

# Leczenie chorych na raka tarczycy rozpoznawanego w czasie ciąży

*Elizabeth H. Holt*

Current Opinion in Oncology 2010, 22: 1-5.

**Dr Holt**, Section of Endocrinology and Metabolism, Yale Medical School, New Haven, Connecticut, Stany Zjednoczone.

**Adres do korespondencji:**  
Elizabeth H. Holt, MD, PhD,  
Assistant Professor of Medicine,  
Section of Endocrinology and Metabolism,  
Yale Medical School,  
PO Box #208020, New Haven,  
CT 06520-8020, USA;  
e-mail: elizabeth.holt@yale.edu

## CEL PRACY

W Ameryce Północnej częstość występowania raka tarczycy wśród kobiet zwiększa się bardziej dynamicznie niż ma to miejsce w przypadku innych nowotworów złośliwych. Z tego powodu lekarze coraz częściej mają do czynienia z chorymi na raka tarczycy będącymi w ciąży. W końcu 2007 r. Endocrine Society opublikowało wytyczne dotyczące postępowania u ciężarnych z chorobami tarczycy, a w kwietniu 2009 r. American Thyroid Association zorganizowało sympozjum poświęcone zaburzeniom czynności tarczycy u kobiet w ciąży. Coraz większe zainteresowanie chorobami tarczycy u kobiet w ciąży sprawiło, że ostatnio opublikowano wiele ważnych badań poświęconych temu zagadnieniu.

## OSTATNIE ODKRYCIA

Oprócz zaleceń opublikowanych przez Endocrine Society w prowadzonych ostatnio badaniach skupiono się na rozpoznawaniu i leczeniu niedoczynności tarczycy podczas ciąży, a także na wpływie niedoczynności tarczycy matki na płód i dziecko. Opisano też wpływ leczenia jodem promieniotwórczym na płodność. Na podstawie analizy obszernej bazy danych, pochodzących od chorych hospitalizowanych, oceniono ryzyko wystąpienia niepożądanych następstw operacji tarczycy wykonywanych u ciężarnych.

## PODSUMOWANIE

Rozpoznanie niedoczynności tarczycy u ciężarnej nadal jest wyzwaniem klinicznym z racji konieczności zapewnienia prawidłowych stężeń hormonów w kolejnych trymestrach ciąży. Lekarze mogą zapewniać chorych o braku wpływu leczenia jodem promieniotwórczym na płodność, choć niektórzy mężczyźni preferują zamrożenie ich nasienia przed rozpoczęciem leczenia. Operacja tarczycy podczas ciąży wiąże się z dwukrotnym zwiększeniem ryzyka wystąpienia powikłań chirurgicznych.

## SŁOWA KLUCZOWE

niedoczynność tarczycy, jod promieniotwórczy, rak tarczycy

## WPROWADZENIE

Wspólnym problemem położników, internistów i endokrynologów jest wybór najlepszego postępowania u kobiet w ciąży w przypadku współistnienia chorób tarczycy. Schorzenia tego narządu, a zwłaszcza rak tarczycy, są częstsze wśród kobiet. Zwracanie szczególnej uwagi na stan zdrowia ciężarnych przyczynia się do wykrywania guzków, a także raka tarczycy, a wówczas konieczne jest podjęcie decyzji o terminie przeprowadzenia operacji. Kobiety, które zaszły w ciążę w trakcie leczenia z powodu raka tarczycy, wymagają starannego monitorowania czynności gruczołu z intencją zapobieżenia powikłaniom ze strony płodu. Zainteresowanie opieką nad ciężarnymi ze współistniejącymi chorobami tarczycy przyczyniło się do opublikowania ostatnio przez Endocrine Society wszechstronnych wytycznych, określających zasady postępowania w takich sytuacjach klinicznych.<sup>1••</sup> Trwają prace, mające na celu ustalenie zakresów prawidłowych wartości hormonów tarczycy w trakcie ciąży, opracowanie nowych technologii pomiarów stężeń tych hormonów oraz określenie najbezpieczniejszych dla płodu wartości stężeń hormonów tarczycy u matki. Zainteresowanie wpływem działania jodu promieniotwórczego (radioactive iodine, RAI) na płodność stanowiło przyczynę rozpoczęcia kilku ważnych badań dotyczących tego zagadnienia.

