

NEKE DESKRIPTIVNO-EPIDEMIOLOŠKE KARAKTERISTIKE MALIGNIH TUMORA ŠTITASTE ŽLEZDE U SRBIJI

Dragan Miljuš, Snežana Živković

S a ž e t a k: Posle raka ovarijuma, maligni tumori štitaste žlezde predstavljaju najčešću primarnu lokalizaciju malignih neoplazmi endokrinog sistema. Prema najnovijim podacima svetske asocijacije registara za rak, procenjuje se da u svetu godišnje od raka štitaste žlezde oboli približno 123 000 i umre oko 26 000 osoba, pri čemu 2/3 obolelih, umrlih potiče iz nerazvijenih zemalja. Karcinomi štitaste žlezde mogu da se pojave u bilo kojoj uzrasnoj grupi, međutim, retko se registruju do 30 godina, a najčešće između 40-65 godina. U odnosu na muškarce, žene u proseku tri puta više obolevaju. Najviša incidencija raka štitaste žlezde u Evropi evidentira se na Islandu, a najniža u Španiji, Velikoj Britaniji i balkanskim zemljama. U Srbiji tokom 2000. godine najviše incidencije raka štitaste žlezde bile su u Beogradu i Severnobačkom okrugu, a najniže u Topličkom okrugu. Za poslednjih deset godina stope incidencije malignih tumora štitaste žlezde u Srbiji porasle su za gotovo 60%. Od 1985. do 2000. godine u našoj republici stope mortaliteta od ove primarne lokalizacije kod žena su porasle za 70%, dok se kod muškaraca uz manje oscilacije, ovakav porast ne evidentira. Najviše umrlih osoba oba pola od raka štitaste žlezde registrovan je u uzrastima od 50 do 79 godina. Gotovo 90% svih malignih tumora štitaste žlezde je patohistološki verifikovano. U trenutku postavljanja dijagnoze, 1,8% karcinoma ovog malignoma nalazio se u stadijumu in situ, gotovo polovina bila je lokalizovana, a 37% svih karcinoma bila je sa regionalnim i udaljenim metastazama. Najveća učestalost regionalnih i udaljenih metastaza registrovana je kod medularnog i anaplastičnog karcinoma.

K l j u č n e r e č i: epidemiologija, karcinom, štitasta žlezda.

A b s t r a c t: Malignant tumors of thyroid gland are most frequent primary site, after ovary cancer, of all cancers of endocrine system. International Agency for Cancer Research estimated that yearly in the world has been diagnosed approximately 123 000 of new cases of thyroid cancer and died 26 000, 2/3 from non developed countries. Thyroid cancer can occur in any age group, although it is most common after age 30, frequently between age 40-65. Females are more likely to have thyroid cancer at a ratio of 3:1. High incidence rate of thyroid cancer in Europe has been registered on Island, inspite of low incidence rate in Spain, Great Britain and in Balkan countries. During the year 2000, in the Republic of Serbia, the highest rates were in Belgrade and Severnobački region, and the lowest in Toplički region. In the past decade incidence rates of thyroid cancer arise for almost 60%. Since year 1985 untill 2000 in Serbia mortality rates of thyroid cancer arise in females approximately 70%, but in males it

Institut za zaštitu zdravlja Srbije, Beograd
nezaraznibatut@yahoo.com

has not been registered arise in mortality rates. The most common age group in which we have noticed high mortality rates of thyroid cancer were 50-79. Almost 90% of all thyroid cancers were pathohistologically verify, 1.8% as carcinoma in situ, half of all as localised, but 37% patients were diagnosed with lymphnode or distant metastasis. Metastasis, regional and distant, frequently occur in medullary and/or anaplastic cancer of thyroid gland.

Key words: epidemiology, cancer, thyroid gland.

Maligne neoplazme čini grupa od približno 100 nozoloških entiteta, različite etiologije, lokalizacije i prognoze. Prema najnovijim procenama Svetske zdravstvene organizacije (1) u svetu od malignih neoplazmi svake godine oboli približno 10 miliona i umre oko 6,2 miliona ljudi.

Populacioni registar za rak evidentira sve relevantne podatke o novoobolelim licima od malignih tumora koji žive na određenoj teritoriji. Jedna od osnovnih uloga populacionog registra za rak (2,3,4) je da utvrđivanjem i neprekidnim praćenjem stopa incidencije, pruži objektivnu sliku distribucije i frekvencije ovog masovnog oboljenja, u definisanoj populaciji i vremenu.

