

# Diferencovaný karcinom štítné žlázy – možná rizika léčby, supresní léčby a adherence k současným doporučením

Petra Němčíková<sup>1,2</sup>, Ludmila Brunerová<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

<sup>2</sup>Oddělení nukleární medicíny Nemocnice České Budějovice

<sup>3</sup>Interní klinika FNKV a 3. LF UK Praha

Karcinomy štítné žlázy (TC) jsou vzácné, představují 1–2 % všech lidských nádorů. Tvoří heterogenní skupinu nádorů s variabilní biologickou aktivitou, celosvětově rostoucí incidencí a vyšším výskytem u žen. Dělí se na skupinu diferencovaných karcinomů (DTC), zahrnujících papilární karcinom (PTC), folikulární karcinom (FTC) a karcinom z Hürthleho buněk (HCC), dále medulární karcinom (MTC) a anaplastický karcinom (ATC). V tomto článku se věnujeme možným rizikům supresní terapie u pacientů s DTC (zvláště ve skupině s nízkým rizikem) – kardiovaskulárním, kostním a psychickým, a diskutujeme data o adherenci k současným doporučením této terapie.

**Klíčová slova:** diferencované karcinomy štítné žlázy, supresní terapie, adherence, rizika.

## Differentiated thyroid cancer – possible risks of treatment, suppressive therapy and adherence to current recommendations

Thyroid carcinoma (TC) is rare and represents 1–2 % of all human tumors. The incidence of TC has been increasing worldwide. TC comprises of a heterogeneous group of tumours with variable biological activity. Women are mostly affected. TC can be divided in differentiated TC/DTCs (papillary – PTC, follicular – FTC, from Hürthle cells – HCC), medullary carcinoma – MTC and anaplastic thyroid cancer – ATC. In this article, we focus on possible pitfalls of suppression therapy (cardiovascular, bone and mental), particularly in low-risk patients, and we discuss the data on the adherence to guidelines for suppression therapy in DTC.

**Key words:** differentiated thyroid cancer, suppression therapy, adherence, risks.

### Úvod

Nádory štítné žlázy jsou poměrně vzácné a představují nejčastější nádory v endokrinologii. Diferencované karcinomy štítné žlázy (DTC) vznikají z folikulárních buněk, jedná se o heterogenní skupinu nádorů, kam patří papilární karcinom (PTC), folikulární karcinom (FTC) a karcinom z Hürthleho buněk (HCC).

Incidence DTC roste celosvětově i v České republice (ČR). V roce 2021 bylo v ČR nově diagnostikováno 1 148 případů, tj. incidence 10,9 na 100 000 osob (1). V mezinárodním srovnání incidence karcinomu štítné žlázy obsazuje ČR 13.–14. místo v Evropě. Rostoucí výskyt karcinomů štítné žlázy v posledních 30 letech je způsoben

především detekcí malých ( $\leq 2$  cm) nádorů v důsledku dostupnosti a zvýšené četnosti provádění zobrazovacích vyšetření, především ultrasonografie (2).

DTC se častěji vyskytují u žen. Mezi rizikové faktory spojené s jejich výskytem patří pozitivní rodinná anamnéza DTC u příbuzného prvního stupně, expozice radiační zátěži a vzácné genetické syndromy (3). Prognóza pacientů s DTC (na rozdíl od pacientů s ATC) je velmi dobrá.

### Klasifikace nádorů štítné žlázy

Při volbě optimálního léčebného postupu je nutné vždy posoudit rizikovost nádoru a klasifikovat stadium onemocnění (4).

Klasifikace TNM je založena na velikosti primárního nádoru, počtu a lokalizaci metastáz do lymfatických uzlin a přítomnosti vzdálených metastáz (4, 5). Na základě TNM se pacienti dělí do tří skupin dle rizika mortality:

- skupina s velmi nízkým rizikem: pT1a, cN0/pN0, CM0,
- skupina s nízkým rizikem: pT1b, pT2, cN0/pN0, CM0,
- vysoce riziková skupina: pT3, pT4 každé N1, všechny M1.

Americká tyreoidální asociace (ATA) ve svých posledních doporučeních (6) navrhuje dělení DTC na základě výskytu četnosti rizika recidivy podle některých strukturálních charakteristik (Tab. 1).

## Terapie diferencovaného karcinomu štítné žlázy

Terapie karcinomu štítné žlázy vyžaduje multioborový přístup zahrnující spolupráci specialistů v oboru endokrinologie, tyreochirurgie a nukleární medicíny. Léčba je primárně chirurgická, s totálním odstraněním štítné žlázy (TTE) a následnou terapií radiojódem (nádorové tkáně a případné metastázy diferencovaného karcinomu si zachovávají schopnost akumulovat jód) (4).

