

# Rekombinowana ludzka tyreotropina jako alternatywa dla przerwania podawania tyroksyny w leczeniu chorych na raka tarczycy

*Ming-Kai Chen, Indukala Doddamane, David W. Cheng*

Current Opinion in Oncology 2010, 22: 6-10.

**Dr Chen,** Department of Radiology, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut, Stany Zjednoczone.

**Dr Doddamane,** Department of Radiology, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut, Stany Zjednoczone.

**Dr Cheng,** Department of Radiology, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut, Stany Zjednoczone.

**Adres do korespondencji:**  
David W. Cheng, MD, PhD,  
Associate Professor,  
Department of Radiology,  
333 Cedar Street, TE-2,  
New Haven, CT 06520, USA;  
e-mail: david.w.cheng@yale.edu

## CEL PRACY

Celem niniejszego przeglądu jest podsumowanie aktualnego stanu wiedzy o zastosowaniu rekombinowanej ludzkiej tyreotropiny (recombinant human thyroid-stimulating hormone, rhTSH, znanej również pod nazwą Thyrogen) jako metody uzupełniającej w diagnostyce, obserwacji tkanki tarczycy pozostawionej po ablacji oraz w leczeniu chorych na raka tarczycy z przerzutami.

## OSTATNIE ODKRYCIA

Ujemna wartość przepowiadająca nieoznaczalnego stężenia tyreoglobuliny po stymulacji rhTSH wynosi do 98,5%. Jeśli zatem w trakcie nadzorowania chorych wynik tego badania jest ujemny, nie trzeba go powtarzać. Nie stwierdzono znaczących różnic w częstości nawrotów nowotworu ani przetrwania jego ognisk między chorymi leczonymi Thyrogenem a chorymi, podczas leczenia których przzerwano podawanie hormonu tarczycy. Wyniki badań wykazały, że szybkie oczyszczanie z nadmiaru jodu promieniotwórczego organizmów chorych będących w stanie eutyreozy, u których stosowano Thyrogen, zniżyło ekspozycję całego ciała na działanie promieniowania w porównaniu z chorymi leczonymi w okresie niedoczynności tarczycy.

## PODSUMOWANIE

Badania diagnostyczne i leczenie ablacyjne jodem promieniotwórczym przeprowadzone w warunkach stymulacji Thyrogenem są wypróbowaną metodą postępowania z chorymi na raka tarczycy, pozwalającą jednocześnie zachować dotychczasową jakość życia. Zdaniem autorów, zastosowanie Thyrogenu podczas leczenia jodem promieniotwórczym z powodu raka tarczycy z przerzutami może być korzystniejsze również z powodu skrócenia procesu i jego bezpieczeństwa. Ocena odległych wyników takiego postępowania wymaga przeprowadzenia dalszych perspektywnych badań.

## SŁOWA KLUCZOWE

zróżnicowany rak tarczycy, rekombinowana ludzka tyreotropina, Thyrogen, tyreoglobulina

## WPROWADZENIE

Rozpoczęcie stosowania w latach 90. ubiegłego stulecia rekombinowanej ludzkiej tyreotropiny (recombinant human thyroid-stimulating hormone, rhTSH, znanej również pod nazwą Thyrogen) znacznie poprawiło możliwości monitorowania i leczenia chorych na raka tarczycy. Uzyskanie większych stężeń TSH w surowicy (>25 mU/l) byłoby wskazane w celu zwiększenia czułości wykrywania nowotworu za pomocą badań obrazowych lub jego markera, tyreoglobuliny, a także zwiększenia skuteczności ablacji jodem promieniotwórczym  $^{131}\text{I}$  fragmentów tkanki tarczycy, przetrwałych po totalnej lub niemal totalnej tyroidektomii, a także radykalnym lub paliatywnym leczeniu chorych na raka tarczycy z przerzutami. Tradycyjnie zwiększenie stężeń TSH w surowicy uzyskuje się dzięki przerwaniu podawania hormonu tarczycy, nawet na 4-6 tygodni. Często występują wówczas objawy niedoczynności tarczycy, takie jak zmęczenie, depresja oraz zaburzenia czynności poznawczych, mogące znacząco wpłynąć na codzienną aktywność chorych. Główną zaletą Thyrogenu jest to, że jego stosowanie nie stwarza konieczności przerywania przyjmowania hormonów tarczycy, co pozwala uniknąć pojawienia się tych objawów. Podawanie Thyrogenu jest dobrze tolerowane, a obserwowane działania niepożądane przebiegają łagodnie. Należą do nich nudności (11,9%) i ból głowy (7,3%) odnotowane w trakcie badań klinicznych. W kilku badaniach<sup>1-9</sup> stwierdzono, że stosowanie Thyrogenu jest równie skuteczne w wykrywaniu przetrwałej po ablacji tkanki tarczycy jak odstawienie od przyjmowania hormonu tarczycy (thyroid hormone withdrawal, THW). Dlatego amerykańska Food and Drug Administration (FDA) zarejestrowała Thyrogen do celów diagnostycznych w 1998 r., zaś do ablacji przetrwałej tkanki tarczycy w 2007 r. W opublikowanych wytycznych American Association of Clinical Endocrinologists z 2001 r. i American Thyroid Association (ATA) z 2006 r. zalecono wykorzystywanie Thyrogenu jako alternatywy dla THW.<sup>10,11</sup> W wytycznych ATA stwierdzono również, że ablację pozostałości tkanki tarczycy można przeprowadzić po przerwaniu podawania tyroksyny lub za pomocą Thyrogenu, zanim FDA zarejestrowała Thyrogen jako przeznaczony do tego celu.<sup>11</sup> W niniejszym krótkim przeglądzie skupiono się na najnowszych osiągnięciach w stosowaniu Thyrogenu w leczeniu chorych na różnicowanego raka tarczycy (differentiated thyroid cancer, DTC). W dalszej części artykułu jod promieniotwórczy zastąpiono skrótem [ $^{131}\text{I}$ ] NaI, natomiast zaprzestanie podawania hormonu tarczycy skrótem THW.

