

Η σημασία της ανασυνδυασμένης ανδρώπινης δυρεοειδοτρόπου ορμόνης στην παρακολούθηση και θεραπεία του χειρουργηθέντος διαφοροποιημένου καρκίνου του δυρεοειδούς αδένος

Περίληψη

Είναι γνωστό ότι στους ασθενείς με διαφοροποιημένο καρκίνο του θυρεοειδούς (ΔΚΘ), πριν από τη θεραπεία εκρίζωσης των θυρεοειδικών υπολείμμάτων ή τη θεραπεία της μεταστατικής νόσου με ιώδιο-131 (¹³¹I), η αγωγή με θυρεοειδικές ορμόνες διακόπτεται τέσσερις έως έξι εβδομάδες έτσι ώστε να προκληθεί αύξηση της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH) στον ορό σε τιμή μεγαλύτερη από 25-30 μU/mL. Με τον τρόπο αυτό επιτυχάνεται αύξηση της πρόσληψης και κατακράτησης του ¹³¹I, που δίνεται θεραπευτικά, από τα θυρεοειδικά υπολείμματα ή τις μεταστάσεις. Αυξάνεται επίσης και η έκριση της θυρεοσφαιρίνης-thyroglobulin. Όμως, η διακοπή των θυρεοειδικών ορμονών συχνά προκαλεί κλινικό υποθυρεοειδισμό. Η ανασυνδυασμένη ανθρώπινη TSH-recombinant human TSH (rhTSH) μπορεί να προκαλέσει διέγερση της TSH χωρίς να χρειάζεται να διακοπεί η θεραπεία των θυρεοειδικών ορμονών. Αρχικά η rhTSH χρησιμοποιήθηκε κυρίως στη μετεγχειρητική παρακολούθηση των ασθενών με ΔΚΘ αλλά σήμερα χρησιμοποιείται και στην εκρίζωση (ablation) των υπολείμματος του θυρεοειδικού ιστού μετά τη θυρεοειδεκτομή και στη θεραπεία ίστος σε μεταστατική νόσο, με ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Σε αυτό το άρθρο ανασκόπησης περιγράφουμε σύντομα τα ευρήματα μελετών που πραγματοποιήθηκαν την περίοδο 1994-2006 και αφορούν τη διαγνωστική και θεραπευτική χρησιμότητα της rhTSH σε ασθενείς με ΔΚΘ μετά από τη θυρεοειδεκτομή.

Hell J Nucl Med 2007; 10(1): 40-47

Ευαγγελία Σκούρα, Φοίβη Ροντογιάννη

Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής
Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα

★ ★ ★

Λέξεις ευρετηρίου: Διαφοροποιημένος καρκίνος θυρεοειδούς – Θεραπευτική χορήγηση ¹³¹I – Ανασυνδυασμένη ανθρώπειος θυρεοειδοτρόπος ορμόνης – Ολόσωμο σπινθηρογράφημα με ¹³¹I – Θυρεοσφαιρίνη

Διεύθυνση αλληλογραφίας:

Δρ Φοίβη Ροντογιάννη,
Αναπληρώτρια Διευθύντρια
Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής,
ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός»,
Υψηλάντου 45-47,
10 676, Αθήνα,
Τηλ: 210 7201437,
Fax: 210 7259305,
E-mail: phrontog@yahoo.gr

Υποβλήθηκε:

4 Δεκεμβρίου, 2006

Εγκρίθηκε τροποποιημένη:
15 Μαρτίου, 2007

Εισαγωγή

Η αρχική αντιμετώπιση του διαφοροποιημένου, θηλώδους και θυλακιώδους, καρκίνου του θυρεοειδούς (ΔΚΘ), περιλαμβάνει την ολική ή σχεδόν ολική θυρεοειδεκτομή, ακολουθούμενη από καταστροφή (εκρίζωση-ablation) με ραδιενέργεια ιώδιο-131 (¹³¹I) των θυρεοειδικών υπολείμματων. Σε περιπτώσεις υπάρξεως μικρού θυρεοειδικού υπολείμματος συνιστάται η εκτέλεση ολόσωμου μεταθεραπευτικού σπινθηρογραφήματος-whole body scintiscan (WBS) τέσσερις έως επτά ημέρες μετά τη χορήγηση του ¹³¹I. Στη συνέχεια οι ασθενείς λαμβάνουν αγωγή με θυροξίνη-thyroxin (T4), η οποία σκοπό έχει την πλήρη καταστολή της TSH (thyroid hormone suppressive therapy-THST) και παρακολουθούνται με περιοδική εκτίμηση της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης-thyroid stimulating hormone (TSH) και της θυρεοσφαιρίνης-thyroglobulin (Tg). Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης χρησιμοποιείται το διαγνωστικό WBS με ¹³¹I, το υπερηκονγράφημα του τραχιλού-ultrasound of the neck (USN) και συμπληρωματικά κατά περίπτωση άλλες διαγνωστικές εξετάσεις, όπως είναι η αξονική τομογραφία, το σπινθηρογράφημα οστών κ.ά. [1].

Ο θηλώδης και θυλακιώδης καρκίνος και οι μεταστάσεις τους διατηρούν κάποια χαρακτηριστικά του φυσιολογικού θυρεοειδικού ιστού, συμπεριλαμβανομένης της ικανότητας πρόσληψης του ¹³¹I και της σύνθεσης της Tg μετά από διέγερση της με TSH. Αυτά τα χαρακτηριστικά αξιοποιούνται τόσο στη μετεγχειρητική παρακολούθηση με το WBS με ¹³¹I και τη μέτρηση της Tg όσο και στη θεραπεία της εμμένουσας ή υποτροπάζουσας νόσου με τη χορήγηση του ¹³¹I [2]. Για να είναι αποτελεσματικές οι δύο αυτές διαδικασίες απαιτούν αυξημένα επίπεδα της TSH στον ορό. Αυτό συνήθως επιτυγχάνεται με τη διακοπή της θεραπείας με θυροξίνη για τέσσερις ως έξι εβδομάδες, ώστε να προκληθεί προσωρινός υποθυρεοειδισμός, κατά τη διάρκεια του οποίου υψηλά επίπεδα της TSH του ορού πάνω από 25-30 μU/mL μπορούν να διεγέρουν την πρόσληψη και την κατακράτηση του ¹³¹I καθώς και την έκριση της Tg από το λειτουργικό θυρεοειδικό ιστό [2].

Η διακοπή της θυροξίνης δεν είναι πάντοτε αποτελεσματική καθώς η TSH μπορεί να μην αυξηθεί ικανοποιητικά σε περιπτώσεις υποθαλαμικής ή υποφυσιακής ανεπάρκειας, μετά από μακροχρόνια λήψη στεροειδών ή σπανιότερα, επί υπάρξεως μεγάλων θυρεοειδικών υπολειμμάτων ή μεταστάσεων με εμφένουσα παραγωγή θυρεοειδικών ορμονών. Επίσης δυνατόν να υπάρξει πολύ αργή ανταπόκριση, κυρίως σε πλικιωμένους [3].

