
REZUMAT TEZĂ DE DOCTORAT

Tratamentul chirurgical al gușilor

Doctorand **Gabriel Olteanu**

Conducător de doctorat **Prof. Dr. Aurel Andercou**

2015



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CUPRINS

ABREVIERI UTILIZATE ÎN TEXT	11
INTRODUCERE	13
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	
1.Considerațiuni generale	17
1.1. Rapel de anatomie chirurgicală	17
1.1.1. Localizarea și descrierea tiroidei	17
1.1.2. Vascularizația tiroidei	18
1.1.3. Inervația tiroidei	19
1.1.4. Raporturile importante ale tiroidei	20
1.2. Noțiuni de fiziologie și fiziopatologie	20
1.2.1. Sinteza și secreția hormonilor tiroidieni	20
1.2.2. Reglarea funcției tiroidiene	21
1.3. Explorarea paraclinică a tiroidei	22
1.3.1. Explorarea morfologică	22
1.3.2. Explorarea funcțională	24
2.Diagnosticul și indicațiile terapeutice actuale	25
2.1. Definiția și clasificarea actuală a gușilor	25
2.3. Indicațiile tratamentului chirurgical	27
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	
1.Ipoteza de lucru	31
1.1. Obiective principale	31
1.2. Obiective secundare	32
2.Metodologie generală	33
3.Studiul 1. Tratament și rezultate în chirurgia gușilor; studiu prospectiv pe 20 de ani în clinica Chirurgie II Cluj.	35
3.1. Introducere	35
3.2. Material și metodă	36
3.2.1. Baza de date	36
3.2.2. Analiză și programare	37
3.2.3. Interfața utilizator	37
3.2.4. Selecția cazurilor	38
3.2.5. Examinări și măsurători	39
3.2.6. Prelucrarea statistică a datelor	39
3.3. Rezultate	40
3.3.1. Epidemiologie	40
3.3.2. Diagnostic	41
3.3.3. Aspecte clinice	43
3.3.4. Examinări paraclinice	45
3.3.5. Pregătirea preoperatorie	48
3.3.6. Tratamentul chirurgical	49
3.3.6.1. Boala Basedow-Graves	49
3.3.6.2. Tiroiditele autoimune	50
3.3.6.3. Gușile nodulare neautoimune	51
3.3.7. Complicații postoperatorii tardive	51
3.3.7.1. Recidivele funcționale	51
3.3.7.2. Recidivele nodulare	55
3.4. Discuții	57
3.5. Concluzii	59
3.5.1. Concluzii principale	59
3.5.2. Concluzii secundare	60

4.Studiul 2. Aprecieri asupra particularităților anatomice ale dezvoltării gușilor cu implicații asupra tehnicii chirurgicale - studiu prospectiv pe 133 de cazuri	61
4.1. Introducere	61
4.2. Material și metodă.....	62
4.2.1. Selecția cazurilor	62
4.2.2. Examinări și măsurători.....	63
4.2.3. Tehnica operatorie	65
4.2.4. Baza de date	76
4.3. Rezultate	78
4.3.1. Corelații privind volumul și localizarea nodulilor	86
4.3.2. Corelații privind dimensiunile și forma lobilor	89
4.3.3. Corelații privind tehnica operatorie	91
4.4. Discuții	98
4.5. Concluzii.....	107
4.5.1. Concluzii principale	107
4.5.2. Concluzii secundare	108
5.Studiul 3. Tireopatiile autoimune și titrul anticorpilor antitiroidieni după tiroidectomia totală și subtotală - studiu randomizat prospectiv pe 32 de cazuri	109
5.1. Introducere	109
5.1.1. Boala Basedow-Graves.....	109
5.1.2. Tiroidita Hashimoto.....	109
5.2. Material și metodă.....	111
5.2.1. Selecția cazurilor	111
5.2.2. Examinări și măsurători preoperatorii.....	113
5.2.3. Pregătirea preoperatorie.....	113
5.2.4. Intervenția chirurgicală.....	114
5.2.5. Examenul histopatologic	114
5.2.6. Examinări și măsurători postoperatorii	115
5.3. Rezultate	115
5.3.1. Tiroidita autoimună.....	116
5.3.2. Boala Basedow	118
5.3.3. Evoluția anticorpilor antitiroidieni	120
5.4. Discuții	125
5.5. Concluzii.....	125
6.Discuții generale	127
7.Concluzii generale	129
7.1. Concluzii primare	129
7.2. Concluzii secundare	129
8.Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei	131
8.1. Originalitatea	131
8.2. Contribuțiile inovative	131
REFERINȚE	133

Cuvinte cheie: tiroida, gușa, nodul, tiroidectomie totală, Basedow, Hashimoto, hormoni tiroidieni, anticorpi, ecografie, scintigrafie

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

Problema tratamentului chirurgical în afecțiunile tiroidiene a fost mult timp discutată și cu toate acestea suntem departe de a putea spune că s-a ajuns la un consens în privința indicațiilor, variantelor tehnice, a beneficiilor și riscurilor acestora.

Există încă la ora actuală reticențe în literatura de specialitate și consecutiv în rândul medicilor în ceea ce privește îndrumarea pacienților cu guși nodulare, cu sau fără hiperfuncție, spre o rezolvare chirurgicală.

În ceea ce privește modalitatea de abord chirurgical există mai multe orientări.

În partea generală se notează elemente de anatomie chirurgicală, fiziologie și fiziopatologie tiroidiană, diagnostic clinic și paraclinic, clasificările actuale, protocoale de diagnostic și indicațiile actuale de tratament chirurgical.

Tratamentul chirurgical este indicat în următoarele situații:

- eșecul tratamentului medical;
- gușile nodulare;
- gușile voluminoase, cu fenomene de compresiune;
- gușile hipertiroidizate;
- gușile suspecte de malignizare.

