

# Zróznicowany rak tarczycy: aktualny stan wiedzy

Tracy S. Wang, Sanziana A. Roman, Julie A. Sosa

Current Opinion in Oncology 2011, 23: 7-12.

## WSTĘP

Częstość występowania zróznicowanego raka tarczycy (differentiated thyroid cancer, DTC) stale się zwiększa. Kilka aspektów postępowania w przypadku tego nowotworu nadal budzi kontrowersje, w tym wskazania do profilaktycznej limfadenektomii przedziału środkowego szyi oraz stosowanie rekombinowanej ludzkiej tyreotropiny (rhTSH) jako przygotowania chorych z rozpoznaniem raka o małym ryzyku progresji do ablacji pozostawionych po operacji fragmentów tkanki tarczycy jodem promieniotwórczym<sup>131</sup>.

## OSTATNIE ODKRYCIA

Przedział środkowy szyi obejmuje węzły chłonne przedkrtaniowe, przedtchawicze i okototchawicze. Opis zabiegu limfadenektomii powinien zawierać wskazania do jej wykonania (limfadenektomia profilaktyczna lub lecznicza) oraz informację o jej zakresie (jednostronna czy obustronna). Po upływie 3,7 roku od leczenia ablacyjnego jodem promieniotwórczym przeprowadzonego w stymulacji rhTSH wskaźniki skutecznej ablacji określanej jako brak gromadzenia jodu promieniotwórczego w scyntygrafii całego ciała okazały się podobne jak w przypadkach leczenia prowadzonego po odstawieniu hormonów tarczycy (84% chorych w eutyreozie i 94% chorych w hipotyreozie), a stężenie tyreoglobuliny podczas stymulacji nie sięgało 2 ng/ml (u 95% osób w eutyreozie i u 96% w hipotyreozie). W Stanach Zjednoczonych koszt rhTSH dla jednego chorego wynosi 15 994 USD z inkrementalnym kosztem społecznym wynoszącym 1365 USD dla chorego, a inkrementalny wskaźnik efektywności kosztów wynosiłby 52 554 USD/QALY (quality-adjusted-life-year, rok życia z uwzględnieniem jego jakości).

## PODSUMOWANIE

Zastosowanie rhTSH w celu przygotowania do ablacji kikutów tarczycy u chorych na zróznicowanego raka tarczycy o małym ryzyku progresji zapewnia podobną skuteczność zniszczenia pozostawionych po operacji fragmentów tarczycy i aktywność przeciwnowotworową, jak odstawienie hormonów tarczycy. Jednocześnie wiąże się z lepszą jakością życia chorych. Efektywność kosztów pozostaje powyżej przyjętego tradycyjnie progu, ale zależy od ceny rhTSH, zdolności chorego do pracy, liczby dni zwolnienia lekarskiego i odsetka skutecznej ablacji.

## SŁOWA KLUCZOWE

limfadenektomia przedziału środkowego szyi, zróznicowany rak tarczycy, jod promieniotwórczy, rekombinowana ludzka tyreotropina

### Dr Wang,

Department of Surgery,  
Division of Surgical Oncology,  
Medical College of Wisconsin,  
Milwaukee, Wisconsin,  
Stany Zjednoczone.

### Dr Roman,

Department of Surgery,  
Yale University School of Medicine,  
New Haven, Connecticut,  
Stany Zjednoczone.

### Dr Sosa,

Department of Surgery,  
Yale University School of Medicine,  
New Haven, Connecticut,  
Stany Zjednoczone.

### Adres do korespondencji:

Dr Tracy S. Wang, MD, MPH,  
Department of Surgery,  
Medical College of Wisconsin,  
9200 W. Wisconsin Avenue,  
Milwaukee, WI 53226, USA;  
e-mail: tswang@mcw.edu

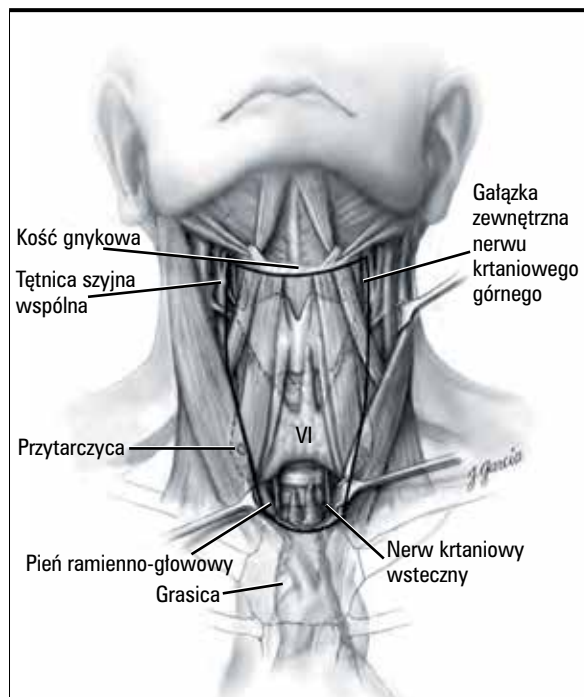
## WPROWADZENIE

W Stanach Zjednoczonych zapadalność na raka tarczycy w 2010 r. oszacowano na 44 670 przypadków. Zajmuje on piątą pozycję wśród najczęściej występujących nowotworów złośliwych u kobiet.<sup>1</sup> Większość przypadków stanowią zróźnicowane raki tarczycy (differentiated thyroid carcinoma, DTC; podtypy: brodawkowy i pęcherzykowy), cechujące się doskonałym rokowaniem i znakomitymi wskaźnikami przeżycia odległego.<sup>2</sup> W artykule zamieszczono przegląd najnowszego piśmiennictwa na temat postępowania w przypadku DTC, w tym dotyczącego zabiegu usuwania węzłów chłonnych przedziału środkowego szyi i zastosowania rekombinowanej ludzkiej tyreotropiny (rhTSH) przed ablacyjnym leczeniem jodem promieniotwórczym <sup>131</sup>I u chorych na DTC o małym ryzyku progresji.