## WYTYCZNE DOTYCZĄCE OPIEKI NAD KOBIETAMI W CIĄŻY ZE WSPÓLISTNIEJĄCYMI CHOROBYMI TARCZYCY

W 2007 r. Endocrine Society opublikowało wytyczne zatytułowane „Postępowanie u kobiet, u których w trakcie ciąży i połogu występują zaburzenia czynności tarczycy”.<sup>1••</sup> Zawarto w nich zalecenia dotyczące postępowania medycznego również po rozpoznaniu w trakcie ciąży guzków lub raka tarczycy.

**Wytyczne Endocrine Society dotyczące opieki nad ciężarnymi, u których rozpoznano guzki lub raka tarczycy**

1. Guzki tarczycy wielkości co najmniej 1 cm wymagają oceny cytologicznej materiału pobranego drogą biopsji cienkoigłowej aspiracyjnej.
2. W przypadku rozpoznania złośliwego charakteru zmian lub stwierdzenia szybkiego powiększania się guzka należy zaproponować operację w drugim trymestrze ciąży.
3. Jeśli u ciężarnej rozpoznano nowotwór pęcherzykowy lub raka brodawkowego we wczesnym stopniu zaawansowania, odpowiednim postępowaniem może być usunięcie tarczycy dopiero po porodzie, ponieważ progresja tych nowotworów jest powolna, a ryzyko powikłań okołoperacyjnych może przeważać nad korzyściami

wynikającymi z natychmiastowego wykonania zabiegu.

4. U chorych, u których rozpoznano raka tarczycy, należy utrzymywać niewielkie, ale oznaczalne wartości stężeń tyreotropiny (TSH) oraz prawidłowe wartości stężeń tyroksyny (T4).
5. Stosowanie RAI jest niewskazane u kobiet karmiących piersią.
6. Po leczeniu RAI kobiety powinny unikać zajścia w ciążę przez okres trwający od pół roku do jednego roku.

**Wytyczne dotyczące leczenia chorych z niedoczynnością tarczycy**

Właściwą suplementację hormonów tarczycy trzeba rozważyć u ciężarnych operowanych wcześniej z powodu raka tarczycy, ponieważ u większości z nich po zabiegu występuje niedoczynność narządu. Według zaleceń Endocrine Society:

1. Chore po usunięciu jednego płata tarczycy wymagają wykonywania w czasie ciąży badań przesiewowych w kierunku niedoczynności tarczycy z uwagi na zwiększone zapotrzebowanie na hormony tarczycy w tym okresie.
2. Interpretację wyników badań czynności tarczycy wykonywanych w czasie ciąży utrudnia wpływ towarzyszących jej zmian fizjologicznych. Odpowiednie zalecenia Endocrine Society podsumowano w tabeli 1. Nie uzgodniono dotąd zakresów prawidłowych stężeń hormonów tarczycy w kolejnych trymestrach ciąży, dlatego towarzystwo zaleca, aby każde laboratorium opracowało własne normy.
3. W czasie ciąży czynność tarczycy należy kontrolować co 6-8 tygodni. Po skorygowaniu dawki lewotyroksyny kolejne badanie krwi powinno się wykonać po 30 dniach. Niekiedy jest konieczne

TABELA 1

Podsumowanie wytycznych Endocrine Society z 2007 r. dotyczących monitorowania wyników badań czynności tarczycy u ciężarnych z niedoczynnością tarczycy

Badana zmienna	Zalecenia
TT4	W celu otrzymania zakresu normy TT4 dla drugiego i trzeciego trymestru ciąży należy pomnożyć przyjęte w danym laboratorium wartości górnej i dolnej granicy normy dla dorosłych przez 1,5
FT4	Obowiązuje zakres normy dla ciężarnych przyjęty przez dane laboratorium
TSH	Utrzymywać stężenie poniżej 2,5. Najbardziej zalecane jest utrzymywanie TSH w zakresie normy dla danego trymestru ciąży przyjętej przez dane laboratorium

FT4 – wolna tyroksyna, TSH – tyreotropina, TT4 – tyroksyna całkowita. Dane z Abalovich i wsp.<sup>1••</sup>

zwiększenie dawki leku nawet o 30-50%. W pierwszym miesiącu po porodzie dawkowanie lewotyroksyny należy zmniejszyć do poziomu stosowanego w okresie poprzedzającym ciążę.