V poslední dekádě však odborné společnosti doporučují méně agresivní a personalizovaný přístup (např. hemithyroidektomie u pacientů s nízkým rizikem nádoru, tj. cytologicky prokázaný PTC do velikosti uzlu 4 cm, při absenci rizikových faktorů jako infiltrace štítné žlázy, histologické varianty papilárního karcinomu, nízký stupeň diferenciací, multifokalita, molekulární markery jako BRAF-V600E, TERT mutace či anamnéza zevního ozařování krku) (6, 7).

Recentně přibývá dat o efektivitě miniinvasivních přístupů – radiofrekvenční ablace (RFA) a mikrovlnné ablace (MWA), tedy metod založených na tepelných účincích vysokofrekvenčního elektrického proudu nebo mikrovln na tkáně. Zavedení speciální sondy s elektrodami pod navigací CT nebo ultrazvuku umožňuje směřovat energii přímo do nádorového ložiska (tzv. termální ablace). Výhodou těchto metod je absence celkové anestezie, šetrnost k okolním tkáním, malé riziko komplikací a rychlost celého zákroku.

RFA představuje terapeutickou možnost u pacientů s recidivami DTC v oblasti krku, kteří mají vysoké chirurgické riziko nebo odmítají další operaci. Perspektivně by se mohla stát léčebnou modalitou papilárních mikrokarcinomů, zejména po vyřešení otázky přesného stagingu a rizikové stratifikace onemocnění (8). Definitivní postavení těchto miniinvasivních léčebných přístupů bude však třeba podpořit prospektivními studiemi.

Terapie DTC radiojódem probíhá na specializovaných lůžkových stanicích nukleární medicíny v hluboké endogenní hypothyreóze nebo

po předchozí stimulaci rekombinantním lidským tyrotropinem (rhTSH) a jejím cílem je eliminace reziduální tkáně štítné žlázy po TTE a adjuvantní eliminace mikroskopického onemocnění. Léčba radiojódem není obvykle indikována u pacientů v kategorii velmi nízkého rizika (dle TNM); v současné době není k dispozici dostatek dat o efektu léčby radiojódem na riziko recidivy nádoru u pacientů v kategorii nízkého rizika dle TNM, léčba by měla být indikována selektivně (9).

Přestože má léčba DTC obvykle velmi dobrý průběh a nízkou úmrtnost, vyžaduje toto onemocnění pravidelnou dispenzarizaci.

## Hormonální léčba

Po totální tyreoidektomii je samozřejmě nutné doživotní podávání substituční hormonální terapie, obvykle ve formě monoterapie levotyroxinem (LT4). Vzhledem k tomu, že TSH stimuluje růst zbývajících tyreoidálních buněk (tedy i nádorových), je nezbytné, aby počáteční dávka LT4 byla dostatečně vysoká, aby bylo dosaženo útlumu sekrece TSH.

Supresní terapie je nutná pouze u perzistujících nádorů, obvykle u většiny pacientů s biochemicky nekompletní odpovědí (negativní zobrazení + hladina tyreoglobulinu/Tg při supresi  $\geq 1$  ng/ml nebo TSH-stimulovaná hladina Tg  $\geq 10$  ng/ml nebo rostoucí anti-Tg protilátky) a přechodně u vysoce rizikových DTC (2, 6). U pacientů s nízkým rizikem a při vynikající odpovědi na léčbu (tj. je dosaženo hladiny Tg při supresi  $< 0,2$  ng/ml, či TSH-stimulované hladiny Tg  $< 1$  ng/ml při negativitě anti-Tg protilátek a nejsou scintigrafické, sonografické ani klinické známky relapsu) můžeme sérovou hladinu TSH udržovat v rozmezí 0,5–2,0 mU/l (6). Pacienti s neurčenou odpovědí na léčbu (nespecifický zobrazovací náález, slabé vychytávání radiojodu v lůžku po TTE, detekovatelná hladina Tg při supresi, ale pod  $< 1$  ng/ml, případně stimulovaná  $< 10$  ng/ml) vyžadují opakované zobrazení a monitoraci Tg a aktivizaci při suspektním nálezu. U pacientů se strukturálně inkompletní odpovědí se další léčba volí na základě celé řady klinicko-patologických faktorů (6).

Správně indikovaná supresní léčba snižuje riziko recidivy nádorového onemocnění, přílišná a neodůvodněná supresní terapie však může vést k nežádoucím projevům subklinické hypertyreózy, které zahrnují zejména srdeční komplikace a osteoporózu.

