

Ocena wyników leczenia chorych operowanych z powodu nawrotu raka tarczycy z zastosowaniem radioizotopowej lokalizacji ogniska wznowy.

Słowa kluczowe: *rak tarczycy, wznowa, radioizotopowa lokalizacja niemego klinicznie ogniska nawrotu (ROLL), czynniki rokownicze, rak brodawkowaty*

Streszczenie:

Chirurgia wznów (nawrotów) i niepowodzeń leczenia w raku tarczycy należy do prawdziwych wyzwań dla operatora. Operacje te ze względu na obecność blizn, zwłóknień, możliwych zmian warunków anatomicznych są trudne, nie zawsze kończą się powodzeniem, a niestety mogą się wiązać z wyższym ryzykiem powikłań i zdarzeń niepożądanych. Jest to przyczyną poszukiwania metod pozwalających na lepszą lokalizację i bezpieczne usunięcie nawrotu.

Jedną z takich technik jest metoda radioizotopowego znakowania niemego klinicznie ogniska nawrotu (ROLL) stosowana w naszej Klinice.

Natomiast tzw. "światowa epidemia" raka brodawkowatego tarczycy (RBT) skłania do ponownej weryfikacji dotychczasowych zasad terapii, dążenia do optymalizacji i personalizacji leczenia opartego o analizę czynników rokowniczych związanych z niekorzystnym przebiegiem choroby, a przede wszystkim z ryzykiem nawrotu.

Cele pracy stanowią:

Cel główny: Ocena wyników leczenia operacyjnego chorych reoperowanych z powodu nawrotu raka tarczycy z zastosowaniem radioizotopowej lokalizacji ogniska wznowy miejscowej (ROLL) w Klinice Chirurgii Onkologicznej i Rekonstrukcyjnej w latach 2002-2018

Cele szczegółowe to:

Etap pierwszy:

- Ocena skuteczności i bezpieczeństwa operacji pierwszego nawrotu, przeprowadzonego z zastosowaniem techniki ROLL u wszystkich chorych - niezależnie od typu histopatologicznego nowotworu poprzez analizę ryzyka niepowodzeń, konieczności wykonania powtórnych operacji oraz ocenę ryzyka powikłań

Etap drugi:

- Ocena przebiegu choroby oraz czynników klinicznych i histopatologicznych (HP) związanych z ryzykiem nawrotu i skutecznością leczenia operacyjnego chorych na RBT

Materiał i metody:

Analizie retrospektywnej poddano grupę wszystkich 403 chorych leczonych z powodu wznowy raka tarczycy w Klinice Chirurgii Onkologicznej i Rekonstrukcyjnej w latach 2002-2018.

Z badanej populacji wyodrębniono dwie grupy dorosłych chorych: grupę 254 osób operowanych w technice ROLL z powodu pierwszego nawrotu raka tarczycy, bez względu na typ HP nowotworu (etap pierwszy) oraz grupę 260 chorych operowanych tylko z powodu nawrotu RBT, niezależnie od zastosowanej techniki operacji (z lub bez użycia techniki ROLL; etap drugi).

W etapie pierwszym skoncentrowano się na ocenie skuteczności i bezpieczeństwa procedury ROLL. W dniu operacji, 1-6 h przed zabiegiem do zmiany lub w jej okolicę pod kontrolą USG podawano 0,1 ml roztworu albumin znakowanych technetem Tc^{99m} , a następnie z zastosowaniem ręcznej gamma kamery śródoperacyjnie lokalizowano zamarkowane ognisko nawrotu. Badaną populację stanowiło:

186 chorych RBT (73,2%); 24 chorych na raka pęcherzykowego (9,4%); 34 chorych na raka rdzeniastego tarczycy (13,4%) i 10 chorych na raka niskozróżnicowanego (4%)

W etapie drugim analizowano przebieg choroby i wybrane czynniki ryzyka powtórnego nawrotu tylko w grupie chorych na RBT.

Wszystkie analizy statystyczne przeprowadzono przy użyciu środowiska programistycznego R (wersja 4.0.2.). Dwustronna wartość $p < 0,05$ była uznawana za istotną statystycznie.