## WYCIECIE WĘZŁÓW CHŁONNYCH PRZEDZIAŁU ŚRODKOWEGO SZYI W PRZYPADKACH ZRÓŻNICOWANEGO RAKA TARCZYCY

W leczeniu chorych na DTC podstawowe znaczenie nadal mają: zabieg chirurgiczny, terapia ablacyjna jodem promieniotwórczym oraz stosowanie hormonu tarczycy w dawce supresyjnej. Zakres zabiegu operacyjnego i rola profilaktycznej centralnej limfadenektomii szyjnej ciągle

## RYCINA 1



**Schematyczny widok szyi od przodu ze wskazaniem granic przedziału środkowego szyi.**

Reprodukowano za zgodą z: Carty i wsp.<sup>6\*\*</sup>

jeszcze budzą kontrowersje.<sup>3</sup> Shen i wsp.<sup>4</sup> dokonali przeglądu 295 zabiegów limfadenektomii przedziału środkowego szyi (w tym 189 przeprowadzonych równocześnie z pierwotnie radykalną tyreoidektomią oraz 106 wykonanych podczas reoperacji). Wznowę DTC w obrębie centralnych węzłów chłonnych szyi obserwowano równie często w obu grupach (odpowiednio 12 i 14%) i choć przemijająca hipokalcemia występowała częściej w grupie chorych poddanych limfadenektomii podczas pierwszego zabiegu operacyjnego, występowanie trwałej niedoczynności przytarczyc, jak również przemijającej oraz trwałej chrypki nie różniły się w obu grupach. Zdaniem autorów podobna częstość wznowy choroby oraz powikłań leczenia wskazują, że u chorych poddawanych tyreoidektomii z powodu DTC nie ma potrzeby przeprowadzać profilaktycznej limfadenektomii przedziału środkowego szyi.

Inne były wyniki badania w grupie 81 chorych poddanych tyreoidektomii z powodu DTC. Moo i wsp.<sup>5</sup> stwierdzili, że u 36 chorych, u których nie przeprowadzono rutynowej profilaktycznej limfadenektomii przedziału środkowego szyi, odsetek wznowy nowotworu był większy niż u 45 chorych, u których ją przeprowadzono (odpowiednio 17 i 4%, wartość *p* nieznamienista statystycznie). U osób, u których przeprowadzono profilaktyczną centralną limfadenektomię, stosowano większą aktywność jodu promieniotwórczego <sup>131</sup>I (odpowiednio 103 i 66 mCi, *p* < 0,05). Autorzy sugerują, że zabieg profilaktycznej limfadenektomii przedziału środkowego szyi może przyczyniać się do obniżenia wskaźników wznowy DTC. Jednocześnie stwierdzono, że u chorych poddanych limfadenektomii przedziału środkowego szyi znacznie częściej trzeba było dokonywać autotransplantacji przytarczyc (16 vs 3%), częściej występowała przemijająca hipokalcemia (31 vs 5%), natomiast trwała hipokalcemia występowała z podobną częstością w obu grupach (0 vs 3%).

Kontrowersje dotyczące znaczenia limfadenektomii przedziału środkowego szyi w przypadkach DTC wynikają częściowo z niejednorodnej terminologii anatomicznej. Chirurgiczna Grupa Robocza American Thyroid Association (ATA) opublikowała arkusz uzgodnień dotyczący nazewnictwa i klasyfikacji limfadenektomii przedziału środkowego szyi z powodu raka tarczycy.<sup>6\*\*</sup> Przedział środkowy określono jako przestrzeń ograniczoną przez: od góry – kość gnykową; bocznie – tętnice szyjne; od przodu – warstwę powierzchowną głębokiej powięzi szyjnej, od tyłu – warstwę głęboką głębokiej powięzi szyjnej oraz od dołu – pień ramiennogłówny z prawej strony i odpowiadającą mu płaszczyznę osiową z lewej (ryc. 1). Do struktur anatomicznych mieszczących się w przedziale środkowym należą: krtań, gardło dolne, tchawica, przełyk, tarczycy, przytarczycy, nerwy kraniowe (górny i wsteczny) oraz naczynia krwionośne (tętnice tarczycowe górne i dolne, żyły tarczycowe: dolna, środkowa i górna). Przerzuty DTC najczęściej występują w węzłach chłonnych przedkraniowych (delfickich),

przedtchawicznych oraz w prawych i lewych węzłach okołotchawicznych (leżących do przodu i do tyłu od nerwów krtaniowych wstecznych).

