



Occurrence of malignant lesions in patients referred to ^{131}I therapy due to benign thyroid diseases

Maria H. Listewnik¹, Bożena Birkenfeld¹, Maria Chosia², Bogumiła Elbl¹, Barbara Zaborek¹

¹Department of Nuclear Medicine, Pomeranian Medical University, Szczecin

²Department of Pathomorphology, Pomeranian Medical University, Szczecin

Abstract

Introduction: ^{131}I therapy should be performed after exclusion of any morphological pathology that needs surgery — usually malignancy or its suspicion. The aim of the study was to evaluate the range of this problem in patients considered for radioiodine therapy due to benign thyroid diseases.

Material and methods: In 2000–2005 year 3663 patients with hyperthyreosis were referred to ^{131}I therapy. All patients were subjected to routine procedure which comprised of thyroid function assesment, radioiodine uptake, thyroid scan, ultrasound examination. In 505 (13.8%) patients according to indications fine needle biopsy (FNAB) with cytological examination was performed. ^{131}I therapy dose was given to 3083 (84.2%) patients.

Results: Eight patients (1.6%) were positive or with suspicion of malignancy on FNAB. All but one had no cytological examination before referral. The diameter of the lesions ranged from 6 to 28 mm. Cytological diagnosis was: in 3 patients — ca papillare, in 3 — follicular tumour, in 1 — Hürthle'a cell tumour, and in one patient histopathological examination was required without definitive cytological

diagnosis. In six patients primary diagnosis was toxic nodular goiter, in three patients Graves' disease.

Conclusion: 1. Obtained data underline the need for bigger malignancy alert of nuclear medicine physicians during qualification of patients for ^{131}I treatment despite of patients preselection by referring doctors. 2. Performing FNAB is a very important part of qualification to radioiodine treatment. 3. Thyroid scan is supportive in choosing a proper place for FNAB.

(*Pol J Endocrinol* 2006; 57 (supl. A): A2–A6)

Key words: hyperthyroidism, thyroid neoplasm, Graves' disease, goiter nodular, ^{131}I



Maria H. Listewnik, M.D., Ph.D.
Department of Nuclear Medicine, Pomeranian Medical University, Szczecin
Unii Lubelskiej 1, 71-252 Szczecin
phone: 091 425 34 48, fax: 091 425 34 43
e-mail: marlist@fiber.net.pl



Analiza występowania zmian nowotworowych w tarczycy u pacjentów kierowanych do leczenia ^{131}I w przebiegu łagodnych chorób tego gruczołu

Maria H. Listewnik¹, Bożena Birkenfeld¹, Maria Chosia², Bogumiła Elbl¹, Barbara Zaborek¹

¹Zakład Medycyny Nuklearnej, Pomorska Akademia Medyczna, Szczecin

²Zakład Patomorfologii, Pomorska Akademia Medyczna, Szczecin

Streszczenie

Wstęp: Leczenie ^{131}I łagodnych chorób tarczycy można stosować po wykluczeniu występowania patologii wymagającej zabiegu operacyjnego — jest to najczęściej nowotwór lub jego podejrzenie. Celem pracy była analiza częstości współwystępowania nowotworów tarczycy u pacjentów kierowanych do leczenia ^{131}I z powodu nadczynności w przebiegu łagodnych chorób tarczycy.

Materiał i metody: W latach 2000–2005 3663 pacjentów skierowano do leczenia ^{131}I . Przed leczeniem ^{131}I u wszystkich pacjentów wykonano: ocenę czynności tarczycy, jodochwytność, scyntygram, USG, a u 505 (13,8%) biopsję aspiracyjną cienkoigłową (BAC) z badaniem cytologicznym. Dawkę leczniczą ^{131}I podano 3083 (84,2%) pacjentom.

Wyniki: U 8 (0,22% całości i 1,6% spośród tych, którym wykonano BAC) pacjentek w trakcie badań wstępnych stwierdzono zmianę nowotworową lub jej podejrzenie. Wszystkie chore, z wyjątkiem jednej, nie były wcześniej badane cytologicznie, a średnica zmian wynosiła 6–28 mm. W badaniu cytologicznym stwierdzono: u 3 chorych raka brodawkowatego, u 3 — guza pęcherzykowego, u 1 — guz z komórek Hürthle'a, a w jednym przypadku, ze względu na obecność podejrzanych komórek, zalecono weryfikację

histopatologiczną. U 6 pacjentek chorobą podstawową było wole wieloguzkowe nadczynne, a u 2 — choroba Gravesa-Basedowa.