Κατά τη διάρκεια της διακοπής της THST και συχνά για αρκετό χρονικό διάστημα κατόπιν, οι ασθενείς εμφανίζουν χαρακτηριστικά σημεία και συμπτώματα υποθυρεοειδισμού [4, 5]. Τα ποι συχνά συμπτώματα περιλαμβάνουν διανοτικές διαταραχές, συναισθηματική δυσλειτουργία και σωματική κακουχία και μπορούν να επηρεάσουν αρνητικά την ποιότητα ζωής και την ικανότητα των ασθενών για εργασία. Η διακοπή της THST μπορεί επίσης να προκαλέσει καρδιακές, εγκεφαλικές, πνευμονικές ή νευρολογικές επιπλοκές, κυρίως σε ασθενείς με άλλες συνυπάρχουσες νόσους, σε αδύναμα ή πλικιωμένα άτομα. Υπάρχει επίσης κίνδυνος αύξησης του καρκινικού ιστού μετά από έκθεση σε αυξημένες συγκεντρώσεις TSH για αρκετές εβδομάδες. Τέλος, όταν η αγωγή με L-T4 ξαναφρίσει, απαιτούνται μερικές φορές περισσότερες από 10 εβδομάδες για να μειωθεί η TSH του ορού και αυτό παρατείνει την επίδραση του υποθυρεοειδισμού [2]. Λόγω των προαναφερθεισών επιπλοκών αποκλείονται από τη θεραπεία με ^{131}I κάποιοι ασθενείς, οι οποίοι, εντούτοις, θα ωφελούντο από αυτήν [5, 6].

Με σκοπό την αντιμετώπιση των παραπάνω περιπτώσεων, έχουν δοκιμασθεί διάφορες εναλλακτικές μέθοδοι, όπως η αντικατάσταση της L-T4 για τρεις εβδομάδες με την πιο ταχέως μεταβολιζόμενη-τριωδοθυρονίνη (L-T3) ή η μείωση της δόσης της L-T4 κατά 33%-50% χωρίς όμως με τα παραπάνω να επιλύνονται όλα τα προβλήματα [7]. Στο παρελθόν χρησιμοποιήθηκε επίσης η χορήγηση εξωγενούς βοείου TSH-bovine (bTSH), που αποδείχθηκε όμως λιγότερο αποτελεσματική από την ενδογενή TSH και συνδυάστηκε με ανεπιθύμητες ενέργειες και την εμφάνιση αντισωμάτων κατά της TSH [2]. Το ενδεχόμενο χρησιμοποίησης ανθρώπινης-human TSH (hTSH) από τον αδένα της υπόφυσης αποκλείεται, λόγω της πιθανής μετάδοσης της νόσου Creutzfeldt-Jakob [2]. Με τη χρήση της ανασυνδυασμένης ανθρώπινης TSH-recombinant human-TSH (rhTSH) είναι εφικτή η διέγερση της TSH χωρίς να απαιτείται διακοπή της THST και χωρίς τα μειονεκτήματα που σχετίζονται με τη χρήση της βόειας TSH.

Η rhTSH χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη από το 1998. Έγκριση για τη χρήση της στην παρακολούθηση ασθενών με ΔΚΘ δόθηκε το 1998 στις ΗΠΑ και το 2001 στην Ευρώπη [8]. Πρόσφατα, το 2005, η rhTSH έλαβε έγκριση από την European Medicine Agency (EMEA) για χρήση σε ασθενείς με ΔΚΘ χαμπλού κινδύνου μετά την ολική θυρεοειδεκτομή και πριν από τη λήψη θεραπευτικού ^{131}I , για την καταστροφή των θυρεοειδικών υπολειμμάτων [8]. Επίσης, αν και δεν έχει λάβει ακόμα έγκριση, χρησιμοποιείται και στην προετοιμασία των ασθενών με ΔΚΘ για τη θεραπεία της μεταστατικής νόσου πριν τη λήψη του ^{131}I με πολύ καλά αποτελέσματα [8]. Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες, η rhTSH μπορεί να χρησιμοποιηθεί και σε περιπτώσεις μη τοξικής οζώδους βρογχοκλήπης [2,8]. Η χορήγηση της προκαλεί έως και διπλασιασμό της

πρόσληψης του ^{131}I και συμβάλλει στην πιο ομοιογενή κατανομή του, με αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση του μεγέθους της βρογχοκλήπης. Σε άλλες, επίσης πρόσφατες μελέτες, αναφέρεται ότι η rhTSH ενισχύει και την πρόσληψη της φθόριο-18-δεσοξυγλυκόζης (fluore-18-fluorodesoxyglucose) (^{18}FDG) αιχάνοντας τα ποσοστά ανίκνευσης των μικρών θυρεοειδικών μεταστάσεων σε ασθενείς με ΔΚΘ και αρνητικό WBS οι οποίοι υποβάλλονται σε ποζιτρονιακή τομογραφία εκπομπής positron emission tomography (PET) [2, 8].

Οι εφαρμογές της rhTSH στη διάγνωση

Η πρώτη μελέτη που αφορούσε την χρησιμοποίηση της rhTSH στην παρακολούθηση ασθενών με ΔΚΘ μετά από τη θυρεοειδεκτομή ολοκληρώθηκε το 1994 [9] και τα ενθαρρυντικά αποτελέσματά της επιβεβαιώθηκαν από μια μεγαλύτερη πολυκεντρική μελέτη που πραγματοποιήθηκε μεταξύ 1992 και 1995 [10]. Στις μελέτες αυτές το WBS με ^{131}I μετά από τη χορήγηση rhTSH, είχε στο 86% των ασθενών τα ίδια ευρήματα με το WBS που έγινε μετά από την πλήρη διακοπή των θυρεοειδικών ορμονών ενώ στους υπόλοιπους ασθενείς (14%) είχε λιγότερα ευρήματα, δηλαδή η ευαίσθηση του WBS με τη χορήγηση rhTSH ήταν ελαφρώς μικρότερη. Σε άλλη όμως μελέτη στην οποία χρησιμοποιήθηκε η τιμή της Tg ως δείκτης της μεταστατικής ή υπολειπόμενης νόσου σε ασθενείς με ΔΚΘ μετά τη θυρεοειδεκτομή, η μείωση της τιμής της Tg ήταν συγκρίσιμη μεταξύ των δύο μεθόδων ενώ τα ευρήματα στο WBS με το ^{131}I ήταν ίδια και στις δύο μεθόδους σε περισσότερους από το 90% των ασθενών [11]. Σε εμμένοντα ή υποτροπιάζοντα ΔΚΘ το 80% των ασθενών είχαν όμοια σπινθηρογραφικά ευρήματα με τις δύο μεθόδους, στο 4% των ασθενών τα ευρήματα ήταν περισσότερα στο σπινθηρογράφημα μετά από χορήγηση rhTSH ενώ στο 16% αυτών ήταν περισσότερα στο σπινθηρογράφημα μετά από μόνο τη διακοπή της THST [11]. Η Tg του ορού ήταν ανιχνεύσιμη ($>2\text{ng/mL}$) στο 80% των ασθενών κατά τη διάρκεια της αγωγής με T4 και στο 100% είτε μετά από τη χορήγηση της rhTSH είτε μετά από τη διακοπή της THST [11]. Αυτές οι αρχικές κλινικές μελέτες έδειξαν σαφώς ότι η rhTSH είναι μια αποτελεσματική και ασφαλής εναλλακτική μέθοδος αντικατάστασης της διακοπής των θυρεοειδικών ορμονών στο μετεγειρτικό διαγνωστικό έλεγχο (follow-up) ασθενών με ΔΚΘ στο 84%-100% των περιπτώσεων.

