

## การใช้รีคอมบิแนนท์ ฮิวแมน ที เอส เอ็ช ร่วมในการรักษามะเร็งไทรอยด์ชนิดดิฟเฟอเรนเชียล

จรรยาศักดิ์ สมบูรณ์พร

หน่วยเวชศาสตร์นิวเคลียร์ ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

# Recombinant Human TSH-Mediated Management of Differentiated Thyroid Cancer

Charoonsak Somboonporn

Division of Nuclear Medicine, Department of Radiology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University

ในช่วง 10 ปีที่ผ่านมา ได้มีการศึกษามากมายถึงบทบาทของรีคอมบิแนนท์ ฮิวแมน ที เอส เอ็ช ในการช่วยในกระบวนการรักษาผู้ป่วยมะเร็งไทรอยด์ชนิดดิฟเฟอเรนเชียล เนื่องจากการใช้รีคอมบิแนนท์ ฮิวแมน ที เอส เอ็ช มีความสะดวกปลอดภัย และมีประสิทธิภาพในการรักษาด้วยสารไอโอดีนกัมมันตรังสีและการตรวจติดตามหลังการรักษาไม่แตกต่างกับวิธีการหยุดฮอร์โมนไทรอยด์ซึ่งเป็นวิธีดั้งเดิมที่ใช้กัน ปัจจุบันจึงมีการใช้รีคอมบิแนนท์ ฮิวแมน ที เอส เอ็ช มาแทนการหยุดยาฮอร์โมนไทรอยด์ในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้กันมากขึ้นเรื่อยๆ บทความนี้มีวัตถุประสงค์ที่จะนำเสนอข้อมูลการศึกษาเกี่ยวกับการใช้รีคอมบิแนนท์ ฮิวแมน ที เอส เอ็ช ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งไทรอยด์ชนิดดิฟเฟอเรนเชียลในทุกด้านของการรักษาและการตรวจติดตามโรคหลังการรักษา

Roles of recombinant human TSH (rhTSH) has been extensively studied during the past ten years in the management of patients with differentiated thyroid cancer. Since it is convenient, safe and equally effective in the treatment with radioactive iodine and in the follow-up procedures after treatment, rhTSH has been used increasingly and is now considered as a method to replace the conventional thyroid hormone withdrawal in the management of patients with differentiated thyroid cancer. This review article aims to provide the evidence regarding the use of rhTSH in various aspects of taking care of this kind of patients, both in terms of treatment of the disease and follow-up of the disease.

ศรีนครินทร์เวชสาร 2553; 25(4): 328-35 • Srinagarind Med J 2010; 25(4): 328-35

### บทนำ

ในปัจจุบันพบอุบัติการณ์ของโรคมะเร็งไทรอยด์มากขึ้น<sup>1</sup> ส่วนหนึ่งพบว่ามีสาเหตุจากการวินิจฉัยโรคได้ตั้งแต่ก่อนมะเร็งยังมีขนาดเล็กจากการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง (ultrasonography) ร่วมกับการเจาะดูดด้วยเข็มเล็กเพื่อตรวจทางเซลล์วิทยา (find needle aspiration for cytology)<sup>2</sup> ผู้ป่วยโรคมะเร็งไทรอยด์ส่วนใหญ่อยู่ในกลุ่มดิฟเฟอเรนเชียล (differentiated thyroid cancer, DTC) ซึ่งได้แก่ ชนิดแพพิลลารีคาร์ซิโนมา (papillary carcinoma) และฟอลลิคูลาร์คาร์ซิโนมา

(follicular carcinoma)<sup>3</sup> ขั้นตอนการรักษาที่สำคัญของโรค มะเร็งในกลุ่มนี้ได้แก่การตัดต่อมไทรอยด์ออกหมด (total thyroidectomy) หรือเกือบหมด (near-total thyroidectomy) ตามด้วยการให้สารไอโอดีนกัมมันตรังสี (radioactive iodine, <sup>131</sup>I) ในกรณีที่มีข้อบ่งชี้ และการรับประทานยาฮอร์โมนไทรอยด์เพื่อกดระดับฮอร์โมนไทรอยโรปิน (thyrotropin, TSH)<sup>4</sup>

