λόγω πολύ χαμηλής επίπτωσης. Όπως φαίνεται στο πίνακα 33 οι ασθενείς με αυτού του τύπου το καρκίνωμα έχουν μικρότερη πιθανότητα συνολικών επιπλοκών. Το odds ratio για επιπλοκή είναι 0.8878 και 95% Cl 0.8312 έως 0.9482 σε σχέση με τον πληθυσμό. Δεν υπάρχει στατιστική συσχέτιση για το κλασσικό θηλώδες καρκίνωμα και την πάρεση του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου (είτε μόνιμη είτε παροδική) ή το αιμάτωμα. Αντίθετα, υπάρχει ισχυρή συσχέτιση για το υποπαραθυρειδισμό (και τον μόνιμο και το παροδικό). Όπως φαίνεται στο πίνακα, οι ασθενείς με αυτού του τύπου το καρκίνωμα που χειρουργούνται για ολική θυρεοειδεκτομή με προφυλακτικό κεντρικό καθαρισμό, έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα για μόνιμο υποπαραθυρεοειδισμό με odds ratio 1.3421 και 95% Cl 1.1886 έως 1.5155, αλλά μικρότερη πιθανότητα για παροδικό υποπαραθυρεοειδισμό με odds ratio 0.8226 και 95% Cl 0.7572 έως 0.8936.

Πίνακας 33. Συσχέτιση κλασσικού θηλώδους καρκινώματος και επιπλοκών

Επιπλοκή	Περιστατικά (n=7757)	%	% πληθυσμού	p
Συνολικά	1706	21,99%	24,10%	0,0004
Μόνιμη πάρεση παλίνδρομου	68	0,88%	0,82%	0,6487
Παροδική πάρεση παλίνδρομου	187	2,41%	2,43%	0,9267
Μόνιμος υποπαραθυρεοειδισμός	496	6,39%	4,84%	0,0000
Παροδικός υποπαραθυρεοειδισμός	921	11,87%	14,07%	0,0000
Αιμάτωμα	16	0,21%	0,30%	0,2094

- Συσχέτιση μεταξύ κλασσικού θηλώδους με θυρεοειδεκτομή και προφυλακτικό λεμφαδενικό καθαρισμό και γονιδιακών μεταλλάξεων δεν ήταν δυνατό να γίνει.
- Συσχέτιση μεταξύ κλασσικού θηλώδους υποτύπου καρκινώματος με θυρεοειδεκτομή και προφυλακτικό λεμφαδενικό καθαρισμό και παρουσίας παραγόντων κινδύνου της νόσου αφορούσε 5,443 περιστατικά (Πίνακας 34). Όπως προκύπτει από τα δεδομένα υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του υποτύπου του καρκινώματος και των προδιαθεσικών παραγόντων. Υπάρχει αυξημένη πιθανότητα διήθησης της κάψας και λεμφαγγειακής διήθησης, ενώ υπάρχει μειωμένη πιθανότητα εξωθυρεοειδικής επέκτασης και πολυεστιακότητας σε σχέση με τον πληθυσμό.

Πίνακας 34. Συσχέτιση κλασσικού θηλώδους καρκινώματος και παραγόντων κινδύνου				
Προδιαθεσικός παράγοντας	**Περιστατικά (n=5443)**	**%**	**% πληθυσμού**	**p**
Διήθηση κάψας	1387	25,48%	10,42%	0.0000
Εξωθυρεοειδική επέκταση	1187	21,81%	33,48%	0.0000
Λεμφαγγειακή διήθηση	578	10,62%	3,25%	0.0000
Πολυεστιακότητα	1834	33,69%	57,94%	0.0000

- Συσχέτιση μεταξύ κλασσικού θηλώδους με θυρεοειδεκτομή και προφυλακτικό λεμφαδενικό καθαρισμό και υποτροπής της νόσου αφορούσε 4,540 περιστατικά (Πίνακας 35). Όπως προκύπτει από τα δεδομένα δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του υποτύπου του καρκινώματος και του ποσοστού υποτροπής, στους ασθενείς που έχουν υποστεί ολική θυρεοειδεκτομή και προφυλακτικό λεμφαδενικό καθαρισμό.

Πίνακας 35. Συσχέτιση κλασσικού θηλώδους καρκινώματος και υποτροπής

	Πληθυσμός (n=4540)	%	Πληθυσμός	p
Ασθενείς με υποτροπή	225	4,95%	5,02%	0.7452

Στον πίνακα 36 φαίνεται η συσχέτιση του κλασσικού θηλώδους καρκινώματος σε ολική θυρεοειδεκτομή με προφυλακτικό λεμφαδενικό καθαρισμό με τους λοιπούς παράγοντες.

Πίνακας 36. Συσχέτιση κλασσικού θηλώδους καρκινώματος σε ολική θυρεοειδεκτομή με προφυλακτικό λεμφαδενικό καθαρισμό και λοιπών παραγόντων

Εξέταση	**Περιστατικά**	**%**	**% στον πληθυσμό**	**p**
Προεγχειρητική Διάγνωση				
Υπερηχοτομογραφία	5862	95,19%	99,53%	0,0000
Βιοψία δια λεπτής βελόνης	3881	63,02%	45,76%	0,0000
Αξονική τομογραφία	619	10,05%	10,09%	0,9251
Ποζιτρονιακή τομογραφία	604	9,81%	2,93%	0,0000
Μέγεθος πρωτοπαθούς καρκινώματος				
<5mm	1318	26,09%	28,01%	0,00220
5mm-10mm	1600	31,67%	22,54%	0,00000
11mm-20mm	1944	38,48%	31,25%	0,00000
21mm-40mm	221	4,37%	18,20%	0,00000
Ασθενείς με θετικούς λεμφαδένες (n=6394)	1891	29,57%	31,27%	0,00900
Μέσός όρος λεμφαδένων στο παρασκεύασμα (SD)	12.85 (0.68)		9.10 (0.40)	0,49882
Συμπληρωματική θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο	2276	57,23%	61,97%	0,00000
Επιπλοκές				
Συνολικά	1706	21,99%	24,10%	0,0004
Μόνιμη πάρεση παλίνδρομου	68	0,88%	0,82%	0,6487
Παροδική πάρεση παλίνδρομου	187	2,41%	2,43%	0,9267
Μόνιμος υποπαραθυρεοειδισμός	496	6,39%	4,84%	0,0000
Παροδικός υποπαραθυρεοειδισμός	921	11,87%	14,07%	0,0000
Αιμάτωμα	16	0,21%	0,30%	0,2094
Παράγοντες κινδύνου				
Διήθηση κάψας	1387	25,48%	10,42%	0.0000
Εξωθυρεοειδική επέκταση	1187	21,81%	33,48%	0.0000
Λεμφαγγειακή διήθηση	578	10,62%	3,25%	0.0000
Πολυεστιακότητα	1834	33,69%	57,94%	0.0000

Ασθενείς με υποτροπή	225	4,95%	5,02%	0.7452

c) Σχετίσεις του προεγχειρητικού ελέγχου στις ολικές θυρεοειδεκτομές με προφυλακτικό λεμφαδενικό καθαρισμό με τις υπόλοιπες παραμέτρους

Στις συσχετίσεις αυτής της κατηγορίας εξαιρέθηκαν οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ποζιτρονιακή τομογραφία, γιατί αποτελούσαν μόνο το 3.6% των περιστατικών και προέρχονται από μόνο ένα άρθρο. Επίσης, εξαιρέθηκαν οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αξονική τομογραφία γιατί τα δεδομένα προέρχονταν μόνο από δύο άρθρα.

- Η συσχέτιση μεταξύ προεγχειρητικού ελέγχου στις ολικές θυρεοειδεκτομές με προφυλακτικό λεμφαδενικό καθαρισμό και μεγέθους του καρκινώματος ήταν δυνατό να διευκρινιστεί για 12,645 περιστατικά με υπερηχοτομογραφία και 7,820 περιστατικά με βιοψία δια λεπτής βελόνης (Πίνακες 37 και 38). Όσον αφορά την προεγχειρητική χρήση υπερηχοτομογραφίας (Πίνακας 37), η δοκιμασία χ2 δίνει p=0.00001. Το odds ratio για καρκινώματα <5mm ήταν 0.6960 και 95% Cl 0.6524 έως 0.7426, για καρκινώματα 5-10mm ήταν 1.6595 και 95% Cl 1.5584 έως 1.7671, για καρκινώματα 11-20mm ήταν 1.1872 και 95% Cl 1.1193 έως 1.2593 και για καρκινώματα 21-40mm ήταν 0.7549 και 95% Cl 0.7000 έως 0.8141.

Πίνακας 37. Συσχέτιση υπερηχοτομογραφικού ελέγχου στις ολικές θυρεοειδεκτομές με προφυλακτικό λεμφαδενικό καθαρισμό και μεγέθους του καρκινώματος

	Μέγεθος του πρωτοπαθούς καρκινώματος				
	<5mm	**5mm-10mm**	**11mm-20mm**	**21mm-40mm**	**Σύνολο**
Υπερηχοτομογραφία	2694 (21,31%)	4154 (32,85%)	4432 (35,05%)	1818 (14,38%)	12645
% στον γενικό πληθυσμό	28,01%	22,54%	31,25%	18,20%	

Όσον αφορά την προεγχειρητική χρήση βιοψίας δια λεπτή βελόνη (πίνακας ???), η δοκιμασία χ2 δίνει p=0.00001. Το odds ratio για καρκινώματα <5mm ήταν 0.5807 και 95% Cl 0.5432 έως 0.6208, για καρκινώματα 5-10mm ήταν 0.7305 και 95% Cl 0.6813 έως 0.7832, για καρκινώματα 11-20mm ήταν 1.0928 και 95% Cl 1.0298 έως 1.1595 και για καρκινώματα 21-40mm ήταν 0.8894 και 95% Cl 0.8266 έως 0.9570.

Πίνακας 38. Συσχέτιση βιοψίας δια λεπτής βελόνης στις ολικές θυρεοειδεκτομές με προφυλακτικό λεμφαδενικό καθαρισμό και μεγέθους του καρκινώματος

	Μέγεθος του πρωτοπαθούς καρκινώματος				
	<5mm	**5mm-10mm**	**11mm-20mm**	**21mm-40mm**	**Σύνολο**
Βιοψία δια λεπτή βελόνης	1441 (18,43%)	1371 (17,53%)	2598 (33,22%)	1292 (16,52%)	7820
% στον γενικό πληθυσμό	28,01%	22,54%	31,25%	18,20%	

- Η συσχέτιση μεταξύ προεγχειρητικού ελέγχου στις ολικές θυρεοειδεκτομές με προφυλακτικό λεμφαδενικό καθαρισμό και κατάστασης των λεμφαδένων ήταν δυνατό να διευκρινιστεί για 11,607 περιστατικά με υπερηχοτομογραφία και με βιοψία δια λεπτής βελόνης (Πίνακες 39 και 40). Όσον αφορά την προεγχειρητική χρήση υπερηχοτομογραφίας (Πίνακας 39), η δοκιμασία χ2 δίνει p=0.00001. Το odds ratio για ήταν 1.8414 και 95% Cl 1.7404 έως 1.9482. Άρα, η προεγχειρητική υπερηχοτομογραφία σχετίζεται με την παθολογική «αποκάλυψη» μετάστασης στους λεμφαδένες.

