

تأثیر روشهای متداول و متناوب، در آماده سازی برای اسکن تمام بدن با ید ۱۳۱، بر افزایش سطح TSH و تظاهرات بالینی کم کاری تیروئید در بیماران مبتلا به سرطان تمایز یافته تیروئید

مرکز تحقیقات سندرم متابولیک - دانشگاه علوم پزشکی مشهد

تاریخ دریافت: ۹۱/۳/۶ - تاریخ پذیرش: ۹۱/۲/۱۹

خلاصه

مقدمه

در بیماران مبتلا به سرطان تمایز یافته تیروئید، که برای اسکن تمام بدن با ید ۱۳۱ آماده می شوند، رسیدن به سطح مناسب TSH با بروز کمترین تظاهرات بالینی کم کاری تیروئید مطلوب است.

روش کار

در این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی شده که طی مدت ۲ سال در بیمارستان قائم (عج) انجام شد دو روش متداول و متناوب مورد مقایسه قرار گرفت. در پروتکل متداول، ۴-۶ هفته پس از عمل جراحی تیروئید، لوتیروکسین قطع و لوتیروئین به مدت دو هفته تجویز می شد، سپس لوتیروئین به مدت ۲ هفته قطع و TSH اندازه گیری می گردید. در پروتکل متناوب، لوتیروکسین روز در میان، تجویز و پس از ۳۰ روز قطع و TSH اندازه گیری می شد. اطلاعات با نرم افزار SPSS و آزمون های کای مربع، تی مستقل و تی زوجی تجزیه و تحلیل شد.

نتایج

پنجاه بیمار زن و ۱۰ نفر مرد بودند. پنجاه و سه نفر مبتلا به سرطان پاپیلری و ۷ نفر مبتلا به سرطان فولیکولار بودند. ۲۲ نفر تحت پروتکل متناوب و ۳۸ نفر تحت پروتکل متداول قرار گرفتند. تعداد ضریبان نبض، خشکی پوست، بیوست، پارسازی، پف آلودگی، تغییرات وزن، در دو گروه تفاوت معنی دار نداشت. تفاوت معنی داری در سطح TSH بین دو گروه در پایان دو پروتکل نیز دیده نشد ($p=0/08$).

نتیجه گیری

در این مطالعه تفاوت معنی داری در یافته های بالینی هیپوتیروئیدی در روشهای متناوب و متداول مشاهده نشد، ولی تماس با سطح بالای TSH و عوارض ناشی از آن در روش متناوب کمتر بود.

کلمات کلیدی: اسکن، تمایز یافته، سرطان تیروئید، کم کاری تیروئید

۱ زهره موسوی
۲ سید رسول زکوی
۳ هاله رکنی
۴ پروین لایق*

۱- دانشیار گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
۲- دانشیار گروه پزشکی هسته ای، مرکز تحقیقات پزشکی هسته ای، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
۳-۴- استادیار گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

* مشهد- بیمارستان قائم، مرکز تحقیقات سندرم متابولیک، مشهد، ایران
تلفن:

email: layeghpa@mums.ac.ir

مقدمه

سرطان غده تیروئید شایعترین تومور آندوکراین می باشد (۱). بروز این سرطان در زنان دو برابر مردان و انواع پاپیلری آن شایعتر از نوع فولیکولر است (۲). اساس درمان سرطان تمایز یافته تیروئید انجام عمل جراحی است که با درمان با ید رادیواکتیو درمان مهاری با لووتیروکسین دنبال می شود. بعد از انجام جراحی، بررسی از نظر وجود بافت طبیعی باقیمانده تیروئید یا کارسینوم و متاستازهای آن ضروری است که برای این منظور از اسکن تمام بدن با ید ۱۳۱ و همچنین اندازه گیری سطح تیروگلوبولین سرم و سونوگرافی تیروئید استفاده می شود (۳،۴).