Ove informacije su neophodne za kontinuiranu procenu oboljenja u populaciji, planiranje opreme, kadrova i prostora potrebnih za dijagnostiku, lečenje i rehabilitaciju obolelih od raka, planiranje epidemioloških i drugih studija u cilju istraživanja faktora rizika, evaluaciju preventivnih mera i zdravstveno vaspitnu intervenciju (5,6,7,8).

Procenjuje se da su u našoj republici (bez Kosova) u 2000. godini standardizovane incidencije kod muškaraca iznosile 248,1⁰/0000, odnosno kod žena 195,7⁰/0000 (1). Već duži niz godina obolevanje i umiranje od malignih tumora u našoj sredini evidentira porast. Visoka prevalencija faktora rizika za nastanak malignoma, kao i produženo očekivano trajanje života stanovnika u Srbiji, rezultiraće porastom broja novoobolelih i umrlih od malignoma (9,10) i u narednom periodu, što zdravstvenu zaštitu obolelih od malignih neoplazmi čini sve kompleksnijom.

Posle raka ovarijuma, maligni tumori štitaste žlezde predstavljaju najčešću primarnu lokalizaciju malignih neoplazmi endokrinog sistema (11). Karcinomi štitaste žlezde mogu da se pojave u bilo kojoj uzrasnoj grupi (12,13), međutim, retko se registruju do 30 godina, a najčešće između 40-65 godina. U odnosu na muškarce, žene u proseku tri puta više obolevaju (14). Kod obolelih od raka štitaste žlezde često se sreće anamnestički podatak o dijagnostičkoj, terapijskoj i/ili akcidentalnoj ekspoziciji glave i vrata x-zracima i to 15 do 30 godina pre pojave oboljenja (15,16,17). Ne retko, karcinomu štitaste žlezde prethodi hronično visok nivo tireostimulirajućeg hormona (18).

Primećena je i familijarna agregacija oboljenja koja se nasleđuje dominantno autozomalno i to za oko 5% papilarnih i približno 25% medularnih karcinoma (19,20). Klinička slika zavisi od tipa malignog tumora (21) i najčešće je prati uvećana štitasta žlezda tvrde konzistencije, bezbolno uvećanje vrata ili cervikalnih limfnih žlezda,

dok se disfagija, stridor i promuklost javljaju kod visoko invazivnih karcinoma. Od morfoloških tipova malignih tumora štitaste žlezde papilarni i papilarno-folikularni karcinomi javljaju se u približno 75%, folikularni karcinomi u oko 15%, medularni karcinomi (č 7%), anaplastični karcinomi (č 2%), dok se sarkomi, limfomi, teratomi u štitastoj žlezdi najređe dijagnostikuju (22).

Prema većini autora (23,24,25) od papilarnog i papilarno-folikularnog karcinoma štitaste žlezde u proseku tri puta više obolevaju žene, najčešće između 30-50 godina starosti. Najveći broj novoobolelih (do 85%) u anamnezi ima podatak o ranijem zračenju. Polovina obolelih u trenutku postavljanja dijagnoze već ima cervikalnu limfadenopatiju. Ovaj tip karcinoma raste sporo i izuzetno retko daje udaljene metastaze. Kod mlađih pacijenata sa veličinom maligne neoplazme manjom od 1,5 cm stopa izlečenja je izuzetno visoka.

Od folikularnog karcinoma štitaste žlezde takođe tri puta više obolevaju žene, najčešće u uzrastima između 40 - 60 godina. Ovaj karcinom izuzetno je redak kod dece. U anamnezi retko postoji podatak o ranijem zračenju, a tek svaki deseti pacijent razvija cervikalnu limfadenopatiju. Ovaj tip malignoma češće daje udaljene metastaze, a kod mlađih pacijenata sa tumorom manjim od 1,0 cm, stopa izlečenja iznosi približno 80%.

Odnos novoobolelih muškaraca i žena od medularnog karcinoma štitaste žlezde iznosi 1:1,5. Najčešće se javlja između 40-60 godina starosti. Često se dobija podatak o pojavi ovog tumora u istim porodicama, bez podataka o ranijoj ekspoziciji zračenju. Rano se uočava cervikalna limfadenopatija, češće daje udaljene metastaze, a kod mlađih pacijenata stopa izlečenja je visoka, osim kod muškaraca do 50 godina starosti sa MEN II-b sindromom gde je prognoza loša.