## ZASTOSOWANIE THYROGENU W DIAGNOSTYCE

Po zastosowaniu pojedynczej dawki Thyrogenu największe stężenie TSH obserwuje się po 2-8 godzinach, a w kolejnych dniach szybko się ono zmniejsza. Tyreoglobulina osiąga największe wartości z pewnym opóźnieniem, na ogół po 3 dniach od podania drugiej dawki Thyroge-

nu.<sup>12,13</sup> Obecnie zaleca się podawanie Thyrogenu domięśniowo w dwóch kolejnych dawkach (0,9 mg lub 10 jednostek), podanie jednej lub więcej kapsulek jodu promieniotwórczego w 3 dniu, zgodnie z osiągnięciem szczytowego stężenia TSH, a w 5 dniu pomiar wychwyty i badania obrazowe wraz z oznaczeniem stężenia tyreoglobuliny w surowicy, ponieważ w tym dniu jest ono największe.<sup>10</sup> W kilku badaniach<sup>6-9</sup> stwierdzono, że oznaczenie stężenia tyreoglobuliny po stymulacji Thyrogenem oraz badanie scyntygraficzne całego ciała (whole body scan, WBS) po podaniu  $^{131}\text{I}$  są tak samo czułe jak pomiar stężenia tyreoglobuliny w warunkach THW i  $^{131}\text{I}$  WBS w trakcie nadzoru lub obserwacji chorych poddanych totalnej tyroidektomii lub ablacji tarczycy jodem promieniotwórczym. Dlatego oznaczanie stężenia tyreoglobuliny po stymulacji Thyrogenem lub badanie WBS znalazły szerokie zastosowanie w diagnostyce i nadzorowaniu chorych jako alternatywa dla przerywania podawania hormonów. W nowych zaleceniach obowiązujących w Europie przyjęto wspólne stanowisko, zgodnie z którym oznaczanie stężeń tyreoglobuliny po stymulacji Thyrogenem w połączeniu z badaniem ultrasonograficznym szyi wystarczają do prowadzenia rutynowej obserwacji, a wykonywanie  $^{131}\text{I}$  WBS jest wskazane jedynie wówczas, gdy stężenie tyreoglobuliny jest zwiększone, natomiast wyniki badań ultrasonograficznego i przedmiotowego nie wskazują na powiększenie węzłów chłonnych szyi.<sup>2,14•,15</sup> Podczas badania, które przeprowadzili niedawno Castagna i wsp.,<sup>14•</sup> ujemna wartość przepowiadająca u chorych, u których poprzednio stężenie tyreoglobuliny w surowicy po stymulacji Thyrogenem było nieoznaczalne (<1 ng/ml), a obecnie nie wykrywano go podczas leczenia supresyjnego, wyniosła 98,5%. Crocetti i wsp.<sup>16•</sup> również uznali za zbędne wtórne oznaczanie stężenia tyreoglobuliny po stymulacji Thyrogenem u chorych, u których podczas pierwszego badania było ono nieoznaczalne (<1 ng/ml) i podczas badania ultrasonograficznego wykonanego na początku obserwacji nie stwierdzono powiększenia węzłów chłonnych szyi. Autorzy zalecają powtarzanie oznaczenia stężenia tyreoglobuliny po stymulacji Thyrogenem tylko u chorych, u których początkowo stwierdzono zwiększenie stężenia tyreoglobuliny (>1 ng/ml), a wynik badania obrazowego był prawidłowy.<sup>14•,16•</sup>

