



Ocena zależności wczesnych wyników leczenia chorych na zróżnicowanego raka tarczycy od wybranych parametrów

The early treatment results of well differentiated thyroid cancer and its dependence on chosen factors

Joanna Kłubo-Gwieździńska, Roman Junik

Katedra i Klinika Endokrynologii i Diabetologii Szpitala Uniwersyteckiego im. A. Jurasza, Bydgoszcz

Streszczenie

Wstęp: Celem pracy była ocena zależności wczesnych wyników leczenia chorych na zróżnicowanego raka tarczycy od objętości kikutów tarczycy po strumektomii, pooperacyjnego stężenia tyreoglobuliny (Tg) oraz wielkości dawki jodu promieniotwórczego zastosowanego podczas terapii.

Materiał i metody: Do badania zakwalifikowano 91 pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy, w tym 76 kobiet i 15 mężczyzn. Przeprowadzono retrospektywną analizę dokumentacji medycznej chorych.

Wyniki: U 68,1% pacjentów (62/91) rozpoznano raka brodawkowatego, u 25,3% (23/91) — raka pęcherzykowego, u 6,6% (6/91) — raka oksyfilnego. W wyniku zastosowanego leczenia 74 chorych (81,3%) osiągnęło remisję, 17 pacjentów (18,7%) nie uzyskało remisji. Remisję uzyskano w 100% przypadków pacjentów z I stopniem zaawansowania klinicznego, w 68,4% — z II stopniem, w 78,6% — z III stopniem i w 33,3% u pacjentów z IV stopniem.

Łączna dawka radiojodu zastosowana u pacjentów, którzy uzyskali remisję, nie różniła się istotnie od dawki zastosowanej u chorych, którzy nie uzyskali remisji. Nie stwierdzono istotnej zależności wyników leczenia od objętości kikutów tarczycy, jednak miała ona wpływ na łączną dawkę radiojodu konieczną do uzyskania remisji.

Pacjenci, którzy uzyskali remisję charakteryzowali się niższym pooperacyjnym stężeniem Tg oznaczanym w warunkach endogennej stymulacji hormonu tyreotropowego (TSH), niż chorzy, którzy nie uzyskali remisji (22,2 vs. 103,3 ng/ml; $p = 0,00025$).

Wnioski: Wczesne wyniki leczenia chorych na raka tarczycy zależą od jego stopnia zaawansowania klinicznego oraz od pooperacyjnego stężenia Tg.

Wczesne wyniki leczenia nie zależą od wieku, płci, typu histologicznego, wielkości dawki jodu promieniotwórczego, stosowanej w przedziale 60–150 mCi oraz od obciążenia chorobami dodatkowymi. Strumektomia prawie totalna jest równie skuteczna jak strumektomia totalna. (*Endokrynol Pol* 2008; 59 (2): 123–130)

Słowa kluczowe: rak tarczycy, kikuty tarczycy, radiojod, tyreoglobulina

Abstract

Introduction: The aim of the study was to estimate the influence of a thyroid remnants' volume, postsurgical concentration of thyroglobulin and radioiodine dose on the early treatment efficacy of well differentiated thyroid cancer.

Material and methods: We retrospectively analyzed 91 patients (76 females, 15 men) with well differentiated thyroid cancer.

Results: Histological classification revealed 68.1% (62/91) papillary thyroid cancers, 25.3% (23/91) follicular thyroid cancers, and 6.6% (6/91) oxyphilic thyroid cancers. Among the group, 74 (81.3%) patients reached the remission criteria and the remaining 17 patients (18.7%) showed biochemical and morphological evidence of metastatic disease. The remission was obtained in 100% of patients in stage I of the disease, 68.4% — in stage II, 78.6% — in stage III and 33.3% in stage IV.

The total radioiodine dose used in patients with remission, did not differ from the dose used in patients without remission. We did not observe the influence of remnant's volume on treatment efficacy, however larger remnants required higher dose of radioiodine to obtain the remission.

Patients with remission had lower postsurgical thyroglobulin concentration than patients without remission. (22.2 vs. 103.3 ng/ml; $p = 0.00025$).

Conclusions: Early treatment results of well differentiated thyroid cancer depend on the clinical stage, and postoperative serum thyroglobulin level measured after endogenous TSH stimulation.

Early treatment results are not dependent on age, sex, histological type of thyroid cancer, the dose of radioiodine used in brackets of 60–150 mCi and additional diseases. Total thyroidectomy is equally efficient as near total. (*Pol J Endocrinol* 2008; 59 (1): 123–130)

Key words: thyroid cancer, thyroid remnants, radioiodine, thyroglobulin



Wstęp

Zróżnicowany rak tarczycy jest nowotworem dobrze odpowiadającym na leczenie. W wyniku strumektomii totalnej lub prawie totalnej i terapii jodem promieniotwórczym, remisję definiowaną jako ujemny wynik scyntyigrafii całego ciała i USG szyi oraz stężenie tyreoglobuliny (Tg, *thyroglobulin*) w warunkach endogennej stymulacji poniżej 2 ng/ml, uzyskuje się w 60–86% przypadków [1, 2]. Rak tarczycy charakteryzuje się jednak tendencją do wznów, które znacznie pogarszają rokowanie. Wznowy lokoregionalne — w obrębie szyi, dotyczą około 5–27% pacjentów [3–7]. Przerzuty odległe występują w około 2–10% przypadków; 50% z nich stwierdza się po 3–4 latach od momentu rozpoznania, jednak aż 15% powstaje po więcej niż 10 latach od momentu włączenia leczenia [3, 8].

