

Návrh optimálního léčebného postupu v léčbě nízkorizikového karcinomu štítné žlázy

Petr Vlček¹, Dagmar Nováková¹, Jan Vejvalka¹, Jaroslav Zimák¹, Martin Křenek¹, Květuše Vošmiková¹, Svatopluk Smutný¹, Petr Bavor¹, Jaromír Astl^{1,3}, Jindřich Lukáš^{1,4}

¹ Klinika nukleární medicíny a endokrinologie 2. LF UK a FN Motol Praha, přednosta prof. MUDr. Petr Vlček, CSc.

² Chirurgická klinika 2. LF UK a FN Motol Praha, přednosta prof. MUDr. Jiří Hoch, CSc.

³ ORL klinika 3. LF UK a ÚVN Praha, přednosta prof. MUDr. Jaromír Astl, CSc.

⁴ Oddělení otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku, Nemocnice Na Homolce Praha, primář MUDr. Petr Jiráček

Souhrn

Úvod: Výskyt dobře diferencovaného nízkorizikového karcinomu štítné žlázy zaznamenal v posledních 3 desetiletích celosvětový nárůst. Léčba karcinomu štítné žlázy se týká vhodného chirurgického výkonu a použití adjuvantní terapie radiojodem u vybraných pacientů. Pro stanovení vhodné léčby je rozhodující hodnocení prognostických faktorů a stratifikace rizika. Přežívání pacientů s nízkorizikovým karcinomem štítné žlázy je vynikající. Vhodnou volbou léčebného postupu je u většiny pacientů dosaženo úplného vyléčení, riziko relapsů stoupá s velikostí primárního nádoru, při nálezu rizikových faktorů a u mužů. **Metodika a výsledky:** Do sledovaného souboru bylo zařazeno celkem 1 980 pacientů, u kterých byly v letech 2003–2012 diagnostikovány nádory T1a a T1b. Jednalo se o 1 675 žen (84,6 %), průměrný věk 45,22 let, a 305 mužů (15,4 %), průměrný věk 50,0 let. Převážnou část souboru představovaly karcinomy papilární (1 868; 94,4 %), menší část pak karcinomy folikulární (112; 5,6 %). Pacienti byli rozděleni do 4 skupin podle velikosti nádoru. U pacientů byly hodnoceny rizikové faktory: unifokálnita bez dalších rizikových faktorů, multifokálnita – více ložisek nádoru ve štítné žláze, metastázy ve spádových lymfatických uzlinách, vzdálené metastázy, případně kombinace více rizikových faktorů. **Skupina A:** V souboru 678 sledovaných nemocných s papilárním a folikulárním mikrokarcinomem do 5 mm bylo při histologickém vstupním nálezu zachyceno jedno ložisko (unifokální typ karcinomu) u 566 nemocných, multifokálnita byla nalezena u 112 pacientů, ve 24 případech byly prokázány lokální uzlinové metastázy a v 1 případě byl nález plicních vzdálených metastáz. **Skupina B:** V této skupině bylo 576 sledovaných pacientů s papilárními a folikulárními mikrokarcinomy velikosti 5–10 mm. Při histologickém vstupním nálezu bylo zachyceno jedno ložisko karcinomu u 434 nemocných, multifokálnita u 142 pacientů, v 53 případech lokální uzlinové metastázy a v 1 případě kostní metastázy. **Skupina C:** V této skupině bylo 467 sledovaných pacientů s papilárními a folikulárními mikrokarcinomy velikosti 10–15 mm. Při histologickém vstupním nálezu byl zachycen unifokální typ karcinomu u 344 nemocných, multifokálnita u 123 pacientů, v 45 případech lokální metastázy a ve 3 případech plicní metastázy. **Skupina D:** V této skupině bylo 259 sledovaných pacientů s karcinomem velikosti 16–20 mm. Při vstupním nálezu bylo zachyceno jedno ložisko karcinomu u 188 nemocných, multifokálnita u 71 pacientů, v 24 případech byly prokázány lokální metastázy a u 2 pacientů byl nález vzdálených plicních metastáz. U pacientů, u kterých byly nalezeny rizikové faktory, byla indikována léčba radiojodem. Jednalo se o 744 pacientů. V této skupině pacientů došlo po roce a více k relapsu u 74 pacientů (9,94 %). U 1 236 pacientů, u kterých nebyl podán radiojod, došlo k relapsu u 49 pacientů (3,96 %). **Závěr:** Na základě naší analýzy je nezbytné stratifikovat riziko relapsu podle rizikových faktorů. V případě vynechání léčby radiojodem u nemocných s nízkorizikovým karcinomem bez potvrzení rizikových faktorů je nezbytné i tyto pacienty vést v dispenzárním programu a pravidelně je vyšetřovat klinicky, laboratorně a sonograficky. Je důležité rozlišovat pacienty s rizikovými faktory, které se mohou podílet na recidivě onemocnění. Jen tak zabráníme tomu, aby na jedné straně docházelo k nadměrné léčbě nemocných s nízkorizikovým karcinomem štítné žlázy a ke zvyšování vynaložených nákladů na zdravotní péči a aby na druhé straně nedošlo ke snížení úrovně péče provázené nárůstem relapsů.

Klíčová slova: nízkorizikový karcinom štítné žlázy – radiojod – stratifikace rizika

Draft of the best medical treatment in patients with low-risk thyroid cancer

Summary

Introduction: The incidence of well-differentiated low-risk thyroid cancer have increased globally over the last three decades. Thyroid cancer treatment relates to a suitable surgical procedure and the use of adjuvant radio-