U chorych ze zwiększonym stężeniem tyreoglobuliny (>10 ng/ml), ale prawidłowym wynikiem  $^{131}\text{I}$  WBS, badaniem alternatywnym dla ultrasonografii szyi lub tomografii komputerowej (TK), wykonywanym w celu rozpoznania nowotworu tarczycy, może być pozytonowa tomografia emisyjna z użyciem 18F-2-fluoro-2-dezoksy-D-glukozy (FDG PET).<sup>17-20</sup> Wykazano,<sup>20,21</sup> że zastosowanie Thyrogenu lub przerywanie stymulacji zwiększa wychwyty FDG zarówno w hodowlach komórkowych, jak i u ludzi. Leboulloux i wsp.<sup>22•</sup> stwierdzili niedawno, że wykonanie FDG PET/TK po podaniu Thyrogenu pozwala na wykrycie większej liczby ognisk nowotworu niż badanie FDG PET/TK bez stymulacji (95 vs 81%,  $p=0,001$ ). Autorzy ci wykazali również, że Thyrogen zwiększa wychwyty FDG mierzone

jako maksymalna standaryzowana wartość wychwytu (maximal standardized uptake value,  $SUV_{max}$ ) przez te same ogniska w stosunku do wychwytu obserwowanego bez stymulacji Thyrogenem, (średnio  $SUV_{max}$  6,6 vs średnio  $SUV_{max}$  5,7,  $p < 0,001$ ).<sup>22\*</sup> Nie stwierdzono jednak znamiennych różnic w liczbie chorych, u których wykryto ogniska nowotworu (49 vs 54%,  $p=0,42$ ).<sup>22\*</sup> Kim i wsp.<sup>17</sup> wykazali, że *in vitro* Thyrogen pobudza 2,2 razy wychwyty FDG przez komórki słabo zróżnicowanego raka tarczycy w porównaniu z obserwowanym w grupie kontrolnej, z powodu pobudzenia przenośnika glukozy typu 4. Ponadto Thyrogen stymulował *in vitro* wychwyty kompleksu Tc-99m sestamibi (MIBI) 1,5 razy w porównaniu z grupą kontrolną.<sup>17</sup> Zatem wykorzystanie Thyrogenu pozwala zwiększyć czułość badań FDG PET lub scyntygrafii MIBI w rozpoznawaniu ognisk słabo zróżnicowanego raka tarczycy.

THYROGEN PRZED ABLACJĄ PRZETRWAŁYCH OGNISK RAKA TARCZYCY JODEM PROMIENIOTWÓRCZYM <sup>131</sup>I

Po operacji całkowitego lub prawie całkowitego wycięcia tarczycy należy przeprowadzić ablację pozostawionych fragmentów mięszu tarczycy jodem promieniotwórczym <sup>131</sup>I wraz ze znajdującymi się w nich komórkami nowotworowymi. Celem takiego postępowania jest zmniejszenie ryzyka powstania nawrotów wywodzących się z przetrwałej tkanki tarczycy oraz zwiększenie czułości nadzoru prowadzonego następnie za pomocą oznaczania stężenia tyreoglobuliny w surowicy lub <sup>131</sup>I WBS. Wykonywane po operacji badanie <sup>131</sup>I WBS może uwidoczniać przerzuty przeoczone po podaniu małej dawki <sup>131</sup>I lub podczas badania <sup>123</sup>I WBS sprzed operacji. W kilku badaniach<sup>1-5</sup> wykazano jednakową skuteczność ablacji pozostawionej tkanki za pomocą Thyrogenu lub THW. We wszystkich tych badaniach oceniono jednak tylko wyniki wczesne, uzyskane w ciągu 9-12 miesięcy, brakuje natomiast odległych wyników, dotyczących m.in. częstości nawrotów nowotworu. Ostatnio Tuttle i wsp.<sup>23\*\*</sup> ujawnili, że ablacja jodem promieniotwórczym wspomagana stosowaniem Thyrogenu powoduje wystąpienie podobnego odsetka nawrotów no-