Zgodnie z ustaleniami grupy roboczej lecznicza limfadenektomia przedziału środkowego szyi jest wskazana w przypadkach jawnych klinicznie przerzutów do węzłów chłonnych (stwierdzonych przed operacją lub śródoperacyjnie) lub przerzutów uwidocznionych w badaniach obrazujących. Określenie profilaktyczna/elektywna limfadenektomia przedziału środkowego szyi oznacza, że przerzuty w węzłach chłonnych szyi nie zostały stwierdzone na podstawie badania przedmiotowego ani metodami obrazującymi. Zabieg limfadenektomii przedziału środkowego szyi powinien obejmować węzły chłonne przedkrtaniowe, przedtchawicze oraz przynajmniej jedną grupę węzłów okołotchawicznych. W opisach operacji należy zamieszczać informację, czy limfadenektomię przedziału środkowego szyi przeprowadzono jako profilaktyczną/elektywną, czy też jako leczniczą oraz czy przeprowadzono limfadenektomię jednostronną czy obustronną.<sup>6\*\*</sup>

#### REKOMBINOWANY HORMON TYREOTROPOWY I ABLACJA TARCZYCY JODEM PROMIENIOTWÓRCZYM<sup>131</sup>

Większość chorych po zabiegu całkowitej tyreoidektomii wymaga leczenia uzupełniającego, jakim jest ablacja tkanki tarczycy pozostałej po operacji.<sup>7\*\*</sup><sup>8</sup> Maksymalne gromadzenie <sup>131</sup>I w kikutach płatów tarczycy zachodzi, gdy chory jest wprowadzony w stan niedoczynności tarczycy, który uzyskuje się na ogół odstawiając hormon tarczycy (thyroid hormone withdrawal, THW). Oznacza to, że przez 4-6 tygodni po zabiegu tyreoidektomii choremu nie zaleca się stosowania hormonów tarczycy lub odstawia się je na kilka tygodni przed planowanym leczeniem ablacyjnym. Do niepożądanych następstw takiego postępowania należą: objawy niedoczynności tarczycy, nasilenie się chorób towarzyszących oraz pogorszenie jakości życia (quality of life, QOL).<sup>9-11,12•,13•,14</sup> Alternatywą dla THW jest stosowanie rhTSH, egzogennej postaci hormonu tyreotropowego (TSH), który pobudza receptor TSH oraz wychwyty jodu <sup>131</sup>I przez pozostawione po operacji fragmenty tkanki tarczycy, gdy tymczasem chory nadal przyjmuje l-tyroksynę.<sup>15</sup> W 2007 r. Food and Drug Administration zarejestrowała rhTSH do stosowania w pooperacyjnej ablacji fragmentów tkanki tarczycy jodem promieniotwórczym <sup>131</sup>I, co zostało odnotowane w aktualnych zaleceniach dotyczących postępowania w przypadkach zróżnicowanego raka tarczycy wydanych przez ATA w 2009 r. Adnotacja, że „ablację pozostawionych po operacji fragmentów tkanki tarczycy można przeprowadzić po odstawieniu l-tyroksyny lub w stymulacji rhTSH” otrzymała klasę „A”, jako zalecenie o dużej mocy, oparte na silnych dowodach na to, że interwencja może istotnie poprawić wyniki leczenia.<sup>7\*\*</sup>

#### REKOMBINOWANY LUDZKI HORMON TYREOTROPOWY A JAKOŚĆ ŻYCIA

Wykazano, że rhTSH ma dodatni wpływ na jakość życia chorych. Schroeder i wsp.<sup>9</sup> przeprowadzili badanie, w którym 228 chorym w trzech punktach czasowych dano do wypełnienia krótki kwestionariusz dotyczący zdrowia i samopoczucia – Short-Form 36 Health Survey (SF-36). Było to: podczas stosowania l-tyroksyny, po zastosowaniu rhTSH i po odstawieniu l-tyroksyny. W porównaniu z ogólną populacją wyniki SF-36 mieściły się w normie lub przekraczały ją w sześciu z ośmiu badanych dziedzin – aspektów jakości życia w przypadku osób przyjmujących l-tyroksynę oraz w siedmiu z ośmiu u osób, u których zastosowano rhTSH. Po odstawieniu l-tyroksyny punktacja obniżyła się znacznie we wszystkich badanych dziedzinach. W przypadku THW wyniki były gorsze niż u chorych na zastoinową niewydolność krążenia w sześciu badanych dziedzinach, w trzech dziedzinach w porównaniu z chorymi na depresję oraz w sześciu w porównaniu z cierpiącymi na migrenowe bóle głowy. W pięć tygodni po THW Rosario i wsp.<sup>16</sup> stwierdzili istotny wzrost wskaźników ryzyka chorób układu krążenia, spowodowany niedoczynnością tarczycy, co więcej, niedoczynność tarczycy była przyczyną średnio 8,7-dniowej absencji w pracy. Również Borget i wsp.<sup>17</sup> stwierdzili, że chorzy otrzymujący rhTSH znacznie rzadziej wymagają zwolnienia lekarskiego z pracy niż osoby odstawiające l-tyroksynę, a średni okres zwolnienia był krótszy.

W prospektywnym randomizowanym badaniu z grupą kontrolną wzięło udział 74 chorych, u których terapię ablacyjną jodem promieniotwórczym przeprowadzono w stymulacji rhTSH. Początkowo po tyreoidektomii wszyscy chorzy stosowali l-tyroksynę. Tydzień po zabiegu chirurgicznym chorych podzielono losowo na odstawiających l-tyroksynę oraz na tych, którzy otrzymają rhTSH. U chorych w ramieniu THW do stosowania l-tyroksyny powrócono nazajutrz po leczeniu ablacyjnym. W dniu wypisania ze szpitala oraz podczas każdej wizyty kontrolnej chorym dawano do wypełnienia kwestionariusze dotyczące parametrów społeczno-demograficznych, odczuwanego niepokoju, depresji i jakości życia z wykorzystaniem skali funkcjonalnej oceny leczenia choroby przewlekłej z podskalą dotyczącą zmęczenia (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue, FACIT-F). FACIT-F składa się z pięciu części, które zawierają pytania o stan fizyczny, życie rodzinne/towarzyskie, stan emocjonalny i funkcjonowanie w życiu codziennym, jak również podskalę oceny zmęczenia, która odnosi się do wpływu zmęczenia na codzienną aktywność chorego.<sup>12\*\*</sup> W grupie chorych wprowadzonych w stan niedoczynności tarczycy w okresie między wypisaniem ze szpitala po operacji a leczeniem ablacyjnym stwierdzono znaczne pogorszenie jakości życia; obserwowane zmiany widoczne były najlepiej w całkowitej punktacji FACIT-F ( $p < 0,003$ ), wskaźniku samopoczucia w skali FACIT-F (suma wyników w skali stanu fizycznego i funkcjonowania oraz podskali zmęcze-