Warto więc zidentyfikować czynniki ryzyka gorszej odpowiedzi na leczenie. Do uznanych czynników ryzyka należą wysoki stopień zaawansowania, obecność przerzutów lokoregionalnych i odległych w momencie rozpoznania, wiek powyżej 45. roku życia [8–11]. Skuteczność terapii zależy też od sposobu leczenia. Udowodniono, że zbyt późne włączenie leczenia — po ponad 12 miesiącach od początku choroby, wiąże się ze zwiększonym ryzykiem powstania przerzutów odległych i gorszym rokowaniem. Również niekompletna resekcja ogniska nowotworowego znacznie pogarsza rokowanie. Od momentu wprowadzenia do rutynowego postępowania terapeutycznego, totalnej lub prawie totalnej strumektomii, rokowanie uległo znacznej poprawie [12]. Sprzeczne są natomiast doniesienia dotyczące ewentualnych różnic w skuteczności leczenia u pacjentów po strumektomii totalnej, u których nie stwierdza się w pooperacyjnym badaniu USG obecności tkanki mogącej odpowiadać kikutom tarczycy, w porównaniu z grupą chorych po strumektomii prawie totalnej — u których objętość pozostawionej tkanki wynosi do 2 cm³. Część badaczy podkreśla wpływ wielkości kikutów po prawie totalnej strumektomii na skuteczność leczenia [13], część natomiast nie wykazała takiej zależności [14–16]. Warto więc przeprowadzić dalszą analizę tego zagadnienia, zwłaszcza w obliczu coraz powszechniejszej możliwości przeprowadzenia strumektomii totalnej przy użyciu śródoperacyjnej detekcji izotopowej, gwarantującej usunięcie wszystkich ognisk tkanki jodochwytnej.

Sprzeczne są także doniesienia dotyczące zależności wyników leczenia od wielkości zastosowanej dawki radiojodu [17–21].

Ostatnio podkreśla się także wartość predykcyjną Tg, oznaczonej podczas stymulacji hormonu tyreotropowego (TSH, *thyroid stimulating hormone*) w okresie pooperacyjnym, ale przed ablacją, w prognozowaniu

przebiegu choroby [2, 22]. Nie ma jednak zgodności dotyczącej wartości pooperacyjnego stężenia Tg pomocnej w prognozowaniu odpowiedzi na leczenie [23–26].

W związku z tym celem niniejszej pracy była ocena zależności wczesnych wyników leczenia od następujących parametrów:

- wielkości kikutów tarczycy po strumektomii;
- zastosowanej dawki radiojodu;
- wartości pooperacyjnego stężenia Tg.

Materiał i metody

Do badania zakwalifikowano 91 pacjentów hospitalizowanych w Katedrze i Klinice Endokrynologii i Diabetologii Szpitala Uniwersyteckiego w Bydgoszczy lub leczonych ambulatoryjnie w Przyklinicznej Poradni Endokrynologicznej i Poradni Endokrynologicznej Centrum Onkologii w Bydgoszczy w latach 2003–2006. Dokonano retrospektywnej analizy dokumentacji medycznej pacjentów.

Warunkiem włączenia do badania było spełnienie następujących kryteriów:

1. Zróżnicowany rak tarczycy, rozpoznany na podstawie pooperacyjnego badania histopatologicznego, zgodnie z Rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego.
2. Wywiad nieobciążony innymi chorobami nowotworowymi.
3. Dotychczasowe leczenie zgodne z Rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego.

Oceny wyników leczenia dokonano po 7–8 miesiącach od terapii radiojodem, w warunkach stymulacji endogennym TSH. Na podstawie tej oceny, pacjentów klasyfikowano do podgrupy osób, które w wyniku dotychczasowego leczenia uzyskały remisję oraz do podgrupy, w której nie uzyskano remisji.

Pełną remisję definiowano jako:

- stężenie Tg w warunkach stymulacji endogennym TSH poniżej 2 ng/ml (dotyczy to pacjentów, u których nie stwierdzono obecności przeciwciał anti-Tg);
- prawidłowy wynik USG szyi;
- prawidłowy wynik diagnostycznej scyntyigrafii całego ciała, definiowany jako brak ognisk patologicznego wychwytu radiojodu lub wychwyty nieprzekraczający 0,1%.

Remisję u pacjentów z obecnymi przeciwciałami przeciwko Tg określano na podstawie badań obrazowych (scyntygrafia, USG) oraz spadku stężenia tych przeciwciał, wynikającego z braku Tg po skutecznym leczeniu.

Pacjentów, którzy nie uzyskali remisji, poddano terapii kolejnymi dawkami jodu promieniotwórczego lub w przypadku braku jodochwytności przerzutów, leczeniu operacyjnemu albo radioterapii.

Chorych monitorowano zgodnie ze standardami wyznaczonymi przez Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne.

Analizowano następujące zmienne:

- objętość kikutów tarczycy po zabiegu operacyjnym;
- stężenie Tg, przeciwciał anti-Tg w warunkach stymulacji endogennym TSH w okresie pooperacyjnym, przed podaniem I dawki jodu promieniotwórczego;
- stężenie Tg, przeciwciał anti-Tg w warunkach stymulacji endogennym TSH 7–8 miesięcy po podaniu I dawki jodu promieniotwórczego;
- w przypadku pacjentów, którzy nie uzyskali remisji po I dawce radiojodu, dodatkowo analizowano stężenie Tg, przeciwciał anti-Tg w warunkach stymulacji endogennym TSH przed kolejnymi dawkami jodu promieniotwórczego oraz 7–8 miesięcy po terapii;
- dawkę jodu promieniotwórczego zastosowanego podczas terapii.