wotworu i przetrwania jego ognisk jak tradycyjne THW. Przeanalizowali oni retrospektywnie 394 chorych na raka tarczycy w różnych stopniach zaawansowania (320 otrzymało Thyrogen, a u 74 zastosowano THW), którzy otrzymali podobną dawkę jodu promieniotwórczego (3700 MBq lub 100 mCi). Częstość rozpoznanych klinicznie nawrotów nowotworu, za które uznawano zwiększenie stężenia tyreoglobuliny podczas leczenia supresyjnego (>2,0 ng/ml) lub stymulacji (>10 ng/ml), była w obu grupach podobna (4% w grupie Thyrogenu i 7% w grupie THW). Po przyjęciu bardziej restrykcyjnych wartości progowych dla stężenia tyreoglobuliny podczas leczenia supresyjnego (1 ng/ml) oraz pod wpływem stymulacji (2 ng/ml) nie obserwowano znamiennej statystycznie różnicy w skuteczności leczenia (74% w grupie Thyrogenu vs 55% w grupie THW,  $p=0,02$ ) ani przetrwaniu ognisk nowotworu (19% w grupie Thyrogenu vs 32% w grupie THW,  $p=0,02$ ).<sup>23\*\*</sup> Trzeba dodać, że nie było to badanie prospektywne, a wybór zastosowania THW lub Thyrogenu zależał od uznania lekarza prowadzącego. Chociaż nie obserwowano znamiennych różnic w klasyfikacji TNM (tumor, node, metastasis) ani stopniu zaawansowania nowotworu, niewykluczone, że – zgodnie z obowiązującymi obecnie zaleceniami i wytycznymi – u chorych obciążonych małym ryzykiem lekarze woleli zrezygnować ze stosowania hormonu tarczycy i podać Thyrogen. Ponadto autorzy przyznali, że chorych z grupy THW obserwowano dłużej niż chorych z grupy Thyrogenu (odpowiednio  $47 \pm 24$  i  $31 \pm 15$  miesięcy), co mogło wpłynąć na częstość występowania nawrotów. Podsumowując, podczas tego badania wykazano jednakowe wyniki i odsetki nawrotów po zastosowaniu obu metod ablacji jodem promieniotwórczym i leczenia u chorych na DTC w różnych stopniach zaawansowania.<sup>23\*\*</sup>

Wyniki kilku badań,<sup>2,4,24\*,25</sup> w których po leczeniu jodem promieniotwórczym przeprowadzono badania dozymetryczne, ujawniły, że klirens nadmiaru jodu jest szybszy u chorych po leczeniu Thyrogenem i z prawidłową czynnością tarczycy niż u chorych po THW i z niedoczynnością tarczycy. Większe zatrzymywanie radioaktywnego jodu we krwi sprawia, że elementy morfotyczne krwi chorych z grupy THW otrzymują większą dawkę promieniowania w porów-

TABELA 1

Następstwa ekonomiczne stosowania rekombinowanej ludzkiej tyreotropiny zamiast przerwania podawania hormonów tarczycy w zależności od różnych przyjętych wartości progowych. Za wartość progową przyjęto retencję jodu promieniotwórczego, poniżej której chorego można wypisać ze szpitala

Wartość progowa (MBq)	THW	Thyrogen	
	Całkowity koszt pobytu w szpitalu (€)	Całkowity koszt pobytu w szpitalu wraz z kosztem Thyrogenu	Całkowity koszt pobytu w szpitalu z wyłączeniem kosztu Thyrogenu (798 USD)
1480	1004 (961-1219)	1716 (1673-1802)	918 (875-1004)
740	1434 (1305-1692)	1802 (1759-2060)	1004 (971-1262)
400	1807 (1606-2079)	2146 (2060-2275)	1348 (1262-1477)
200	1993 (1821-2423)	2275 (2146-2576)	1477 (1348-1778)

Dane podano jako średnie (przedział ufności). THW – przerwanie podawania hormonu tarczycy. Zaadaptowane za zgodą z Borget i wsp.<sup>27</sup>

TABELA 2

	Przerwanie podawania hormonu tarczycy	Thyrogen
Porównanie przerwania podawania hormonu tarczycy z zastosowaniem Thyrogenu jako przygotowania do leczenia jodem promieniotwórczym <sup>131</sup> I		
Czas przygotowania	2 tygodnie (T3) i 4 tygodnie (T4)	2 dni
Koszt leku	Brak	Duży
Skuteczność	Dobra	Dobra
Stymulacja	Przedłużona	Krótkotrwała
Działania niepożądane	Przemijająca niedoczynność tarczycy	Nudności/bóle głowy
Jakość życia	Zmęczenie	Bez zmian
Zwolnienie z pracy <sup>a</sup>	Dłuższe	Krótsze
Pobyt w szpitalu <sup>a</sup>	Dłuższy	Krótszy średnio o dzień
Dawka promieniowania	Mała do umiarkowanej	Do 35% mniejsza
Radiotoksyczność	Większa	Mniejsza
Ryzyko chorób towarzyszących	Umiarkowane	Mniejsze
Ryzyko wzrostu guza	Może być większe	Małe
Odległe działania niepożądane	Nieudokumentowane	Nieznanie

<sup>a</sup> Europejska analiza kosztów w stosunku do skuteczności.