Anaplastični karcinom štitaste žlezde dva puta se češće javlja kod muškaraca. Najviše obolelih registruje se posle 65 godina starosti i izuzetno je redak kod mladih osoba. U anamnezi često postoji podatak o zračenju. Devet od deset pacijenata u trenutku postavljanja dijagnoze već ima cervikalnu limfadenopatiju i udaljene metastaze. Ovaj karcinom brzo raste, najagresivniji je i sa najlošijom prognozom.

Cilj

Cilj rada bio je sagledavanje nekih deskriptivno-epidemioloških karakteristika obolelih i umrlih osoba od malignih tumora štitaste žlezde na području Srbije (bez Kosova).

Metod

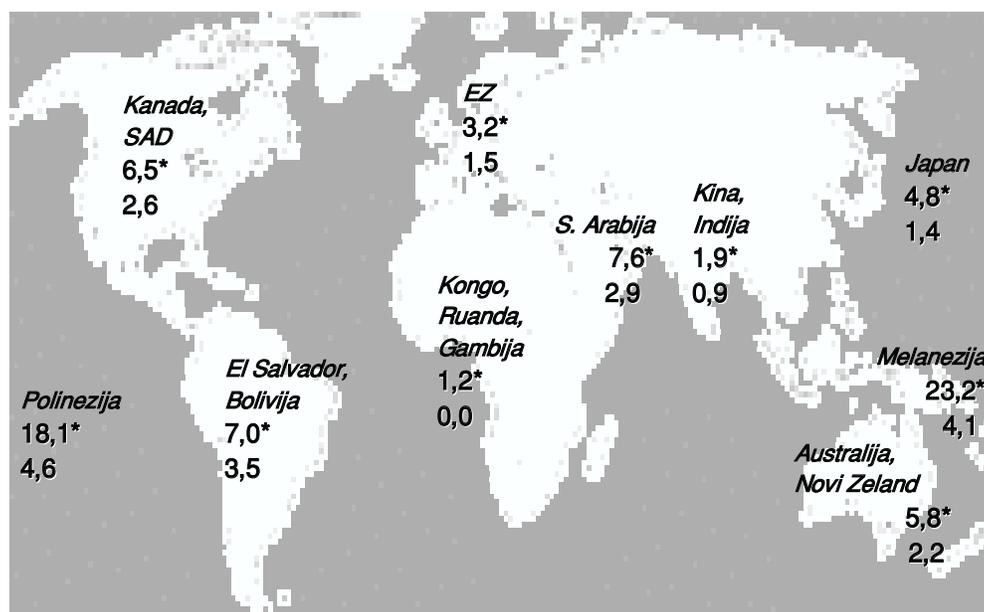
Kao izvor podataka o obolevanju od malignih tumora štitaste žlezde poslužili su podaci Registra za rak centralne Srbije i Vojvodine u periodu od 1990. do 2000. godine. Izvor podataka o umiranju od malignih tumora štitaste žlezde bio je

nepublikovani materijal Republičkog zavoda za statistiku od 1985. do 2000. godine. Podaci o populaciji potiču iz odgovarajućih publikacija iz iste ustanove.

U radu je primenjen deskriptivni epidemiološki metod. Kao pokazatelji obolevanja i umiranja korišćene su stope, nestandardizovane i standardizovane prema populaciji sveta po Segiju.

Rezultati i diskusija

Prema najnovijim podacima (1) procenjuje se da u svetu godišnje od raka štitaste žlezde oboli približno 123 000 i umre oko 26 000 osoba, pri čemu 2/3 obolelih / umrlih potiče iz nerazvijenih zemalja. Globalno (slika 1), najugroženiji od malignih tumora štitaste žlezde su pripadnici nekih plemena u Melaneziji sa standardizovanim stopama incidencije od 23,2 na 100 000 žena i 4,1 na 100 000 muškaraca, kao i stanovnici pojedinih polinežanskih ostrva. S druge strane, u pojedinim oblastima centralne Afrike, pre svega u Kongu, Ruandi i Gambiji, rak štitaste žlezde se uopšte ne evidentira među muškarcima, a standardizovana stopa incidencije kod žena iznosi svega 1,2 na 100 000.

