

Received: 2005.02.15  
Accepted: 2005.04.21  
Published: 2005.05.13

## Zastosowanie rekombinowanej ludzkiej tyreotropiny u pacjentów z wolem guzowatym obojętnym i nadczynnym

The use for recombinant human TSH in patients with toxic and non-toxic nodular goiter

Diana Jędrzejuk, Andrzej Milewicz

Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami Akademii Medycznej we Wrocławiu

### Streszczenie

Leczenie wola guzowatego nadczynnego i obojętnego jodem radioaktywnym jest jedną z metod terapii, szczególnie u osób zdyskwalifikowanych od zabiegu operacyjnego. Leczenie  $^{131}\text{I}$  prowadzi do redukcji objętości wola oraz wyleczenia nadczynności tarczycy. W niektórych przypadkach leczenie to nie może być prowadzone z powodu małej jodochwytności tarczycy (JT). Eliminowanie leków i substancji zawierających jod oraz podawanie preparatów litu stanowi podstawowe działanie w celu zwiększenia JT. Zastosowanie rhTSH dla podwyższenia JT w przerzutach nowotworów tarczycy było podstawą do rozpoczęcia badań nad zastosowaniem rhTSH w zwiększeniu JT w wolu guzowatym. Metoda ta pozwoliła nie tylko na zwiększenie JT, zmniejszenie aktywności podanego izotopu, zmianę dystrybucji jodu w tarczycy (zwiększając wychwyty w miejscu jej mniejszego gromadzenia), lecz również spowodowała zwiększenie dawki pochłoniętej. Prowadzi to do większej redukcji wola, większego odsetka niedoczynności tarczycy, czyli częściej występuje zamierzone działanie już po pierwszej dawce  $^{131}\text{I}$ . Podawanie rhTSH może się także wiązać z nasileniem nadczynności tarczycy, wymusza to monitorowanie funkcji życiowych pacjentów. Nie zaobserwowano jednak zwiększonego występowania objawów niepożądanych, które dyskwalifikowałyby rhTSH od dalszych badań. Obecnie zastosowanie rhTSH do zwiększania JT w wolu guzowatym pozostaje w trakcie badań; lek nie jest zarejestrowany do podawania w chorobach łagodnych tarczycy. Jednak ze względu na swoje wyjątkowo korzystne działanie w wolu guzowatym zasługuje na omówienie.

### Słowa kluczowe:

wole guzowate • rekombinowane TSH • jodochwytność tarczycy

### Summary

Radioiodine ( $^{131}\text{I}$ ) treatment for multinodular toxic and non-toxic goiter is therapeutic procedure especially used in patients with contraindication for surgery.  $^{131}\text{I}$  treatment diminishes the size of the goiter and treats hyperthyroidism. Sometimes, due to low radio-iodine uptake (RAIU), this procedure should not be used. In patients with goiter, the elimination of medication or substances rich in iodine is the first step to increase RAIU. Recombinant TSH (rhTSH) enhances RAIU in metastases distant from thyroid cancer. Studies were performed in recent years using rhTSH to increase the radio-iodine uptake in multinodular toxic and non-toxic goiter. These methods led to enhanced radio-iodine uptake, decreased the level of activity of the  $^{131}\text{I}$  administered, changed the distribution of  $^{131}\text{I}$  in the thyroid, lowered the absorption dose, and increased the number of patients with hypothyroidism. The uses of rhTSH can lead to exacerbation of the signs and symptoms of hyperthyroidism, so patients should be hospi-

talized. Until now there has been no evidence that the adverse effects outweigh the positive results of using rhTSH. The use of rhTSH in benign goiter disease is not yet approved, but its positive activity in multinodular goiter is very interesting and promising.

**Key words:** nodular goiter • rhTSH • radioiodine uptake

**Full-text PDF:** [http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol\\_59/7436.pdf](http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol_59/7436.pdf)

**Word count:** 1575

**Tables:** –

**Figures:** 5

**References:** 12

**Adres autora:** dr n. med. Diana Jędrzejuk, Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami AM, Wybrzeże L. Pasteura 4, 50-367 Wrocław; mail: dianamaria@tlen.pl

**Wykaz skrótów:** **rhTSH** – rekombinowane TSH; **JT** – jodochwytność tarczycy; **<sup>131</sup>I** – izotop jodu 131; **WG** – wole guzowate; **TSH** – tyreotropina; **NIS** – symporter sodowo-jodowy; **PET** – pozytronowa tomografia emisyjna; **FT4** – tyroksyna; **FT3** – trójjodotyronina