## Komplikace spojené se supresní terapií hormonů štítné žlázy

### Kardiovaskulární komplikace

Tyreoidální hormony ovlivňují mnoho metabolických procesů v organismu, stěžejním je jejich vliv na srdeční výkon působením na myokard a cévní systém. Biologicky účinným hormonem je trijodtyronin (T3). Za fyziologických okolností většina T3 vzniká dejodací z tyroxinu (T4) ve štítné žláze a v periferních tkáních působením enzymů dejodáz, jen malá část T3 (asi 20 %) vzniká syntézou ve štítné žláze. T3 má vliv na metabolismus řady důležitých strukturálních i funkčních srdečních proteinů. Nadbytek volných hormonů štítné žlázy vyvolává tachykardii a hyperkinetickou cirkulaci, a přestože zvyšuje sílu srdečního stahu, může vyústit do srdečního selhání.

Nejčastější a známou kardiovaskulární komplikací nadbytku hormonů štítné žlázy je fibrilace nebo flutter síní. Bylo zjištěno, že osoby

**Tab. 1.** Rizikovost pacienta z hlediska recidivy DTC dle ATA (6)

Rizikovost	Charakteristiky
Nízké riziko	intratyreoidální DTC, výskyt mikrometastáz do lymfatických uzlin ( $< 0,2$ cm)
Střední riziko	agresivní histologie, menší extratyreoidální rozšíření, vaskulární invaze nebo $> 5$ metastatických lymfatických uzlin (0,2–3 cm)
Vysoké riziko	výskyt extratyreoidálního rozšíření nádoru, neúplné odstranění nádoru, vzdálené metastázy nebo metastazování do lymfatických uzlin ( $> 3$ cm)

ve věku nad 60 let se suprimovanou hladinou TSH měly 3x vyšší riziko vzniku fibrilace síní (10).

V metaanalýze 12 prospektivních studií z let 1950–2008 zahrnující 140 449 osob zvyšovala subklinická hypertyreóza oproti kontrolám kardiovaskulární (KV) morbiditu o 21 %, KV mortalitu o 19 % a celkovou mortalitu o 12 %. Pro srovnání jsou tyto parametry u subklinické hypotyreózy o 20, 18 a 12 % (11).

Podmínkou supresní terapie levotyroxinem je proto u polymorbidních pacientů ve vyšším věku dobrá compliance a pečlivá dispenzarizace.

### Osteologické komplikace

Tyreoidální hormony významně ovlivňují kost ve všech životních obdobích (od fetálního po dospělost) a jejich působení je přímé (prostřednictvím RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa beta) i nepřímé (prostřednictvím růstových faktorů, pohlavních hormonů, parathormonu, vitaminu D atd.). Nadbytek hormonů štítné žlázy vede ke zvýšení kostní resorpce, poklesu BMD (hustota kostního minerálu) (preferenčně v oblasti kosti kortikální) a vyššímu riziku fraktur (12).

Na základě recentních studií představuje supresní terapie u pacientů s DTC významný rizikový faktor kostního postižení. Ve studii Rana et al. bylo u postmenopauzálních pacientek s DTC na supresní léčbě popsáno nižší trabekulární kostní skóre (TBS, parametr odpovídající kvalitě kosti, nezávislý prediktor fraktur v obecné populaci) a TBS byl identifikován jako nezávislý prediktor rizika osteoporotických fraktur v této skupině pacientů (13).

Dle výsledků metaanalýzy, zahrnující 17 studií (739 pacientů a 1 085 kontrol), byl u postmenopauzálních žen s DTC na supresní léčbě pozorován signifikantní pokles BMD v oblasti lumbální páteře i proximálního femuru. Naopak u premenopauzálních žen tento trend snížení BMD zaznamenán nebyl. U mužů nebyla ve srovnání s kontrolami zjištěna žádná významná souvislost mezi supresní terapií a BMD (14).

Recentně publikovaná retrospektivní studie hodnotila načasování opakovaného testování BMD u pacientů s DTC a supresí TSH. U pacientek starších 50 let, které byly léčené supresní terapií pro DTC, byl odhadovaný časový interval pro přechod k osteoporóze 85, 65 a 15 měsíců u mírné, středně těžké a těžké osteopenie (15).

Na základě výsledků těchto studií lze doporučit pravidelný denzitometrický skrínink u postmenopauzálních pacientek léčených supresní terapií pro DTC.

