

Současné trendy v léčbě a dispenzarizaci pacientů s diferencovaným karcinomem štítné žlázy – zkušenosti s využitím rekombinantního humánního tyreotropinu

M. Macková, P. Vlček

Klinika nukleární medicíny a endokrinologie 2. lékařské fakulty UK a FN Motol Praha, přednosta prof. MUDr. Petr Vlček, CSc.

Souhrn: Diferencovaný karcinom štítné žlázy představuje nejčastější malignitu v endokrinologii, při časném odhalení je prognóza velmi příznivá. V jeho léčbě a následné dispenzarizaci zůstávají již více než 50 let klíčovými farmaky radiojód ^{131}I a tyreoidální hormony. V posledních letech jsou terapeutické i diagnostické možnosti rozšířeny o rekombinantní humánní TSH (rhTSH). Zkušenosti z našeho pracoviště s diagnostickou aplikací rhTSH u odléčených pacientů potvrzují závěry klinických studií. Současné ukazují, že efekt terapie ^{131}I při racionálním využití rhTSH se významně neliší od klasického postupu s dlouhodobým vysazením tyreoidálních hormonů.

Klíčová slova: diferencovaný karcinom štítné žlázy – radiojód ^{131}I – rekombinantní humánní TSH (rhTSH) – hypotyreóza – tyroxin (T_4) – substituce – suprese TSH

Current trends in treatment and follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma – experience with the use of recombinant human thyrotropin

Summary: Differentiated thyroid carcinoma is the most common endocrine malignancy with an excellent prognosis in the case of its early detection. Radioiodine ^{131}I and thyroid hormones continue to be the pivotal drugs in treatment and follow-up for more than 50 years. The therapeutic and diagnostic options were recently expanded by the use of recombinant human thyrotropin (rhTSH). Our experience with the diagnostic administration of rhTSH confirms the outcomes of official trials and also indicates that the effect of rational therapy with ^{131}I after rhTSH is similar to the outcome after standard regime using long-term thyroid hormone withdrawal.

Key words: differentiated thyroid carcinoma – radioiodine ^{131}I – thyrotropin (TSH) – TSH stimulation – rhTSH – thyroid hormone withdrawal – hypothyroidism – thyroxine (T_4) – TSH suppression

Incidence, prognóza

Diferencovaný karcinom štítné žlázy – karcinom z tyreocytů (differentiated thyroid cancer – DTC) tvoří 1–2 % všech maligních onemocnění, v endokrinologii je však nejčastějším zhoubným nádorem. Jedná se o heterogenní skupinu tumorů, hlavní podskupiny tvoří papilární a folikulární karcinom s vlastními subtypy. Přes svou relativní vzácnost patří ve věku 15–45 let mezi 5 nejběžnějších karcinomů. Vyskytuje se ve všech věkových kategoriích, u žen 4krát častěji než u mužů. Incidence DTC stále stoupá, Česká republika se výskytem tyreoidálních karcinomů řadí celosvětově na 14. místo ze 184 sledovaných. Zvyšující se incidence lze částečně vysvětlit dokonalejšími

diagnostickými metodami, které umožňují časný záchyt ještě asymptomatického onemocnění.

Prognóza DTC je ve většině případů velmi příznivá, zejména při včasném záchytu onemocnění ohraničeného na štítnou žlázu. Deset let od diagnózy u nás přežívá 92 % pacientů díky obvykle příznivé biologické povaze tumoru, možnosti cílené terapie radiojodem ^{131}I a propracovanému systému následné celoživotní dispenzarizace. I v případech výskytu vzdálených metastáz (nejčastěji plicních a kostních) je několikaleté přežití běžné, DTC patří obvykle mezi relativně málo agresivní malignity. Vzhledem k možnosti pozdního relapsu choroby v odstupu několika let i desetiletí od diagnózy je však

nutné celoživotní sledování i odléčených nemocných, kteří jsou dlouhodobě v remisi [1].

Iniciální chirurgická léčba DTC

Prvním a zásadním krokem v léčbě tyreoidálního karcinomu je úplné chirurgické odstranění tyreoidální tkáně – totální tyreoidektomie (TTE), podle doporučení některých autorů postačí unilaterální lobektomie, je-li primární tumor unifokální, menší než 1 cm a nejsou-li přítomny sonograficky patrné ložiskové změny v ponechaném laloku. U málo pokročilých tumorů má totální tyreoidektomie nezřídka plný kurativní efekt. V závislosti na histologii (zejména kódu TNM, ale i typu a subtypu karcinomu, rizikových mor-

fologických znacích apod.) a vždy při podezření na perzistenci či relaps onemocnění je buď indikováno doléčení radiojodem ^{131}I , nebo zaveden jen dispenzární režim.