Η μικρότερη χρονική διάρκεια που απαιτείται να χορηγείται η rhTSH στην παρακολούθηση ή πριν τη θεραπείας (3-4 ημέρες), συγκριτικά με τη διάρκεια διακοπής της THST (6-10 εβδομάδες αντίστοιχα) [12], είναι πιθανό να έχει επίδραση τόσο στα επίπεδα της Tg του ορού όσο και στην πρόσληψη του ^{131}I από τη θυρεοειδή αδένα. Πράγματι η τιμή της Tg μετά από διέγερση με rhTSH είναι συνήθως χαμηλότερη από αυτήν μετά από τη διακοπή της THST, αλλά είναι ανιχνεύσιμη σε όλους τους ασθενείς που έχουν εμμένουσα ή υποτροπιάζουσα νόσο [2]. Αυτό δείχνει την ανάγκη χρησιμοποίησης μιας ευαίσθητης μετόρπησης καθώς κάθε ανιχνεύσιμο επίπεδο της Tg πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν. Όσον αφορά την πρόσληψη του ^{131}I , αυτή είναι χαμηλότερη μετά από χορήγηση rhTSH παρά μετά από τη διακοπή της THST. Αυτό οφείλεται

στη μικρότερη διάρκεια διέγερσης των θυρεοειδικών υπολειμμάτων ή μεταστάσεων και στη μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα του ^{131}I στην ευθυρεοειδική κατάσταση (μετά από τη χορήγηση της rhTSH), σε σύγκριση με αυτή στον υποθυρεοειδισμό (μετά από τη διακοπή της THST). Είναι γνωστό ότι η κάθαρση του ^{131}I είναι ταχύτερη στους ευθυρεοειδικούς ασθενείς συγκριτικά με τους υποθυρεοειδικούς, στους οποίους ο υποθυρεοειδισμός προκαλεί αύξηση της κρεατινίνης του ορού και μείωση του ρυθμού της σπειραματικής διήθησης. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της κατακράτησης του ^{131}I στο σώμα και κατά συνέπεια την αύξηση της βιοδιαθεσιμότητάς του στα κύτταρα του θυρεοειδιούς αλλά όμως και της δόσης απορρόφησης που λαμβάνει ο εξεταζόμενος [13]. Λόγω της ταχύτερης κάθαρσης του ^{131}I και της μειωμένης βιοδιαθεσιμότητάς του μετά από τη χορήγηση rhTSH λόγους απαιτείται μια μεγαλύτερη διαγνωστική δόση ^{131}I π.χ. 148 MBq και το WBS πρέπει να γίνεται δύο μέρες μετά τη χορήγηση του ^{131}I και όχι αργότερα [2, 13].

Τρόπος χορήγησης της rhTSH

Σύμφωνα με τις προαναφερθείσες μελέτες το καλύτερο πρωτόκολλο για τη χρήση της rhTSH σε ασθενείς με κειρουργηθέντα ΔΚΘ είναι το εξής [2]: Η rhTSH χορηγείται ενδομυικά σε δόση 0,9 mg ημεροσίως για δύο συνεχόμενες ημέρες. Χορηγούνται τουλάχιστον 148 MBq ^{131}I , 24h μετά τη 2ⁿ δόση της rhTSH και το WBS πραγματοποιείται 48h μετά τη χορήγηση του ^{131}I . Η μέτρηση της Tg πραγματοποιείται 72h μετά τη 2ⁿ χορήγηση της rhTSH. Κατά τη διάρκεια αυτής της διαδικασίας η αγωγή με θυροξίνη μπορεί να συνεχιστεί κανονικά.

Η μέτρηση της TSH ενδείκνυται μόνο για την επιβεβαίωση της χορήγησης της rhTSH. Στην περίπτωση αυτή, η μέτρηση της συνιστάται να γίνεται 24h μετά τη 2ⁿ ένεση rhTSH, όπου η τιμή της TSH είναι >100 mIU/L.

Έχει επίσης χρησιμοποιηθεί πειραματικά και πρωτόκολλο χορήγησης τριών δόσεων 0,9mg rhTSH ενδομυικά ανά 72h (δηλαδή την 1ⁿ, την 4ⁿ και την 7ⁿ μέρα) χωρίς όμως να παρα-

τηρηθούν στατιστικά σημαντικές διαφορές από το πιο εύχρονο και οικονομικό πρωτόκολλο των δύο ημερών, το οποίο έχει τελικά επικρατήσει [11].

Οι παρενέργειες από τη χορήγηση της rhTSH είναι γενικά ήπιες, παρατηρούνται σε λιγότερο από 10% των ασθενών κι αφορούν κυρίως ήπια και παροδική ναυτία και κεφαλαλαγία. Άλλεργική αντίδραση αναφέρεται σπάνια (<1%) ενώ σε κανέναν ασθενή δεν ανιχνεύθηκαν μέχρι σήμερα αντισώματα κατά της rhTSH [1, 2]. Ως μειονέκτημα της χρήσης της rhTSH μπορούμε να αναφέρουμε το υψηλό κόστος της εφαρμογής της (660 ευρώ νοσοκομειακή και 1.117 ευρώ λιανική τιμή για τις 2 απαιτούμενες δόσεις).

Νεότερες κλινικές μελέτες για τη διαγνωστική χρήση της rhTSH

Τις πρώτες κλινικές μελέτες που έδειξαν την αποτελεσματικότητα της rhTSH ακολούθησαν πολλές άλλες, ώστε σήμερα μερικές χιλιάδες ασθενών με ΔΚΘ να έχουν συμπεριληφθεί σε αυτές (Πίν. 1).

Σε ασθενείς με ΔΚΘ και με μη ανιχνεύσιμη Tg του ορού, έγινε σύγκριση των δύο διαγνωστικών τεχνικών, με rhTSH ή μετά από διακοπή της THST και διαπιστώθηκε ότι ήπαν εξίσου αποτελεσματικές στην ανίχνευση της υπολειπόμενης νόσου [14, 15]. Μετά από τη διέγερση με rhTSH, η Tg επέτρεψε τη διάκριση των ασθενών με ΔΚΘ χωρίς μεταστατική νόσο ($\text{Tg} < 1 \text{ ng/ml}$), οι οποίοι είχαν και φυσιολογικό WBS με ^{131}I , από τους ασθενείς με νόσο (ανιχνεύσιμη Tg μετά από rhTSH και παθολογικό WBS στο 74% αυτών). Στο 12% των περιπτώσεων η Tg ήταν ανιχνεύσιμη μετά τη διακοπή των θυρεοειδικών ορμονών και μη ανιχνεύσιμη μετά τη διέγερση με rhTSH. Το 60% αυτών των ασθενών είχαν αρνητικό WBS και το 40% είχαν WBS με ασθενή πρόσληψη στην κοίτη του θυρεοειδιούς. Σύμφωνα με τους μελετητές αυτά τα φευδώς αρνητικά αποτελέσματα αντιστοιχούν σε μικρές εστίες υπολειμμάτων φυσιολογικού θυρεοειδικού ιστού και όχι σε καρκινικό ιστό και δεν έχουν κάποιο αντίκτυπο στην έκβαση της νόσου.

Πίνακας 1. Μελέτες παρακολουθήσεων ασθενών με ΔΚΘ μετά τη θυρεοειδεκτομή με χρησιμοποίηση της rhTSH

Μελέτη	Αριθμός ασθενών	Ασθενείς με μεταστάσεις* (%)	THST με $\text{Tg} < 1 \text{ ng/ml}$ (%)	Μετά από τη χορήγηση rhTSH στους ασθενείς με $\text{Tg} < 1 \text{ ng/ml}$ (όταν είναι υπό THST) $\text{rhTSH} \geq 2\% (%)$	Θετικό d×WBS (%) ***	Μεταστατικές εστίες (εντόπιση)
Mazzaferrri [16]	107	10	100	19	11	Τραχηλικοί λεμφαδένες, πνεύμονας, αμφίβολες εστίες
Haugen [17]	83	8	88	34	12	Τραχηλικοί λεμφαδένες, θώρακας
Torlontano [18]	99	8	78	16 (21% $\text{Tg} > 1$)	5	Τραχηλικοί λεμφαδένες
Pacini [19]	319	10	94	15	1	Τραχηλικοί λεμφαδένες, πνεύμονας, οστά
Robbins [20]	109	15	63	14	11	Τραχηλικοί λεμφαδένες, μεσοθωράκιο, πνεύμονας
Wartofsky [21]	300	3	89	10	**	**

d×WBS = διαγνωστικό WBS

*μεταστάσεις που ανιχνεύθηκαν τελικά μετά από χρησιμοποίηση της rhTSH, με το διαγνωστικό ή το μεταθεραπευτικό WBS ή με άλλο διαγνωστικό μέσο (CT, USN κ.ά.)