W 2008 r. opublikowano wytyczne Netherlands Association of Internal Medicine,<sup>2</sup> dotyczące postępowania z chorymi, u których występowały zaburzenia czynności tarczycy. Zalecono hormonalne leczenie chorych, u których rozpoznano jawną niedoczynność tarczycy lub stwierdzono jej subkliniczne cechy i stężenie TSH przekraczające 4,0 mIU/l. Jeśli niedoczynność tarczycy rozpoznano wcześniej, w trakcie ciąży zaleca się zwiększenie dawki lewotyroksyny o 30%. Celem leczenia jest utrzymanie stężenia TSH w granicach prawidłowych (1-2 mIU/l), zaś stężenia T4 (FT4) w zakresie górnej granicy normy. Nie przedstawiono w tym opracowaniu swoistych zasad postępowania u ciężarnych chorych na raka tarczycy.<sup>2</sup>

#### OPERACJA TARCZYCY W TRAKCIE CIĄŻY

Wśród zagadnień związanych z rakiem tarczycy podczas ciąży, do których odnoszą się wytyczne Endocrine Society, największy niepokój chorych i lekarzy budzi konieczność wykonania operacji podczas ciąży. Zgodnie z wytycznymi po rozpoznaniu raka tarczycy w trakcie ciąży operację należy przeprowadzić w drugim tryestrze, zanim płód jest zdolny do samodzielnego życia, ale już po zakończeniu organogenezy. Dowodów, na których oparto to zalecenie, jest niestety niewiele z racji trudności w zaprojektowaniu i przeprowadzeniu badania z dobrze dobraną grupą kontrolną dotyczącego tyreoidektomii u ciężarnych.

Ostatnio ryzyko powikłań operacji tarczycy i przytarczyc wykonywanych podczas ciąży oceniano w retrospektywnej przekrojowej analizie danych pochodzących od chorych, które uczestniczyły w badaniu Healthcare Utilization Project National Inpatient Sample (HCUP-NIS). W bazie zgromadzono dane 20% wszystkich chorych przyjętych do innych niż federalne szpitale w Stanach Zjednoczonych w latach 1999-2005. Wyłoniono ogółem 201 ciężarnych i 31 155 dostosowanych wiekiem, niebędących w ciąży kobiet tworzących grupę kontrolną, poddanych operacji tarczycy lub przytarczyc. Wśród 201 ciężarnych 45,8% przeżyło operację z powodu raka tarczycy, zaś pozostałe z powodu łagodnych chorób tarczycy. Usunięcie tarczycy w trakcie ciąży z powodu raka lub zmian niezłośliwych zwiększało ryzyko powikłań w porównaniu do grupy kontrolnej (odpowiednio 21 vs 8% i 27 vs 14%). Kobiety operowane w czasie ciąży z powodu chorób tarczycy lub przytarczyc w większości były innej rasy niż biała i częściej charakteryzowało je pochodzenie ze środowisk o niskim statusie społeczno-ekonomicznym. Po uwzględnieniu innych czynników mogących się przyczynić do powstania powikłań ryzyko działań niepożądanych pozostało dwu-

krotnie większe niż u kobiet z grupy kontrolnej. Wśród ciężarnych operowanych z powodu chorób tarczycy lub przytarczyc u 5,5% wystąpiły powikłania ze strony płodu (np. stan zagrożenia płodu lub poronienie), a u 4,5% działania niepożądane dotyczyły matki (np. konieczność wykonania cięcia cesarskiego i usunięcia macicy). Cięża znacząco wydłużała również czas hospitalizacji i zwiększała koszt leczenia szpitalnego.<sup>3\*\*</sup> Są to bardzo cenne informacje dla lekarzy zajmujących się ciężarnymi, u których występują choroby tarczycy lub przytarczyc, co dotyczy zwłaszcza chorych niewymagających pilnej operacji, kiedy można rozważyć odroczenie zabiegu do czasu po porodzie.