Obecność kikutów tarczycy oceniano na podstawie USG szyi wykonywanego sondą o częstotliwości 7,5 MHz.

Objętość kikutów obliczano na podstawie następującego wzoru [27].

$$V = A \times B \times C \times 0,5$$

V — objętość remnantów (w cm³)

A, B, C — wymiary remnantów (w cm)

Tyreoglobulinę oznaczano w surowicy za pomocą metody immunoluminometrycznej (wartości referencyjne: 0,2–70 ng/ml; czułość analityczna < 0,2 ng/ml).

Przeciwciała przeciwko Tg oznaczano w surowicy metodą immunoluminometryczną (wartości referencyjne: 5–100 IU/ml; czułość analityczna: < 5 IU/ml).

Scyntyografię diagnostyczną całego ciała wykonywano po 48 godzinach od momentu podania 2 mCi jodu promieniotwórczego ¹³¹I, przy użyciu gammakamery jednogłowicowej e.cam firmy Siemens.

Otrzymane wyniki badań poddano analizie statystycznej. Aby sprawdzić zgodność rozkładu zmiennych z rozkładem normalnym zastosowano test Shapiro-Wilka. W przypadku prób o rozkładzie zbliżonym do normalnego w celu porównania średnich wykorzystano test *t*-Studenta dla zmiennych niezależnych i analizę wariancji dla zmiennych zależnych. Gdy rozkład różnił się istotnie od rozkładu normalnego istotność różnicy między grupami sprawdzono, stosując test nieparametryczny U Manna-Whitneya i test Kruskala-Wallisa dla zmiennych niezależnych oraz test kolejności par Wilcoxon dla zmiennych zależnych. Proporcje w grupach oceniano za pomocą testu χ^2 . Zależność między dwiema cechami oceniano za pomocą współczynnika korelacji Spearmana. Za granicę znamienności statystycznej przyjęto poziom $p = 0,05$. Pozytywną

wartość predykcyjną (PPV, *positive predictive value*) określano na podstawie wzoru $PPV = \frac{\text{wynik prawdziwie dodatni}}{\text{wynik prawdziwie dodatni} + \text{falszywie dodatni}}$, natomiast negatywną wartość predykcyjną (NPV, *negative predictive value*) na podstawie wzoru $NPV = \frac{\text{wynik prawdziwie ujemny}}{\text{wynik prawdziwie ujemny} + \text{falszywie ujemny}}$.

Wszyscy pacjenci wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniach. Projekt został zaakceptowany przez Komisję Bioetyczną *Collegium Medicum* w Bydgoszczy (KB/19/2003).

Wyniki

Spośród 91 pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy 83,5% (76/91) stanowiły kobiety, a 16,5% (15/91) — mężczyźni.

Średni wiek pacjentów w momencie rozpoznania raka tarczycy wynosił 46,7 roku, minimalny — 17 lat, natomiast maksymalny 72 lata. Średni czas obserwacji wynosił 4,4 roku.

U 68,1% pacjentów (62/91) rozpoznano raka brodawkowatego, u 25,3% (23/91) — raka pęcherzykowego, u pozostałych 6,6% (6/91) — raka oksyfilnego.

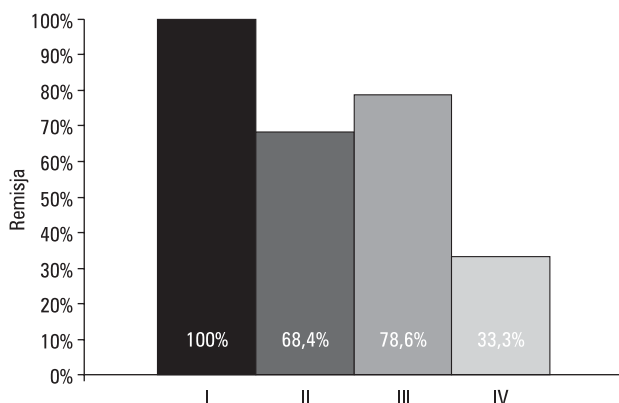
W momencie rozpoznania u 19 pacjentów (20,9%) stwierdzono przerzuty w węzłach chłonnych, a u 4 (4,4%) — przerzuty odległe. Przerzuty odległe zlokalizowane były u 2 pacjentów w płucach, u 1 — w kościach, u 1 pacjentki zarówno w płucach, jak i w kościach.

Zarówno przerzuty do węzłów chłonnych, jak i przerzuty odległe częściej występowały u mężczyzn niż u kobiet (przerzuty lokoregionalne 40% mężczyzn *vs.* 16,5% kobiet, przerzuty odległe 13,3% mężczyzn *vs.* 2,5% kobiet; $p < 0,05$). W wyniku zastosowanego leczenia 74 chorych (81,3%) osiągnęło remisję, natomiast pozostałych 17 pacjentów (18,7%) nie uzyskało remisji.

Wśród pacjentów, którzy nie uzyskali remisji u 9 obecne były przerzuty lokoregionalne w szyjnych węzłach chłonnych, u 5 występowały przerzuty odległe jodochwytny, a u pozostałych 3 — przerzuty niejodochwytny, zdiagnozowane na podstawie pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*). Przerzuty odległe jodochwytny zlokalizowane były u 4 pacjentów w płucach, u 1 — w kościach, natomiast przerzuty niejodochwytny zlokalizowane były u 1 chorego w węzłach chłonnych i mięśniach szyi oraz w śródpiersiu, u 1 — w kościach, u 1 — w śródpiersiu.