Πίνακας 39. Συσχέτιση υπερηχοτομογραφίας και κατάστασης λεμφαδένων

		Υπερηχοτομογραφία		
		Ναι	**Όχι**	**Σύνολο**
Μετάσταση	**Ναι**	6389	13	6402
	Όχι	5135	70	5205
Σύνολο		11524	83	11607

Όσον αφορά την προεγχειρητική χρήση βιοψίας διά λεπτή βελόνη (πίνακας ???), η δοκιμασία χ2 δίνει p=0.00001. Το odds ratio ήταν 0.5918 και 95% Cl 0.5558 έως 0.6301. Άρα, η βιοψία δια λεπτής βελόνης σχετίζεται αρνητικά με την «αποκάλυψη» μετάστασης στους λεμφαδένες.

Πίνακας 40. Συσχέτιση βιοψίας δια λεπτής βελόνης και κατάστασης λεμφαδένων

		FNA		
		Ναι	**Όχι**	**Σύνολο**
Μετάσταση	**Ναι**	2560	3842	6402
	Όχι	3517	1688	5205
Σύνολο		6077	5530	11607

Όσον αφορά τον αριθμό των εκταμέντων λεμφαδένων στον προεγχειρητικό υπέρηχο ήταν 6.93 (SD 0.76), ενώ στην προεγχειρητική βιοψία ήταν 5.66 (SD 1.20). Η δοκιμασία ANOVA έδωσε p=0.971308 και άρα δεν υπήρχε στατιστική συσχέτιση.

- Η συσχέτιση μεταξύ προεγχειρητικού ελέγχου στις ολικές θυρεοειδεκτομές με προφυλακτικό λεμφαδενικό καθαρισμό και της συμπληρωματικής λήψης ραδιενεργού ιωδίου ήταν δυνατό να διευκρινιστεί για 8,777 περιστατικά (Πίνακες 46 και 47). Η πιθανότητα κάποιου ασθενή που είχε κάνει υπέρηχο να πάρει συμπληρωματική θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο ήταν 67.96% (5,788 ασθενείς), ενώ η αντίστοιχη πιθανότητα στον γενικό πληθυσμό ήταν 61.97%. Όπως φαίνεται στο πίνακα, οι ασθενείς αυτοί έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα για λήψη ραδιενεργού ιωδίου. Η πιθανότητα κάποιου ασθενή που είχε κάνει βιοψία δια λεπτής βελόνης να πάρει συμπληρωματική θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο ήταν 37.53% (885 ασθενείς), ενώ η αντίστοιχη πιθανότητα στον γενικό πληθυσμό ήταν 61.97%. Όπως φαίνεται στο πίνακα, οι ασθενείς αυτοί έχουν μικρότερη πιθανότητα για λήψη ραδιενεργού ιωδίου.
- Συσχέτιση μεταξύ του προεγχειρητικού ελέγχου και των επιπλοκών ήταν δυνατό να διευκρινιστεί για 7,183 περιστατικά (Πίνακες 46 και 47). Εξαιρέθηκαν όπως και στην αρχική ανάλυση οι λοιπές επιπλοκές, το αιμάτωμα και η επιμόλυνση λόγω πολύ χαμηλής επίπτωσης. Όπως φαίνεται στο πίνακα 41 οι ασθενείς που είχαν προεγχειρητικό

υπερηχοτομογράφημα έχουν μικρότερη πιθανότητα συνολικών επιπλοκών. Το odds ratio για επιπλοκή είναι 0.8692 και 95% Cl 0.8136 έως 0.9286 σε σχέση με τον πληθυσμό. Δεν υπάρχει στατιστική συσχέτιση για τον υπέρηχο και την πάρεση του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου (είτε μόνιμη είτε παροδική), όπως και για τον υποπαραθυρεοειδισμό (μόνιμο ή παροδικό).

Πίνακας 41. Συσχέτιση υπερηχοτομογραφήματος και επιπλοκών				
Επιπλοκή	**Περιστατικά (n=7100)**	**%**	**% πληθυσμού**	**p**
Συνολικά	1536	21,63%	24,10%	0,0001
Μόνιμη πάρεση παλίνδρομου	47	0,66%	0,82%	0,1877
Παροδική πάρεση παλίνδρομου	162	2,28%	2,43%	0,4843
Μόνιμος υποπαραθυρεοειδισμός	342	4,82%	4,84%	0,9474
Παροδικός υποπαραθυρεοειδισμός	985	13,87%	14,07%	0,6833

Όπως φαίνεται στο πίνακα 42 οι ασθενείς που είχαν προεγχειρητική βιοψία δια λεπτής βελόνης έχουν μικρότερη πιθανότητα συνολικών επιπλοκών. Το odds ratio για επιπλοκή είναι 0.8835 και 95% Cl 0.8278 έως 0.9429 σε σχέση με τον πληθυσμό. Οι ασθενείς που έχουν κάνει βιοψία έχουν πολύ μικρότερη πιθανότητα να κάνουν κάκωση του παλίνδρομου (είτε μόνιμη OR 0.0847 95% Cl 0.0391 έως 0,1834, είτε παροδική 0.6972 95% Cl 0.5731 έως 0.8482). Τέλος, αυτοί οι ασθενείς δεν παρουσιάζουν συσχέτιση με τον υποπαραθυρεοειδισμό.

Πίνακας 42. Συσχέτιση βιοψίας με λεπτή βελόνη και επιπλοκών				
Επιπλοκή	**Περιστατικά (n=5446)**	**%**	**% πληθυσμού**	**p**
Συνολικά	1190	21,85%	24,10%	0,0002
Μόνιμη πάρεση παλίνδρομου	4	0,0007%	0,82%	0,0000
Παροδική πάρεση παλίνδρομου	96	1,76%	2,43%	0,0003
Μόνιμος υποπαραθυρεοειδισμός	244	4,48%	4,84%	0,2273
Παροδικός υποπαραθυρεοειδισμός	805	14,78%	14,07%	0,1531

- Συσχέτιση μεταξύ προεγχειρητικού ελέγχου και μεταλλάξεων δεν ήταν δυνατό να γίνει λόγω μικρού αριθμού περιστατικών προερχόμενα από δύο άρθρα.
- Συσχέτιση μεταξύ προεγχειρητικού ελέγχου και παρουσίας παραγόντων κινδύνου της νόσου αφορούσε 17,624 περιστατικά (Πίνακες 46 και 47). Όπως προκύπτει από τα δεδομένα υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του υπερηχοτομογραφικού ελέγχου και όλων των προδιαθεσικών παραγόντων. Υπάρχει αυξημένη πιθανότητα διήθησης της κάψας, λεμφαγγειακής διήθησης και πολυεστιακότητας, ενώ υπάρχει μειωμένη πιθανότητα εξωθυρεοειδικής επέκτασης σε σχέση με τον πληθυσμό (Πίνακας 43).

Πίνακας 43. Συσχέτιση υπερηχοτομογραφήματος και παραγόντων κινδύνου				
Προδιαθεσικός παράγοντας	**Περιστατικά (n=17525)**	**%**	**% πληθυσμού**	**p**
Διήθηση κάψας	2244	12,81%	10,42%	0,0001
Εξωθυρεοειδική επέκταση	3773	21,53%	33,48%	0,0001
Λεμφαγγειακή διήθηση	690	3,94%	3,25%	0,0092
Πολυεστιακότητα	12633	72,09%	57,94%	0,0000

Όπως προκύπτει από τα δεδομένα υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της βιοψίας με λεπτή βελόνη και όλων των προδιαθεσικών παραγόντων. Υπάρχει αυξημένη πιθανότητα διήθησης της κάψας, ενώ αντίθετα υπάρχει μειωμένη πιθανότητα εξωθυρεοειδικής επέκτασης, λεμφαγγειακής διήθησης και πολυεστιακότητας, σε σχέση με τον πληθυσμό (Πίνακας 44).

Πίνακας 44. Συσχέτιση βιοψίας με λεπτή βελόνη και παραγόντων κινδύνου				
Προδιαθεσικός παράγοντας	**Περιστατικά (n=8217)**	**%**	**% πληθυσμού**	**p**
Διήθηση κάψας	1038	12,63%	10,42%	0,0001
Εξωθυρεοειδική επέκταση	1381	16,81%	33,48%	0,0000
Λεμφαγγειακή διήθηση	694	8,45%	3,25%	0,0000
Πολυεστιακότητα	1309	15,93%	57,94%	0,0000

- Συσχέτιση μεταξύ προεγχειρητικής απεικόνισης και υποτροπής της νόσου αφορούσε 6,817 περιστατικά (Πίνακες 46 και 47). Όπως προκύπτει από τα δεδομένα υπάρχει

αρνητική συσχέτιση μεταξύ των απεικονιστικών τεχνικών και της υποτροπής στους ασθενείς (Πίνακας 45).

Πίνακας 45. Συσχέτιση απεικόνισης και υποτροπής				
	Πληθυσμός (n=6817)	%	Πληθυσμός	p
Ασθενείς με υποτροπή και υπέρηχο	85	1,27%	5,02%	0.0000
Ασθενείς με υποτροπή και βιοψία δια λεπτής βελόνης	94	2,41%	5,02%	0,0000

Στους πίνακες 46 και 47 φαίνεται η συσχέτιση των απεικονιστικών τεχνικών (υπερηχοτομογραφία και βιοψία δια λεπτής βελόνης) με τους λοιπούς παράγοντες.

Πίνακας 46. Συσχέτιση υπερηχοτομογραφίας σε ολική θυρεοειδεκτομή με προφυλακτικό λεμφαδενικό καθαρισμό και λοιπών παραγόντων				
Εξέταση	**Περιστατικά**	**%**	**% στον πληθυσμό**	**p**
Μέγεθος πρωτοπαθούς καρκινώματος				
<5mm	2694	21,31%	28,01%	0,00000
5mm-10mm	4154	32,85%	22,54%	0,00000
11mm-20mm	4432	35,05%	31,25%	0,00000
21mm-40mm	1818	14,38%	18,20%	0,00000
Ασθενείς με θετικούς λεμφαδένες (n=6402)	6389	99,80%	31,27%	0,00000
Μέσός όρος λεμφαδένων στο παρασκεύασμα (SD)	6.93 (0.76)		9.10 (0.40)	0,67152
Συμπληρωματική θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο	5788	67,96%	61,97%	0,00000
Επιπλοκές				
Συνολικά	1536	21,63%	24,10%	0,0001
Μόνιμη πάρεση παλίνδρομου	47	0,66%	0,82%	0,1877
Παροδική πάρεση παλίνδρομου	162	2,28%	2,43%	0,4843
Μόνιμος υποπαραθυρεοειδισμός	342	4,82%	4,84%	0,9474
Παροδικός υποπαραθυρεοειδισμός	985	13,87%	14,07%	0,6833
Παράγοντες κινδύνου				
Διήθηση κάψας	2244	12,81%	10,42%	0,0001
Εξωθυρεοειδική επέκταση	3773	21,53%	33,48%	0,0001

Λεμφαγγειακή διήθηση	690	3,94%	3,25%	0,0092
Πολυεστιακότητα	12633	72,09%	57,94%	0,0000
Ασθενείς με υποτροπή	85	1,27%	5,02%	0,0000

Πίνακας 47. Συσχέτιση βιοψίας δια λεπτής βελόνης σε ολική θυρεοειδεκτομή με προφυλακτικό λεμφαδενικό καθαρισμό και λοιπών παραγόντων