δεν υπάρχουν πλήρη στοιχεία *θετικό WBS: πρόσληψη στις μεταστατικές εστίες ή στην κοίτη του θυρεοειδιούς αδένα

Αρκετοί συγγραφείς ερεύνησαν το ενδεχόμενο η μέτρηση της Tg μετά τη διέγερση με rhTSH, να αποτελεί τη μόνη απαραίτητη διαγνωστική εξέταση για την παρακολούθηση των ασθενών. Σε σχετική μελέτη ασθενείς με μη ανιχνεύσιμη Tg υπό θεραπεία με θυρεοειδικές ορμόνες, υποβλήθηκαν σε εξετάσεις μετά από τη χορήγηση rhTSH [16]. Το 10% αυτών παρουσίασε αυξημένη την Tg του ορού και βρέθηκε να έχει εμμένουσα νόσο. Το διαγνωστικό WBS ήταν ψευδώς αρνητικό σε όλες τις περιπτώσεις. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η εμμένουσα νόσος μπορεί να βρεθεί νωρίς όταν η Tg κατόπιν διέγερσης με rhTSH αυξηθεί πάνω από 2 ng/ml. Στις περιπτώσεις αυτές το διαγνωστικό WBS δεν είναι απαραίτητο. Τιμές Tg μεγαλύτερες από 2ng/ml έχουν ευαισθησία 100% για την ανίχνευση της νόσου, αρνητική προγνωστική αξία 100% και ψευδώς θετικά αποτελέσματα 9%. Το ποσοστό των ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων είναι 64% (για $Tg > 0,5 \text{ ng/ml}$) υπό THST, 73% για το διαγνωστικό WBS υπό rhTSH ενώ είναι 0% (για $Tg > 2 \text{ ng/ml}$) υπό rhTSH [16]. Η μεγαλύτερη ευαισθησία της Tg μετά από διέγερση με rhTSH στην ανίχνευση μεταστατικής ή υπολειπόμενης νόσου συγκριτικά με το WBS, επιβεβαιώθηκε και από μια ακόμη μελέτη ασθενών με ΔΚΘ κατόπιν θυρεοειδεκτομής [17]. Τα ποσοστά αυτά αλλάζουν βέβαια, επί παρουσίας αντισωμάτων κατά της Tg (TgAb) σε ποσοστό 15%-25% των ασθενών, με αποτέλεσμα την υποεκτίμηση των επιπέδων της Tg [2].

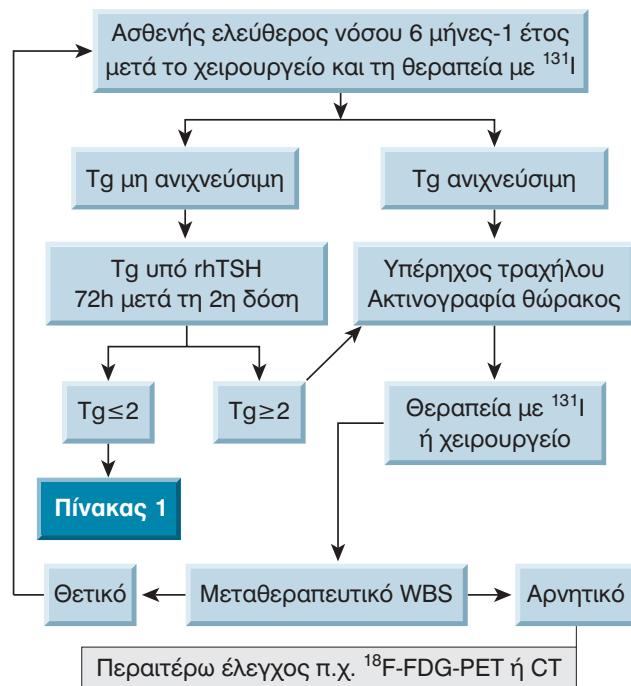
Όταν εκτός από τις προαναφερθείσες εξετάσεις πραγματοποιήθηκε και USN [18, 19] φάνηκε ότι το USN, σαν συμπληρωματική εξέταση, είναι χρήσιμο στην παρακολούθηση των ασθενών χαμπλού κινδύνου. Η μέτρηση της Tg του ορού υπό rhTSH είχε ευαισθησία 85% στην ανίχνευση υπολειπόμενης μεταστατικής νόσου και αρνητική προγνωστική αξία-negative predictive value (NPV) 98,2%. Προσθέτοντας τα αποτελέσματα του USN η ευαισθησία αυξάνεται στο 96,3% και η NPV στο 99,5%. Το WBS με ^{131}I είχε ευαισθησία μόνο 21% και NPV 89%. Ο συνδυασμός της Tg υπό rhTSH και του WBS με ^{131}I είχαν ευαισθησία 92,7% και NPV 99% αντίστοιχα.

Άλλοι συγγραφείς κατέληξαν σε μερικώς διαφορετικά αποτέλεσματα [20]. Η μέτρηση της Tg μετά από rhTSH, με ανώτατο φυσιολογικό όριο τα 2 ng/ml, απέτυχε να ανιχνεύσει το 13% των ασθενών με ΔΚΘ, ολική θυρεοειδεκτομή και γνωστή μεταστατική νόσο. Το διαγνωστικό WBS ήταν θετικό περίπου στις μισές περιπτώσεις. Χρησιμοποιώντας σαν όριο το 1 ng/ml, το 11% των ασθενών αποδείχθηκε με άλλες μεθόδους ότι είχε μεταστατική νόσο. Ακόμη και με όριο το 0,3 ng/ml, 8% των ασθενών αποδείχθηκε ότι είχε μεταστατική νόσο. Οι συγγραφείς αποδίδουν τα αποτελέσματα αυτά κυρίως σε μεταστάσεις που δεν παράγουν θυρεοσφαιρίνη ή σε θυρεοσφαιρίνη της οποίας το μόριο δεν ανιχνεύεται από τη συγκεκριμένη μέθοδο ανίχνευσης και κατά δεύτερο λόγο σε πολύ μικρές μεταστάσεις, οι οποίες παράγουν ποσά θυρεοσφαιρίνης μικρότερα από το όριο λειτουργικής ευαισθησίας της μεθόδου [20]. Απομονώνοντας από το σύνολο των παραπάνω ασθενών μια ομάδα ασθενών χαμπλού κινδύνου (πλικά κατά την εξέταση > 18 ετών, προηγούμενη λήψη ^{131}I για ablation ή μετεγχειρητικό WBS αρνητικό για υπολειπόμενη νόσο στην κοίτη του θυρεοειδούς και απουσία κλινικών ευρημάτων κατά την

διάρκεια της εξέτασης) και χρησιμοποιώντας ως ανώτατο φυσιολογικό όριο Tg τα 2 ng/ml, το 7,8% των ασθενών αυτών αποδείχθηκε ότι είχε υπολειπόμενη νόσο στον τράχηλο, αλλά όχι απομακρυσμένες μεταστάσεις. Στους ασθενείς αυτούς, τιμή της Tg μικρότερη από 2 ng/ml είχε πολύ υψηλή αρνητική προγνωστική αξία (91,7%) [20]. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης συμφωνούν με εκείνα προηγούμενης μελέτης [21] στην οποία χειρουργηθέντες ασθενείς με ΔΚΘ που έλαβαν επανειλημμένες θεραπευτικές δόσεις ^{131}I είχαν μη ανιχνεύσιμα επίπεδα της Tg αλλά μεταστάσεις οι οποίες είχαν διαφοροποιηθεί ως προς την παραγωγή της Tg.