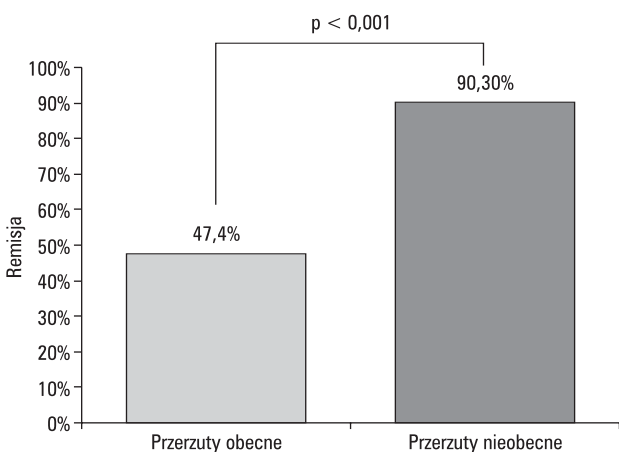
Wszyscy pacjenci po strumektomii otrzymali dawkę jodu promieniotwórczego, 30 chorych otrzymało dwie dawki, 9 — trzy dawki, a 1 osoba wymagała 4-krotnego podania radiojodu.

Uzyskanie remisji zależało od stopnia zaawansowania klinicznego raka oraz od obecności przerzutów



Rycina 1. Zależność wyników leczenia od stopnia zaawansowania klinicznego raka w momencie rozpoznania

Figure 1. Results of treatment vs. clinical stage of disease at the moment of diagnosis



Rycina 2. Zależność wyników leczenia od obecności przerzutów lokoregionalnych w momencie rozpoznania

Figure 2. Results of treatment vs. existence of locoregional metastasis at the moment of diagnosis

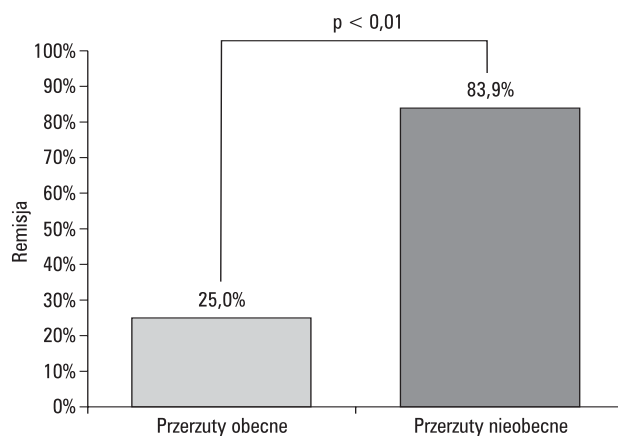
lokoregionalnych lub odległych w momencie rozpoznania (ryc. 1, 2, 3).

Wynik leczenia nie zależał natomiast od wieku, płci, typu histologicznego raka, obciążenia chorobami dodatkowymi.

Łączna dawka radiojodu zastosowana u pacjentów, którzy uzyskali remisję, nie różniła się istotnie od łącznej dawki jodu promieniotwórczego zastosowanej u chorych, którzy nie uzyskali remisji (ryc. 4).

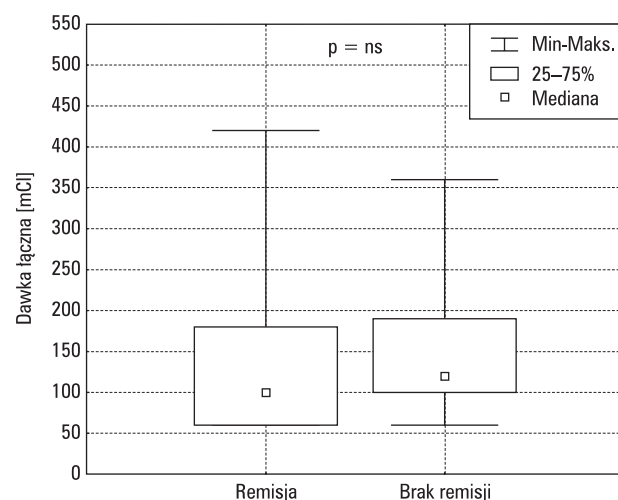
W badanej grupie nie stwierdzono istotnej zależności wyników leczenia od objętości kikutów tarczycy po strumektomii (ryc. 5).

Objętość kikutów miała natomiast wpływ na łączną dawkę radiojodu konieczną do uzyskania remisji. Im większe były kikuty, tym większą dawkę radiojodu zastosowano (ryc. 6).



Rycina 3. Zależność wyników leczenia od obecności przerzutów odległych w momencie rozpoznania

Figure 3. Results of treatment vs. existence of distant metastases at the moment of diagnosis

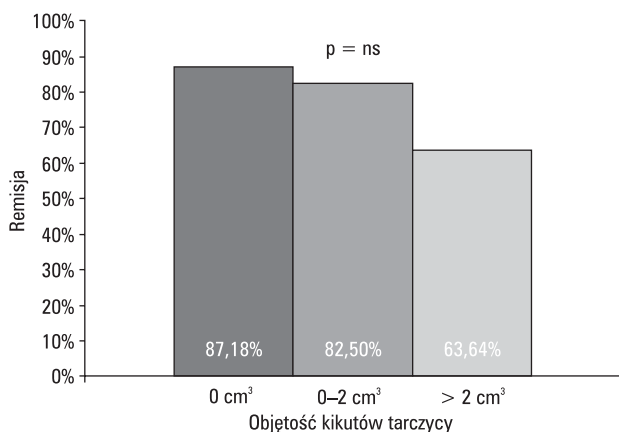


Rycina 4. Łączna dawka radiojodu zastosowana u pacjentów z remisją i bez remisji

Figure 4. Total dose of radioiodine applied in patients with and without remission