### Psychické komplikace

O vlivu suprese TSH na mentální zdraví (úzkostnost, depresivita, kognitivní dysfunkce) a kvalitu života bylo publikováno pouze několik prací, obvykle však s limitovaným počtem pacientů.

V turecké studii se 127 pacienty porovnávali autoři úzkostnost, depresivitu a kvalitu života dvou skupin pacientů – pacientů po TTE pro DTC s iatrogení subklinickou hypertyreózou v rámci supresní léčby a u euthyreózních pacientů po TTE pro benigní tyreopatii. Ve skupině pacientů léčených levotyroxinem v suprafyziologických dávkách byla zjištěna vyšší úzkostnost a zhoršená kvalita života než v kontrolní skupině pacientů v eutyreóze (16).

Do další turecké studie bylo zařazeno 191 pacientů (ve věku 18–76 let) s diagnózou nemetastazujícího DTC a 79 zdravých jedinců. Pacienti s DTC byli stratifikováni do tří skupin podle hladin TSH: suprimované TSH (pod 0,1 mIU/l), mírně suprimované TSH (0,11–0,49 mIU/l) a eutyreóza (TSH mezi 0,5 a 2 IU/l). Všichni účastníci vyplnili baterii dotazníků hodnotících depresi, úzkost, kvalitu spánku a kvalitu života. Deprese, úzkostné poruchy a problémy se spánkem byly častější u pacientů s DTC, přičemž byly výraznější ve skupině se suprimovaným TSH. Tyto výsledky nepřímo korelovaly s hodnotami TSH a pozitivně korelovaly s délkou užívání LT4 (17).

Supresní léčba dle dostupných dat pravděpodobně negativně ovlivňuje psychické zdraví a kvalitu života.

### Adherence k současným doporučením

V ČR nejsou k dispozici data o adherenci lékařů k současným doporučením substitučně supresní terapie u DTC. Velmi limitovaná zahraniční data ukazují, že téměř polovina specialistů nerespektuje platná doporučení a u pacientů s nízkorizikovým karcinomem cílí na hladinu TSH významně pod doporučené rozmezí.

V letech 2018–2019 proběhl v Georgii a Los Angeles průzkum mezi lékaři chirurgy a endokrinology, kteří mají v péči pacienty s DTC. Lékaři byli požádáni, aby uvedli, s jakou pravděpodobností doporučí supresní terapii, tj. TSH < 0,5 mIU/l ve třech klinických modelech: pacienti se středním rizikem, s nízkým rizikem a velmi nízkým rizikem recidivy PTC. Celkově 80,4 % lékařů pravděpodobně / velmi pravděpodobně doporučilo supresi TSH u pacientů se středně rizikovým papilárním karcinomem štítné žlázy; 48,8 % u pacientů s nízkým rizikem papilárního karcinomu štítné žlázy a 29,7 % u pacienta s velmi nízkým rizikem. Lékaři, kteří dispenzarizovali více pacientů, méně pravděpodobně doporučovali supresi TSH u pacientů s nízkým a velmi nízkým rizikem (18).

Velmi zajímavá průřezová studie byla provedena ve 21 lékařských centrech ve 12 městech v Turecku. Do studie bylo zařazeno 1 125 pacientů s DTC sledovaných nejméně jeden rok ve stejném centru. Během poslední návštěvy byly zaznamenány klinické údaje, sérové hladiny TSH, volného tyroxinu (FT4), tyreoglobulinu (Tg) a anti-Tg protilátek. Stratifikace rizika pro předpověď přetrvávání nebo rekurence onemocnění byla hodnocena pomocí kalkulatoru (American Joint Committee on Cancer-7<sup>th</sup> edition thyroid cancer staging calculator). Sérové koncentrace TSH byly hodnoceny jako těžká suprese (TSH < 0,01 mIU/l), střední suprese (TSH: 0,01–0,1 mIU/l), mírná suprese (TSH: 0,1–0,5 mIU/l), eutyreóza (TSH 0,5–4 mIU/l) a hypotyreóza (TSH > 4 mIU/l). U 29,2 % pacientů s DTC byly sérové hladiny TSH na cílové úrovni. Zbývající pacienti měli hladiny TSH pod nebo nad léčebným rozmezím, což představovalo riziko vedlejších účinků léčby (19).

### Závěr

Diferencovaný karcinom štítné žlázy patří mezi vzácné nádory se stále rostoucí incidencí. Standardizované diagnostické a léčebné postupy a pravidelná dispenzarizace přispívají k velmi dobré prognóze většiny pacientů. V posledních letech sílí tendence k minimálně invazivním způsobům léčby (lobektomie, MW či RF destrukce, bez následné léčby radiojódem) u nízkorizikových nádorů.