#### NADCZYNNOŚĆ I NIEDOCZYNNOŚĆ TARCZYCY U CIĘŻARNYCH

Większość kobiet leczonych wcześniej z powodu raka tarczycy zachodzi w ciążę w czasie zastępczej suplementacji hormonalnej tarczycy. Leczenie ciężarnych z powodu niedoczynności tarczycy stwarza problemy powodowane trudnościami w ocenie aktualnej czynności tarczycy za pomocą dostępnych testów laboratoryjnych oraz zmian zapotrzebowania na hormony tarczycy podczas ciąży.

#### Następstwa niedoczynności tarczycy u ciężarnych

Dobrze poznano następstwa niedoczynności tarczycy u matki dla późniejszego rozwoju układu nerwowego dziecka. Znalazło to odzwierciedlenie w wytycznych Endocrine Society,<sup>1\*\*</sup> w których zalecono staranne monitorowanie czynności tarczycy w tej grupie kobiet. Wpływ czynności tarczycy na przebieg ciąży analizowano w grupie 10 990 kobiet uczestniczących w badaniu First and Second Trimester Evaluation of Risk.<sup>4</sup> Badanie zaprojektowano z intencją uniknięcia problemów w ustaleniu zakresu prawidłowych wartości testów czynnościowych tarczycy swoistych dla trzeciego tryestru ciąży, zakładając, że subkliniczne cechy niedoczynności tarczycy to wartości TSH w górnych 2,5% stężeń dla grupy i wartości FT4 w środkowym zakresie wynoszącym 2,5-97,5% stężeń dla grupy. Chore z niedoczynnością tarczycy wyłoniono, stwierdzając stężenie FT4 w zakresie najniższych 2,5% wartości dla grupy przy TSH w środkowym zakresie wartości 2,5-97,5%. Nie obserwowano zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań u ciężarnych zaliczonych do grupy, w której stwierdzano subkliniczną niedoczynność tarczycy. Wystąpienie niedoczynności w pierwszym lub drugim tryestrze ciąży zwiększało jednak prawdopodobieństwo porodu przedwczesnego, makrosomii i cukrzycy ciążowej. Nieoczekiwanie okazało się, że wystąpienie działań niepożądanych było bardziej prawdopodobne u kobiet z zaburzeniami czynności tarczycy o łagodniejszym przebiegu. Nie wiadomo, czy niedoczynność tarczycy jest u tych kobiet przyczyną, czy też

skutkiem zaburzeń metabolicznych. Niestety, do omawianego badania włączono bardzo niewiele kobiet z jawną klinicznie niedoczynnością tarczycy (małe stężenie FT4 i duże stężenie TSH). Autorzy zaplanowali przeprowadzenie badań oceniających rozwój układu nerwowego u dzieci po osiągnięciu przez nie odpowiedniego wieku.

Nieco inne wyniki uzyskano w przeprowadzonym na mniejszą skalę, podobnie zaprojektowanym badaniu fińskim.<sup>5</sup> Jego autorzy stwierdzili, że nieprawidłowa czynność tarczycy u matki nie wpływała na ryzyko umieralności okołoporodowej ani porodu przedwczesnego. W badaniu holenderskim<sup>6</sup> wartości TSH mieszczące się w górnej połowie zakresu prawidłowego u kobiet w ciąży bezpośrednio zwiększały ryzyko poronienia, martwego urodzenia lub śmierci noworodka. Trzeba dodać, że moc statystyczną tych badań ogranicza stosunkowo niewielki odsetek ciężarnych z zaburzeniami czynności tarczycy w ogólnej populacji kobiet w ciąży oraz rzadkie występowanie działań niepożądanych u płodu.

National Birth Defects Prevention Study<sup>7</sup> jest wieloosrodkowym badaniem populacyjnym, do którego włączono 14 076 osób z wadami niepowodowanymi czynnikami genetycznymi oraz 5875 dobranych osób tworzących grupę kontrolną. We wstępnych wynikach badania stwierdzono zwiększone ryzyko wystąpienia kościocrostu czaszki (kraniosynostozy) u dzieci urodzonych przez kobiety z rozpoznanymi chorobami tarczycy. Obecnie oceniano związek między zgłaszanym przez matkę przyjmowaniem leków z powodu choroby tarczycy (głównie lewotyroksyny) a występowaniem wad wrodzonych innych niż kościocrost czaszki. U dzieci, których matki przyjmowały lewotyroksynę, obserwowano nieznacznie zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń odpływu krwi z lewej komory serca, wodogłowia, spodziectwa oraz zarośnięcia odbytu i odbytnicy. Nie oceniano, czy kobiety przyjmowały lewotyroksynę we właściwych dawkach.<sup>7</sup> Niewykluczone, że większość z nich nie chorowała na raka tarczycy, nie wiadomo zatem, czy uzyskane dane można odnieść również do chorych na ten nowotwór.