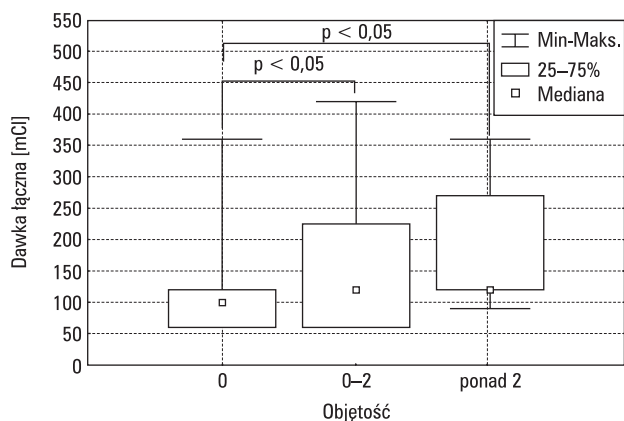
W badanej grupie analizowano pooperacyjne stężenie Tg, w warunkach endogennej stymulacji TSH.

U 11 (12,1%) badanych pacjentów stwierdzono obecność przeciwciał przeciw tyreoglobulinie (anty-Tg). U 8 osób (8,8%) nie określono wyjściowego stężenia Tg. U 9 osób (9,9%) Tg oznaczano metodą o innej czułości — jej stężenie nie mogło więc być porównywane do pozostałych wyników. Analizą objęto wartości stężeń Tg u pozostałych 63 pacjentów. Pacjenci, którzy w wyniku zastosowanego leczenia uzyskali remisję charakteryzowali się niższym pooperacyjnym stężeniem Tg niż chorzy, którzy nie uzyskali remisji (22,2 vs. 103,3 ng/ml; $p = 0,0002$) (ryc. 7).



Rycina 5. Brak wpływu objętości kikutów tarczycy na wyniki leczenia

Figure 5. No observed influence of remnant's volume on results of treatment



Rycina 6. Zależność łącznej dawki radiojodu od objętości kikutów tarczycy po strumektomii

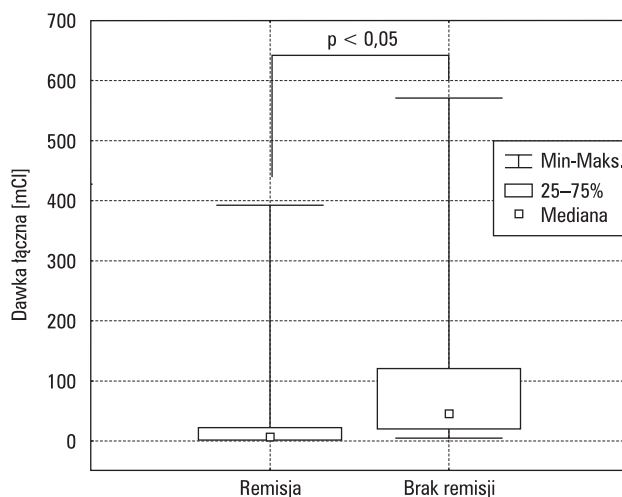
Figure 6. Total dose of radioiodine vs. thyroid remnants' volume after thyroidectomy

Wśród pacjentów, którzy w wyniku zastosowanego leczenia nie uzyskali remisji, jeden miał wyjściowe stężenie Tg równe 5 ng/ml, natomiast pozostali — powyżej 15 ng/ml. Ujemna wartość predykcyjna dla wyjściowego stężenia Tg poniżej 5 ng/ml wynosi 100%. Dodatnia wartość predykcyjna dla Tg powyżej 15 ng/ml wynosi 39,35%.

Dyskusja

Na podstawie przedstawionych badań retrospektywnych można oceniać tylko wczesne wyniki leczenia, ponieważ średni czas obserwacji wynosił 4,4 roku.

W badanej grupie 81,3% chorych uzyskało remisję po 1–4 dawkach radiojodu.



Rycina 7. Pooperacyjne stężenie Tg u pacjentów z remisją i bez remisji

Figure 7. Postoperative Tg concentration in patients with and without remission

Wyniki leczenia były więc zbliżone do wyników obserwowanych w innych ośrodkach, w których zastosowano podobne kryteria remisji [1, 2, 28].

Nie stwierdzono zależności wyników leczenia od wieku. Jest to obserwacja dość zaskakująca w obliczu faktu, że wiek powyżej 45. roku życia należy do uznanych, złych czynników prognostycznych [8, 29–31].

Może to wynikać ze stosunkowo krótkiego czasu obserwacji — wynoszącego 4,4 roku. Podobne wyniki, a więc niezależność wyników leczenia od wieku, obserwowali badacze opisujący skuteczność I dawki radiojodu, a więc również analizujący dość krótki okres choroby [21, 32–34].

W badanej grupie nie stwierdzono wpływu płci na skuteczność leczenia, stwierdzono natomiast większą częstość występowania przerzutów lokoregionalnych i odległych u mężczyzn.

Część badaczy uznaje płeć męską jako niezależny czynnik gorszego rokowania i złej odpowiedzi na leczenie [8, 35, 36], część natomiast nie potwierdza tej zależności [21, 32–34].

Zgodnie z oczekiwaniem, wyniki leczenia zależały od stopnia zaawansowania klinicznego raka oraz od obecności przerzutów lokoregionalnych lub odległych w momencie rozpoznania [8, 37, 38].