วัตถุประสงค์ของการรักษาด้วย <sup>131</sup>I ภายหลังจากผ่าตัดต่อมไทรอยด์สามารถแบ่งได้เป็น 3 ประการคือ 1. เพื่อกำจัดเนื้อไทรอยด์ที่เหลืออยู่หลังผ่าตัด (radioiodine remnant

ablation, RRA) 2. เพื่อรักษาเสริม (adjuvant treatment) ในกรณีที่สงสัยว่าอาจจะมีเซลล์มะเร็งหลงเหลืออยู่ และ 3. เพื่อรักษาโรคมะเร็ง (treatment) ในกรณีที่ทราบแน่ชัดว่ายังมีเนื้อมะเร็งหลงเหลืออยู่<sup>5</sup> ขณะตรวจรักษาด้วย <sup>131</sup>I ไม่ว่าจะเป็นอย่างใดก็ตาม จำเป็นต้องทำให้ระดับ TSH ในเลือดขณะตรวจรักษามีค่ามากกว่า 30 มิลลิยูนิตต่อลิตร (mU/L) เพื่อให้เซลล์ต่อมไทรอยด์ทั้งที่เป็นเซลล์ฟอลลิคูลาร์ปกติและเซลล์มะเร็ง DTC จับ <sup>131</sup>I ได้มากและนานพอ จึงจะได้ผลการรักษาที่ดี<sup>6</sup> การเพิ่มระดับ TSH นี้สามารถทำได้ 2 วิธี วิธีแรกคือวิธีที่ใช้กันมาดั้งเดิม (conventional) ได้แก่ การให้ผู้ป่วยหยุดรับประทานยาฮอร์โมนไทรอยด์ (thyroid hormone withdrawal, THW) เป็นเวลาประมาณ 4-6 สัปดาห์ ซึ่งจะทำให้ระดับ TSH ในเลือดค่อยๆ สูงขึ้นจนถึง 30 mU/L แต่มีข้อเสียที่สำคัญคือผู้ป่วยจะมีอาการและอาการแสดงจากภาวะขาดไทรอยด์ (hypothyroidism) เช่น เหนื่อย อ่อนเพลีย เฉื่อย เหน็บชา ตะคริว หลงลืมง่าย ตัวบวม เป็นต้น<sup>7</sup> วิธีที่สองที่เริ่มมีการใช้กันมากขึ้นในช่วงไม่กี่ปีที่ผ่านมาได้แก่การฉีดฮอร์โมน TSH ที่เรียกว่า รีคอมบิแนนท์ ฮิวแมน ที เอส เอช (recombinant human TSH, rhTSH) โดยที่ผู้ป่วยไม่ต้องหยุดฮอร์โมนไทรอยด์ วิธีนี้จะเพิ่มระดับ TSH ในเลือดได้อย่างรวดเร็ว จึงสามารถให้การรักษาด้วย <sup>131</sup>I ขณะที่ผู้ป่วยไม่มีอาการและอาการแสดงจากภาวะขาดไทรอยด์<sup>8</sup>