Γενικώς σήμερα πιστεύεται [19, 22, 23] ότι ασθενείς χαμπλού κινδύνου μετά από θυρεοειδεκτομή, υπό αγωγή με T4, που παρουσιάζουν Tg ορού $< 0,5 \text{ ng/ml}$, μπορούν να παρακολουθούνται με την Tg κατόπιν διέγερσης με rhTSH σε συνδυασμό με USN ωρίς να είναι απαραίτητο το διαγνωστικό WBS. Με βάση τα δεδομένα από πολλές σχετικές μελέτες, στους Πίνακες 2 και 3 περιγράφεται ο συνιστώμενος αλγόριθμος για τη χρησιμοποίηση της rhTSH στην παρακολούθηση ασθενών με ΔΚΘ μετά τη θυρεοειδεκτομή, υπό την προϋπόθεση βέβαια, ότι δεν υπάρχουν αντισώματα έναντι της Tg [23].

Πίνακας 2. Αλγόριθμος παρακολούθησης ασθενών χαμπλού κινδύνου με διαφοροποιημένο καρκίνο θυρεοειδούς [23]



Πίνακας 3. Αντιμετώπιση ασθενών χαμπλού κινδύνου με $Tg < 2 \text{ ng/ml}$ μετά από διέγερση με rhTSH [23]

Τιμές Tg (ng/ml)	Αντιμετώπιση ασθενών
0.6-2 (~ 15%-20% ασθενών)	Μέτρηση της Tg υπό rhTSH περιοδικά, μέχρι να σταματήσει να αυξάνεται
<0.6 (~ 60%-70% ασθενών)	Ετήσια μέτρηση της Tg υπό LT4

Η χρησιμότητα της rhTSH στη θεραπεία με ^{131}I χειρουργηθέντων ασθενών με ΔΚΘ και οι σχετικές παρενέργειες

Το ^{131}I δίδεται θεραπευτικώς σε ασθενείς με ΔΚΘ είτε για την καταστροφή του υπολείμματος του θυρεοειδικού ιστού και κάθε μικροσκοπικής καρκινικής εστίας μετά τη θυρεοειδεκτομή είτε ως θεραπευτική αγωγή σε μεταστατική νόσο είτε, τέλος, παρηγορητικά σε ανεγκείροτο ΔΚΘ του θυρεοειδούς [24].

Οι περισσότερες θεραπευτικές χορηγήσεις του ^{131}I υπό rhTSH έχουν γίνει στα πλαίσια πρωτοκόλλου που ονομάζεται “Compassionate use program”, σε ασθενείς που είναι πιθανό να αναπτύξουν επικίνδυνες επιπλοκές ή αδυνατούν να αντίστουν την ενδογενή TSH μετά τη διακοπή της THST και στους οποίους η θεραπευτική χορήγηση του ^{131}I δε θα ήταν αλλιώς εφικτή [5, 25, 26].

Σύμφωνα με μια μελέτη της rhTSH μειώνει τον ενεργό (effective) χρόνο ημιζωής του ^{131}I [27] ενώ όπως προαναφέρθηκε και ο κάθαρσης του ^{131}I είναι ταχύτερη στους ευθυρεοειδικούς ασθενείς μετά τη χορήγηση rhTSH συγκριτικά με τους υποθυρεοειδικούς μετά τη διακοπή της THST. Για το λόγο αυτό θα περίμενε κανείς να απαιτούνται αυξημένες ενεργότητες ^{131}I στη θεραπεία όταν χρησιμοποιείται η rhTSH καθώς οι χαμηλότερη δόση που δέχονται οι υπολειμματικοί ιστός ή οι μεταστάσεις θα μπορούσε να επηρεάσει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας [24]. Ακόμη όμως και όταν απαιτείται η χορήγηση υψηλής θεραπευτικής ενεργότητας ^{131}I υπό rhTSH, η πιθανότητα παρενεργειών στο μυελό των οστών ή τους πνεύμονες μετριάζεται λόγω της ταχύτερης κάθαρσης και, κατά συνέπεια, της μειωμένης έκθεσης των εξωθυρεοειδικών ιστών στην ακτινοβολία. Πλαράληλα μειώνεται και το διάστημα υποτελείας [24, 28].

Γενικώς η rhTSH είναι καλά ανεκτή, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, στο τέλος του κεφαλαίου «Τρόπος χορήγησης της rhTSH» της εργασίας αυτής. Σε μεμονωμένες, σποραδικές περιπτώσεις ασθενών με μεγάλο φορτίο νόσου (π.χ. εκτεταμένες οστικές μεταστάσεις) μπορούν να παρατηρηθούν σοβαρότερες παρενέργειες υπό τη μορφή επιδεινώσεως των συμπτωμάτων (π.χ. οστικού πόνου) όταν δοθεί θεραπεία με ^{131}I υπό rhTSH. Οι παρενέργειες αυτές οφείλονται στην απότομη διέγερση και αύξηση των διαστάσεων των μεταστατικών εστών και αντιμετωπίζονται με παράλληλη χορήγηση γλυκοκορτικοειδών σε εξατομικευμένες δόσεις την προηγουμένη, την ίδια και την επόμενη ημέρα της θεραπείας [29].

Εντούτοις η διάρκεια των συμπτωμάτων είναι πολύ μικρότερη από αυτή που αναμένεται όταν η θεραπεία χορηγείται με διακοπή των θυρεοειδικών ορμονών.

Η εκρίζωση των θυρεοειδικών υπολειμμάτων (ablation)

Αν και η θεραπεία εκρίζωσης με ^{131}I χρησιμοποιείται ευρέως μετά τη θυρεοειδεκτομή σε ασθενείς με διαφοροποιημένο καρκίνο του θυρεοειδούς, υπάρχει διαφωνία για την ιδανική δόση του ^{131}I . Γενικώς οι χρησιμοποιούμενες ενεργότητες ποικίλουν ευρέως από 1110 έως 3700 MBq, αν και σε διάφορες μελέτες έχουν χρησιμοποιηθεί και τιμές έως 4769 MBq.

Σε πρόσφατες μελέτες χορηγήθηκαν 1110 MBq ^{131}I είτε

μετά rhTSH και τετραήμερη διακοπή της λήψης θυροξίνης είτε κατόπιν πλήρους διακοπής της THST [30, 31]. Κριτήρια της αποτελεσματικότητας της θεραπείας ήταν το αρνητικό διαγνωστικό WBS, δηλαδή η απουσία ορατής πρόσληψης του ^{131}I στην κοίτη του θυρεοειδούς και η μη ανιχνεύσιμη Tg, ένα έτος μετά τη χορήγηση του θεραπευτικού ^{131}I . Τα ποσοστά επιτυχίας στην εξάλειψη της νόσου ήταν 81,5 % στους ασθενείς που έλαβαν το ^{131}I υπό rhTSH ενώ ήταν 77,5 % στους ασθενείς που διέκοψαν την THST. Συγκεκριμένα το διαγνωστικό WBS με ^{131}I ήταν αρνητικό στο 76,9% και η Tg μη ανιχνεύσιμη στο 86,5% των ασθενών που έλαβαν rhTSH και 75,6% και 78% αντίστοιχα σε αυτούς που διέκοψαν την THST. Οι μελετητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ακόμα κι όταν χρησιμοποιείται μικρή ενεργότητα, ^{131}I στη rhTSH είναι πολύ αποτελεσματική στην καταστροφή θυρεοειδικών υπολειμμάτων μετεγχειρητικά, όταν συνοδεύεται και από τετραήμερη διακοπή της THST. Αντιθέτως σε άλλη μελέτη που χρησιμοποιήθηκε η ίδια χαμηλή δόση ^{131}I χωρίς όμως να σταματήσει η λήψη της THST, τα ποσοστά επιτυχίας ήταν μόνο 54% μετά από διέγερση με rhTSH σε σύγκριση με το 84% μετά από τη διακοπή της THST [32]. Τα χαμηλά αυτά ποσοστά επιτυχίας του ablation υπό rhTSH μπορεί να οφείλονται στη συνέχιση της THST αλλά και στο γεγονός ότι στη συγκεκριμένη μελέτη το ^{131}I χορηγήθηκε 48h μετά τη 2nd χορήγηση της rhTSH, δηλαδή 24h αργότερα από την προτεινόμενη χρονική στιγμή.