Przed opublikowaniem wyników badania Okena i wsp.<sup>8</sup> niewiele wiadano o zależności między stanem tarczycy matki a stanem tarczycy noworodka. W ramach omawianego doświadczenia analizie poddano 500 par złożonych z matki i noworodka, oceniając czynność tarczycy matki w trakcie ciąży oraz stężenie T4 we krwi noworodka. Nie stwierdzono zależności między stężeniami TSH i T4 lub występowaniem przeciwciał przeciw peroksydazie a stanem tarczycy noworodka. Co ważne, u większości badanych czynność tarczycy była prawidłowa, co mogło ograniczyć moc statystyczną uzyskanych danych.

#### Badania czynności tarczycy u ciężarnych

Ocena rzeczywistej czynności tarczycy u kobiet w ciąży jest trudna. Nie ustalono dotąd dokładnych zakresów prawidłowych stężeń TSH i T4 w każdym z try-

mestrów ciąży. U kobiet z prawidłową funkcją tarczycy zwiększenie stężenia ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej w pierwszym trymestrze ciąży powoduje interakcje z receptorem dla TSH komórek pęcherzykowych tarczycy, pobudzając uwalnianie T4 i zmniejszając tym samym stymulację wydzielania TSH. Z tego powodu w pierwszym trymestrze ciąży stężenia TSH są niewielkie. U kobiet po usunięciu tarczycy reakcja tego typu nie występuje, a zatem zakres wartości stężenia TSH może być różny. W miarę rozwoju ciąży zwiększa się stężenie globuliny wiążącej T4 (T4-binding globulin, TBG) oraz objętość osocza. Oba te zjawiska są skutkiem zwiększonego zapotrzebowania na lewotyroksynę, mającej zapewnić prawidłowe stężenia FT4 w surowicy. U kobiet z prawidłową czynnością tarczycy skompensovanie tych zjawisk wymaga zwiększenia wydzielania hormonu tarczycy. Natomiast po przebytej tyreoidektomii należy zwiększyć dawkę lewotyroksyny. Ponadto w miarę powiększania się łożyska zwiększa się aktywność dejodynazy typu 3, co powoduje inaktywację T4 i zwiększenie zapotrzebowania na lewotyroksynę u ciężarnych po usunięciu tarczycy.<sup>9\*</sup>

Zainteresowanie ustaleniem zakresów norm dla badań czynności tarczycy u ciężarnych zaowocowało ostatnio opublikowaniem kilku doniesień. Przedstawiono w nich propozycje prawidłowych zakresów stężeń TSH i T4 dla każdego trymestru ciąży. Największą analizę populacyjną przeprowadzono na podstawie bazy danych opracowanej dla National Health and Nutrition Examination Survey III 1988-94. Oceniano stężenia TSH i TT4 w kolejnych miesiącach ciąży z wykorzystaniem powszechnie dostępnych zestawów diagnostycznych. Z bazy danych wyłączono osoby, u których stwierdzono przeciwciała przeciw tarczycy lub wcześniej rozpoznano chorobę tarczycy. Dane dla każdego trymestru przedstawiono w tabeli 2.<sup>10</sup>

Ponadto dostępność nowych technologii laboratoryjnych umożliwiających określenie stężeń hormonów tarczycy pozwoliła na bardziej precyzyjne pomiary, na które nie wpływa zwiększone w czasie ciąży stężenie TBG. Powszechnie stosowany bezpośredni analogowy test immunodiagnostyczny w kierunku wolnej T4 i wolnej T3 szeroko krytykowany z uwagi na jego

TABELA 2

Średnie wartości stężenia tyreotropiny i tyroksyny całkowitej u niebędących w ciąży kobiet w wieku rozrodczym oraz u ciężarnych w zależności od trymestru ciąży, na podstawie bazy danych National Health and Nutrition Examination Survey III 1988-94.