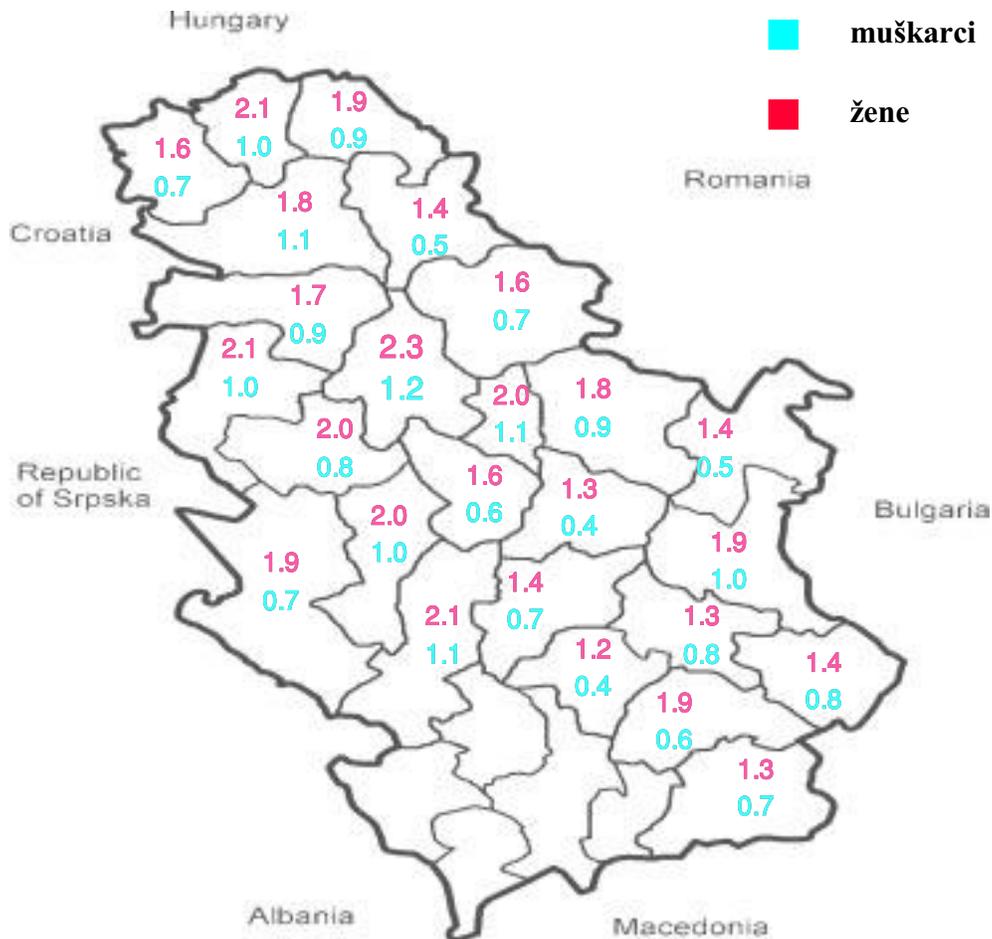


Slika 1. Standardizovane stope incidencije malignih tumora štitaste žlezde prema polu, svet, 2000.godina

Najviša incidencija raka štitaste žlezde u Evropi evidentira se na Islandu (10, 7 na 100 000 žena i 3,9 na 100 000 muškaraca). Sa petostruko nižim incidencijama,

stanovnici Španije, britanskih ostrva, Jugoslavije i drugih balkanskih zemalja najmanje oboljevaju od ove maligne lokalizacije.

