

Radiojod u nízkorizikového karcinomu štítné žlázy – editorial

Jiří Horáček^{1,2}

¹ IV. interní hematologická klinika LF UK a FN Hradec Králové, přednosta doc. MUDr. Pavel Žák, Ph.D.

² Katedra interních oborů LF UK Hradec Králové, vedoucí prof. MUDr. Jan Bureš, CSc.

Komentář k | Editorial on

Vlček P et al. Návrh optimálního léčebného postupu v léčbě nízkorizikového karcinomu štítné žlázy. Vnitř Lék 2015; 61(9): 769–777.

V tomto čísle časopisu Vnitřní lékařství Vlček et al [1] prezentují své dlouholeté zkušenosti s léčbou radiojodem (RAI) u nízkorizikového karcinomu štítné žlázy po totální tyreoidektomii. V průběhu let si pro vlastní potřebu upřesnili indikační kritéria podání RAI po chirurgickém výkonu v závislosti na rizikových faktorech recidivy, a nyní v retrospektivní analýze publikují tato kritéria i výsledky léčby.

Autoři navrhují stratifikovat riziko relapsu karcinomu podle rizikových faktorů a na tomto základě rozhodnout o podání RAI. Cílem takového rozhodování má být na jedné straně „nezvyšovat zbytečně náklady na zdravotní péči“ (podáním RAI u nízkého rizika) a na druhé straně „nesnížit úroveň péče nárůstem relapsů“ (nepodáním RAI). Jako rizikové faktory důležité pro toto rozhodování definují velikost nádoru, multifokální charakter (papilárního) karcinomu a známé metastázy v lymfatických uzlinách na krku či vzdálené metastázy. Pokud nebyly známy metastázy a nádor při histologickém vyšetření neměřil > 15 mm (při multifokálním výskytu alespoň 1 ložisko ≥ 10 mm) a neměl známky invazivního růstu (do cév a do okolní tkáně) nebo speciální histologické charakteristiky spojené s vyšším rizikem (nádor z vysokých buněk, kolumnární atd), nebyl RAI podán. Ze sledovaného velkého souboru 1 980 pacientů s nádory rozměru 1–20 mm (T1), kteří jsou hodnoceni jako nízkoriziková, byl tak RAI podán 744 pacientům, tedy asi v 38 % případů. V průběhu pečlivého sledování autoři zaznamenali relaps asi u 4 % pacientů bez léčby RAI a asi u 10 % pacientů po léčbě RAI (tab. 3, s. 774). Je tedy zřejmé, že i mezi pacienty hodnocenými jako velmi nízkoriziková (a tedy neléčenými RAI) k relapsům dochází. U pacientů o něco rizikovějších (přesto s ohledem na velikost nádoru nízkorizikových) jsou relapsy častější, a to i po léčbě RAI. Stratifikace rizika tak přináší určitou racionální selekci, ale stále je zatížena chybou obojího typu, tedy:

- někdy relabují i pacienti hodnocení jako velmi nízkoriziková (a tedy podle stratifikace neléčení RAI)
- někdy relabují i pacienti po správně indikované léčbě RAI

Autoři tak velmi správně zdůrazňují klíčový význam pečlivého a celoživotního sledování pacientů s karcinomem štítné žlázy, ať už jsou léčeni RAI nebo ne, protože k relapsu může dojít i po 30 letech [2]. Z výsledků je zajímavý nálezn v tab. 7 (s. 775), která hodnotí úspěšnost zvolené strategie u unifokálních karcinomů bez dalších rizikových faktorů podle velikosti nádoru. Ve všech 4 velikostních skupinách bylo při léčbě RAI dosaženo lepších výsledků než bez léčby, přestože léčba byla jistě podána spíše rizikovějším nemocným. Z tohoto pohledu by se podání RAI nejevilo jako zbytečné ani u velmi nízkorizikových nádorů do 10 mm, protože může snížit riziko relapsu z asi 1,5 % na nulu. Tab. 5 (s. 774) pak ukazuje, že multifokální karcinomy i velmi malé (do 10 mm), u kterých autoři RAI nepodávali, mají zřetelně vyšší riziko relapsu (asi 6,8 %) než stejně malé karcinomy unifokální (asi 1,5 %). Zdálo by se tedy, že multifokalita zvyšuje riziko relapsu i u velmi malých nádorů (asi 4krát), a měla by být při indikaci podání RAI zohledněna.

Rozhodně je vhodné ocenit nedogmatický (individuální) přístup autorů k dosti složitému a často diskutovanému problému. Z pojetí článku i z výsledků je zřejmé, že autoři nepodléhají extrémním názorům: nízkorizikovým pacientům nepodávat RAI nikdy/podávat vždy.