Wyniki:

Etap pierwszy:

Średni czas do nawrotu w badanej populacji wynosił 3,48 lat i był najkrótszy u chorych na raka niskozróżnicowanego. Chorzy różnili się zakresem pierwotnego leczenia operacyjnego. Operowani pierwotnie w NIO Gliwice częściej mieli wykonane całkowite wycięcie tarczycy z adekwatnym usunięciem układu chłonnego szyi ($p = 0,0001$). U 196 osób (77,2%) wznowa miała charakter jednoogniskowy, w pozostałych przypadkach była wieloogniskowa. Nawrót najczęściej był zlokalizowany w łożu po usuniętym gruczole tarczowym (w przedziale VI węzłów chłonnych szyi) - 178 przypadków (70,1%). Operacje wznowy różniły się zakresem resekcji. Oprócz resekcji zmiany zamarkowanej w ROLL, u części chorych wykonano blokowe usunięcia węzłów chłonnych bocznych szyi (14,6%). Średnia wielkość nawrotu w przedoperacyjnym USG wynosiła 10,92 ($\pm 5,03$) mm, a w materiale pooperacyjnym 13,24 ($\pm 6,78$) mm. W pooperacyjnym badaniu HP usunięcie nowotworu potwierdzono u 235 chorych (92,5%). Nie stwierdzono różnic w skuteczności usunięcia nawrotu w technice ROLL w zależności od typu HP wznowy ($p = 0,930$), miejsca podania znacznika: do guza czy w okolicy zmiany ($p = 0,6006$), charakteru nawrotu: jedno czy wieloogniskowy ($p = 0,155$). Analizując ewentualne przyczyny niepowodzeń resekcji zamarkowanego w ROLL nawrotu w grupie 19 chorych, u których w pooperacyjnym materiale HP nie znaleziono utkania nowotworu, nie stwierdzono różnic w zależności od zakresu pierwszej operacji ($p = 0,458$), typu HP usuniętego nawrotu ($p = 0,930$), lokalizacji wznowy ($p = 0,692$) czy sposobu podania radioznacznika ($p = 0,601$).

W całej badanej grupie ($N = 254$) pełną remisję choroby uzyskano u 186 pacjentów (73,2%). Odsetek remisji różnił się w zależności od typu HP raka tarczycy. Największy odsetek pełnych remisji uzyskano w grupie chorych na RBT ($p = 0,0001$). W większości przypadków kompletną remisję udało się uzyskać już po pierwszej operacji nawrotu ($p = 0,0001$). Jednak 35 (13,8%) chorych, z tej grupy, dla uzyskania pełnego wyleczenia wymagało więcej niż jednej reoperacji. W żadnym przypadku nie zaobserwowano obustronnego porażenia fałdów głosowych. Jednostronne unieruchomienie fałdu głosowego odnotowano u 20 osób (7,9 %), a wczesną pooperacyjną niedoczynność przytarczyc u 46 chorych (18 %). Nie stwierdzono wzrostu występowania porażenia nerwów krtaniowych wstecznych ($p = 0,6892$) ani pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc ($p = 0,4008$) po reoperacjach w porównaniu do częstości powikłań obserwowanych po pierwszych zabiegach. Zaobserwowano znaczący spadek występowania zdarzeń niepożądanych ($p = 0,0006$) w dwóch przedziałach czasowych (w latach 2002-2009 oraz 2010-2018).

Etap drugi:

Chorzy na RBT różnili się stopniem zaawansowania pierwotnego. Dominowali chorzy w stopniu T3 (40,4%). Następną podgrupę stanowili chorzy w stopniu T1 (33,1%). Przerzuty do węzłów chłonnych wystąpiły 167 osób (64,2%), a przerzuty odległe u 2 chorych (0,8%). Po pierwszej operacji 171 osób (65,8%) było uzupełniająco leczonych jodem promieniotwórczym (I^{131}). Skuteczność operacji wznowy wynosiła ponad 90% (u 240 chorych potwierdzono wycięcie nawrotu w pooperacyjnym badaniu HP). 74 osoby (28,5%) operowano bez użycia techniki ROLL, u pozostałych posłużono się tą metodą. Nie odnotowano różnic w skuteczności usunięcia nawrotu ($p=0,4510$) w odniesieniu do zastosowanej techniki operacji wznowy. W badanej populacji ($N=260$) odnotowano 11 zgonów (4,2%). Prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia całkowitego (OS) było bliskie 100%, a prawdopodobieństwo przeżycia 20-letniego przekraczało 80%. 113 chorych (43,5%) było operowanych z powodu nawrotu więcej niż jeden raz. Najwyższy odsetek całkowitych wyleczeń (94,6 %) uzyskano w grupie chorych, reoperowanych jednokrotnie ($p<0,001$). 113 osób reoperowanych więcej niż jeden raz cechowało znamienne gorsze prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego ($p=0,038$) w porównaniu do grupy chorych, którzy byli operowani z powodu wznowy tylko raz. Prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia wolnego od kolejnego nawrotu choroby (DFS) wynosiło około 60%, natomiast przeżycia 15-letniego 30%. Najlepsze DFS charakteryzowało chorych, u których średnica RBT przy pierwszej operacji wynosiła do 1 cm (pT1a). Prawdopodobieństwo to nie różniło się istotnie u chorych w stopniu pT1b (guz 1-2 cm), natomiast było znamienne gorsze u chorych w stopniu pT2 (guz o wymiarach 2-4 cm). Gorsze przeżycie DFS cechowało chorych starszych (wiek >55 lat; $p<0,0001$), mężczyzn ($p=0,004$), chorych, u których stężenie Tg (na stymulacji TSH) ocenione po operacji pierwszej wznowy przekraczało 10 pg/ml ($p<0,0001$)

Nie odnotowaliśmy natomiast wpływu na pogorszenie DFS następujących analizowanych czynników: występowania przerzutów do węzłów chłonnych szyi ($p=0,385$), zakresu pierwotnej operacji ($p=0,751$), radykalności pierwszego zabiegu ($p=0,13$) oraz zastosowania uzupełniającego leczenia I^{131} ($p=0,512$)

W analizie jednoczynnikowej czynnikami wpływającymi na wyższe ryzyko kolejnego nawrotu były: płeć męska ($p=0,005$), wiek >55 lat ($p<0,001$), średnica guza pierwotnego 2-4 cm ($p=0,001$) i >4 cm ($p=0,021$) oraz pooperacyjne stężenie Tg >10 ng/ml ($p<0,001$).

W jednoczynnikowym modelu zredukowanym istotnymi czynnikami okazały się: wiek ≥ 55 roku życia ($p=0,006$), wielkość guza pierwotnego: 2-4 cm ($p=0,003$), obecność przerzutów do węzłów chłonnych szyi przedziału centralnego ($p=0,015$) i stężenie Tg >10 ng/ml ($p<0,001$)

Natomiast w analizie wieloczynnikowej czynnikami istotnym były: wielkość guza pierwotnego: 2-4 cm ($p=0,004$), obecność przerzutów do układu chłonnego centralnego ($p=0,046$) wysokie stężenie Tg ($p=0,001$) oraz radykalność pierwszej operacji ($p=0,043$).

W analizie regresji Coxa w modelu uwzględniającym wszystkie zmienne, niezależnymi rokowniczo czynnikami, wpływającym na ryzyko wystąpienia kolejnego nawrotu były: średnica guza pierwotnego: 2-4 cm ($p=0,004$), stężenie Tg >10 ng/ml ($p<0,001$), obecność przerzutów do układu chłonnego centralnego (cecha N1a) ($p=0,046$) oraz radykalność pierwszej operacji ($p=0,043$). Znaczenie tych zmiennych utrzymało się także w modelu zredukowanym, oprócz znaczenia radykalności pierwszej operacji ($p=0,05$ – na granicy znamienności statystycznej). Natomiast w tym modelu, ponownie ujawniło się niekorzystne znaczenie wieku >55 lat ($p=0,006$).