Tiroidectomia parțială și subtotală sunt cele mai frecvent indicate de către majoritatea autorilor. Varianta totală are încă indicații limitate la cazurile unde nu se decelează țesut tiroidian de aspect normal în posterior și în incidentaloame, fără a se face referiri clare la aspectele autoimune.

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

1. Ipoteza de lucru

Am inițiat acest studiu din dorința de a clarifica rolul controversat al tiroidectomiei totale între variantele de tratament chirurgical ale glandei tiroide.

Din experiența mea profesională am notat o rată relativ ridicată de complicații tardive după intervenții conservatoare și absența lor în totalitate după tiroidectomia totală. De asemenea am notat scăderea progresivă a complicațiilor imediate legate gestul operator odată cu creșterea experienței în tiroidectomia totală. Am dorit verificarea și obiectivarea acestor constatări precum și corelarea lor cu factori ce țin de individ și de patologie, înainte de a putea confirma tiroidectomia totală ca și calea de urmat de principiu în tratamentul chirurgical al gușilor.

În acest scop am studiat pe de o parte complicațiile imediate dar și tardive, recidivele funcționale și nodulare postoperatorii după diferite tipuri de tiroidectomii.

Studiul extins al modului de dezvoltare a gușilor permite evaluarea comparativă a riscurilor și capcanelor în diferite variante de tratament.

Impactul variantei de tratament chirurgical se manifestă și asupra caracterului autoimun al cazurilor, manifestându-se diferit postoperator în funcție de varianta de tratament aleasă.

1.1. Obiective principale

Stabilirea locului actual al indicației de tiroidectomie totală, parțială sau subtotală prin:

- Determinarea ratei de recidivă funcțională la pacienții tratați prin tiroidectomie totală față de variantele conservatoare de țesut tiroidian restant.
- Evaluarea frecvenței complicațiilor nodulare postoperatorii raportate la diferitele tipuri de intervenții.
- Identificarea rolului tipului de intervenție asupra scăderii sau menținerii postoperatorii a titrului anticorpilor autoimuni.
- Stabilirea unor particularități anatomice ale dezvoltării gușilor cu identificarea capcanelor și a riscurilor de așteptat în diferitele variante de tiroidectomie, cu corelarea lor cu complicațiile postoperatorii imediate și tardive.
- Evaluarea calității vieții postoperatorii a pacientului corelat cu tipul de intervenție suferită.
- Definirea mai clară a noțiunii de tiroidectomie totală cu nuanțarea motivului alegerii acestei proceduri, care poate fi din principiu sau datorită lipsei altor posibilități.

1.2. Obiective secundare

- Stabilirea frecvenței indicațiilor de tiroidectomie pe diferite tipuri de patologii.
- Evidențierea manifestărilor clinice mai frecvente.
- Evaluarea concordanței și acurateței metodelor de investigație imagistică în gușile nodulare.
- Stabilirea metodelor și duratei optime de tratament de pregătire preoperatorie în spital, cu scăderea cheltuielilor pe caz tratat.
- Reevaluarea nomenclaturii intervențiilor pe tiroidă cu evitarea confuziilor create de existența actuală a numeroase variante de denumire a procedurilor.
- Stabilirea unei modalități unice de raportare a dimensiunilor gușilor, la ora actuală existând cel puțin trei variante în circulație, unele cu valoare istorică.

2. Metodologie generală

Studiul are ca și pivot o vastă bază de date înființată de mine în anul 1991 cu scop de cercetare prospectivă a patologiei chirurgicale tiroidiene. În acest scop am folosit un SGBD performant la data inițierii proiectului și am scris un program specific pentru culegerea de date. Baza de date cuprinde cazuistica clinicii Chirurgie II din Cluj pe 20 de ani și a fost perfecționată continuu, cu scopul de a consemna toate cazurile studiate.

Alături de această resursă, și folosindu-mă de ea, am efectuat și alte studii prospective pe serii și durate mai scurte.

Au fost notate datele de identificare a pacienților, date legate de afecțiunea de bază, tratament efectuate, starea funcțională cu T3, T4, FT4, TSH, TG și aTPO, date legate de investigații imagistice, funcționale și mixte, dimensiunile glandei, date ale unor măsurători anatomice efectuate intraoperator și pe piesa rezecată, date asupra procedurilor chirurgicale cu evaluarea gradelor de dificultate, date asupra evoluției și complicațiilor imediate și tardive, rezultatele examinărilor HP precum și date legate de evoluția ulterioară în timp a pacienților.

Culegerea datelor s-a efectuat la internarea și pe parcursul spitalizării pacienților folosind un formular și un program interfață de utilizator specific.

Prelucrarea statistică s-a efectuat după exportul datelor în programe dedicate acestui scop (Excel, SPSS, MedCalc).

Rezultatele statisticilor descriptive au fost exprimate în rapoarte sau procente cu două zecimale, media±deviația standard. S-au folosit teste de concordanță Grubbs și Iglewicz-Hoaglin pentru suprasedecția și eliminarea cazurilor înregistrate greșit cu valori aberante. S-au folosit intensiv teste statistice ca T-student, Chi-pătrat și Anova.

Interpretarea rezultatelor s-a făcut în raport cu rezultatele statistice obținute, și raportat la studiile asemănătoare apărute recent în literatură.

3. Studiul 1. Tratament și rezultate în chirurgia gușilor; studiu prospectiv pe 20 de ani în clinica Chirurgie II Cluj.

3.1. Introducere

Studiul actual pleacă de la premisa că nuanțarea tratamentului chirurgical trebuie făcută în raport cu variantele funcționale și caracterul nodular sau autoimun al gușilor.

Ne propunem deci să efectuăm un studiu pe tipuri de diagnostice, indicații și tehnici chirurgicale folosite, cu evaluarea riscurilor și a complicațiilor postoperatorii, a calității vieții după intervenție.

Obiectivele studiului constau în verificarea unor corelații între aceste elemente care ar trebui să ne aducă în fața unor concluzii pertinente în ceea ce privește rolul tipului de tiroidectomie în reducerea recidivelor nodulare și funcționale, eficientizarea costurilor tratamentului și ameliorarea calității vieții pacientului.