W badanej grupie u 22% pacjentów (20/91) rozpoznano choroby dodatkowe, takie jak: nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca, dusznicę bolesną stabilną, cukrzycę. Ich obecność nie miała jednak wpływu na wyniki leczenia. Wynika to prawdopodobnie z faktu, że wszyscy pacjenci byli systematycznie kontrolowani i leczeni, więc zaburzenia wynikające z chorób prze-

wlekłych, towarzyszących rakowi tarczycy, były u tych chorych wyrównane.

Na podstawie przeprowadzonej analizy nie stwierdzono wpływu wielkości dawki radiojodu na wyniki leczenia. Pacjentów leczono za pomocą 1–4 kursów jodu promieniotwórczego w dawce 60–150 mCi. Minimalna łączna dawka wynosiła 60 mCi, natomiast maksymalna — 420 mCi.

Podobne wyniki osiągnęli inni badacze. Johansen i wsp. na podstawie randomizowanych badań prospektywnych stwierdzili podobną skuteczność terapii 1–3 kursami małej dawki (30 mCi) i 1–3 kursów dużej dawki (100 mCi) jodu promieniotwórczego [17]. Również Lin i wsp. potwierdzili tę obserwację, w przypadku pacjentów w I–III stopniu zaawansowania raka tarczycy [18]. Inni badacze wykazują jednak przewagę dużych dawek nad małymi [20].

Najlepszym podsumowaniem przedstawionych wyżej rozbieżności jest wynik metaanalizy 41 badań retrospektywnych, 12 prospektywnych i 6 randomizowanych, publikowanych w bazie Medline i Embase w latach 1966–2006. Na jej podstawie stwierdzono, że nie ma wiarygodnych danych, przesądzających, czy sukces małej dawki jest podobny do obserwowanego po dużej dawce. Autorzy sugerują konieczność przeprowadzenia dużych badań randomizowanych w celu ostatecznego rozwiązania tego problemu [39].

Na podstawie niniejszego badania nie stwierdzono zależności efektów leczenia od wielkości kikutów tarczycy pozostałych po strumektomii. Ciekawa była jednak obserwacja, że wielkość zastosowanej dawki radiojodu zależała od wielkości kikutów, ocenianej na podstawie USG szyi. Najmniejszą dawkę otrzymali pacjenci bez kikutów tarczycy, największą zaś chorzy, u których wielkość pozostawionej tkanki wynosiła powyżej 2 cm³.

Brak wpływu wielkości kikutów na wyniki leczenia jest zgodny z obserwacjami innych badaczy [14, 15, 25, 30]. Wynika to prawdopodobnie z doszczętności zabiegu przeprowadzonego u badanych pacjentów — u większości z nich (87%) wielkość kikutów nie przekraczała 2 cm³. Zaskakujący brak wpływu kikutów przekraczających 2 cm³ na rezultat leczenia wynika prawdopodobnie z faktu, że stanowiły one zaledwie 13% całej grupy.

Nie zaobserwowano przewagi strumektomii totalnej nad prawie totalną.

Istnieje niewiele doniesień porównujących różnice w skuteczności leczenia między strumektomią totalną i prawie totalną. Hay i wsp. po 14 latach obserwacji stwierdzili, że nie ma różnicy w częstości nawrotów między pacjentami w III stopniu zaawansowania klinicznego, których poddano strumektomii prawie totalnej a chorymi poddanymi strumektomii totalnej [16]. Obserwację tę, w odniesieniu do wpływu wielkości ki-

kutów na skuteczność I dawki ablacyjnej, potwierdzają także inni badacze [14, 15].

Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzono, że pacjenci z wyższym pooperacyjnym stężeniem Tg gorzej odpowiadali na leczenie, niż pacjenci z niższym stężeniem Tg.

Podobne wnioski wyciągnęli Lin i wsp., uznając wyższe pooperacyjne stężenia Tg za czynnik ryzyka gorszej odpowiedzi na leczenie [18].

W badaniach Arslana i wsp. udowodniono, że pacjenci z wyższym wyjściowym stężeniem Tg wymagają większych dawek radiojodu koniecznych do osiągnięcia sukcesu terapeutycznego [21]. Również Frederik i wsp. oraz Toubeau i wsp. wskazali, że sukces ablacji zależy od wyjściowego stężenia Tg — im wyższe stężenie Tg, tym mniejsze prawdopodobieństwo skutecznej ablacji [40, 41].

Próbowano także wyznaczyć wartość predykcyjną bezwzględnych wartości wyjściowego stężenia Tg. Na podstawie niniejszej analizy stwierdzono, że NPV dla wyjściowego stężenia Tg poniżej 5 ng/ml wynosi 100%.

Pacjenci, którzy nie uzyskali remisji w badaniu przeprowadzonym przez autorów niniejszej pracy, z wyjątkiem jednego, mieli stężenia Tg przekraczające wartość 15 ng/ml. Dodatnia wartość predykcyjna PPV dla Tg powyżej 15 ng/ml wynosi 39,53%. Wartości te można porównywać do wyników badań autorów, którzy zastosowali podobną metodę oznaczania Tg, której czułość analityczna wynosiła co najmniej 0,2 ng/ml.

Wielu autorów za krytyczną wartość dzielącą pacjentów na lepiej i gorzej odpowiadających na leczenie uznaje stężenie Tg równe 10 ng/ml.