K léčbě ^{131}I za účelem dokončení eliminace zbytků tyreoidální tkáně (tyreoeliminace) po TTE je podle recentních evropských doporučení vhodné přistoupit při kterékoliv z těchto vlastností: velikost tumoru nad 1 cm, nádorový proces invadující pouzdro štítné žlázy nebo šířící se do extratyreoidálních tkání, multifokalita primárního tumoru, expozice zevnímu ozáření v anamnéze, nepříznivé histologické známky (varianta „tall-cell“, „columnar-cell“, difuzně sklerotizující subtyp) či přítomnost jakékoliv metastázy [2]. Základní výhodou tyreoeliminace je úplné odstranění fyziologického zdroje tyreoglobulinu (TGL), který poté lze s vysokou senzitivitou hodnotit jako tumorový marker.

Pacienty s unifokálním karcinomem velikosti do 1 cm zpravidla postačí dispenzarizovat, tito pacienti z paušálně aplikované léčby ^{131}I neprofitují. K doléčení pomocí ^{131}I lze přistoupit kdykoli v případě suspekce na perzistenci či recidivu onemocnění. Dokončení unilaterální lobektomie do TTE s sebou přináší jisté riziko trvalých komplikací (asi u 1 % výkonů v závislosti na zkušenostech pracoviště – typicky paréza n. laryngeus recurrens, trvalá hypoparatyreóza), ale z hlediska onkologické radikality je totalizace výkonu významnou výhodou. Bez histologického vyšetření nelze zcela vyloučit multifokalitu v kontralaterálním laloku štítné žlázy, která dlouho nemusí být při malé velikosti tumorózního ložiska sonograficky detekovatelná, může však založit metastázy. Výskyt metastatického postižení spádových lymfatických uzlin jsme na našem pracovišti pozorovali až u 7 % primárních karcinomů do velikosti 1 cm. Pokud je ponechán celý tyreoidální lalok in situ, nelze rovněž hodnotit tyreoglobulin jako nádorový marker, což ztěžuje včasnou detekci případného relapsu. I v případě

přítomnosti celého intaktního laloku štítné žlázy po chirurgickém odstranění laloku s karcinomem je nutné udržovat sérovou hladinu TSH na dolní hranici normálních hodnot, což pro pacienta znamená nutnost celoživotního užívání substituce tyreoidálních hormonů.

Jednotného globálního konsenzu problematiky totalizace tyreoidektomie u níže rizikových unifokálních mikrokarcinomů do velikosti 1 cm dosud není dosaženo, pacient by měl být objektivně seznámen se všemi výhodami i riziky další operace a další postup v těchto případech je možné přizpůsobit individuálním preferencím nemocného.

Hormonální léčba DTC

Dlouhodobá až celoživotní suprese TSH pod 0,1 mIU/l pomocí hraničně vyšší substituce tyroxinem (T_4), event. doplněné o trijodtyronin (T_3), je významným doplňkovým preventivním i terapeutickým prvkem. Pro prevenci možných komplikací arteficiální subklinické hypertyreózy sérová hladina volného tyroxinu nesmí překročit rozmezí normálních hodnot. DTC jakožto tumor z endokrinní tkáně si většinou alespoň zčásti zachovává zpětnovazebnou dependenci na TSH, tedy v případě udržování nízkých hladin TSH je nižší i růstový potenciál benigních i maligně transformovaných tyreocytů. Naopak dlouhodobě zvýšené hladiny TSH stimulují růst a zvyšují tak riziko maligního zvratu buněk štítné žlázy, po jejím chirurgickém odstranění při nedostatečné substituci hrozí nadměrná regenerace benigních tyreoidálních reziduí a růst perzistujícího tumoru či metastatických ložisek.

Současné trendy omezují plošnou celoživotní supresi TSH, je třeba pečlivě a individuálně vyvažovat rizika pramenící z možné recidivy tyreoidálního karcinomu a metabolických následků mnohaleté subklinické hypertyreózy. Poslední doporučení European Thyroid Association racionálně omezují intenzitu a dobu trvání suprese TSH – u pacientů s nízkým rizikem recidivy

a nemocných, kteří jsou dlouhodobě v remisi onemocnění, je cílová hladina TSH od 0,1 do 1,0 mIU/l.

