

Analiza modyfikacji wytycznych leczenia chorych na zróżnicowanego raka tarczycy

Barbra S. Miller, Gerard M. Doherty

Current Opinion in Oncology 2011, 23: 1-6.

CEL PRACY

Przeanalizowano zmiany wprowadzone ostatnio do wytycznych leczenia chorych na zróżnicowanego raka tarczycy, opublikowanych przez różne organizacje. Porównano zalecenia dotyczące zagadnień najczęściej poruszanych w dostępnych wytycznych postępowania z chorymi na nowotwory tarczycy.

OSTATNIE ODKRYCIA

Najnowsze zmiany wprowadzone do wytycznych dotyczą głównie zagadnień budzących wątpliwości. Należą do nich: zakres tyreoidektomii w zależności od pierwotnego zaawansowania nowotworu, zasadność profilaktycznego usuwania węzłów chłonnych przedziału środkowego szyi, leczenie jodem radioaktywnym i stopień zahamowania tyreotropiny. Wytyczne pochodzące z różnych regionów świata są nieco odmienne. Przestrzeganie zasad leczenia chorych na raka tarczycy w poszczególnych krajach również odbiega od ideału.

PODSUMOWANIE

Wytyczne postępowania u chorych na zróżnicowanego raka tarczycy nadal powinny odzwierciedlać niewielkie regionalne różnice, uzależnione od czynników swoistych dla danej populacji, a jednocześnie zachowywać pewne podobieństwo, by zapewnić leczenie zgodne z najnowszą wiedzą medyczną i pozwalające uzyskać optymalne wyniki. W przyszłości w ocenie ryzyka nawrotu nowotworu i przeżycia całkowitego decydującą rolę będą prawdopodobnie odgrywały molekularne uwarunkowania poszczególnych chorych. Uwzględnienie wielu czynników zależnych od chorego i od nowotworu pozwoli na wybór takiego postępowania u chorych na raka tarczycy, w tym zarówno leczenia chirurgicznego, jak i zachowawczego, które będzie dostosowane do ryzyka i przyniesie optymalne wyniki.

SŁOWA KLUCZOWE

nowotwór, endokrynny, wytyczne, brodawkowaty, tarczycyca

Dr Miller,

Division of Endocrine Surgery,
University of Michigan,
Ann Arbor, Michigan,
Stany Zjednoczone.

Dr Doherty,

Division of Endocrine Surgery,
University of Michigan,
Ann Arbor, Michigan,
Stany Zjednoczone.

Adres do korespondencji:

Barbra S. Miller, MD,
University of Michigan,
2920F Taubman Center, 1500 E.
Medical Center Drive,
Ann Arbor, MI 48109, USA;
e-mail: barbram@umich.edu

WPROWADZENIE

Przeanalizowano modyfikacje leczenia chorych na zróżnicowanego raka tarczycy (differentiated thyroid cancer, DTC) wprowadzone do wytycznych opublikowanych przez różne komitety naukowe i organizacje. W ostatnich 18 miesiącach poprawki do wytycznych wprowadziły trzy różne towarzystwa medyczne.^{1•,2,3} Autorzy porównali również zalecenia dotyczące zagadnień poruszanych najczęściej w wytycznych postępowania u chorych na DTC, opublikowane przez inne organizacje zajmujące się tą tematyką. Wśród omówionych zagadnień budzących kontrowersje znalazły się zasadność profilaktycznej limfadenektomii przedziału środkowego szyi (central neck dissection, CND), leczenie jodem radioaktywnym (radioactive iodine, RAI) oraz hamowanie tyreotropiny (thyroid-stimulating hormone, TSH). Zwrócono uwagę na rozpowszechnienie wytycznych oraz stosowanie się do nich, ważne dla zapewnienia optymalnego postępowania terapeutycznego.

Wytyczne leczenia chorych na DTC opublikowało wiele instytucji. Większość tych zaleceń jest podobna, ale istnieją między nimi pewne ważne różnice zależne od odmienności systemów opieki zdrowotnej, czynników społeczno-ekonomicznych, dostępności do specjalistów i różnic w uzyskiwanych wynikach leczenia. Większość wytycznych dotyczących chorych na DTC skupia się na określeniu zasad oceny guzków tarczycy, uwarunkowań występujących przed operacją, leczenia chirurgicznego, w tym zakresu limfadenektomii, ablacji metodą RAI, hamowania TSH oraz obserwacji odległej. Niektóre zawierają ponadto zalecenia przybliżające praktykującym lekarzom zagadnienia związane z systemem opieki zdrowotnej, a także informacje szkoleniowe dla pracowników ochrony zdrowotnej oraz chorych.⁴

OSTATNIE ZMIANY W WYTYCZNYCH LECZENIA CHORYCH NA NOWOTWORY TARCZYCY

W ciągu ostatnich 18 miesięcy w Stanach Zjednoczonych przeanalizowano dwa autorytatywne zbiory zaleceń.^{1•,2} Najważniejsze zmiany wprowadzono w tym czasie do wytycznych American Thyroid Association (ATA). W 1996 r. towarzystwo to opublikowało zasady oceny i leczenia z powodu guzków tarczycy i DTC.⁵ Uaktualniono je w 2006 r.⁶ Z uwagi na gwałtowne zwiększenie się liczby badań dotyczących nowotworów tarczycy już w trakcie publikowania zasad zaplanowano ponowny przegląd piśmiennictwa i kolejne uaktualnienie wytycznych w 2009 r.² Właśnie te zalecenia zyskały uznanie wielu zainteresowanych instytucji.

