



# Wpływ stymulacji endogennej TSH na wzrost resztkowej objętości tarczycy u chorych po całkowitej tyreoidektomii z powodu raka zróżnicowanego tarczycy

Influence of the endogene TSH stimulation of thyroid volume increase in the patients after total thyroidectomy due to differentiated thyroid cancer

Leszek Pietz, Krzysztof Michałek, Ryszard Waśko, Marek Ruchała, Jerzy Sowiński

Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych,  
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, Poznań

## Streszczenie

**Wstęp:** Leczeniem z wyboru raka zróżnicowanego tarczycy jest tyreoidektomia całkowita, z następowym uzupełniającym leczeniem jodem promieniotwórczym. Przygotowanie chorego do terapii radioizotopowej obejmuje odstawienie terapii supresyjnej L-tyroksyny w celu uzyskania stężeń TSH przekraczających 25 mU/ml.

Ze względu na znane kluczowe znaczenie TSH w roli regulacji proliferacji komórek pęcherzykowych tarczycy, możliwa jest stymulacja odrostu podczas co najmniej 3-tygodniowego okresu przerwania farmakoterapii. Celem niniejszej pracy jest ocena stopnia wzrostu masy tkanki tarczycowej u chorych po całkowitej tyreoidektomii z powodu raka zróżnicowanego tarczycy po stymulacji endogennym TSH i jego wpływu na przebieg dalszego leczenia.

**Materiał i metody:** Badaniem objęto 23 chorych po całkowitej tyreoidektomii z powodu raka brodawkowatego i pęcherzykowego tarczycy. Wykonano badania biochemiczne (TSH, Tg) oraz obrazowe (USG tarczycy) w trakcie supresji preparatem L-tyroksyny oraz po 4–5 tygodniach od momentu jej odstawienia.

**Wyniki:** Po odstawieniu leczenia supresyjnego L-tyroksyną objętość kikutów tarczycy wzrosła średnio o 30,1%, a różnica ta była znamienna statystycznie.

**Wnioski:** Odstawienie preparatów L-tyroksyny w trakcie przygotowania do leczenia radiojodem u chorych leczonych z powodu raka zróżnicowanego tarczycy doprowadza do wzrostu masy tkanki tarczycowej, w niektórych przypadkach fakt ten może wpływać na decyzje terapeutyczne dotyczące chorego. (*Endokrynol Pol* 2008; 59 (2): 119–122)

**Słowa kluczowe:** zróżnicowany rak tarczycy, tyreoidektomia całkowita, leczenie supresyjne, TSH, L-tyroksyna, wzrost masy

## Abstract

**Introduction:** The treatment-of-choice for differentiated thyroid carcinoma (DTC) is a total thyroidectomy with subsequent radioiodine therapy. In order to increase an iodine uptake in thyroid tissue remnants, the L-thyroxine withdrawal is required. It is recommended to achieve TSH levels higher than 25 mU/ml. As TSH is a known key factor in thyroid cell proliferation regulation, prolonged stimulation of the cells during L-thyroxine withdrawal can be a causative factor for a re-growth. Our aim was to assess the degree of thyroid re-growth in the patients after total thyroidectomy due to DTC and its possible clinical implications.

**Material and methods:** 23 patients operated due to papillary and follicular thyroid cancer were included into the study. Biochemical determinations and ultrasound thyroid imaging were performed (TSH, Tg) during suppressive L-thyroxine therapy as well as 4–5 weeks after the withdrawal.

**Results:** The mean volume of thyroid tissue remnants increased after withdrawal for substantial 30.1%. The difference was extremely significant.