جهت آماده سازی بیمار برای اسکن تمام بدن، در یک روش، هورمون تیروئید قطع می شود تا بیمار دچار کم کاری تیروئید شود. افزایش TSH طی قطع دارو با عث تحریک نسوج تیروئیدی باقیمانده احتمالی شده و به این ترتیب اسکن با ید ۱۳۱ به خوبی می تواند بیماری باقیمانده را نشان دهد. ولی هنوز مشخص نیست که بین دو روش اصلی شامل استفاده از rhTSH و یا قطع لووتیروکسین کدام برتری دارند (۵). در عین حال بروز علائم کم کاری تیروئید در زمان قطع هورمون تیروئید می تواند جهت بیمار بسیار آزار دهنده باشد (۶). روشهای مختلف آماده سازی جهت اسکن تمام بدن با هدف کاهش علائم کم کاری تیروئید در بیماران در مطالعات مختلف مورد بررسی قرار گرفته که نتایج متفاوتی در برداشته است.

در روش استفاده از rhTSH، بدون نیاز به قطع هورمون تیروئید و القاء کم کاری تیروئید، جذب ید رادیواکتیو در بافت باقیمانده یا متاستازها تحریک می شود (۶). با وجود این، هزینه بالای تجویز این هورمون مانع از استفاده روتین از آن می شود (۷).

همچنین شدت تحریک بافت تیروئیدی در صورت استفاده از rhTSH کمتر از قطع دارو می باشد و به نظر می رسد که به دلیل جذب کمتر ید رادیواکتیو میزان حذف بافت کمتر باشد (۵). راههای دیگر کاهش این مشکل استفاده از روش قطع متناوب لووتیروکسین به جای قطع کامل دارو است. به این ترتیب علائم کم

کاری تیروئید کاهش می یابد. در این مطالعه کارائی روش قطع متناوب لووتیروکسین با روش مرسوم و متداول که قطع کامل هورمون لووتیروکسین می باشد، مورد مقایسه قرار گرفته است.

روش کار

این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی (RCT) طی مدت ۲ سال در بیمارستان قائم (عج) بر ۶۰ بیمار مبتلا به سرطان تمایز یافته تیروئید که پس از انجام عمل جراحی تیروئید کتومی جهت پیگیریهای بعدی به بخش پزشکی هسته ای ارجاع داده می شدند انجام گردید. معیارهای ورود عبارت بود از: سن بالای ۱۸ سال، عدم وجود بیماریهای سیستمیک شدید، عدم وجود حاملگی و عدم تماس اخیر با ترکیبات حاوی ید. در زمان مراجعه به بخش پزشکی هسته ای چک لیستی شامل نوع سرطان، علائم حیاتی و وزن بیمار و علائم مربوط به کم کاری تیروئید شامل وجود خشکی پوست، خشونت صدا، یبوست، کاهش شنوایی، پف آلودگی و وضعیت رفلکس آشیل تکمیل می گردید.

بیماران به طور تصادفی در دو گروه قرار داده شدند. به این ترتیب که بیماران مراجعه کننده در روزهای زوج در گروه متداول و بیماران مراجعه کننده در روزهای فرد در گروه متناوب قرار داده می شدند. در گروه متداول، بعد از قطع کامل لووتیروکسین، لیوتیرونین (T3) به میزان ۵۰ میکروگرم در روز به مدت ۱۵ روز تجویز می شد سپس لیوتیرونین قطع شده و دو هفته بعد از قطع آن اندازه گیری TSH و در صورت مناسب بودن سطح آن (بیشتر یا مساوی با ۳۰ میکروگرم در میلی لیتر)، اسکن تمام بدن انجام می شد.

در روش قطع متناوب، لووتیروکسین، روز درمیان یک عدد به مدت ۳۰ روز، تجویز شده و در پایان ۳۰ روز سطح TSH اندازه گیری می شد و در صورت مناسب بودن آن، اسکن تمام بدن انجام می گردید. چنانچه در پایان ۳۰ روز سطح TSH به حد قابل قبول جهت اسکن نمی رسید از بیمار خواسته می شد تا به مدت یک هفته