Valadao i wsp. określili NPV wyjściowego stężenia Tg wynoszącego poniżej 10 ng/ml na 91%, natomiast PPV dla Tg powyżej 10 ng/ml — na 42% [42]. Podobne stężenie Tg równe 10 ng/ml, jako punkt odcięcia dzielący chorych na z mniejszym i większym ryzykiem złej odpowiedzi na leczenie, wyznaczyli Lin i wsp. [23]. Również de Rosario i wsp. uznali, że wartość pooperacyjna Tg powyżej 10 ng/ml wiąże się z ryzykiem powstania przerzutów — w ich badaniu aż 51% pacjentów z wyjściowym stężeniem Tg powyżej 10 ng/ml miało ektopowe ogniska wychwytu radiojodu [24].

Podobnie Tae i wsp. określili PPV dla Tg powyżej 10 ng/ml na 42,2%, natomiast NPV dla Tg poniżej 10 ng/ml na 96,1% [2].

Dla porównania — na podstawie niniejszych badań stwierdzono, że PPV dla Tg powyżej 10 ng/ml wynosi 33,33%, a NPV dla Tg poniżej 10 ng/ml wynosi 96,55%. Wyniki te są więc zbliżone do wyżej cytowanych. Potwierdziły one, że wartość Tg poniżej 10 ng/ml zwiększa prawdopodobieństwo skutecznego leczenia. Autorzy niniejszego artykułu uważają jednak, że większe znaczenie ma wartość Tg poniżej 5 ng/ml, ponieważ

w jej przypadku prawdopodobieństwo skutecznej terapii graniczy prawie z pewnością (NPV = 100%). Podobne stanowisko zajmują Bernier i wsp., którzy stwierdzili, że wyjściowe stężenie Tg poniżej 5 ng/ml wiąże się ze skuteczną ablacją [26].

Natomiast na podstawie niniejszej analizy uzasadnione wydaje się uznanie stężenia Tg wynoszącego powyżej 15 ng/ml za wartość wiążącą się z większym ryzykiem złej odpowiedzi na leczenie, ponieważ PPV wynosi w tym przypadku 39,53%, a więc więcej niż dla wartości Tg powyżej 10 ng/ml.

Wnioski

1. Wczesne wyniki leczenia chorych na raka tarczycy zależą od stopnia zaawansowania, obecności przerzutów lokoregionalnych i odległych w momencie rozpoznania.
2. Strumektomia prawie totalna jest równie skuteczna w leczeniu pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy jak strumektomia totalna.
3. Objętość kikutów po strumektomii warunkuje zastosowanie odpowiedniej dawki jodu promieniotwórczego ^{131}I — im większa objętość kikutów tarczycy, tym wyższa dawka radiojodu gwarantuje skuteczne leczenie.
4. Wczesne wyniki leczenia zależą od wyjściowego, pooperacyjnego stężenia Tg oznaczonego po strumektomii, w warunkach endogennej stymulacji TSH: — wyjściowe stężenie Tg wynoszące poniżej 5 ng/ml wiąże się z wysokim prawdopodobieństwem uzyskania remisji; — wyjściowe stężenie Tg przekraczające wartość 15 ng/ml wiąże się z ryzykiem nieskuteczności terapii.
5. Wczesne wyniki leczenia nie zależą od wieku, płci, typu histologicznego zróżnicowanego raka tarczycy, wielkości dawki jodu promieniotwórczego, stosowanej w przedziale 60–150 mCi oraz od obciążenia pacjentów chorobami dodatkowymi.

Piśmiennictwo

1. Pacini F, Ladenson PW, Schlumberger M i wsp. Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotropin in differentiated thyroid carcinoma: results of an international, randomized, controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 926–932.
2. Tae YK, Won BK, Eun SK i wsp. Serum thyroglobulin levels at the time of ^{131}I remnant ablation just after thyroidectomy are useful for early prediction of clinical recurrence in low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1440–1445.
3. Mazzaferi EL, Kloos RT. Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1447–1463.
4. Sherman SI. Thyroid carcinoma. *Lancet* 2003; 361: 501–511.
5. Hay ID, Thompson GB, Grant CS i wsp. Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades (1940–1999): temporal trends in initial therapy, and long-term outcome in 2444 consecutively treated patients. *World J Surg* 2002; 26: 879–885.