iodine therapy in selected patients. Evaluation of prognostic factors and risk stratification are critical for determining appropriate treatment. Survival of patients with low-risk thyroid cancer is excellent. Appropriate choice of medical treatment resulted in full recovery in most patients. Relapse risk increases with the size of the primary tumor, along with the findings of the risk factors in men. **Methods and results:** Our study included a total of 1 980 patients in whom were diagnosed T1a and T1b tumors between the years 2003 to 2012. The population included 1 675 women (84.6 %) of average age of 45.22 years and 305 men (15.4 %) of average age of 50.0 years. The bulk of the file represented papillary carcinomas (1 868; 94.4 %), and smaller group of follicular carcinomas (112; 5.6 %). Patients were divided into four groups according to tumor size. Patients were evaluated according to risk factors: unifocality no other risk factors, multifocality – more bearings in thyroid tumor, metastases in regional lymph nodes, distant metastases or combination of risk factors. **Group A:** In the monitored set of 678 patients with papillary and follicular microcarcinoma up to 5 mm, during histological input, the findings revealed one bearing (unifocal type of cancer) in 566 patients. Multifocality was found in 112 patients, local nodal metastasis were demonstrated in 24 cases and pulmonary metastasis was discovered in 1 case. **Group B:** In this group there were 576 study patients with papillary and follicular microcarcinoma size of 5–10 mm. Histological findings were captured input one bearing carcinoma in 434 patients, 142 patients with multifocality, in 53 cases of local nodal metastasis, and 1 case of bone metastases. **Group C:** In this group there were 467 study patients with papillary and follicular microcarcinoma size 10–15 mm. The histological initial finding captured unifocal type of cancer in 344 patients, multifocality in 123 patients, in 45 cases local metastases and in 3 cases of pulmonary metastases. **Group D:** 259 patients were monitored in this group with breast size 16–20 mm. At the initial finding was captured one bearing cancer in 188 patients, multifocality in 71 patients, in 24 cases evidence of local metastases and 2 patients had a case of distant lung metastases. In patients in whom risk factors were found, radioiodine treatment was indicated. This included 744 patients. In this group of patients after a year or more, relapse was observed in 74 patients (9.94 %). In 1 236 patients who did not undergo radioiodine treatment, there was a relapse in 49 patients (3.96 %). **Conclusion:** Based on our analysis, it is necessary to stratify the risk of relapse according to risk factors. In case of missed radioiodine therapy in patients with low-risk cancer without confirmed risk factors, it is also necessary to have regular clinical, laboratory and ultrasound examination. It is important to distinguish patients with risk factors that may contribute to disease recurrence. Only in this way, on one hand we prevent excessive treatment of patients with low-risk thyroid cancer which leads to increased cost of health care, and on the other hand prevent reduced level of care for patients with an increase in relapses.

Key-words: low-risk thyroid cancer – radioiodine treatment – risk stratifications

Úvod

Zhoubné nádory štítné žlázy představují 1–2 % všech lidských nádorů. Jde o 7. nejčastější zhoubný nádor. Ve věku 15–45 let patří zhoubné nádory štítné žlázy mezi 5 nejčastějších malignit. Přibližně 28 % nádorů štítné žlázy se manifestuje mezi 20.–40. rokem. V posledních letech jsme svědky rychlého nárůstu nově diagnostikovaných diferencovaných karcinomů štítné žlázy (differentiated thyroid cancer – DTC), a to převážně jeho papilárních forem, z nichž většina je menší než 2 cm. Nálezy těchto nádorů se během posledních 30 let téměř ztrojnásobily. Karcinom štítné žlázy je častější u žen než u mužů, v poměru 3 : 1 [20,24].

V současné době je DTC považován za neoplazii s nejrychlejší rostoucí incidencí [9]. Vzhledem k rozvoji diagnostiky a podle dosavadních statistických údajů lze očekávat, že během 20 let bude ve světě každý rok zachyceno 310 000 nových onemocnění. V České republice se dá očekávat, že v budoucnosti bude ročně diagnostikováno asi 1 000 nových případů [12]. V USA se v roce 2030 stane karcinom štítné žlázy 4. nejčastější malignitou [21].

Hledání příčin celosvětového zvýšení výskytu rakoviny štítné žlázy je stále předmětem odborných diskusí. Někteří autoři se domnívají, že zvýšený počet nových

případů karcinomu štítné žlázy je ovlivněn především intenzitou prováděných diagnostických vyšetření, zavedením nových zobrazovacích metod (sonografie, počítačové tomografie) a intenzivnějším sledováním (možnost provádění cílené aspirační biopsie tenkou jehlou). Díky těmto diagnostickým možnostem dochází k včasnějšímu zachytu dosud klinicky němých, indolentních papilárních mikrokarcinomů, které jsou spojeny s velmi nízkým rizikem rekurence nebo perzistence onemocnění [1].

Za málo rizikové karcinomy štítné žlázy jsou považovány: mikrokarcinomy velikosti < 10 mm (T1a) a nádory velikosti < 20 mm (T1b), bez nálezu uzlinových metastáz v době diagnózy. Některé autority řadí mezi nízkorizikové karcinomy i tumory < 40 mm bez uzlinového syndromu a extra tyreoidální propagace v době diagnózy [16].

Dosavadní odborná literatura se značně liší v doporučení pro rozsah léčby u pacientů s výše uvedenými karcinomy. Někteří autoři navrhuji pouhé sledování a jiní doporučují chirurgický výkon a podání radiojodu [3,8]. U papilárních mikrokarcinomů (papillary thyroid microcarcinoma – PTMC) panuje obecný konsenzus nepodávat radiojod, na druhou stranu existují studie, které podporují důvody pro totální tyreoidektomii a podání

radiojodu. V případech PTMC někteří autoři také doporučují volit radikálnější léčebné postupy [22]. Týká se to zejména pacientů s histologií papilárních karcinomů z vysokých buněk, sklerotickou variantou PTMC, přítomnou multifokalitou, extra tyreoidálním šířením či metastazováním do lymfatických uzlin.

V České republice v posledních 3 dekadách dochází rovněž k výraznému nárůstu málo rizikových karcinomů štítné žlázy [12,13]. Na našem pracovišti proto považujeme nalezení optimálního léčebného postupu za velmi aktuální. Za racionální přístup považujeme takový léčebný algoritmus, který je založen na vstupním posouzení prognostických rizikových faktorů a stratifikaci rizika nemoci. Naším cílem je minimalizovat rizika relapsu a minimalizovat rizika nadměrné léčby.

Soubor nemocných a metodika

Cílem naší studie bylo zhodnotit agresivitu mikrokarcinomu velikosti 1–10 mm (T1a) a nízkorizikového karcinomu velikosti 11–20 mm (T1b). Analyzovali jsme klinická a histopatologická data pacientů spolu s hodnocením nejčastějších rizikových faktorů, které mají vliv na recidivu onemocnění: multifokalitu, angioinvasi, přítomnost lokálních metastáz v lymfatických uzlinách či nález vzdálených metastáz v době diagnózy.