naniu z obserwowaną w grupie chorych z prawidłową czynnością tarczycy przyjmujących Thyrogen ( $0,167 \pm 0,061$  vs  $0,109 \pm 0,028$  mGy/MBq,  $p < 0,0001$ ).<sup>25</sup> Remy i wsp.<sup>24\*</sup> mierzyli retencję jodu promieniotwórczego w całym ciele, ogniskową retencję w żołądku i jelicie cienkim, a także wydalanie jodu z moczem u 254 chorych (36 w grupie Thyrogenu i 218 w grupie THW). Średni efektywny czas rozpadu połowicznego był w grupie Thyrogenu krótszy o 31% ( $10,5$  vs  $15,7$  godziny w grupie THW).<sup>24\*</sup> Czas pozostawania jodu w żołądku i całym ciele również był krótszy (odpowiednio  $1,5$  godziny w grupie Thyrogenu vs  $2,9$  godziny w grupie THW oraz  $15,2$  godziny w grupie Thyrogenu vs  $23,0$  godziny w grupie THW), natomiast w okrężnicy i pęcherzu moczowym był podobny. Autorzy przypisywali obserwowane różnice opóźnionemu wydalaniu radioaktywnego jodu przez nerki u chorych z grupy THW i niedoczynnością tarczycy,<sup>24\*25</sup> ponieważ rutynowo podawano im środki przeczyszczające. Ich zdaniem prawidłowa czynność tarczycy u chorych z grupy Thyrogenu przyczynia się do zmniejszenia dawki promieniowania przypadającej na tkanki poza tarczycą i skrócenia czasu pobytu w szpitalu.<sup>24\*</sup> Rosario i wsp.<sup>26\*</sup> przeprowadzili dalsze badania radiotoksycznego wpływu jodu promieniotwórczego na gruczoły ślinowe, gonady i krew u chorych poddawanych leczeniu ablacyjnemu jodem promieniotwórczym z zastosowaniem Thyrogenu lub po odstawieniu lewotyroksyny. W grupie ablacji połączonej z Thyrogenem stwierdzili mniejszy odsetek chorych ze zwiększonym stężeniem folikulotropiny (FSH; markera zaburzenia czynności jąder), małopłytkowością i nadmierną aktywnością amylazy (marker ostrego zapalenia gruczołów ślinowych).<sup>26</sup> Po porównaniu z grupą kontrolną, w której nie obserwowano różnic w stężeniach FSH, aktywności amylazy ani liczbie krwinek płytkowych u tych samych chorych z prawidłową czynnością w porównaniu z niedoczynnością tarczycy, autorzy uznali, że owe zmiany markerów biologicznych były skutkiem toksycznego działania promie-

niowania, co jest zgodne z wynikami innych badań dozymetrycznych.<sup>2,4,24\*,25</sup>

Analizując koszty w stosunku do korzyści wynikające ze stosowania Thyrogenu jako przygotowania do ablacji jodem promieniotwórczym u chorych na raka tarczycy, Borget i wsp.<sup>27</sup> stwierdzili, że jeśli przyjąć wartość  $400$  MBq za kryterium retencji w całym ciele, stosowanie Thyrogenu u chorych w eutyreozie w porównaniu do THW i leczenia chorych z niedoczynnością tarczycy znacząco skraca czas pobytu w szpitalu ( $2,7$  vs  $3,9$  dnia,  $p < 0,0001$ ). Różnice te mogą być spowodowane szybkim wydalaniem jodu promieniotwórczego u chorych w eutyreozie, u których zastosowano Thyrogen, z krótszym efektywnym okresem połowicznego rozpadu jodu promieniotwórczego <sup>131</sup>I ( $10,4$  godziny w grupie Thyrogenu vs  $15,9$  godziny w grupie THW,  $p < 0,001$ )<sup>27</sup> (tab. 1). Chociaż w Stanach Zjednoczonych leczenia ablacyjnego jodem promieniotwórczym nie prowadzi się rutynowo w szpitalu, u takich chorych trzeba uwzględnić lepszą jakość życia, jeśli czynność ich tarczycy jest prawidłowa.

W Yale u wszystkich chorych na raka tarczycy poddawanych ablacji jodem promieniotwórczym tkanki pozostałej po tyroidektomii wcześniej wykonuje się scyntyografię diagnostyczną z oznaczeniem jodochwytności. Natomiast przed planowanym leczeniem Thyrogenem pomija się to badanie z powodu nakładanych przez ubezpieczycieli ograniczeń zwrotu kosztów Thyrogenu. Tkanek gruczołu tarczowego cechuje większa jodochwytność niż tkankę raka tarczycy, dlatego zastosowanie dawki terapeutycznej <sup>131</sup>I ( $3700$ - $5550$  MBq lub  $100$ - $150$  mCi) u chorych z dużymi pozostałościami płatów tarczycy (wychwyty jodu promieniotwórczego w obrębie szyi  $> 5\%$ ) może sprawiać, że znaczne ilości jodu są wychwytywane właśnie przez tę tkankę, a nie przez węzły chłonne z przerzutami. U takich chorych autorzy chętniej stosują dwustopniowe leczenie radioaktywnym jodem <sup>131</sup>I, polegające na podaniu małej dawki wstępnej