nia,  $p < 10^{-3}$ ) oraz całkowitej liczbie punktów uzyskanych po wypełnieniu kwestionariusza czynnościowej oceny leczenia przeciwnowotworowego – ogólnej (Functional Assessment of Cancer Therapy – General, FACT-G; suma punktacji uzyskanej w skalach samopoczucia fizycznego, społecznego, aktywności i sprawności oraz emocjonalnej,  $p=0,005$ ). Takich różnic QOL nie stwierdzano w grupie, w której zastosowano rhTSH, nie występowały one również w czasie późniejszej obserwacji (po 3 i po 9 miesiącach).<sup>12•</sup>

W randomizowanym badaniu z grupą kontrolną Lee i wsp.<sup>13•</sup> podzielili losowo 291 chorych po operacji tarczycy na trzy grupy. Chorzy, którzy znaleźli się w grupie pierwszej, odstawili l-tyroksynę na 4 tygodnie, chorzy w grupie drugiej przed pierwsze dwa tygodnie po odstawieniu l-tyroksyny przyjmowali liotyroninę, a przez następne dwa nie przyjmowali hormonów tarczycy, a u chorych w grupie trzeciej zastosowano rhTSH. W celu przeprowadzenia oceny jakości życia chorych w okresie leczenia ablacyjnego poproszono ich o wypełnienie kwestionariusza składającego się z siedmiu części. Zamieszczone w nim pytania dotyczyły dolegliwości, objawów niedoczynności tarczycy, czasu utrzymywania się dolegliwości, ich wpływu na życie społeczne, zmiany nastroju i potrzeby korzystania z pomocy medycznej. Jeśli nie liczyć korzystania z pomocy medycznej, jakość życia wszystkich chorych, którzy odstawili l-tyroksynę była znacznie gorsza niż u chorych, u których zastosowano rhTSH. Nie stwierdzono różnicy w jakości życia między chorymi z dwóch grup, które odstawiały l-tyroksynę.

#### SKUTECZNOŚĆ STOSOWANIA REKOMBINOWANEGO LUDZKIEGO HORMONU TYREOTROPOWEGO

Wykazano, że badania diagnostyczne łącznie z kontrolną scyntyografią jodem promieniotwórczym wykonane po zastosowaniu rhTSH są miarodajne w stopniu porównywalnym z badaniami scyntygraficznymi przeprowadzonymi po odstawieniu l-tyroksyny.<sup>18</sup> Pacini i wsp.<sup>19</sup> przeprowadzili prospektywne randomizowane wielośrodkowe badanie z udziałem chorych poddawanych leczeniu ablacyjnemu w stymulacji rhTSH. Za podstawowe kryterium skuteczności leczenia przyjęto „brak widocznego wychwyty jodu promieniotwórczego w łożu tarczycy lub, jeśli jest on widoczny, wychwyty poniżej 0,1%”. Na podstawie wyników badań scyntygraficznych wykonanych 8 miesięcy po leczeniu stwierdzono, że ablacja była skuteczna u wszystkich chorych w obu grupach. Gdy jako drugie kryterium skutecznej ablacji przyjęto stężenie tyreoglobuliny stymulowanej rhTSH poniżej 2 ng/ml, stwierdzono, że ablacja była skuteczna u 96% chorych, którzy otrzymali rhTSH oraz u 86%, u których leczenie przeprowadzono po odstawieniu l-tyroksyny (wartość  $p$  nieznamienna statystycznie).

Po 3,7 roku dalszej obserwacji tych samych 63 chorych, którzy wzięli udział w przytoczonym wyżej badaniu, stwierdzono, że u chorych, którzy przeszli leczenie

ablacyjne w stymulacji rhTSH, częstość występowania wznowy nowotworu oraz utrzymywania się wychwyty jodu promieniotwórczego w łożu tarczycy są takie same, jak u osób, które były leczone po odstawieniu l-tyroksyny. U 48 chorych po zastosowaniu rhTSH oznaczono stężenie tyreoglobuliny, a scyntyografię całego ciała jodem promieniotwórczym przeprowadzono u 43 chorych. Gdy za kryterium skuteczności ablacji przyjęto wychwyty <sup>131</sup>I w łożu tarczycy poniżej 0,1%, stwierdzono, że leczenie ablacyjne było skuteczne u wszystkich chorych; u pięciu widoczny był śladowy wychwyty jodu promieniotwórczego. Trwała ablację stwierdzono łącznie u 94% osób, które leczono po wprowadzeniu ich w stan niedoczynności tarczycy oraz u 84% chorych, którzy przeszli leczenie, będąc w eutyreozie (wartość  $p$  nieznamienna statystycznie). Po dołączeniu drugiego kryterium skuteczności ablacji – stężenia tyreoglobuliny w surowicy podczas stymulacji rhTSH poniżej 2 ng/ml – kryteria skutecznej ablacji spełniali wszyscy oprócz dwóch chorych, a odsetek ablacji wynosił 95% w grupie leczonej po wprowadzeniu w stan niedoczynności tarczycy oraz 96% w grupie chorych pozostających w eutyreozie.<sup>20••</sup>