Do souboru byli zařazeni nemocní s karcinomem štítné žlázy < 20 mm, léčení na Klinice nukleární medicíny a endokrinologie 2. LF UK a FN Motol v Praze v letech 2003–2012. Všichni pacienti zařazení do našeho souboru absolvovali jako iniciační léčbu totální tyreoidektomii. Pacienti byli dále rozděleni na základě pooperačního histologického nálezu do 4 podskupin podle velikosti primárního nádoru podle TNM klasifikace (7. verze):

- skupina A: T1a nádory rozměru 1–5 mm
- skupina B: T1a nádory rozměru 6–10 mm
- skupina C: T1b nádory rozměru 11–15 mm
- skupina D: T1b nádory rozměru 16–20 mm

U pacientů byla hodnocena klinická a další histopatologická data, fokální nebo multifokální lokalizace tumoru. Za multifokální tumor byl považován tumor v případě průkazu 2 a více ložisek v jednom nebo v obou lalocích štítné žlázy. Pro zařazení do podskupiny podle velikosti bylo hodnoceno největší ložisko tumoru. Dále byla hodnocena angioinvasie a detekce uzlinových metastáz.

U všech pacientů bylo provedeno pooperační sonografické vyšetření se zaměřením na posouzení velikosti zbytkové tyreoidální tkáně v lůžku žlázy, popřípadě přítomnosti lokálního uzlinového metastatického syndromu.

Indikace k léčbě radiojodem

K iniciační tyreoblační léčbě radiojodem **byli zařazeni** pacienti s nálezem multifokalit v obou lalocích štítné žlázy, nálezem uzlinových metastáz, přítomných na krku či vzdálených metastáz.

Naopak k léčbě radiojodem **nebyli indikováni** pacienti s unifokálním karcinomem velikosti < 10 mm (T1a), bez známek dalších rizikových znaků histologických sub-

typů: nádory z vysokých buněk, kolumnární karcinom, inzulární, solidní varianta jak dobře, tak hůře diferencovaného karcinomu, folikulární karcinom a karcinom z Hürthleho buněk.

Radiojod nebyl také podán pacientům s multifokálním karcinomem, u nichž byla ložiska < 10 mm a u nichž chyběly výše uvedené rizikové faktory.

Pokud byla indikována tyreoblače radiojodem, byla obvykle provedena do 3–4 měsíců od vstupní diagnózy.

Kontrola úspěšnosti radioablace byla provedena za 9–12 měsíců, a to po 4týdenním vysazení hormonů štítné žlázy nebo po podání rhTSH (2krát 0,9 mg) během hospitalizace. Byla provedena celotělová scintigrafie, sonografické vyšetření krku a stanovení hladin TSH, fT_4 , tyreoglobulinu a protilátek proti tyreoglobulinu. Jako úspěšná radioablace s navozením remise byl považován negativní scintigrafický nález (chybění akumulace), negativní sonografický nález na krku a hladina tyreoglobulinu < 0,1 $\mu\text{g/l}$. Následně byli pacienti kontrolováni ambulantně 1krát ročně při supresní léčbě hormony štítné žlázy s provedením sonografie krku a stanovením hladin TSH (pod 0,1 mIU/l), fT_4 (do 25 pmol/l), tyreoglobulinu (pod 0,1 $\mu\text{g/l}$), negativita protilátek proti tyreoglobulinu – nulová hladina.

V případě změny některých z výše uvedených parametrů (vzestup hladiny tyreoglobulinu > 5 $\mu\text{g/l}$, sonografický či palpační nález lokálního uzlinového syndromu na krku) podstoupili pacienti další vyšetření, včetně případné disekce metastatického uzlinového syndromu či kontrolní hospitalizace po vysazení hormonů s podáním radiojodu.

Výsledky

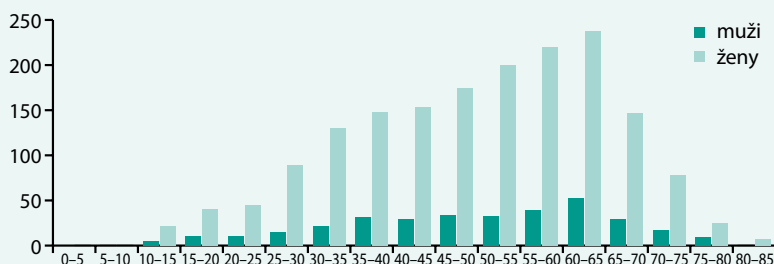
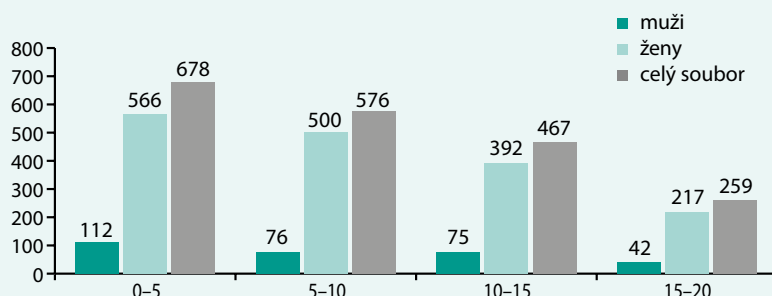
Do sledovaného souboru bylo zařazeno celkem 1 980 pacientů s nádory T1a a T1b. Jednalo se o 1 675 žen (84,6 %), průměrný věk 45,22 let, a 305 mužů (15,4 %), průměrný věk 50,0 let. Podle iniciační histologie tvořily převážnou část souboru karcinomy papilární (1 868; 94,4 %), menší část pak karcinomy folikulární (112; 5,6 %). Věkové rozdělení souboru pacientů podle pohlaví a podle velikosti primárního nádoru nemocných ukazují **grafy 1 a 2**.

Skupina A

V souboru 678 sledovaných nemocných s papilárním a folikulárním mikrokarcinomem < 5 mm bylo při histologickém vstupním nálezů zachyceno jedno ložisko (unifokální typ karcinomu) u 566 nemocných, multifokalita byla nalezena u 112 pacientů, ve 24 případech byly prokázány lokální uzlinové metastázy a v 1 případě byl nález plicních vzdálených metastáz.

Skupina B

V této skupině bylo 576 sledovaných pacientů s papilárními a folikulárními mikrokarcinomy velikosti 5–10 mm. Při histologickém vstupním nálezů bylo zachyceno jedno ložisko karcinomu u 434 nemocných, multifokalita u 142 pacientů, v 53 případech lokální uzlinové metastázy a v 1 případě kostní metastázy.