**Conclusions:** L-Thyroxine withdrawal in the patients after total thyroidectomy due to DTC can cause re-growth of the tissue remnants. The phenomenon may be of a clinical significance in the selected cases influencing therapeutic decisions. (*Pol J Endocrinol* 2008; 59 (2): 119–122)

**Key words:** differentiated thyroid cancer, total thyroidectomy, suppressive therapy, TSH, L-thyroxine, regrowth



## Wstęp

Leczeniem z wyboru raka zróżnicowanego tarczycy (DTC, *differentiated thyroid cancer*) jest tyreoidektomia całkowita (*total strumectomy*) [1]. Zgodnie z rekomendacjami Komitetu Naukowego II Konferencji Rak Tarczycy, odstępstwa od tej reguły dotyczą tylko jednoogniskowego mikroraka brodawkowatego tarczycy (< 1 cm), przy braku przerzutów do węzłów chłonnych i odległych, kiedy rozległość zabiegu operacyjnego można ograniczyć do wycięcia płata zawierającego ognisko z cieśnią [2].

Wszyscy chorzy na DTC po totalnej tyreoidektomii w celu ablacji ewentualnych pozostałości tkanki tarczycowej otrzymują leczenie radioizotopowe — <sup>131</sup>I. Głównymi metodami służącymi do oceny doszczętności zabiegu operacyjnego są ultrasonografia szyi, oznaczenia stężenia tyreoglobuliny (Tg, *thyroglobulin*) oraz scyntygrafia całego ciała w warunkach endo- lub egzogennej stymulacji hormonu tyreotropowego (TSH, *thyroid stimulating hormone*), z wykorzystaniem <sup>131</sup>I jako znacznika [3, 4].

Wyniki pojedynczych nierandomizowanych badań wskazują na możliwość indukcji zwiększonej jodochwytności komórek raka tarczycy przez endogenne TSH, przy stężeniach przekraczających 30  $\mu$ U/ml [5]. Wykazano jednocześnie, że w przypadku zastosowania jednorazowej dawki egzogennej rekombinowanej tyreotropiny (rhTSH, *recombinant human thyroid-stimulating hormone*), uzyskana maksymalna jodochwytność występuje przy stężeniach TSH wynoszących 51–92  $\mu$ U/ml [6, 7].

W praktyce klinicznej w celu zwiększenia skuteczności leczenia pozostałości tkanki tarczycowej za pomocą <sup>131</sup>I stosuje się stymulację za pomocą endo- lub egzogenego TSH. Stymulację za pomocą endogenego TSH uzyskuje się przez zaprzestanie pobierania supresyjnych dawek L-tyroksyny przez chorego na okres co najmniej 3 tygodni, zwykle około 4–6 tygodni przed planowanym leczeniem radioizotopowym. Jest to metoda umożliwiająca osiągnięcie stężeń endogenego TSH przekraczających 30  $\mu$ U/ml u około 90% chorych [8].

Stosowanie rekombinowanego ludzkiego hormonu tyreotropowego (rhTSH) w postaci preparatu Thyrogen® umożliwia uzyskanie wyższych stężeń TSH oraz chroni pacjenta przed dyskomfortem i działaniami niepożądanymi związanymi z wywoływaniem kilkutygodniowej głębokiej niedoczynności tarczycy. Mimo wysokiej ceny rhTSH, w analizie farmakoekonomicznej wykazano, że koszt ten równoważy się przez zmniejszoną liczbę dni absencji i niezmienioną wydajność pracownika [9].

Na podstawie badań obejmujących porównanie skuteczności stymulacji endo- i egzogenym TSH można

wywnioskować o co najmniej porównywalnej skuteczności klinicznej rhTSH w zakresie wyników scyntyigrafii poterapeutycznej [10, 11]. Brakuje badań porównujących obydwie metody stymulacji TSH w zakresie odległych wyników leczenia raka tarczycy.

Wśród czynników biorących udział w regulacji proliferacji tyreocyta TSH odgrywa kluczową rolę. Stwierdzono stymulujący wpływ TSH zarówno na proliferację, jak i hipertrofię tyreocytów [12, 13].

Fakt ten uzasadnia podjęcie badań mających na celu ocenę wpływu endogenego TSH na rozrost tarczycy u chorych po tyreoidektomii i jego ewentualnego znaczenia klinicznego.

Celem niniejszej pracy jest ocena stopnia wzrostu masy po stymulacji endogenym TSH tkanki tarczycowej u chorych po całkowitej tyreoidektomii z powodu raka zróżnicowanego tarczycy oraz ocena wpływu wzrostu masy na decyzje dotyczące leczenia uzupełniającego <sup>131</sup>I.