Podání RAI po chirurgickém odstranění štítné žlázy s karcinomem se používá od 40. let 20. století a slouží 3 cílům:

- Má zničit (ablovat) zbytkovou normální tkáň štítné žlázy, aby bylo snazší dále monitorovat pacienta biochemicky a při vzestupu koncentrace tyreoglobulinu začít ihned pátrat po relapsu nádoru. Podobně usnadní ablaci normální tkáně monitoraci pomocí scintigrafie. Navíc se ablací zbytků tyreoidální tkáně odstraní (malé ale nenulové) riziko de novo vzniku dalšího karcinomu u disponovaného pacienta.
- Jako adjuvantní terapie má zničit potenciální rezidua nádoru po operaci (včetně mikroskopických), a tím snížit riziko relapsu.
- Má umožnit postterapeutickou celotělovou scintigrafii, která může citlivě odhalit dosud neznámé uz-

linové i vzdálené metastázy. Tím se upřesní staging choroby, což často změní další monitorovací a léčebný režim.

Protože zavedení tohoto postupu skutečně významně zlepšilo prognózu pacientů s karcinomy štítné žlázy [2], používal se RAI jako rutinní léčba po totální tyreoidektomii po více než 50 let. Podaná dávka (aktivita) RAI byla empiricky modifikována podle odhadu rizika, nejčastěji šlo o 100 mCi (3 700 MBq).

Karcinom štítné žlázy je však nejčastějším endokrinním nádorem a jeho incidence plynule stoupá [3]. Zároveň mají pacienti s tímto karcinomem (při současné léčbě) zpravidla velmi dobrou prognózu. Hlavně z ekonomických důvodů se proto množí názory, že není třeba všechny pacienty léčit stejně radikálně. Argumenty pro a proti a navržené způsoby selekce jsou zčásti zmíněny i v diskusi komentovaného článku a odrážejí se v současných doporučeních odborných společností.

Evropská doporučení [4] stratifikují pacienty do 3 skupin:

- **velmi nízkoriziková skupina, není indikace RAI:** kompletní chirurgický výkon, příznivá histologie, unifokální nádor < 10 mm, N0, M0, žádné extratyreoidální šíření
- **nízkoriziková skupina, pravděpodobná indikace RAI** (100 nebo 30 mCi): subtotální tyreoidektomie, neprovedená disekce krčních uzlin, věk < 18 let, velikost nádoru > 10 mm, N0, M0, nepříznivá histologie (pro papilární karcinom: tall-cell, columnar-cell, diffuse sclerosing; pro folikulární: široká invazivita nebo špatná diferenciace)
- **vysoce riziková skupina, jasná indikace RAI** (100 mCi nebo více): vzdálené metastázy, nekompletní resekce nádoru, šíření nádoru mimo pouzdro štítné žlázy, postižení uzlin

Americká tyreoidální asociace [5] doporučuje:

- **podat RAI u všech pacientů** se známými vzdálenými metastázami, s rozsáhlým šířením mimo žlázu (nezávisele na velikosti nádoru) a s nádorem větším než 4 cm
- **podat RAI u vybraných pacientů s nádorem 1–4 cm** omezeným na štítnou žlázu, kteří mají některé rizikové faktory (dokumentované uzlinové metastázy, minimální extratyreoidální šíření, agresivní histologie nebo vaskulární invaze, multifokální charakter)
- **nepodávat RAI u pacientů s nádorem < 1 cm** (unifokálním nebo multifokálním) bez dalších rizikových faktorů

Obě doporučení jsou podobná v tom, že se snaží vyhnout podání RAI u velmi nízkorizikových pacientů a že ponechávají značnou volnost u pacientů „střední“ skupiny. Evropská doporučení jsou poněkud více nakloněna léčbě RAI, např. u multifokálních nádorů nebo v případech, v nichž nebyla provedena disekce uzlin (což je docela často). Obě doporučení nicméně vznikla na základě konsenzu v pracovní skupině a neopírají se o kontrolované prospektivní studie. Jejich autoři proto přiznávají, že síla doporučení (kromě shody na podání RAI u vzdálených

metastáz) není na úrovni A (good evidence), ale spíše B (fair evidence) nebo C (expert opinion).

Od publikace obou doporučení se objevily 2 randomizované studie [6,7], které u (relativně) nízkorizikových pacientů srovnávaly úspěšnost ablace pooperačních zbytků tyreoidální tkáně nízkou (30 mCi) a vysokou (100 mCi) dávkou RAI. Za asi 8 měsíců byla úspěšnost zhruba stejná (kolem 90 %) s oběma dávkami. Navazující editorial [8] se zamýšlí nad tím, zda tedy u nízkorizikových pacientů podávat vyšší, nižší nebo žádnou dávku RAI. Připomíná, že nepodání RAI neumožní na postterapeutické scintigrafii odhalit dosud nepodezírané uzlinové nebo vzdálené metastázy, které byly v jedné ze studií přítomny ve 3 % [6]. Naopak podání RAI bylo v retrospektivní analýze spojeno s malým zvýšením rizika sekundární malignity [9].

