

Analiza postępowania diagnostyczno - terapeutycznego u chorych na raka tarczycy w celu oceny możliwości deeskalacji leczenia.

Słowa kluczowe: zróżnicowany rak tarczycy, rak tarczycy niskiego ryzyka, badanie ultrasonograficzne, przedoperacyjna ocena ryzyka nawrotu raka, przedoperacyjna stratyfikacja ryzyka, lobektomia, całkowite wycięcie tarczycy

Wstęp

W ostatnim czasie obserwuje się gwałtowny wzrost liczby nowych przypadków raka tarczycy i związany z nim wzrost liczby operacji, w tym szczególnie całkowitego wycięcia tarczycy. Zarówno wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Tarczycowego (ATA) z 2015 roku, jak i polskie rekomendacje z 2022 roku dopuszczają możliwość deeskalacji leczenia w rakach niskiego ryzyka, w których zbyt agresywne postępowanie nie przynosi korzyści klinicznych, a wiąże się z występowaniem powikłań i niekorzystnym wpływem na jakość życia. Mimo to, idea ta budzi wątpliwości i nie jest jeszcze powszechnie akceptowana ani przez środowisko lekarskie, ani przez samych chorych. Celem niniejszej pracy jest wykazanie, że deeskalacja leczenia w raku tarczycy niskiego ryzyka jest możliwa, a badanie USG może być pomocnym narzędziem stratyfikacji ryzyka nawrotu raka w ocenie przedoperacyjnej.

Materiał i metody

Retrospektywnej analizie poddano dane kolejnych 1043 pacjentów z pooperacyjnym rozpoznaniem raka tarczycy, zgłaszających się do Zakładu Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej Narodowego Instytutu Onkologii (NIO) w Gliwicach w latach 2019 – 2021. Do analizy nie włączono chorych, u których pierwotne leczenie operacyjne przeprowadzono poza NIO oraz chorych skierowanych do NIO z powodu nawrotu raka.

Wśród badanych było 877 kobiet (84,1%) oraz 166 mężczyzn (15,9%) w wieku od 16 do 89 lat. Średnia wieku wynosiła 46 lat (± 15 lat), mediana wieku – 44 lata (zakres 16 – 89 lat).

U każdego chorego wykonano przedoperacyjne badanie ultrasonograficzne tarczycy i węzłów chłonnych szyi przy użyciu aparatu z zastosowaniem głowicy liniowej o częstotliwości co najmniej 10 MHz. Przeanalizowano obraz USG, uwzględniając wielkość i granice ogniska nowotworowego, obecność jego patologicznego unaczynienia, obecność nacieku torebki tarczycy oraz podejrzanych ultrasonograficznie węzłów chłonnych szyi.

U wszystkich chorych przedoperacyjnie wykonano również biopsję aspiracyjną cienkoigłową celowaną (BACC), a rozpoznanie cytologiczne było oceniane przez dwóch niezależnych patologów.

Wszyscy chorzy przebyli leczenie operacyjne, w tym u 967 (92,7%) wykonano pierwotnie całkowite wycięcie tarczycy, a u 47 (4,5%) operację oszczędzającą (usunięcie płata tarczycy z cieśnią). 26 (2,5%) chorych wymagało wtórnego całkowitego wycięcia tarczycy.

