

# ГОРМОНОТЕРАПИЯ ЛЕВОТИРОКСИНОМ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

М.Н.Шепетько, Ю.Е.Демидчик

(Белорусский государственный медицинский университет)

Одним из стандартных компонентов специального лечения больных дифференцированным (папиллярным и фолликулярным) раком щитовидной железы принято считать супрессивную гормонотерапию левотироксином. Данное воздействие применяется для подавления одного из факторов роста опухоли – тиреотропного гормона гипофиза (TSH). Доказано, что высокая концентрация экзогенного тироксина по механизму обратной связи тормозит секрецию TSH [1-3].

Для достижения необходимого эффекта препарат назначают в так называемых супрафизиологических дозах, из расчета 2 – 3 мкг на кг массы тела больного. Эффективность оценивается по концентрации тиреотропина, которая не должна превышать 0,1 мМЕ/мл [4].

Однако до настоящего времени нет достоверной информации о причинах и частоте нерезультативных случаев супрессивной терапии тироксином, а среди клиницистов нет единой точки зрения в отношении оптимальной степени подавления TSH

Цель настоящего исследования заключается в оценке результатов лабораторного мониторинга тиреотропного гормона гипофиза и оценке отдаленных результатов специального лечения больных папиллярным и фолликулярным раком щитовидной железы.

## Материал и методы

Материалом диссертации послужили 675 наблюдений рака щитовидной железы, собранных за период с 1993 по 2002 гг.

Возраст больных варьировал от 4,2 до 72,2 лет, составляя в среднем  $22,6 \pm 0,5$  года. Лиц мужского и женского пола было 179 (26,5%) и 496 (73,5%) соответственно (соотношение 1:2,8).

Основной контингент составили больные папиллярным раком с размером опухолевого узла менее 20 мм в наибольшем измерении, солитарным интратиреоидным характером роста. В 2/3 наблюдений отмечалось исходное метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов, отдаленные метастазы при поступлении в стационар выявлены в 7 (1,0%) случаях.

Всем больным проведено хирургическое лечение, соответствующее степени распространения опухоли. В большинстве случаев выполнялась тотальная тиреоидэктомия и латеральная шейная лимфодиссекция (табл.1).

Протокол наблюдения за больными включал детальный физикальный осмотр, ультразвунографию шеи, рентгенологическое исследование органов грудной полости, общий анализ крови, определение сывороточного TSH, тиреоглобулина, кальция, фосфора, свободного трийодтиронина и тироксина. Контрольное обследование проводилось каждые три месяца в течение первого года наблюдения и один раз в полгода в последующие сроки.

Все больные получали супрессивную терапию тироксином в суточной дозе 2 – 3 мкг/кг. До января 2000 г. с указанной целью использовался тироксин "Synthroid" (Франция), а в течение последующих двух лет препараты фирм "Berlin-chemi" и "Merck" (ФРГ).

Суточная дозировка назначаемого препарата имела индивидуальные различия и варьировала от 50 до 300 мкг в зависимости от массы тела больного. Коррекция дозы левотироксина (повышение или снижение) проводилась постепенно, по 25 мкг/сут.

Определение TSH проводилось с помощью иммунолюминетрического набора Вектор Бест "Россия", в который входят пробы человеческих сывороток, тестируемые при помощи калибровочного графика. Концентрация TSH в эталонах определена с помощью WHO-стандарта 2.IRP 80/558.

Для статистического анализа данных использовали лицензионные программы SPSS 12,0 (SPSS Inc., Chicago IL, USA, GS-35F-5899H) и Statistica 6,0 (Stat Soft, GS-35F-5899H).

Оценка основывалась на исследовании корреляционных связей количественных и качественных показателей (коэффициент Спирмена,  $\rho$ ). Оценка выживаемости и длительности безрецидивного периода включала расчеты по моментному методу Kaplan–Meier.

## **Результаты**

1. *Общая информация о результатах наблюдения и выживаемость больных.* Средняя продолжительность периода наблюдения составила  $85,6 \pm 12,2$  мес. (от 3,2 до 314,3). Более 5 и 10 лет от начала специального лечения прослежено 412 (61,0%) и 199 (29,5%) больных соответственно.

В течение указанного срока прогрессирование заболевания диагностировано в 76 (11,2%) случаях, в том числе рецидив рака на шее выявлен в 44 (6,5%) наблюдениях, а отдаленные метастазы определены у 25 (3,7%) больных. В 7 (1,0%) случаях имело место сочетание локального и отдаленного вариантов возобновления опухолевого роста (табл.2).

Метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов оказалась наиболее частым проявлением рецидива заболевания, которое в самостоятельном варианте или в сочетании с другими признаками прогрессирования опухоли, диагностировано у 45 (6,7%) больных. Средняя длительность безрецидивного периода в этих случаях составила  $89,9 \pm 12,7$  мес. (от 3,4 до 295,8 мес., 95% ДИ<sup>1</sup> 57,2 – 106,8; медиана  $56,6 \pm 8,2$  мес.).

Рецидивы рака в остатках щитовидной железы установлены в 13 (1,9%) наблюдениях. Необходимо отметить, что у 11 больных данный вариант прогрессирования возник в сроки более 5 лет после лечения. По этой причине средний безрецидивный период оказался высоким –  $148,8 \pm 21,8$  мес. (от 1,6 до 229,1 мес., 95% ДИ 106,0 – 199,6; медиана  $137,5 \pm 30,9$  мес.).

Метастазы в легких диагностированы у 32 (4,7%) больных. Средняя продолжительность периода до выявления очагов поражения оказалась равной  $133,6 \pm 22,5$  мес. (от 1,6 до 229,1 мес., 95% ДИ 89,2 – 177,5; медиана  $97,1 \pm 34,2$  мес.), хотя в большинстве случаев ( $n=26$ ) диагноз устанавливался в течение первого года наблюдения.

При рецидивах заболевания на шее больным производились повторные хирургические вмешательства в объеме латеральной лимфодиссекции на одной или обеих сторонах шеи, а если характер первой операции был органосохраняющим, то обязательно удалялись остатки ткани щитовидной железы. Всего произведено 52 повторных вмешательства у 44 больных. Из них в 21 наблюдении проводилась адьювантная радиойодтерапия.

За рассматриваемый период умерло 5 (0,7%) больных, в том числе от отдаленных метастазов рака щитовидной железы один. В четырех случаях летальный исход не был связан с основным заболеванием (лейкемия, рак желудка, суицид, автокатастрофа). Показатели наблюдаемой пяти- и десятилетней выживаемости составляют 99,8% и 98,4% соответственно.

2. *Результаты лабораторного мониторинга.* В течение периода наблюдения произведено 4638 исследований TSH. Количество обследований одного больного варьировало от 3 до 23 (в среднем 6), в том числе 157 (23,3%) больных подвергались лабораторному контролю 10 и более раз.

Отмечалась большая вариабельность уровня тиреотропина от 0,0 до 326,0 мМЕ/мл, а показатели супрессии соответствовали искомым значениям ( $<0,3$  мМЕ/мл) только в 2012 (43,4%) анализах.

---

<sup>1</sup> Доверительный интервал

Увеличение суточной дозировки тироксина на 25-50 мкг во многих случаях приводило к быстрому снижению концентрации TSH. Однако у части больных эффективной супрессии все же не наблюдалось.

Так, на фоне регулярных приемов левотироксина в 2135 (46,0%) исследованиях концентрация TSH соответствовала значениям 0,3–5,0 мМЕ/мл, что не отвечало задачам проводимого лечения, а в 491 (10,6%) анализе получены показатели, характерные для гипотиреоза (TSH>5,0 мМЕ/мл).

Вероятность достижения супрессии была примерно одинаковой при различных объемах хирургических вмешательств. Вместе с тем, после органосохраняющих операций проявления гипотиреоза встречались реже (табл.3).

Установлено, что концентрация тиреотропина достоверно коррелирует с процентом остаточной тиреоидной ткани по результатам радиойодтеста, концентрацией тиреоглобулина, T4, fT4, T3, возрастом и массой тела больного. Приведенные взаимосвязи характерны как для контингента больных, перенесших тотальную тиреоидэктомию, так и для выборки, подвергнутой органосохраняющим операциям (табл.4).

Таким образом, после тотальной тиреоидэктомии в младших возрастных группах при наличии остаточной ткани щитовидной железы супрессивная терапия тироксином менее результативна. Чем меньше масса тела, тем выше концентрация TSH. Чем выше доза назначаемого тироксина, тем эффективнее подавляется уровень тиреотропного гормона в послеоперационном периоде.

По результатам статистического анализа следует обратить внимание на один важный факт. После тотальной тиреоидэктомии в периферическом кровотоке во многих случаях надолго сохраняется остаточная секреция тиреоглобулина (в наших наблюдениях до 13 лет от даты операции).

Логично предположить, что после удаления всей щитовидной железы в сыворотке должны содержаться только следы этого белка. Однако “всплески” с концентрацией TG более 1 нг/мл отмечались у всех больных данной выборки в 1108 лабораторных исследованиях. После гемитиреоидэктомии и субтотальной резекции щитовидной железы секреция TG была достоверно большей (табл.5).