W praktyce lekarza endokrynologa najczęściej spotykanymi schorzeniami są choroby tarczycy. Spośród nich szczególną rolę odgrywa wole guzowate (WG) nie tylko z powodu wielkości wola, lecz także towarzyszącej często nadczynności tarczycy i możliwością występowania zmian nowotworowych w guzkach. Szczególnym problemem staje się obecność WG u osób starszych, kiedy zarówno terapia tyreostatykami nadczynności tarczycy w jego przebiegu, jak i możliwość operacyjnego zmniejszenia wola nieść mogą za sobą wiele komplikacji. Współistnienie chorób układu krążenia (szczególnie zaburzeń rytmu serca, a także choroby niedokrwiennej serca) wymaga skutecznej terapii nadczynności tarczycy. Utrzymywanie się podklinicznej nadczynności tarczycy u starszych pacjentów również prowadzi do zwiększenia częstości zgonów z powodów kardiologicznych. Stosowana w starszym wieku polipragmazja może stanowić względne przeciwwskazanie do terapii tyreostatykami. Ogólny stan pacjenta w tym wieku sprawia, że nie są oni dobrymi kandydatami do leczenia operacyjnego.

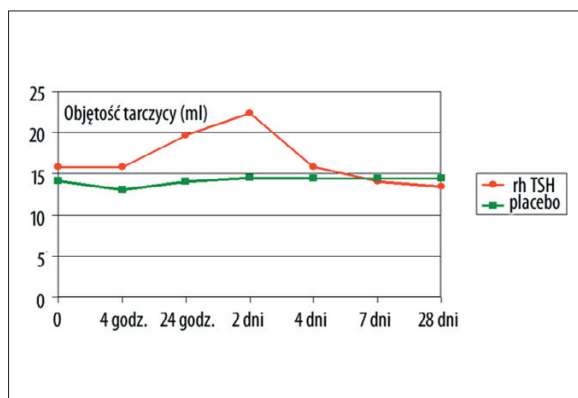
Zmniejszenie objętości wola jest bardzo istotne u pacjentów z objawami uciskowymi, ze zmniejszoną szerokością światła tchawicy i pogorszeniem funkcji oddechowej [4]. Metod, które prowadzą do zmniejszenia objętości w WG jest kilka. Niektóre ośrodki preferują leczenie lewotyrosyną (po uprzednim wykluczeniu ewentualnych zmian nowotworowych w guzkach poprzez wykonanie biopsji cienkoigłowej), inne operacyjnie lub za pomocą izotopu jodu 131 (<sup>131</sup>I) [4]. Leczenie <sup>131</sup>I wydaje się często terapią z wyboru, skuteczną, bezpieczną, dającą trwałą i w miarę szybki efekt. Do zakwalifikowania pacjenta do leczenia <sup>131</sup>I konieczne jest wykonanie badania jodochwytności tarczycy (JT) oraz USG z pomiarem tarczycy celem obliczenia aktywności <sup>131</sup>I jaką należy podać pacjentowi. JT to wyrażona w procentach, oceniona znad tarczycy aktywność <sup>131</sup>I, liczona 24 godziny po podaniu doustnym kapsułki o małej aktywności <sup>131</sup>I. Z wieloletnich doświadczeń wynika, że zastosowanie <sup>131</sup>I w przypadku WG wiąże się zazwyczaj z koniecznością zastosowania dużej aktywności izotopu przy relatywnie małej JT.

Mała JT w przypadku wola guzowatego wiąże się z małą aktywnością zależnego od tyreotropiny (TSH) symportera sodowo-jodowego (NIS). W badaniach immunohistochemicznych wykazano, że aktywność NIS jest najwyższa w przypadku choroby Gravesa-Basedowa, niższa w przypadku prawidłowej tarczycy, a najniższa (choć bywa, że osiąga wartości dla zdrowej tarczycy) w przypadku WG. Aktywność NIS stymuluje zwiększone stężenie TSH, a osłabia wysoka podaż jodu [9].