جدول ۱- مقایسه تظاهرات کم کاری تیروئید در دو گروه متداول و متناوب

P value	گروه متناوب	گروه متداول	علائم کم کاری تیروئید
۰/۱۲۸	۸۷	۷۸	متوسط تعداد نبض در دقیقه
۰/۷	٪۱۳/۶	٪۲۶/۶	خشکی پوست
۰/۸۳	٪۹	٪۱۵/۷	یبوست
۰/۲۰	٪۹	٪۲۶/۳	پارستزی
۰/۱۵	٪۳۶/۳	٪۵۷/۸	پف آلودگی
۰/۱۵۷	۱/۱۳	۰/۹۷	تغییرات وزن (بر حسب Kg)

در گروه متناوب مقدار TSH اندازه گیری شده در پایان یک ماه مصرف روز در میان لوتیروکسین با مقدار اندازه گیری شده پس از قطع کامل لوتیروکسین در همین گروه ارتباط آماری معنی داری نداشت ($p=0/38$). در گروه متناوب ۳ بیمار در پایان یک ماه مصرف متناوب لوتیروکسین و بدون قطع کامل قرص لوتیروکسین، TSH بالاتر از $30 \mu\text{u/ml}$ داشتند. از ۱۹ بیمار باقیمانده در ۱۳ مورد ($68/5\%$) بعد از قطع کامل لوتیروکسین مقادیر TSH افزایش پیدا کرد. در این گروه به طور متوسط $10/5$ روز بعد از قطع کامل لوتیروکسین سطح TSH به حد مناسب رسید. در گروه درمان متداول (۳۸ نفر)، ۲۹ نفر بعد از قطع لیوتیونین به مدت ۲ هفته، افزایش TSH به میزان بیش از $30 \mu\text{u/ml}$ را نشان دادند ($76/3\%$). از نظر علائم کم کاری تیروئید هر چند خشکی پوست، یبوست، پارستزی، پف آلودگی و افزایش وزن در گروه متداول بیشتر از گروه متناوب بود ولی از نظر آماری تفاوت بین دو گروه معنی دار نبود (جدول ۱). در هیچیک از دو گروه گرفتگی صدا، کاهش شنوایی و رفلکس وتری غیر طبیعی دیده نشد.

بحث

این مطالعه جهت مقایسه دو روش متفاوت در آماده سازی برای اسکن تمام بدن در بیماران سرطان تمایز یافته تیروئید انجام شد. سطح متوسط TSH در روش متناوب کمتر از روش متداول بود (به ترتیب $TSH=46/8$ و $TSH=53/7$). ولی تفاوت معنی دار آماری وجود

قرص لوتیروکسین را قطع کرده و پس از این یک هفته مجدداً TSH اندازه گیری می شد.

در ابتدای مطالعه و ۳۰ روز بعد از شروع مطالعه آزمایشاتی شامل T3, T4, FT4 I, TSH, T3RU جهت بیماران انجام شد. اندازه گیری هورمونها با استفاده از روش رادیوایمونواسی (RIA) و IRMA انجام گردید. FT4 از حاصل ضرب T3RU در T4 به دست آمد.

مقادیر $T3=80-120 \text{ ng/dl}$ و $T4=8-12 \text{ mg/dl}$ ، $T3=0/5$ و $T4=0/35-23 \mu\text{u/ml}$ به عنوان مقادیر طبیعی در نظر گرفته شد. در زمان مراجعه جهت اسکن، در صورتی که TSH بیش از ۳۰ میکرو واحد در میلی لیتر بود اسکن تمام بدن انجام می شد در غیراینصورت توصیه به مراجعه هفتگی و تکرار TSH تا زمان افزایش آن به بالای ۳۰ میکرو واحد در میلی لیتر می شد. اسکن تمام بدن ۴۸ ساعت بعد از تجویز ۳ میلی کوری ید 131 به صورت خوراکی و به وسیله دستگاه گاما کامرا انجام می گردید. نمای قدامی و خلفی از تمام بدن گرفته شده و در کانونهای دارای فعالیت رادیوایکتیو اسکن تهیه می شد. اطلاعات بالینی و آزمایشگاهی به دست آمده از بیماران توسط نرم افزار SPSS و استفاده از آمارهای توصیفی و آزمونهای کای مربع، تی مستقل و تی زوجی مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. سطح p کمتر از $0/05$ معنی دار در نظر گرفته شد.