### Recombinant human TSH (rhTSH)

rhTSH หรือไทโรโทรปิน อัลฟา (thyrotropin alfa) เป็น TSH ที่ผลิตขึ้น เมื่อให้เข้าไปในร่างกายจะจับกับตัวรับของ TSH (TSH receptor) มีผลให้เพิ่มระดับไซคลิก เอ เอ็ม พี (cAMP) ส่งผลให้เซลล์ต่อมไทรอยด์จับไอโอดีน สร้างและหลั่งสารไทโรโกลบูลิน (thyroglobulin, Tg) และเพิ่มจำนวนเซลล์มากขึ้น<sup>9</sup> จึงสามารถนำ rhTSH มาใช้ร่วมในการตรวจและรักษาผู้ป่วย DTC ด้วย <sup>131</sup>I ขนาดของ rhTSH ที่แนะนำให้ใช้คือ 0.9 มิลลิกรัม ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ วันละครั้ง สองวันติดต่อกัน ระดับ TSH ในเลือดจะเพิ่มสูงขึ้นอย่างรวดเร็ว จนสามารถจะให้ <sup>131</sup>I แก่ผู้ป่วยได้ ในอีก 24 ชั่วโมงหลังจากฉีด rhTSH เข็มที่สอง และหลังจากฉีด rhTSH เข็มที่สองเป็นเวลา 72 ชั่วโมง สามารถจะตรวจสะแกนทั้งตัว (whole body scan, WBS) เพื่อตรวจดูการกระจายของโรค และสามารถเจาะเลือดเพื่อตรวจวัดระดับ Tg ซึ่งจะบ่งบอกถึงร่องรอยของการหลงเหลืออยู่ของมะเร็งไทรอยด์ อาการข้างเคียงที่อาจพบได้มักเป็นอาการข้างเคียงที่ไม่รุนแรง และมีโอกาสเกิดขึ้นไม่บ่อย เช่น คลื่นไส้ (ร้อยละ 11.9) และปวดศีรษะ (ร้อยละ 7.3) เป็นต้น<sup>10</sup> องค์การอาหารและยา (Food and Drug Administration) ของสหรัฐอเมริกาได้รับรองให้ใช้ rhTSH ในการตรวจติดตามการรักษาในผู้ป่วย DTC ตั้งแต่

ปี ค.ศ. 1998 และรับรองให้ใช้สำหรับ RRA ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2007 ในยุโรปได้รับการรับรองให้ใช้ rhTSH สำหรับตรวจติดตามการรักษาตั้งแต่ปี ค.ศ. 2000 และได้รับการรับรองให้ใช้สำหรับ RRA ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2005 สำหรับประเทศไทยองค์การอาหารและยาของไทยได้รับรองให้ใช้ rhTSH ตามข้อบ่งชี้ทั้งสองดังกล่าวตั้งแต่ปี พ.ศ. 2550

ในที่นี้จะกล่าวถึงข้อมูลงานวิจัยที่ศึกษาการใช้ rhTSH ใน 3 กรณีหลักๆ คือ การใช้ตรวจติดตามหลังการรักษา (follow-up) การใช้สำหรับกำจัดเนื้อไทรอยด์ที่เหลืออยู่หลังผ่าตัด (RRA) และการใช้สำหรับรักษามะเร็งที่แพร่กระจายไปยังอวัยวะต่างๆ (treatment of metastases)

