

PODSUMOWANIE WYNIKÓW LECZENIA ZRÓŻNICOWANEGO RAKA TARCZYCY

Podstawową metodą leczenia zróżnicowanego raka tarczycy jest leczenie operacyjne obejmujące całkowite wycięcie tarczycy oraz – w razie wskazań – usunięcie węzłów chłonnych przedziału środkowego szyi i bocznego szyi. Główne powikłanie leczenia chirurgicznego to upośledzenie ruchomości strun głosowych (powodujące chrypkę) oraz uszkodzenie przytarczyc z następowym obniżeniem stężenia wapnia w surowicy krwi. W tym ostatnim przypadku zachodzi konieczność suplementacji preparatami wapnia i witaminy D3. Istotne znaczenie w zapobieganiu powikłaniom chirurgicznym ma doświadczenie chirurga w operowaniu tarczycy.

Po leczeniu chirurgicznym większość chorych wymaga uzupełniającego leczenia jodem promieniotwórczym. Terapia jodem promieniotwórczym (^{131}I) jest stosowana w zróżnicowanym raku tarczycy zarówno w leczeniu uzupełniającym jak i leczeniu przerzutów.

Cele leczenia ^{131}I to:

1. Zniszczenie resztek tarczycy pozostałych po leczeniu operacyjnym (ablacja resztkowej tarczycy); postępowanie takie ułatwia długofalowe monitorowanie chorego i wczesne wykrycie nawrotu
2. Zniszczenie pozostałych mikroognisk raka w łożu tarczycy, węzłach chłonnych i mikroprzerzutach odległych (leczenie uzupełniające);
3. Leczenie przerzutów

Przed podaniem terapeutycznej dawki ^{131}I konieczne jest uzyskanie krótkotrwałej stymulacji (wzrostu stężenia) TSH. Stan ten osiąga się poprzez przerwę w stosowaniu hormonów tarczycy lub po poprzez podanie ludzkiej rekombinowanej tyreotropiny (rhTSH).

Po leczeniu operacyjnym konieczne jest stałe stosowanie hormonów tarczycy (L-tyroksyny). Leczenie to z jednej strony zapobiega hypotyreozie (niedoczynność tarczycy) po leczeniu operacyjnym, z drugiej strony poprzez wpływ na TSH zmniejsza ryzyko wznowy procesu nowotworowego.

W naszym ośrodku rocznie leczymy około 450 nowych przypadków raka tarczycy. Leczenie chirurgiczne prowadzone jest przez zespół specjalistów doświadczonych w operacjach

całkowitego wycięcia tarczycy i operacjach węzłów chłonnych na szyi. Pooperacyjne leczenie jodem promieniotwórczym przeprowadzane jest w warunkach stymulacji rhTSH, aby uniknąć objawów niepożądanych związanych z odstawieniem hormonów tarczycy. Po zakończonym leczeniu pacjenci podlegają okresowym kontrolom celem monitorowania choroby (wykrycia wznowy) oraz objawów ubocznych leczenia.

Dla oceny wyników leczenia raka tarczycy przeanalizowano historie choroby 1212 pacjentów, którzy z powodu raka tarczycy zostali przyjęci po raz pierwszy w Centrum Onkologii, Instytucie im. M. Skłodowskiej-Curie Oddział w Gliwicach w okresie od 1.01.94 do 31.12.1997. Z tej grupy wyłoniono podgrupę 510 chorych (409 kobiet, 101 mężczyzn, średni wiek w chwili rozpoznania raka 42,2 lat) z rozpoznaniem zróżnicowanego raka tarczycy z wyłączeniem mikroraka brodawkowatego, u których całkowite wycięcie tarczycy przeprowadzono do roku od rozpoznania choroby, a uzupełniające leczenie 131-I do 24 miesięcy od leczenia operacyjnego. U 362 chorych (71%) stwierdzono raka brodawkowatego tarczycy a u 148 (29%) raka pęcherzykowego tarczycy. Wieloogniskowy wzrost nowotworu obserwowano u 220 (43,1%) chorych, nacieki torebki tarczycy w 63 (12,4%) a angioinwazję w 72 (14,1%) przypadkach. Przerzuty do węzłów chłonnych (czyli cecha N1 w raporcie histopatologicznym) były obecne u 126 (24,7%) chorych. U żadnego chorego z tej grupy nie stwierdzono przerzutów odległych (czyli cecha M0 w raporcie histologicznym) w chwili rozpoznania raka tarczycy. Mediana czasu obserwacji wynosiła 12,1 lat (zakres 1,5-15,2).