Graf 1. Věkové složení souboru, dělení podle pohlaví**Graf 2. Rozdělení souboru pacientů podle pohlaví a velikosti karcinomů****Tab. 1. Charakteristika jednotlivých skupin pacientů, dělení podle velikostí nádorů**

	počet	unifokalita	multifokalita	lokální uzlinové metastázy	vzdálené metastázy
skupina A, 0–5 mm	678	566 (83,48 %)	112 (16,51 %)	24 (3,53 %)	1 (plicní)
skupina B, 5–10 mm	576	434 (75,34 %)	142 (24,65 %)	53 (9,20 %)	1 (kostní)
skupina C, 10–15 mm	467	344 (73,66 %)	123 (26,33 %)	45 (9,63 %)	3 (plicní)
skupina D, 15–20 mm	259	188 (72,58 %)	71 (27,41 %)	24 (9,26 %)	2 (plicní)

Skupina C

V této skupině bylo 467 sledovaných pacientů s papilárními a folikulárními mikrokarcinomy velikosti 10–15 mm. Při histologickém vstupním nálezů byl zachycen unifokální typ karcinomu u 344 nemocných, multifokalita u 123 pacientů, v 45 případech lokální metastázy a ve 3 případech plicní metastázy.

Skupina D

V této skupině bylo 259 sledovaných pacientů s karcinomem velikosti 16–20 mm. Při vstupním nálezů bylo zachyceno jedno ložisko karcinomu u 188 nemocných, multifokalita u 71 pacientů, v 24 případech byly prokázány lokální metastázy a u 2 pacientů byl nález vzdálených plicních metastáz.

Přehled uvádí [tab. 1](#).

Hodnocení rizika ve všech skupinách pacientů (skupiny A až D)

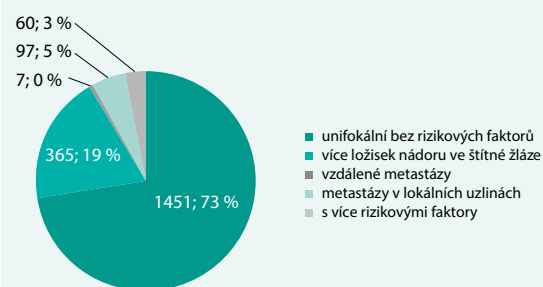
Při zhodnocení rizikových faktorů jsme v celém souboru pacientů našli u 1 451 (73,28 %) pacientů pouze

1 ložisko karcinomu bez současné přítomnosti dalšího rizikového faktoru. Multifokalita bez dalších rizikových faktorů byla nalezena u 365 (18,43 %) pacientů. Unifokální ložisko karcinomu společně s nálezem uzlinových metastáz bylo prokázáno u 97 (4,89 %) nemocných. V 7 případech (0,35 %) byly současně s unifokálním ložiskem karcinomu prokázány vzdálené metastázy. U 60 (3,03 %) pacientů jsme kromě jednoho ložiska karcinomu našli více rizikových faktorů současně.

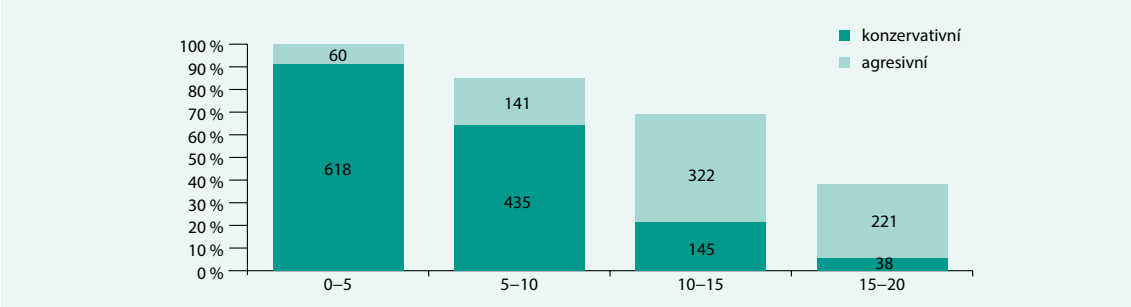
Iniciální riziko u nízkorizikové skupiny pacientů s papilárním a folikulárním karcinomem štítné žlázy ukazuje [graf 3](#).

Rozložení rizikových faktorů podle pohlaví pacientů

Jedno ložisko (unifokalita) bylo nalezeno u 200 (65,55 %) mužů a 1 251 (74,68 %) žen, více ložisek (multifokalita) u 52 (17,04 %) mužů a 313 (18,68 %) žen. Nález jednoho ložiska současně s uzlinovým syndromem u 32 (10,49 %) mužů a 65 (3,88 %) žen. Vzdálené metastázy byly pozorovány u 1 muže (0,33 %) a 6 žen (0,36 %). Více rizikových

Graf 3. Iničiální rizika u celého sledovaného souboru**Tab. 2. Iničiální riziko – rozdělení podle pohlaví**

	muži N = 305	ženy N = 1 675
jedno ložisko nádoru ve štítné žláze	200 (65,55 %)	1 251 (74,68 %)
více ložisek nádoru ve štítné žláze	52 (17,04 %)	313 (18,68 %)
metastázy v lokálních uzlinách	32 (10,49 %)	65 (3,88 %)
vzdálené metastázy	1 (0,33 %)	6 (0,36 %)
nález více rizikových faktorů	21 (6,88 %)	39 (2,32 %)

Graf 4. Volba léčebné strategie podle velikosti nádoru

faktorů bylo zachyceno u 21 (6,88 %) mužů a 39 (2,32 %) žen (tab. 2).

Léčebný postup – léčba radiojodem

Pacienti s jedním ložiskem nádoru. Pacientům bez přítomnosti rizikových faktorů pouze s jedním ložiskem nádoru nebyl radiojod podán. Jednalo se o 1 058 pacientů (53,43 %). Pokud byla při operačním nálezu prokázána těsná blízkost tumoru k okraji resekcího řezu nebo byla velikost nádoru nad 15 mm, byl radiojod podán. Jednalo se o 393 pacientů (19,84 %).