Εξέταση	**Περιστατικά**	**%**	**% στον πληθυσμό**	**p**
Μέγεθος πρωτοπαθούς καρκινώματος				
<5mm	1441	18,43%	28,01%	0,00000
5mm-10mm	1371	17,53%	22,54%	0,00000
11mm-20mm	2598	33,22%	31,25%	0,00340
21mm-40mm	1292	16,52%	18,20%	0,00170
Ασθενείς με θετικούς λεμφαδένες (n=6402)	2560	39,99%	31,27%	0,00001
Μέσός όρος λεμφαδένων στο παρασκεύασμα (SD)	5.66 (1.20)		9.10 (0.40)	0,59814
Συμπληρωματική θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο	885	37,53%	61,97%	0,00000
Επιπλοκές				
Συνολικά	1190	21,85%	24,10%	0,0002
Μόνιμη πάρεση παλίνδρομου	4	0,0007%	0,82%	0,0000
Παροδική πάρεση παλίνδρομου	96	1,76%	2,43%	0,0003
Μόνιμος υποπαραθυρεοειδισμός	244	4,48%	4,84%	0,2273
Παροδικός υποπαραθυρεοειδισμός	805	14,78%	14,07%	0,1531
Παράγοντες κινδύνου				
Διήθηση κάψας	1038	12,63%	10,42%	0,0001
Εξωθυρεοειδική επέκταση	1381	16,81%	33,48%	0,0000
Λεμφαγγειακή διήθηση	694	8,45%	3,25%	0,0000
Πολυεστιακότητα	1309	15,93%	57,94%	0,0000
Ασθενείς με υποτροπή	94	2,41%	5,02%	0,0000

d) Συσχετίσεις του μεγέθους του πρωτοπαθούς καρκινώματος στις ολικές θυρεοειδεκτομές με προφυλακτικό λεμφαδενικό καθαρισμό με τις άλλες παραμέτρους

- Η συσχέτιση μεταξύ του μεγέθους του πρωτοπαθούς καρκινώματος στις ολικές θυρεοειδεκτομές με προφυλακτικό λεμφαδενικό καθαρισμό και κατάστασης των λεμφαδένων ήταν δυνατό να διευκρινιστεί για 10,097 περιστατικά (Πίνακας 48). Η

δοκιμασία χ2 δίνει p=0.00001. Το odds ratio για όγκους <5mm ήταν 0.8952 με p=0,0918 που δεν είναι στατιστικά σημαντικό. Το odds ratio για όγκους 5-10mm ήταν 0.3478 και 95% Cl 0.3173 έως 0.3812 για p=0.0001. Το odds ratio για όγκους 11-20mm ήταν 1.4550 και 95% Cl 1.3279 έως 1.5942 για p=0.0001. Το odds ratio για όγκους 21-40mm ήταν 4.1782 και 95% Cl 3.7079 έως 4.7081 για p=0.0001. Τα παραπάνω σημαίνουν ότι ασθενείς με όγκους κάτω των 10mm έχουν μικρή πιθανότητα για θετικούς λεμφαδένες στο κεντρικό διαμέρισμα, ενώ ασθενείς με όγκους πάνω από 11mm έχουν πολλαπλάσια πιθανότητα για θετικούς λεμφαδένες ακόμα και σε μία κλινικά N0 νόσο.

Πίνακας 48. Συσχέτιση κατάστασης λεμφαδένων και μεγέθους του καρκινώματος

	Μέγεθος του πρωτοπαθούς καρκινώματος				
	<5mm	**5mm-10mm**	**11mm-20mm**	**21mm-40mm**	**Σύνολο**
Ασθενείς με θετικούς λεμφαδένες	370	859	1057	793	3079
Ασθενείς με αρνητικούς λεμφαδένες	929	3696	1855	538	7018
Σύνολο	1299	4555	2912	1331	10097

- Η συσχέτιση μεταξύ μεγέθους του καρκινώματος και (1) της συμπληρωματικής λήψης ραδιενεργού ιωδίου, (2) των επιπλοκών, (3) των μεταλλάξεων, (4) των προδιαθεσικών παραγόντων και (5) των υποτροπών ήταν δεν δυνατό να διευκρινιστούν από τα δεδομένα των άρθρων.

ε) Συσχετίσεις της λεμφαδενικής συμμετοχής στις ολικές θυρεοειδεκτομές με προφυλακτικό λεμφαδενικό καθαρισμό με τις άλλες παραμέτρους

- Η συσχέτιση μεταξύ λεμφαδενικής συμμετοχής στις ολικές θυρεοειδεκτομές με προφυλακτικό λεμφαδενικό καθαρισμό και της συμπληρωματικής λήψης ραδιενεργού ιωδίου ήταν δυνατό να διευκρινιστεί για 5,811 περιστατικά. Η πιθανότητα κάποιου ασθενή που είχε λεμφαδενική συμμετοχή να πάρει συμπληρωματική θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο ήταν 100%. Επίσης, το 69% (4,020 περιστατικά) των ασθενών που

υποβλήθηκαν σε προφυλακτικό λεμφαδενικό καθαρισμό υποβλήθηκαν σε ραδιενεργό ιώδιο.

- Συσχέτιση μεταξύ λεμφαδενικής συμμετοχής και (1) των επιπλοκών, (2) των μεταλλάξεων δεν ήταν δυνατό να διευκρινιστεί από τις πληροφορίες που προέκυπταν από τα άρθρα.
- Συσχέτιση μεταξύ λεμφαδενική κατάστασης και παρουσίας παραγόντων κινδύνου της νόσου αφορούσε 7,036 περιστατικά (Πίνακας 49). Όπως προκύπτει από τα δεδομένα υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του θετικών λεμφαδένων και παραγόντων κινδύνου. Σε θετικούς λεμφαδένες κεντρικού διαμερίσματος υπάρχει μειωμένη πιθανότητα διήθησης της κάψας (odds ratio 0.8586 και 95% Cl 0.7816 έως 0.9431 για p=0.0015), εξωθυρεοειδικής επέκτασης (odds ratio 0.4645 και 95% Cl 0.4353 έως 0.4957 για p=0.0001) και πολυεστιακότητας (odds ratio 1,8880 και 95% Cl 1.6373 έως 2.1585 για p=0.0001), ενώ υπάρχει αυξημένη πιθανότητα λεμφαγγειακή διήθησης (odds ratio 0.3216 και 95% Cl 0.3034 έως 0.3408 για p=0.0001) σε σχέση με τον πληθυσμό.

Πίνακας 49. Συσχέτιση λεμφαδενικής κατάστασης και παραγόντων κινδύνου				
Προδιαθεσικός παράγοντας	**Περιστατικά (n=7,036)**	**%**	**% πληθυσμού**	**p**
Διήθηση κάψας	632	8,98%	10,42%	0,0015
Εξωθυρεοειδική επέκταση	1333	18,95%	33,48%	0,0001
Λεμφαγγειακή διήθηση	418	5,94%	3,25%	0,0001
Πολυεστιακότητα	2160	30,70%	57,94%	0,0001

- Η συσχέτιση μεταξύ λεμφαδενικής κατάστασης και υποτροπής της νόσου αφορούσε 9,454 περιστατικά (Πίνακας 50). Όπως προκύπτει από τα δεδομένα υπάρχει συσχέτιση με odds ratio 0.4315 και 95% Cl 0.36677 έως 0.5065 για p=0.0001.

Πίνακας 50. Συσχέτιση λεμφαδενικής κατάστασης και υποτροπής				
	Πληθυσμός (n=9454)	%	Πληθυσμός	P
Ασθενείς με υποτροπή και θετικούς λεμφαδένες	192	2,23%	5,02%	0.0000

Επίσης (όπως φαίνεται στον πίνακα 52), η δοκιμασία χ2 δίνει p=0,005711 θεωρώντας προγνωστικό δείκτη υποτροπής της νόσου την μετάσταση σε λεμφαδένα και αρνητικό δείκτη υποτροπής της νόσου τη μη μετάσταση.

Πίνακας 51. Συσχέτιση λεμφαδενικής κατάστασης και υποτροπής				
		Μετάσταση σε λεμφαδένες		
		Ναι	**Όχι**	**Σύνολο**
Υποτροπή της νόσου	**Ναι**	192	159	351
	Όχι	4296	4807	9103
Σύνολο		4488	4966	9454

f) Συσχετίσεις της συμπληρωματικής θεραπείας με ραδιενεργό ιώδιο στις ολικές θυρεοειδεκτομές με προφυλακτικό λεμφαδενικό καθαρισμό με τις άλλες παραμέτρους

- Συσχέτιση μεταξύ συμπληρωματικής θεραπείας με ραδιενεργό ιώδιο και των μεταλλάξεων δεν ήταν δυνατό να διευκρινιστεί από τις πληροφορίες που προέκυπταν από τα άρθρα (μόλις 3 άρθρα).
- Συσχέτιση μεταξύ συμπληρωματικής θεραπείας με ραδιενεργό ιώδιο και παρουσίας παραγόντων κινδύνου της νόσου αφορούσε 9,746 περιστατικά (Πίνακας 52). Όπως προκύπτει από τα δεδομένα υπάρχει συσχέτιση μεταξύ συμπληρωματικής θεραπείας με ραδιενεργό ιώδιο και παραγόντων κινδύνου. Όταν υπάρχει λήψη ραδιενεργού ιωδίου υπάρχει αυξημένη πιθανότητα διήθησης της κάψας (odds ratio 1.2755 και 95% Cl 1.1695 έως 1.3911 για p=0.0001), ενώ υπάρχει μειωμένη πιθανότητα εξωθυρεοειδικής επέκτασης (odds ratio 0.8438 και 95% Cl 0.7949 έως 0.8957 για p=0.0001), πολυεστιακότητας (odds ratio 0,6002 και 95% Cl 0.5676 έως 0,6347 για p=0.0001) και λεμφαγγειακή διήθησης (odds ratio 0.8418 και 95% Cl 0.7152 έως 0.9909 για p=0.0001) σε σχέση με τον πληθυσμό.

Πίνακας 52. Συσχέτιση λεμφαδενικής κατάστασης και παραγόντων κινδύνου				
Προδιαθεσικός παράγοντας	**Περιστατικά (n=9,746)**	**%**	**% πληθυσμού**	**p**
Διήθηση κάψας	1260	12,92 %	10,42%	0,0001
Εξωθυρεοειδική επέκταση	3880	29,81 %	33,48%	0,0001
Λεμφαγγειακή διήθηση	268	2,75%	3,25%	0,0384
Πολυεστιακότητα	4411	45,26 %	57,94%	0,0001

- Συσχέτιση μεταξύ της μετεγχειρητικής λήψης ιωδίου και των επιπλοκών ήταν δυνατό να διευκρινιστεί για 5,132 περιστατικά. Από αυτά τα 1852 (36.08%) έλαβαν ιώδιο ποσοστό κατά πολύ χαμηλότερο από το 61.97% του γενικού πληθυσμού. Το odds ratio για επιπλοκή είναι 0.3464 και 95% Cl 0.3271 έως 0.36696 με p=0.0001 σε σχέση με τον πληθυσμό. Αυτό σημαίνει ότι οι ασθενείς που έχουν πάθει κάποια επιπλοκή έχουν πολύ μικρότερη πιθανότητα να πάρουν ραδιενεργό ιώδιο.