(<1110 MBq lub 30 mCi), a następnie dużej dawki leczącej przetrwałego ogniska nowotworu. Chociaż nie przeprowadzono zakrojonych na dużą skalę prospektywnych badań porównujących odległe rokowanie u chorych z dużymi ogniskami przetrwałego raka tarczycy z rokowaniem chorych z małymi ogniskami, zdaniem autorów dwustopniowe postępowanie pozwala na dostarczenie większej ilości jodu promieniotwórczego do przerzutów, jeśli po dotychczasowym leczeniu pozostaje niewiele tkanki tarczycy.

#### THYROGEN PRZED LECZENIEM <sup>131</sup>I CHORYCH Z PRZERZUTAMI RAKA TARCZYCY

Stymulacja Thyrogenem poprzedzająca leczenie radioaktywnym jodem jest przedmiotem ożywionych dyskusji. Chociaż FDA ani organizacje europejskie nie zarejestrowały Thyroгенu jako leku przeznaczonego do stosowania z tego powodu, wielu praktykujących lekarzy wykorzystuje go w tym celu u chorych na raka tarczycy z przerzutami, zwłaszcza jeśli THW jest u nich przeciwwskazane lub uzyskanie zwiększonych stężeń endogennego TSH jest niemożliwe z powodu zaburzeń przysadki mózgowej. Obawy budzi jedynie przejściowe zwiększenie stężenia TSH u chorych przyjmujących Thyrogen, które może nie być równie skuteczne jak utrzymujące się zwiększone stężenia TSH u chorych z grupy THW.<sup>28,29</sup> Zdaniem niektórych zniszczenie komórek nowotworowych wymaga dłuższego okresu stymulacji, by zwiększyć wychwyty jodu promieniotwórczego i jego stężenie oraz wydłużyć efektywny okres jego półtrwania w tkance nowotworowej.<sup>30</sup> W kilku badaniach<sup>8,9</sup> sugerowano, że metoda THW powoduje większe wychwytywanie jodu promieniotwórczego i lepsze uwidocznienie ognisk nowotworu niż zastosowanie Thyroгенu. Niektórzy autorzy dowodzą, że różnice w wykrywalności mogą wynikać z dłuższej stymulacji nowotworu (4-6 tygodni) podczas THW niż w grupie przyjmującej Thyrogen (2-4 dni) i stosowania THW u chorych z większymi zmianami przetrwałymi. Chociaż brakuje wyników randomizowanych prospektywnych badań bezpośrednio porównujących wpływ Thyroгенu ze skutecznością THW przed podaniem jodu promieniotwórczego u chorych na raka tarczycy z przerzutami, na podstawie danych pochodzących z niewielkich badań retrospektywnych i opisów przypadków chorych<sup>28,29</sup> można sądzić, że całkowita remisja jest częstsza w grupie THW niż w grupie Thyroгенu. Dlatego niektórzy autorzy zalecają stosowanie THW, jeśli chorzy dobrze je tolerują, na-

tomiast Thyrogen podają tylko chorym, u których wywołanie niedoczynności tarczycy jest przeciwwskazane lub wówczas, gdy nie można osiągnąć zwiększonego stężenia endogennego TSH.<sup>28,29</sup>

Nie obserwowano natomiast znamiennych różnic w wynikach leczenia i odsetkach nawrotów między chorymi, u których leczenie jodem promieniotwórczym poprzedzało THW w porównaniu z Thyrogenem.<sup>4,5,23</sup> Można to ponownie tłumaczyć różnicami wielkości nowotworu. Skuteczność leczenia jodem promieniotwórczym silnie zależy od promienia ogniska nowotworu z uwagi na ograniczony zasięg promieniowania β, uwalnianego przez <sup>131</sup>I (w tkankach miękkich średnio <1 mm). Dlatego wyniki leczenia większych ognisk mogą być niezadowolające.

Możliwość powiększenia się guza lub powstania wokół niego obrzęku zapalnego, uciskającego okoliczne ważne narządy, obserwowane pod wpływem działania Thyroгенu, będą pewien niepokój.<sup>31</sup> Ponieważ wzrost ogniska nowotworu wymaga czasu, długotrwałe zwiększenie stężeń TSH pod wpływem THW (4-6 tygodni) może być mniej pożądane niż krótkotrwałe (2-4 dni) działanie Thyroгенu. Ponadto krótkotrwałe podawanie glikokortykoidów może ograniczyć powodowane przez Thyrogen powiększenie nowotworu lub obrzęk wokół niego.