W 2009 r. do zaleceń ATA wprowadzono cztery istotne zmiany. Dotychczas uważano (punkt 26), że chorzy, u których rozpoznano ognisko raka tarczycy wielkości ponad 1-1,5 cm, wymagają doszczętnego lub niemal doszczętnego usunięcia tarczycy. Wytyczne

z 2009 r. ograniczyły wymiary pierwotnego ogniska nowotworu do powyżej 1 cm. Częściowo przyczyniła się do tego wyraźna poprawa wyników, polegająca na zmniejszeniu odsetków nawrotów i wydłużeniu przeżycia, obserwowana wśród chorych po tyreoidektomii z powodu guzków wielkości powyżej 1 cm.⁷ Drugą zmianę wprowadzono w celu wyjaśnienia zagadnienia budzącego kontrowersje od kilku lat. W punkcie 27 zaleceń ATA z 2006 r.⁶ stwierdzono, że u wszystkich chorych na raka brodawkowatego tarczycy (papillary thyroid cancer, PTC) lub podejrzanych o raka z komórek Hürthle'a należy rutynowo rozważyć usunięcie węzłów chłonnych przedziału środkowego szyi (przedziału VI). Niemal doszczętna lub doszczętna tyreoidektomia, której nie towarzyszy CND, może być właściwą metodą leczenia chorych na raka pęcherzykowego tarczycy, a uzupełniona RAI – alternatywną metodą leczenia chorych na PTC lub raka z komórek Hürthle'a. Z powodu kontrowersji wzbudzanych przez sformułowanie „należy rutynowo rozważyć” oraz konieczności wyważenia korzyści odnoszonych dzięki wykonaniu CND w relacji do ryzyka związanego z zabiegiem, w zaleceniach z 2009 r. dokładniej określono wskazania do CND. Terapeutycznej CND wymagają chorzy z ewidentnym powiększeniem węzłów przedziału środkowego szyi w badaniu przedmiotowym lub ultrasonograficznym, gdy wyniki biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej (fine needle aspiration, FNA) lub badania śródoperacyjnego mrożonych tkanek świadczą o przerzutach w tych węzłach. Profilaktyczną CND (jedno- lub obustronną) można wykonać u chorych, u których węzły chłonne sprawiają wrażenie nie podejrzanych, zwłaszcza chorych na raka w stopniu zaawansowania T3 lub T4. U chorych na raka w stopniu zaawansowania T1 lub T2 można zrezygnować z wykonania elektywnej CND, a po operacji starannie monitorować stan węzłów chłonnych pod kątem pojawienia się przerzutów. Z punktu widzenia bezpieczeństwa chorego ostatnie z tych zaleceń pozwala wybrać zakres operacji chirurgowi, opierając się na jego doświadczeniu, jednak pozostawienie węzłów chłonnych przedziału środkowego szyi zwiększa ryzyko wystąpienia lokalnego nawrotu nowotworu w przyszłości.

Dwie kolejne ważne zmiany w wytycznych ATA z 2009 r. wprowadzono w tabelach 3 i 5. Tabelę 3 umieszczono w zaleceniach po raz pierwszy. Zawiera ona zalecenia dotyczące wykonywania FNA guzków tarczycy w zależności od ich cech ultrasonograficznych i klinicznych, podczas gdy w 2006 r. sugerowano wykonywanie FNA jedynie u chorych z guzkami większymi niż 1-1,5 cm. W tabeli 3 przedstawiono te zalecenia szczegółowo i z korzyścią dla chorych, ponieważ uwzględniają one wykonywanie FNA mniejszych guzków o podejrzanych cechach z intencją wykluczenia nowotworu tarczycy. W tabeli 5 omówiono szerzej główne czynniki wpływające na zastosowanie RAI po operacji, przedstawione w punkcie 32. Ponieważ RAI wykorzystuje się coraz częściej, w tabeli zawarto obiektywne dane

TABELA 1

Porównanie zaktualizowanych oraz innych współczesnych wytycznych dotyczących diagnostyki i leczenia chorych na różnicowanego raka tarczycy