## Materiał i metody

Badaną grupę stanowiły 23 osoby, u których przeprowadzono totalną tyreoidektomię z powodu raka zróżnicowanego tarczycy, w tym 21 kobiet (91,3%) i 2 mężczyzn (8,7%). U dwóch chorych tyreoidektomię totalną przeprowadzono jako zabieg wtórny, po wcześniej wykonanej strumektomii subtotalnej. Średni wiek badanej grupy wynosił 48,9 roku, odchylenie standardowe (SD, *standard deviation*) wynosiło 14,1.

W pooperacyjnym badaniu histopatologicznym wykazano obecność raka brodawkowatego u 17 chorych (73,9%), natomiast u 6 osób (26,1%) rozpoznano raka pęcherzykowego.

U wszystkich chorych przeprowadzono badanie kliniczne, badania biochemiczne oraz obrazowanie tarczycy. Oznaczano stężenia scTSH (superczuła metoda ELISA) oraz Tg (metoda radioimmunologiczna firmy BRAHMS). Badania wykonano w trakcie pobierania supresyjnej dawki L-tyroksyny oraz 4–5 tygodni po zaprzestaniu farmakoterapii. Badanie ultrasonograficzne wykonano za pomocą aparatu ALOCA SSD 500 wyposażonego w głowicę 7,5 MHz o długości 38 mm. Objętość pozostałości tkanki tarczycowej obliczano w  $\text{cm}^3$  za pomocą wzoru na objętość elipsoidu:  $(A \times B \times C)/2$ , gdzie odpowiednio: A — długość, B — szerokość, C — głębokość.

Analizę statystyczną przeprowadzono z wykorzystaniem oprogramowania Statistica 5.01G firmy StatSoft Inc. Testy parametryczne stosowano w przypadku spełnienia przez grupę kryteriów rozkładu normalnego w teście Kołomogorova-Smirnova. Za próg istotności statystycznej przyjęto  $p < 0,05$ .

## Wyniki

Stężenie TSH u chorych pobierających preparaty L-tyroksyny wahało się 0,004–1,22  $\mu\text{U/ml}$ , średnio 0,32  $\mu\text{U/ml}$  (SD 0,34). U 7 chorych (30,4%) uzyskano całkowitą supresję, obniżając stężenia TSH do wartości nieoznaczalnych. U 8 chorych (34,8%), wartości TSH wahały się pomiędzy 0,1  $\mu\text{U/ml}$  a 0,4  $\mu\text{U/ml}$  (osiągnięto supresję „względna”). U pozostałych 8 chorych nie osiągnięto pożądanego stopnia obniżenia TSH, którego średnie stężenie w tej grupie wyniosło 0,71  $\mu\text{U/ml}$ .

Pomiary stężenia TSH po 4–5-tygodniowym okresie odstawienia L-tyroksyny wykazały jego wzrost powyżej wartości 25  $\mu\text{U/ml}$  u 22 chorych (95,6%), ze średnią wartością wynoszącą 56,6  $\mu\text{U/ml}$ . Tylko u jednego pacjenta stężenie TSH nie osiągnęło tej granicy i wynosiło 19,8  $\mu\text{U/ml}$ . Wzrost stężenia TSH po zaprzestaniu supresji był znamienno statystycznie ( $p < 0,0001$ , test Wilcoxon dla zmiennych powiązanych).