نتایج

در این مطالعه ۶۰ بیمار مورد بررسی قرار گرفتند که ۵۰ نفر ($83/3\%$) زن و ۱۰ نفر ($16/7\%$) مرد بودند. متوسط سنی بیماران $40/5$ سال بود. تمام بیماران دارای سرطان تمایز یافته تیروئید بودند که از این میان ۵۳ بیمار ($88/3\%$) دارای سرطان پاپیلری و ۷ بیمار ($11/7\%$) مبتلا به سرطان فولیکولر بودند.

۲۲ بیمار در گروه قطع متناوب و ۳۸ بیمار در گروه متداول قرار گرفتند. دو گروه از نظر سن ($p=0/14$) و جنس ($p=0/9$) و نوع سرطان تیروئید ($p=0/95$) تفاوت معنی داری نداشتند.

نشد (۹). در مطالعه دیگرگروت میزان متوسط TSH در گروه half-dose از گروه درمان متداول پایین تر بود (۶۳/۲ در مقابل ۷۹/۳) ولی تفاوت بین آنها معنی دار نبود ($p=0/1$). در مطالعه حاضر نیز متوسط TSH در گروه قطع متناوب کمتر از گروه متداول بود ولی تفاوت به حد معنی دار آماری نرسید ($p=0/08$). توجه به این نکته ضروری است که افزایش بیشتر و طولانی مدت تر TSH که در روش متداول دیده می شود، با تحریک باقیمانده نسج تیروئید همراه بوده و می تواند منجر به پیشرفت تومور و نتایج وخیم به خصوص در بیماران با متاستاز مغزی شود (۱۳). بنابراین افزایش کمتر TSH در روش متناوب می تواند این خطر را تا حدی کاهش دهد. در ۱۹ نفر از ۲۲ بیمار گروه متناوب ۳۰ روز بعد از مصرف روزدرمیان لوتیروکسین، TSH به بالای $30 \mu\text{u/ml}$ نرسید و متوسط سطح TSH در این زمان $16 \mu\text{u/ml}$ بود. در این گروه به طور متوسط ۱۰/۵ روز بعد از قطع کامل لوتیروکسین، TSH به میزان مناسب جهت اسکن افزایش یافت.

نتیجه گیری

در این مطالعه تفاوت معنی داری در یافته های بالینی هیپوتیروئیدی در روشهای متناوب و متداول مشاهده نشد. با این حال برتری روش قطع متناوب نسبت به روش متداول این است که سطح متوسط TSH در این روش کمتر است و به طور متوسط طی ۱۰/۵ روز از قطع کامل لوتیروکسین بیمار جهت اسکن تمام بدن آماده می شود، لذا هم شدت افزایش TSH و هم مدت زمان تماس با TSH بالا و عوارض ناشی از آن در این روش کمتر خواهد بود.

تشکر و قدر دانی

بدین وسیله از تمام همکاران گروه غدد درون ریز بالغین و بخش و پزشکی هسته ای دانشگاه علوم پزشکی مشهد که در انجام این پژوهش نویسنده را یاری کردند سپاسگزاری می شود.

نداشت. ($p=0/08$). بیماران مبتلا به سرطان تمایز یافته تیروئید باید جهت بررسی وضعیت بالینی و تعیین نیاز به ید ۱۳۱ یا سایر درمانها ارزیابی شوند. دو روش اصلی جهت این ارزیابی عبارتند از: اسکن تمام بدن با ید رادیواکتیو و تعیین غلظت سرمی تیروگلوبولین (Tg) (۹). این بررسی ها باید در حضور غلظت بالای TSH انجام شود. افزایش TSH به سطح ۳۰ میکروگرم در میلی لیتر یا بالاتر سطحی مناسب جهت انجام اسکن تمام بدن می باشد (۱۰). مطالعات زیادی به منظور کاهش علائم کم کاری تیروئید در حین آماده سازی جهت اسکن تمام بدن صورت گرفته است. روشهای ممکن جهت افزایش پذیرش بیمار و کاهش علائم کم کاری تیروئید عبارتند از: جایگزینی لوتیروکسین با لیوتیرونین (T3) به مدت ۳ هفته و سپس قطع آن به مدت یک یا دو هفته، استفاده روز درمیان از لوتیروکسین، استفاده از rhTSH (۱۱). در مطالعه ای که توسط دکتر دیگرگروت^۱ و همکاران انجام شد، استفاده از روش نیمه دوز (half-does) در طی یک دوره سه ساله نشان داد که این روش با کاهش علائم کم کاری تیروئید همراه است (۱۲). و لذا پذیرش بیماران جهت اسکن تمام بدن بهتر خواهد بود. در مطالعه حاضر بر خلاف مطالعه دیگرگروت تفاوت معنی داری در علائم بالینی کم کاری تیروئید شامل خشکی پوست، پarestزی، پف آلودگی، کندی بازگشت رفلکسها، بروز افزایش وزن و برادیکاردی بین دو گروه متداول و متناوب وجود نداشت. در مطالعه دیگری که جهت مقایسه سه روش متفاوت جهت آماده سازی اسکن تمام بدن انجام شد، در دو روش قطع کامل لوتیروکسین و روش استفاده از لیوتیرونین علائم بالینی کم کاری تیروئید وجود داشت در حالی که در گروهی که rhTSH دریافت کرده بودند این علائم دیده