### การใช้ rhTSH สำหรับตรวจติดตามหลังการรักษา (follow-up)

หลังการรักษาด้วย <sup>131</sup>I ไปแล้ว 6-12 เดือน ผู้ป่วยจะต้องได้รับการตรวจติดตามผลการรักษา นอกจากจะใช้วิธี THW แล้ว สามารถใช้ rhTSH ในการกระตุ้นให้ฟอลลิคูลาร์เซลล์ของต่อมไทรอยด์และเซลล์มะเร็ง DTC สร้างและหลั่ง Tg ออกมาในกระแสเลือด และให้จับ <sup>131</sup>I ในการตรวจ WBS ในกรณีที่ตรวจไม่พบ Tg ในเลือด และตรวจไม่พบรอยโรคจากการตรวจ WBS ด้วย <sup>131</sup>I (<sup>131</sup>I WBS) บ่งชี้ว่าผู้ป่วยเข้าสู่ระยะโรคสงบ ในทางตรงกันข้าม ถ้าตรวจพบ Tg ในเลือด หรือตรวจพบรอยโรคจากการตรวจ <sup>131</sup>I WBS บ่งชี้ว่าผู้ป่วยยังมีเนื้อไทรอยด์ปกติหรือเซลล์มะเร็ง DTC หลงเหลืออยู่ จากการศึกษพบว่า การใช้ rhTSH ในการกระตุ้นระดับ Tg (rhTSH Tg) และการใช้ rhTSH ร่วมกับการตรวจ <sup>131</sup>I WBS (rhTSH <sup>131</sup>I WBS) มีความไว (sensitivity) ในการตรวจติดตามโรคไม่แตกต่างจากวิธี THW<sup>11-14</sup> นอกจากนั้นยังพบว่า การตรวจ rhTSH Tg ร่วมกับการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงบริเวณคอ (neck ultrasonography, neck US) ก็เพียงพอในการติดตามหลังการรักษา โดยไม่จำเป็นต้องตรวจ <sup>131</sup>I WBS โดยควรจะตรวจ <sup>131</sup>I WBS เฉพาะกรณีที่พบมี Tg ในเลือดสูงแต่ตรวจไม่พบต่อมน้ำเหลืองบริเวณคอโตผิดปกติจากการตรวจ neck US<sup>15,16</sup> แนวทางการรักษาของ American Thyroid Association (ATA guidelines)<sup>17</sup> ได้แนะนำให้ผู้ป่วย DTC ที่อยู่ในกลุ่มเสี่ยงต่ำ (low-risk) ต่อการกลับเป็นซ้ำ (recurrence) และเคยได้รับ RRA มาก่อน ถ้าผล neck US ปกติและตรวจไม่พบ Tg ขณะรับประทานฮอร์โมนไทรอยด์ (undetectable suppressed Tg) ควรได้รับการตรวจระดับ Tg ขณะ THW หรือใช้ rhTSH ประมาณ 12 เดือนหลังการรักษา เพื่อให้มั่นใจว่าเข้าสู่ระยะโรคสงบแล้ว

สำหรับการติดตามการรักษาหลังจาก 1 ปีไปแล้ว การศึกษาโดย Castagna และคณะ<sup>18</sup> พบว่าการตรวจไม่พบ Tg ขณะรับประทานยาฮอร์โมนไทรอยด์ในผู้ป่วยที่เคยมี rhTSH

Tg น้อยกว่า 1 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร (ng/mL) จะมีโอกาสปลอดจากโรค (negative predictive value) สูงถึงร้อยละ 98.5 ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Crocetti และคณะ<sup>19</sup> ที่พบว่าในผู้ป่วยที่เคยมี rhTSH Tg น้อยกว่า 1 ng/mL และการตรวจ neck US ที่ไม่พบความผิดปกตินั้น ไม่จำเป็นต้องตรวจ rhTSH Tg ซ้ำอีก การตรวจ rhTSH Tg ซ้ำควรทำเฉพาะกรณีผู้ป่วยที่เคยมี rhTSH Tg มากกว่า 1 ng/mL เท่านั้น