Pacienti s více ložisky nádoru. U 221 (11,16 %) pacientů v této skupině byla jako iničiální léčba po operaci indikována tyreoblace radiojodem. V případě multifokálního nálezu byl volen konzervativní přístup k léčbě a nebyl aplikován radiojod pacientům, u kterých součet všech ložisek tumoru nepřekročil 15 mm a největší z ložisek bylo < 10 mm. Jednalo se o 144 pacientů (7,17 %).

Pacienti s metastázami v lymfatických uzlinách a vzdálenými metastázami. Při vstupním nálezu metastáz v lymfatických uzlinách nebo se vzdálenými metastázami, nebyl radiojod podán pouze ve 14 případech (0,70 %), v nichž velikost primárního karcinomu nepřekročila 5 mm a při ambulantním pooperačním sonografickém vyšetření nebyly nalezeny zvětšené uzliny, které by svědčily pro lokální recidivu. V ostatních 150 případech (7,57 %) byl u pacientů s metastázami radiojod podán.

Volba léčebného postupu v závislosti na velikosti nádoru je zobrazena v grafu 4.

Hodnocení úspěšnosti zvolené léčby

Úspěšnost naší zvolené léčebné strategie jsme hodnotili podle iničiálního stadia nemoci. K relapsu nemoci došlo v průběhu našeho sledování u 123 pacientů (6,2 %), 37 mužů a 86 žen, naopak bez známek onemocnění zůstalo 1 857 pacientů (93,8 %), 268 mužů a 1 589 žen. Při konzervativnějším přístupu, při němž jsme nepodávali radiojod, došlo k relapsu u 49 pacientů z 1 236 sledovaných (3,96 %). V případech, v nichž byl radiojod indikován pro přítomnost rizikových faktorů, došlo k relapsu u 74 ze 744 (9,94 %) takto léčených pacientů. U mužů dochází k relapsu častěji ($p < 0,001$), tab. 3.

Podle histologického typu došlo k relapsu téměř výhradně u nemocných s papilárním karcinomem štítné žlázy – 124 pacientů (6,64 %). V případě folikulárního karcinomu došlo k relapsu u jednoho pacienta (0,89 %). Ve skupinách 1–5 mm, 6–10 mm, 11–15 mm stoupal s velikostí karcinomu podíl relapsů u papilárního karcinomu; ve skupině 16–20 mm se pak podíl relapsů od skupiny 11–15 mm neliší (tab. 4).

Ve skupině 960 nemocných s unifokálním karcinomem, u nichž nebyl pro chybění rizikových faktorů indikován radiojod, jsme zaznamenali relaps u 14 pacientů (1,45 %). V případě multifokality došlo k relapsu také u 14 z 207 (6,76 %) pacientů. Statisticky významný je větší podíl relapsů ($p < 0,001$) u multifokálních mikrokarcinomů s velikostí 0–10 mm. Unifokální a multifokální karcinomy o velikosti 10–20 mm relabují přibližně stejně (tab. 5).

Při nálezu uzlinových metastáz, ve srovnání se skupinou unifokálního karcinomu bez dalších rizikových fak-

Tab. 3. Výsledky léčby podle typu léčebné strategie

postup	bez relapsu	relaps	celkem
konzervativní	1 187 (96,03 %)	49 (3,96 %)	1 236
agresivní	670 (90,05 %)	74 (9,94 %)	744
celkem	1 857 (93,78%)	123 (6,21 %)	1 980

Tab. 4. Výsledky léčby podle velikosti a histologického typu nádoru

velikost karcinomu	typ karcinomu	bez relapsu	s relapsem
0–5 mm	folikulární	14 (100 %)	0
	papilární	644 (96,98 %)	20 (3,01 %)
5–10 mm	folikulární	25 (100 %)	0
	papilární	514 (93,28 %)	37 (6,71 %)
10–15 mm	folikulární	38 (100 %)	0
	papilární	385 (89,74 %)	44 (10,25 %)
15–20 mm	folikulární	34 (97,14 %)	1 (2,85 %)
	papilární	201 (89,73 %)	23 (10,26 %)

Tab. 5. Multifokální vs unifokální karcinomy bez rizikových faktorů

karcinomy 0–10 mm	bez relapsu	relaps	celkem
unifokální	946 (98,54 %)	14 (1,45 %)*	960
multifokální	193 (93,23 %)	14 (6,76 %)*	207
Celkem	1 139 (97,60 %)	28 (2,39 %)	1 167
karcinomy 11–20 mm			
unifokální	462 (94,09 %)	29 (5,90 %)	491
multifokální	148 (93,67 %)	10 (6,32 %)	158
celkem	610 (93,99 %)	39 (6,01 %)	649

*p < 0,001

Tab. 6. Unifokální karcinomy vs uzlinové metastázy bez dalších rizikových faktorů

	bez relapsu	relaps	celkem
unifokální	1 409 (97,03 %)	43 (2,96 %)*	1 452
uzlinové metastázy	64 (65,97 %)	33 (34,02 %)*	97
celkem	1 473 (95,09 %)	76 (4,91 %)	1 549

*p < 0,001

torů, bylo bez relapsu celkem 1 473 pacientů. K relapsu došlo u 43 nemocných s unifokálním ložiskem bez uzlinového syndromu. K přetrvávání akumulace radiojodu v oblasti mimo lůžko žlázy na krku došlo u 33 sledovaných pacientů, kterým byl podán radiojod pro nález uzlinového syndromu. V celém souboru i ve všech pod-

skupinách podle velikosti relabují pacienti s postižením uzlin častěji (p < 0,001), tab. 6.

V případech, v nichž jsme se na počátku našeho indikačního algoritmu rozhodli nepodat radiojod, došlo k relapsu pouze u 7 ze 532 nemocných s velikostí tumoru < 5 mm, v 7 z 364 sledovaných ve skupině velikosti tumoru 6–10 mm, v 7 ze 114 ve skupině 11–15 mm a u 3 ze 24 pacientů ve skupině velikosti 16–20 mm (tab. 7).

Diskuse

Podle současných doporučení lze rozdělit nemocné s karcinomem štítné žlázy, vhodné k léčbě radiojodem, do 3 skupin dle závažnosti onemocnění [4,18].

Do skupiny nemocných s velmi nízkým rizikem patří pacienti s unifokálním mikrokarcinomem T1a, který se nešíří mimo pouzdro štítné žlázy a nemetastazuje do lymfatických uzlin. U této skupiny není indikováno doložení radiojodem ani jiná onkologická léčba. Nález mikrokarcinomu bývá obvykle náhodným nálezem během operace štítné žlázy pro jiné benigní onemocnění (struma, cytologicky benigní uzel a podobně).