3.2. Material și metodă

Folosind un program bazat pe un sistem de gestiune a bazelor de date scris de autor și adus ulterior în permanență la zi, s-au luat în studiu cei 1593 pacienți operați în Clinica Chirurgie II în perioada 1990-2009 cu patologii tiroidiene. După aplicarea unor criterii de selecție și excludere bine precizate au rămas în studiu 199 de pacienți care au putut fi urmăriți fiecare pe o perioadă de 5 ani postoperator. S-au notat elementele de diagnostic clinic, stadializarea actuală a gușilor, elemente de diagnostic paraclinic cu aspecte ecografice parenchimotoase sau nodulare, stadiul funcțional prin titrarea imunologică a FT4 și TSH precum și caracterul autoimun prin dozarea aTPO preoperator și apoi după o perioadă de 5 ani. De asemenea s-au notat și numărul de intervenții de corectare terapeutică a substituției după acest interval de timp, la pacienții care au suferit tiroidectomie totală, subtotală sau parțială.

3.3. Rezultate

S-a notat o repartiție pe sexe și o vârstă medie a apariției acestei patologii care se aliniază la datele din literatura de specialitate. Proveniența pacienților a depins de gradul de adresabilitate dar a existat și un număr mai mare veniți din județe neînvecinate, cunoscute ca zone cu incidență ridicată a patologiei tiroidiene. 57,29% din guși au fost de dimensiuni mari, grad 2 după clasificarea OMS din 1994 iar din acestea, peste 90% au fost de aspect nodular sau polinodular. Din punct de vedere funcțional au dominat cazurile cu hiperfuncție moderată urmate de cele normofuncționale. Hiperfuncția marcată asociată cu gușile toxice a avut o incidență de 17,08% iar gușile hipofuncționale doar de 12,06%. Diagnosticul autoimun a fost stabilit în 36,18% din cazuri. Tratamentele efectuate preoperator au constat cel mai frecvent în administrarea de antitiroidiene de sinteză (37,24%) sau de hormoni tiroidieni (53,44%).

Ponderele examinărilor scintigrafice a scăzut de la an la an pentru a fi înlocuită în prezent cu ecografia tiroidiană în totalitate. 90,66% din formațiunile nodulare au fost descrise ecografica ca și parenchimotoase, 18,38% cu caracter mixt iar 15,44% de aspect chistic.

Pregătirea preoperatorie efectuată în clinică a scăzut progresiv ca și durată în cei 20 de ani, în prezent ea efectuându-se în siguranță în 2-3 zile.

Tratamentul chirurgical constând în tiroidectomie totală, subtotală și parțială s-a aplicat în mod nepreferențial la pacienții cu guși nodulare cu diferite statusuri funcționale.

Statusul funcțional urmărit la 5 ani a arătat a frecvență mult mai mare a hiperfuncțiilor recidivante după tiroidectomiile parțiale față de cele subtotale (33,3/12,9%).

Recidiva nodulară a apărut cu o frecvență mai mare la pacienții la care s-a practicat rezecție parțială față de cei cu subtotală (29,41/6,66%), și mai frecvent la cei cu suferință cu caracter autoimun (31,03/13,43%). Evident, nu au existat recidive hiperfuncționale și nici nodulare după tiroidectomia totală. Necesarul anual de investigații după intervenția chirurgicală a fost de 2-3 ori mai redus la pacienții la care s-a practicat tiroidectomie totală.

3.4. Concluzii

Recidivele hiperfuncționale precum și cele nodulare sunt direct dependente de cantitatea de țesut restant după tiroidectomie. Caracterul autoimun al afecțiunii crește riscul de recidivă nodulară. Confortul vieții pacientului cu tiroidectomie totală este mai bun decât în celelalte cazuri, tratamentul substitutiv fiind mai ușor de condus. Tiroidectomia totală sau măcar subtotală sunt recomandate în cazurile hiperfuncționale și autoimune.

4. Studiul 2. Aprecieri asupra particularităților anatomice ale dezvoltării gușilor cu implicații asupra tehnicii chirurgicale - studiu prospectiv pe 133 de cazuri

4.1. Introducere

În scopul de a evalua gradul de dificultate al tiroidectomiei totale față de cea subtotală, a riscurilor acestora și a elementelor care pot reduce aceste riscuri, studiul urmărește elementele anatomice care se modifică în cursul dezvoltării gușilor, cu repercursiune asupra modificării poziției elementelor la risc și implicit asupra riscului operator.

Forma lobilor, direcție preferențială de dezvoltare a gușilor, influența și poziția preferențială a formațiunilor nodulare au fost studiate raportat pe grupe de dimensiuni.

Elemente tehnice chirurgicale, cum sunt direcția de abord a pediculului tiroidian inferior pentru disecția nervului recurent, secționarea musculaturii subhioidiene sau ligatura parțială de pedicul superior sunt corelate cu forma și dimensiunile gușilor dar și cu rezultatele și complicațiile postoperatorii.

4.2. Material și metodă

După aplicarea criteriilor de selecție și excludere a cazurilor au fost luate în studiu 133 de lobectomii efectuate în perioada 200-2009 în Clinica Chirurgie II din Cluj la 74 de pacienți.

Elementul de studiu a fost ales lobectomia pentru a putea evidenția modificările de formă și raporturi ale lobilor cu elementele la risc și a putea cuantifica impactul acestora. Unele din complicațiile postoperatorii au fost corelate făcându-se referire la pacienți și la evoluția lor postoperatorie.

Tehnica operatorie este descrisă pe larg, cu toate variantele ei. Cu aceeași ocazie sunt expuse modelele și metodele de măsurători efectuate pe piesă rezecată dar și modul de măsurare ecografică a dimensiunilor lobilor. Împărțirea pe trei grupe de dimensiuni a permis efectuarea demăsurărilor complexe și corelații cu gesturile chirurgicale și rezultatele postoperatorii.