- Η συσχέτιση μεταξύ της μετεγχειρητικής λήψης ιωδίου και της υποτροπής της νόσου αφορούσε 6,974 περιστατικά. Από αυτά υποτροπή παρουσίασαν τα 421 (6.04%). Όπως προκύπτει από τα δεδομένα υπάρχει συσχέτιση με odds ratio 1.2162 και 95% Cl 1.0768 έως 1.3737 για p=0.0016. Πράγμα που σημαίνει ότι οι ασθενείς που πήραν ραδιενεργό ιώδιο είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα υποτροπής της νόσου.

g) Συσχετίσεις των επιπλοκών στις ολικές θυρεοειδεκτομές με προφυλακτικό λεμφαδενικό καθαρισμό με τις άλλες παραμέτρους

Ανάλυση αυτή συμπεριλήφθηκαν μόνο οι κακώσεις του νεύρου (μόνιμες και προσωρινές) και οι υποπαραθυρεοειδισμοί (μόνιμοι και παροδικοί). Οι υπόλοιπες επιπλοκές ήταν λίγες σε αριθμός (όπως έχει ήδη αναφερθεί), ώστε να προκύπτουν ασφαλή συμπεράσματα.

- Συσχέτιση μεταξύ των επιπλοκών και των μεταλλάξεων δεν ήταν δυνατό να διευκρινιστεί από τις πληροφορίες που προέκυπταν από τα άρθρα (μόλις 2 άρθρα).

- Συσχέτιση μεταξύ των επιπλοκών και της παρουσίας παραγόντων κινδύνου της νόσου αφορούσε 9,024 περιστατικά. Επιπλοκές παρουσίασαν 2655 (29,42%). Όπως προκύπτει από τα δεδομένα υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των επιπλοκών και των παραγόντων κινδύνου. Όταν υπάρχει παράγοντας κινδύνου υπάρχει αυξημένη επιπλοκής (odds ratio 1.3128 και 95% Cl 1.2328 έως 1.3979 για p=0.0001).
- Η συσχέτιση μεταξύ των επιπλοκών και της υποτροπής της νόσου αφορούσε 8,670 περιστατικά. Από αυτά υποτροπή παρουσίασαν τα 491 (5.66%). Όπως προκύπτει από τα δεδομένα υπάρχει συσχέτιση με odds ratio 0.8809 και 95% Cl 0.7786 έως 0.9967 για p=0.0443. Πράγμα που σημαίνει ότι οι ασθενείς που παρουσίασαν επιπλοκή είχαν μικρότερη πιθανότητα υποτροπής της νόσου.

h) Συσχετίσεις των παραγόντων κινδύνου στις ολικές θυρεοειδεκτομές με προφυλακτικό λεμφαδενικό καθαρισμό με τις άλλες παραμέτρους

- Η συσχέτιση μεταξύ των παραγόντων κινδύνου και της υποτροπής της νόσου αφορούσε 3,773 περιστατικά. Από αυτά υποτροπή παρουσίασαν τα 389 (10.31%) ποσοστό πολύ μεγαλύτερο από αυτό του πληθυσμού που ήταν 5.02%. Όπως προκύπτει από τα δεδομένα υπάρχει συσχέτιση με odds ratio 2.1749 και 95% Cl 1.9474 έως 2.4290 για p=0.00001. Πράγμα που σημαίνει ότι οι ασθενείς που παρουσίαζαν παράγοντες κινδύνου είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα υποτροπής της νόσου.

V. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ

Πρόκειται για μία πολυδιάστατη ανάλυση που αφορά στον ρόλο της ολικής θυρεοειδεκτομής που συνοδεύεται από προφυλακτικό λεμφαδενικό καθαρισμό (οι λεμφαδένες τόσο του κεντρικού όσο και του πλάγιου διαμερίσματος ήταν αρνητικοί σε μακροσκοπικά κλινική και ακτινολογική νόσο (cN0)) για μικρά (κάτω από 4 εκατοστά) καλώς διαφοροποιημένα (θηλώδη ή θυλακιώδη) καρκινώματα του θυρεοειδή.

Από την ανάλυση των άρθρων προκύπτουν τα εξής συμπεράσματα

- Δεν υπάρχει στατιστική συσχέτιση μεταξύ του τύπου του χειρουργείου και ηλικίας του ασθενή (Μεγαλύτερη ή μικρότερη των 45 ετών) (p=0.86). Άρα ο τύπος του επιλεγόμενου χειρουργείου δεν γίνεται με την προοπτική της τελικής σταδιοποίησης της νόσου του ασθενή.
- Υπάρχει στατιστική συσχέτιση μεταξύ του τύπου του χειρουργείου και του φύλου του ασθενή (p=0.000364). Η συσχέτιση αυτή πιθανότατα σχετίζεται με την εν γένει υψηλή συχνότητα της νόσου στις γυναίκες.
- Υπάρχει στατιστική συσχέτιση μεταξύ του τύπου του χειρουργείου και του υποτύπου του πρωτοπαθούς καρκινώματος του ασθενή (p=0.000000). Η βιολογική συμπεριφορά του θυλακιώδους υποτύπου του θηλώδους καρκινώματος θεωρείται επιθετικότερη του κλασσικού θηλώδους και για το λόγο αυτό πιθανότατα οι εμπλεκόμενοι χειρουργοί να επέλεξαν μία πιο εκτεταμένη επέμβαση (έστω και προληπτικά) για τους ασθενείς αυτούς.
- Υπάρχει στατιστική συσχέτιση μεταξύ του τύπου του χειρουργείου και της διενέργειας ή όχι υπερήχου στον ασθενή (p=0.000000). Οι χειρουργοί που διενεργούν μόνο ολική θυρεοειδεκτομή χρησιμοποιούν για προεγχειρητική διάγνωση τον υπέρηχο σε λιγότερα περιστατικά από ότι οι χειρουργοί που διενεργούν και προφυλακτικό καθαρισμό. Αντίθετα, όσον αφορά την βιοψία με λεπτή βελόνη διαπιστώνεται p=0.00000 για τη διενέργεια της από τους χειρουργούς που πραγματοποιούν ολική θυρεοειδεκτομή. Διαπιστώνεται λοιπόν ότι οι χειρουργικοί που πραγματοποιούν συντηρητικότερες επεμβάσεις έχουν την τάση να έχουν πιο επιθετική προσέγγιση όσον αφορά την προεγχειρητική βιοψία. Παρόμοιο φαινόμενο παρατηρείται και στη συσχέτιση: (1) της αξονικής τομογραφίας και (2) της ποζιτρονιακής

αξονικής τομογραφίας (p=0.000000 και για τις δύο) υπέρ των χειρουργών που εκτελούν μόνο ολική θυρεοειδεκτομή.

- Υπάρχει στατιστική συσχέτιση μεταξύ τύπου χειρουργείου και του μεγέθους του πρωτοπαθούς καρκινώματος του θυρεοειδή αδένα (p=0.000000). Οι χειρουργού που έκαναν μόνο ολική θυρεοειδεκτομή χειρουργούσαν (κατ'αναλογία) περισσότερα καρκινώματα <5mm και >20mm, ενώ οι χειρουργοί που συμπλήρωναν την ολική θυρεοειδεκτομή με προφυλακτικό λεμφαδενικό καθαρισμό χειρουργούσαν περισσότερο (κατ'αναλογία) καρκινώματα 5-20mm.
- Υπάρχει στατιστική συσχέτιση μεταξύ του τύπου του χειρουργείου και της θετικότητας των λεμφαδένων του κεντρικού διαμερίσματος(p=0.000000). Το παραπάνω είναι προφανές αφού στην μία περίπτωση η εκτομή των λεμφαδένων του διαμερίσματος είναι περιστασιακή (στην απλή ολική θυρεοειδεκτομή) [2.83±8.84 λεμφαδένες], ενώ στην άλλη η εκτομή των λεμφαδένων γίνεται επί σκοπό [9.92±0.40]]. Θεωρώντας ότι ο αριθμός θετικών λεμφαδένων με αρνητική κλινική εικόνα είναι ο ίδιος, ανεξάρτητα του αριθμού των λεμφαδένων που εκτέμνονται, τότε ο μικρότερος αριθμός θετικών ασθενών είναι απλά αποτέλεσμα μικρότερων εκτομών.
- Υπάρχει στατιστική συσχέτιση μεταξύ του τύπου του χειρουργείου και της συμπληρωματικής λήψης ραδιενεργού ιωδίου(p=0.000000). Είναι προφανές ότι, στους ασθενείς με πιο εκτεταμένες λεμφαδενικές εκτομές (και με τον τρόπο αυτό της διαπίστωσης υποκλινικά θετικών λεμφαδένων) υπάρχει παθολογοανατομική υπερσταδιοποίηση σε σχέση με την κλινική εικόνα και ως εκ τούτου αυξημένη ένδειξη για λήψη ραδιοφαρμάκου.
- Υπάρχει στατιστική συσχέτιση μεταξύ του τύπου του χειρουργείου και των επιπλοκών (p=0.000000). Οι ασθενείς που υπόκεινται σε ολική θυρεοειδεκτομή με προφυλακτικό καθαρισμό έχουν διπλάσια πιθανότητα επιπλοκών από αυτούς που υπόκεινται σε απλή θυρεοειδεκτομή. Αυτό σχετίζεται με το γεγονός ότι στο κεντρικό διαμέρισμα υπάρχουν 2 από τους τέσσερεις παραθυρεοειδείς του ασθενή και επίσης ότι μέσα σε αυτό το διαμέρισμα πορεύεται το παλίνδρομο λαρυγγικό νεύρο . Αναλύοντας επιμέρους, ο παραπάνω ασθενής έχει 2.5 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα για παροδική πάρεση του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου, 4.6 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα για μόνιμο υποπαραθυρεοειδισμό και 1.25 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα για παροδικό υποπαραθυρεοειδισμό,

- Υπάρχει στατιστική συσχέτιση μεταξύ του τύπου του χειρουργείου και μεταλλάξεων(p=0.000000). Πιθανότατα το ιστορικό καρκινώματος στην οικογένεια κάνει τους χειρουργός να κάνουν προληπτικά μια πιο εκτεταμένη επέμβαση για τους ασθενείς με μετάλλαξη.
- Υπάρχει στατιστική συσχέτιση μεταξύ των προδιαθεσικών παραγόντων κινδύνου με τον τύπο του χειρουργείου (p=0.000000). Οι ασθενείς που υπόκεινται σε προφυλακτικό λεμφαδενικό έχουν 3.5 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα για διήθηση της κάψας, 4.3 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα για εξωθυρεοειδική επέκταση, 5.3 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα για λεμφαγγειακή διήθηση και 5.6 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα για πολυεστιακότητα.. Φαίνεται ότι οι χειρουργοί που εκτελούν προφυλακτικό λεμφαδενικό καθαρισμό υποθέτουν ότι έχουν μία τοπικά πιο προχωρημένη νόσο, πράγμα που φαίνεται να επιβεβαιώνεται από την παθολογοανατομική εξέταση.
- Υπάρχει στατιστική συσχέτιση μεταξύ του τύπου του χειρουργείου και της υποτροπής της νόσου(p=0.000000). Η απλή θυρεοειδεκτομή έχει διπλάσια πιθανότητα υποτροπή της νόσου.
- Η μέση παρακολούθηση στις δύο κατηγορίες επεμβάσεων ήταν περίπου η ίδια 50±3.2 μήνες vs 47±4.3μήνες (p=0.8465).
- Για τις ολικές θυρεοειδεκτομές με προφυλακτικό λεμφαδενικό καθαρισμό:
    - Δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ φύλου και υποτύπου του καρκινώματος (p=0.155524).
    - Δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ φύλου και μεγέθους του πρωτοπαθούς καρκινώματος (p=0.082351).
    - Υπάρχει συσχέτιση μεταξύ φύλου και λεμφαδένων με περισσότερους λεμφαδένες να εκτέμνονται στις γυναίκες από ότι στους άντρες 9.23±0.31 vs 8.08±0.38 (p=0.006232).
    - Υπάρχει συσχέτιση μεταξύ κλασσικού θηλώδους υποτύπου του καρκινώματος και του τύπου του προεγχειρητικού ελέγχου. Οι ασθενείς αυτοί έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να κάνουν υπερηχοτομογράφημα με ταυτόχρονη βιοψία διά λεπτής βελόνης και ποζιτρονιακή τομογραφία..
    - Υπάρχει συσχέτιση μεταξύ κλασσικού θηλώδους υποτύπου και μεγέθους του πρωτοπαθούς καρκινώματος. Οι ασθενείς με αυτού του τύπου το καρκίνωμα που

χειρουργούνται για ολική θυρεοειδεκτομή με προφυλακτικό κεντρικό καθαρισμό έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν όγκο μεταξύ 5 και 20mm.