Od wielu lat poszukuje się skutecznej metody na zwiększenie JT. Rozpocząć należy od wyeliminowania (lub zastąpienia innymi) leków i produktów spożywczych zawierających jod, a także przeprowadzić badania z użyciem kontrastów zawierających jod (koronarografia, urografia, tomografia i inne), aby procedury diagnostyczne i terapeutyczne z użyciem <sup>131</sup>I, a dotyczące tarczycy, były wykonane wcześniej niż badania kontrastowe.

Już około 60 lat temu podawano TSH w celu zwiększenia małej jodochwytności w przerzutach zróżnicowanego raka tarczycy oraz do obrazowania obecności tkanki okołoguzkowej w przypadku guzków gorących tarczycy. Stosowano najpierw TSH pochodzenia bydłowego, lecz z powodu pojawiania się częstych reakcji alergicznych oraz przeciwciał neutralizujących rozpoczęto próby pozyskiwania TSH ludzkiego z badań autopsyjnych. Procedury te zostały zarzucone głównie z obawy przed chorobą Creutzfeldta-Jacoba.

Produkcja na szeroką skalę rekombinowanego ludzkiego TSH (rhTSH) najpierw w hodowli ludzkich komórek embrionalnych, a potem w komórkach jajnika chomika chińskiego stała się możliwa po szczegółowym poznaniu budowy genetycznej podjednostek TSH. Obecnie rhTSH stosuje się jedynie w przypadkach nowotworowych zróżnicowanego raka tarczycy (przy scyntygrafii <sup>131</sup>I całego ciała dla zwiększenia jodochwytności przerzutów oraz poprzez TSH-zależne stymulowanie tyreoglobuliny). Standardowo jednak, celem zwiększenia stężenia TSH, a przez to jodochwytno-



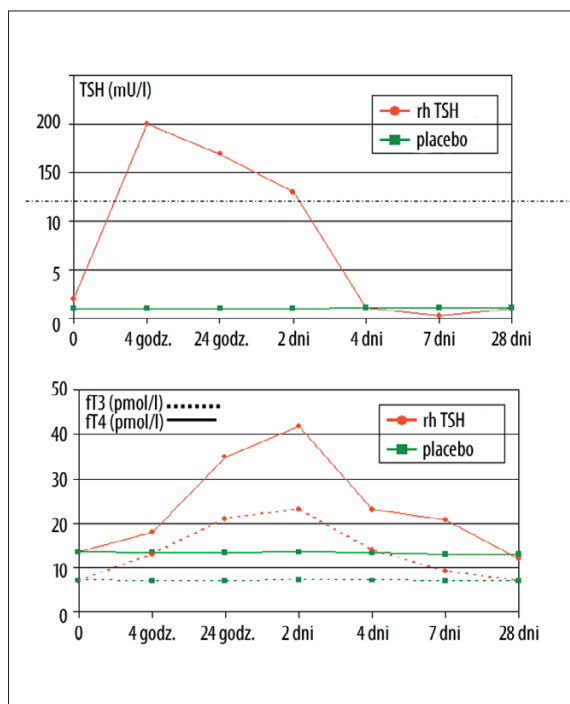
Ryc. 1. Średnia zmiana objętości tarczycy po zastosowaniu 0,9 mg rhTSH (wg [6])

ści przerzutów, stosuje się rutynowo odstawienie lewotyroksyny na około 4 tygodnie przed scyntyografią całego ciała z zastosowaniem <sup>131</sup>I w celu znalezienia ewentualnych przerzutów. Porównując obie metody – odstawienie lewotyroksyny albo podanie rhTSH – wykazano, że czułość badań scyntygraficznych jest porównywalna [11]. Podanie rhTSH pozwala na wcześniejsze wykonanie scyntygrafii <sup>131</sup>I całego ciała i nie naraża pacjenta na wystąpienie objawów niedoczynności tarczycy, pojawiających się po odstawieniu lewotyroksyny.

W ciągłych badaniach pozostaje zastosowanie rhTSH w onkologii: diagnostyce (dotyczącej zróżnicowanego raka tarczycy w badaniu pozytonowej tomografii emisyjnej – PET) oraz leczeniu (zróżnicowany rak tarczycy: abłacja pozostałych resztek tarczycy, leczenie przerzutów zróżnicowanego raka tarczycy; zaawansowany nisko zróżnicowany rak tarczycy: leczenie skojarzone z chemioterapią). Poszukuje się również miejsca dla rhTSH w endokrynologicznych problemach nieonkologicznych: diagnostyka wrodzonej niedoczynności tarczycy, leczenie obojętnego wola guzowego [2,12].