6. Mazzaferi EL, Jhiang SM. Long-term impact of surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994; 97: 418–428.
7. Ortos S, Rodriguez JM, Fannillo F i wsp. Recurrent papillary thyroid cancer: analysis of prognostic factors including the histological variant. *Eur J Surg* 2001; 167: 406–412.
8. Schlumberger M, Pacini F. *Thyroid tumors*. Editions Nucleon, Paris 2003: 11–272.
9. Shaha AR, Loree TR, Shah JP. Prognostic factors and risk group analysis in follicular carcinoma of the thyroid. *Surgery* 1995; 118: 1131–1136.
10. Lundgren CI, Hall P, Dickman PW, Zedenius J. Clinically significant prognostic factors for differentiated thyroid carcinoma: a population-based, nested case-control study. *Cancer* 2006; 106: 524–531.
11. Brierley JD, Panzarella T, Tsang RW i wsp. A comparison of different staging systems predictability of patient outcome: thyroid carcinoma as an example. *Cancer* 1997; 79: 2414–2423.
12. DeGroot LJ. Long-term impact of initial surgical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *AM J Med* 1994; 97: 499–500.
13. Bolko P. Wczesna ocena skuteczności leczenia radiojodem chorych na zróżnicowanego raka tarczycy. Praca na stopień doktora nauk medycznych. Promotor: prof. dr hab. med. Jerzy Sowiński. Katedra Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych w Poznaniu. Poznań 2004.
14. Muratet JP, Giraud P, Daver A i wsp. Predicting the efficacy of first iodine-131 treatment in differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1997; 38: 1362–1368.
15. Kozak OV, Muzichenko LV, Trembach AM i wsp. First treatment activity and outcome of radioiodine therapy in thyroid cancer patients with metastasis in lymph nodes: mathematical correlation and clinical implications. *Exp Oncol* 2006; 28: 75–79.
16. Hay ID, Bergstralh EJ, Grant CS i wsp. Impact of primary surgery on outcome in 300 patients with pathologic tumor-node-metastasis stage III papillary thyroid carcinoma treated at one institution from 1940 through 1989. *Surgery* 1999; 126: 1173–1181.
17. Johansen K, Woodhouse NJ, Odugbesan O. Comparison of 1073 MBq and 3700 MBq iodine-131 in postoperative ablation of residual thyroid tissue in patients with differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med* 1991; 32: 252–254.
18. Lin JD, Kao PF, Chao TC. The effects of radioactive iodine in thyroid remnant ablation and treatment of well differentiated thyroid carcinoma. *Brit J Radiol* 1998; 71: 307–313.
19. Czepczyński R, Ziemińska K, Bączyk M i wsp. Fractionated dosage of radioiodine for ablation of differentiated carcinoma. *Thyroid* 2005; 15: 1261–1265.
20. Doi SA, Woodhouse NJ. Ablation of the thyroid remnant and ^{131}I dose in differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 52: 765–773.
21. Arslan N, Irgan S, Serdengeci M i wsp. Post-surgical ablation of thyroid remnants with high-dose ^{131}I in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Nucl Med Comm* 2001; 22: 1021–1027.
22. Taiieb D, Lussato D, Guedj E i wsp. Early sequential changes in serum thyroglobulin after radioiodine ablation for thyroid cancer: possible clinical implications for recombinant human thyrotropin-aided therapy. *Thyroid* 2006; 16: 177–179.
23. Lin JD, Huang MJ, Hsu BR i wsp. Significance of postoperative serum thyroglobulin levels in patients with papillary and follicular thyroid carcinomas. *J Surg Oncol* 2002; 80: 45–51.
24. De Rosario PW, Guimares VC, Maia FF i wsp. Thyroglobulin before ablation and correlation with posttreatment scanning. *Laryngoscope* 2005; 115: 264–267.
25. Giovannella L, Ceriani L, Ghelfo A, Keller F. Thyroglobulin assay 4 weeks after thyroidectomy predicts outcome in low-risk papillary thyroid carcinoma. *Clin Chem Lab Med* 2005; 43: 843–847.
26. Bernier MO, Morel O, Rodien P i wsp. Prognostic value of an increase in the serum thyroglobulin level at the time of the first ablative radioiodine treatment in patients with differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32: 1418–1421.
27. Greaves JP, Gutekunst R, Dunn JT. Training course in ultrasonography for endemic goiter. *ICCIDD* 1991; 1.
28. Mazzaferi EL, Robbins RJ, Spencer A i wsp. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1433–1441.
29. Tubiana M, Schlumberger M, Rougier P i wsp. Long-term results and prognostic factors in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 1985; 55: 794–804.
30. Rouxel A, Hejblum G, Bernier MO i wsp. Prognostic factors associated with the survival of patients developing loco-regional recurrences of differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5362–5368.
31. Tsang RW, Brierley JD, Simpson WJ i wsp. The effects of surgery, radioiodine and external radiation therapy on the clinical outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 1998; 82: 375–388.
32. Rosario PW, Barroso AL, Rezende LL i wsp. Outcome of ablation of thyroid remnants with 100 mCi iodine-131 in patients with thyroid cancer. *Ann Nucl Med* 2005; 19: 247–250.

33. Karam M, Gianoukakis A, Feustel PJ i wsp. Influence of diagnostic and therapeutic doses on thyroid remnant ablation rates. *Nucl Med Commun* 2003; 24: 489–495.
34. Teoh CM, Rohaizak M, Chan KY i wsp. Pre-ablative diagnostic whole body scan following total thyroidectomy for well-differentiated thyroid cancer: is it necessary? *Asian J Surg* 2005; 28: 90–96.
35. Cady B. Papillary carcinoma of the thyroid gland: treatment based on risk group definition. *Surg Oncol Clin N Am* 1998; 7: 633–644.
36. Samaan NA, Schultz PN, Hickey RC i wsp. The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinomas: a retrospective review of 1599 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 714–720.
37. Gemenjager E., Heitz PU, Seifert B i wsp. Differentiated thyroid carcinoma. Follow-up of 264 patients from one institution for up to 25 years. *Swiss Med. Wkly* 2001; 131: 157–163.
38. Witte J, Goretzki PE, Dieken J i wsp. Importance of lymph node metastases in follicular thyroid cancer. *World J Surg* 2002; 26: 1017–1022.
39. Hackshaw A, Harmer C, Mallick U i wsp. 131I activity for remnant ablation in patients with differentiated thyroid cancer: a systemic review. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 28–38.
40. Frederik A, Verbug FA, deKeizen B i wsp. Prognostic significance of successful ablation with radioiodine of differentiated thyroid cancer patients. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 33–37.
41. Toubeau M, Touzery C, Arveux P i wsp. Predictive value for disease progression of serum thyroglobulin levels measured in the postoperative period and after 131-I ablation therapy in patients with differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med* 2004; 45: 988–994.
42. Valadao MM, Rosario PW, Borges MA i wsp. Positive predictive value of detectable stimulated tg during the first year after therapy of thyroid cancer and the value of comparison with tg-ablation and tg measured after 24 months. *Thyroid* 2006; 16: 1145–1149.