

HORMONSKO ZDRAVLJENJE RAKA ŠČITNICE

Marko Hočevar

Hormonsko zdravljenje pri bolnikih z rakom ščitnice je leta 1937 kot prvi predlagal Dunhill. Nekaj kasneje je pričel omenjeno zdravljenje s pridom uporabljati Crile pri bolnikih z diseminiranim diferenciranim rakom ščitnice. Sama ideja zdravljenja z uporabno ščitničnih hormonov pa je precej starejša, saj so hormonsko zdravljenje uporabljali pri navadni golši že v 12. stoletju.

Danes se uporablja zdravljenje s pomočno preparatov ščitničnih hormonov razen pri bolnikih z rakom ščitnice še pri drugih stanjih v tireologiji. V prispevku se bo avtor omejil na hormonsko zdravljenje pri bolnikih z rakom ščitnice.

Ločimo nadomesto (substitucijsko) in supresijsko zdravljenje s ščitničnimi hormoni. Pri prvem z dajanjem preparatov ščitničnih hormonov le nadomestimo fiziološko produkcijo ščitničnih hormonov (stanje po resekcijah ščitnice zaradi benignih obolenj, po zdravljenju z radioaktivnim jodom...). Pri hormonskem supresijskem zdravljenju pa želimo bistveno vplivati na nivo produkcije TSH v hipofizi. S suprafiziološkimi odmerki ščitničnih hormonov znižamo nivo TSH tako, da s tem še ne povzročimo klinične hipertireoze.

Temeljna ideja tega zdravljenja je, da je TSH eden od glavnih ravnih faktorjev tireocitov.

Regulacija rasti normalnih in rakavo spremenjenih tireocitov še vedno ni povsem pojasnjena. Kljub temu danes nedvomno vemo, da igra TSH eno ključnih vlog v regulaciji rasti tako normalnih kot rakavo spremenjenih tireocitov. Pri tem deluje TSH deloma neposredno, deloma pa posredno v povezavi z ostalimi endokrinimi in parakrinimi dejavniki, od katerih so najbolj znani še epidermalni rastni faktor (EGF), inzulin in inzulinu podobne substance. TSH za razliko od ostalih ravnih faktorjev vzpodbuja poleg proliferacije tudi diferenciacijo tireocitov (zviša vezavo joda, sintezo in sekrecijo Tg, urejanje tireocitov v folikle ...)

S pomočjo kliničnih in bazičnih študij je uspelo dokazati naslednje učinke TSH na ščitnične neoplazme:

1. TSH je najboljši stimulator sekrecije Tg pri bolnikih s papilarnim in folikularnim rakom ščitnice po totalni tiroidektomiji, ki imajo oddaljene zasevke.
2. Supresija TSH je povzročila zmanjšanje nekaterih benignih in rakavih ščitničnih tumorjev in prav tako znižala število recidivov in smrtnost pri bolnikih z diferenciranim rakom ščitnice.
3. Zvišani nivoji serumskega TSH zvišajo vezavo joda pri večini folikularnih neoplazem in pri nekaterih tumorjih povzročajo rast le-teh ter pojav kompresivnih simptomov.

4. Strumogeni in pomanjkanje joda povečajo možnost za nastanek neoplazem ščitnice, zlasti ob izpostavljenosti sevanju ali karcinogenom. To tveganje zmanjšamo s hipofizektomijo ali zdravljenjem s ščitničnimi hormoni.
5. Presaditev ščitničnih tumorjev pospešujejo visoki nivoji TSH.
6. Pri miših supresija TSH zavre rast presajenega normalnega in adenomatoznega ščitničnega tkiva.

Točke 4 do 6 se nanašajo na poskuse na miših.

Delovanje TSH na ščitnične tumorje je slej ko prej tumoristatično in ne tumoricidno.

Čeprav hormonsko supresijsko zdravljenje pri bolnikih z rakom ščitnice ni sporno, pa so pri omenjenem načinu zdravljenja še vedno številna nerešena vprašanja. Tako ni znano, kolikšna je optimalna zavora TSH in kako dolgo naj takšno zdravljenje traja.

O tem so po svetu deljena mnenja. Eden od vzrokov za to so tudi nekateri neželeni učinki pri dolgotrajnem supresijskem zdravljenju. Najbolj znan tak učinek je povišana resorpcija kosti, ki je še bolj izražena ob navzočnosti ostalih rizičnih dejavnikov osteoporoze (kadilci, alkoholiki, uporaba steroidov, nezadosten vnos kalcija).

Zdravljenje s tiroksinom vpliva tudi na metabolizem maščob (zniža nivo holesterola) in na kardiovaskularni sistem (pri bolnikih z angino pectoris se simptomi le-te izboljšajo pri 33 %, pri 50 % se ne spremenijo, pri 16 % se poslabšajo).