Λόγω της ταχύτερης απέκκρισης του ^{131}I όταν χρησιμοποιείται η rhTSH, όπως προαναφέρθηκε, κάποιοι μελετητές προτείνουν την αύξηση της χορηγούμενης ενεργότητας του ^{131}I για μια πιο αποτελεσματική θεραπεία εκρίζωσης [32]. Όταν χορηγήθηκε ^{131}I ενεργότητας, τουλάχιστον 4000 MBq τα ποσοστά επιτυχίας ήταν υψηλά καθώς στο 84% των ασθενών υπήρχε πλήρης εξάλειψη της νόσου υπό rhTSH, σε σύγκριση με το 81% των ασθενών υπό διακοπή της THST [33]. Στον έλεγχο που ακολούθησε μετά από 6 έως 12 μήνες, το 77% των ασθενών από αυτούς που πήραν το ^{131}I υπό rhTSH και το 64% εκείνων που το πήραν υπό διακοπή της THST είχαν Tg ορού <2ng/ml. Σε μια πολύ πρόσφατη μελέτη, η χρήση της rhTSH αποδείχθηκε αποτελεσματική στη θεραπεία με χορήγηση ^{131}I για την εξάλειψη του υπολειμμάτος του φυσιολογικού ιστού από την κοίτη του θυρεοειδούς, συνολικά σε ποσοστό 94% [34].

Στον Πίνακα 4 αναφέρονται οι μελέτες που αφορούν στην αποτελεσματικότητα της θεραπείας καταστροφής των θυρεοειδικών υπολειμμάτων (ablation) μετά από χορήγηση της rhTSH σε ασθενείς με ΔΚΘ μετά την ολική θυρεοειδεκτομή.

Η θεραπευτική χορήγηση του ^{131}I στη μεταστατική νόσο ή παρηγορητικά

Η θεραπευτική χορήγηση του ^{131}I με σκοπό την ίαση ή ως παρηγορητική αγωγή ενδείκνυται όταν υπάρχει μεταστατική νόσος ή όταν υποψιαζόμαστε την ύπαρξη της λόγω της αυξημένης θυρεοσφαρίνης στον ορό των ασθενών με ΔΚΘ [26, 35, 36].

Η θεραπεία μετά από διέγερση με rhTSH φαίνεται να ενισχύει την πρόσληψη του ^{131}I από τον καρκινικό ιστό στους περισσότερους από τους ασθενείς με λειτουργικές εστίες [24]. Σε ένα σύνολο μελετών από το 1998 έως το 2004 [5, 6, 24,

Πίνακας 4. Μελέτες για την αποτελεσματικότητα της θεραπείας εκρίζωσης των θυρεοειδικών υπολειμμάτων (*ablation*) υπό rhTSH

Μελέτη	Προετοιμασία και χορήγηση του ^{131}I για ablation	Αριθμός ασθενών	Επιτυχές ablation* με βάση το d×WBS (%)	Επιτυχές ablation με βάση το d×WBS και τη μη ανιχνεύσιμη Tg ορού (%)
Barbaro [30]	-Διακοπή THST + 1110 MBq ^{131}I	24	75	75
	-rhTSH + 4ήμερη διακοπή THST + 110 MBq ^{131}I	16	87,6	81,2
Pacini** [31]	-Διακοπή THST + 1110 MBq ^{131}I	50	84	88
	-4ήμερη Διακοπή THST+rhTSH+1110 MBq ^{131}I	42	78,5	95
	-rhTSH + 1110 MBq ^{131}I	70	54	74,1
Barbaro [32]	-Διακοπή THST + 1110 MBq ^{131}I	41	75,6	78
	-rhTSH + 4ήμερη διακοπή THST + 1110 MBq ^{131}I	52	76,9	86,5
Robbins [33]	-Διακοπή THST + 4769±2738 MBq ^{131}I	42	80,9	Δεν αναφέρεται
	-rhTSH + 4084±2405 MBq ^{131}I	45	84,4	Δεν αναφέρεται

*Όλοι ασθενείς παραμένουν σε δίαιτα πτωχή σε ιώδιο για δύο εβδομάδες πριν λάβουν το ^{131}I

Το d×WBS (διαγνωστικό WBS) πραγματοποιείται 8-12 μήνες μετά το ablation

** Η επιτυχία του ablation με βάση το d×WBS καθορίζεται από την απουσία πρόσληψης ^{131}I στην κοίτη του θυρεοειδούς αδένα

** Οι ομάδες που έλαβαν rhTSH με ή χωρίς διακοπή της THST έλαβαν το ^{131}I 72h και 48h μετά τη δόση rhTSH και όχι στις 24h όπως είναι η καθιερωμένη τεχνική

29, 37-40] το 75% των ασθενών που έλαβαν rhTSH εμφάνισαν πρόσληψη ^{131}I στο μεταθεραπευτικό WBS. Ένας μικρός αριθμός ασθενών που δεν προσέλαβαν ^{131}I μετά τη rhTSH παρουσίασαν πρόσληψη μετά από διακοπή της THST και αυτό αποδίδεται στη ελαττωμένη ικανότητα των υποδοχέων της TSH ορισμένων ατόμων να συνδέονται με την rhTSH συγκριτικά με την ενδογενή TSH [41].

Ανάλυση των δημοσιευμένων αποτελεσμάτων της θεραπείας υπό rhTSH έδειξε ότι στο 65% των ασθενών διαπιστώθηκε κλινικό όφελος από αυτή τη μέθοδο. Το ποσοστό πλήρους ή μερικής ανταπόκρισης ήταν 38%, ενώ επιπλέον 27% των ασθενών παρουσίασαν σταθεροποίηση της νόσου [24].

Άλλοι μελετητές έδειξαν ότι η θεραπεία με ^{131}I ασθενών με χειρουργική ΔΚΘ και λειτουργικές μεταστάσεις, μετά από προετοιμασία με rhTSH είναι αποτελεσματικότερη σε σύγκριση με αυτή μετά από διακοπή των θυρεοειδικών ορμόνων [29]. Στη σύγκριση των μεταθεραπευτικών WBS των ασθενών αυτών μετά τη χορήγηση rhTSH και μετά από τη διακοπή της THST και ενώ μεταξύ των δύο WBS μεσοδιάβησην 3 έως 12 μήνες, στο 67% τα σπινθηρογραφήματα ήταν ταυτόσημα, στο 15% το WBS υπό rhTSH είχε περισσότερα ευρήματα ενώ στο 19% υπερείχαν τα ευρήματα στο WBS μετά από διακοπή της THST. Ασθενείς με μη λειτουργικές μεταστάσεις, έλαβαν ρετινοϊκό οξύ ως αγωγή για πιθανή επαναδιαφοροποίηση πριν τη θεραπεία υπό rhTSH. Μεταξύ αυτών των ασθενών στο 83% τα σπινθηρογραφήματα ήταν σύμφωνα και στο 17% υπήρχαν περισσότερα ευρήματα μετά από διέγερση με rhTSH. Συνολικά στο 74% τα WBS ήταν σύμφωνα, ενώ στο 16% υπερείχαν τα ευρήματα στο WBS υπό rhTSH και στο 10% μετά από διακοπή της THST. Με περαιτέρω έλεγχο οι μελετητές κατέληξαν ότι αυτές οι διαφορές στα WBS οφείλονται στην εμφάνιση νέων επιπρόσθετων εστιών ή σε επιτυχή επαναδιαφοροποίηση λόγω της προηγθείσας αγωγής με ρετινοϊκό οξύ ή αντιθέτως στην αποδιαφοροποίηση παλαιών εστιών ή λόγω ανταπόκρισης στην πρόσφατη θεραπεία υπό διακοπή της THST. Σε αυτή την εργα-

σία, κατά τη σύγκριση της κλινικής και βιοχημικής ανταπόκρισης βρέθηκε ότι το 52% των ασθενών είχαν παρόμοια ανταπόκριση στις δύο μεθόδους, 27% είχαν καλύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία υπό rhTSH, 5% είχαν καλύτερη ανταπόκριση υπό rhTSH + ρετινοϊκό οξύ και 16% είχαν καλύτερη ανταπόκριση στην αγωγή υπό διακοπή της THST [29].