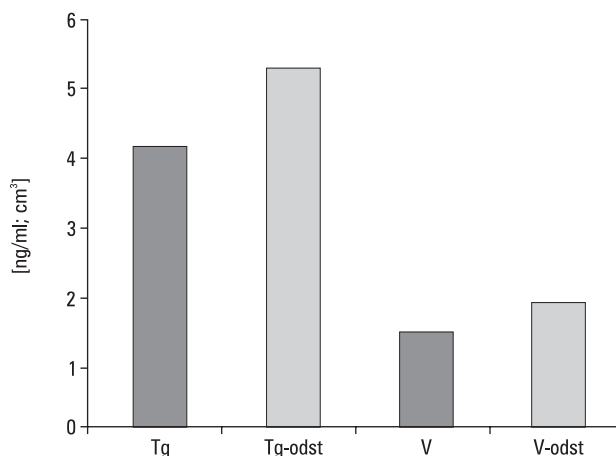
Średnie stężenie Tg w badanej grupie chorych podczas pobierania preparatów L-tyroksyny wyniosło 4,02 ng/ml (SD 2,7). U 3 chorych wartości stężeń Tg nie przekraczały 1 ng/ml, u 3 nie przekraczały 2 ng/ml, natomiast u 16 nie dochodziły do 10 ng/ml. Wartość ta została przekroczona u jednego chorego.

Po 4–5-tygodniowym okresie odstawienia preparatów L-tyroksyny zaobserwowano wzrost stężeń Tg o 27,9%, które średnio wyniosły 5,21 ng/ml ( $p = 0,0001$ , test Wilcoxon dla zmiennych powiązanych). U jednego chorego stężenie Tg wyniosło 14,5 ng/ml, u wszystkich pozostałych przekraczało 2 ng/ml.

W ocenie pozostałości tkanki tarczycowej po totalnej tyreoidektomii w badanej grupie wykazano w trakcie supresji średnią objętość pozostałości na poziomie 1,36  $\text{cm}^3$  (SD 0,74). Wartości objętości kikutów wahały się 0,4–3,1  $\text{cm}^3$ .

Po odstawieniu leczenia supresyjnego L-tyroksyną średnia objętość kikutów wzrosła do 1,78  $\text{cm}^3$  (SD 0,74), wykazując wzrost o 0,42  $\text{cm}^3$  (0,2–1,2  $\text{cm}^3$ ) (ryc. 1).

W stosunku do wartości wyjściowej objętość wzrosła średnio o 30,1% (9,1–142%). Wykazana różnica była jednoznacznie znamienno statystycznie ( $p = 0,0001$ , test T dla zmiennych powiązanych). Wzrost objętości pozostałości tkanki tarczycowej stwierdzono u 19 chorych (82,6%). Po wyłączeniu z obliczeń chorego, u którego nie stwierdzono zmiany objętości tarczycy oraz 3 chorych (13%), u których zmierzona objętość uległa zmniejszeniu, wykazany wzrost objętości tarczycy był jeszcze większy, i wynosił 41,9% ( $p = 0,0001$ , test T dla zmiennych powiązanych). Stopień wzrostu objętości pozostałości tarczycy nie miał związku z wyjściową objętością kikutów tarczycy ( $r = -0,27$ ;  $p = 0,2$ , korelacja Pearsona), ani z wartością stężenia TSH po odstawieniu supresji ( $r = 0,2$ ;  $p = 0,3$ , korelacja Pearsona).



**Rycina 1.** Średnie stężenie tyreoglobuliny (Tg) oraz objętość tarczycy (V) przed i po odstawieniu (Tg-odst; V-odst) leczenia supresyjnego preparatami L-tyroksyny w badanej grupie

**Figure 1.** Mean thyroglobulin concentration and thyroid volume, before (Tg, V) and after L-thyroxine withdrawal (Tg-odst, V-odst)

Obserwowany w badanej grupie wzrost masy tkanki tarczycowej mógł mieć ewentualny wpływ na przebieg kliniczny u jednego chorego. U mężczyzny (W.K.) w wieku 52 lat objętość wyjściowa kikuta wynosiła 3,0  $\text{cm}^3$ . Po 4 tygodniach od odstawienia preparatów tarczycy stwierdzono u niego objętość na poziomie 3,6  $\text{cm}^3$  i w ten sposób pacjent przekroczył kryterium 3,0  $\text{cm}^3$  kwalifikacji do leczenia uzupełniającego jodem promieniotwórczym. Fakt ten miał konsekwencje kliniczne w postaci kwalifikacji chorego do 2-etapowego leczenia jodem promieniotwórczym, z dawką wstępną 30 mCi. Właściwą dawkę zastosowano po 3 miesiącach — 90 mCi ze względu na utrzymujące się podwyższone wartości stężenia Tg.