Pooperacyjnie u 498 chorych (47,7%) wielkość ogniska pierwotnego wynosiła < 1 cm, a ogółem u 855 (81,9%) chorych średnica guza pierwotnego nie przekraczała 2 cm. Naciek pozataarczycowy stwierdzono w 16,3% przypadków (N=170), a minimalny naciek pozataarczycowy – w 5,4% przypadków (N=56). Angioinwazję rozpoznano w 240 przypadkach (23,0%), a neuroinwazję w 16 przypadkach (1,5%). Przerzuty do węzłów chłonnych stwierdzono w 396 przypadkach (38,0%) w tym mikroprzerzuty < 2 mm – w 112 przypadkach, co stanowiło 10,7% wszystkich chorych i 28,3% wszystkich przerzutów węzłowych. Przerzuty do węzłów chłonnych śródkowych szyi stwierdzono u 238 pacjentów (22,8%). Przerzuty odległe w chwili rozpoznania wystąpiły u 5 pacjentów (0,5%). U 962 (92,2%) chorych stwierdzono zróżnicowanego raka tarczycy, w tym u 50,5% chorych raka niskiego ryzyka, 35,2% chorych raka pośredniego ryzyka i 14,3% chorych raka wysokiego ryzyka. Pooperacyjne leczenie 131I przeprowadzono u 546 (52,3%) chorych.

Pooperacyjną przemijającą niedoczynność przytarczyc stwierdzono u 13,8% chorych, trwałą niedoczynność przytarczyc u 24,5% chorych, a przemijający niedowład strun głosowych u 7,2% chorych.

Mediana czasu obserwacji wynosiła 1,7 lat (zakres 1,0 - 4,4 lat).

Wyniki

Średnica guzka tarczycy w przedoperacyjnym badaniu USG wahała się 3,0 – 60,0 mm; mediana 11,0 mm, średnia $13,8 \text{ mm} \pm 9,4 \text{ mm}$. Nieostre granice guzka występowały u 239 chorych (22,9%), naciek torebki tarczycy obecny był w 98 przypadkach (9,4%), patologiczne unaczynienie guzka – w 52 przypadkach (5,0%), mikrozwapnienia – w 285 przypadkach (27,3%), podejrzone ultrasonograficznie węzły chłonne – w 133 przypadkach (12,8%). Przerzuty do węzłów chłonnych potwierdzono przedoperacyjnie u 44 pacjentów (4,2%).

Wielkość ogniska nowotworowego w przedoperacyjnym USG wiąże się z częstością występowania cech ryzyka w badaniu histopatologicznym: im większe ognisko w USG tym większe ryzyko wystąpienia angioinwazji, nacieku pozatarczycowego, przerzutów do węzłów chłonnych szyi, a także liczby przerzutowych węzłów chłonnych. Ryzyko wystąpienia angioinwazji w guzkach o wymiarach 11-20 mm jest ponad trzy razy wyższe (OR 3,3, 95%CI 2,22 – 4,85; $p<0,001$) w porównaniu do guzków do 1 cm. W odniesieniu do guzków o wymiarach 21-40 mm ryzyko to jest prawie osiem razy wyższe (OR 7,7, 95%CI 4,86 – 12,14, $p<0,001$), a dla guzków >40 mm – prawie 38 razy wyższe (OR 37,6, 95%CI 14,0 – 115,8; $p<0,001$) w porównaniu do grupy guzków do 1 cm. W odniesieniu do nacieku pozatarczycowego wykazano, że ryzyko jego wystąpienia w guzkach o wymiarach 11-20 mm jest ponad dwukrotnie wyższe (OR 2,4; 95%CI 1,56 – 3,66; $p<0,001$) w porównaniu do grupy guzków do 1 cm. Dla guzków o wymiarach 21-40 mm i >40 mm ryzyko to jest odpowiednio cztero- i dziesięciokrotnie wyższe w porównaniu do grupy guzków do 1 cm (odpowiednio OR 4,1; 95% CI 2,48 – 6,72, $p<0,001$ oraz OR 10,3; 95%CI 4,29 – 24,43; $p<0,001$). Ryzyko wystąpienia przerzutów do węzłów chłonnych w grupie guzków 11-20 mm jest prawie trzykrotnie wyższe w porównaniu do grupy guzków do 1 cm (OR 2,7; 95%CI 1,91 – 3,91; $p<0,001$). Dla guzków o wymiarach 21-40 mm i >40 mm ryzyko to jest odpowiednio sześć- i niemal 17-krotnie wyższe w porównaniu do grupy guzków do 1 cm (odpowiednio OR 5,9; 95%CI 3,81 – 9,11; $p<0,001$ oraz OR 16,6; 95% CI 6,54 – 47,15; $p<0,001$).