Terapie radiojodem ^{131}I

Radiojód ^{131}I je smíšený β - a γ -zářič s poločasem rozpadu 8 dní. Je podáván ve formě roztoku soli (kalium iodatum), roztok je možné podat perorálně či formou infuze (na našem pracovišti k léčbě DTC využíváme výhradně perorální aplikaci). Terapie či scintigrafické vyšetření pomocí ^{131}I využívá schopnosti tyreocytů vychytávat jodid. Aktivní transport jodidu dovnitř tyreocytu je stimulován TSH. Maligně transformované tyreocyty si určitý stupeň této schopnosti a dependence na TSH většinou zachovávají, což umožňuje relativně selektivní ozáření tyreocytů hlavně zářením β . Záření γ je pak výhodné pro možnost scintigrafického zobrazení. Pro diagnostickou scintigrafii se používá nezatěžující nízká aktivita ^{131}I (na našem pracovišti 70–180 MBq). Význam podání terapeutické aktivity radiojodu ^{131}I (2 900–7 400 MBq) spočívá v destrukci téměř vždy přítomné zbytkové benigní tkáně štítné žlázy po chirurgickém výkonu (pro zvýšení senzitivity tyreoglobulinu jako tumorového markeru), v poškození potenciálně přítomné nebo již známé maligní tyreoidální tkáně (přímý kurativní efekt) a v možnosti provedení celotělového scintigrafického vyšetření k určení rozsahu onemocnění (detekce/vyloučení vzdálených metastáz a nastavení individuálního terapeutického/dispensárního plánu za současného zhodnocení rizikových faktorů, kódu TNM klasifikace a hladiny TGL).

Příprava k podání terapeutické nebo diagnostické aktivity ^{131}I

K dosažení dostatečné akumulace ^{131}I v tyreocytech nezbytné pro účinnou terapii a vysokou citlivost diagnostické scintigrafie je potřeba zvýšit sérový TSH na empirickou hladinu nejméně 30 mIU/l. „Klasické“ endogenní elevace TSH lze dosáhnout standardně 4 týdny trvajícím vysazením substituce T_4

Tab. 1. Srovnání hospitalizačních programů na KNME s použitím ^{131}I .

Den hospitalizace	„Klasický jódový“ diagnostický program	„Klasický jódový“ terapeutický program	Program „Thyrogen-terapie“	Program „Thyrogen-diagnostika“
1.	klinické vyšetření, zobrazovací metody – USG krku, RTG hrudníku	klinické vyšetření, zobrazovací metody – USG krku, RTG hrudníku	krátkodobé vysazení tyreoidálních hormonů, klinické vyšetření, zobrazovací metody – USG krku, RTG hrudníku	krátkodobé vysazení tyreoidálních hormonů, klinické vyšetření, odběry (dtto), 1. aplikace rhTSH, zobrazovací metody – USG krku, RTG hrudníku
2.	odběry (základní biochemie, KO + diff., TSH, fT_4 , TGL, anti-TGL), p.o. aplikace diagnostické aktivity 110 MBq ^{131}I	odběry (základní biochemie, KO + diff., TSH, fT_4 , TGL, anti-TGL), p.o. aplikace diagnostické aktivity 110 MBq ^{131}I	odběry (základní biochemie, KO + diff., TSH, fT_4 , TGL, anti-TGL), 1. aplikace rhTSH i.m.	2. aplikace rhTSH i.m.
3.	diagnostická scintigrafie (hlava - hrudník), analýza výsledků: rozhodnutí o remisi – nasazení substituce tyreoidálními hormony (S)	diagnostická scintigrafie (hlava - hrudník), analýza výsledků: indikace terapie ^{131}I s individualizací dávky/aktivity	2. aplikace rhTSH i.m., analýza všech dosavadních výsledků a individualizace terapeutické dávky/aktivity ^{131}I	p.o. aplikace diagnostické aktivity 180 MBq ^{131}I
4.	S	podání terapeutické aktivity 2 960–7 400 MBq ^{131}I	odběry na stimulované hladiny TSH a TGL, podání terapeutické aktivity 3 700–7 400 MBq ^{131}I	odběry na stimulované hladiny TSH a TGL, diagnostická celotělová scintigrafie, nasazení substituce, analýza výsledků a rozhodnutí o dalším postupu
5.	S	nasazení substituce (S) tyreoidálními hormony 24 hod od terapie	nasazení substituce (S) tyreoidálními hormony 24 hod od terapie	dimise
6.	S	(nasazení substituce 48 hod od terapie)	S	
7.	S	S	S	
8.	dimise	postterapeutická celotělová scintigrafie, S	postterapeutická celotělová scintigrafie, S	
9.		kontrolní KO + diff., S	kontrolní KO + diff., S	
10.–14.		S, analýza výsledků, event. doplnění dalších vyšetření (SPECT/CT), rozhodnutí o dalším postupu	S, analýza výsledků, event. doplnění dalších vyšetření (SPECT/CT), rozhodnutí o dalším postupu	
15.		dimise	dimise	

(event. 2 týdny trvajícím vysazením T_3), tedy rozvojem metabolické hluboké hypotyreózy se všemi typickými nežádoucími průvodními symptomy. K exogenní elevaci TSH lze využít intramuskulární aplikaci rekombinantního humánního TSH (rhTSH, preparát Thyrogen), který zvýší sérovou hladinu rychle na několik dní při zachování plné eutyreózy.

Rekombinantní humánní TSH (rhTSH, thyrotropin alfa, preparát Thyrogen®) je na trhu od roku 1997, v České republice jej využíváme od roku 2005.