Tuttle i wsp.<sup>21</sup> przedstawili wyniki obserwacji 394 chorych po leczeniu ablacyjnym jodem promieniotwórczym, u których średnio 2,5 roku po ablacji wykonano badania w kierunku wznowy raka. Stwierdzili, że w grupie 320 osób, u których ablację przeprowadzono w stymulacji rhTSH, „brak cech klinicznych choroby nowotworowej” był bardziej prawdopodobny niż u 74 osób przygotowanych do leczenia ablacyjnego przez odstawienie l-tyroksyny (76 vs 62%,  $p=0,1$ ). W grupie chorych, u których zastosowano rhTSH, rzadziej też stwierdzano przetrwała chorobę nowotworową (16 vs 24%,  $p=0,1$ ). Stosując kryterium stężenia tyreoglobuliny w czasie supresji TSH poniżej 2 ng/ml oraz poniżej 10 ng/ml podczas stymulacji, w obydwu grupach stwierdzano podobny odsetek jawnej klinicznie wznowy raka oraz istotnego wychwyty w łożu tarczycy bez innych cech utrzymującej się choroby nowotworowej. W grupie 291 pacjentów, u których 12-18 miesięcy po ablacji wykonano diagnostyczną scyntyografię całego ciała, u 95% osób, u których ablację przeprowadzono w stymulacji rhTSH, oraz u 90% chorych, których leczono po odstawieniu l-tyroksyny, po 48 godzinach od podania jodu promieniotwórczego nie uwidocznił wychwyty tego izotopu w łożu tarczycy (lub wynosił poniżej 0,1%) ( $p=0,35$ ). U osób, którym podano rhTSH, po dalszych 6 miesiącach stężenie tyreoglobuliny podczas supresji TSH było znacznie mniejsze niż u chorych leczonych po odstawieniu l-tyroksyny (0,6 vs 1 ng/ml,  $p=0,003$ ).<sup>21</sup>

Wykazano, że ablacja z zastosowaniem rhTSH jest wartościową metodą leczenia uzupełniającego u chorych z przerzutami raka tarczycy o małej objętości, gromadzącymi jod promieniotwórczy. W badaniu, w którym przeprowadzono analizę retrospektywną 84 chorych, u których w badaniu scyntygraficznym po ablacji jodem promieniotwórczym wykryto ogniska gromadzenia tego izotopu

poza łożą tarczycy, stwierdzono, że u 64 spośród tych chorych leczenie przeprowadzono w stymulacji rhTSH. U 76 chorych przerzuty stwierdzono w węzłach chłonnych szyi, a u ośmiu – przerzuty w płucach. W trwającym 2,7 roku okresie obserwacji u 70% chorych z grupy, w której zastosowano rhTSH oraz u 55% osób, które odstawiły l-tyroksynę, w kolejnych badaniach nie stwierdzano cech choroby. Niezależnie od metody stymulacji wychwytu jodu promieniotwórczego skuteczność zniszczenia przerzutów miejscowych wychytujących jod (rhTSH 70%, THW 63%) oraz przerzutów do płuc (rhTSH 75%, THW 25%) była podobna.<sup>22••</sup>

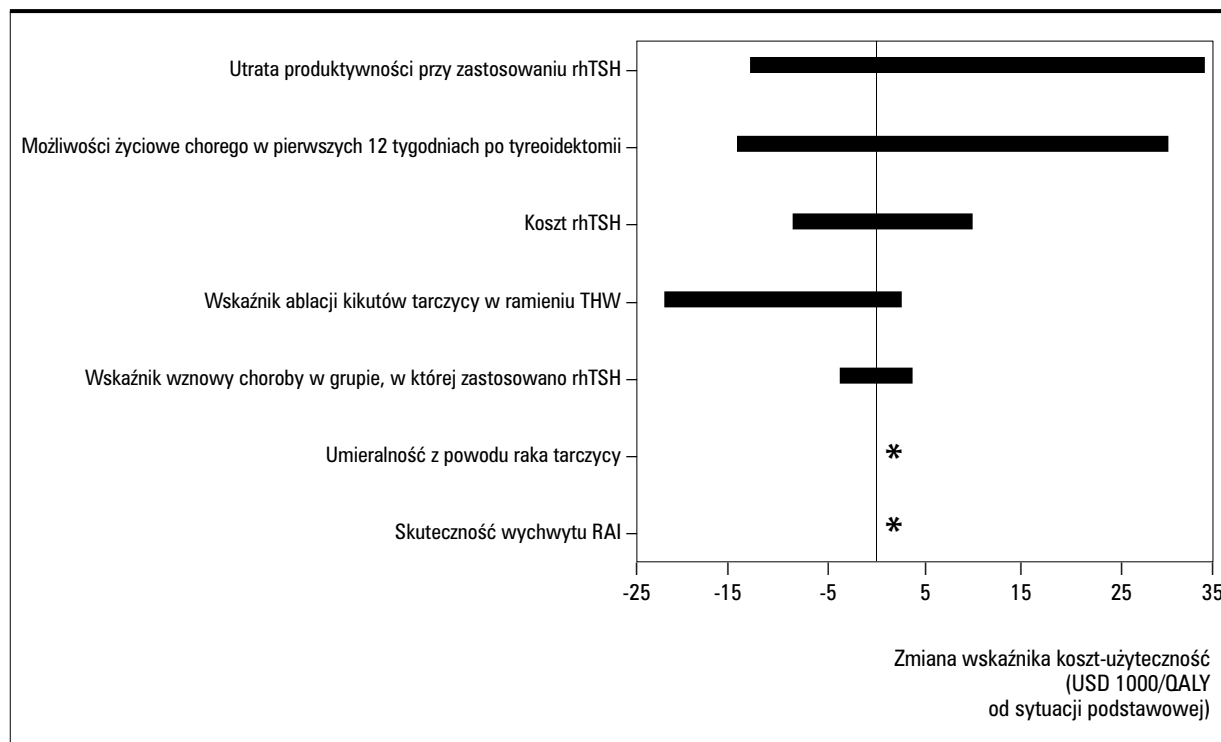
Większość badań, w których oceniano przydatność rhTSH, prowadzono jedynie z udziałem osób dorosłych. W zakończonym niedawno badaniu wielośrodkowym oceniano bezpieczeństwo stosowania rhTSH u dzieci i młodzieży do 18 r.ż. U stu osób 181 razy zastosowano rhTSH. Celem takiego postępowania było uniknięcie niedoczynności tarczycy (34%), jego uzasadnienie stanowiły „względy medyczne” (24%) lub bardzo zła tolerancja odstawienia l-tyroksyny (20%). Rekombinowaną ludzką tyreotropinę najczęściej stosowano przed kontrolnymi badaniami diagnostycznymi (61%). W 92% przypadków była ona poda-