W pierwszej kolejności przeanalizowano czynniki wpływające na ryzyko nawrotu raka tarczycy. Najistotniejszym czynnikiem związanym z ryzykiem nawrotu raka było stężenie stymulowanej tyreoglobuliny (Tg), oznaczanej po 4-tygodniowej przerwie w stosowaniu tyroksyny, w chwili kwalifikacji do leczenia uzupełniającego 131-I. U chorych, u których stężenie Tg wynosiło > 30 ng/ml ryzyko nawrotu wzrastało blisko 6-krotnie. Zajęcie węzłów chłonnych (N1) wiązało się z około 4-krotnym zwiększeniem ryzyka nawrotu raka. Kolejne niezależne czynniki, związane z ryzykiem nawrotu raka to średnica guza (czyli cecha T w badaniu histopatologicznym), wiek w chwili rozpoznania raka tarczycy oraz stopień wychwytu 131-I w łożu tarczycy (T24) w scyntygrafii szyi kwalifikującej do leczenia uzupełniającego 131-I. Natomiast płeć, wieloogniskowość nowotworu i naciekanie torebki tarczycy nie wpływały w znaczący sposób na czas do progresji choroby nowotworowej. Ryzyko nawrotu w grupie badanej wynosiło 12,55%. 5-cio letni odsetek chorych bez nawrotu wynosił 90,1%, a 10-letni odpowiednio 87,5%.

W dalszej kolejności, aby ocenić skuteczność leczenia uzupełniającego ^{131}I , analizowaną grupę chorych podzielono na 3 klasy zależnie od wyjściowego zaawansowania choroby, czyli w zależności od klasyfikacji TNM i stężenia Tg stymulowanej podczas kwalifikacji do leczenia uzupełniającego ^{131}I . TNM jest to podstawowa klasyfikacja stosowana w ocenie pooperacyjnej u chorych z rozpoznaniem raka, pozwalająca określić ryzyko zgonu z powodu raka; cecha T=tumor odnosi się do guza pierwotnego zlokalizowanego w tarczycy; cecha N=node odnosi się do okolicznych (szyja i śródpiersie) węzłów chłonnych; cecha M=metastasis odnosi się do przerzutów odległych. Do klasy niskiego ryzyka włączono chorych sklasyfikowanych jako T1-T3, bez przerzutów do węzłów chłonnych (cecha N0 lub Nx w raporcie histopatologicznym), u których stężenie Tg w chwili kwalifikacji do leczenia uzupełniającego ^{131}I wynosiło <10 ng/ml (272 osoby). Klasa wysokiego ryzyka obejmowała chorych, u których rak tarczycy spełniał kryteria T4 lub były obecne przerzuty do węzłów chłonnych (cecha N1 w raporcie histopatologicznym) a stężenie Tg wynosiło przy kwalifikacji do leczenia uzupełniającego ^{131}I 10-30 ng/ml. Do klasy wysokiego ryzyka włączono również chorych, z wysokim stężeniem Tg >30 mg/ml przy kwalifikacji do leczenia uzupełniającego ^{131}I (90 osób). Pozostałe 148 osób stanowiło klasę pośredniego ryzyka. Dopiero po takiej stratyfikacji przeprowadzono ocenę skuteczności leczenia uzupełniającego ^{131}I . Porównano podgrupę chorych leczonych do 9 miesięcy od rozpoznania raka z podgrupą chorych leczonych później w okresie 9-24 i >24 miesięcy. W klasie niskiego ryzyka, w podgrupie leczonej uzupełniająco ^{131}I w czasie do 9 miesięcy, nie obserwowano żadnego przypadku nawrotów zróżnicowanego raka tarczycy, podczas gdy wśród chorych leczonych w okresie 9-24 miesięcy i > 24 miesięcy ryzyko nawrotu wynosiło odpowiednio 5,5% i 7,1%. W klasie pośredniego i wysokiego ryzyka nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy chorymi w zależności od czasu przeprowadzenia leczenia uzupełniającego ^{131}I .

Podsumowanie

W analizowanej grupie chorych na zróżnicowanego raka tarczycy, poddanych całkowitemu wycięciu tarczycy i uzupełniającemu leczeniu jodem promieniotwórczym, uzyskano doskonały efekt terapii – bez nawrotu pozostaje 87,5% badanych chorych po ponad 12-letnim czasie obserwacji.

SUMMARY OF THE RESULTS OF THYROID CANCER TREATMENT

Surgery based on total thyroidectomy and resection of central and lateral neck lymph nodes (if necessary) constitutes the main treatment modality in differentiated thyroid cancer (DTC). The major risks of surgery include: laryngeal nerve damage (resulting in hoarseness) and low calcium levels in the blood due to damage to the parathyroid glands. This results in the need for calcium and vitamin D supplementation. Surgeon expertise in thyroid surgery has a high impact on the risk of complication.

After the surgery most patients required complementary radioiodine (RAI) therapy. In differentiated thyroid cancer RAI is administered as a complementary treatment or to treat metastases.

The aim of RAI therapy is:

1. To destroy any remaining normal thyroid tissue (this process is also known as “thyroid remnant ablation”), to facilitate long-term monitoring for residual or recurrent thyroid carcinoma
2. To destroy any residual thyroid cancer cells that may remain in or near the normal thyroid tissue - this procedure is called “adjuvant radioiodine treatment”;
3. To destroy metastatic disease that concentrates RAI in lymph nodes and elsewhere, such as the lungs, bones etc.