Wnioski: 1. Powyższe dane wskazują na konieczność dużej czujności onkologicznej medyków nuklearnych mimo wstępnej już selekcji chorych wykonanej przez lekarzy kierujących do leczenia ^{131}I . 2. Wykonywanie BAC jest bardzo ważnym elementem kwalifikacji do leczenia radiojodem. 3. Scyntygrafia tarczycy jest pomocna przy wyborze miejsca do BAC.

(Endokrynol Pol 2006; 57 (supl. A): A2–A6)

Słowa kluczowe: nadczynność tarczycy, nowotwory tarczycy, choroba Gravesa-Basedowa, wole guzkowe, ^{131}I



Dr med. Maria H. Listewnik
Zakład Medycyny Nuklearnej Pomorskiej Akademii
Medycznej w Szczecinie
ul. Unii Lubelskiej 1, 71-252 Szczecin
tel.: 091 425 34 48, faks: 091 425 34 43
e-mail: marlist@fiber.net.pl

Wstęp

Nadczynność tarczycy występuje u 2% populacji dorosłych w naszym kraju i po cukrzycy jest drugą, co do częstości występowania, endokrynopatią. Rak tarczycy stanowi tylko 1% wszystkich nowotworów złośliwych, ale jest za to najczęstszym nowotworem złośliwym gruczołów dokrewnych [1]. Powszechnie uważa się koincydencję obu tych patologii — raka i nadczynności tarczycy — za rzadką. Według autorów piśmiennictwa takie skojarzenie występuje z częstością 0,7–8,7% przypadków [2, 3]. Podawanie radiojodu w przypadku nadczynności tarczycy ma w Polsce 50-letnią historię i jest uważane za bezpieczne pod warunkiem właściwej kwalifikacji i przygotowania chorych. Leczenie ^{131}I można stosować po

wykluczeniu występowania zmian wymagających zabiegu operacyjnego — jest to najczęściej nowotwór lub jego podejrzenie. Według standardów leczenia radiojodem łagodnych chorób tarczycy opublikowanych w „Endokrynologii Polskiej” w 2003 roku, przygotowanie do leczenia radiojodem powinno obejmować również wykonanie badania cytologicznego stwierdzanych zmian ogniskowych [4]. Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa (BAC) pod kontrolą ultrasonograficzną jest bezpieczna i wiarygodna, a umożliwia uzyskanie ekspertyzy cytologicznej we względnie krótkim czasie [5].

Celem pracy jest ocena skali występowania zmian nowotworowych wśród pacjentów kierowanych do leczenia ^{131}I w przebiegu nadczynności towarzyszącej łagodnym chorobom tarczycy.

Materiał i metody

Ocenie poddano wyniki 3663 chorych skierowanych do leczenia ^{131}I od stycznia 2000 roku do listopada 2005 roku. Wszystkich pacjentów przed leczeniem ^{131}I poddano rutynowym badaniom, podczas których wykonano ocenę czynności tarczycy, jodochwytność po 4, 24, i 48 godzinach od podania znacznika, scyntygram, USG, a w przypadkach współistnienia podejrzanych zmian ogniskowych w tarczycy — także BAC i badanie cytologiczne. W przedstawianej grupie BAC wykonano u 505 (13,8%) pacjentów. W kwalifikacji chorych do wykonania biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej kierowano się wywiadem, badaniem klinicznym, obrazem scyntygraficznym i ultrasonograficznym. Obecność na scyntygramie palpacyjnych lub niepalpacyjnych obszarów braku wychwytu („zimnych”) była wskazaniem do BAC. W badaniu ultrasonograficznym zwracano uwagę na hipoechogeniczne, słabo odgraniczające się obszary i występowanie zwapnień.

Do leczenia radiojodem zakwalifikowano ostatecznie 3083 (84,2%) pacjentów, a u 580 zalecono inny sposób leczenia — zachowawcze lub chirurgiczne.

Wyniki

W tabeli I przedstawiono dane z lat 2000–2005 dotyczące: liczby pacjentów kierowanych do ^{131}I , liczby zakwalifikowanych do leczenia ^{131}I , liczby pacjentów, u których wykonano BAC, liczby dodatnich BAC oraz rozpoznania klinicznego u tych pacjentów, będącego przyczyną skierowania do leczenia ^{131}I .