wana zgodnie z dawkowaniem przyjętym dla osób dorosłych. W 88% przypadków nie donoszono o wydarzeniach niepożądanych. Najpowszechniej występującym wydarzeniem niepożądanym były nudności (5%) i wymioty (3%). Szczytowe stężenie TSH 3 dni po zastosowaniu rhTSH okazało się wystarczające, aby przeprowadzić miarodajne badania. W 98% przypadków przekraczało ono 25 mJ./l. Wykazano, że stosowanie rhTSH u dzieci i młodzieży jest bezpieczne i zapewnia dostateczny wzrost stężenia TSH. Jednak skuteczność diagnostyczna i terapeutyczna scyntygrafii całego ciała po zastosowaniu rhTSH oraz dostateczność ablacji pozostawionych po operacji fragmentów tkanki tarczycowej pozostają nieznane.<sup>23•</sup>

#### EFEKTYWNOŚĆ KOSZTÓW STOSOWANIA REKOMBINOWANEGO LUDZKIEGO HORMONU TYREOTROPOWEGO

Mimo wyników badań wskazujących na skuteczność stosowania rhTSH oraz na związaną z nim poprawę jakości życia chorych głównym problemem pozostaje cena rhTSH. Borget i wsp.<sup>24</sup> stwierdzili, że szybsza eliminacja

RYCINA 2



#### Podsumowanie analizy wrażliwości w porównaniu z analizą sytuacji podstawowej (base case).

Linia pionowa w punkcie zero odpowiada sytuacji podstawowej (base case); słupki poziome po jej prawej stronie odpowiadają zmniejszonemu wskaźnikowi koszt-użyteczność zastosowania rhTSH, słupki poziome na lewo od niej odpowiadają poprawie proporcji kosztów do użyteczności przy stosowaniu rhTSH.

RAI – jod promieniotwórczy, THW – odstawienie hormonu tarczycy; TSH – hormon tyreotropowy; rhTSH – rekombinowany hormon tyreotropowy.

\*Analiza wrażliwości tej zmiennej nie wykazała istotnej różnicy we wskaźniku koszt-użyteczność stosowania rekombinowanego hormonu tyreotropowego. Zaczepnięte za zgodą autorów z: Wang TS i wsp.<sup>27••</sup>

jodu u osób pozostających w eutyreozie sprawia, że pacjenci wymagają krótszego pobytu w szpitalu (2,4 dnia po rhTSH, natomiast 3,5 dnia po odstawieniu l-tyroksyny). We Francji stwierdzono, że cenę rhTSH rekompensował krótszy pobyt chorych w szpitalu (rhTSH 1807 euro; THW 2146 euro). W badaniach przeprowadzonych w Niemczech i Kanadzie wykazano, że efektywność stosowania rhTSH ma przewagę nad jego kosztami.<sup>25,26</sup> W badaniu niemieckim korzyści kliniczne stosowania rhTSH uzyskano z minimalnym inkrementalnym kosztem społecznym (47 euro/chorego), a wskaźnik inkrementalnej efektywności kosztów (incremental cost/effectiveness ratio, ICER) wyniósł 958 euro/QALY). Do istotnych czynników w analizie czułości należały różnice czasu trwania hospitalizacji i liczba dni zwolnienia z pracy.<sup>25</sup>

W badaniu kanadyjskim opracowano łańcuch Markowa z wykorzystaniem modelu 17-tygodniowego. Autorzy wykluczyli przypadki innych nowotworów pierwotnych oraz chorób przewlekłych, ponieważ nie miały one wpływu na wyniki analizy efektywności kosztów w badaniu niemieckim. Chorzy otrzymali rhTSH lub zalecono im odstawienie l-tyroksyny. Zastosowanie rhTSH odznaczało się dużą efektywnością kosztów, przy koszcie społecznym wynoszącym 87 dolarów kanadyjskich (CAD)/chorego i ICER wynoszącym 1520 CAD/QALY. Na podstawie analizy czułości stwierdzono, że jest ona największa w odniesieniu do liczby dni hospitalizacji po leczeniu ablacynym oraz czasu trwania zwolnienia z pracy. Niektóre ośrodki kanadyjskie zezwalają na leczenie ablacynne jodem promieniotwórczym w trybie ambulatoryjnym, dlatego w badaniu przeprowadzono analizę czułości z wyłączeniem kosztów hospitalizacji. Zastosowanie rhTSH nadal odznaczało się dużą efektywnością kosztów, przy czym koszt wynosił 771 CAD/chorego, a ICER wynosił 13 391 CAD/QALY.<sup>26</sup>