¹Degroot

References:

1. Pacini F, Castagna MG. Approach to and treatment of differentiated thyroid carcinoma. *Med Clin North Am* 2012; 96:369-383.
2. Kloos RT. Papillary thyroid cancer: medical management and follow-up. *Curr Treat Options Oncol* 2005; 6:323-338.
3. Gallowitsch HJ, Mikosch P, Kresnik E, Unterweger O, Gomez I, Lind P. Thyroglobulin and low-dose iodine-131 and technetium-99m-tetrofosmin whole-body scintigraphy in differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1998; 39:870-875.
4. Pacini F. Follow-up of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002; 29:S492-496.
5. Schlumberger M, Catargi B, Borget I, Deandreis D, Zerdoud S, Bridji B, et al. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. *N Engl J Med* 2012; 366:1663-1673.
6. Heinzel A, Kley K, Mueller HW, Hautzel H. A comparison of rh-TSH and thyroid hormone withdrawal in patients with differentiated thyroid cancer: preliminary evidence for an influence of age on the subjective well-being in hypothyroidism. *Horm Metab Res* 2012; 44:54-59.
7. Wang TS, Cheung K, Mehta P, Roman SA, Walker HD, Sosa JA. To stimulate or withdraw? A cost-utility analysis of recombinant human thyrotropin versus thyroxine withdrawal for radioiodine ablation in patients with low-risk differentiated thyroid cancer in the United States. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:1672-1680.
8. Lubin E, Mechlis-Frish S, Zatz S, Shimoni A, Segal K, Avraham A, et al. Serum thyroglobulin and iodine-131 whole-body scan in the diagnosis and assessment of treatment for metastatic differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med official publication, Society of Nuclear Medicine* 1994; 35:257.
9. Lee J, Yun MJ, Nam KH, Chung WY, Soh EY, Park CS. Quality of life and effectiveness comparisons of thyroxine withdrawal, triiodothyronine withdrawal, and recombinant thyroid-stimulating hormone administration for low-dose radioiodine remnant ablation of differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid* 2010; 20:173-179.
10. Sanchez R, Espinosa-de-los-Monteros AL, Mendoza V, Brea E, Hernandez I, Sosa E, et al. Adequate thyroid-stimulating hormone levels after levothyroxine discontinuation in the follow-up of patients with well-differentiated thyroid carcinoma. *Arch Med Res* 2002; 33:478-481.
11. Liel Y. Preparation for radioactive iodine administration in differentiated thyroid cancer patients. *Clin Endocrinol* 2002; 57:523-527.
12. Guimaraes V, DeGroot LJ. Moderate hypothyroidism in preparation for whole body 131I scintiscans and thyroglobulin testing. *Thyroid* 1996; 6:69-73.
13. Ladenson PW, Braverman LE, Mazzaferri EL, Brucker-Davis F, Cooper DS, Garber JR, et al. Comparison of administration of recombinant human thyrotropin with withdrawal of thyroid hormone for radioactive iodine scanning in patients with thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1997; 337:888-896.