Od kilku lat dokonuje się prób stosowania rhTSH u pacjentów z wolem guzowatym. Sugeruje się, podobnie jak przy wskazaniach onkologicznych, zwiększanie JT (także przy blokadzie farmakologicznej np. po amiodaronie, kiedy JT po 24 godzinach nie przekracza 5%). Jednocześnie wykazano, że po podaniu rhTSH następuje redystrybucja jodu w tarczycy; gromadzenie jodu zdecydowanie zwiększa się w miejscach jego uprzedniego upośledzenia [3,7]. Powodować ma to wyższy odsetek wyzdrowień przy mniejszej podanej pacjentowi aktywności <sup>131</sup>I. Większa dawka pochłonięta przez tarczycę powoduje większą redukcję objętości wola. Wyższy odsetek niedoczynności tarczycy po pierwszej dawce oznacza rzadszą konieczność podania drugiej dawki <sup>131</sup>I. Podkreślić jednak należy, że mimo zachęcających wyników początkowych nie ma oficjalnego wskazania do stosowania rhTSH w leczeniu łagodnego wola guzowego.

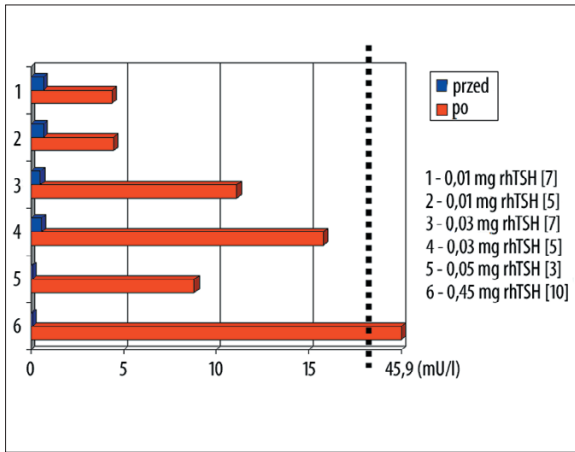
Typowe stosowanie rhTSH w celu zwiększenia jodochwytności przerzutów zróżnicowanego raka tarczycy polega na dwukrotnej domięśniowej iniekcji 0,9 mg rhTSH w odstępie 24 godz. przed podaniem <sup>131</sup>I. Nie wiadomo, jaką dawkę należy podać w celu zwiększenia JT w przy-



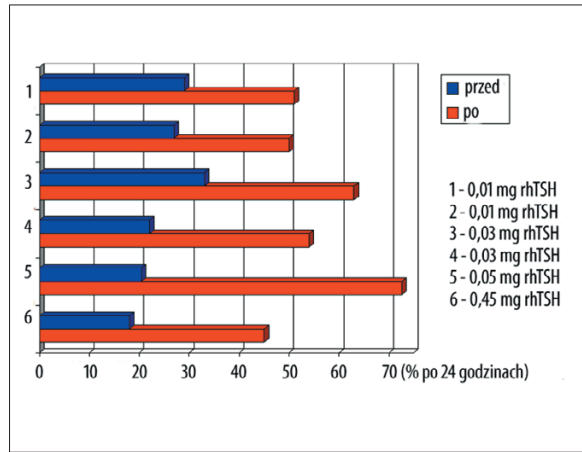
Ryc. 2. Średnie zmiany stężeń TSH i wolnych hormonów tarczycy po zastosowaniu 0,9 mg rhTSH (wg [6])

padku wola guzowego. Autorzy prac omówionych niżej stosowali zakres dawek bardzo szeroki od 0,9 mg do 0,01 mg. Różnorodność podanej dawki wynika z tego, iż nieznana jest dawka optymalna, czyli taka, która zwiększając JT nie powoduje istotnego klinicznie zwiększenia wydzielenia hormonów tarczycy. Dodać należy, że ilość badań dotyczących podania rhTSH w łagodnych chorobach tarczycy jest niewielka, a liczebność badanych grup nie daje możliwości przeprowadzenia rzetelnych badań porównawczych.