- Υπάρχει συσχέτιση μεταξύ κλασσικού θηλώδους υποτύπου και λεμφαδενικής διασποράς. Οι ασθενείς με αυτού του τύπου το καρκίνωμα έχουν μικρότερη πιθανότητα για θετικούς λεμφαδένες (p=0.009).
- Υπάρχει συσχέτιση μεταξύ κλασσικού θηλώδους υποτύπου και συμπληρωματικής θεραπείας με ραδιενεργό ιώδιο. Οι ασθενείς με αυτού του τύπου το καρκίνωμα που χειρουργούνται για ολική θυρεοειδεκτομή με προφυλακτικό κεντρικό καθαρισμό, έχουν μικρότερη πιθανότητα για λήψη ραδιενεργού ιωδίου.
- Υπάρχει συσχέτιση μεταξύ κλασσικού θηλώδους υποτύπου και επιπλοκών. Οι ασθενείς με αυτού του τύπου το καρκίνωμα έχουν μικρότερη πιθανότητα συνολικών επιπλοκών (p=0.0004). Δεν υπάρχει στατιστική συσχέτιση για την πάρεση του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου (είτε μόνιμη είτε παροδική). Αντίθετα, υπάρχει ισχυρή συσχέτιση για τον υποπαραθυρεοειδισμό (και τον μόνιμο και το παροδικό) με μεγαλύτερη πιθανότητα για μόνιμο υποπαραθυρεοειδισμό (p=0.0000) και μικρότερη πιθανότητα για παροδικό υποπαραθυρεοειδισμό (p=0.0000).
- Υπάρχει συσχέτιση μεταξύ κλασσικού θηλώδους υποτύπου και παρουσίας παραγόντων κινδύνου της νόσου (p=0.0000). Παρουσιάζεται αυξημένη πιθανότητα διήθησης της κάψας και λεμφαγγειακής διήθησης, ενώ υπάρχει μειωμένη πιθανότητα εξωθυρεοειδικής επέκτασης και πολυεστιακότητας.
- Δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ κλασσικού θηλώδους υποτύπου και υποτροπής της νόσου (p=0.7452).
- Υπάρχει συσχέτιση μεταξύ προεγχειρητικού ελέγχου και μεγέθους του καρκινώματος (p=0.0000). Στα πολύ μικρά (<5mm) και τα μεγάλα (>20mm) η υπερηχοτομογραφία χρησιμοποιουνταν σπανιότερα από ότι στα καρκινώματα 5-20mm. Επιπλέον, η βιοψία διά λεπτής βελόνης είχε μεγαλύτερη πιθανότητα να γίνει σε καρκινώματα από 10 έως 20mm, παρά στα υπόλοιπα.
- Υπάρχει συσχέτιση μεταξύ προεγχειρητικού ελέγχου και κατάστασης των λεμφαδένων (p=0.00001). Άρα, η προεγχειρητική υπερηχοτομογραφία και η βιοψία δια λεπτής βελόνης σχετίζονται με την παθολογοανατομική «αποκάλυψη» μετάστασης στους λεμφαδένες.

- Δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ προεγχειρητικού ελέγχου και αριθμού εκταμέντων λεμφαδένων (p=0.97).
- Υπάρχει συσχέτιση μεταξύ προεγχειρητικού ελέγχου και συμπληρωματικής λήψης ραδιενεργού ιωδίου. Η πιθανότητα κάποιου ασθενή που είχε κάνει υπέρηχο να πάρει συμπληρωματική θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο ήταν αυξημένη, ενώ η πιθανότητα κάποιου ασθενή που είχε κάνει βιοψία δια λεπτής βελόνης και να πάρει συμπληρωματική θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο ήταν μειωμένη.
- Υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του προεγχειρητικού ελέγχου και επιπλοκών. Οι ασθενείς που είχαν προεγχειρητικό έλεγχο έχουν μικρότερη πιθανότητα συνολικών επιπλοκών. Επιπλέον, οι ασθενείς που είχαν προεγχειρητική βιοψία δια λεπτής βελόνης έχουν μικρότερη πιθανότητα κάκωσης του παλίνδρομου.
- Υπάρχει αρνητική συσχέτιση μεταξύ των απεικονιστικών τεχνικών και της υποτροπής της νόσου.
- Υπάρχει συσχέτιση μεταξύ μεγέθους του πρωτοπαθούς καρκινώματος στις ολικές θυρεοειδεκτομές και κατάστασης των λεμφαδένων (p=0.00001). Ασθενείς με όγκους κάτω των 10mm έχουν μικρή πιθανότητα για θετικούς λεμφαδένες στο κεντρικό διαμέρισμα, ενώ ασθενείς με όγκους πάνω από 11mm έχουν πολλαπλάσια πιθανότητα για θετικούς λεμφαδένες.
- Υπάρχει συσχέτιση μεταξύ λεμφαδενικής κατάστασης και συμπληρωματικής λήψης ραδιενεργού ιωδίου. Η πιθανότητα κάποιου ασθενή που είχε λεμφαδενική συμμετοχή να πάρει συμπληρωματική θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο είναι 100%. Επίσης, το 69% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε προφυλακτικό λεμφαδενικό καθαρισμό υποβλήθηκαν σε ραδιενεργό ιώδιο.
- Υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του θετικών λεμφαδένων και παραγόντων κινδύνου (p=0.0001). Σε θετικούς λεμφαδένες κεντρικού διαμερίσματος υπάρχει μειωμένη πιθανότητα διήθησης της κάψας, εξωθυρεοειδικής επέκτασης και πολυεστιακότητας, ενώ υπάρχει αυξημένη πιθανότητα λεμφαγγειακή διήθησης.
- Υπάρχει συσχέτιση μεταξύ λεμφαδενικής κατάστασης και υποτροπής της νόσου (p=0.0001). Οι ασθενείς με θετικούς λεμφαδένες έχουν 50% μικρότερη πιθανότητα υποτροπής της νόσου.

- Υπάρχει συσχέτιση μεταξύ συμπληρωματικής θεραπείας με ραδιενεργό ιώδιο και παραγόντων κινδύνου. Όταν υπάρχει λήψη ραδιενεργού ιωδίου υπάρχει αυξημένη πιθανότητα διήθησης της κάψας, ενώ υπάρχει μειωμένη πιθανότητα εξωθυρεοειδικής επέκτασης, πολυεστιακότητας και λεμφαγγειακή διήθησης.
- Υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της μετεγχειρητικής λήψης ιωδίου και των επιπλοκών (p=0.0001). Οι ασθενείς που έχουν πάθει κάποια επιπλοκή έχουν πολύ μικρότερη πιθανότητα να πάρουν ραδιενεργό ιώδιο.
- Υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της μετεγχειρητικής λήψης ιωδίου και της υποτροπής της νόσου (p=0.0016), πράγμα που σημαίνει ότι οι ασθενείς που πήραν ραδιενεργό ιώδιο είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα υποτροπής της νόσου.
- Υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των επιπλοκών και της παρουσίας παραγόντων κινδύνου της νόσου (p=0.0001). Όταν υπάρχει παράγοντας κινδύνου υπάρχει αυξημένη πιθανότητα.
- Υπήρχε συσχέτιση μεταξύ των επιπλοκών και της υποτροπής της νόσου (p=0.0443), ράγμα που σημαίνει ότι οι ασθενείς που παρουσίασαν επιπλοκή είχαν μικρότερη πιθανότητα υποτροπής της νόσου.
- Υπήρχε συσχέτιση μεταξύ των παραγόντων κινδύνου και της υποτροπής της νόσου (p=0.00001), πράγμα που σημαίνει ότι οι ασθενείς που παρουσίαζαν παράγοντες κινδύνου είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα υποτροπής της νόσου.

Από όλα τα παραπάνω φαίνεται ότι ο ρόλος της ολικής θυρεοειδεκτομής που συνοδεύεται από προφυλακτικό λεμφαδενικό καθαρισμό (οι λεμφαδένες τόσο του κεντρικού όσο και του πλάγιου διαμερίσματος ήταν αρνητικοί σε μακροσκοπικά κλινική και ακτινολογική νόσο (cN0)) για μικρά (κάτω από 4 εκατοστά) καλώς διαφοροποιημένα (θηλώδη ή θυλακιώδη) καρκινώματα του θυρεοειδή, είναι περιορισμένος.

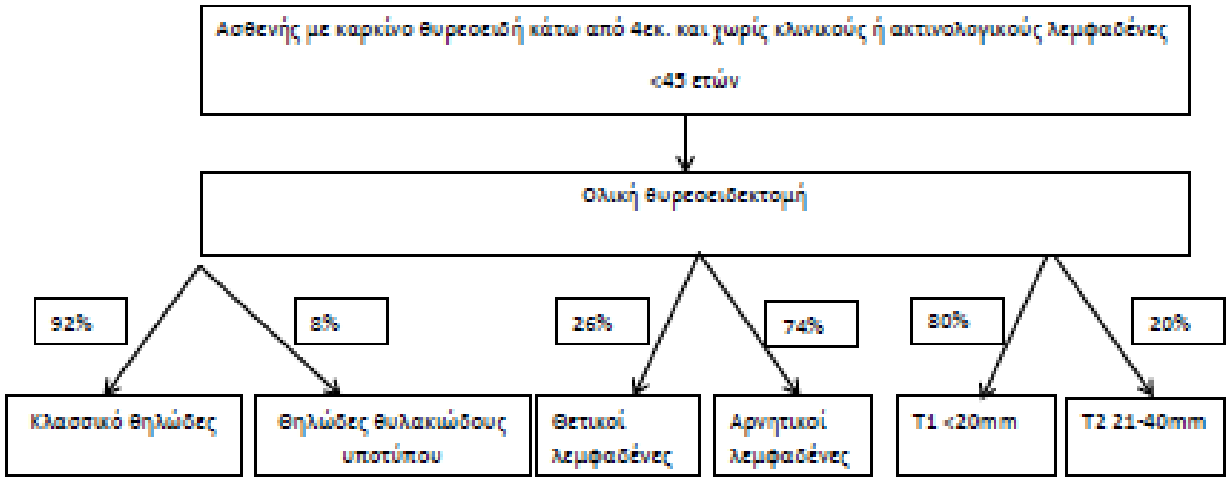
Αναλυτικότερα, χρήσιμο είναι να διαχωριστούν τα παραπάνω καρκινώματα με βάση της ηλικία των ασθενών. Αυτό συμβαίνει γιατί το ηλικιακό όριο των 45 ετών εισέρχεται στη σταδιοποίηση των όγκων. Όπως ειπώθηκε στην εισαγωγή, οι ασθενείς με ηλικία κάτω των 45 ετών μπορούν να έχουν μόνο νόσο σταδίου I, ενώ οι ασθενείς άνω των 45 ετών μπορούν να έχουν νόσο (για την παρούσα μετα-ανάλυση) σταδίου I, II και III. Στην παρούσα ανάλυση δεν

υπήρχε συσχέτιση μεταξύ ηλικίας και λοιπών χαρακτηριστικών και για το λόγο αυτό μπορεί με ασφάλεια να διαχωριστούν οι ασθενείς σε τέσσερεις ομάδες χωρίς bias.