4.3. Rezultate

După enumerarea rezultatelor statistice descriptive care se aliniază datelor din literatură se prezintă rezultate specifice studiului privind localizarea predilectă a formațiunilor nodulare (mijlociu-joasă), a procentului mediu ocupat de noduli în cadrul lobilor și influența lor asupra creșterii în dimensiuni.

Volumele măsurate ecografic preoperator sunt cu atât mai mari decât cele măsurate pe iesa rezecată cu cât conținutul nodular este mai mare, cauza fiind vascularizația acestora.

Relația dintre conținutul nodular și volumul lobar măsurat este direct proporțională.

Forma lobilor crescuți în dimensiuni este de pară ușor turtită, cu dimensiunile de la bază mai frecvent crescute, acolo unde și frecvența de apariție a nodulilor este mai mare.

Prin dezvoltare gușilor printr-un mecanism de rostogolire, se schimbă unele raporturi importante pentru chirurg.

Locul de pătrundere a nervului recurent sub membrana cricotiroidiană este constant același indiferent de dimensiunea gușii. Pe când locul de intersectare a acestuia cu artera tiroidiană inferioară se deplasează foarte puțin, locul de abord al capsulei de către pediculul vascular mijlociu (venos) se deplasează mult în afară și în jos.

4.4. Concluzii

Tiroidectomia totală se poate practica în siguranță după o curbă de învățare dacă se respectă recomandările enumerate. Identificarea nervului recurent atât în tehnica totală cât și subtotală este mai puțin periculoasă decât evitarea oarbă a acestuia.

Direcția optimă de abord asupra recurentului a fost din exterior spre interior și de jos în sus, cu complicații minime.

Secționarea musculaturii subhioidiene a fost benefică la cazurile de diescție dificilă, dar nu a adus aport la cazurile de subtotală pe guși mici.

Pediculul mijlociu (venos) abordează capsula cu atât mai jos, mai lateral și mai anterior cu cât dimensiunile lobului sunt mai mari.

Complicațiile recurențiale și cele paratiroidiene pot fi mult reduse cunoscând faptul că nervul recurent cu toată porțiunea posterioară a lobului în dreptul ligamentului Berry sunt relativ fixe și stabile ca poziție, indiferent de dimensiunea gușii.

Examinările ecografice reprezintă metoda de examinare preoperatorie cea mai corectă dar există totuși diferențe între măsurătorile efectuate ecografic și cele pe piesă rezecată.

5. Studiul 3. Tireopatiile autoimune și titrul anticorpilor antitiroidieni după tiroidectomia totală și subtotală - studiu randomizat prospectiv pe 32 de cazuri.

5.1. Introducere

Tireopatiile autoimune sunt afecțiuni ale tiroidei care evoluează cu creșterea titrului de anticorpi antitiroidieni în circulație. Caracteristic acestor anticorpi este modul de acțiune încrucișat cu alte tipuri de țesuturi.

Studiul își propune să evalueze evoluția în timp a titrului anticorpilor antiperoxidazici (aTPO) după tiroidectomia totală și subtotală.

5.2. Material și metodă

Au fost luați în studiu un număr de 34 de pacienți cu afecțiuni tiroidiene autoimune operați în Clinica Chirurgie II în perioada 1997-2002 și s-a urmărit titrul aTPO la intervale de 1, 3, 6 și 10 ani.

Cele două loturi care au cuprins în mod aleatoriu pacienți cu Basedow și cu tiroidită Hashimoto au fost tratați în mod randomizat prin tiroidectomie totală sau subtotală.

5.3. Rezultate

Rezultatele inițiale arată o scădere evidentă cu revenirea spre normal a titrului aTPO la pacienții cu tiroidectomie totală, dar fără o semnificație statistică. Cercetarea în amănunt a cazurilor au arătat două valori extreme la doi pacienți care de fapt avea tiroidă ectopică retrosternală și la care titrul aTPO nu a scăzut iar necesarul de tratament substitutiv a fost redus.

Aplicarea testului Grubbs a permis eliminarea lor din studiu prin identificarea ca valori aberante iar rezultatul final arată o curbă evidentă mult mai abruptă de scădere a aTPO postoperator la pacienții cu tiroidectomie totală.

5.4. Concluzii

Tiroidectomia totală este singura care crează premisele scăderii la normal a anticorpilor tiroidieni în postoperator și consecutiv scăderea efectelor nedorite ale acestora.

Problema care se pune este prezența țesutului ectopic la anumiți pacienți, cu o frecvență încă neclară redată de literatura de specialitate. În aceste situații tiroidectomia totală este doar teoretică, la nivel cervical, fără răsunetul scontat la nivelul întregului organism.

6. Concluzii generale

6.1. Concluzii primare

1. Tiroidectomia totală este varianta optimă de utilizat în tratamentul gușilor, mai ales în condițiile prezenței unei patologii autoimune.
2. Gușile autoimune și gușile polinodulare neautoimune cu noduli pe marginea posterioară bilateral impun o atitudine de tip tiroidectomie totală „de necesitate”.
3. Tiroidectomia totală „de principiu” a dat rezultate funcționale și imunologice mai bune comparativ cu variantele conservative. Ea se poate practica în locul metodelor mai mult sau mai puțin conservatoare în gușile neautoimune și acolo unde masele nodulare permit o acțiune parțială sau subtotală.
4. Este momentul să numim „tiroidectomie totală de necesitate” gestul chirurgical efectuat atunci când nu există altă posibilitate și suntem forțați la o tiroidectomie totală (formațiuni nodulare pe marginea posterioară a lobilor sau prezența unei patologii autoimune), și „tiroidectomie totală de principiu” atunci când folosim această variantă tehnică indiferent de natura leziunilor sau a stării funcționale.
5. Calitatea vieții, dată de conducerea mai facilă a unui tratament substitutiv, este notabil îmbunătățită în tiroidectomia totală față de opțiunile conservative.