Do skupiny s vysokým rizikem jsou zařazeni pacienti, u nichž histologický nález prokazuje nádorový uzel > 4 cm, u nichž byl nález metastáz do spádových lymfatických uzlin, popřípadě pokud byly již založeny vzdálené metastázy. U těchto nemocných je indikováno podávání radiojodu o vysoké aktivitě (3,7–7,4 GBq) s častou nezbytností jeho opakovaného podávání. Tato skupina nemocných je velmi riziková jak pro nebezpečí častějších recidiv nádorového procesu, tak pro riziko perzistence nemoci.

Skupina s nízkým rizikem pak zahrnuje všechny ostatní pacienty. Obecně je volen intenzivnější způsob léčby – podání radiojodu, ale v situacích, v nichž chybí rizikové faktory, popřípadě histologický nález nesvědčí pro větší rozsah postižení, může být v individuálních případech od doložení radiojodem upuštěno.

V některých publikacích, zejména amerických autorů, je považován za zcela dostačující jednostranný chirurgický výkon na štítné žláze, bez nutnosti rozšíření výkonu do totální tyreoidiektomie (TTE) a léčebná opatření se omezují pouze na ambulantní sledování s monitorováním hladin tyreoglobulinu a pravidelnými sonografickými kontrolami krku.

Ito et al sledovali pacienty s PTMC, u kterých nebyl proveden chirurgický výkon [10]. Pacienti v úvodní části studie dostali pouze hormonální supresi a měli provedeny odběry krve na stanovení tyreoglobulinu a 2krát ročně sonografické vyšetření. Růstová progresa nádoru byla definována jako zvětšení nádoru > 3 mm. Průměrná doba sledování pacientů byla 74 měsíců. U 31 pacientů (9,1 %) došlo k růstu primárního nádoru, u 7 pacientů (2,1 %) došlo k rozvoji metastáz do lymfatických uzlin. V následné studii, kdy byli pacienti rozděleni podle věku (< 40, 40–59 a > 60 let), pouze mladší věk byl nezávislým prediktorem progresu PTMC. Autoři doporučují pouhé sledování starších pacientů bez nutnosti další léčby [10]. V jiné práci byl hodnocen soubor

Tab. 7. Úspěšnost zvolené strategie u unifokálních karcinomů bez výskytu dalších rizikových faktorů, podle velikosti nádoru

velikost karcinomu	strategie léčby	bez relapsu	relaps	celkem
0–5 mm	konzervativní	532 (98,70 %)	7 (1,30 %)	539
	agresivní	17 (100,00 %)	0	17
6–10 mm	konzervativní	364 (98,11 %)	7 (1,88 %)	371
	agresivní	33 (100,00 %)	0	33
11–15 mm	konzervativní	114 (94,21 %)	7 (5,78 %)	121
	agresivní	183 (94,32 %)	11 (5,67 %)	194
16–20 mm	konzervativní	24 (88,88 %)	3 (11,11 %)	27
	agresivní	141 (94,63 %)	8 (5,36 %)	149

900 pacientů s PTMC s průměrnou dobou sledování 17 let. Z 892 pacientů, kteří podstoupili operaci, prokázali recidivu u 6 % pacientů za 30leté období sledování a u 8 % pacientů po 40letém sledování. Většina recidiv (> 80 %) byla lokalizována na téže straně krku, kde byl původní nádor. Rozsáhlejší chirurgické výkony a podání tyreoaablační dávky radiojodu neměly zásadnější vliv na rozvoj recidiv, ke kterým došlo pouze u 0,8 % pacientů s intratyreoidálním poškozením a bez nálezu uzlinových metastáz. Na základě tohoto zjištění autoři poukazují na to, že většina pacientů s PTMC má vynikající prognózu a rozsáhlejší léčebná opatření, ve smyslu radikální chirurgie a podání radiojodu, nezlepšují přežití a jsou nadbytečná [8]. K podobnému závěru dochází Wang et al [25], který zjistil, že pacienti se solitárním PTMC, kteří podstoupili operaci bez dalšího podávání radiojodu, měli přežití podobné, jaké dosahuje běžná populace v USA.

Čas od času se však objevují zprávy o potencionální agresivitě PMTC a je doporučován radikálnější léčebný postup [23,27]. V práci Malandrino et al [14] srovnávali epidemiologické charakteristiky PTMC během 5letého období, čerpali ze Sicilského registru pro rakovinu štítné žlázy (SRRTC) a v americké databázi SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results). Zjistili, že incidence karcinomu a zvláště pak mikrokarcinomů štítné žlázy v jednotlivých věkových skupinách byla větší na Sicílii (PTMC 5,8 na 100 000 obyvatel, 52,7 % všech tyreoidálních karcinomů) než v USA (2,9 na 100 000 obyvatel, 32,5 % všech TC). Za tímto rozdílem může stát etnický původ nebo environmentální faktory (SRRTC zahrnuje i provincii Katánie, vulkanickou oblast s nejvyšší incidencí tyreoidálních karcinomů přepočteno na věk). Jako nejpravděpodobnější vysvětlení však může být častější diagnostikování subklinických uzlů na Sicílii než v USA. Itálie patří mezi země s mírným jodovým deficitem a screening štítné žlázy je v éře ultrazvuku prováděn po celé zemi včetně Sicílie, kde ordinuje několik týmů spádových endokrinologů. Tato situace je obdobná i v České republice, kde je endokrinolog schopen samostatně provádět sonografické vyšetření a má možnost i sám provést cílenou aspiraci tenkou jehlou pro biopsii. V obou jmenovaných registrech byly nalezeny u více než

35 % pacientů s PTMC dva nebo více rizikových faktorů pro recidivu (42 % v SEER a 37,8 % v SRRTC). Podle Malandrino [15] mohou tito pacienti vyžadovat podobný rozsah chirurgického výkonu a následného sledování jako pacienti s většími nádory. Malandrino jako rizikové faktory uvádí metastatické uzliny a extra tyreoidální extenzi, avšak pouze jako rizikové faktory pro recidivu, nikoliv pro mortalitu. Autoři nemají ve svých souborech data z dispenzarizace. Definice rizikových faktorů je proto extrapolována z jiných souborů. Yu et al [28] analyzovali stejnou databázi SEER z let 1988–2007 a hodnotili přežití (99,5 % a 99,3 %) za 10, resp. 15 let. Rizikové faktory spojené s nízkou úmrtností (0,5 %) byly věk nad 45 let, mužské pohlaví, afroamerický nebo minoritní etnický původ, metastázy do lymfatických uzlin, extratyreoidální invaze a vzdálené metastázy.