To facilitate RAI treatment TSH stimulation is mandatory. This can be achieved with human recombinant TSH (rhTSH) or temporary withdrawal of thyroid hormone.

After the surgery patients start lifelong therapy with thyroid hormone (levothyroxine). They take it both to avoid hypothyroidism (related to underactive thyroid condition) and to prevent growth or recurrence of thyroid cancer. Usually they receive a levothyroxine dose large enough to suppress blood level of thyroid stimulating hormone (TSH) below the normal TSH range. This is called TSH suppression.

In our center we treat about 450 new cases of thyroid cancer every year. Thyroid operation is performed by surgeons experienced in thyroid and neck lymph node surgery. To facilitate radioiodine treatment patients are prepared with rhTSH, so hypothyroidism resulting from

thyroid hormone withdrawal is avoided. After the treatment there is a lifelong follow-up to detect cancer recurrence and manage potential side effects.

To evaluate the outcomes of thyroid cancer treatment we analyzed medical records of 1212 patients diagnosed with differentiated thyroid carcinoma and admitted for the first time in M.Sklodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology in Gliwice between 1 Jan 94 and 31 Dec 97. Among them we selected the group of 510 non-metastatic DTC patients (409 women and 101 men, mean age at cancer diagnosis 42,2 years) except those diagnosed with papillary microcarinoma. In that group total thyroidectomy was carried out within one year after DTC diagnosis and 131-I treatment within 24 months after surgery. In 362 (71%) papillary thyroid carcinoma was diagnosed, whereas in 148 (29%) – follicular thyroid cancer. Multifocal tumor growth was observed in 220 (43.1%) patients, thyroid capsule infiltration in 63 (12.4%) and vascular invasion in 72 (14.1%) cases. Lymph node metastases (N1 feature in a histopathological report) were present in 126 (24.7%) patients. No patient presented distant metastases at DTC diagnosis (M0 feature in a histopathological report. Median follow-up was 12.1 years (range 1,5-15,2).

In the first step of our study we selected factors influencing the risk of cancer recurrence. Stimulated serum thyroglobulin (Tg) level, evaluated after 4-week L-thyroxine withdrawal, before complementary RAI treatment, was the most potent independent risk factor. Stimulated serum Tg level above 30 ng/ml increased the risk of cancer recurrence nearly six-fold. Lymph node involvement (N1) was associated with a nearly 4-fold increase in the risk of cancer relapse. Other independent poor prognostic factors related to an increased risk of DTC relapse were tumor size (T feature in a histopathological report), age at DTC diagnosis and RAI uptake in thyroid remnants (T24) before complementary RAI treatment. Neither sex, nor multifocal tumor growth and thyroid capsule infiltration were associated with an increased risk of cancer recurrence. The total risk of relapse in the study group was 12,55%. Five year and 10-year recurrence free survival were 90,1% and 87,5% respectively.

In the next step, to evaluate the efficacy of RAI complementary treatment, the analyzed group was divided into three classes depending on the initial stage of the disease according to TNM classification and postoperative stimulated Tg level. TNM is a basic classification in a postoperative assessment in patients diagnosed with cancer, particularly DTC, used to evaluate the risk of cancer-related death; T feature = tumor concerns a primary tumor localized in thyroid gland; N feature = node concerns the status of locoregional lymph nodes;

M feature = metastasis concerns distant metastases. Low-risk class included DTC patients classified as T1-T3, without lymph node metastases (N0 or Nx feature in a histopathological report), with stimulated serum Tg before RAI complementary treatment <10 ng/ml (272 persons). High-risk class involved DTC patients staged as T4 or having lymph node metastases (N1 feature in a histopathological report) and stimulated serum Tg level before RAI complementary treatment between 10-30 ng/ml. Patients showing a high stimulated serum Tg before RAI complementary treatment > 30 mg/ml also belonged to a high-risk class (90 persons). All remaining patients were classified as intermediate-risk (148 persons). Only after such stratification the efficacy of adjuvant RAI therapy was evaluated. Thus, a subgroup of patients treated with RAI up to 9 months since cancer diagnosis was compared to subgroups treated later: within 9-24 and > 24 months. In the low-risk class, in a subgroup treated with RAI up to nine months, no recurrences were observed, whereas among those, treated in the other periods: 9-24 months and > 24 months, the risk of recurrence was 5.5% and 7.1%, respectively. There was no significant difference depending on the timing of RAI treatment in intermediate and high-risk groups.

Conclusions

In the analyzed group of patients with non-metastatic DTC macrocarcinoma, subjected to total thyroidectomy and complementary radioiodine treatment, an excellent treatment effect was achieved – 87,5% patients presented no cancer recurrence after 11-year follow-up.