6.2. Concluzii secundare

1. Tiroidectomia totală duce la evitarea recidivelor hiperfuncționale. Ele apar mai frecvent în tiroidectomia parțială decât în cea subtotală.
2. Recidiva nodulară este mai frecventă în gușile autoimune cu tiroidectomie conservativă decât în cele neautoimune.
3. Riscul de hipofuncție (mixedem) în lipsa unui tratament substitutiv adecvat după tiroidectomie totală este evident.
4. Recidivele nodulare sunt absente în tiroidectomia totală și apar mai rar în cea subtotală față de parțială.
5. Microcalcifierile intranodulare sunt cu atât mai sugestive pentru cancerul tiroidian cu cât survin pe guși de dimensiuni mici cu apariție sau descoperire recentă.
6. Persistența caracterului autoimun este susceptibilă doar în tiroidectomiile de tip conservativ.
7. Necesarul de analize postoperatorii după tiroidectomia totală este mult mai redus față de tiroidectomiile de tip conservativ iar tratamentul substitutiv este mai ușor de condus în lipsa unui țesut remanent cu secreție adesea imprevizibilă.
8. Calitatea vieții pacientului este net superioară după tiroidectomia totală, cu număr mai redus de analize și ajustări necesare anual.
9. Gușile polinodulare reprezintă principala indicație de tiroidectomie.
10. Examinarea ecografică asociată cu testele imunologice funcționale și markerii tumorali (calcitonina) și FNA trec în umbră beneficiile unei scintigrafii tiroidiene.
11. Pregătirea preoperatorie în spital timp de 2 zile la gușile normo- sau hipofuncționale și 3 zile la gușile cu hiperfuncție aduse la normofuncție în prealabil, pare să fie optimală din punct de vedere economic precum și a siguranței pacientului.
12. Este absolut necesară diferențierea clară a noțiunilor de tiroidectomie totală, parțială (~20g de țesut restant) și subtotală (~10g de țesut restant) ca urmare a implicațiilor asupra evoluției postoperatorii.
13. Sunt de evitat denumiri ale actului operator de tipul "tiroidectomie totală intracapsulară" sau „tiroidectomie cvasisubtotală”.
14. Poziția pătrunderii NLR (nervului laringeu recurent) sub membrana cricotiroidiană este fixă la fiecare pacient, indiferent de dimensiunea gușii.
15. Intersectarea NLR cu ATI (artera tiroidiană inferioară) se regăsește întotdeauna în limite relativ fixe față de orificiul de pătrundere al NLR sub membrana cricotiroidiană.
16. Disecția lobului tiroidian dinspre medial spre lateral prin ligamentul lui Berry expune la riscul lezării NLR.
17. Ligatura selectivă exclusiv a ramurilor anterioare a pediculului superior tiroidian în lobectomiile subtotale nu expune la riscuri și este benefică asupra funcției paratiroidiene postoperatorii.
18. Durata totală de spitalizare poate fi redusă prin pregătirea preoperatorie a pacientului la domiciliu cu soluție LUGOL 1% urmată de 2-3 zile de sedative și β -blocante administrate intraspitalicesc.
19. Pregătirea preoperatorie cu soluție LUGOL a pacienților hiperfuncționali (Basedow) reduce hiperemia glandulară și implicit sângerarea intraoperatorie cu scăderea riscului lezării elementelor la risc.
20. Tiroidectomia totală este cu adevărat totală numai la pacienții fără țesut ectopic.

21. Clasificarea dimensiunii gușilor trebuie să respecte convenția OMS din 1994 dar asocierea vechii clasificări ce rafinează categoriile de guși de mari dimensiuni este încă utilă având în vedere patologia întâlnită de noi.

SUMMARY OF THE PhD THESIS

Surgical treatment of goiters

PhD student **Gabriel Olteanu**

Thesis adviser **Prof. Dr. Aurel Andercou**

2015



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

SUMMARY

ABREVIERI UTILIZATE ÎN TEXT	11
INTRODUCTION	13
CURRENT STATE OF KNOWLEDGE	
1.General considerations	17
1.1. Surgical anatomy	17
1.1.1. Thyroid position and description.....	17
1.1.2. Thyroid vascularization	18
1.1.3. Thyroid nerves	19
1.1.4. Important thyroid relations.....	20
1.2. Physiology ant physiopathology elements.....	20
1.2.1. Thyroid hormone production	20
1.2.2. Thyroid function regulation	21
1.3. Paraclinical methods of thyroid examination.....	22
1.3.1. Morphological examination	22
1.3.2. Functional examination.....	24
2.Dagnosis and actual treatment protocols	25
2.1. Actual definition and clasification of goiters	25
2.3. Sugical treatment indications	27
PERSONAL CONTRIBUTION	
1.Work hypothesis	31
1.1. Main objectives	31
1.2. Secondary objectives.....	32
2.General methodology	33
3.Study 1. Treatment and results in goiter surgery; a prospective study over 20 years in IInd Surgery Clinic Cluj	35
3.1. Introduction	35
3.2. Material and method	36
3.2.1. The database	36
3.2.2. Analyse and programming	37
3.2.3. User interface.....	37
3.2.4. Case selection	38
3.2.5. Examination and measurements.....	39
3.2.6. Statistical workflow	39
3.3. Results	40
3.3.1. Epidemiology	40
3.3.2. Diagnostic	41
3.3.3. Clinical aspects	43
3.3.4. Paraclinical aspects.....	45
3.3.5. Preoperative preparation.....	48
3.3.6. Surgical treatment	49
3.3.6.1. Basedow-Graves disease	49
3.3.6.2. Autoimmune thyroiditis.....	50
3.3.6.3. Non-autoimmune nodular goiters.....	51
3.3.7. Late postoperative complications	51
3.3.7.1. Functional rebound	51
3.3.7.2. Nodular rebound.....	55
3.4. Discussions	57
3.5. Conclusions	59
3.5.1. Main conclusions	59
3.5.2. Secondary conclusions.....	60
4.Study 2. Anatomical particularities in goiter development implying on surgical technique – 133 cases prospective study	61