Wang i wsp.<sup>27</sup> dokonali analizy efektywności kosztów stosowania rhTSH w Stanach Zjednoczonych. Przeprowadzono analizę Markowa dla hipotetycznej populacji dorosłych po tyreoidiektomii. Chorych podzielono na dwie grupy w zależności od metody stymulacji wychwytu jodu promieniotwórczego przed leczeniem ablacynym (rhTSH lub THW). U wszystkich chorych ablację przeprowadzono 4 tygodnie po tyreoidiektomii; protokół dla ablacji i dalszej obserwacji był zgodny z zaleceniami ATA. Podobnie jak w badaniu niemieckim, pacjenci pozostawali w cyklu obserwacji założonej modelem przez całe życie lub do czasu, gdy model osiągnął stan stabilny. W analizie base case (odchylen od kosztów podstawowych) stosowanie rhTSH kosztuje 15 994 USD/chorego, inkrementalny koszt społeczny wynosił 1365 USD/chorego przy ICER równym 5255 USD/QALY, czyli nieznacznie powyżej konwencjonalnego progu dla efektywności kosztów. Większość kosztów przypadała na okres między tyreoidiektomią a ablacją; większość korzyści wynikała z utrzymania QOL u chorych w eutyreozie.

Model okazał się najbardziej wrażliwy na dane dotyczące zmiany czasu trwania zwolnienia lekarskiego z pracy, cenę rhTSH i różnice w użyteczności w stosunku do stanu zdrowia (ryc. 2). Wahania okresu zwolnienia lekarskiego przed ablacją w granicach 0-11 dni (sytuacja podstawowa 3 dni) spowodowały, że wskaźnik koszt-użyteczność zyskał rozrzut od 39 979 do 86 087 USD/QALY. Koszt podstawowy rhTSH wynosił 1932 USD, zmiana kosztu o  $\pm 10\%$  spowodowała, że wskaźnik koszt-użyteczność wahał się od 44 190 USD/QALY w przypadku kosztów mniejszych do 60 917 USD/QALY dla kosztów większych. Obniżenie stopnia użyteczności o 5% dla chorych w okresie pierwszych 12 tygodni po tyreoidiektomii spowodowało zmniejszenie wskaźnika koszt-użyteczność do 82 547 USD/QALY, natomiast większa korzyść dla chorego w tym samym okresie powodowała poprawę wskaźnika koszt-użyteczność, który wynosił wówczas 38 548 USD/QALY w porównaniu z sytuacją podstawową. Podobną zmienność wskaźnika koszt-użyteczność stwierdzano, gdy obliczenia dotyczyły ablacji pozostawionych po operacji fragmentów tkanki tarczycowej u chorych, którzy odstawiali l-tyroksynę. Podsumowując, wskaźnik efektywności kosztów dla ablacji z wykorzystaniem rhTSH w Stanach Zjednoczonych w znacznym stopniu zależy od tego, czy za cel pierwszoplanowy przyjmie się koszt rhTSH, czy też produktywność chorego i jakość jego życia.<sup>27</sup>

#### PODSUMOWANIE

Postępowanie w przypadkach DTC zarówno w zakresie leczenia operacyjnego, jak i po nim nadal budzi wątpliwości. Stosowanie się do nazewnictwa zaleconego w arkuszu uzgodnień ATA oraz klasyfikacji limfadenektomii przedziału środkowego szyi mogą pomóc w standaryzacji wymienianych informacji między lekarzami i autorami badań klinicznych. Długotrwała obserwacja następstw ablacji z wykorzystaniem rhTSH wskazuje, że jej skuteczność jest podobna jak po odstawieniu l-tyroksyny, przez co w połączeniu z poprawą QOL wydaje się ona atrakcyjną metodą leczenia chorych na DTC o małym ryzyku progresji. Wyniki badań nad efektywnością kosztów wskazują, że koszty społeczne w znacznej mierze zależą od takich zmiennych, jak zdolność chorego do pracy, liczba dni zwolnienia z pracy oraz skuteczność ablacji pozostawionej po operacji tkanki tarczycowej.