Jiná práce se zaměřuje na rizikové faktory pro recidivu onemocnění. Během 47letého sledování bylo zaznamenáno pouze 68 recidiv (4 %). Metastázy v lymfatických uzlinách v době diagnózy ($P = 0,0001$), multifokalita ($P = 0,05$) a mužské pohlaví ($P = 0,01$) byly signifikantně asociovány s recidivou. Velikost samotného nádoru nehrála významnou úlohu [2].

Mercante et al v souboru 445 pacientů s PTMC sledovali v mediánu 5,3 let 445 pacientů po totální tyreoidektomii, 389 pak podstoupilo radioablační radiojodem. Rizikové faktory jako multifokalita byly nalezeny u 35 % a metastázy do spádových lymfatických uzlin u 41 % pacientů. Recidiva na krku a vzdálené metastázy byly prokázány u 3–8 % pacientů, signifikantně nezávislými faktory pak byly kapsulární invaze, metastázy do lymfatických uzlin a extratyreoidální šíření [17].

Jiná retrospektivní studie analyzovala terapii a průběh onemocnění u 407 pacientů s PTMC. Ke klinickým a histopatologickým charakteristikám, které předpovídaly recidivu onemocnění, náležela větší velikost nádoru, poškození krčních lymfatických uzlin a chybní léčba radiojodem. Těmto nemocným, zejména s nálezem metastatických lymfatických uzlin, je doporučeno provedení totální tyreoidektomie s následnou radioablační radiojodem [6].

Smyslem totální či téměř totální tyreoidektomie jako metody volby u pacientů s PTMC je minimalizovat mož-

nost multifokálního postižení, a tak snížení recidivy onemocnění. Pokud je naplánována léčba radiojodem, není zapotřebí provádět preventivní lymfadenektomie u palpačně nehmátných uzlin [7].

Jiné autority považují využití rizikových faktorů pro stratifikaci rizika za užitečné u pokročilejších karcinomů, ale nepřikládají jim větší význam u léčby mikrokarcinomů štítné žlázy [18]. Opírají se i o studii, která po mnoho let prospektivně sledovala velkou skupinu pacientů s mikrokarcinomem bez jakékoliv intervence a jejíž výsledky prokazují, že přirozený průběh mikrokarcinomů štítné žlázy je benigní, navzdory přítomnosti rizikových faktorů, včetně metastáz v lymfatických uzlinách, které byly i v tomto souboru přítomné, ale nebyly spojeny s horší prognózou [11].

Z výše uvedených citací je zřejmé, že v otázce nízkorizikových karcinomů, v současné době nejčastější tyreoidální malignity, se v odborné literatuře vyskytují argumenty podporující jak konzervativní, tak i agresivnější strategii léčby. Studie poukazují na to, že u PMTC nejsou zcela bezvýznamná rizika při nálezů uzlinových metastáz pro přetrvávání či recidivu nemoci. Je však skutečností, že míra recidiv je natolik nízká (2–4 %), že jakýkoliv významnější rozdíl může být ovlivněn samotným charakterem retrospektivní studie. V prospektivní studii za účelem identifikace prognostických faktorů pro recidivu PMTC by byla doba pro sledování velmi dlouhá a počet pacientů, nezbytný k detekci statisticky významných rozdílů, by musel být značně vysoký.

Naše zjištění naznačují, že nálezy rizikových faktorů u nízkorizikových mikrokarcinomů nejsou tak řídké a že je nezbytné pečlivě stratifikovat rizika nemoci po provedené totální tyreoidektomii i v této skupině nemocných. Méně radikální chirurgický výkon než totální tyreoidektomie není vhodný při předoperačním cytologickém podezření z karcinomu a provedení totální tyreoidektomie je vhodnější i u karcinomů nad 10 mm, protože po jednostranném výkonu nemáme možnost správně a úplně nemocného stratifikovat (neznáme histologii z druhého laloku, nemožnost dalšího sledování pomocí tyreoglobulinu). Je pravda, že stoupá počet pacientů s PMTC, kteří podstupují TTE a léčbu radiojodem i přes nedostatek důkazů, že by rozsáhlejší výkony měly vliv na lepší přežití. Na druhou stranu je jisté velmi obtížné přesvědčit pacienta s nálezem karcinomu štítné žlázy, že následné doléčení radiojodem, v jeho konkrétním případě, zásadnějším způsobem neovlivní dobu jeho přežití. Zdá se, že radiojodová tyreoblace skutečně nemusí být plošně podávána všem nemocným s karcinomem velikosti nad 10 mm, jak tomu bylo zvykem, ale zároveň potvrzujeme trend, že s velikostí primárního tumoru stoupá podíl relapsů. Nelze tak akceptovat názor, že je radiojod u nízkorizikových karcinomů zbytečný a pacienty pouze nadměrně zatěžuje. V našem souboru k relapsu nemoci došlo u 123 pacientů (6,2 %), naopak bez známek onemocnění zůstalo 1 857 pacientů (93,8 %). U mužů docházelo k relapsu častěji než u žen ($p < 0,001$), takže v případě mužských