Badana zmienna	Nieciążarna	I trymestr	II trymestr	III trymestr
TSH, średnio (mIU/l)	1,38	0,91	1,03	1,32
TT4, średnio (µg/dl)	7,35	10,98	11,88	11,08

TSH – tyreotropina, TT4 – tyroksyna całkowita. Dane z Soldin i wsp.<sup>10</sup>

niedokładność podczas ciąży. Chromatografię cieczową – spektrometrię mas (liquid chromatography – tandem mass spectrometry, LC-MS/MS) zaczęto wykorzystywać do pomiarów coraz większej liczby związków chemicznych występujących w surowicy w małych stężeniach, w tym testosteronu i 25-hydroksywitamiны D. Badania nad przydatnością LC-MS/MS jako metody pomiarów stężeń FT4 wykazały doskonałą zgodność między pomiarami FT4 tą metodą a złotym standardem, jakim jest dializa równowagowa.<sup>11</sup> Jednak analogiczne badania dotyczące ciężarnych przyniosły odmienne wyniki, co przemawia za mniejszą dokładnością diagnostyczną LC-MS/MS jako testu diagnostycznego w ciąży lub świadczy o odmiennościach fizjologicznej zależności między FT4 a TSH u kobiet w ciąży w porównaniu z obserwowaną u kobiet niebędących w ciąży.<sup>12</sup>

Stwierdzono, że w badaniu stężenia FT4 w surowicy ciężarnych można przed wykonaniem testu LC-MS/MS za pomocą dializy równowagowej usunąć T4 związaną z białkiem.<sup>13</sup> Nie wiadomo jednak, czy ta metoda przeważa nad dostępnymi już metodami pomiaru stężenia wolnej T4 metodą dializy równowagowej. Wykorzystywanie LC-MS/MS w celu określenia stężenia T4 byłoby droższe w porównaniu do dotychczasowych metod, a włączenie dodatkowego etapu badania w postaci dializy równowagowej dodatkowo zwiększyłoby koszty. Jeśli jednak przedstawiane techniki okazałyby się dokładniejsze u kobiet w ciąży, ponoszenie większych kosztów można by uznać za uzasadnione, biorąc pod uwagę obecnie występujące trudności diagnostyczne.

#### Przewidywanie dawki lewotyroksyny u ciężarnych

Zmieniające się zapotrzebowanie na hormony tarczycy w czasie ciąży stwarza konieczność skorygowania dawki suplementacyjnej. Zmiany dawki lewotyroksyny zależą od przyczyny niedoczynności tarczycy. Chore na raka tarczycy wymagają zwiększenia dawki średnio o 9% w pierwszym trymestrze ciąży, o 21% w drugim trymestrze i o 26% w trzecim. Kobiety leczone z powodu choroby Gravesa-Basedowa lub wola tarczycy nie wymagają tak znacznej eskalacji dawki, prawdopodobnie z powodu otrzymywania większych dawek lewotyroksyny w okresie poprzedzającym ciążę.<sup>8</sup> Łączne zwiększenie dawkowania lewotyroksyny, którego wymagały podczas ciąży kobiety z niedoczynnością tarczycy po leczeniu ablacyjnym, wyniosło 49%<sup>14</sup> w porównaniu do 45% u kobiet z niedoczynnością tarczycy niebędącą skutkiem leczenia. Konieczne było też stopniowe zwiększanie dawek lewotyroksyny w kolejnych trymestrach ciąży. Wyniki omawianego badania zwracają uwagę na konieczność wczesnej oceny czynności tarczycy u ciężarnych chorych na raka tarczycy i staranną ich obserwację w trakcie ciąży, zgodnie z wytycznymi Endocrine Society.