Původně byla indikace jeho použití omezena na dispenzární kontroly pacientů po léčbě ^{131}I v remisi DTC. Posléze došlo k ověření jeho dosta-

tečné účinnosti v přípravě před podáním tyreoliminační terapeutické aktivity u nízkorizikových pacientů [2–5]. V současnosti se stále častěji na různých pracovištích s úspěchem využívá jeho „off-label“ aplikace také jako příprava před tyreoliminací u vysoce rizikových pacientů [6] nebo před léčbou metastatického DTC. Dosavadní práce poukazují na srovnatelný efekt léčby a shodné 5leté přežití u pacientů s metastázami DTC opakovaně léčených ^{131}I po 4týdenním vysazení tyreoidální substituce, po přípravě rhTSH i při kombinaci obou postupů, žádná rozsáhlá srovnávací studie však publikována nebyla [7–10].

V České republice bylo nejdříve schváleno využití Thyrogenu® před terapií pokročilých metastatických DTC (rok 2005), posléze k provádění dispenzárních vyšetření u odléčených pacientů (rok 2007).

Schéma podání rhTSH představuje intramuskulární aplikaci 2 ampulí po 0,9 mg thyrotropinu alfa v odstupu 24 hod, radiojod je podán v odstupu 24 hod po 2. injekci, kdy dochází k maximální elevaci sérové hladiny TSH. Elevace TSH poté přetrvává po několik dní (běžně 3–5 dní po podání ^{131}I).

Nežádoucí účinky rhTSH jsou vzácné a zpravidla nezávažné. Nespecifické příznaky, jako bolesti hlavy, nauzea,

zvracení, bývají popisovány až v 5 % případů, vyšší výskyt nežádoucích účinků ve srovnání s placebem však dosud není přesvědčivě zdokumentován. Na našem pracovišti je výskyt nežádoucích účinků zcela ojedinělý. V několika případech jsme zaznamenali komplikace vyplývající z hlavního účinku preparátu – edém metastatického ložiska ještě před terapií ^{131}I (respirační insuficience u mnohačetných plicních metastáz, silné bolesti v místě kostního ložiska).

Výhody a nevýhody „klasické“ přípravy před terapií ^{131}I

Výhody „klasického jodového programu“ spočívají kromě nižších finančních nákladů oproti aplikaci rhTSH hlavně v možnosti provést v průběhu jediné hospitalizace nejdříve diagnostickou scintigrafii a na jejím základě pak teprve rozhodnout o případném podání terapie ^{131}I s možností individualizace potřebné aktivity ^{131}I .

Pacientům je s předstihem odeslán informativní dopis s pokynem, aby neužívali jod v jakékoli formě (ideálně 3 měsíce před aplikací radiojodu) a vysadili substituci tyreoidálními hormony 4 týdny před přijetím na naše pracoviště. Déletrvající vysazení je kontraproduktivní, neboť zvyšuje

riziko nadměrného růstu zbytků tkáně štítné žlázy po operaci. Terapeutickou aktivitu radiojodu je možné z důvodu prevence nadměrné radio-toxicity podat na tyreoidální rezidua se 24hodinovou akumulací max. 7–10 % z podané diagnostické aktivity ^{131}I , jen ve výjimečných případech (inoperabilní nález) při akumulaci vyšší. Pokud je před terapií díky diagnostickému skenu známa nadměrná akumulace ^{131}I či riziková lokalizace metastázy (mozek, kalva, orbita), je výhodou možnost včasného preventivního zajištění pacienta antiedematózní terapií kortikosteroidy.

Nevýhodou „klasického“ programu je vystavení pacienta hluboké hypotyreóze, v průběhu života často opakovaně. Hypotyreóza se rozvíjí od začátku 3. týdne vysazení hormonální substituce a ustupuje asi 2 týdny po jejím opětovném nasazení, trvá tedy obvykle 4 týdny. U ekonomicky aktivních pacientů je nutná déletrvající pracovní neschopnost, u chronicky nemocných je běžná (přechodná) dekompenzace základního onemocnění. Pro pacienty s vysokým rizikem ireverzibilního poškození v průběhu hypotyreózy (např. pacienti se systémovou autoimunitní chorobou nebo po transplantaci na tr-