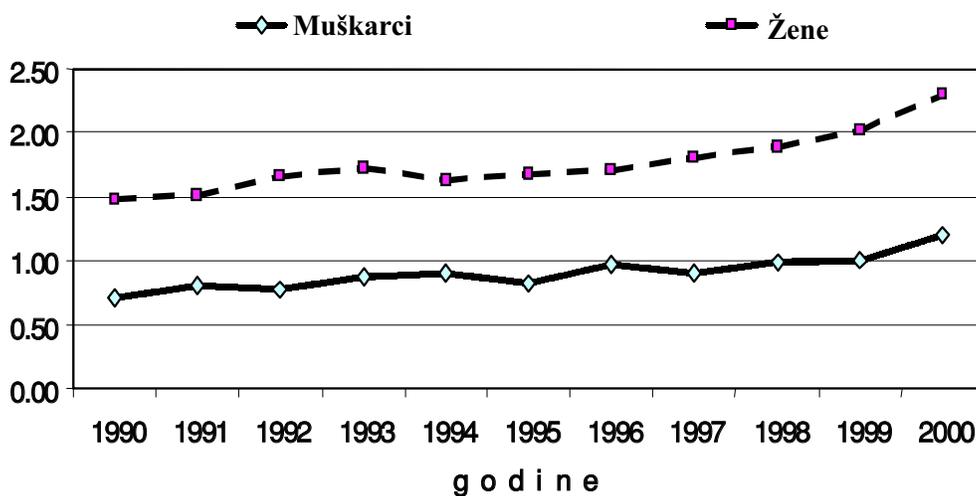
Topografska analiza obolevanja od raka štitaste žlezde u Srbiji tokom 2000. godine (slika 2), pokazala je da su najviše incidencije bile u Beogradu i Severnobačkom okrugu (preko 2,0 na 100 000 žena i 1,0 i više na 100 000 muškaraca), a najniže u Topličkom okrugu (1,2 na 100 000 žena i 0,4 i više na 100 000 muškaraca).



Slika 2. Standardizovane stope incidencije* malignih tumora štitaste žlezde prema polu, Srbija, 2000.godina

* Na 100 000 stanovnika

Srbiji i Vojvodini (2,3), za poslednjih deset godina stope incidencije malignih tumora štitaste žlezde u Srbiji porasle su za gotovo 60% (grafikon 1). Međutim, obzirom da su podaci u registru za rak u Centralnoj Srbiji konsolidovani, stabilni i validni za period od 1996. godine, kada je registar reorganizovan, navedenu ocenu o porastu obolevanja od ove primarne lokalizacije treba uzeti sa rezervom.



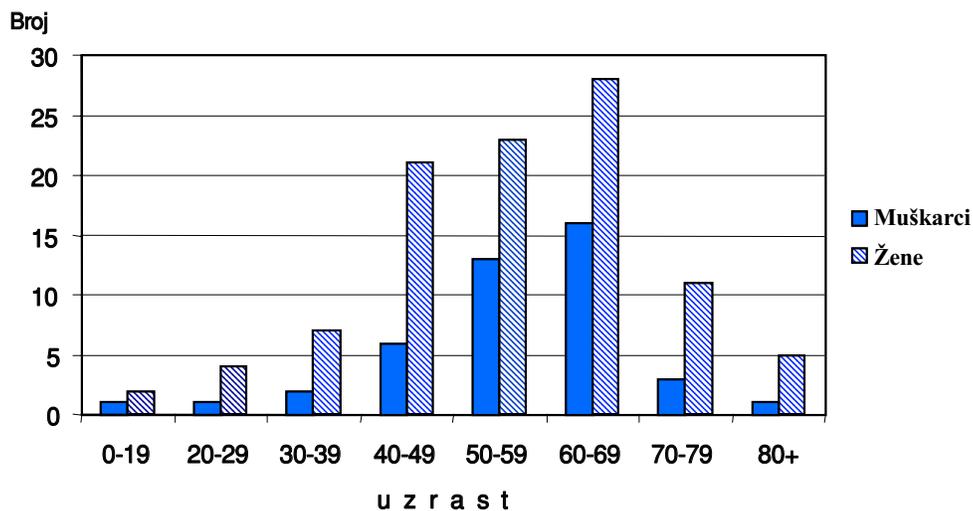
Grafikon 1. Stope incidencije* malignih tumora štitaste žlezde prema polu, Srbija, 1990-2000. godina

Najviše novoobolelih osoba oba pola od raka štitaste žlezde evidentira se u uzrastima od 40 do 69 godina (grafikon 2). Tokom poslednje decenije broj novoobolelih porastao je od 85 do 146 osoba.