Σε μια πολύ μικρότερη μελέτη πραγματοποιήθηκε ανάλογη σύγκριση στα μεταθεραπευτικά WBS υπό rhTSH και υπό διακοπή της THST. Παρατηρήθηκε συμφωνία στο 67% των σπινθηρογραφημάτων και επιπρόσθετες εστίες στο 33% αυτών μετά από τη χορήγηση rhTSH [37]. Στον Πίνακα 5 ανακεφαλαίωνονται οι μελέτες που αναφέρονται στην ανταπόκριση των ασθενών με μεταστατική ή εμμένουσα νόσο στη θεραπευτική χορήγηση ^{131}I υπό rhTSH.

Συμπερασματικά, η χρήση της rhTSH μπορεί να βελτιώσει κατά πολύ την ποιότητα ζωής των ασθενών που ήταν αλλιώς αναγκασμένοι να διακόψουν τη θεραπεία με θυρεοειδικές ορμόνες. Οι μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί έως σήμερα έχουν δείξει ότι η rhTSH α) μπορεί να χρησιμοποιείται αποτελεσματικά κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης των ασθενών με ΔΚΘ προκαλώντας αύξηση της παραγωγής Tg και διέγερση της πρόσληψης του ^{131}I και β) σε θεραπευτικό επίπεδο παρουσιάζει τουλάχιστον ισοδύναμην αποτελεσματικότητα σε σχέση με τη διακοπή της THST, απαιτούνται όμως περαιτέρω μελέτες. Η χρήση της rhTSH στην παρακολούθηση ασθενών με ΔΚΘ μετά τη θυρεοειδεκτομή έχει λάβει έγκριση στις ΗΠΑ το 1998 από τον FDA (Food and Drug Administration) και στην Ευρώπη το 2001 από την EMP (Evaluation of Medicinal Products), ενώ το 2005 έλαβε έγκριση και η χρησιμοποίησή της στη θεραπεία εκρίζωσης των θυρεοειδικών υπολειμμάτων (ablation) από την EMEA (European Medicine Agency). Επίσης έχουν πραγματοποιηθεί και συνεχίζουν να πραγματοποιούνται μελέτες για την εφαρμογή της χρήσης της TSH στη θεραπεία μεταστατικής νόσου με ενθαρρυντικά αποτελέσματα, ενώ μελετάται η χρησιμότητά της στη θεραπεία της μη τοξικής πολυοζώδους βρογχοκόλης καθώς και στην αύξηση της

Πίνακας 5. Μελέτες για την ανταπόκριση ασθενών στη θεραπευτική χορήγηση ^{131}I υπό rhTSH

Μελέτη**	Αριθμός ασθενών	Διάρκεια παρακολούθησης (μήνες)	^{131}I (MBq)	Αριθμός ασθενών με:			Θετικό μεταθεραπευτικό WBS
				Ανταπόκριση*	Σταθεροποίηση	Εξέλιξη νόσου	
Berg [5]	8	3-6	4000	5	0	3	
Luster [6]	11	μ.τ. 4,3 (2-10)	1000-7400	6	2	3	-
Jarzab [29]	47	μ.τ. 12,5 (6-33)	3400-7400	11	8	8	100%
Lippi [37]	12	3-12	3700-9250	4	2	6	100%
De Keizer [38]	10	3	7400	2	2	6	-
Pellegritti [39]	6	3-73	3700	2	2	2	-
Kovatcheva [40]	6	6-18	3300-4300	2	2	2	-

μ.τ. = μέση τιμή

* Τα κριτήρια για την ανταπόκριση ποικίλουν και περιλαμβάνουν τη μείωση του μεγέθους του όγκου κλινικά και /ή με βάση μια απεικονιστική μέθοδο (όπως η CT ή ο US κ.ά) καθώς και μείωση της πρόσληψης στο WBS και ελάττωση της τιμής της Tg του ορού (χωρίς να υπάρχει ανάπτυξη νέας βλάβης ή αύξησης της υπάρχουσας)

** Οι ασθενείς στις εργασίες 5, 6, 29 και 40 είχαν μεταστάσεις σε ποσοστό >90%, στην 37 σε ποσοστό >80% ενώ στις 38 και 39 σε ποσοστά 44% και 50% αντίστοιχα

διαγνωστικής ευαισθησίας της FDG-PET. Οι παρενέργειες της rhTSH είναι ελάχιστες όταν χορηγείται για διαγνωστικούς λόγους (ήπια κεφαλαλγία και ναυτία σε <10% των ασθενών), ενώ όταν χρησιμοποιείται στη θεραπεία με ^{131}I τα συμπτώματα είναι λιγότερα σε σχέση με αυτά μετά τη διακοπή της THST. Σε σπάνιες περιπτώσεις ασθενών με μεγάλα θυρεοειδικά υπολείμματα ή μεταστάσεις έχει αναφερθεί επιδείνωση των συμπτωμάτων (π.χ. οστικό άλγος επί οστικών μεταστάσεων) λόγω της ταχείας αύξησης του μεγέθους τους. Στους ασθενείς αυτούς συνιστάται προετοιμασία με γλυκοκορτικοειδή. Το κόστος της rhTSH είναι ακόμη μεγάλο, όμως πρέπει να συνυπολογιστεί με τα πλεονεκτήματα που απορρέουν από την αποφύγη της εμφάνισης του υποθυρεοειδισμού.