#### LECZENIE JODEM PROMIENIOTWÓRCZYM A PŁODNOŚĆ

Rozpoznanie raka tarczycy i konieczność leczenia jodem promieniotwórczym (RAI) często wzbudza u młodych dorosłych niepokój o niekorzystny wpływ takiego postępowania na płodność oraz zwiększenie ryzyka powstawania wad wrodzonych u dziecka. W piśmiennictwie zagadnienie to jest omawiane głównie w odniesieniu do kobiet. Sawka i wsp.<sup>15</sup> dokonali systematycznej analizy wszystkich opublikowanych doniesień poświęconych wpływowi leczenia RAI na płodność kobiet. Dostępne badania zaprojektowano jako obserwacyjne. Po roku stosowania RAI u 27% leczonych miesiączki stały się nieregularne. Nie podano, czy zaburzenia występujące u kobiet przygotowywanych do leczenia RAI przerwaniem podawania hormonu tarczycy różniły się od obserwowanych u otrzymujących rekombinowaną TSH. Opisywano też nieco wcześniejsze występowanie menopauzy u kobiet leczonych RAI. Największe zainteresowanie wzbudzały powikłania występujące podczas ciąży i porodu. W większości badań nie stwierdzono zwiększenia częstości poronień ani porodów przedwczesnych wśród kobiet leczonych RAI, jak również nie obserwowano zwiększenia ryzyka martwego urodzenia ani występowania wad wrodzonych.

Spostrzeżenia te potwierdzono w dwóch nowych badaniach<sup>16,17</sup> przeprowadzonych z udziałem kobiet chorych na raka tarczycy. W żadnym z nich nie stwierdzono zwiększonego zagrożenia poronieniami ani martwymi urodzeniami wśród kobiet otrzymujących RAI w porównaniu z chorymi, które z powodu raka tarczycy leczono innymi metodami.

Sawka i wsp.<sup>18</sup> przeprowadzili również systematyczny przegląd wszystkich dostępnych danych z piśmiennictwa mówiących o płodności mężczyzn leczonych RAI z powodu raka tarczycy. Wyniki większości badań wskazywały, że w pierwszych miesiącach po takim leczeniu u większości mężczyzn zwiększają się stężenia hormonu folikulotropowego (FSH), hormonu luteinizującego oraz inhibiny, co świadczy o zaburzeniu czynności jąder. Przywrócenie prawidłowych stężeń FSH przedstawiało się różnie w poszczególnych badaniach, ale utrzymywanie się jego zwiększonego stężenia było częste wśród mężczyzn otrzymujących duże dawki RAI. W analizowanych grupach chorych stężenia testosteronu były zwykle prawidłowe, niezależnie od wartości stężeń gonadotropin. W badaniach, podczas których oceniano nasienie, po leczeniu RAI dość często obserwowano zmniejszenie liczby plemników. Informacje dotyczące niepłodności, utraty ciąży lub występowania wad wrodzonych były stosunkowo skąpe, nie stwierdzono jednak zwiększenia ryzyka pojawienia się takich zaburzeń. Ponieważ przechowanie nasienia w banku tkanek przed rozpoczęciem podawania RAI jest łatwo dostępne, kilka zespołów ekspertów zaleca skorzystanie z takiej możliwości mężczyznom, których czeka leczenie z powodu raka tarczycy.

## PODSUMOWANIE

Rosnąca zachorowalność na raka tarczycy w Ameryce Północnej sprawia, że zwiększa się liczba kobiet wymagających leczenia z powodu tego nowotworu. Chore mogą być informowane, że leczenie RAI na ogół nie wpływa na płodność. Trudność sprawia nadal określenie czasu, w jakim należy operować kobietę w ciąży, a kolejnym problemem jest utrzymanie prawidłowej czynności tarczycy w trakcie ciąży. Prowadzenie prospektywnych badań dotyczących tych zagadnień stwarza szansę, że niedługo pojawi się więcej danych ułatwiających wybór i realizację leczenia w tej grupie chorych.

## OŚWIADCZENIE

Nie zgłoszono potencjalnych konfliktów interesów mogących wpływać na niniejszy artykuł.

Tłumaczenie oryginalnej anglojęzycznej wersji artykułu z *Current Opinion in Oncology*, January 2010; 22 (1): 1-5, wydawanego przez Lippincott Williams & Wilkins. Lippincott Williams & Wilkins nie ponosi odpowiedzialności za błędy powstałe w wyniku tłumaczenia ani nie popiera i nie poleca jakichkolwiek produktów, usług lub urządzeń.