	MCCN 2010	ATA 2009	LATS 2009	BTA 2007	ETA 2006
USG:					
FNA guzka tarczycy	Nie określono	Zależnie od umiejscowienia guzka, jego wykonalności i cech w badaniach obrazowych	Nie wspomniano	FNA nie wymaga kontroli USG, gdy guzek jest wykonalny	Nie określono wyraźnie
Ocena węzłów chłonnych przedziałów środkowego i bocznych szyi przed operacją	Przedział środkowy: tak Przedział boczny: można wykonać	Tak	Tak	Można wykonać	Tak
Obserwacja po operacji	Okresowa: nie określono	Tak: 6-12 miesięcy po operacji, potem okresowo w zależności od ryzyka i TG	Tak: 3-6 miesięcy po operacji, badań potem co 6-12 miesięcy w zależności od ryzyka	6-12 miesięcy po operacji u chorych z małym ryzykiem i niewykrywalną TG lub przeciwnie: przeciw TG; poza tym nie określono	Tak: nie określono częstości
Badania laboratoryjne przed operacją					
TSH	Tak	Tak	Nie wspomniano	Tak	Tak, wraz z FT3 i FT4
Tyreoglobulina	Nie określono	Nie	Nie	Nie	Nie
Kalcytonina	Omówiono w tekście; nie zalecono ani nie zabroniono	Nie zalecono ani nie zabroniono	Można oznaczyć, gdy FNA przemawia za rakiem pęcherzykowym lub nowotworem z komórek Hürthle'a	Tylko w razie podejrzenia raka rdzeniastego	Tak
Wskazania do FNA	Pojedynczy guzek > 1-1,5 cm lub podejrzany guzek < 1cm	Bardzo szczegółowy opis w tabeli 3 ATA Możliwa FNA guzków > 5 mm	Nie omówiono	Nie określono	Guzek inny niż gorący ≥ 1 cm, guzek < 1 cm podejrzany w badaniach obrazowych
Zakres operacji Tarczycy	Doszczętna tyreoidektomia; lobektomia dopuszczalna, gdy guzek < 4 cm, nieobciążający wywiad i brak cech agresywności	Doszczętna lub niemal doszczętna tyreoidektomia, gdy guzek > 1 cm; lobektomia, gdy guzek < 1 cm, bez cech agresywności	Najlepiej doszczętna tyreoidektomia u wszystkich, niezależnie od wielkości guzka; lobektomia akceptowalna, gdy po operacji rozpoznano mikroraka; rozważenie lobektomii, gdy niepewne przestrzeganie dalszych zaleceń i kontroli	Doszczętna tyreoidektomia u większości chorych; lobektomia akceptowalna, gdy guzek > 1 cm i małe ryzyko nawrotu; lobektomia akceptowalna, gdy guzek < 1 cm i małe ryzyko	Guzek ≥ 1 cm: doszczętna lub niemal doszczętna tyreoidektomia; guzek < 1 bez cech agresywności, przetrzutów w węzłach chłonnych i napromieniania w wywiadzie: lobektomia
Limfadenektomia przedziału VI szyi	Terapeutyczna: tak	Terapeutyczna: tak	Terapeutyczna: tak	Terapeutyczna: tak	Terapeutyczna: tak
Limfadenektomia boczna – przedziały II, III, IV, V	Profilaktyczna: rozważyć	Profilaktyczna: zależy od cech T (T1-T4); ryzyko chorego vs doświadczenie chirurga	Profilaktyczna: raki T3 lub T4	Profilaktyczna: gdy duże ryzyko, guz > 4 cm	Profilaktyczna: możliwa w celu zaplanowania leczenia i obserwacji
System określenia stopnia zaawansowania raka	Terapeutyczna: tak; profilaktyczna: nie AJCC/UICC TNM	Terapeutyczna: tak; profilaktyczna: nie AJCC/UICC TNM	Terapeutyczna: tak; profilaktyczna: nie AJCC/UICC TNM	Terapeutyczna: tak; profilaktyczna: nie AJCC/UICC TNM	Nie wspomniano AJCC/UICC TNM

TABELA 1 (cd)

	NCCN 2010	ATA 2009	LATS 2009	BTA 2007	ETA 2006
Stratyfikacja ryzyka	Omówiono stopniowanie ryzyka wg EORTC, TNM, AMES, AGES i MACIS	Małe ryzyko, pośrednie ryzyko, duże ryzyko	Bardzo małe ryzyko, małe ryzyko, duże ryzyko	Małe ryzyko, duże ryzyko	Bardzo małe ryzyko, małe ryzyko, duże ryzyko
Leczenie jodem promieniotwórczym	Wybiórco	Wybiórco – opis w tabeli 5 ATA	Wybiórco	Wybiórco – opis w ramce 1 BTA	Wybiórco – opis w tabeli 1 ETA
Stopień zahamowania TSH	Nie określono	Małe ryzyko: 0,1-0,5 mj./l, duże ryzyko: <0,1 mj./l	Bardzo małe ryzyko: hamowanie nie jest wymagane, małe ryzyko: 0,4-1,0 mj./l, duże ryzyko: <0,1 mj./l, jeśli u chorego obciążonego brak cech nowotworu po 3-5 latach, dawkę l-tyroksyny można zmniejszyć	<0,1 mj./l	≤0,1 mj./l
Początkowo					
W trakcie długotrwałej obserwacji					
Przetworzył rak/przerzuty	<0,1 mj./l	<0,1 mj./l			0,1 mj./l
Bez cech raka	Małe ryzyko: blisko dolnej granicy zakresu normy; gdy brak cech raka przez kilka lat, utrzymać w granicach normy	Małe ryzyko: 0,3-2 mj./l		Małe ryzyko: dowody wskazujące na możliwość ograniczenia hamowania do 0,1-0,5 mj./l	Małe ryzyko: 0,5-1,0 mj./l
Dodatkowe informacje, których nie podano w innych wytycznych	Udział w badaniach klinicznych	Kierunki przyszłych badań	Leczenie litem adiuwantowe dla RAI	Wytyczne kierowania do specjalisty, leczenie przez zespół wielospecjalistyczny, materiały szkoleniowe	Duże ryzyko: ≤0,1 mj./l przez 3-5 lat; po uzyskaniu całkowitej remisji w każdej chwili można zmienić na dawki leczenia zastępczego z TSH 0,5-1,0 mj./l

AJCC/UICC – American Joint Committee on Cancer/International Union against Cancer, ATA – American Thyroid Association, BTA – British Thyroid Association, EORTC – European Organization for Research and Treatment of Cancer, ETA – European Thyroid Association, FNA – biopsja aspiracyjna cienkoigłowa, FT3 – wolna tyroksyna, FT4 – wolna tyroksyna, LATS – Latin American Thyroid Society, NCCN – National Comprehensive Cancer Network, RAI – jod promieniotwórczy, TG – tyreoglobulina, TNM – klasyfikacja stopnia zaawansowania nowotworu: guz-węzły chłonne-przerzuty odległe, TSH – tyreotropina, USG – ultrasonografia. Zaadaptowano za zgodą z Kloos RT i wsp.² Najnowsze i najpełniejsze wersje wytycznych dostępne na stronie internetowej www.nccn.org.