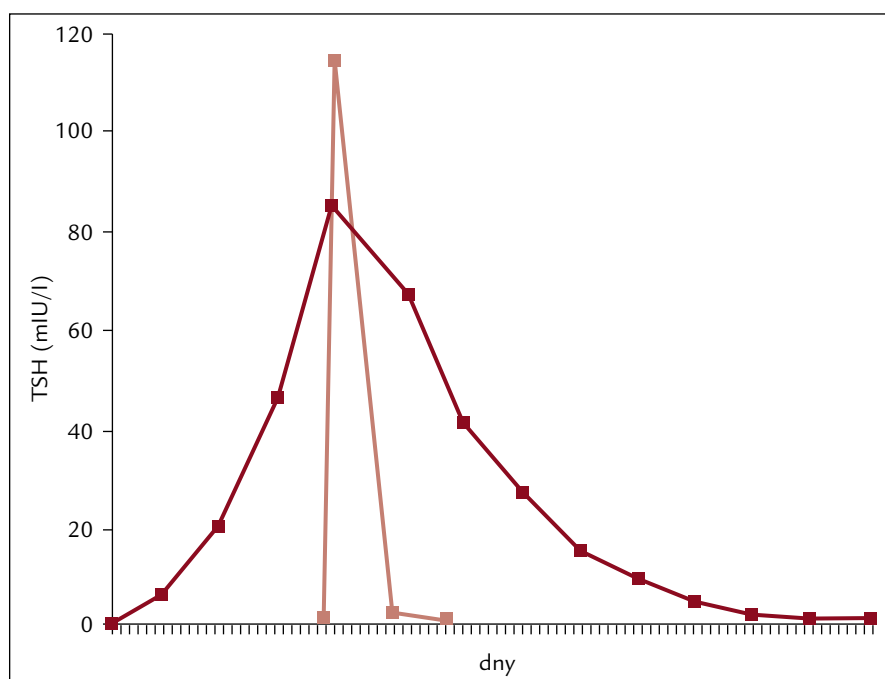
valé imunosupresní léčbě) je tento program absolutně nevhodný. Podstatně déle trvající elevace hladiny endogenního TSH a pozvolnější eliminace ^{131}I v hypotyreóze v důsledku zpomalení střevní peristaltiky a přechodného snížení renálních funkcí má za následek vyšší radiotoxicitu podaného ^{131}I oproti exogenní stimulaci TSH [11]. Dosud však není jednoznačně potvrzeno, zda u klasického postupu ve srovnání s využitím rhTSH převažuje riziko vyšší radiotoxicity, riziko vyšší stimulace růstu reziduálních tyreocytů či benefit v podobě vyšší akumulace ^{131}I v cílové tyreoidální tkáni (účinnější terapie, citlivější diagnostika?).

Výhody a nevýhody přípravy pomocí rhTSH

Podstatnou výhodou využití rhTSH je možnost potřebné elevace TSH při zachování plné metabolické eutyreózy, odpadají tím omezující symptomy a zdravotní (zejména kardiovaskulární) rizika protrahované hluboké hypotyreózy. Krátkodobá několikadenní elevace hladiny TSH cílená pouze na období podání ^{131}I zabraňuje možné nežádoucí nadměrné růstové stimulaci benigní i maligní tyreoidální tkáně [12]. Plné zachování renálních funkcí umožňuje rychlejší eliminaci ^{131}I nezachyceného v tyreoidální tkáni, tedy nižší radiotoxicitu. Otázka srovnatelnosti akumulace a účinku ^{131}I v cílové tyreoidální tkáni po podání rhTSH proti využití hluboké hypotyreózy není dosud uspokojivě vyřešena [13–16].

Hlavní nevýhodou využití rhTSH je vysoká cena preparátu pohybující se okolo 20 000 Kč za aplikaci u jednoho pacienta. Tato částka je však do značné míry ekonomicky návratná, vezmeme-li v úvahu podstatnou redukci délky potřebné pracovní neschopnosti a prevenci komorbidit u hypotyreózy [17].

Současná ekonomická situace českého zdravotnictví znemožňuje aplikovat Thyrogen v rámci jedné hospitalizace více než jednou, takže před podáním terapeutické aktivity ^{131}I v programu „terapeutický Thyro-



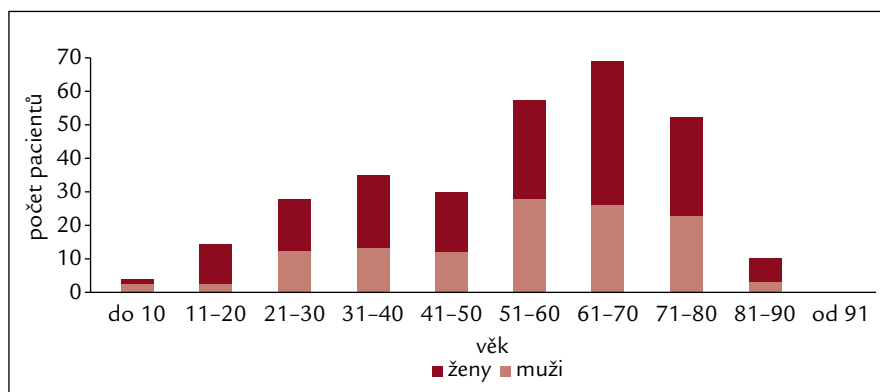
Graf 1. Křivka hladiny TSH při 4týdenním vysazení I-T₄ vs po podání rhTSH [12].

gen“ není možné předem provést informativní diagnostickou scintigrafií. Postterapeutická scintigrafie tak plní zároveň diagnostickou funkci. Individualizace terapeutické aktivity před opakovanou léčbou ^{131}I proto vychází z historie předchozích scintigrafií, případně dalších zobrazovacích metod, dynamiky hladiny tyreoglobulinu a empirických zkušeností.