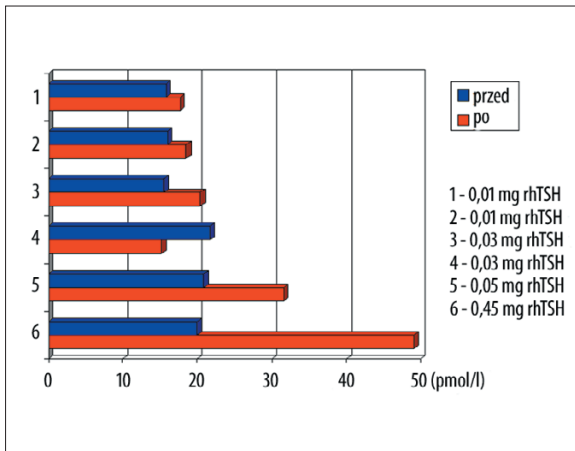
Omawianie należy rozpocząć od publikacji opisującej wynik podania *i. m.* 0,9 mg rhTSH 9 zdrowym mężczyznom, ochotnikom, u których nie stwierdzono żadnej patologii tarczycy [6]. Badanie było randomizowane, każdy z badanych otrzymał iniekcję 2 razy (albo rhTSH albo izotoniczny roztwór sodu jako placebo). Stwierdzono średnie zwiększenie objętości tarczycy o około 22% (mierzone za pomocą USG) po 24 godzinach i o 35% po 48 godzinach od podania rhTSH. Maksimum powiększenia objętości tarczycy wystąpiło i utrzymywało się od 1 do 4 dnia po podaniu rhTSH (ryc. 1). U jednego pacjenta zwiększenie rozmiarów tarczycy przebiegało z widocznym obrzmieniem i bólem (po 30 godz. od iniekcji). Objętość tarczycy wzrosła do 90 ml, a w USG opisywano hipoechogeniczność struktury, obniżenie przepływu krwi w gruczole, czyli objawy jakie występują przy zapaleniu tarczycy. Po zastosowaniu typowych leków przeciwzapalnych i kolejnych 24 godzinach objętość tarczycy zmniejszyła się, a objawy ustąpiły. U wszystkich badanych stężenia TSH i wolnych hormonów tarczycy wykazały istotny wzrost; ze szczytem dla TSH już po 4 godzinach od iniekcji, a dla wolnych hormonów po 48 godzinach (ryc. 2). Wartości objętości tarczycy oraz stężeń hormonów w przypadku placebo – nie ulegały zmianie.



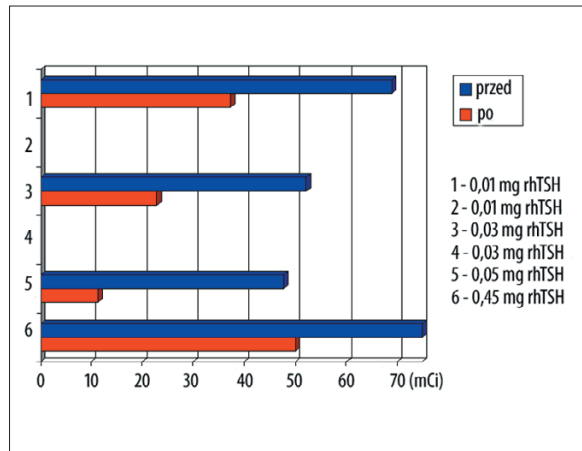
Ryc. 3a. Średnie wartości TSH w surowicy krwi po 5–8 godz. od podania różnych dawek rhTSH



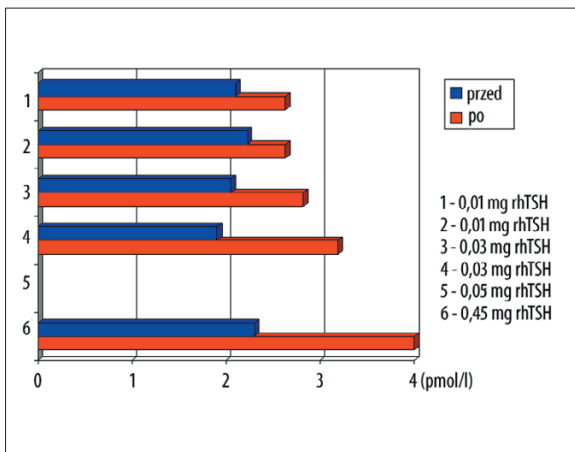
Ryc. 4. Średnie zwiększenie jodochwytności tarczycy po podaniu różnych dawek rhTSH



Ryc. 3b. Średnie maksymalne wartości fT4 w surowicy krwi po podaniu różnych dawek rhTSH



Ryc. 5. Średnie zmniejszenie aktywności podanej <sup>131</sup>I po zastosowaniu różnych dawek rhTSH



Ryc. 3c. Średnie maksymalne wartości T3 w surowicy krwi po podaniu różnych dawek rhTSH

Opisywane objawy niepożądane, które odnotowano 4–48 godz. po podaniu rhTSH miały związek z nadczynnością tarczycy (tachykardia, zwiększona potliwość, bóle mięśni, wzmożony apetyt, niepokój) oraz

powiększeniem tarczycy (ból samoistnym i tkliwością uciskową).