4.1. Introduction	61
4.2. Material and method	62
4.2.1. Case selection	62
4.2.2. Examination and measurements	63
4.2.3. Surgical technique	65
4.2.4. The database	76
4.3. Results	78
4.3.1. Correlations between volume and nodule situation	86
4.3.2. Correlations between lobe dimension and shape	89
4.3.3. Correlations on surgical technique	91
4.4. Discussions	98
4.5. Conclusions	107
4.5.1. Main conclusions	107
4.5.2. Secondary conclusions	108
5. Study 3. Autoimmune thyroid diseases and thyroid antibody level after total and subtotal thyroidectomy - a randomized study on 32 cases.	109
5.1. Introduction	109
5.1.1. Basedow-Graves disease	109
5.1.2. Hashimoto thyroiditis	109
5.2. Material and method	111
5.2.1. Case selection	111
5.2.2. Preoperative assessment	113
5.2.3. Preoperative preparation	113
5.2.4. Surgical treatment	114
5.2.5. Hystopathological examination	114
5.2.6. Postoperative examinations and measurements	115
5.3. Results	115
5.3.1. Autoimmune thyroiditis	116
5.3.2. Basedow-Graves disease	118
5.3.3. Thyroid antibody trend	120
5.4. Discussions	125
5.5. Conclusions	125
6. General discussions	127
7. General conclusions	129
7.1. Main conclusions	129
7.2. Secondary conclusions	129
8. Thesis originality and innovative contribution	131
8.1. Originality	131
8.2. Innovative contribution	131
REFERENCES	133

Keywords: thyroid, goiter, nodule, total thyroidectomy, Basedow, Hashimoto, thyroid hormones, antibodies, ultrasound, scintigraphy.

CURRENT STATE OF KNOWLEDGE

The surgical treatment in thyroid diseases was debated for a long time and even so we are far away to reach a consensus regarding the indications, technical variants, benefits and risks.

There are currently still reluctant opinions in literature and among doctors regarding guidance in the patients with nodular goiter, with or without hyperactivity, for a surgical solution.

Regarding the surgical approach there are several guidelines.

In the general part are denoted the elements of surgical anatomy, physiology and thyroid pathophysiology, clinical and laboratory diagnosis, current classifications, diagnosis protocols and current indications for surgical treatment.

Surgery is indicated in the following situations:

- Failure of the medical treatment
- Nodular goiters
- Huge goiters with compressive signs
- Hyperthyroid goiters
- Malignancy suspecting goiters

Partial and subtotal thyroidectomy are most frequently indicated by most authors.

The option of total thyroidectomy has still limited indications as in patients without normal thyroid tissue in posterior and in incidentalomas, with no clear references at the autoimmune aspects.

PERSONAL CONTRIBUTION

1. Work hypothesis

I initiated this study willing to clarify the controversial role of total thyroidectomy in the surgical treatment of goiters.

By my own professional experience I noticed a relative high rate late complications after conservative operations and their total absence after total thyroidectomy. I noticed as well the decrease of immediate surgical complications correlated with a higher practical experience with total thyroidectomy. My wish was to verify these findings and correlate them with individual and pathological findings before assuming the total thyroidectomy to be the best option in surgical treatment of goiters.

On this purpose I studied immediate and late complications, functional and nodular rebounds after different types of thyroidectomy.

Extensive study of the development of the goiters allows comparative evaluation of the risks and pitfalls of the various treatment options.

The impact of surgical treatment option is also present on the autoimmune nature of the cases, manifesting differently in postoperative treatment depending on the chosen variant.

1.1. Main objectives

Establishing the place of the total thyroidectomy among the other techniques by:

- Determining the functional recurrence rate in patients treated with total thyroidectomy compared to the conservative options.

- Evaluating the frequency of postoperative nodular complications related to the different types of interventions.
- Identifying the frequency of nodular postoperative complications related to the different types of interventions.
- Establishing anatomical particularities in goiters development correlated with the the operative risk and therapeutic traps in different types of thyroidectomy and their correlation to the immediate and late postoperative complications.
- Postoperative quality of life related to the surgical treatment
- Defining total thyroidectomy as to be chosen on purpose or because no other solution is possible, like „on purpose” or „necessity driven”.

1.2. Secondary objectives

- Setting the rate of thyroidectomy indications on different types of pathology
- Exposing the most frequent clinical signs
- Assessing the concordance and accuracy of the imagistic investigation methods in nodular goiters.
- Establishing the methods and optimal time interval for preoperative preparation while decreasing the hospitalization cost.
- Reevaluating the terminology of the thyroid surgical procedures , avoiding confusions.
- Establishing a unique modality of goiter dimensions reporting, as actually more than 3 classifications are in use, some of them with historical value.

2. General methodology

The central point of the study is based upon a Database established and conceived by me in 1991 on the purpose of prospective research concerning the surgical thyroid pathology. On this purpose I have written a specific program for data harvesting. The Database includes the Second Surgical Clinic Cluj-Napoca over 20 years casuistry and was continuously updated.

The Database included patient ID and data related with the underlying disease, treatments , functional state, data related to imagery, intra operatively and resected lobes anatomical measurements, data regarding surgical procedures with difficulty degree evaluation , data upon the progress, immediate and late complications, results of the histopathological findings as well as data related to the evolution of the patients in time.

Data mining was performed at the admission and during the hospitalization period using a specific formula and a specific user interface.

Statistical data processing was performed after exporting in programs specially designed for this propose (Excell, SPSS, Medcalc).

Descriptive statistics results were expressed in ratios or percentages with tow digits , median +/- standard deviation. The Grubbs and Iglewicz-Hoaglin concordance tests were used for discharging the wrong enrolled cases having aberrant values. The T-student, Chi-squared and Anova statistical testes were intensively used.

Data interpretation was performed considering the statistic results reported to other recent studies in literature.