Ειδικότερα για να συγκρίνουμε την απλή ολική θυρεοειδεκτομή με αυτήν που συνοδεύεται από προφυλακτικό λεμφαδενικό καθαρισμό σε ασθενείς κάτω των 45 ετών θα χρησιμοποιηθούν οι εικόνες 9 και 10. Διαπιστώνεται ότι όλοι οι ασθενείς που είναι κάτω των 45 ετών είναι σταδίου Ι. Αυτό σημαίνει ότι όλοι αυτοί οι ασθενείς έχουν εξαιρετική πρόγνωση με 5ετή προβλεπόμενη επιβίωση 100% και 4ετή αποδεδειγμένη επιβίωση (που προκύπτει από την ανάλυση των άρθρων) επίσης 100%. Παρά το γεγονός ότι και οι δύο ομάδες ασθενών έχουν εξίσου καλή επιβίωση στην μεν ομάδα της ολικής θυρεοειδεκτομής μόνο το 45% των ασθενών έλαβε συμπληρωματική θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο, στη δε ομάδα του προφυλακτικού λεμφαδενικού καθαρισμού το 71% έλαβε συμπληρωματική θεραπεία. Οι κύριοι λόγοι που οι ασθενείς της ομάδας της ολικής θυρεοειδεκτομή έλαβαν ιώδιο ήταν τυχαίοι θετικοί λεμφαδένες (26%), διήθηση της κάψας (7%), εξωθυρεοειδική επέκταση (12%) και λεμφαγγειακή διήθηση (1%). Παρομοίως για τους ίδιους λόγους έλαβε ιώδιο και η ομάδα του προφυλακτικού λεμφαδενικού καθαρισμού. Η διαφορά όμως των 26 ποσοστιαίων μονάδων μεταξύ των δύο ομάδων δεν μπορεί να αποδοθεί αποκλειστικά στην υπερσταδιοποίηση στην οποία οδηγεί ο προφυλακτικός λεμφαδενικός καθαρισμός μιας και προσθέτει μόνο 7% επιπλέον. Το υπόλοιπό 19% κατανέμεται στους παράγοντες κινδύνου του καρκινώματος (διήθηση κάψας, εξωθυρεοειδική επέκταση και λεμφαγγειακή διήθηση). Διαπιστώνεται έτσι μία ανομοιογένεια στους παράγοντες κινδύνου των δύο δειγμάτων, που ενώ δεν έχει καμία διαφορά ως προς την επιβίωση των ασθενών έχει διαφορά ως προς την λήψη ραδιενεργού ιωδίου. Αυξάνεται με αυτό τον τρόπο το κόστος και η νοσηρότητα των ασθενών που έχουν υποβληθεί σε ολική θυρεοειδεκτομή με προφυλακτικό λεμφαδενικό καθαρισμό, χωρίς να μεταβάλλεται η επιβίωση τους και αυξάνοντας την πιθανότητα της μη υποτροπής μόνο κατά περίπου 2%. Επιπλέον, η διαφορά του 2% στην υποτροπή μεταξύ των δύο ομάδων (υπέρ του προφυλακτικού λεμφαδενικού καθαρισμού) θα πρέπει να συνεκτιμηθεί με το ποσοστό επιπλοκών που δύναται να επιφέρει η κάθε επέμβαση. Για την ολική θυρεοειδεκτομή περίπου 16% των ασθενών θα υποστεί επιπλοκές. Το 13% των ασθενών θα υποφέρει από επιπλοκές που είναι παροδικές και έχουν διάρκεια κάτω από 6 μήνες (με βάση τον ορισμό των παροδικών επιπλοκών στην χειρουργική των ενδοκρινών), ενώ το 3% θα υποφέρει από μόνιμες επιπλοκές. Οι ασθενείς που υποφέρουν από μόνιμες επιπλοκές θα πρέπει τα 2/3 να παίρνει φαρμακευτική αγωγή για όλη του

τη ζωή, ενώ το 1/3 θα έχει σοβαρού βαθμού περιορισμό στην καθημερινή του δραστηριότητα. Για την ολική θυρεοειδεκτομή με προφυλακτικό λεμφαδενικό καθαρισμό το ποσοστό των ασθενών που θα υποστεί επιπλοκές αγγίζει το 27%, με τις προσωρινές επιπλοκές να αγγίζουν το 20% και τις μόνιμες να αγγίζουν το 7%. Το δίλημμα λοιπόν που προκύπτει είναι εάν το 2% λιγότερες υποτροπές «αξίζει» 4% περισσότερες μόνιμες επιπλοκές. Επιστρέφοντας, λοιπόν στην άριστη πρόγνωση των σταδίου Ι καρκινώματος του θυρεοειδή μπορεί με σιγουριά να διατυπωθεί ότι καμία πρόσθετη νοσηρότητα που προέρχεται από εγχειρητικούς ή άλλους (π.χ λήψη ραδιενεργού ιωδίου) χειρισμούς δεν δικαιολογείται με αφορμή την μείωση των υποτροπών.

Εικόνα 9. Διάγραμμα πορείας ασθενή κάτω των 45 ετών με ολική θυρεοειδεκτομή



Προδιαθεσικοί παράγοντες:	
Διήθηση της κάψας	7.5%
Εξωθυρεοειδική επέκταση	12%
Λεμφαγγειακή διήθηση	1%
Πολυεστιακότητα.	25%

Ασθενείς σταδίου Ι

Επιπλοκές	16,64%
• Μόνιμες	3,14%
• Παροδικές	13,49

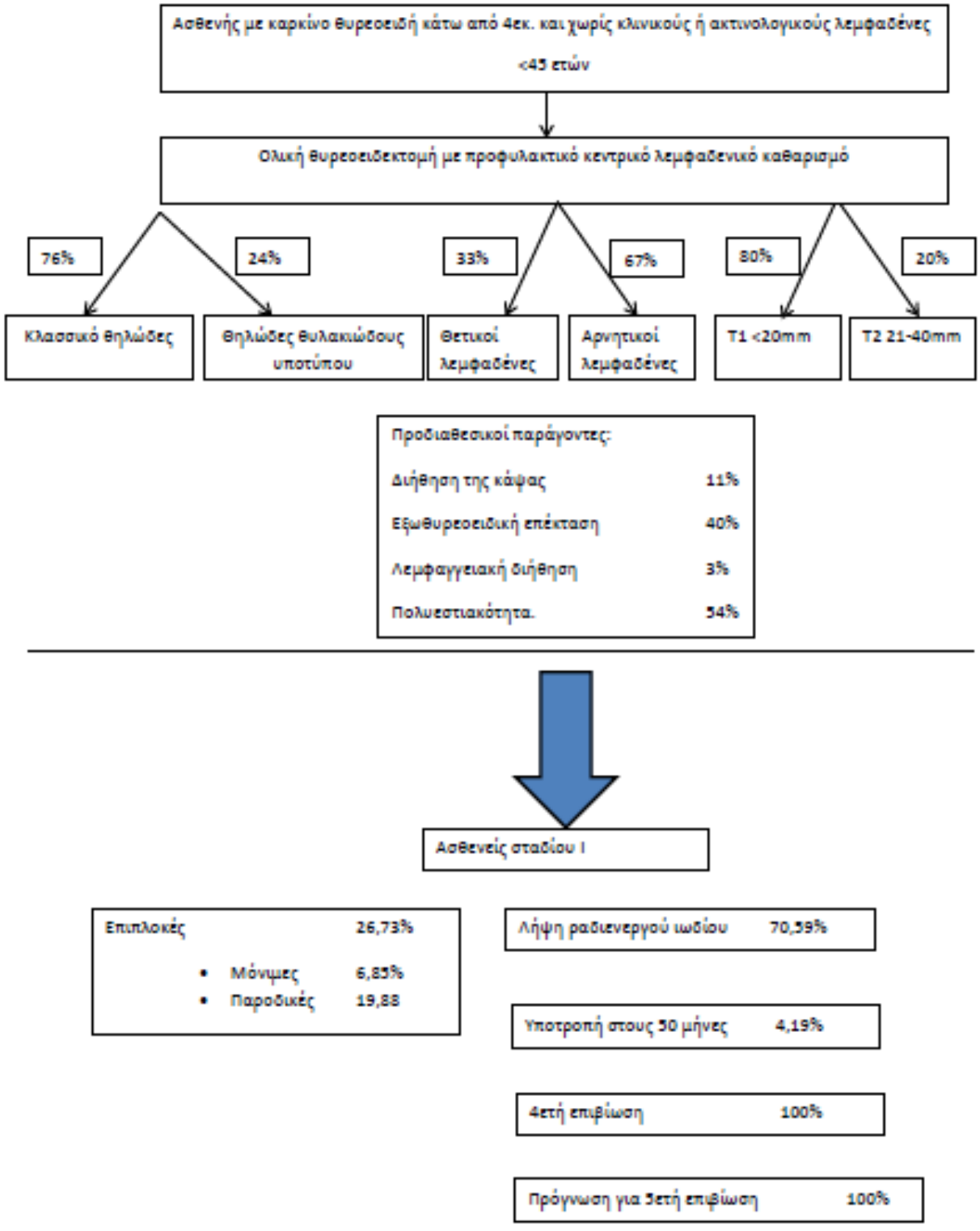
Λήψη ραδιενεργού ιωδίου	45%

Υποτροπή στους 30 μήνες	6,46%

4ετή επιβίωση	100%

Πρόγνωση για 5ετή επιβίωση	100%

Εικόνα 10. Διάγραμμα πορείας ασθενή κάτω των 45 ετών με ολική θυρεοειδεκτομή με προφυλακτικό λεμφαδενικό καθαρισμό