Priporočena zelena stopnja zavore TSH so vrednosti TSH < od 0,1. Za to je potreben dnevni odmerek T_4 približno 2,2 - 2,5 mikrograma/kg. Ker je največja nevarnost za relaps obolenja prvih 5 let, nekateri centri po svetu po tem času zmanjšajo stopnjo zavore TSH na vrednost TSH od 0,1 - 0,3. Nekateri centri pa uporabljajo pri prognozično najugodnejši skupini bolnikov (papilarni karcinom ščitnice <1,5 cm, starost <40 let) že od vsega začetka manjšo zavoro (TSH od 0,1 - 0,3).

In kako je pri nas?

Pri vseh bolnikih z rakom ščitnice se po primarnem kirurškem zdravljenju, ki je v večini primerov totalna ali skoraj totalna tireoidektomija (glej kirurgija raka ščitnice) napravi pooperativna scintigrafija celega telesa z J^{131} . Omenjena preiskava se opravi približno 7 dni po operaciji. Če ne najdemo kopičenja J^{131} , ali pa je to minimalno (<0,3% danega odmerka), in gre pri bolniku za ugodne napovedne dejavnike, pričnemo takoj s hormonskim supresijskim zdravljenjem. Odmerek T_4 višamo postopno (0,5 tablete/teden) do končnega odmerka, ki je odvisna od telesne teže in izmerjene vrednosti TSH (dosežene zavore TSH).

Če ni kopičenja J^{131} ali pa je le-to minimalno, bolnik pa ima neugodne napovedne dejavnike, ponovimo scintigrafijo telesa z J^{131} ob vrednostih TSH okoli 30 enot, kar se zgodi običajno po 4-6 tednih (razpolovna doba T_4 je 190 ur). Če

tudi sedaj ne najdemo kopičenja, pričnemo s hormonskim supresijskim zdravljenjem.

V primerih, ko najdemo kopičenje J^{131} , sledi zdravljenje z J^{131} . Le-to se vedno izvaja ob zvišanih vrednostih TSH (okoli 40 enot).

Nekaj dni po aplikaciji terapevtskega odmerka J^{131} sledi hormonsko supresijsko zdravljenje, ki ga, kot je bilo že poudarjeno, uvedemo postopno. Pri naših bolnikih se držimo supresije TSH do vrednosti $<0,1$. Hormonsko supresijsko zdravljenje izvajamo doživljensko. Bolnike pri tem spremljamo v rednih intervalih in jim poleg kliničnega statusa kontroliramo tudi laboratorijske vrednosti TSH in Tg. TSH kontroliramo zato, da vidimo če imamo ustrezno stopnjo zavore (TSH $<0,1$), Tg pa je tumorski marker, ki govori o eventualnem relapsu obolenja. Pri sumu na relaps (Tg $>5-10$ ng/ml) iščemo znake ponovitve bolezni s klinično preiskavo, slikovno diagnostiko glede na simptome ter po potrebi prekinemo s hormonskim supresijskim zdravljenjem (hormonska pavza) in ob vrednostih TSH okoli 30 ponovimo scintigrafijo telesa z J^{131} ter nato glede na izvid tudi zdravljenje z J^{131} .

Pri bolniku nato ponovno postopno uvedemo hormonsko supresijsko zdravljenje.

Od preparatov ščitničnih hormonov prevladujejo na tržišču preparati levotiroksina.

V vseh lekarnah po Sloveniji lahko dobimo Vobenol (Lek - 1 tableta vsebuje 100 mikrogramov levotiroksina) ali Eltroxin (Glaxo - tablete po 50 in 100 mikrogramov). Samo v lekarni Onkološkega inštituta pa se lahko dobi Levaxin (Oslo - 1 tableta vsebuje 100 mikrogramov levotiroksina).

Večje število preparatov na trgu je posledica dejstva, da se sicer redko pokažejo alergije na aditive v tabletah določenega proizvajalca. V teh redkih primerih preparat zamenjamo z drugim.

Včasih so bili na trgu tudi preparati, ki so vsebovali mešanico levotiroksina in trijodtironina v različnih razmerjih. Ker nimajo nobene prednosti pred preparati, ki vsebujejo samo levotiroksin, so praktično izginili.

Obstajajo tudi preparati čistega trijodtironina (Tibon), katerih uporaba pa je domena specialista (glej zdravljenje z J^{131} in hormonska pavza).

Literatura

1. Zbar AP, O'Higgins N. Use and abuse of thyroid stimulating hormone suppressive therapy in patients with nodular goiter and benign or malignant thyroid neoplasms. In Clark OH, Duh QY (eds). Textbook of endocrine surgery. Saunders 1997, p 54-68.
2. Clark OH, Siperstein AE, Miller R, Van Raavenswaay Claasen H. Receptors and receptor-transducing systems in normal and neoplastic human thyroid tissue. In Goretzki PE, R'her HD (eds). Growth regulation of thyroid gland and thyroid tumors. Karger 1989, p 14-27.