## Dyskusja

Uzyskanie wysokich stężeń TSH ( $> 25 \mu\text{U/ml}$ ) u chorych po całkowitej tyreoidektomii z powodu raka zróżnicowanego tarczycy ma istotne znaczenie diagnostyczne i lecznicze. Przede wszystkim istnieje możliwość lepszej wizualizacji pozostałości tkanki tarczycowej, jak i ognisk przerzutowych podczas badania scyntygrafii poterapeutycznej chorych, u których zaprzestano podawania preparatów L-tyroksyny [14]. Podobne wyniki dotyczą pacjentów, u których zastosowano rhTSH [15]. Fakt ten ma również implikacje kliniczne w biochemicznym monitorowaniu chorych, ponieważ wykazano większą korelację stymulowanych przez TSH stężeń Tg z obrazem klinicznym, niż oznaczeń w warunkach podstawowych [3].

Niezaprzeczalna przydatność wysokich stężeń TSH przed leczeniem jodem promieniotwórczym nie przy-

słania potencjalnych zagrożeń związanych z długotrwałym stanem hipotyreozy i ewentualnego efektu mitogennego tyreotropiny. Jednym z możliwych zagrożeń jest odrost tkanki tarczycowej, ponieważ nawet po strumektomii całkowitej pozostają niewielkie reszty tkanki tarczycy, co również zaobserwowano w badanej grupie chorych.

Długotrwała stymulacja poprzez endogeny TSH w okresie odstawienia L-tyroksyny niesie ze sobą ryzyko progresji odległych zmian przerzutowych [16]. Niewiele natomiast wiadomo o stopniu odrostu guza pierwotnego oraz jego ewentualnym znaczeniu klinicznym.

W badanej grupie średni wzrost objętości tarczycy wynosił 0,42 cm<sup>3</sup>, co stanowi 30,1% objętości wyjściowej. Pomimo tak małej objętości pozostałych kikutów, w jednym przypadku stwierdzono wzrost objętości tkanki tarczycowej wymagający zmiany decyzji terapeutycznej w zakresie uzupełniającego leczenia radiojodem. Wydaje się więc, że obserwowane zmiany objętości tarczycy mogą mieć znaczenie kliniczne u chorych z granicznymi wartościami objętości oraz stężeń Tg wymaganymi standardami postępowania w kwalifikacji chorych do leczenia radiojodem. Niewykluczone, że w niektórych przypadkach wzrost objętości kikutów tarczycy byłby wskazaniem do powtórnego leczenia operacyjnego.

Ponieważ w dostępnym piśmiennictwie brakuje również danych mogących służyć porównaniu stopnia odrostu u chorych po odstawieniu supresji z grupą, u której zastosowano rhTSH, zasadne wydaje się włączenie również takiej grupy chorych do przyszłych badań. Można jednak oczekiwać, że ze względu na krótszy okres działania podwyższonych stężeń TSH po zastosowaniu preparatu Thyrogen<sup>®</sup>, odrost ten byłby mniejszego stopnia. Wydaje się więc, że ten sposób stymulacji powinien się stosować częściej u chorych, u których z różnych względów nie udało się uzyskać wystarczającej doszczętności zabiegu.

Wśród czynników mogących wpłynąć na uzyskane w niniejszej pracy wyniki należy nadmienić ewentualny błąd metody pomiaru. Wydaje się jednak, że obserwowana 30-procentowa różnica objętości tarczycy przekracza opisywaną w piśmiennictwie zmienność uzyskiwanych pomiarów. W badaniu dwuwymiarowym USG tarczycy ocenia się ją na około 14%, a powtarzalność uzyskiwania takich samych wyników przez jednego badającego na 84,8% [17]. Należy podkreślić, że badania te dotyczą osób niebędących po zabiegu operacyjnym tarczycy.

Uzyskane wyniki wskazują na konieczność zwrócenia szczególnej uwagi na możliwość wzrostu objętości pozostałości tarczycy u wybranych chorych po totalnej tyreidektomii z powodu raka zróżnicowanego tarczycy po odstawieniu leczenia supresyjnego.