3. Study 1. Treatment and results in goiter surgery; a prospective study over 20 years in IInd Surgery Clinic Cluj.

3.1. Introduction

The the study starts from the assumption that the surgical treatment must be correlated with the functional variances and the nodular or autoimmune character of the goiters. The purpose was to develop a study on different types of diagnostics, indications and surgical techniques, correlating them with the postoperative risks, complications, and quality of life after surgery.

The study objectives were the highlighting of some correlations between this elements witch should bring us in front of conclusions regarding the role of different types of thyroidectomy in decreasing the functional and nodular recurrences, increasing cost efficiency, and improving the patient's quality of life.

3.2. Material and method

Using a computer program based on a management system of databases written by author and subsequently brought up to date permanently , we studied 1593 patients operated in the Surgical Clinic in 1990-2009 with thyroid surgical pathology.

After applying the selection criteria and well-defined exclusion criteria 199 patients remained in the study and could be traced each for a period of 5 years postoperatively.

We noted elements of clinical diagnosis, current goiters staging, their particular elements of paraclinic diagnosis with parenchymal or nodular ultrasound aspects, functional stage by FT4 and TSH immunological titration and autoimmune character by dosing aTPO preoperatively and then after a period of 5 years . We also noted the necessary number of endocrinological consults with the number of substitution dosage adjustments correlated with total, subtotal or partial thyroidectomy.

3.3. Results

We noticed the sex ratio and medium age to converge with the data in the literature. Patient origin depended on the accessibility rate but there was a great number of patients originating from the non related counties, known as endemic zones. 57,29% of the goiters had increased dimensions - IInd degree based on WHO since 1994, and over 90% had polinodular imagistic aspect.

By functional point of view, the cases with moderate hyperfunction prevailed, followed by normofunctional cases. Marked hiperfunction associated with toxic goiters had an incidence of 17, 08 % and hypofunctional goiters were only 12.06%. Autoimmune diagnosis was established in 36,18% of cases. The preoperative treatments consisted of synthetic antithyroid drugs (37,24%) and thyroid hormones (53,44%) .

The frequency of the scintigrafic examinations decreased from year to year being replaced lately by ultrasound. 90,66% of nodular formations were echographycaly described as parenchimal, 18,38% with mixt character and 15,44% with cystic aspects.

Preoperative preparing performed in our clinic decreased progressively by duration in the last 20 years , being done lately in 2-3 days.

The surgical treatment consisting in total , subtotal and partial thyroidectomy was performed routinely in patients with nodular goiter in different functional stages.

The functional status followed up after 5 years showed a much higher frequency of hyperfunction recurrences after partial thyroidectomy in comparison with subtotal thyroidectomy (33,3/12,9%).

Nodular recurrence appeared with a higher frequency in patients with partial resection in respect with those with subtotal resection (29,41/6,66%), and more frequent in those with autoimmune disease(31,03/13,43%). Obviously after total thyroidectomy there were no hiperfunctional and nodular recurrences. The annual need of investigations

after surgical treatment was 2-3 times decreased after total thyroidectomy compared to the other techniques.

3.4. Conclusions

Nodular and hyperfunctional recurrences are directly dependent on the quantity of residual tissue after thyroidectomy.

The autoimmune character of the disease increases the risk of nodular recurrence. The comfort of life after the total thyroidectomy is much better comparing with the other treatments, the substitutive treatment being easier to manage. Total thyroidectomy or at least subtotal thyroidectomy are indicated in hyperfunctional and autoimmune diseases.

4. Study 2. Anatomical particularities in goiter development implying on surgical technique – 133 cases prospective study.

4.1. Introduction

In order to evaluate the difficulty degree of total thyroidectomy in comparison with subtotal procedure, its risks and the elements which can decrease these risks, the study follows the anatomical elements involved in goiters development and the changes in position of the elements at risk correlated with the operative risk.

The shape of the lobes, the preferred direction of goiter development, the influence and preferred position of the nodules were studied compared to the dimensions groups selected.

Surgical technique elements such as direction of the inferior thyroidian pedicle approach, subhyoidian musculature sectioning or partial ligation of the superior pediculus are correlated with goiters shape and dimensions and the postoperative results and complications.

4.2. Material and method

After applying the selection and exclusion criteria there were taken into account 133 lobectomies performed between 2000-2009 in the IInd Surgical Clinic Cluj on 74 patients.

Lobectomy was chosen as the study's central element for highlighting the modification in shape and the relation of the lobe with the risk elements and quantifying their impact. Some of postoperative complications were correlated considering the patients and their postoperative evolution.

Surgical technique is described widely with all its options. The models and measurement methods performed on resected specimen as well as the ultrasound measurement and calculus of the lobes and nodules were exposed. The 133 lobes were divided in three groups by dimension in order to achieve complex measurements and correlations with surgical gestures and postoperative results.

4.3. Results

After numbering the descriptive statistical results which aligns to the results described in literature, specific results are presented regarding the favorite placement of the nodular formations (middle-lower), the means percentage occupied by the nodules inside the lobes and their influence over the lobe increase in volume.

The postoperative ultrasound measurements of lobe volumes are increased compared to the resected specimen measurements, proportionally with the percentage of nodular content, probably because the nodule vascularisation.

The connection between the nodular content and the measured lobar volume is directly proportional, the enlarged lobes are pear shaped and slightly flattened, with an increased base, where the nodular frequency is higher.

The developing mechanism of goiters follow a rolling pattern and as a consequence some crucial relations for the surgeon are changing.

The entering place of the recurrent nerve under the cricothyroidian membrane is in constant position with no relation with goiter dimensions.

While the intersecting point with inferior thyroid artery shifts very little, the place of the capsule approach by the middle vascular pedicle (venous) shifts a lot outside and down.

4.4. Conclusions

Total thyroidectomy can be performed safely after a probation time if the mentioned instructions are being taken into account. The exposure of the recurrent nerve in the total and subtotal technique is less dangerous than the blind avoidance of it.

The optimal path of approach of the recurrent nerve was from the exterior to the interior and from down upwards, with minimal complication.