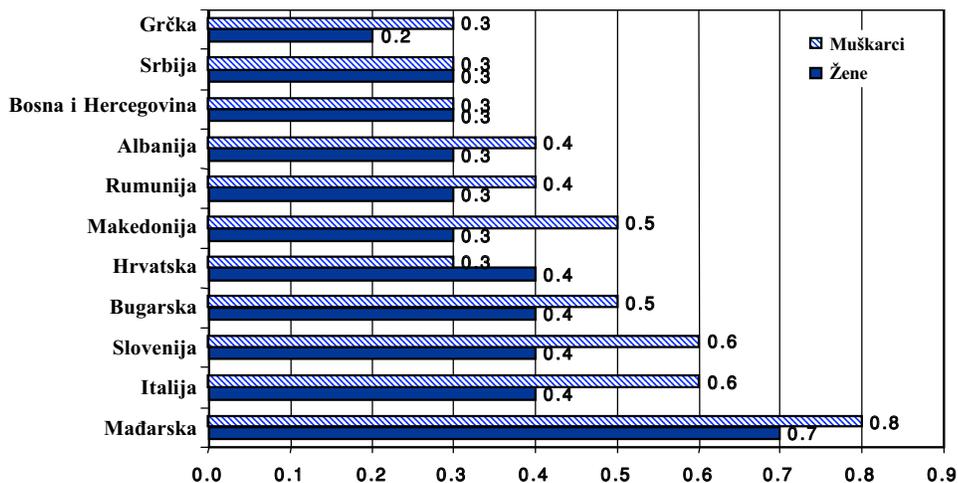
Od karcinoma štitaste žlezde u Srbiji, najzastupljeniji su bili papilarni (76%), mešoviti tip papilarno-folikularni (16%), medularni (6%) i anaplastični karcinomi (2%). Ovaj odnos morfoloških tipova karcinoma štitaste žlezde odgovara strukturi histoloških tipova u većini citiranih populacionih registara za rak (26,27).

Sa stopama mortaliteta od 0,3 na 100 000 stanovnika, Srbija se sa Grčkom i BiH nalazi u grupi zemalja sa najnižim stopama umiranja od malignih tumora štitaste žlezde u Evropi (grafikon 3).

* Na 100 000 stanovnika

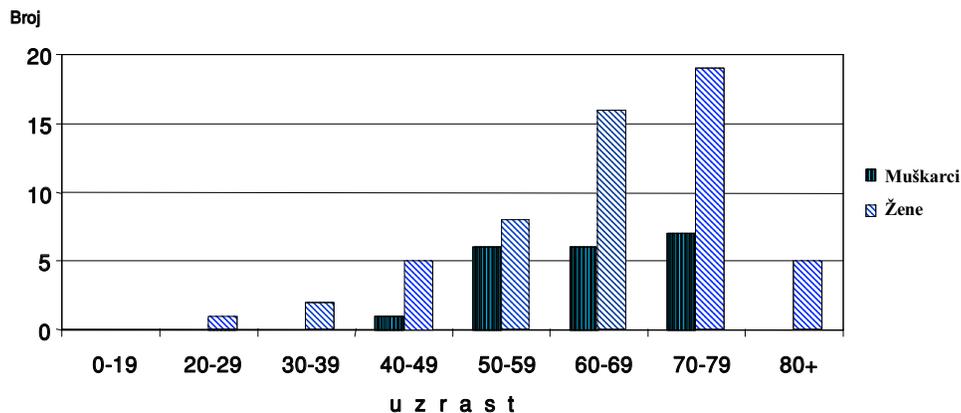


Grafikon 2. Broj novoobolelih osoba od malignih tumora štitaste žlezde prema polu, Srbija, 2000. godina



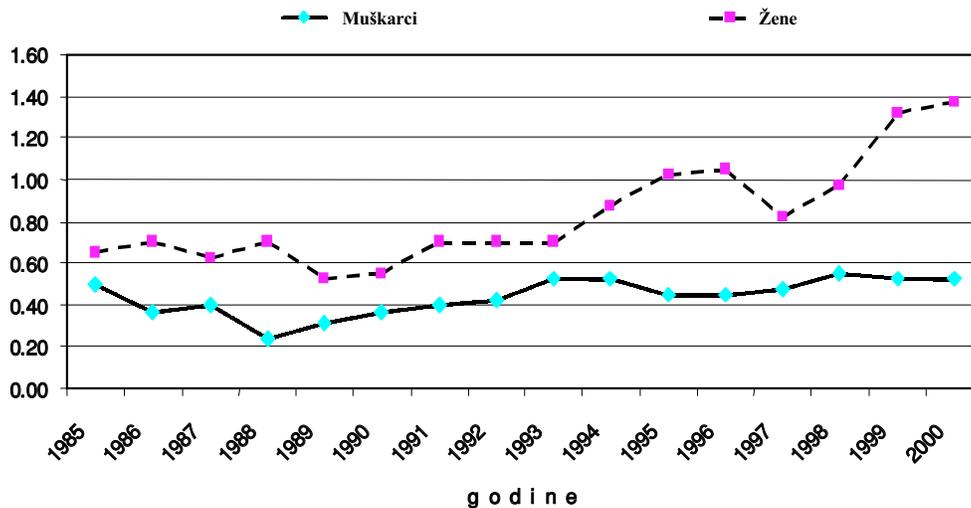
Grafikon 3. Standardizovane stope mortaliteta od malignih tumora štitaste žlezde prema polu, pojedine evropske zemlje i Srbija, 2000. godina