## Wnioski

1. Zaprzestanie terapii substytucyjnej preparatami L-tyroksyny na okres 4–5 tygodni u chorych po totalnej tyreidektomii z powodu raka zróżnicowanego tarczycy doprowadza do wzrostu objętości resztkowej tkanki tarczycowej.
2. Znaczenie kliniczne tego faktu wydaje się niewielkie, jednak w niektórych przypadkach może on wpływać na decyzje terapeutyczne.

## Piśmiennictwo

1. Lupoli GA, Fonderico F, Colarusso S i wsp. Current management of differentiated thyroid carcinoma. *Med Sci Monit* 2005; 11: 368–373.
2. Jarzab B. Rak tarczycy. Rekomendacje Komitetu Naukowego II Konferencji Naukowej „Rak Tarczycy 2000”.
3. Schumberger M, Baudin E. Serum thyroglobulin determination in the follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 1998; 138: 249–252.
4. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR i wsp. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006; 16: 1–33.
5. Edmonds CJ, Hayes S, Kermod JC i wsp. Measurement of serum TSH and thyroid hormones in the management of treatment of thyroid carcinoma with radioiodine. *Br J Radiol* 1977; 50: 799–807.
6. Torres MS, Ramirez L, Simkin PH i wsp. Effect of various doses of recombinant human thyrotropin on the thyroid radioactive iodine uptake and serum levels of thyroid hormones and thyroglobulin in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1660–1664.
7. Hershman JM, Edwards CL. Serum thyrotropin (TSH) levels after thyroid ablation compared with TSH levels after exogenous bovine TSH: Implication for 131-I treatment of thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1972; 34: 814–818.
8. Serhal DI, Nasrallah MP, Arafah BM. Rapid rise in serum thyrotropin concentrations after thyroidectomy or withdrawal of suppressive thyroxine therapy in preparation for radioactive iodine administration to patients with differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3285–3289.
9. Luster M, Felbinger R, Dietlein M i wsp. Thyroid hormone withdrawal in patients with differentiated thyroid carcinoma: a one hundred thirty-patient pilot survey on consequences of hypothyroidism and a pharmacoeconomic comparison to recombinant thyrotropin administration. *Thyroid* 2005; 15: 1147–1155.
10. Jarzab B, Handkiewicz-Junak D, Roskosz J i wsp. Recombinant human TSH-aided radioiodine treatment of advanced differentiated thyroid carcinoma: a single-centre study of 54 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 1077–1086.
11. Kohlfuerst S, Igerc I, Lind P. Recombinant human thyrotropin is helpful in the follow-up and 131I therapy of patients with thyroid cancer: a report of the results and benefits using recombinant human thyrotropin in clinical routine. *Thyroid* 2005; 15: 371–376.
12. Kimura T, van Keymeulen A, Golstein J i wsp. Regulation of thyroid cell proliferation by TSH and other factors: a critical evaluation of in vitro models. *Endocr Rev* 2001; 22: 631–656.
13. Huber GK, Fong P, Concepcion ES i wsp. Recombinant human thyroid-stimulating hormone: initial bioactivity assessment using human fetal thyroid cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 1328–1331.
14. Klain M, Ricard M, Leboulleux S, Baudin E, Schlumberger M. Radioiodine therapy for papillary and follicular thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29 (supl. 2): S479–S485.
15. Pacini F. Follow-up of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29 (supl. 2): S492–S496.
16. Hard GC. Recent developments in the investigation of thyroid regulation and thyroid carcinogenesis. *Environ Health Prospect* 1998; 106: 427–436.
17. Lyschik A, Drozd V, Reiners C. Accuracy of three-dimensional ultrasound for thyroid volume measurement in children and adolescents. *Thyroid* 2004; 14: 113–120.
18. Taeymans O, Duchateau L, Schreurs E i wsp. Intra- and interobserver variability of ultrasonographic measurements of the thyroid gland in healthy Beagles. *Vet Radiol Ultrasound* 2005; 46: 139–142.