Spośród 505 pacjentów, u których wykonano BAC, u 8 (1,6%) chorych rozpoznano nowotwór lub zmianę podejrzaną wymagającą dalszej weryfikacji histopatologicznej. U 497 wyniki cytologiczne były prawidłowe,

przy czym u 2 znaleziono w preparacie pojedyncze komórki Hürthle'a.

Grupę z dodatnimi BAC stanowiło 8 kobiet w wieku 38–77 lat (śr. wieku: 57,9). Jedną z nich leczono wcześniej radiojodem poza ośrodkiem autorów niniejszego badania, a druga miała wcześniej wykonane badanie cytologiczne. Wywiad chorobowy wynosił od kilku miesięcy do 6 lat. Sześć chorych wcześniej leczono tyreostatykami. U 6 rozpoznano wole nadczynne, a u 2 — na podstawie oceny klinicznej, bez badań przeciwciał przeciwko receptorowi tyreotropiny (TSH, *thyroid stimulating hormone*) — chorobę Gravesa-Basedowa. Spośród 6 chorych z wolem guzkowym, u 3 obraz scyntygraficzny przedstawiał pojedynczy gruczolak toksyczny, czyli guzek „gorący”, a u 3 pozostałych — wole wieloguzkowe toksyczne z obszarami wzmożonego i osłabionego wychwytu w scyntygramie. U 4 chorych z wolem guzkowym (3 z gruczolakiem toksycznym i 1 z wolem wieloguzkowym toksycznym) scyntygraficznie stwierdzono obszary „zimne”. W badaniu ultrasonograficznym na 8 przedstawianych przypadków u 6 pacjentek stwierdzono zmianę hipoechogeniczną, a w 2 przypadkach normoechogeniczną. Średnica zmian wyniosła 6–28 mm. U dwóch badanych z chorobą Gravesa-Basedowa ultrasonograficznie rozpoznano cechy przebudowy guzkowej. U żadnej z chorych nie obserwowano przyspieszonego wzrostu guzka. Ani klinicznie, ani ultrasonograficznie u żadnej nie wykazano powiększenia węzłów chłonnych szyi.

Dyskusja

Nadczynność tarczycy może występować w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa, wola guzkowego z pojedynczym gruczolakiem i wola wieloguzkowego toksycznego. Współistnienie nadczynności tarczycy i raka

Tabela I

Częstość raka tarczycy u chorych kierowanych do leczenia ^{131}I łagodnych chorób tarczycy

Table I

Frequency of thyroid cancer in patients referred for radioiodine therapy of benign thyroid diseases

Rok	Liczba badanych przed ^{131}I	Liczba podanych dawek ^{131}I	Liczba chorych z wykonaną BAC	Liczba chorych z dodatnim BAC*	Rozp. kliniczne:	
					Wole guzkowe	G-B**
2000	540	473	101	3 (2,9%)	1	2
2001	696	594	87	1 (1,1%)	1	0
2002	697	555	80	0	0	0
2003	587	495	88	2 (2,2%)	2	0
2004	588	501	81	1 (1,2%)	1	0
2005	555	465	68	1 (1,4%)	1	0
Razem	3663	3083	505	8 (1,6%)	6	2

*rak brodawkowaty — 3, guz pęcherzykowy — 3, guz z komórek Hürthle'a — 1, do weryfikacji histopatologicznej — 1; **choroba Gravesa-Basedowa; BAC — biopsja aspiracyjna cienkoigłowa

tarczycy jest rzadkie. Według Sahina, spośród chorych operowanych z powodu nadczynności tarczycy w 0,76–8,7% przypadkach stwierdzono raka [2]. Najczęściej są to raki zróżnicowane, tzn. raki brodawkowe i raki pęcherzykowe oraz ich warianty. W niniejszej analizie jedynie u 8 pacjentów stwierdzono lub podejrzewano raka na podstawie materiału uzyskanego z BAC. U 3 pacjentów był to najczęściej spotykany rak brodawkowy, a w jednym przypadku podejrzenie tego raka. U pozostałych chorych rozpoznano guza pęcherzykowego, w tym także guza z komórek Hürthle'a. Jak wiadomo, w przypadkach guza pęcherzykowego stwierdzonego w badaniu cytologicznym dopiero badanie histopatologiczne rozstrzyga o ostatecznym rozpoznaniu. Jednak taki wynik badania cytologicznego upoważnia do odstąpienia od leczenia radiojodem i skierowania pacjenta do leczenia operacyjnego. Problem mogą stanowić znajdowane niekiedy w materiale z BAC komórki Hürthle'a, towarzyszące komórkom pęcherzykowym. Wśród badanych przez autorów niniejszej pracy chorych natrafiono na 2 takie przypadki. Komórki Hürthle'a, zwane obecnie komórkami oksyfilnymi lub onkocytarnymi, występują także w zmianach łagodnych, takich jak: choroba Gravesa-Basedowa, zapalenie tarczycy typu Hashimoto czy wole guzkowe.