TABELA 2

Przewlekłe stosowane dawki hamowania hormonu tyreotropowego dostosowane do ryzyka			
Ryzyko działań niepożądanych l-tyroksyny	Ryzyko wznowy lub przetrwania nowotworu		
	Małe (mj./l)	Pośrednie	Duże
Małe (okresowa ocena układu krążenia i BMD u chorych z przetrwałym nowotworem)	0,3-2	0,1-0,5 mj./l, gdy brak cech raka przez 5-10 lat, potem 0,3-2 mj./l	<0,1 mj./l, gdy rak przetrwały, 0,1-0,5 mj./l, gdy brak cech raka przez 5-10 lat
Pośrednie (u chorych z przetrwałym nowotworem rozważyć podanie leków sercowo-naczyniowych, wapnia i witaminy D)	1-2	0,1-0,5 mj./l, gdy brak cech raka przez 5-10 lat, potem 1-2 mj./l	<0,1 mj./l, gdy rak przetrwały, 0,1-0,5 mj./l, gdy brak cech raka przez 5-10 lat
Duże (u chorych z przetrwałym nowotworem dostosować hamowanie do sytuacji klinicznej)	1-2	0,5-1 mj./l, gdy brak cech raka przez 5-10 lat, potem 1-2 mj./l	<0,1 mj./l, gdy rak przetrwały, 0,1-0,5 mj./l, gdy brak cech raka przez 5-10 lat

BMD – gęstość mineralna kości. Zaadaptowano z Biondi BS, Cooper DS.¹⁹

(różnej jakości) przedstawiające wpływ RAI na ryzyko nawrotu nowotworu i ryzyko zgonu chorego. U wielu chorych obciążonych niewielkim ryzykiem korzyści płynące z zastosowania RAI są ograniczone, natomiast podanie jodu radioaktywnego może nieznacznie zwiększać ryzyko rozwoju wtórnego nowotworu. Dodano, że RAI ułatwia wstępne określenie stopnia zaawansowania nowotworu i dalszą obserwację. Przedstawiono również ogólne zalecenia co do stosowania RAI w zależności od stopnia zaawansowania raka i z uwzględnieniem innych czynników ryzyka wpływających na rokowanie. W tabelach 3 i 5 zawarto dane świadczące o roli FNA w ocenie guzków tarczycy i wykorzystywaniu RAI u chorych poddanych tyreoidektomii z powodu DTC. Są one bardziej szczegółowe niż informacje podane we wszelkich dotychczasowych wytycznych.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) co roku wydaje uaktualnione wytyczne postępowania w praktyce onkologicznej u chorych na raka tarczycy. Są one uporządkowane w formie schematu pozwalającego na stosunkowo szybki, algorytmiczny przegląd metod diagnostyki i leczenia chorych, uznanych za słuszne przez wybrany zespół ekspertów. Bardziej szczegółowe zalecenia przedstawiono również w formie tekstu. Wiarygodność wszystkich zaleceń ma stopień wiarygodności IIA (tj. niższy poziom dowodów pochodzących z badań nierandomizowanych, przy jednomyślnym stanowisku ekspertów NCCN), chyba że podano inaczej. Wytyczne z 2009 r.⁸ i uaktualnione wytyczne z 2010 r.² zawierają kilka nowości. W wersji z 2009 r. zmieniono kryteria diagnostyczne w zakresie wykonywania FNA i oceny nieokreślonych guzków tarczycy. Oparto się przy tym na danych pochodzących z National Cancer Institute State of the Science Conference z 2007 r.⁹ Przeanalizowano też zalecenia dotyczące hamowania wydzielania TSH po usunięciu tarczycy i zaproponowano, by w leczeniu stosować możliwie najmniejszą dawkę tyroksyny, jaką uzasadnia ryzyko nawrotu nowotworu. Wytyczne NCCN pozostają w pewnej sprzeczności z wytycznymi grupy roboczej ATA (oraz innymi międzynarodowymi

wytycznymi leczenia chorych na nowotwory tarczycy), głównie z powodu przeprowadzenia zbyt małej liczby randomizowanych badań z grupą kontrolną, których wyniki umożliwiałyby ostateczne ustalenie optymalnego leczenia. Zgodnie z wytycznymi NCCN rozpoznanie PTC na podstawie FNA nakazuje rozważenie usunięcia pła tarczycy, jeśli wielkość ogniska nowotworu nie przekracza 4 cm, a chory jest obciążony niewielkimi czynnikami ryzyka (PAP-1), natomiast według wytycznych ATA guz nie powinien być większy niż 1 cm. Wytyczne NCCN mniej precyzyjnie określają zasady leczenia w porównaniu z innymi dostępnymi wytycznymi. Tekst umieszczony obok schematu przedstawia dane pochodzące z badań, co pozwala czytelnikowi w pewnym stopniu indywidualnie decydować o leczeniu.

Trzecim opublikowanym niedawno zbiorem są wytyczne opracowane przez Latin American Thyroid Society (LATS).³ Nie są to uaktualnione wytyczne dotychczasowe, lecz całkowicie nowo sformułowane zalecenia. Towarzystwa brazylijskie i argentyńskie proponowały wprawdzie wcześniej własne rekomendacje, ale wytyczne LATS wydają się znaleźć powszechne zastosowanie we wszystkich krajach Ameryki Łacińskiej, ponieważ uwzględniają uwarunkowania społeczno-ekonomiczne poszczególnych krajów. W przeciwieństwie do innych opracowań wytyczne LATS proponują bardziej agresywne stosowanie doszczętnej i niemal doszczętnej tyreoidektomii. Zdaniem panelu ekspertów wskazania do takich operacji pojawiają się u chorych na mikroraki brodawkowate tarczycy, które mogą wzrastać wieloogniskowo, naciekać torebkę tarczycy lub tworzyć przerzuty w węzłach chłonnych. Jeśli nowotwór złośliwy rozpoznano dopiero po usunięciu pła tarczycy, decyzję o wycięciu pozostałej tkanki gruczołu podejmuje się indywidualnie, po uwzględnieniu ryzyka pozostawienia przetrwałego nowotworu lub powstania nawrotu. W odróżnieniu od autorów innych opublikowanych wytycznych twórcy zaleceń LATS uznali też, że w niektórych regionach doszczętne usuwanie tarczycy może się okazać niewłaściwe z uwagi na częste nieprzestrzeganie zasad dalszego lecze-