Tłumaczenie oryginalnej angielskiej wersji artykułu z *Current Opinion in Oncology*, January 2011, 23 (1): 7-12, 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
- 1 Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer Statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010. [Epub ahead of print]
  - 2 AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. USA: Springer-Verlag; 2010.
  - 3 Carling T, Long WD 3rd, Udelsman R. Controversy surrounding the role for routine central lymph node dissection for differentiated thyroid cancer. *Curr Opin Oncol* 2010;22:30–34.
  - 4 Shen WT, Ogawa L, Ruan D, et al. Central neck lymph node dissection for papillary thyroid cancer: comparison of complication and recurrence rates in 295 initial dissections and reoperations. *Arch Surg* 2010; 145:272–275.
  - 5 Moo TA, McGill J, Allendorf J, et al. Impact of prophylactic central neck lymph node dissection on early recurrence in papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 2010;34:1187–1191.
  - 6 Carty SE, Cooper DS, Doherty GM, et al. Consensus statement on the terminology and classification of central neck dissection for thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19:1153–1158.
    - W tym interdyscyplinarnym arkuszu uzgodnień wyjaśniono granice przedziału środkowego szyi, przedstawiono podgrupy węzłów chłonnych i przedstawiono terminologię operacji wycięcia węzłów chłonnych przedziału środkowego szyi.
  - 7 Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19:1167–1214.
    - Zalecenia dotyczące postępowania w przypadkach guzków tarczycy i zróżnicowanego raka tarczycy, uaktualnione w 2009 r.
  - 8 Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006;154:787–803.
  - 9 Schroeder PR, Haugen BR, Pacini F, et al. A comparison of short-term changes in health-related quality of life in thyroid carcinoma patients undergoing diagnostic evaluation with recombinant human thyrotropin compared with thyroid hormone withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:878–884.
  - 10 Luster M, Felbinger R, Dietlein M, Reiners C. Thyroid hormone withdrawal in patients with differentiated thyroid carcinoma: a one hundred thirty-patient pilot survey on consequences of hypothyroidism and a pharmacoeconomic comparison to recombinant thyrotropin administration. *Thyroid* 2005;15:1147–1155.
  - 11 Davids T, Witterick IJ, Eski S, et al. Three-week thyroxine withdrawal: a thyroid-specific quality of life study. *Laryngoscope* 2006;116:250–253.
  - 12 Taieb D, Sebag F, Cherenko M, et al. Quality of life changes and clinical outcomes in thyroid cancer patients undergoing radioiodine remnant ablation (RRA) with recombinant human TSH (rhTSH): a randomized controlled study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;71:115–123.
    - Prospektywne randomizowane badanie, w którym oceniano jakość życia chorych poddawanych leczeniu ablacynemu jodem promieniotwórczym w stymulacji rhTSH.
  - 13 Lee J, YunMJ, Nam KH, et al. 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.
    - Prospektywne randomizowane badanie, w którym oceniano jakość życia chorych poddawanych leczeniu ablacynemu jodem promieniotwórczym w stymulacji rhTSH.
  - 14 Duntas LH, Biondi B. Short-term hypothyroidism after Levothyroxine-withdrawal in patients with differentiated thyroid cancer: clinical and quality of life consequences. *Eur J Endocrinol* 2007;156:13–19.
  - 15 Haugen BR, Cooper DS, Emerson CH, et al. Expanding indications for recombinant human TSH in thyroid cancer. *Thyroid* 2008;18:687–694.
  - 16 Rosario PWS, Fagundes TA, Rezende LL, et al. Assessing hypothyroidism in the preparation of patients with thyroid cancer. *The Endocrinologist* 2006;16:25–29.
  - 17 Borget I, Corone C, Nocaudie M, et al. Sick leave for follow-up control in thyroid cancer patients: comparison between stimulation with Thyrogen and thyroid hormone withdrawal. *Eur J Endocrinol* 2007;156:531–538.
  - 18 Haugen BR, Pacini F, Reiners C, et al. A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3877–3885.
  - 19 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, randomized, controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:926–932.
  - 20 Elisei R, Schlumberger M, Driedger A, et al. Follow-up of low-risk differentiated thyroid cancer patients who underwent radioiodine ablation of postsurgical thyroid remnants after either recombinant human thyrotropin or thyroid hormone withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:4171–4179.
    - Kontynuacja badania, w którym wykazano jednakową skuteczność ablacji pozostawionych po operacji fragmen-
  - 21 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.
  - 22 Tuttle RM, Lopez N, Leboeuf R, et al. Radioactive iodine administered for thyroid remnant ablation following recombinant human thyroid stimulating hormone preparation also has an important adjuvant therapy function. *Thyroid* 2010;20:257–263.
    - W badaniu wykazano, że u chorych poddanych ablacji kikutów tarczycy w stymulacji rhTSH, jak i endogennym TSH, czyli po odstawieniu hormonu tarczycy, leczenie ablacynemu miało podobny przeciwnowotworowy wpływ na małe, przerzuty wychwytyjące jod wykryte podczas scyntygrafii.
  - 23 Luster M, Handkiewicz-Junak D, Grossi A, et al. Recombinant thyrotropin use in children and adolescents with differentiated thyroid cancer: a multicenter retrospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:3948–3953.
    - Jedno z pierwszych badań nad bezpieczeństwem stosowania rhTSH u dzieci i młodzieży zarówno w celu przygotowania do ablacji tkanki tarczycy pozostawionej po tyreoidektomii, jak i w ramach kontrolnych badań diagnostycznych.
  - 24 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.
  - 25 Mernagh P, Campbell S, Dietlein M, et al. Cost-effectiveness of using recombinant human TSH prior to radioiodine ablation for thyroid cancer, compared with treating patients in a hypothyroid state: the German perspective. *Eur J Endocrinol* 2006;155:405–414.
  - 26 Mernagh P, Suebwongpat A, Silverberg J, Weston A. Cost-effectiveness of using recombinant human thyroid-stimulating hormone before radioiodine ablation for thyroid cancer: the Canadian perspective. *Value Health* 2010;13:180–187.
    - Analiza kosztów-efektywności stosowania rhTSH w kanadyjskim systemie opieki zdrowotnej.
  - 27 Wang TS, Cheung K, Mehta P, et al. 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.
    - Pierwsza analiza kosztów stosowania rhTSH jako przygotowania do ablacji tkanki tarczycy pozostawionej po tyreoidektomii w Stanach Zjednoczonych.