W badaniach prowadzonych z pacjentami z wolem guzowatym przy zastosowaniu różnych dawek rhTSH (0,01–0,45 mg rhTSH) wykazano zwiększenie stężenia TSH, fT4 i T3 zależne od dawki rhTSH (ryc. 3 a-c) [3,5,8,10]. Należy podkreślić, że w większości prac podawano niewielką dawkę 0,01–0,05 mg rhTSH; jedynie w badaniu Silvy, gdzie przygotowywano do leczenia radiojodem grupę osób z ogromnym wolem guzowatym dawka rhTSH wynosiła 0,45 mg. Obecne niewielkie różnice w przyroście TSH, fT4 czy T3 mogą wynikać z różnych ilościowo badanych grup, różnego wyjściowego stanu hormonalnego i wielkości wola.

Wpływ na JT u pacjentów z wolem guzowatym okazał się znaczny. JT po podaniu rhTSH była wyższa, właściwie niezależnie od podanej dawki 1,7–3,6-krotnie (ryc. 4). Wynikiem tego była możliwość zredukowania podanej aktywności <sup>131</sup>I (ryc. 5). Należy zwrócić uwagę, że aktywności <sup>131</sup>I, wyliczone już po podaniu rhTSH pozostały duże, uniemożliwiające leczenie pacjentów w trybie ambulatoryjnym; jedynie w badaniach polskich wyliczone

aktywności mieściły się w granicach dopuszczalnych leżących poniżej norm.

Jednocześnie oceniano wysokość dawki pochłoniętej przez tarczycę; średnia u pacjentów bez przygotowania rhTSH była 40% niższa niż po podaniu 0,45 mg rhTSH [10]. Wynikać z tego może słabszy efekt redukujący objętość przy leczeniu  $^{131}\text{I}$  bez uprzedniej iniekcji rhTSH.

U pacjentów przygotowywanych rhTSH pojawiające się po podaniu  $^{131}\text{I}$  objawy niepożądane były częstsze niż u pacjentów leczonym tylko  $^{131}\text{I}$ , lecz nie wykazano pojawienia się znaczących klinicznie objawów; najczęściej były to objawy nadczynności oraz zapalenie tarczycy [3,8].

Wśród lekarzy klinicystów znana jest opublikowana w 1999 r. praca, w której ocena ultrasonograficzna objętości tarczycy w pierwszych dniach po leczeniu  $^{131}\text{I}$  WG wskazywała na 25% zwiększenie objętości wola [1]. Przyczyniło się to do bardzo ostrożnej kwalifikacji do terapii jodem radioaktywnym pacjentów z dużą objętością wola. Obecne badania z użyciem rezonansu magnetycznego (MRI) wskazują, że po terapii  $^{131}\text{I}$  przy wcześniejszym przygotowaniu rhTSH dochodzi do zwiększenia objęto-

ści tarczycy średnio o 5% (zarówno po iniekcji 0,01 jak i 0,03 mg rhTSH) [8]. Wydaje się więc, że w większości przypadków zmiana objętości tarczycy nie powinna być odczuwana subiektywnie, a podawana wcześniej wartość 25% powiększenia tarczycy należy traktować jako błąd towarzyszący pomiarom w USG szczególnie dużego wola. Redukcja objętości tarczycy po roku od podania  $^{131}\text{I}$  z poprzedzającą iniekcją rhTSH wahała się 13–68% (dla 0,01 mg), 26–61% (dla 0,03 mg) i około 58% (dla 0,45 mg) w porównaniu do 40% zmniejszenia po zastosowaniu jedynie  $^{131}\text{I}$  [8,10]. Niedoczynność tarczycy po roku od podania  $^{131}\text{I}$  obserwowana była wśród 36–65% pacjentów (w zależności od dawki rhTSH) oraz w przypadku 21% pacjentów bez przygotowania rhTSH [8,10].