Działanie promieniowania jonizującego na gruczoł tarczycowy z uwagi na nierównomierność wychwytu izotopu jest niejednorodne. Z jednej strony można obawiać się odróżnicowania nierozpoznanego raka wysoko dojrzałego do raka anaplastycznego, a z drugiej strony odsetek raków tarczycy jest wyższy u chorych operowanych niż u tych, którzy byli leczeni radiojodem [4, 6, 7]. Wiązać się to może z poglądem, że podanie radiojodu może również indukować apoptozę ewentualnie istniejących mikroognisk nowotworowych [7–9].

Dickman i wsp. [10] w pracy opublikowanej w 2003 roku nie wykazali występowania raka tarczycy po diagnostycznym podaniu dawki ^{131}I na przeszło 36-tysięcznej populacji mieszkańców Szwecji w latach 1952–1969. Podjęcie takiego tematu w publikacji ilustruje niepewność co do efektu działania radiojodu na gruczoł tarczycowy nawet w przypadku tak małych aktywności ^{131}I , jak przy stosowaniu dawek diagnostycznych. Dyskwalifikacja dwóch pacjentów z komórkami Hürthle'a w preparacie była spowodowana ostrożnością, a nie jednoznaczными przeciwwskazaniami.

Na temat koincydencji innych rodzajów raka tarczycy z nadczynnością istnieje niewiele doniesień. Jak dotychczas opisano 15 przypadków współistnienia nadczynności i raka rdzeniastego [11]. Jeszcze rzadziej spotyka się doniesienia na temat wspólnego występowania raka anaplastycznego i nadczynności. Od roku 1967 opisano zaledwie 4 takie przypadki. Co ciekawe, uważa się, że wystąpienie nadczynności może wiązać

się z nasiloną destrukcją komórek tarczycy przez dynamiczny naciek nowotworowy [12].

Pewnym problemem jest kwalifikacja pacjentów do BAC przed podaniem dawki ^{131}I . Które ognisko należy nakłuć w przypadku wola wieloguzkowego? Czy nakłuwać guzki „gorące”? Podstawowe kryteria, jakimi posługiwali się autorzy niniejszej pracy, to obecność zmiany ogniskowej w USG. Do nakłucia wybierano zmianę hipoechogeniczną, a jeżeli było ich kilka, to za wyborem określonego guzka przemawiała obecność zwapnień widocznych w jego obrębie w USG, palpacyjnie wyczuwalna twardość, tendencja do powiększania się, obserwowana przez pacjenta lub w kolejnych badaniach USG, oraz obszar zimny na scyntygramie. Czasami jednak decyzja o wyborze zmiany ogniskowej była podejmowana intuicyjnie na podstawie doświadczenia nakłuwającego.

Analizując obraz scyntygraficzny 8 chorych z dodatnim wynikiem cytologicznym, w 3 przypadkach guzka „gorącego” oraz w jednym przypadku wola wieloguzkowego stwierdzono obszary „zimne”. Opisany przez Appetechię i Ducciego obraz scyntygraficzny chorego z nadczynnością tarczycy skojarzoną z rakiem pęcherzykowym również uwidocznił brak wychwytu w rzucie guzka „gorącego” [13]. Ognisko fotopeniczne koegzystujące w guzku autonomicznym wydaje się być ważnym dodatkowym elementem dla podejrzenia raka tarczycy i stanowi przesłankę do wykonania celowanej BAC [3, 14]. W piśmiennictwie polskim Bolko i wsp. przedstawiają grupę 20 chorych, u których stwierdzono współistnienie nadczynności z rakiem tarczycy, ale analiza ta oparta jest jedynie na obrazie ultrasonograficznym [14]. Rola ultrasonografii jest bardzo istotna w kwalifikacji do BAC. Nowoczesne aparaty ultrasonograficzne są wyposażone w głowice o częstotliwości 7–15 MHz i mają bardzo dobrą rozdzielczość, co pozwala na trafniejsze wytypowanie zmian do przeprowadzenia celowanej BAC [15, 16].