Za poslednjih petnaest godina u Srbiji stope mortaliteta od malignih tumora štitaste žlezde su kod žena porasle za 70%, dok se kod muškaraca uz manje oscilacije, ovakav porast ne evidentira (grafikon 4).



Grafikon 4. Standardizovane stope mortaliteta od malignih tumora štitaste žlezde prema polu, Srbija, 2000. godina

Najviše umrlih osoba oba pola od raka štitaste žlezde evidentira se u uzrastima od 50 do 79 godina (grafikon 5). Tokom poslednjih petnaest godina broj umrlih porastao je od 40 do 75 osoba.



Grafikon 5. Broj umrlih od malignih tumora štitaste žlezde prema polu, Srbija, 2000. godina

Gotovo 90% svih malignih tumora je patohistološki verifikovano. U trenutku postavljanja dijagnoze, 1,8% karcinoma štitaste žlezde nalazio se u stadijumu in situ, gotovo polovina bila je lokalizovana, a 37% svih karcinoma bila je sa regionalnim i udaljenim metastazama. Najveća učestalost regionalnih i udaljenih metastaza registrovana je kod medularnog i anaplastičnog karcinoma.

Podaci iz literature koji se odnose na preživljavanje obolelih sa dijagnozom karcinoma štitaste žlezde pokazuju da najviše stope preživljavanja imaju osobe sa papilarnim i medularnim karcinomom u stadijumu 1 i 2 (95%), a najniže sa anaplastičnim karcinomom (do 25%). Sa uzrastom svi tipovi karcinoma koji se pojavljuju su agresivniji i prognostički lošiji.

Trenutno se realizuje follow-up svih obolelih koji se nalaze u populacionom registru za rak u centralnoj Srbiji. Nadamo se da ćemo po završetku tog opsežnog posla i mi moći da govorimo o preživljavanju.

Zaključak

I pored najnižih stopa incidencije i mortaliteta u Evropi, obolevanje i umiranje od malignih tumora štitaste žlezde tokom poslednje decenije evidentira porast. Žene uzrasta od 40 do 79 godina dominiraju u distribuciji obolevanja i umiranja od ove primarne lokalizacije. Najzastupljeniji su bili papilarni (76%), mešoviti tip papilarno-folikularni (16%), medularni (6%) i anaplastični karcinomi (2%).

Populacioni registar za rak evidentira sve relevantne podatke o novoobolelim licima od malignih tumora štitaste žlezde u Srbiji. Jedna od osnovnih uloga registra za rak u narednom periodu je neprekidno praćenje obolevanja i umiranja od svih malignih tumora, kako bi se dobila objektivna slika distribucije i frekvencije ovog masovnog oboljenja. Nadamo se da ćemo u bliskoj budućnosti moći da govorimo i o preživljavanju od malignih neoplazmi štitaste žlezde.

Literatura

1. J.Ferlay, F. Bray, P. Pisani and D. M. Parkin: GLOBOCAN 2000: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide, Version 1.0. IARC Cancer Base No. 5. Lyon, IARC Press, 2001.
2. Armitage P., Berry G.: Statistical Methods in Medical Research. Oxford, Blackwell, England, 1987; 2:43-67.
3. Beahrs O. H., Henson D. E., Hutter R. V. P., Myers M. H.: Manual for Staging of Cancer, AJCC, Philadelphia, Lippincott, US, 1988; 3:23-52.
4. Been R. T., Leck I., Nwene U. P.: Estimation of Completeness of Cancer Registration, IJE, 1982; 2:362-367.
5. Berg J. W.: Morphologic Classification of Human Cancer, Cancer Epidemiology and Prevention, Philadelphia, Saunders, US, 1982; 2:74-89.
6. Chiazze L., Haenszel W.: Morbidity Survey and Case Register Estimates of Cancer Incidence, NCIM, Washington, GPO, DC, US, 1987; 19:373-384.