nia (substytucja hormonem tarczycy) i obserwacji. W tej grupie korzystniejsze może być ograniczenie operacji do lobektomii. W wytycznych LATS uznano konieczność profilaktycznego wykonywania CND u chorych na raka w stopniu zaawansowania T3 lub T4.

Większość wytycznych dotyczących leczenia chorych na DTC jest dość podobna, istnieją jednak pewne znaczące różnice. Wynikają one z regionalnych odmienności klinicznego obrazu choroby, dostępności środków finansowych, uzyskiwanych wyników leczenia, a także niewielkiej liczby danych pochodzących z prospektywnych badań randomizowanych, co sprawia, że zalecenia opierają się głównie na wynikach niewielkich badań retrospektywnych oraz opiniach ekspertów. W tabeli 1 przedstawiono podobieństwa i różnice w głównych zaleceniach opracowanych przez NCCN, ATA, LATS, British Thyroid Association (BTA)⁴ oraz European Thyroid Association (ETA).¹⁰

LIMFADENEKTOMIA PRZEDZIAŁU ŚRODKOWEGO SZYI

Zagadnieniem nadal dyskutowanym jest występowanie lub brak wskazań do profilaktycznego wykonywania CND podczas tyreoidektomii. We wszystkich aktualnych wytycznych CND uznano za konieczną, jeśli przed operacją lub w jej trakcie rozpoznano przerzuty w węzłach chłonnych przedziału środkowego szyi (grupa VI). Terapeutycznego wycięcia węzłów chłonnych przedziałów bocznych szyi (grupy II, III, IV lub V) wymagają chorzy z przerzutami do tych węzłów. Operacja jest modyfikacją radykalnej limfadenektomii określonego przedziału szyi. Rozważenie profilaktycznej CND zalecono w wytycznych ATA z 2006 r. Oparto się na danych pochodzących z przeglądów systematycznych, sugerujących, że CND może skutkować zmniejszeniem częstości nawrotów PTC i prawdopodobnie poprawia przeżycie swoiste dla nowotworu oraz zmniejsza stężenia tyreoglobuliny.^{11,12} W przeciwieństwie do usunięcia pojedynczych węzłów doszczętna limfadenektomia przedziału środkowego szyi ogranicza ryzyko konieczności ponownej operacji węzłów chłonnych, co dobrze udokumentowano. Należy jednak rozważyć korzyści wynikające z tej operacji w relacji do związanego z nią ryzyka, w tym przede wszystkim niedoczynności przytarczyc oraz uszkodzenia nerwu krtaniowego wstecznego (recurrent laryngeal nerve, RLN).¹³⁻¹⁵ Wykonywanie CND przez chirurga specjalizującego się w operowaniu tarczycy zmniejsza ryzyko trwałego uszkodzenia RLN i wystąpienia trwałej niedoczynności przytarczyc do poziomu obserwowanego po wyłączonej doszczętnej lub niemal doszczętnej tyreoidektomii. Wszelkie zalecenia mają to do siebie, że muszą być wykonalne dla wszystkich chirurgów, a nie tylko dla ekspertów. Dlatego w 2009 r. wytyczne ATA dotyczące CND zmieniono tak, aby chirurdzy mogli wybrać inną opcję, jeśli nie są w stanie przeprowadzić tej operacji z minimalnym ryzykiem powikłań lub skiero-

wać chorego do ośrodka o większym doświadczeniu. Duża populacja Stanów Zjednoczonych stwarza konieczność wprowadzenia zmian do wytycznych, udowodniono bowiem, że większość tyreoidektomii przeprowadzają chirurdzy wykonujący niewiele takich operacji.^{16,17}

W ramach ATA powołano grupę roboczą chirurgów, mającą sformułować jednolitą definicję CND.¹⁸ Wymagało to udokumentowania doszczędności jedno- lub obustronnego usunięcia węzłów przedkrtaniowych, przedtchawiczych i okołotchawiczych (leżących przed i za RLN), z obszaru, którego górną granicą była kość gnykowa, bocznymi przyśrodkowe krawędzie tętnic szyjnych, dolną zaś pień ramienno-głowy. Usunięcie węzłów należących do innych obszarów sływu chłonki należy odnotować w opisie operacji, zaznaczając przy tym, czy była to limfadenektomia terapeutyczna, czy też profilaktyczna. Konsekwentne posługiwanie się jednolitym mianownictwem umożliwi w przyszłych badaniach dokładniejszą ocenę powikłań i skuteczności CND.