Wydaje się, że łączna analiza scyntygramu i badania ultrasonograficznego, wraz z możliwością równoległego wykonania celowanej BAC i szybką oceną patomorfologiczną w trakcie diagnostyki przed planowanym leczeniem radiojodem, zwiększa szansę na wykrycie nierozpoznanego wcześniej nowotworu tarczycy.

Wnioski

1. Powyższe dane wskazują na konieczność dużej czujności onkologicznej medyków nuklearnych mimo wstępnej już selekcji chorych wykonanej przez lekarzy kierujących do leczenia ^{131}I .
2. Wykonywanie BAC jest bardzo ważnym elementem kwalifikacji do leczenia radiojodem.
3. Scyntygrafia tarczycy jest pomocna przy wyborze miejsca do BAC.

Podziękowania

Autorki dziękują Paniom Alicji Kotowicz i Krystynie Niedziałkowskiej za ogromny wkład pracy włożony w przygotowanie wykorzystanych danych.

Piśmiennictwo

- Gietka-Czernel M, Jastrzębska H. Rozpoznawanie i leczenie chorób tarczycy. Ośrodek Informacji Naukowej „Polfa” Warszawa 2002.
- Sahin M, Guvener ND, Ozer F i wsp. Thyroid cancer in hyperthyroidism: Incidence rates and value of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in this patient group. *J Endocrinol Invest* 2005; 28: 815–818.
- Chao TC, Lin JD, Jeng LB. Thyroid cancer with concurrent hyperthyroidism. *Arch Surg* 1999; 134: 130–134.
- Jastrzębska H, Gietka-Czernel M, Zgliczyński S. Standardy leczenia radiojodem łagodnych chorób tarczycy. *Endokr Pol* 2003; 54: 187–194.
- Centeno BA, Szyfelbein WM, Daniels GH i wsp. Fine needle aspiration biopsy of the thyroid gland in patients with prior Graves' disease treated with radioactive iodine: morphologic findings and potential pitfalls. *Acta Cytol* 1996; 40: 1189–1197.
- Franklyn J, Maisonneuve P, Sheppard M. Cancer incidence and mortality after radioiodine treatment for hyperthyroidism: a population-based cohort study. *Lancet* 1999; 353: 2111–2115.
- Ron E, Doody MM, Becker DV. Cancer mortality following treatment for adult hyperthyroidism. *JAMA* 1998; 280: 347–355.
- Cooper DS. Radioiodine for Hyperthyroidism. Where do we stand after 50 years? *JAMA* 1998; 280: 375–376.
- Angusti T, Codegone A, Pellettrino R. Thyroid Cancer Prevalence after radioiodine treatment of hyperthyroidism. *J Nucl Med* 2000; 41: 1006–1009.
- Dickman PW, Holm LE, Lundell G. Thyroid cancer risk after thyroid examination with ¹³¹I: A population-based cohort study in Sweden. *Int J Cancer* 2003; 106: 580–587.
- Habra MA, Hijazi R, Verstovsek G. Medullary thyroid carcinoma associated with hyperthyroidism: A case report and review of the literature. *Thyroid* 2004; 14: 391–396.
- Alagol F, Tanakol R, Boztepe H i wsp. Anaplastic thyroid cancer with transient thyrotoxicosis: case report and literature review. *Thyroid* 1999; 9: 1029–1032.
- Appetecchia M, Ducci M. Hyperfunctioning differentiated thyroid carcinoma. *J Endocrinol Invest* 1998; 21: 189–192.
- Bolko P, Łacka K, Matuszewska E i wsp. Czy nadczynność tarczycy często występuje u chorych ze zróżnicowanym rakiem tarczycy? *Pol Arch Med Wew* 2002; 57: 555–559.
- Lin CH, Chiang FY, Wang LF. Prevalence of Thyroid cancer in hyperthyroidism treated by surgery. *Kaohsiung J Med Sci* 2003; 19: 379–384.
- Kim WB, Han MS, Kim TY. Ultrasonographic screening for detection of thyroid cancer with Graves disease. *Clin Endocrinol* 2004; 60: 719–725.