Поскольку TG синтезируется тиреоцитами или клетками дифференцированного рака, его появление в сыворотке после тотальной тиреоидэктомии должно свидетельствовать о возобновлении опухолевого роста.

Необходимо отметить, что динамика концентраций TSH и TG у больных после тотальной тиреоидэктомии и органосохраняющих вмешательств оказалась различной.

Так, после полного удаления щитовидной железы в течение первых 6 месяцев оба показателя были высокими, в то время как при операциях меньшего объема уровень TSH был значительно меньшим. В дальнейшем, на фоне гормонотерапии происходило выравнивание показателей у больных, перенесших тиреоидэктомию. Однако на третьем году наблюдения отмечалось некоторое увеличение концентрации тиреоглобулина.

Таким образом, достижение необходимых значений концентрации TSH при динамическом наблюдении за больными папиллярным и фолликулярным раком щитовидной железы остается недостаточным. Только в 46% наблюдений достигаются уровни тиреотропина, рекомендуемые в качестве допустимых.

Это обстоятельство указывает на необходимость строгого контроля TSH.

### **Выводы**

1. Послеоперационный уровень TSH находится в достоверной прямой корреляционной зависимости от процента остаточной тиреоидной ткани после тотальной тиреоидэктомии и концентрации тиреоглобулина, в обратной сопряженности от массы тела, концентрации T3, T4, fT4, суточной дозы левотироксина и возраста больного.
2. При послеоперационном мониторинге уровня тиреотропного гормона гипофиза и тиреоглобулина отмечается значительная вариабельность лабораторных показателей. Супрессия TSH (<0,3 мМЕ/мл) достигается только в 46% наблюдений. Уровень тиреоглобулина после выполнения тотальной тиреоидэктомии превышает 1 нг/мл в 50,2% случаев.

### **Литература**

1. Thyroid Disease: Endocrinology, Surgery, Nuclear Medicine and Radiotherapy / Ed. Stephen Falk. – New York: Raven Press, 1990. - 644 p.
2. Textbook of endocrine surgery / Eds. O.H.Clark, Quan-Yang Duh.-N-Y.:W.B.Saunders Company, 1997. – 688 p.
3. Щитовидная железа. Фундаментальные аспекты / Под ред. А.И.Кубарко и S.Yamashita – Минск-Нагасаки, 1998 – 368 С.
4. Эйн К.Б. Лечение рака щитовидной железы // Болезни щитовидной железы / Под ред. Л.И.Бравермана. – М.:Медицина, 2000. – С.313 – 346.

ТАБЛИЦА 1

## Основные клинико-морфологические характеристики

Показатель	Класс	Частоты и средние значения
Пол	мужской женский	179 (26,5%) 496 (73,5%)
Возраст (лет) к началу лечения	значение	4,2 – 72,2; средний – 22,6
Гистологический вариант опухоли	папиллярный рак фолликулярный рак	659 (97,6%) 16 (2,3%)
Наибольший размер опухоли (мм)	значение (мм)	1 – 80; средний – 15,4
Инвазивный потенциал опухоли	интратиреоидный экстратиреоидный	579 (85,8%) 96 (14,2%)
Характер роста опухоли	солитарный мультифокальный	523 (77,5%) 152 (22,5%)
T (TNM UICC, 2002)	T1 T2 T3 T4	497 (73,6%) 82 (12,1%) 92 (13,6%) 3 (0,4%)
N (TNM UICC, 2002)	N0 N1	275 (40,7%) 399 (59,1%)
Оперативные вмешательства на щитовидной железе	тиреоидэктомия субтотальная резекция гемитиреоидэктомия резекция доли	465 (68,9%) 40 (5,9%) 157 (23,3%) 13 (1,9%)
Оперативные вмешательства на регионарных лимфатических узлах	уровень VI уровни II-VI	165 (24,4%) 404 (59,9%)

Примечание: \* – у одного больного степень распространения опухоли не установлена

ТАБЛИЦА 2

## Варианты прогрессирования рака щитовидной железы

Признаки прогрессирования заболевания	Количество наблюдений
Метастазы в лимфатических узлах шеи	29 (4,2%)
Метастазы в лимфатических узлах шеи и рецидив в остатках тиреоидной ткани	9 (1,3%)
Метастазы в мягких тканях шеи	2 (0,3%)
Рецидив рака в остатках тиреоидной ткани	4 (0,6%)
Метастазы в легких	25 (3,7%)
Метастазы в лимфатических узлах шеи и легких	7 (1,0%)
Всего	76 (11,2%)