Podsumowując, stosowanie rhTSH w celu zwiększenia JT w leczeniu WG w opublikowanych pracach daje nadzieję na poszerzenie liczby pacjentów, którym będzie można zaproponować leczenie  $^{131}\text{I}$ . Zwiększając JT będzie można stosować mniejsze aktywności  $^{131}\text{I}$ , a leczenie będzie skuteczniejsze. Należy przeprowadzić badania na szerszą skalę, ze szczególnym naciskiem na określenie efektywnej dawki rhTSH oraz poznania skali powstających objawów niepożądanych.

## PIŚMIENNICTWO

- [1] Bonnema S.J., Bertelsen H., Mortensen J., Andersen P.B., Knudsen D.U., Bastholt L., Hegedus L.: The feasibility of high dose iodine  $^{131}\text{I}$ -treatment as an alternative to surgery in patients with a very large goiter: effect on thyroid function and size and pulmonary function. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999; 84: 3636–3641
- [2] Fugazzola L., Persani L., Mannavola D., Reschini E., Vannucchi G., Weber G., Beck-Peccoz P.: Recombinant human TSH testing is a valuable tool for differential diagnosis of congenital hypothyroidism during L-tyroxine replacement. *Clin. Endocrinol.*, 2003; 59: 230–236
- [3] Gietka-Czernel M., Jastrzębska H., Zgliczyński W., Wąsniewska G., Wróblewska M., Wernic K., Cybulska B., Karpińska E.: Zastosowanie jednorazowej niskiej dawki ludzkiej rekombinowanej tyreotropiny (rhTSH) umożliwia leczenie radiojodem chorych z wolem guzowatym nadczynnym i niską jodochwytnością. *Endokrynol. Pol.*, 2004; 4: 421–431
- [4] Hegedus L., Bonnema S.J., Bennedbaek F.N.: Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. *Endocrinol. Rev.*, 2003; 24: 102–132
- [5] Huysmans D.A., Nieuwlaat W.A., Erdtsieck R.J., Schellekens A.P., Bus J.W., Bravenboer B., Hermus A.R.: Administration of a single, low dose of recombinant human thyrotropin significantly enhances thyroid radioiodide uptake in nontoxic nodular goiter. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2000; 85: 3592–3596
- [6] Nielsen V.E., Bonnema S.J., Hegedus L.: Effects of 0,9 mg recombinant human thyrotropin on thyroid size and function in normal subjects: a randomized, double blind, cross-over trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004; 89: 2242–2247
- [7] Nieuwlaat W.A., Hermus A.R., Sivo-Prndelj F., Corstens F.H., Huysmans D.A.: Pretreatment with recombinant human TSH changes the regional distribution of radioiodine on thyroid scintigrams of nodular goiter. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001; 86: 5330–5336
- [8] Nieuwlaat W.A., Huysmans D.A., van den Bosch H.C., Sweep C.G., Ross H.A., Corstens F.H., Hermus A.R.: Pretreatment with a single, low dose of recombinant human thyrotropin, allows dose reduction of radioiodine therapy in patients with nodular goiter. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003; 88: 3121–3129
- [9] Saito T., Endo T., Kawaguchi A., Ikeda M., Nakazato M., Kogai T., Onaya T.: Increased expression of the Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> symporter in cultured human thyroid cells exposed to thyrotropin and in Graves' thyroid tissue. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1997; 82: 3331–3336
- [10] Silva M.N., Rubio I.G., Romao R., Gebrin E.M., Buchpiguel C., Tomimori E., Camargo R., Cardia M.S., Medeiros-Neto G.: Administration of a single dose of recombinant human thyrotropin enhances the efficacy of radioiodine treatment of large compressive multinodular goiters. *Clin. Endocrinol.*, 2004; 60: 300–308
- [11] Vitale G., Lupoli G.A., Ciccarelli A., Fonderico F., Klain M., Squame G., Salvatore M., Lupoli G.: The use of recombinant human TSH in the follow-up of differentiated thyroid cancer: experience from a large patient cohort in a single center. *Clin. Endocrinol.*, 2002; 56: 247–252
- [12] Woodmansee W.W., Haugen B.R.: Uses for recombinant human TSH in patients with thyroid cancer and nodular goiter. *Clin. Endocrinol.*, 2004; 61: 163–173