STOPIEŃ ZAHAMOWANIA WYDZIELANIA TYREOTROPINY

W większości wytycznych zalecany stopień zahamowania wydzielania TSH i czas jego trwania są różne. Dotychczasowe dane o wysokiej jakości są zbyt skąpe, by jednoznacznie ustalić optymalne stężenie TSH zmniejszające ryzyko nawrotu nowotworu, a jednocześnie zapewniające najlepszą jakość życia i minimalizowanie powikłań. Zahamowanie TSH za pomocą tyroksyny u chorych na DTC przyczynia się do wystąpienia znaczącego ryzyka działań niepożądanych, a nawet związanej z leczeniem umieralności. Najczęściej obserwuje się powikłania ze strony serca (tachykardia, migotanie przedsionków, przerost lewej komory serca) i układu kostnego (osteoporoza). Biondi i Cooper¹⁹ opublikowali dostosowane do ryzyka wytyczne stosowania hormonu tarczycy u chorych na DTC. Celem było zoptymalizowanie leczenia i osiągnięcie jak największej skuteczności onkologicznej, a jednocześnie zminimalizowanie działań niepożądanych wynikających z indukowanej nadczynności tarczycy przebiegającej jawnie lub subklinicznie. Autorzy ci opracowali algorytm uwzględniający 9 kategorii, który powinien ułatwić praktykującym lekarzom ustalenie właściwego stopnia i czasu trwania hamowania TSH na podstawie wieku chorego, schorzeń współistniejących, potencjalnych działań niepożądanych leczenia, agresywności nowotworu oraz ryzyka jego nawrotu (tab. 2). Wszyscy leczeni wymagają okresowej oceny układu sercowo-naczyniowego i gęstości mineralnej kości. U niektórych może być konieczne zastosowanie leków wpływających na układ krążenia, preparatów wapnia lub witaminy D. U każdego z chorych zagrożonych wystąpieniem działań niepożądanych l-tyroksyny stopień zahamowania TSH należy dostosować do ryzyka nawrotu nowotworu.

PRZESTRZEGANIE WYTYCZNYCH

Tworzenie zaleceń niecisłych lub takich, które pozwolą na osiągnięcie najlepszych wyników leczenia, mija się z celem. Ponieważ wskaźniki przeżycia większości chorych na DTC są dość dobre, do każdego prospektownego randomizowanego badania, mającego wykazać znamienne różnice skuteczności po wprowadzeniu drobnych zmian do dotychczasowego postępowania, należałoby włączyć tysiące chorych, a następnie obserwować ich przez wiele lat. Dlatego większość opublikowanych wytycznych leczenia chorych na raka tarczycy opiera się na wynikach zgromadzonych w badaniach retrospektywnych i opiniach ekspertów.

Równie ważne jest rozpowszechnienie wytycznych i przestrzeganie ich przez praktykujących lekarzy. W krajach, w których system opieki zdrowotnej jest w rękach państwa, standaryzacja opieki lekarskiej może być skuteczniejsza. Wytyczne BTA informują, jak szybko należy kierować chorych do specjalistów, którzy zalecają lub wykonują bardziej szczegółowe badania, w celu skrócenia czasu do rozpoczęcia właściwego leczenia. Zawierają też zalecenia dla lekarzy różnych stopni opieki zdrowotnej, od lekarzy rodzinnych do specjalistów, a także informacje dla chorych. W takim systemie łatwiej śledzić wyniki leczenia i kontrolować jego jakość.

W wielu badaniach²⁰⁻²³ stwierdzono, że lekarze nie znają wytycznych postępowania z chorymi na DTC lub ich nie przestrzegają.²⁴ Różnice w przestrzeganiu zaleceń istnieją nie tylko między lekarzami, lecz również między regionami tego samego kraju, zależą od wieku i rasy chorych oraz rodzaju płatności za świadczenia zdrowotne.²⁵ Wynik leczenia wiąże się też z doświadczeniem lekarza, zwłaszcza chirurga. Wykazano znamienne różnice między wynikami uzyskiwanymi przez chirurgów w zależności od liczby wykonywanych przez nich operacji tarczycy. Leczenie chorych na nowotwór tarczycy jest złożone, dlatego lekarz musi dokładnie znać zasady diagnostyki i postępowania. Chorych należy kierować

do endokrynologów, chirurgów, specjalistów medycyny nuklearnej, radioterapeutów i onkologów doświadczonych w leczeniu z powodu nowotworów tarczycy. Pozwoli to na uzyskanie optymalnych wyników leczenia, a może też zmniejszyć jego całkowity koszt dzięki ograniczeniu częstości występowania powikłań.

PODSUMOWANIE

Wytyczne postępowania z chorymi na DTC powinny nadal odzwierciedlać regionalne różnice w leczeniu, uzależnione od czynników typowych dla danej populacji, ale poza tym powinny zachować podobieństwo w celu zapewnienia optymalnego postępowania zgodnie z aktualnym stanem wiedzy oraz uzyskania najlepszych wyników. W przyszłości w ocenie ryzyka nawrotu nowotworu i przewidywaniu przeżycia całkowitego ważną rolę odegrają molekularne uwarunkowania poszczególnych przypadków. Uwzględnienie wielu czynników zależnych od chorego i od nowotworu pozwoli dostosować leczenie chirurgiczne i zachowawcze do ryzyka, co może się przełożyć na zapewnienie każdemu z chorych jak najlepszych wyników.

OŚWIADCZENIE

G.M.D. jest członkiem komitetu opracowującego wytyczne American Thyroid Association oraz National Comprehensive Cancer Network, a także członkiem podkomisji Central Neck Dissection American Thyroid Association.

Tłumaczenie oryginalnej angielskiej wersji artykułu z *Current Opinion in Oncology*, January 2011; 23 (1): 1-6, wydawanego przez Lippincott Williams & Wilkins. Lippincott Williams & Wilkins nie ponosi odpowiedzialności za błędy powstałe w wyniku tłumaczenia ani nie popiera i nie poleca jakichkolwiek produktów, usług lub urządzeń.