Využití rhTSH v Motole v letech 2005–2011

V rámci programu s aplikací rhTSH před podáním terapeutické aktivity ^{131}I (program „terapeutický Thyrogen“) bylo v tomto období na našem pracovišti podáno 445 terapií ^{131}I u 301 pacientů: u 57 % pacientů na vzdálené metastázy, u 34 % pacientů na uzlinové metastázy (často obtížně operabilní/mediastinální), u 8 % pacientů k tyreoeeliminaci nejčastěji po chirurgické revizi nadměrně akumulujících tyreoidálních reziduí či tumorózního regenerátu, u 1 % pacientů pro suspekci na recidivu na základě elevace hladiny TGL v průběhu dispenzarizace. Nejvyšší počet opakování terapie ^{131}I po přípravě rhTSH u jednoho pacienta byl 7krát. Od roku 2005 u nás probíhají prakticky všechny terapie ^{131}I na vzdálené metastázy, které byly patrné na předchozím postterapeutickém skenu, po přípravě rhTSH.

Relevantní srovnání efektivity (opakované) terapie ^{131}I za využití rhTSH a endogenní hypotyreózy je velmi složitá vzhledem k velké heterogenitě biologických vlastností subtypů DTC. Efekt terapie ^{131}I závisí na celkové velikosti tumorózní masy a stupni diferenciace maligních tyreocytů, který se navíc v čase mění (různá významná schopnost tumorózní tkáně akumulovat jód, rozdílný růstový potenciál, míra zachované dependence na TSH apod.). Naše dosavadní zkušenosti i dostupné zahraniční práce prozatím poukazují na přinejmenším podobný efekt terapie ^{131}I po přípravě rhTSH ve srovnání s klasickou endogenní hypotyreózou.



Graf 2. Terapie – věk první aplikace rhTSH (2005–2011).

V hospitalizačním programu s aplikací rhTSH před podáním diagnostické aktivity ^{131}I (program „diagnostický Thyrogen“) bylo na našem pracovišti v letech 2007–2011 provedeno 404 scintigrafických vyšetření.

Za tuto dobu byla na scintigrafii zjištěna ložisková akumulace jen v 8 případech (7krát nesuspektní tyreoidální rezidua v ročním odstupu po tyreoeeliminaci terapií, 1krát vyšší akumulace nad plícemi u pacientky s omláčenými plicními metastázami), u všech těchto pacientů byla stimulovaná hladina TGL v „negativním“ rozmezí $< 2 \mu\text{g/l}$ a následné dovyšetřování u žádného z těchto pacientů recidivu nepotvrdilo [18].

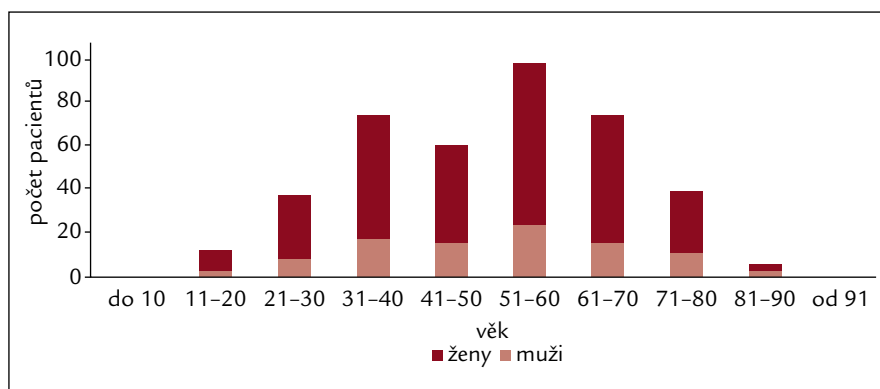
V 72 případech byla hladina TGL nenulová již na supresi TSH, po stimulaci rhTSH došlo 5. den hospitalizace k elevaci hladiny TGL v průměru 5,4krát (maximálně rozmezí 1–30krát). Scintigrafie provedená 5. den byla pozitivní pouze v jednom z těchto případů (tyreoidální rezidua v odstupu 1 roku od neúplné tyreoeeliminace ^{131}I). V těchto

případech je tedy vhodnější pacienty přijmout rovnou v „klasickém“ jódovém programu s možností operativního zvážení terapie v průběhu jediné hospitalizace.