Βιβλιογραφία

- Lupoli GA, Fonderico F, Colarusso S et al. Current management of differentiated thyroid carcinoma. *Med Sci Monit* 2005; 11: 368-373.
- Schlumberg M, Pacini F. *Thyroid Tumors*, 2nd edn, Editions Nucléon, Paris, 2003: 165-180.
- Luster M, Lassmann M, Haenscheid M et al. Use of recombinant human thyrotropin before radioiodine therapy in patients with advanced differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3640-3645.
- Mazzaferri EL, Kloos RT. Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1447-1463.
- Robbins RJ, Robbins AK. Recombinant human thyrotropin and thyroid cancer management. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1933-1938.
- Berg G, Lindstedt G, Suurküla M, Janson S. Radioiodine ablation and therapy in differentiated thyroid cancer under stimulation with recombinant human thyroid-stimulating hormone (rhTSH). *J Endocrinol Inv* 2002; 25: 44-52.
- Golger A, Fridman TR, Eski S et al. Three-week thyroxin withdrawal thyroglobulin stimulation screening test to detect low-risk residual/recurrent well-differentiated thyroid carcinoma. *J Endocrinol Invest* 2003; 26: 1023-1031.
- Pacini F, Castagna MG, Brilli L, Pilli T. Application of recombinant human TSH in the diagnosis and treatment of thyroid diseases. *Hot Thyroidology (www.hotthyroidology.com)* 2007; 2 (Ηλεκτρονική έκδοση)
- Meier CA, Braverman LE, Ebner SA et al. Diagnostic use of recombinant human thyrotropin in patients with thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 188-196.
- 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: 888-895.
- 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.
- Robbins RJ, Voelker E, Wang W et al. Compassionate use of recombinant human thyrotropin to facilitate radiiodine therapy: case report and review of the literature. *Endocrine Practice* 2000; 6: 460-464.
- Park SG, Reynolds JC, Brucker-Davis F et al. Iodine kinetics during ^{131}I scanning in patients with thyroid cancer: comparison of studies with recombinant TSH (rhTSH) vs hypothyroidism. *J Nucl Med* 1996; 37: 15P.
- 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.
- Pacini F, Molinaro E, Lippi F et al. Prediction of disease status by recombinant human TSH-stimulated serum Tg in the post surgical follow-up of differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5686-5690.
- Mazzaferri EL, Kloos RT. Is diagnostic iodine-131 scanning with recombinant human TSH useful in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma after thyroid ablation? *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1490-1498.
- Haugen BR, Ridgway EC, McLaughlin B, McDermott MT. Clinical comparison of whole-body radioiodine scan and serum thyroglobulin after stimulation with recombinant human TSH. *Thyroid* 2002; 12: 37-43.
- Torlontano M, Crocetti U, D'Aloiso L et al. Serum thyroglobulin and ^{131}I whole-body scan after recombinant human TSH stimulation in the follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma. The role for neck ultrasonography. *Eur J Endocrinol* 2003; 148: 18-24.
- Pacini F, Molinaro E, Castagna MG et al. A rh-TSH-stimulated serum thyroglobulin combined with neck ultrasonography has the highest sensitivity in monitoring differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3668-3673.
- Robbins RJ, Thomas Chon J, Fleisher M et al. Is the serum thyroglobulin response to recombinant human thyrotropin sufficient, by itself, to monitor for residual thyroid carcinoma? *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3242-3247.
- Bachelot A, Cailleux AF, Klain M et al. Relationship between tumour burden and serum thyroglobulin level in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid* 2002; 12: 707-711.
- Wartofsky L. Management of low-risk well-differentiated thyroid cancer based only on thyroglobulin measurement after recombinant human thyrotropin. *Thyroid* 2002; 12: 583-590.

23. 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.
24. Luster M, Lippi F, Jarzab B et al. rhTSH radioiodine ablation and treatment of differentiated thyroid carcinoma: a comprehensive review. *Endocrine-Related Cancer* 2005; 12: 49-64.
25. Schlumberg M, Ricard M et Pacini F. Clinical use of recombinant TSH in thyroid cancer patients. *Eur J Endocrinol* 2000; 143: 557-563.
26. Reiners C, Farahati J. ^{131}I therapy of thyroid cancer patients. *Quarterly J Nucl Med* 1999; 43: 324-335.
27. Menzel C, Kranert WT, Dobert 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.
28. De Keizer B, Hoekstra A, Konijnenberg MW et al. Bone Marrow Dosimetry and Safety of High ^{131}I Activities Given After Recombinant Human Thyroid-Stimulating Hormone to Treat Metastatic Differentiated Thyroid Cancer. *J Nucl Med* 2004; 45: 1549-1554.
29. Jarzab B, Handkiewicz-Junak D, Roskosz J et al. Recombinant human TSH-aided radioiodine treatment of advanced differentiated thyroid cancer .A single-center study of 54 patients. *Eur J Nucl Med* 2003; 30: 1077-1086.
30. Barbaro D, Boni G, Meucci G et al. Radiiodine treatment with 30mCi after recombinant human thyrotropin stimulation in thyroid cancer: effectiveness for post surgical remnants ablation and possible role of iodine content in L-thyroxine in the outcome of ablation. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4110-4115.
31. Barbaro D, Boni G, Meucci G et al. Recombinant human thyroid-stimulating hormone is effective for radiiodine ablation of post-surgical thyroid remnants. *Nucl Med Commun* 2006; 27: 627-632.
32. Pacini F, Molinaro E, Castagna MG et al. Ablation of thyroid residues with 30mCi ^{131}I : a comparison in thyroid cancer patients prepared with recombinant human TSH or thyroid hormone withdrawal. *J Clin Endocrinol* 2002; 87: 4063-4068.
33. Robbins RJ, Larson SM, Sinha N et al. A retrospective review of the effectiveness of recombinant human TSH as preparation for radiiodine thyroid remnant ablation. *J Nucl Med* 2002; 43: 1482-1488.
34. Pitoia F, Tamer EE, Schere DB et al. Usefulness of recombinant human TSH aided radioiodine doses administered in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Medica (B Aires)* 2006; 66: 125-130.
35. Pacini F, Agate L, Elisei R et al. Outcome of differentiated thyroid cancer with detectable serum Tg and negative diagnostic ^{131}I whole body scan: comparison of patients treated with high ^{131}I activities versus untreated patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4092-4097.
36. Pacini F, Cetani F, Miccoli P et al. Outcome of 309 patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma treated with radiiodine. *World J Surg* 1994; 18: 600-604.
37. Lippi F, Capezzzone M, Angelini F et al. Radiiodine treatment of differentiated thyroid cancer on L-thyroxin plus recombinant human TSH (rhTSH): initial single-center experience. *Eur J Endocrinol* 2001; 144: 5-11.
38. De Keizer B, Brans B, Hoekstra A et al. Tumor dosimetry and response in patients with metastatic differentiated thyroid cancer using recombinant human thyrotropin before radioiodine therapy. *Eur J Nucl Med* 2003; 30: 367-373.
39. Pellegritti G, Scollo C, Giuffrida D et al. Usefulness of recombinant human thyrotropin in the radiometabolic treatment of selected patients with thyroid cancer. *Thyroid* 2002; 11: 1025-1030.
40. Kovatcheva RD, Hadjieva TD, Kirilov GG et al. Recombinant human TSH in radioiodine treatment of differentiated thyroid cancer. *Nucl Med Rev* 2004; 7: 13-19.
41. Driedger AA et Kotowycz N. Two cases of thyroid carcinoma that were not stimulated by recombinant human thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 585-590.

Review Article

The importance of recombinant human thyroid stimulating hormone in the follow-up and treatment of disseminated thyroid cancer after thyroidectomy

Evangelia Skoura, Phivi Rontogianni

Abstract

In patients operated for differentiated thyroid cancer (DTC), before thyroid remnant ablation and treatment of metastatic disease, thyroid hormones are withdrawn four to six weeks in order to induce an increase in serum thyroid stimulating hormone (TSH) of more than 25-30 $\mu\text{U}/\text{mL}$ and thus to stimulate thyroid gland uptake and retention of iodine-131 (^{131}I), given therapeutically. Secretion of thyroglobulin (Tg) is also increased. However, thyroid hormone withdrawal frequently causes clinical hypothyroidism. Recombinant human TSH (rhTSH) can provide TSH stimulation without withdrawal of thyroid hormones. The primary clinical utility of rhTSH has been for the post-surgical monitoring in patients with DTC but is currently an aid in thyroid remnant ablation and treatment of thyroid tumors with encouraging results. In this review we have briefly described the findings reported during the period 1994-2006 concerning the diagnostic and therapeutic usefulness of rhTSH in patients with DTC after total or near total thyroidectomy.

Hell J Nucl Med 2007; 10(1): 40-47

Keywords: Differentiated thyroid carcinoma – Radioiodine treatment – Recombinant human thyroid stimulating hormone – ^{131}I whole body scan – Thyroglobulin

Correspondence address:

Dr Phivi Rontogianni, Deputy Director,
Nuclear Medicine Department, General Hospital Evangelismos
Ipsilantou 45-47, 10 676 Athens, Greece
Tel: +30 210 7201437, Fax: +30 210 7259305,
E-mail: phrontog@yahoo.gr

Received: 4 December, 2006

Accepted revised: 15 March, 2007