PIŚMIENNICTWO

- szczególnie interesujące
- wyjątkowo interesujące

1 Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, and the American Thyroid Association Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19:1167-1214.

•• Wyjątkowo szczegółowy, uporządkowany, pouczający i rygorystyczny przegląd dostępnych danych dotyczących oceny i leczenia chorych z guzkami i chorych na raka tarczycy. Stał się on podstawą do opracowania zaleceń opublikowanych przez tę instytucję. Są to najbardziej drobiazgowo i wszechstronnie spośród wytycznych omówionych w niniejszym artykule.

2 Kloos RT, Sherman SI, Tuttle RM; the NCCN Thyroid Carcinoma Panel Members. National Comprehensive Cancer

Network Clinical Practice Guidelines in Oncology: Thyroid Carcinoma V.1.2010. www.nccn.org. [Accessed 25 July 2010].

3 Pitoia F, Ward L, Wöhlík N, et al. Recommendations of the Latin American Thyroid Society on diagnosis and management of differentiated thyroid cancer. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2009;53:884-897.

4 British Thyroid Association, Royal College of Physicians. Guidelines for the Management of Thyroid Cancer. 2nd ed. In: Perros P, editor. Report of the Thyroid Cancer Guidelines Update Group. London: Royal College of Physicians; 2007.

5 Singer PA, Cooper DS, Daniels GH, et al. Treatment guidelines for patients with thyroid nodules and well differentiated thyroid cancer. American Thyroid Association. *Arch Intern Med* 1996;156:2165-2172.

6 Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, and the American Thyroid Association Guidelines Taskforce.

Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006; 16:109-142.

7 Bilimoria KY, Bentrem DJ, Linn JG, et al. Utilization of total thyroidectomy for papillary thyroid cancer in the United States. *Surgery* 2007;142:906-913; discussion 913.e1-2. Epub 2007 Nov 5. Erratum in: *Surgery*. 2008;143:302.

8 Kloos RT, Sherman SI, Tuttle RM; the NCCN Thyroid Carcinoma Panel Members. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology: Thyroid Carcinoma V.1.2009. www.nccn.org. [Accessed 8 May 2010].

9 Baloch ZW, Cibas ES, Clark DP, et al. The National Cancer Institute Thyroid fine needle aspiration state of the science conference: a summation. *Cytojournal* 2008;5:1-17; This article is available from: <http://www.cytojournal.com/content/5/1/6>.

- 10 Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, and the European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006;154:787–803.
- 11 White ML, Gauger PG, Doherty GM. Central lymph node dissection in differentiated thyroid cancer. *World J Surg* 2008;31:895–904.
- 12 Mazzaferri EL. What is the optimal initial treatment of low-risk papillary thyroid cancer (and why is it controversial)? *Oncology* 2009;23:579.
- 13 Mazzaferri EL, Doherty GM, Steward DL. The pros and cons of prophylactic central compartment lymph node dissection for papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2009;19:683–689.
- 14 Doherty GM. Prophylactic central lymph node dissection: continued controversy. *Oncology* 2009;23:603.
- 15 Tuttle RM, Fagin JA. Can risk-adapted recommendations replace the 'one size fits all' approach for early-stage thyroid cancer patients? *Oncology* 2009;23:592.
- 16 Sosa JA, Bowman HM, Tielsch JM, et al. The importance of surgeon experience for clinical and economic outcomes from thyroidectomy. *Ann Surg* 1998;228:320–330.
- 17 Stavrakis AI, Ituarte PH, Ko CY, et al. Surgeon volume as a predictor of outcomes in inpatient and outpatient endocrine surgery. *Surgery* 1997;142:887–899.
- 18 Carty SE, Cooper DS, Doherty GM, et al. Consensus statement on the terminology and classification of central neck dissection for thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19:1153–1158.
- Przedstawiono wspólne stanowisko dotyczące nazewnictwa stosowanego w opisach CND u chorych na raka tarczycy.
- 19 Biondi BS, Cooper DS. Benefits of thyrotropin suppression *versus* the risks of adverse effects in differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2010;20:135–146.
- Omówiono dostosowane do ryzyka określenie stopnia zahamowania tyreotropiny u chorych leczonych z powodu DTC. W tabeli przedstawiono zalecane hamowanie stężenia tyreotropiny w zależności od ryzyka wystąpienia działań niepożądanych w następstwie nadczynności tarczycy przebiegającej subklinicznie lub jawnie, w odniesieniu do ryzyka wznowy nowotworu.
- 20 Gharib H, Papini E, Pashcke R. Thyroid nodules: a review of current guidelines, practices, and prospects. *Eur J Endocrinol* 2008;159:493–505.
- 21 Vidal-Trecan GM, Pazart LH, Massol JA. A method for guideline development: assessing practical feasibility and adaptation of thyroid nodule guidelines. *J Eval Clin Pract* 1999;5:189–198.
- 22 Hundahl SA, Cady B, Cunningham MP, et al., US and German Thyroid Cancer Study Group. Initial results from a prospective cohort study of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the United States during 1996. *Cancer* 2000;89:202–217.
- 23 Van den Bruel A, Moreno-Reyes R, Bex M, et al. Is the management of thyroid nodules and differentiated thyroid cancer in accordance with recent consensus guidelines? Results of a national survey. *Clin Endocrinol* 2008;68:599–604.
- 24 Kouvaraki MA, Greer M, Sharma S, et al. Indications for operative intervention in patients with asymptomatic primary hyperparathyroidism: practice patterns of endocrine surgery. *Surgery* 2006;139:527–534.
- 25 Famakinwa OM, Roman SA, Wang TS, Sosa JA. ATA practice guidelines for the treatment of differentiated thyroid cancer: were they followed in the United States? *Am J Surg* 2010;199:189–198.