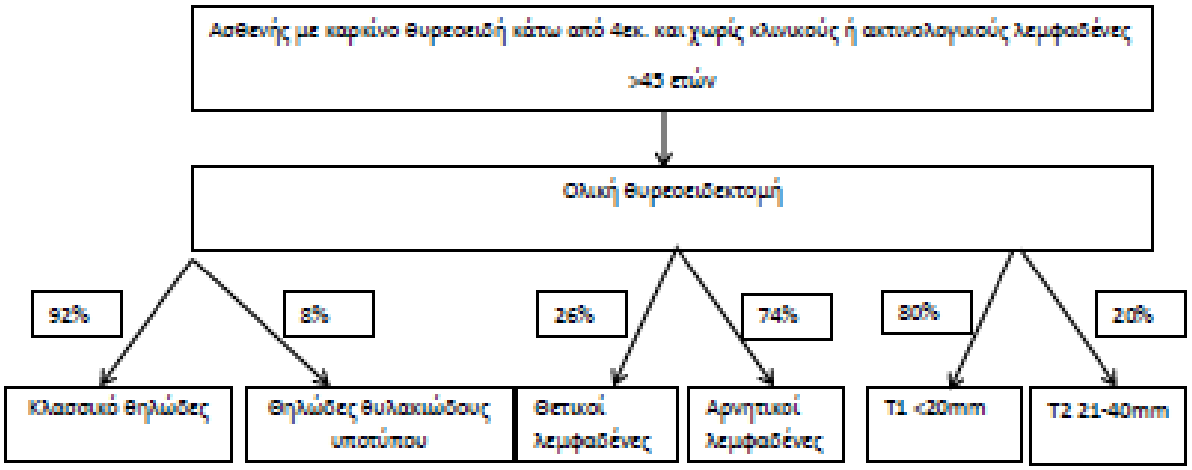
Στη συνέχεια θα πρέπει να συγκριθεί η απλή ολική θυρεοειδεκτομή με αυτήν που συνοδεύεται από προφυλακτικό λεμφαδενικό καθαρισμό σε ασθενείς άνω των 45 ετών και για το λόγο αυτό θα χρησιμοποιηθούν οι εικόνες 11 και 12. Διαπιστώνεται ότι οι ασθενείς που είναι άνω των 45 ετών μπορούν να παρουσιάσουν τα τρία πρώτα στάδια τη νόσου. Αυτό σημαίνει ότι όλοι αυτοί οι ασθενείς έχουν εξαιρετική πρόγνωση με 5ετή προβλεπόμενη επιβίωση για τα μεν στάδια Ι και ΙΙ 100%, για το δε στάδιο ΙΙΙ 93%. Στην παρούσα ανάλυση η 4ετή αποδεδειγμένη επιβίωση που προκύπτει από την ανάλυση των άρθρων για όλα τα στάδια και ανεξαρτήτου επέμβασης είναι 100%. Διαπιστώνεται από τα σχήματα ότι υπάρχει σημαντική διαφορά στη σταδιοποίηση της νόσου μεταξύ των δύο ομάδων υπέρ του σταδίου ΙΙΙ της νόσου. Ο προφυλακτικός λεμφαδενικός καθαρισμός δικαιολογεί το 33.5% από το 40% των ασθενών σταδίου ΙΙΙ της ομάδας του. Πέραν της υπερσταδιοποίησης λόγω των λεμφαδένων το υπόλοιπο 6.5% οφείλεται σε αύξηση ορισμένων παραγόντων κινδύνου του καρκινώματος όπως π.χ η μεταβολή προς τα πάνω της λεμφαγγειακής διήθησης (μεταβολή από 1 στο 5%). Αν και η θνητότητα που προκύπτει στους ασθενείς σταδίου ΙΙΙ είναι κυρίως συνέπια του πρωτοπαθούς όγκου, που στη συγκεκριμένη περίπτωση για όλα τα περιστατικά ήταν κάτω από 4 εκατοστά και άρα είχε συμπεριφορά ως όγκος σταδίου ΙΙ, θα πρέπει να υπολογιστούν τα οφέλη –αν υπάρχουν- αυτής της υπερσταδιοποίησης. Όπως και για τους ασθενείς με καρκίνο του θυρεοειδή κάτω των 45 ετών, έτσι κι εδώ η υπερσταδιοποίηση της νόσου οδήγησε σε υπέρμετρη χρήση του συμπληρωματικού ραδιενεργού ιωδίου στην ομάδα του προφυλακτικού λεμφαδενικού καθαρισμού (71% vs 45%). Με αυτό τον τρόπο αυξήθηκε το κόστος και η νοσηρότητα των ασθενών που έχουν υποβληθεί σε ολική θυρεοειδεκτομή με προφυλακτικό λεμφαδενικό καθαρισμό, χωρίς να μεταβάλλεται η επιβίωση τους και αυξάνοντας την πιθανότητα της μη υποτροπής μόνο κατά περίπου 2%. Χαρακτηριστικό είναι αυτό που προκύπτει από την ανάλυση ότι δηλαδή οι ασθενείς που εμφάνισαν στην ομάδα προφυλακτικού καθαρισμού επιπλοκή δεν πήραν ιώδιο όπως οι υπόλοιποι και παρ’όλα αυτά όχι μόνο δεν άλλαξαν τα χαρακτηριστικά υποτροπής και επιβίωσης, αλλά βελτιώθηκαν κι όλας. Επιπλέον, η διαφορά του 2% στην υποτροπή μεταξύ των δύο ομάδων (υπέρ του προφυλακτικού λεμφαδενικού καθαρισμού) θα πρέπει να συνεκτιμηθεί με το ποσοστό επιπλοκών που δύναται να επιφέρει η κάθε επέμβαση, όπως προειπώθηκε. Επιστρέφοντας, λοιπόν στην άριστη πρόγνωση των σταδίου Ι, ΙΙ και ΙΙΙ του καρκινώματος του θυρεοειδή μπορεί με σιγουριά να διατυπωθεί ότι καμία πρόσθετη νοσηρότητα που προέρχεται

από εγχειρητικούς ή άλλους (π.χ λήψη ραδιενεργού ιωδίου) χειρισμούς δεν δικαιολογείται με αφορμή την μείωση των υποτροπών.

Ωστόσο, οφείλει να διατυπωθεί στο ακέραιο και ο ρόλος του προεγχειρητικού ελέγχου και του παράγοντα «χειρουργός». Ο επιθετικός προεγχειρητικός έλεγχος με βιοψία δια λεπτής βελόνης και όπου χρειάζεται με αξονική τομογραφία μπορεί να σταδιοποιήσει καλύτερα τη νόσο και να οδηγήσει σε ασφαλέστερα χειρουργεία. Από το σύνολο τον μελετών που αναλύθηκαν μόλις το 20% αποτελούσε προοπτικές μελέτες, ενώ το υπόλοιπο 80% ήταν αναδρομικές. Αυτός ο μεγάλος βαθμός αναδρομικότητας των μελετών είναι ο κύριος λόγος της ετερογένειας που παρουσιάζεται στις ομάδες που αναλύονται στα άρθρα. Στην ουσία διαφαίνεται ανάμεσα στις γραμμές των άρθρων η προσωπική εγχειρητική επιλογή του χειρουργού ή της ομάδας του. Διαπιστώνεται από τα επιμέρους χαρακτηριστικά των ομάδων ότι, για ορισμένους χειρουργούς ο όρος προφυλακτικός λεμφαδενικός καθαρισμό κεντρικού διαμερίσματος χρησιμοποιείται όχι ως ρουτίνα άλλα ουσιαστικά. Διαπιστώνεται δηλαδή (από τις διάφορες συσχετίσεις) ότι οι ασθενείς που συμπεριλαμβάνονται στις ομάδες του προφυλακτικού λεμφαδενικού καθαρισμού είναι με νεοπλάσματα επιθετικών υποτύπων, έχουν πολλούς παράγοντες κινδύνου, έχουν θετικό οικογενειακό ιστορικό (αν όχι διαπιστωμένη μετάλλαξη στο γονίδιο) και γενικά είναι υποψήφιοι να έχουν μικροσκοπικά θετικούς λεμφαδένες.

Από όλα τα παραπάνω προκύπτει ότι ο ρόλος του προφυλακτικού λεμφαδενικού καθαρισμού συγχρόνως με την ολική θυρεοειδεκτομής για καλώς διαφοροποιημένα καρκινώματα του θυρεοειδή κάτω από τέσσερα εκατοστά, φαίνεται να είναι περιορισμένος.

Εικόνα 11. Διάγραμμα πορείας ασθενή άνω των 45 ετών με ολική θυρεοειδεκτομή



Προδιαθεσικοί παράγοντες:	
Διήθηση της κάψας	7.5%
Εξωθυρεοειδική επέκταση	12%
Λεμφαγγειακή διήθηση	1%
Πολυεστιακότητα.	25%

Ασθενείς σταδίου I και II	88%
Ασθενείς σταδίου III	12%

Λήψη ραδιενεργού ιωδίου	45%

Υποτροπή στους 30 μήνες	6,46%

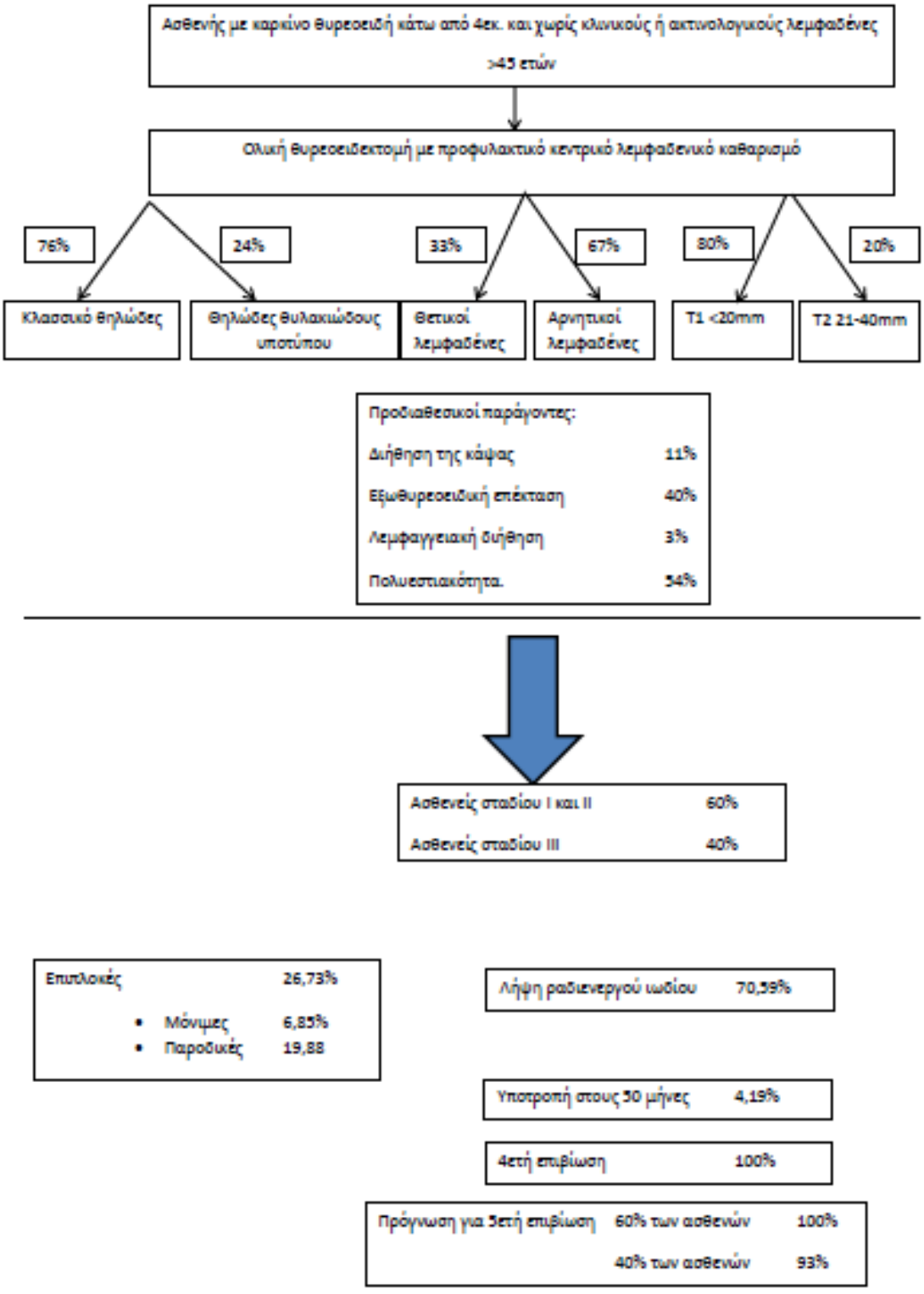
Επιπλοκές	16,64%
• Μόνιμες	3,14%
• Παροδικές	13,49