Biorąc pod uwagę wszystkie za i przeciw, bezpieczeństwo dozymetryczne i lepsza jakość życia chorych sprawiają, że autorzy dostrzegają korzyści wynikające ze stosowania Thyroгенu u chorych na raka tarczycy z przerzutami (tab. 2). Porównanie odległych wyników leczenia wymaga jednak przeprowadzenia dużych badań prospektywnych.

#### PODSUMOWANIE

Opracowanie Thyroгенu znacząco zmieniło leczenie i obserwację chorych na raka tarczycy. Jego stosowanie jest bezpieczne, wygodne i zapewnia lepszą opiekę nad chorym. Określenie bezpieczeństwa podawania Thyroгенu i wynikających z tego korzyści wymaga dalszej oceny, ale jednocześnie należy być otwartym na nowe pomysły.

Tłumaczenie oryginalnej angielskiej wersji artykułu z Current Opinion in Oncology, January 2010; 22 (1): 6-10, wydawanego przez Lippincott Williams & Wilkins. Lippincott Williams & Wilkins nie ponosi odpowiedzialności za błędy powstałe w wyniku tłumaczenia ani nie popiera i nie poleca jakiegokolwiek produktów, usług lub urządzeń.

#### PIŚMIENICTWO

- szczególnie interesujące
- wyjątkowo interesujące

1 Duntas LH, Cooper DS. Review on the occasion of a decade of recombinant human TSH: prospects and novel uses. *Thyroid* 2008;18:509-516.

2 Pacini F, Castagna MG. Diagnostic and therapeutic use of recombinant human TSH (Thyrogen) in differentiated thyroid cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008;22:1009-1021.

3 Barbaro D, Boni G. Radioiodine ablation of postsurgical thyroid remnants after preparation with recombi-

nant human TSH: why, how and when. *Eur J Surg Oncol* 2007;33:535-540.

4 Pacini F, Ladenson PW, Schlumberger M, et al. Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotropin in differentiated thyroid carcinoma: results of an international, randomi-

zed, controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:926–932.

5 Robbins RJ, Larson SM, Sinha N, et al. A retrospective review of the effectiveness of recombinant human TSH as a preparation for radioiodine thyroid remnant ablation. *J Nucl Med* 2002;43:1482–1488.

6 Robbins RJ, Tuttle RM, Sharaf RN, et al. Preparation by recombinant human thyrotropin or thyroid hormone withdrawal are comparable for the detection of residual differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:619–625.

7 Mazzaferri EL, Kloos RT. Using recombinant human TSH in the management of well differentiated thyroid cancer: current strategies and future directions. *Thyroid* 2000;10:767–778.

8 Haugen BR, Pacini F, Reiners C, et al. A comparison of administration of well differentiated thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3877–3885.

9 Ladenson PW, Braverman LE, Mazzaferri EL, 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.

10 Cobin RH, Gharib H, Bergman DA, et al., Thyroid Carcinoma Task Force. AACE/AAES medical/surgical guidelines for clinical practice: management of thyroid carcinoma. American Association of Clinical Endocrinologists. American College of Endocrinology. *Endocr Pract* 2001;7:202–220.

11 Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006;16:109–142.

12 Robbins RJ, Robbins AK. Clinical review 156: Recombinant human thyrotropin and thyroid cancer management. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1933–1938.

13 Montesano T, Durante C, Attard M, et al. Age influences TSH serum levels after withdrawal of l-thyroxine or Thyrogen stimulation in patients affected by differentiated thyroid cancer. *Biomed Pharmacother* 2007;61:468–471.

14 Castagna MG, Brilli L, Pili T, et al. Limited value of repeat recombinant human thyrotropin (Thyrogen)-stimulated thyroglobulin testing in differentiated thyroid carcinoma patients with previous negative Thyrogen-stimulated thyroglobulin and undetectable basal serum thyroglobulin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:76–81.

• Wyniki tego badania oraz badania, które przeprowadzili Crocetti i wsp.,<sup>16</sup> ponownie potwierdzają, że uzyskanie ujemnego wyniku pierwszego pomiaru stężenia tyreoglobuliny w surowicy po stymulacji Thyrogenem, poprzedzającej leczenie jodem promieniotwórczym, jest znakomitym czynnikiem przepowiadającym. Autorzy nie

powtarzają w tej grupie podawania Thyrogenu ani jodu promieniotwórczego.

15 Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, et al. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1433–1441.

16 Crocetti U, Durante C, Attard M, et al. Predictive value of recombinant human TSH stimulation and neck ultrasonography in differentiated thyroid cancer patients. *Thyroid* 2008;18:1049–1053.