U 70 pacientů došlo po stimulaci rhTSH 5. den hospitalizace k vzestupu hladiny TGL z nedetekovatelné hladiny na nenulovou hladinu, u 11 z těchto sledovaných byla stimulovaná hladina TGL v pozitivním pásmu $> 2 \mu\text{g/l}$ (maximálně 5,4 $\mu\text{g/l}$), zatím se u žádného z těchto nemocných relaps onemocnění nepotvrdil, nicméně v delším časovém odstupu nelze vyloučit, proto je v těchto případech nutná intenzivnější dispenzarizace a hospitalizace v „klasickém“ jódovém programu nejpozději do 2–3 let [19].

Možnosti dalšího užití rhTSH, které zatím nejsou v ČR využívány

V dlouhodobé dispenzarizaci pacientů v remisi je zásadně nutné pravidelné sledování a posuzování dynamiky sérové hladiny tyreoglobulinu, přičemž aktivita tyreocytů je potlačena cílenou



Graf 3. Diagnostika – věk aplikace rhTSH (2007–2011).

supresí TSH. Hladina TGL po stimulaci TSH (endogenní či exogenní) má proto mnohem vyšší senzitivitu. Vzhledem k tomu, že diagnostická scintigrafie ^{131}I po stimulaci rhTSH nepřináší obvykle novou informaci, bylo by postačující a pro pacienty více komfortní využít rhTSH v ambulantním provozu čistě jen k detekci stimulované hladiny TGL, což umožní selekci těch pacientů, u nichž je vhodná následná hospitalizace. V ekonomických podmínkách českého zdravotnictví je však tento postup v současné době nereálný.

K dovyšetření neznámého zdroje tyreoglobulinu neakumulujícího radiojód se využívají rovněž jiné scintigrafické metody, nejvyšší senzitivitu i specifitu přináší pozitronová emisní tomografie (PET). Je-li toto vyšetření prováděno za stavu suprese TSH, tumorózní ložisko nemusí vykazovat metabolickou aktivitu, neakumuluje 18-fluordeoxyglukózu a výsledek vyšetření tedy může být falešně negativní. Stimulace tyreocytů pomocí rhTSH může v těchto případech představovat významný benefit pro pacienta, umožní-li nalézt operabilní ložisko či zacílit následnou zevní aktinoterapii [20].

Chemoterapie diferencovaného karcinomu štítné žlázy představuje poslední možnost pro pacienty, jejichž pokročilé onemocnění není ovlivnitelné radiojódem, chirurgií ani zevní aktinoterapií. Její využití v ČR spadá pod všeobecná onkologická pracoviště a výsledky této léčby navzdory dílčím úspěchům stále nejsou příliš povzbudivé. Je otázkou, do jaké míry by k vyšší účinnosti mohla pomoci krátkodobá stimulace pomocí rhTSH cílená na období podání chemoterapie.

Závěr

Diferencovaný karcinom štítné žlázy je onemocnění s narůstající incidencí v kterémkoli věku, obvykle však zcela vyléčitelné za předpokladu včasné detekce onemocnění, i v případě pokročilého nálezu systematická léčba ra-

diojodem a udržování suprese TSH zpravidla umožní podstatně prodloužení a udržení kvality života nemocného. U každého pacienta s DTC je nutné celoživotní sledování pomocí běžných zobrazovacích (sonografie), laboratorních (tyreoglobulin v séru) a scintigrafických metod (^{131}I , PET/CT, $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$), aby byla zajištěna včasná detekce a léčba případného relapsu onemocnění.

Na základě našich zkušeností s ohledem na výsledky z jiných pracovišť a oficiální doporučení lze shrnout racionální indikace k zařazení do obou „**Thyrogen programů**“:

Racionální indikace k hospitalizačnímu programu „**diagnostický Thyrogen**“:

- dispenzární kontrola u pacientů po léčbě radiojodem ^{131}I , u kterých dlouhodobě není suspekce na recidivu a mají při léčbě tyreoidálními hormony nedetekovatelnou hladinu TGL při negativních titrech protilátek anti-TGL,
- u pacientů se závažným chronickým onemocněním, kdy vlivem hluboké hypotyreózy hrozí trvalé zhoršení zdravotního stavu,
- plánovaná kontrola pacientů, u nichž je známa insuficientní produkce hypofyzárního TSH.