4 ετή επιβίωση	100%

Πρόγνωση για 5ετή επιβίωση	100%

Πρόγνωση για 5ετή επιβίωση	88% των ασθενών	100%
	12% των ασθενών	93%

Εικόνα 12. Διάγραμμα πορείας ασθενή άνω των 45 ετών με ολική θυρεοειδεκτομή με προφυλακτικό λεμφαδενικό καθαρισμό



VI. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Albores-Saavedra J, Gould E, Vardaman C, Vuitch F. The macrofollicular variant of papillary thyroid carcinoma: A study of 17 cases. Hum Pathol 1991;22: 1195-1205.
2. American Cancer Society. Cancer facts & figures. Atlanta (GA): American Cancer Society; 2014
3. Baloch ZW, LiVolsi VA 2002 Pathology of thyroid gland In: VA LiVolsi, SL Asa (eds), Endocrine Pathology, Churchill Livingstone, New York, pp, 61-101.
4. Baloch ZW, LiVolsi VA. Newly described tumors of the thyroid. Current Diagn Pathol 2000;6: 151-164.
5. Barczynski M, Konturek A, Stopa M, Nowak W. Prophylactic central neck dissection for papillary thyroid cancer. Br J Surg 2013;100:410-8.
6. Bonnet S, Hartl D, Leboulleux S, Baudin E, Lumbroso JD, Al GA, Chami L, Schlumberger M, Travagli JP. Prophylactic lymph node dissection for papillary thyroid cancer less than 2 cm: implications for radioiodine treatment. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:1162-1167
7. Bryan R. Haugen, Erik K. Alexander, Keith C. Bible, Gerard M. Doherty, Susan J. Mandel, Yuri E. Nikiforov, Furio Pacini, Gregory W. Randolph, Anna M. Sawka, Martin Schlumberger, Kathryn G. Schuff, Steven I. Sherman, Julie Ann Sosa, David L. Steward, R. Michael Tuttle, Leonard Wartofsky. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Thyroid. 2016;1-133.
8. Carcangiu ML, Zampi G, Pupi A, Castagnoli A, Rosai J. Papillary carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic study of 241 cases treated at the University of Florence, Italy. Cancer 1985;55: 805-28.
9. Carty SE, Cooper DS, Doherty GM, Duh QY, Kloos RT, Mandel SJ, Randolph GW, Stack BC, Jr., Steward DL, Terris DJ, Thompson GB, Tufano RP, Tuttle RM, Udelsman R. Consensus statement on the terminology and classification of central neck dissection for thyroid cancer. Thyroid 2009;**19**:1153-8.
10. Chisholm EJ, Kulinskaya E, Tolley NS Systematic review and meta-analysis of the adverse effects of thyroidectomy combined with central neck dissection as compared with thyroidectomy alone. Laryngoscope 2009;**119**:1135-9.

11. Cramer JD, Fu P, Harth KC et al. Analysis of the rising incidence of thyroid cancer using thesurveillance, epidemiology and end results national cancer data registry. Surgery 2010;148:1147-52.[discussion: 1152-3].
12. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States 1973-2002. JAMA 2006;295:2164-7.
13. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, et al. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer-Verlag; 2010.
14. Franssila KO, Ackerman LV, Brown CL, Hedinger CE. Follicular carcinoma. Sem Diagn Pathol 1985;2: 101-22.
15. Gyorki DE, Untch B, Tuttle RM, Shaha AR. Prophylactic central neck dissection in differentiated thyroid cancer: an assessment of the evidence. Ann Surg Oncol 2013;**20**:2285-2289
16. Hartl DM, Leboulleux S, Al GA, Baudin E, Chami L, Schlumberger M, Travagli JP. Optimization of staging of the neck with prophylactic central and lateral neck dissection for papillary thyroid carcinoma. Ann Surg 2012;**255**:777-783
17. Hartl DM, Mamelle E, Borget I, Leboulleux S, Mirghani H, Schlumberger M. Influence of prophylactic neck dissection on rate of retreatment for papillary thyroid carcinoma. World J Surg 2013;**37**:1951-1958
18. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM, Wartofsky L. 2015 American ThyroidAssociation Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer.Thyroid. 2016;26(1):1-133.
19. Hedinger C, Williams ED, Sobin LH. The WHO histological classification of thyroid tumors: A commentary on the second edition. Cancer 1989;63: 908-11.
20. Hughes DT, White ML, Miller BS, Gauger PG, Burney RE, Doherty GM. Influence of prophylactic central lymph node dissection on postoperative thyroglobulin levels and radioiodine treatment in papillary thyroid cancer. Surgery 2010;148:1100-6.

21. Ji YB, Yoo HS, Song CM, Park CW, Lee CB, Tae K. Predictive factors and pattern of central lymph node metastasis in unilateral papillary thyroid carcinoma. Auris Nasus Larynx. 2016;43(1):79-83.
22. Johnson TL, Lloyd RV, Thompson NW, Beierwaltes WH, Sisson JC. Prognostic implications of the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. Am J Surg Pathol 1998;12: 22-7.
23. Lang BH, Wong CK, Tsang JS, Wong KP, Wan KY. A Systematic Review and Meta-analysis Comparing Surgically-Related Complications between Robotic-Assisted Thyroidectomy and Conventional Open Thyroidectomy. Ann Surg Oncol 2014;21:850-861
24. Lang BH, Wong KP, Wan KY, Lo CY 2012 Impact of routine unilateral central neck dissection on preablative and postablative stimulated thyroglobulin levels after total thyroidectomy in papillary thyroid carcinoma. Ann Surg Oncol 2012;**19**:60-67.
25. LiVolsi VA 1990 Surgical Pathology of the Thyroid In: Bennington JL (ed) Major Problems in Pathology, vol. 22, WB Saunders Co, Philadelphia.
26. LiVolsi VA. Papillary neoplasms of the thyroid. Pathologic and prognostic features. Am J Clin Pathol 1992;97: 426-434.
27. Lymphatic drainage of the thyroid gland [Online]. Available from http://khalidalomari.weebly.com/lymphatic-drainage.html [Accessed: 11th December 2016
28. Mario de Felice and Roberto di Lauro. Thyroid Development and its disorders: Genetics and Molecular Mechanisms. Endocr Rev 2004; 25: 722-46.
29. Moreno MA, Edeiken-Monroe BS, Siegel ER, Sherman SI, Clayman GL. In papillary thyroid cancer, preoperative central neck ultrasound detects only macroscopic surgical disease, but negative findings predict excellent long-term regional control and survival. Thyroid 2012;22:347-355
30. Morgan DJ, Dhruva SS, Wright SM, Korenstein D. Update on medical overuse: a systematic review. JAMA Intern Med. 2016;176(11):1687-92.
31. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Thyroid Carcinoma. V.2.2013. Available at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf. Accessed: September 5, 2013.
32. Nishiyama RH. Overview of surgical pathology of the thyroid gland. World J Surg 2000;24: 898-906.
33. Podnos YD, Smith D, Wagman LD, Ellenhorn JD. The implication of lymph node metastasis on survival in patients with well-differentiated thyroid cancer. Am Surg 2005;**71**:731-4.

34. Popadich A, Levin O, Lee JC, Smooke-Praw S, Ro K, Fazel M, Arora A, Tolley NS, Palazzo F, Learoyd DL, Sidhu S, Delbridge L, Sywak M, Yeh MW. A multicenter cohort study of total thyroidectomy and routine central lymph node dissection for cN0 papillary thyroid cancer. Surgery 2011;150:1048-1057
35. Randolph GW, Duh QY, Heller KS, LiVolsi VA, Mandel SJ, Steward DL, Tufano RP, Tuttle RM. The prognostic significance of nodal metastases from papillary thyroid carcinoma can be stratified based on the size and number of metastatic lymph nodes, as well as the presence of extranodal extension. Thyroid 2012;22:1144-1152
36. Robbins KT, Shaha AR, Medina JE, Califano JA, Wolf GT, Ferlito A, Som PM, Day TA. Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2008;**134**:536-538.
37. Rosai J, Carcangiu ML, DeLellis RA, 1992 Tumors of the Thyroid Gland. Atlas of Tumor Pathology, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D.C.
38. Sancho JJ, Lennard TW, Paunovic I, Triponez F, Sitges-Serra A. Prophylactic central neck disection in papillary thyroid cancer: a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). Langenbecks Arch Surg 2014;**399**:155-163
39. Schlumberger M, Pacini F. Pathology of thyroid tumor. In: Platon I (ed) Thyroid tumors. 2nd ed. Nucleon, Paris, 1999,:33-42
40. Scopa CD. Thyroid tumors: Advantages and limitations in histopathologic diagnosis. Archives Hellenic Medicine 1998;15:182-185
41. Scopa CD, Petrohilos J, Spiliotis J, Melachrinou M. Autopsy findings in clinically normal thyroids. A study in a southwestern Greek population. Int J Surg Pathol 1993;1: 25-32.
42. Scopa CD. Histopathology of thyroid tumors. An overview. Hormones 2004;3(2):100-10.
43. Snell RS. Κλινική Ανατομική (μετάφραση Βαράκης Γ, Παπαδόπουλος Ν.) εκδόσεις Λίτσας, 1992 σελ 735-6.
44. Sobrinho-Simões M, Nesland JM, Johannessen JV, 1988 Columnar-cell carcinoma. Another variant of poorly differentiated carcinoma of the thyroid. Am J Clin Pathol 89: 264-267
45. Sobrinho-Simões M, Soares J, Carneiro F, Limbert E. Diffuse follicular variant of papillary carcinoma of the thyroid: report of eight cases of a distinct aggressive type of thyroid tumor. Surg Pathol 1990;3:189-203.

46. Sywak M, Cornford L, Roach P, Stalberg P, Sidhu S, Delbridge L. Routine ipsilateral level VI lymphadenectomy reduces postoperative thyroglobulin levels in papillary thyroid cancer. Surgery 2006;**140**:1000-1005
47. Thyroid and Parathyroid Anatomy [Online]. Available from: http://gog.net.nz/AnatomyThyroid.html [Accessed: 11th December 2016].
48. Todd PW McMullen and Leigh W Delbridge: Thyroid Embryology, Anatomy and Physiology: A Review for the Surgeon in Hubbard, Inabnet and Chung-Yau Lo eds: Endocrine Surgery and Principles and Practice, Springer-Verlag, London 2009, p 3-16.
49. Tsoumalis G, Tsatsoulis A. Ontogenesis and Anatomy of the Hypothalamic, Pituitary-Thyroid Axis in Krassas, Rivkees, Kiess eds: Diseases of the Thyroid in Childhood and Adolescence, Karger, Switzerland, 2007, p1-24.
50. Vickery AL, Carcangiu ML, Johannessen LV, Sobrinho-Simões M. Papillary carcinoma. Sem Diagn Pathol 1985;2: 90-100.
51. Wang TS, Cheung K, Farrokhyar F, Roman SA, Sosa JA. A meta-analysis of the effect of prophylactic central compartment neck dissection on locoregional recurrence rates in patients with papillary thyroid cancer. Ann Surg Oncol 2013;**20**:3477-3483
52. Wang TS, Evans DB, Fareau GG, Carroll T, Yen TW. Effect of prophylactic central compartment neck dissection on serum thyroglobulin and recommendations for adjuvant radioactive iodine in patients with differentiated thyroid cancer. Ann Surg Oncol 2012;**19**:4217-4222.
53. Wenig BM, Thompson LDR, Adair CF, Shmookler B, Heffess CS, 1998 Thyroid papillary carcinoma of columnar cell type. A clinicopathologic study of 16 cases. Cancer 82: 740-753.