Klinická praxe je však stále nejednotná, a to i ve stejné zemi. V nedávném přehledném článku autoři z 5 amerických pracovišť [10] pečlivě analyzovali výše uvedená a další data, nacházejí četné metodické diskrepance a dospívají k závěru, že současná literatura nepodporuje nepodání RAI po totální tyreoidektomii nebo podání nižší dávky (30 mCi) ani u pacientů s nízkým rizikem. Na všech 5 pracovištích proto zůstává standardem péče o pacienty po operaci karcinomu podání RAI v dávce alespoň 100 mCi.

Jisté je, že spolehlivou odpověď na otázku podávat, či nepodávat RAI pacientům s nízkorizikovým karcinomem štítné žlázy (a v jaké dávce) může vyřešit jen prospektivní randomizovaná studie s poměrně dlouhým sledováním pacientů (minimálně 15 let). Vzhledem k poměrně nízkému riziku relapsu bude taková studie vyžadovat dosti velký soubor. Nejisté je, zda se takovou studii podaří někdy zrealizovat (nezdá se ani komerčně příliš atraktivní).

Do té doby bude nutné do rozhodování o podání RAI po operaci zapojit zdravý rozum a klinickou zkušenost, jak připomíná i komentovaný článek. Na našem pracovišti máme pro podání RAI poměrně nízký práh, ačkoli jistě nepodáváme RAI všem. Vedle ablativního a adjuvantního účinku oceňujeme možnost upřesnit staging záchytem dosud nepodezíraných metastáz v uzlinách i jinde. Indikaci konzultujeme s ošetřujícím endokrinologem, který lépe zná pacienta a jeho preference a obavy. Pokud pacient po vysvětlení možných přínosů a rizik stojí o léčbu RAI, podáváme ji i v případech, v nichž je riziko relapsu nízké. Zpravidla v takovém případě volíme dávku nižší (30 mCi). Pro dlouhodobý osud pacienta je však více než ječné aspekty dávkování RAI důležité celoživotní sledování a včasné zachycení případného relapsu, protože i ten se často vyléčí pomocí RAI.

Literatura

1. Vlček P, Nováková D, Vejvalka J et al. Návrh optimálního léčebného postupu v léčbě nízkorizikového karcinomu štítné žlázy. Vnitř Lék 2015; 61(9): 769–777.

2. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994; 97(5): 418–428.
3. Chen AY, Jemal A, Ward EM. Increasing incidence of differentiated thyroid cancer in the United States, 1988–2005. *Cancer* 2009; 115(16): 3801–3807.
4. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006; 154(6): 787–803.
5. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19(11): 1167–1214.
6. Schlumberger M, Catargi B, Borget I et al. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. *New Engl J Med* 2012; 366(18): 1663–1673.
7. Mallick U, Harmer C, Yap B et al. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. *New Engl J Med* 2012; 366(18): 1674–1685.
8. Alexander EK, Larsen PR. Radioiodine for thyroid cancer – is less more? *New Engl J Med* 2012; 366(18): 1732–1733.
9. Iyer NG, Morris LGT, Tuttle RM et al. Rising incidence of second cancers in patients with low-risk (T1N0) thyroid cancer who receive radioactive iodine therapy. *Cancer* 2011; 117(19): 4439–4446.
10. Blumhardt R, Wolin EA, Phillips WT et al. Current controversies in the initial post-surgical radioactive iodine therapy for thyroid cancer: a narrative review. *Endocr Relat Cancer* 2014; 21(6): R473–R484.

prof. MUDr. Jiří Horáček, CSc.

✉ jiri.horacek@fnhk.cz

Tyreoidální jednotka, IV. interní hematologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

www.fnhk.cz

Doručeno do redakce 9. 8. 2015

Česká internistická společnost ČLS JEP Vás zve na

CYKLUS SEMINÁŘŮ





ČESKÁ
INTERNISTICKÁ
SPOLEČNOST

14.

Interni informans

5. 10. 2015 – Plzeň ■ 6. 10. 2015 – Hradec Králové ■ 8. 10. 2015 – Brno
22. 10. 2015 – Ústí nad Labem ■ 3. 11. 2015 – Ostrava ■ 4. 11. 2015 – Praha

Léčba diabetu ve 21. století • Pacient se srdečním selháním v ordinaci internisty – návod v příkladech z praxe • Současné možnosti léčby žilního tromboembolizmu v kazuistikách • Statinová intolerance • Céliakální sprue • Novinky v gastroenterologii: Nová terapie IBD • 1993, 1997 a 2015 – přelomové roky diabetologie

www.interna-informans.cz