pacientů by měla být zvýšená obezřetnost na místě. S velikostí tumoru dochází bez léčby radiojodem k častějším recidivám. Podle histologického typu relabovali téměř výhradně nemocní s papilárním karcinomem štítné žlázy (114), pouze jeden pacient s folikulárním karcinomem. Ve skupinách 1–5 mm, 6–10 mm a 11–15 mm stoupal s velikostí karcinomu podíl relapsů u papilárního karcinomu; ve skupině 16–20 mm se pak podíl relapsů od skupiny 11–15 mm neliší. Statisticky významný byl větší podíl relapsů ($p < 0,001$) u multifokálních mikrokarcinomů s velikostí 0–10 mm. Pacienti s nálezem unifokálních a multifokálních karcinomů o velikosti 11–20 mm relabovali přibližně stejně. V celém souboru i ve všech podskupinách podle velikosti relabovali pacienti s postižením uzlin výrazně častěji ($p < 0,001$). V případech, u nichž byly přítomny rizikové faktory a u nichž došlo k podání radiojodu, došlo i k častějším relapsům ($p < 0,001$). Tito pacienti jsou klinicky závažnější, z léčby radiojodem mají prospěch, neboť lze předpokládat, že by bez iniciační léčby radiojodem relabovali častěji. V případě vynechání léčby radiojodem u nemocných s nízkorizikovým karcinomem bez potvrzení rizikových faktorů, je nezbytné i tyto pacienty vést v dispenzárním programu a pravidelně je vyšetřovat klinicky, laboratorně a sonograficky. Je důležité rozlišovat pacienty s rizikovými faktory, které se mohou podílet na recidivě onemocnění. Jen tak zabráníme tomu, aby na jedné straně docházelo k nadměrné léčbě nemocných s nízkorizikovým karcinomem štítné žlázy a ke zvyšování vynaložených nákladů na zdravotní péči a aby na druhé straně nedošlo ke snížení úrovně péče prováděné nárůstem relapsů. Je proto důležité o této problematice hovořit nejen s endokrinology, ale nabídnout ji k diskusi i odborníkům jiných specializací.

Tato práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR NT/11455–5.

Literatura

1. Baker SR, Bhatti WA. The thyroid cancer epidemic: is it the dark side of the CT revolution? *Eur J Radiol* 2006; 60(1): 67–69.
2. Buffet C, Golmard JL, Hoang C et al. Scoring system for predicting recurrences in patients with papillary thyroid microcarcinoma. *Eur Endocrinol*. 2012; 167(2): 267–275.
3. Cappelli C, Castellano M, Braga M et al. Aggressiveness and outcome of papillary thyroid carcinoma (PTC) versus microcarcinoma (PMC): a mono-institutional experience. *J Surg Oncol* 2007; 95(7): 555–560.
4. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR et al. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19(11): 1167–1214. Erratum in *Thyroid* 2010; 20(8): 942. Hauger BR [corrected to Haugen BR] *Thyroid* 2010; 20(6): 674–675.
5. Cappelli C, Castellano M, Braga M. Aggressiveness and outcome of papillary thyroid carcinoma (PTC) versus microcarcinoma (PMC): a mono-institutional experience. *J Surg Oncol* 2007; 95(7): 555–560.
6. Creach KM, Siegel BA, Nussenbaum B et al. Radioactive iodine therapy decreases recurrence in thyroid papillary microcarcinoma. *ISRN Endocrinol* 2012; 2012: 816386. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.5402/2012/816386>>.

7. Demeter S, Leslie WD, Levin DP. Radioactive iodine therapy for malignant and benign thyroid disease: a Canadian national survey of physician practice. *Nucl Med Commun* 2005; 26(7): 613–621.
 8. Hay ID, Hutchinson ME, Gonzalez-Losada T et al. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 900 cases observed in a 60-year period. *Surgery* 2008; 144(6): 980–987.
 9. Howlader N, Noone A, Krapcho M et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2010. National Cancer Institute: Bethesda (MD) 2013. Dostupné z WWW: http://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2010/.
 10. Ito Y, Miyauchi A, Inoue H et al. An observational trial for papillary thyroid microcarcinoma in Japanese patients. *World J Surg* 2010; 34(1): 28–35.
 11. Ito Y, Miyauchi A, Kihara M et al. Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation. *Thyroid* 2014; 24(1): 27–34.
 12. Lukas J, Drabek J, Lukas D et al. The epidemiology of thyroid cancer in the Czech Republic in comparison with other countries. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2013; 157(3): 266–275.
 13. Macková M, Vlček P. Current trends in treatment and follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma – experience with the use of recombinant human thyrotropin. *Vnitř Lék* 2013; 59(2): 106–112.
 14. Malandrino P, Scollo C, Marturano I et al. Descriptive epidemiology of human thyroid cancer: experience from a regional registry and the “volcanic factor”. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2013; 4: 65. DOI: <<http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2013.00065>>.
 15. Malandrino P, Pellegriti G, Attard M et al. Papillary thyroid microcarcinomas: a comparative study of the characteristics and risk factors at presentation in two cancer registries. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(4): 1427–1434.
 16. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994; 97(5): 418–428. Erratum in *Am J Med* 1995; 98(2): 215.
 17. Mercante G, Frasoldati A, Pedroni C et al. Prognostic factors affecting neck lymph node recurrence and distant metastasis in papillary microcarcinoma of the thyroid: results of a study in 445 patients. *Thyroid* 2009; 19(7): 707–716.
 18. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H et al. European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006; 154(6): 787–803. Erratum in *Eur J Endocrinol*. 2006; 155(2): 385.
 19. Pacini F. Management of papillary thyroid microcarcinoma: primum non nocere! *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(4): 1391–1393.
 20. Pellegriti G, Frasca F, Regalbuto C et al. Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors. *J Cancer Epidemiol* 2013; 2013: 965212. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2013/965212>>.
 21. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R et al. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res* 2014; 74(11): 2913–2921. Erratum in *Cancer Res* 2014; 74(14): 400.
 22. Ross DS, Litofsky D, Ain KB et al. Recurrence after treatment of micropapillary thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19(10): 1043–1048.
 23. Ross DS, Tuttle RM. Observing micropapillary thyroid cancers. *Thyroid* 2014; 24(1): 3–6.
 24. Sipos JA, Mazzaferri EL. Thyroid cancer epidemiology and prognostic variables. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010; 22(6): 395–404.
 25. Wang TS, Goffredo P, Sosa JA et al. Papillary Thyroid Microcarcinoma: An Over-Treated Malignancy? *World J Surg* 2014; 38(9): 2297–2303.
 26. Xu YN, Wang JD. Surgical treatment of incidental and non-incidental papillary thyroid microcarcinoma. *G Chir* 2010; 31(5): 205–209.
 27. Yu XM, Wan Y, Sippel RS et al. Should all papillary thyroid microcarcinomas be aggressively treated? An analysis of 18,445 cases. *Ann Surg* 2011; 254(4): 653–660.
- prof. MUDr. Petr Vlček, CSc.**
✉ petr.vlcek@fnmotol.cz
- Klinika nukleární medicíny a endokrinologie 2. LF UK
a FN Motol, Praha
www.fnmotol.cz
- Doručeno do redakce 2. 2. 2015*
Přijato po recenzi 22. 4. 2015