Obecność nacieku torebki tarczycy w obrazie ultrasonograficznym zwiększa ryzyko wystąpienia nacieku pozatarczycowego w badaniu histopatologicznym ponad dwukrotnie (OR 2,32; 95% CI 1,38 – 3,82); obecność patologicznego unaczynienia guzka w USG zwiększa ryzyko wystąpienia angioinwazji niemal trzykrotnie (OR 2,83; 95% CI 1,53 – 5,17), a obecność podejrzanych onkologicznie węzłów chłonnych w badaniu USG zwiększa ryzyko wystąpienia przerzutów do węzłów chłonnych w badaniu histopatologicznym niemal trzynastokrotnie (OR 12,98; 95% CI 8,05 – 21,42), a w grupie węzłów chłonnych bocznych – prawie trzydziestokrotnie (29,72; 95% CI 17,43 – 51,31).

W analizie jednoczynnikowej ryzyko wystąpienia pooperacyjnego nawrotu raka znamienne zwiększały następujące cechy ultrasonograficzne: nieostre granice ogniska nowotworowego (OR 1,76; 95% CI 1,27-2,45; $p=0,001$), naciek torebki tarczycy (OR 3,44; 95% CI 2,05-5,77; $p<0,001$), mikrozwapnienia (OR 1,34; 95% CI 1,00-1,87; $p=0,05$) oraz

podejrzane węzły chłonne (OR 6,08; 95% CI 3,50-10,55; $p<0,001$). Analiza wieloczynnikowa wykazała istotne znaczenie prognostyczne jedynie nacieku torebki tarczycy oraz podejrzanych onkologicznie węzłów chłonnych. Obecność nacieku torebki tarczycy w przedoperacyjnym badaniu USG prawie 4-krotnie zwiększała ryzyko wystąpienia pooperacyjnego nawrotu (OR 3,64; 95% CI 2,15-6,18; $p<0,001$), a obecność podejrzanych węzłów chłonnych ponad 6-krotnie (OR 6,37; 95% CI 3,65-11,11; $p<0,001$).

W celu wyznaczenia wartości odcięcia dla średnicy guza w przedoperacyjnym badaniu ultrasonograficznym, determinującej zakres leczenia operacyjnego, porównano podgrupę chorych u guzem pierwotnym średnicy ≤ 20 mm, z podgrupą chorych, u których średnica guza tarczycy w badaniu USG wynosiła > 20 mm, dobranych odpowiednio pod względem wieku w chwili rozpoznania, płci oraz cech ultrasonograficznych. Biorąc pod uwagę wielkość guzka jako zmienną ciągłą wartość odcięcia dla podwyższonego ryzyka wystąpienia nawrotu według ATA (pośredniego i wysokiego) wynosi 17 mm.

W ostatnim etapie badania przeanalizowano u jakiego odsetka chorych, uwzględniając aktualne polskie rekomendacje raka tarczycy, można uniknąć pierwotnego całkowitego wycięcia tarczycy. Na podstawie oceny czynników ryzyka w przedoperacyjnym badaniu USG z uwzględnieniem badania histopatologicznego u 296 chorych (28,4%) lobektomia z cieśnią może być wystarczającym zakresem pierwotnego leczenia operacyjnego.

Wnioski

Deeskalacja terapii w raku tarczycy jest klinicznie uzasadniona i możliwa, a przedoperacyjne badanie ultrasonograficzne szyi może służyć jako narzędzie stratyfikacji ryzyka wystąpienia nawrotu raka i być pomocne w planowaniu adekwatnego zakresu operacji.

Konieczne są działania edukacyjne rozpowszechniające rzetelną wiedzę o raku tarczycy i zmierzające do akceptacji deeskalacji terapii w środowisku lekarskim oraz wśród pacjentów.