Vzhledem k možným rizikům supresní léčby (kardiovaskulární, kostní, psychické) je však klíčové ji indikovat uvážlivě na základě stratifikace pacientů podle rizikovosti recidivy DTC a přítomných komorbidit, optimálně v souladu se současně platnými doporučeními. Velmi limitovaná

dostupná data o adherenci k aktuálním terapeutickým doporučením naznačují, že adherence lékařů není optimální.

*Práce byla podpořena Cooperatio 37 – Metabolic Diseases a MH CZ – DRO („Kralovské Vinohrady University Hospital – FNKV, 00064173“).*

## LITERATURA

1. Epidemiologie zhoubných nádorů data z roku 2021. Available from: [www.svod.cz/](http://www.svod.cz/).
2. Ahn HS, Kim HJ, Kim KH, et al. Thyroid cancer screening in South Korea increases detection of papillary cancers with no impact on other subtypes or thyroid cancer mortality. *Thyroid*. 2016;26(11):1535-1540.
3. Fagin JA, Wells SA. Biologic and clinical perspectives on thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(11):1054-1067.
4. Vlček P, Nováková D, Katra R. Karcinomy štítné žlázy: současný pohled na diagnostiku a léčbu. *Vnitr Lek*. 2017;63(9):572-579.
5. Brierley JD (ed.), Gospodarowicz MK (ed.), Wittekind Ch (ed). *TNM Classification of Malignant Tumours*, 8th Edition. Wiley-Blackwell 2016. ISBN 978-1-119-26357-9. Available from: <https://www.wiley.com/en-gb/TNM+Classification+of+Malignant+Tumours%2C+8th+Edition-p-9781119263579>.
6. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133.
7. Haddad R.I. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Thyroid Carcinoma. NCCN; Plymouth, PA, USA 2023. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/thyroid.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf).
8. Bernardi S, Palermo A, Grasso RF, et al. Current Status and Challenges of US-Guided Radiofrequency Ablation of Thyroid Nodules in the Long Term: A Systematic Review. *Cancers (Basel)* 2021;13(11):2746.
9. Avram AM, Giovanella L, Greenspan B, et al. SNMMI Procedure Standard/EANM Practice Guideline for Nuclear Medicine Evaluation and Therapy of Differentiated Thyroid Cancer: Abbreviated Version. *J Nucl Med*. 2022;63(6):15N-35N.
10. Sawin CT, Geller A, Wolf P, et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med*. 1994;331(19):1249-1952.
11. Ochs N, Auer R, Bauer DC et al. Metaanalysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. *Ann Intern Med*. 2008;148(11):832-845.
12. Quan ML, Pasieka JL, Rorstad O. Bone mineral density in well-differentiated thyroid cancer patients treated with suppressive thyroxine: A systematic overview of the literature. *J Surg Oncol*. 2002;79(1):62-70.
13. Ran B, Wei F, Gong J, Xu H, et al. Application and prospect of trabecular bone score in differentiated thyroid cancer patients receiving thyrotropin suppression therapy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Oct 12;13:1004962. doi: 10.3389/fendo.2022.1004962
14. Ku EJ, Yoo WS, Lee EK, et al. Effect of TSH Suppression Therapy on Bone Mineral Density in Differentiated Thyroid Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(12):3655-3667.
15. Park H, Park J, Yoo H, et al. Bone-density testing interval and transition to osteoporosis in differentiated thyroid carcinoma patients on TSH suppression therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2022;97(1):130-136.
16. Gülsoy Kirnap N, Turhan İyidir Ö, Bozkuş Y, et al. The effect of iatrogenic subclinical hyperthyroidism on anxiety, depression and quality of life in differentiated thyroid carcinoma. *Turk J Med Sci*. 2020;50(4):870-876.
17. Altuntaş SÇ, Hocaoglu Ç. Effects of Chronic Suppression or Oversuppression of Thyroid-Stimulating Hormone on Psychological Symptoms and Sleep Quality in Patients with Differentiated Thyroid Cancer. *Horm Metab Res*. 2021;53(10):683-691.
18. Papaleontiou M, Chen DW, Banerjee M. et al. Thyrotropin Suppression for Papillary Thyroid Cancer: A Physician Survey Study. *Thyroid*. 2021;31(9):1383-1390.
19. Yavuz DG, Yazan CD, Hekimsoy Z, et al. Assessment of attainment of recommended TSH levels and levothyroxine compliance in differentiated thyroid cancer patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2022;97(6):833-840.