KOMENTARZ



*Prof. dr hab. n. med.
Izabella Kozłowicz-Gudzińska
Kierownik Zakładu Endokrynologii,
Centrum Onkologii – Instytut
im. Marii Skłodowskiej-Curie,
Warszawa*

Oba artykuły dotyczą analizy wytycznych leczenia chorych na raka tarczycy. Analizę prowadzono, opierając się na populacji Stanów Zjednoczonych Ameryki Północnej i krajów Ameryki Łacińskiej. Warunki społeczno-ekonomiczne w tych krajach różnią się od naszych. Rekomendacje polskie opracowane przez zespół ekspertów uwzględniają aktualną sytuację epidemiologiczną naszego kraju. Zostały one opublikowane w numerze 5/2010 *Endokrynologii Polskiej*.

Autorzy omawianych prac skupiają się między innymi na wskazaniach i zakresie operacji węzłów chłonnych szyi przedziału środkowego. Dzielą limfadenektomię na leczniczą i profilaktyczną. Uważają, że wykonanie leczniczej limfadenektomii przedziału środkowego szyi jest wskazane u chorych z przerzutami do węzłów chłonnych ujawnionymi w badaniu klinicznym przed operacją, w badaniach obrazowych lub w trakcie zabiegu. Zabieg polega na usunięciu węzłów przedkraniowych, przedtchawiczych i okołotchawiczych. Natomiast profilaktyczna limfadenektomia polega, zdaniem autorów, na usunięciu węzłów chłonnych przedziału środkowego, których nie uwidoczniło w badaniu klinicznym ani w badaniach obrazowych. Powinna ona uwzględniać usunięcie węzłów chłonnych przedkraniowych, przedtchawiczych i co najmniej jednego splotu chłonnego okołotchawiczego. Autorzy zwracają uwagę, że

profil usunięcia węzłów chłonnych przedziału środkowego szyi nadal budzi kontrowersje.

W III części polskich rekomendacji, dotyczącej leczenia i monitorowania chorych na raka tarczycy, autorzy odnoszą się bardzo szczegółowo do operacji na układzie chłonnym szyi. Zaznaczają, że od operacji profilaktycznej można odstąpić, jeżeli zaawansowanie choroby nowotworowej jest niewielkie (w rakach o średnicy do 1 cm) i nie stwierdzono cech zajęcia węzłów chłonnych.

Rekomendacja ATA pozwala na odstępstwo od profilaktycznej operacji węzłów chłonnych także w raku brodawkowatym w stopniu zaawansowania T2. Autorzy publikacji twierdzą, że przedstawione przez nich zalecenia muszą być wykonalne dla wszystkich chirurgów, a nie tylko dla ekspertów.

Zgodnie z polskimi rekomendacjami zabieg całkowitego wycięcia tarczycy z powodu raka powinien być wykonywany tylko w wyspecjalizowanych ośrodkach, dysponujących odpowiednim doświadczeniem operacyjnym i sprzętem.

Jak wiadomo, po całkowitej operacji tarczycy większość chorych wymaga dodatkowego leczenia, mającego na celu zniszczenie przetrwałej po operacji tkanki gruczołu. Wychwytywanie ¹³¹I przez taką tkankę jest największe u chorych z niedoczynnością tarczycy. Stan taki osiąga się po zaprzestaniu podawania hormonów tarczycy na kilka tygodni przed planowaną ablacją. Niekorzystnymi skutkami takiego postępowania są działania niepożądane związane z niedoczynnością tarczycy, w tym nasilenie jej objawów, pogorszenie przebiegu chorób współistniejących, a co za tym idzie, pogorszenie jakości życia. Alternatywą dla zaprzestania podawania hormonu jest zastosowanie rhTRH, egzogennej formy hormonu tyreotropowego aktywującego receptor TSH. W 2009 r. ATA uwzględniło ją w poprawionych wytycznych postępowania

nia z chorymi na zróżnicowanego raka tarczycy. Zalecenie to otrzymało najwyższy stopień ważności A. Autorzy dokładnie oceniają aspekty kliniczne i ekonomiczne stosowania rhTRH. Polskie zalecenia również szeroko omawiają wskazania i leczenie tą metodą.

Autorzy omawiają też zmiany w wytycznych ATA z 2009 r. Dotyczą one zakresu operacji guzków tarczycy w zależności od ich cech ultrasonograficznych i klinicznych, podczas gdy w 2006 r. kryterium określającym zakres operacji była jedynie wielkość guzka (powyżej 1-1,5 cm).

NCCN co roku wydaje zaktualizowane wytyczne postępowania z chorymi na raka tarczycy. Trzecim zbiorem są wytyczne opracowane przez LATS dla krajów Ameryki Łacińskiej.

Jak zatem należy potraktować prezentowane wytyczne?

Trzeba dobrze zapoznać się z Polskimi Rekomendacjami Diagnostyki i Leczenia Raka Tarczycy przygotowanymi przez polskich ekspertów z uwzględnieniem zasad EBM, porównać najnowsze rekomendacje międzynarodowe i dostosować je do warunków polskich. Leczenie chorych na nowotwór tarczycy jest złożone, dlatego lekarz musi dokładnie znać zasady diagnostyki i postępowania. Należy kierować tych chorych do endokrynologów, chirurgów, specjalistów medycyny nuklearnej, radioterapeutów i onkologów doświadczonych w leczeniu z powodu nowotworów tarczycy. Pozwoli to na uzyskanie optymalnych wyników leczenia, może też zmniejszyć jego całkowity koszt dzięki ograniczeniu częstości występowania powikłań.