Racionální indikace k hospitalizačnímu programu „**terapeutický Thyrogen**“:

- tyreoblace radiojodem ^{131}I u pacientů s nízkým rizikem recidivy (tumor do 2 cm ohraničený na štítnou žlázu, nízký TGL) nebo u pacientů se závažným chronickým onemocněním, kdy vlivem hluboké hypotyreózy hrozí trvalé zhoršení zdravotního stavu,
- prokázaný výskyt vzdálených metastáz akumulujících ^{131}I na předchozí postterapeutické scintigrafii,
- u pacientů, u nichž je známa insuficientní produkce hypofyzárního TSH.
- individuální posouzení tyreoblace radiojodem ^{131}I u pacientů, u nichž

byla při úvodní hospitalizaci v hypotyreóze indikována chirurgická revizie pro nález reziduální tyreoidální tkáně či regenerátu tumoru s příliš vysokou akumulací ^{131}I znemožňující efektivní léčbu (k omezení nadměrné stimulace růstu benigní či maligní tyreoidální tkáně, ke kterému dochází vlivem protrahovaného vzetupu TSH při dlouhodobém vysazení hormonů).

Literatura

1. Vlček P. Endokrinní aspekty v léčbě nádorů štítné žlázy. Vnitř Lék 2007; 53: 807–811.
2. Luster M, Clarke SE, Dietlein M et al. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. Eur J Nucl Med Mol imaging 2008; 35: 1941–1959.
3. 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.
4. 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.
5. Lee J, Yun MJ, Nam KH et al. Quality of life and effectiveness comparisons of thyroxine withdrawal, triiodothyronine withdrawal, and recombinant human thyroid-stimulating hormone administration for low-dose radioiodine remnant ablation of differentiated thyroid carcinoma. Thyroid 2010; 20: 173–179.
6. Rosario PW, Xavier AC, Calsolari MR. Recombinant human thyrotropin in thyroid remnant ablation with ^{131}I -iodine in high-risk patients. Thyroid 2010; 20: 1247–1252.
7. Robbins RJ, Driedger A, Magner J et al. Recombinant human thyrotropin-assisted radioiodine therapy for patients with metastatic thyroid cancer who could not elevate endogenous thyrotropin or be withdrawn from thyroxine. Thyroid 2006; 16: 1121–1130.
8. Molinaro E, Viola D, Passananti P et al. Recombinant human TSH (rhTSH) in 2009: new perspectives in diagnosis and therapy. Q J Nucl Med Mol Imaging. 2009; 53: 490–502.
9. Klub-Gwiedzinska J, Burman KD, Van Nostrand D et al. Radioiodine treatment of metastatic thyroid cancer: relative efficacy and side effect profile after preparation by thyroid hormone withdrawal vs. recombinant human thyrotropin. Thyroid 2012; 22: 310–317.
10. Tala H, Robbins R, Fagin JA et al. Five-year survival is similar in thyroid cancer patients with distant metastases prepared for radioactive iodine therapy with either thyroid hormone withdrawal or recombinant human TSH. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 2105–2111.
11. Frigo A, Dardano A, Danese E et al. Chromosome translocation frequency after radioi-

odine thyroid remnant ablation: a comparison between recombinant human thyrotropin stimulation and prolonged levothyroxine withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3472–3476.

12. Rosario PW, Salles DS, Purisch S Area under the curve of TSH after levothyroxine withdrawal versus administration of recombinant human TSH (rhTSH): possible implications for tumor growth. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2009; 53: 767–770.

13. Menzel C, Kranert WT, Döbert N et al. rhTSH Stimulation Before Radioiodine Therapy in Thyroid Cancer Reduces the Effective Half-Life of ^{131}I . *J Nucl Med* 2003; 44: 1065–1068.

14. Vaiano A, Claudio Traino A et al. Comparison between remnant and red-marrow absorbed dose in thyroid cancer patients submitted to ^{131}I ablative therapy after rh-TSH stimulation versus hypothyroidism induced by L-thyroxine withdrawal. *Nucl Med Commun* 2007; 28: 215–223.

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

16. Taïeb D, Sebag F, Farman-Ara B et al. Iodine biokinetics and radiiodine exposure after recombinant human thyrotropin-assisted remnant ablation in comparison with thyroid hormone withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 3283–3290.

17. 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.

18. Klubo-Gwiedzinska J, Burman KD, Van Nostrand D et al. Does an undetectable rhTSH-stimulated Tg level 12 month after ini-

tial treatment of thyroid cancer indicate remission? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 74: 111–117.

19. Kloos RT. Thyroid cancer recurrence in patients clinically free of disease with undetectable or very low serum thyroglobulin values. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 5241–5248.

20. Molinaro E, Viola D, Passannanti P et al. Recombinant human TSH (rhTSH) in 2009: new perspectives in diagnosis and therapy. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 53: 490–502.

MUDr. Markéta Macková

www.fnmotol.cz

e-mail: marketa.mackova@fnmotol.cz

Doručeno do redakce: 5. 12. 2012

Přijato po recenzi: 21. 1. 2013

**Na www.vnitrnilekarstvi.cz
naleznete v záložce On-line publikace
ještě následující příspěvky:**

Z ODBORNÉ LITERATURY

Owen K.

Moderní terapie obezity. Průvodce pro každodenní praxi.

Praha: Maxdorf 2012. Počet stran 64. ISBN 978-80-7345-301-5