• Wyniki tego badania oraz badania, które przeprowadzili Castagna i wsp.,<sup>14</sup> ponownie potwierdzają, że uzyskanie ujemnego wyniku pierwszego pomiaru stężenia tyreoglobuliny po stymulacji Thyrogenem, poprzedzającej leczenie jodem promieniotwórczym, jest znakomitym czynnikiem przepowiadającym.

17 Kim CH, Yoo I, Chung YA, et al. Influence of thyroid-stimulating hormone on 18F-fluorodeoxyglucose and 99mTc-methoxyisobutylisonitrile uptake in human poorly differentiated thyroid cancer cells *in vitro*. *Ann Nucl Med* 2009;23:131–136.

18 Saab G, Driedger AA, Pavlosky W, et al. Thyroid-stimulating hormone-stimulated fused positron emission tomography/computed tomography in the evaluation of recurrence in 131I-negative papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2006;16:267–272.

19 Larson SM, Robbins R. Positron emission tomography in thyroid cancer management. *Semin Roentgenol* 2002;37:169–174.

20 Chin BB, Patel P, Cohade C, et al. Recombinant human thyrotropin stimulation of fluoro-D-glucose positron emission tomography uptake in well differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:91–95.

21 Petrich T, Bomer AR, Otto D, et al. Influence of Thyrogen on [(18)F]fluorodeoxyglucose uptake by differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29:641–647.

22 Lebouleux S, Schroeder PR, Busaidy NL, et al. Assessment of the incremental value of recombinant thyrotropin stimulation before 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography imaging to localize residual differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1310–1316.

• Pierwsze badanie wskazujące na coraz większą przydatność Thyrogenu w tej samej grupie chorych w wykrywaniu przetrwałych ognisk raka tarczycy za pomocą FDG PET/TK.

23 Tuttle RM, Brokhin M, Omry G, et al. Recombinant human TSH-assisted radioactive iodine remnant ablation achieves short-term clinical recurrence rates similar to those of traditional thyroid hormone withdrawal. *J Nucl Med* 2008;49:764–770.

• Pierwsze badanie wskazujące na podobną skuteczność Thyrogenu wraz z ablacją jodem promieniotwórczym do osiągniętej po przerwaniu leczenia hormonem tarczycy, gdy za punkt końcowy przyjęto nawrót nowotworu. W obu grupach badania byli chorzy na DTC w różnym stopniu zaawansowania (I-IV), a uzyskane wyniki były podobne. Nie porównywano wprawdzie bezpośrednio grup chorych z przerzutami, stwierdzono zbliżoną skuteczność stosowania Thyrogenu i przerwania podawania hormonu tarczycy.

24 Remy H, Borget I, Lebouleux S, et al. 131I effective half-life and dosimetry in thyroid cancer patients. *J Nucl Med* 2008;49:1445–1450.

• Stwierdzono, że średni efektywny okres połowicznego rozpadu <sup>131</sup>I u chorych po zastosowaniu Thyrogenu jest o 31% krótszy w porównaniu do obserwowanego u chorych po przerwaniu podawania hormonu tarczycy. Leczenie Thyrogenem pozwala na ograniczenie dawki przypadającej na tkanki poza tarczycę.

25 Hanscheid H, Lassmann M, Luster M, et al. Iodine biokinetics and dosimetry in radioiodine therapy of thyroid cancer: procedures and results of a prospective international controlled study of ablation after Thyrogen or hormone withdrawal. *J Nucl Med* 2006;47:648–654.

26 Rosario PW, Borges MA, Purisch S. Preparation with recombinant human thyroid-stimulating hormone for thyroid remnant ablation with 131I is associated with lowered radiotoxicity. *J Nucl Med* 2008;49:1776–1782.

• Pierwsze badanie wskazujące na mniejszą skuteczność leczenia jodem promieniotwórczym chorych, u których wcześniej zastosowano Thyrogen, w porównaniu z chorymi, u których przzerwano podawanie hormonu tarczycy.

27 Borget I, Remy H, Chevalier J, et al. Length and cost of hospital stay of radioiodine ablation in thyroid cancer patients: comparison between preparation with thyroid hormone withdrawal and thyrogen. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:1457–1463.

28 Zanotti-Fregonara P, Hindie E, Toubert ME, Rubello D. What role for recombinant human TSH in the treatment of metastatic thyroid cancer? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:883–885.

29 Zanotti-Fregonara P, Rubello D, Hindie E. Recombinant human TSH in differentiated thyroid cancer: a nuclear medicine perspective. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:1397–1399.

30 Luster M, Schlumberger M, Pacini F. Comment on: Recombinant human TSH in differentiated thyroid cancer: a nuclear medicine perspective. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:329–330.

31 Braga M, Ringel MD, Cooper DS. Sudden enlargement of local recurrent thyroid tumor after recombinant human TSH administration. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5148–5151.