7. Esteban D., Whelan S., Laudico A., Parkin D. M.: Manuel for Cancer Registry Personnel, IARC, Lyon, France, 1995; 10:24-81 IARC, Lyon, France, 1994; 19:1-64..
8. Jensen O. M., Parkin D. M., Maclennan R., Muir C. S., Skeet R. G.: Cancer Registration: Principles and Methods, IARC, Lyon, France, 1991; 95:2-80.
9. Đokić D., Mićović P. i saradnici: Zdravstveno stanje stanovništva Srbije, 1986-1996. Drugo izdanje, 1998, 2:299-355.
10. Muir C. S., Demaret E., Boyle P.: The Cancer Registry in Cancer Control, IARC, Lyon, France, 1985; 66:13-26.
11. Ron E., Preston D. L., Mabuchi K.: Response to the letter of Sheldon Wolff, Radiat. Res. 141, 230-231, 1995. Radiation Research. 143(1):116-7.
12. Ron E., Lubin J. H., Shore R. E., Mabuchi K., Modan B., Pottern L. M., Schneider A. B., Tucker M. A., Boice J. D. Jr.: Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. Journal Article. Meta-Analysis Radiation Research. 141(3):259-77, 1995.
13. Ron E., Boice J. D. Jr., Hamburger S., Stovall M.: Mortality following radiation treatment for infertility of hormonal origin or amenorrhoea. Journal Article. International Journal of Epidemiology. 23(6):1165-73, 1994.
14. Tarone R. E., Modan B., Chaki R., Alfandary E., Parry D. M., Makar M., Setlow N., Mulvihill J. J., Miller R. W. et al.: In vitro radiosensitivity of fibroblasts from thyroid and skin cancer patients treated with X-rays for tinea capitis. Journal Article Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention. 3(3):229-32, 1994.
15. Ron E., Kleinerman R. A., Boice J. D. Jr., LiVolsi V. A., Flannery J. T., Fraumeni J. F. Jr.: A population-based case-control study of thyroid cancer. Journal Article Journal of the National Cancer Institute. 79(1):1-12, 1987.
16. Ron E., Curtis R., Hoffman D. A., Flannery J. T.: Multiple primary breast and thyroid cancer. Journal Article British Journal of Cancer. 49(1):87-92, 1984.
17. Donner A., Klar N.: Design and Analysis of Cluster Randomization Trials in Health Research. Arnold, London 2000.
18. Emmons K. M., Kalkbrenner K. J., Klar N., Light T., Schneider K. A., Garber J. E.: Behavioural risk facts among women presenting for genetic testing. Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention, 2000; 9:89-94.
19. Fincham S. M., Ugnat A. M., Hill G. B., Kreiger N., Mao Y.: Is occupation a risk factor for thyroid cancer? Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. Journal of Occupational and Environmental Medicine, 2000; 42:318-322.
20. Kreiger N., Ashbury F., Cotterchio M., Macey J.: A qualitative study of subject recruitment for familial cancer research. Annals of Epidemiology 2001.
21. Kreiger N., Parkes R.: Cigarette smoking and the risk of thyroid cancer. European Journal of Cancer, 2000; 36: 1969-1993.

22. Macey J., Kreiger N., Sloan M., Lacroix J.: Cancer prevention in the community: A survey of community residents. *Canadian Journal of Public Health*, 2001.
23. Mao Y., Ugnat A. M., Hill G., Fry R., Kreiger N., Fincham S.: The Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. Radiation exposure as a risk factor for thyroid cancer. *Cancer Prevention and Control*, 2002.
24. Wolfe J., Grier H. E., Klar N., Levin S. B., Ellenbogen J. M., Salem-Schatz S., Emmanuel E. J., Weeks J. C.: Patterns of care, symptoms and suffering in children with cancer at the end of life. *New England Journal of Medicine*, 2000; 342: 326-333.
25. Wolfe J., Klar N., Grier H. E., Duncan J., Salem-Schatz S., Emanuel E. J., Weeks J. C.: Understanding of prognosis and treatment goals among parents of children who died of cancer: Impact on palliative care. *Journal of the American Medical Association*, 2000; 284:2469-2475.
26. Muir C. S., Parkin D. M.: Cancer data from developing countries: *Cancer Data System*, Chicago YBMP, 1985; 9:31-48.
27. Inskip H., Beral V., Fraser P., Haskey J.: Methods for age-adjustment of rates. *Stat. Med.*, 1999; 2:455-466.