The subhyoidian musculature resection was beneficial in cases with difficult dissection, but was not useful in cases of subtotal thyroidectomy performed on small goiters.

The middle pedicle (venous) approaches the capsule lower, lateral and anterior, in relation with goiter dimensions. The parathyroid and recurrent complication can be decreased by careful dissection keeping in mind that the recurrent nerve adjacent to the Berry's ligament are relatively fixed as position regardless of the goiters dimension.

The ultrasound is the most reliable preoperative examination method but there are slight differences between the ultrasound and the resected specimen dimensions, proportional with the lobe dimension and its nodular content.

5. Study 3. Autoimmune thyroid diseases and thyroid antibody level after total and subtotal thyroidectomy - a randomized study on 32 cases.

5.1. Introduction

Autoimmune thyroid diseases evolve with the increase of anti thyroid antibodies in circulation. These antibodies cross-act with other type of tissues.

The study's goal is to evaluate the trend of anti peroxide antibody (aTPO) after total or subtotal thyroidectomy.

5.2. Material and method

34 patients with autoimmune thyroid disease operated in IInd Surgical Clinic Cluj between 1997-2002 were observed and the aTPO trend was followed at 1, 3, 6 and 10 years interval.

They were randomly divided in two lots which included patients with Basedow and Hashimoto thyroiditis and were treated randomly with total or subtotal thyroidectomy.

5.3. Results

The initial results showed a clear decrease with return to normal of the aTPO in patients with total thyroidectomy but with no statistical significance. The particular research on two patients with total thyroidectomy, which had very high values of aTPO and low needs of substitution treatment, found that in fact they had ectopic thyroid tissue. The Grubbs test allowed to leave out the two outlier values and the final result on 32 cases

shows an even more decreasing trend of the postoperative aTPO values in patients with total thyroidectomy, only this time with high statistical significance.

5.4. Conclusions

Total thyroidectomy is the only technique which creates the decreasing trend to normal levels of thyroid antibodies in postoperative stage and consecutively decreasing their unwanted effects.

The problem is to understand that total thyroidectomy can be really total only in patients without ectopic thyroid tissue. The real incidence of ectopic thyroid tissue is not yet clear. In these conditions total thyroidectomy is just at cervical level, without the any echo at the level of the entire organism.

6. GENERAL CONCLUSIONS

6.1. Main conclusions

1. Total thyroidectomy is the optimal treatment to be chosen in goiter treatment, especially in the presence of autoimmune disorders.
2. Autoimmune and polinodular nonautoimmune goiters with bilateral nodularity on the posterior edge of the lobes require a „necessity driven” total operative ablation.
3. Total ablative procedure „on purpose” resulted in better functional and immunological outcome than the partial conservative methods. In this case, total resection can be performed instead of relative conservative methods in nonautoimmune goiters and nodular goiters, even when there actually is a possibility to leav a portion of tissue in posterior.
4. It's the right moment to denominate as „necessity driven” thyroidectomy the surgical sanction in wich we are obliged by the presence and position of nodes to a total thyroidectomy and as „on purpose” total thyroidectomy the case where, even if there are possibilities, we prefer not to leave any remanent tissue after operation.
5. Life quality is highly improved after total thyroidectomy by simplifying the postoperative susbtitutive treatment.

6.2. Secondary conclusions

1. Functional rebounds are seen more often after partial than after subtotal thyroidectomy and are totally missing after total thyroidectomy.
2. Nodular rebound incidence is higher in nodular autoimmune than in nonautoimmune goiters after conservative procedures.
3. Deep hypofunction (mixoedema) risk is present in the absence of sustained substitutive treatment after total thyroidectomy.
4. There are no nodular rebounds after total thyoidectomy but their incidence is higher after partial than after subtotal procedure.
5. Nodular microcalcifications are more suggestive for thyroid cancer if arising on small recent nodular goiters with rapid development.
6. Autoimmune reaction persistence is possible only after conservative procedures.
7. Hormonal immunological tests and endocrinological examinations frequency are lower after total thyroidectomy as susbtitutive traetment is easier to conduct.
8. Patient life quality is higher with lower treatment adjustment necessity after total procedure.
9. Polinodular goiters are the main indication for thyroidectomy.

10. Ultrasound examination combined with immunological hormonal and antibodies tests as well as with tumoral markers, along with FNA, become more and more important as diagnostic procedures compared to scintigraphical examination.
11. 2-days preoperative preparation in normo- or hypofunctional goiters and 3- days in hiperfunctional goiters (afetr being brought to normofunction) seems to be the right thing to do for economic and patient security reasons.
12. Because of the postoperative evolution and because of scientific reasons, there is a necessity to distinguish the partial thyroidectomy (with ~20g remnant tissue) from the subtotal one (~10g of remnant tissue).
13. „Total intracapsular thyroidectomy” and „cvasisubtotal thyroidectomy” are terms to be avoided and replaced by partial, subtotal and total thyroidectomy.
14. Recurrent larigeal nerve position before entering de cricothyroid membrane is allways constant, no matter the goiter size.
15. The intersection position of the inferior thyroid artery with the recurrent larigeal nerve before entering de cricothyroid membrane is also allways relatively constant, no matter the goiter size.
16. Lobe dissection through the Berry’s ligament from medial to lateral in order to expose the recurrent larigeal nerve rises the risk of it’s injury.
17. Selective ligature of anterior branches of superior thyroid artery does not expose to any risk and is good for postoperative evolution of parathyroid function after conservative procedures.
18. Total hospitalization time can be reduced by administering the Iodine Lugol’s solution at home, and only in hiperfunctional patients.
19. Preoperative preparation with Lugol’s solution in Basedow patients proved to reduce gland hyperemia, lower the hemorage and thus lower the high risc elements lesion incidence.
20. Performed total thyroidectomy can be realy considered as total only inpatients with no ectopic thyroid tissue.
21. Goiter dimension classification must respect the WHO 1994 regulations but there still is some interest of using the old classification in very high goiters.