## Степень супрессии TSH

Уровень TSH мМЕ/мл			
≤0,1	От 0,1 до 0,3	от 0,3 до 5	≥5
После тотальной тиреоидэктомии			
737 (22,1%)*	839 (25,1%)	1332 (39,9%)**	430 (12,9%)**
После гемитиреоидэктомии или субтотальной резекции щитовидной железы			
147 (11,3%***)	289 (22,2%)	803 (61,8%)	61 (4,7%)
Общая выборка			
884 (19,1%)	1128 (24,3%)	2135 (46,0%)	491 (10,6%)

## Примечание:

\* – Процент от 3338 определений TSH

\*\* –  $P < 0,0001$  относительно выборки больных, перенесших органосохраняющие операции

\*\*\* – Процент от 1300 определений TSH



ТАБЛИЦА 4

## Результаты корреляционного анализа

Признак	Уровень TSH		
	Общая выборка	Тотальная тиреоидэктомия	Гемитиреоидэктомия или субтотальная резекция
Возраст больного	$\rho = -0,25$ ; $P_{\rho} = 0,000001$	$\rho = -0,26$ ; $P_{\rho} = 0,000001$	$\rho = -0,1$ ; $P_{\rho} = 0,0727$
Процент остаточной тиреоидной ткани	$\rho = +0,25$ ; $P_{\rho} = 7,0 \cdot 10^{-6}$	$\rho = +0,29$ ; $P_{\rho} = 0,000001$	Радиойодтест не проводился
Масса тела	$\rho = -0,26$ ; $P_{\rho} = 0,000001$	$\rho = -0,25$ ; $P_{\rho} = 7,4 \cdot 10^{-6}$	$\rho = -0,25$ ; $P_{\rho} = 0,0058$
Концентрация TG	$\rho = +0,32$ ; $P_{\rho} = 0,000001$	$\rho = +0,28$ ; $P_{\rho} = 0,000001$	$\rho = +0,26$ ; $P_{\rho} = 0,0012$
Концентрация T3	$\rho = -0,20$ ; $P_{\rho} = 0,0007$	$\rho = -0,31$ ; $P_{\rho} = 0,00012$	$\rho = -0,005$ ; $P_{\rho} = 0,4787$
Концентрация T4	$\rho = -0,39$ ; $P_{\rho} = 0,000001$	$\rho = -0,44$ ; $P_{\rho} = 0,000001$	$\rho = -0,36$ ; $P_{\rho} = 8,87 \cdot 10^{-5}$
Концентрация fT4	$\rho = -0,48$ ; $P_{\rho} = 0,000001$	$\rho = -0,62$ ; $P_{\rho} = 0,000001$	$\rho = -0,44$ ; $P_{\rho} = 9,33 \cdot 10^{-6}$
Суточная доза L-тироксина	$\rho = -0,21$ ; $P_{\rho} = 4,9 \cdot 10^{-6}$	$\rho = -0,22$ ; $P_{\rho} = 6,6 \cdot 10^{-5}$	$\rho = -0,32$ ; $P_{\rho} = 0,0011$

ТАБЛИЦА 5

Концентрация тиреоглобулина в сыворотке в зависимости от характера оперативного вмешательства на щитовидной железе

Признак	Тотальная тиреоидэктомия	Гемитиреоидэктомия или субтотальная резекция
Общее количество лабораторных исследований TG	2208 (100%)	1234 (100%)
Концентрация тиреоглобулина (нг/мл):		
менее 1	1100 (49,8%)	<b>225</b> (18,2%, P<0,05)
1 – 9,99	840 (38,0%)	<b>684</b> (55,4%, P<0,05)
10 – 49,99	211 (9,6%)	<b>298</b> (24,1%, P<0,05)
50 и более	57 (2,6%)	27 (2,2%)
Предельные значения	0,00–399,0	0,00–294,0
Средний показатель	5,74±0,41	8,77±0,45

ТАБЛИЦА 6

Динамика показателей тиреотропина и тиреоглобулина в зависимости от характера оперативного вмешательства

Срок после операции	Тотальная тиреоидэктомия		Гемитиреоидэктомия и субтотальная резекция	
	TSH мМЕ/мл	TG нг/мл	TSH мМЕ/мл	TG нг/мл
6 мес.	13,61±3,0	24,6±17,3	0,76±0,2	8,64±3,6
18 мес.	1,53±0,1	2,07±0,5	2,27±0,6	9,97±4,9
32 мес.	0,39±0,1	4,49±1,5	2,52±0,6	21,79±0,8