## PIŚMIENNICTWO

- szczególnie interesujące
- wyjątkowo interesujące

- Abalovich M, Amino N, Barbour LA, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(8Suppl):S1-S47.
- Ważne wytyczne ekspertów zawierające krytyczny przegląd danych uzasadniających każde z zaleceń.
- Muller AF, Berghout A, Wiersinga WM, et al. Thyroid function disorders: Guidelines of the Netherlands Association of Internal Medicine. *Neth J Med* 2008; 66:134-142.
- Kuy S, Roman SA, Desai R, Sosa JA. Outcomes following thyroid and parathyroid surgery in pregnant women. *Arch Surg* 2009;144:399-406.
- Pierwsze ważne badanie z grupą kontrolną oceniające ryzyko operowania ciężarnej z powodu choroby tarczycy lub przynarzędzi.
- Cleary-Goldman J, Malone FD, Lambert-Messerlian G, et al. Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 2008;112:85-92.
- Männistö T, Väärasmäki M, Pouta A, et al. Perinatal outcome of children born to mothers with thyroid dysfunction or antibodies: a prospective populationbased cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:772-779.
- Benhadi N, Wiersinga WM, Reitsma JB, et al. Higher maternal TSH levels in pregnancy are associated with increased risk for miscarriage, fetal or neonatal death. *Eur J Endocrinol* 2009;160:985-991.
- Browne ML, Rasmussen SA, Hoyt AT, et al. Maternal thyroid disease, thyroid medication use, and selected birth defects in the National Birth Defects Prevention Study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2009;85: 621-628.
- Oken E, Braverman LE, Platak D, et al. Neonatal thyroxine, maternal thyroid function, and child cognition. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:497-503.
- Loh JA, Wartofsky L, Jonklaas J, Burman KD. The magnitude of increased levothyroxine requirements in hypothyroid pregnant women depends upon the etiology of the hypothyroidism. *Thyroid* 2009;19:269-275.
- Znakomite omówienie zjawisk fizjologicznych leżących u podstaw zmiany zapotrzebowania na lewotyrosynę w całym okresie ciąży.
- Soldin OP, Soldin D, Sastoque M. Gestation-specific thyroxine and thyroid stimulating hormone levels in the United States and worldwide. *Ther Drug Monit* 2007;29:553-559.
- Kahrlic-Janjic N, Soldin SJ, Soldin OP, et al. Tandem mass spectrometry improves the accuracy of free thyroxine measurements during pregnancy. *Thyroid* 2007;17:303-311.
- Jonklaas J, Kahrlic-Janjic N, Soldin OP, Soldin SJ. Correlations of free thyroid hormones measured by tandem mass spectrometry and immunoassay with thyroid-stimulating hormone across 4 patient populations. *Clin Chem* 2009;55:1380-1388.
- Yue B, Rockwood AL, Sandrock T, et al. Free thyroid hormones in serum by direct equilibrium dialysis and online solid-phase extraction: liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 2008;54: 642-651.
- Verga U, Bergamaschi S, Cortelazzi D, et al. Adjustment of L-T4 substitutive therapy in pregnant women with subclinical, overt or postablative hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 70: 798-802.
- Sawka AM, Lakra DC, Lea J, et al. A systematic review examining the effects of therapeutic radioactive iodine on ovarian function and future pregnancy in female thyroid cancer survivors. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69:479-490.
- Dogłębny i przemyślany przegląd piśmiennictwa poświęconego wpływowi leczenia RAI na płodność kobiet.
- Fard-Esfahani A, Hadifar M, Fallahi B, et al. Radioiodine treatment complications to the mother and child in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Hell J Nucl Med* 2009;12:37-40.
- Garsi JR, Schlumberger M, Rubino C, et al. Therapeutic administration of <sup>131</sup>I for differentiated thyroid cancer: radiation dose to ovaries and outcome of pregnancies. *J Nucl Med* 2008;49:845-852.
- Sawka AM, Lea J, Alshehri B, Straus S, et al. A systematic review of the gonadal effects of therapeutic radioactive iodine in male thyroid cancer survivors. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;68:610-617.
- Bardzo dogłębny i przemyślany przegląd piśmiennictwa poświęconego wpływowi leczenia RAI na płodność mężczyzn.