### การใช้ rhTSH สำหรับกำจัดเนื้อไทรอยด์ที่เหลืออยู่หลังผ่าตัด (RRA)

#### ประสิทธิภาพของการรักษาด้วย <sup>131</sup>I

RRA มีวัตถุประสงค์เพื่อกำจัดเซลล์ที่สามารถสร้าง Tg และกำจัดเซลล์ที่จะแย่งจับ <sup>131</sup>I กับเซลล์มะเร็ง DTC ทำให้สามารถใช้การตรวจ Tg ในการติดตามการรักษาและการกลับเป็นซ้ำของโรค และเพิ่มความไวของการตรวจหารอยโรคด้วย <sup>131</sup>I WBS นอกจากนี้ยังช่วยลดการกลับเป็นซ้ำของโรคด้วย<sup>5</sup> จากตารางที่ 1 ซึ่งแสดงผลการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ RRA ระหว่างวิธีที่ใช้ rhTSH กับวิธี THW พบว่าผลสำเร็จของ RRA จะอยู่ประมาณร้อยละ 75-85 และไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่ม rhTSH กับกลุ่ม THW<sup>20-23</sup> มีเพียงการศึกษาของ Pacini และคณะในปี ค.ศ. 2002<sup>20</sup> เท่านั้นที่พบว่าผลสำเร็จของ RRA ในกลุ่ม THW จะสูงกว่า แต่เมื่อพิจารณาข้อมูลในรายละเอียดของการศึกษานี้จะพบว่าผู้ป่วยในกลุ่ม rh TSH ได้รับ <sup>131</sup>I หลังจากที่ดี rhTSH เข็มที่สองไปแล้วประมาณ 48 ชั่วโมง แทนที่จะเป็น 24 ชั่วโมงตามมาตรฐานทั่วไป ระดับ TSH ที่ลดลงแล้วในช่วงเวลาที่ได้รับ <sup>131</sup>I นี้ น่าจะเป็นสาเหตุให้ผลการรักษาในกลุ่ม rh TSH นี้ต่ำกว่ากลุ่ม THW

เมื่อพิจารณาถึงคุณภาพของงานวิจัยจะพบว่าการศึกษาโดย Pacini และคณะในปี ค.ศ. 2006<sup>23</sup> เป็นการศึกษาเดี่ยวที่เป็นการศึกษาวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial, RCT) ซึ่งปริมาณ <sup>131</sup>I ที่ใช้สำหรับ RRA มีขนาดสูงตามที่ใช้กันทั่วไปคือ 3,700 MBq ต่อมา Pilli และคณะ<sup>24</sup> ได้รายงานการศึกษาแบบ RCT ถึงผลของการใช้ rhTSH สำหรับ RRA แต่เปรียบเทียบผลการรักษาระหว่างการใช้ <sup>131</sup>I ขนาด 3,700 กับ 1,850 MBq ในผู้ป่วยกลุ่มละ 36 รายเท่าๆ กัน พบว่าที่เวลา 6-8 เดือนหลังรักษา ทั้งสองกลุ่มมีจำนวนผู้ป่วยที่ <sup>131</sup>I WBS ให้ผลลบเท่ากัน คือ 32 รายจากทั้งหมด 36 ราย หรือคิดเป็นร้อยละ 88.9

นอกจากนี้ยังมีข้อมูลการศึกษาถึงผลของ <sup>131</sup>I ในลักษณะของการรักษาเสริม ในกรณีที่สงสัยว่าอาจจะมีเซลล์มะเร็งหลงเหลืออยู่หลังผ่าตัดไทรอยด์ (adjuvant treatment) Tuttle และคณะ<sup>25</sup> ได้รายงานการศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective study) ถึงผลของ RRA ในผู้ป่วย DTC 84 ราย ซึ่งตรวจพบว่า มีมะเร็งกระจายออกนอกต่อมไทรอยด์จากการตรวจ <sup>131</sup>I WBS ก่อนหรือหลังการรักษา โดยผู้ป่วย 64 รายใช้ rhTSH และอีก 20 รายใช้วิธี THW พบว่าประสิทธิภาพในการกำจัดรอยโรคที่อยู่นอกต่อมไทรอยด์ของวิธี rhTSH กับวิธี THW ไม่แตกต่างกัน คือสามารถกำจัดรอยโรคที่บริเวณคอ (locoregional metastases) ได้ร้อยละ 70 (42 จาก 60 รอยโรค) เทียบกับร้อยละ 63 (10 จาก 16 รอยโรค) ตามลำดับ (P = 0.65) และที่ปอด (pulmonary metastases) ได้ร้อยละ 75 (3 จาก 4 รอยโรค) เทียบกับร้อยละ 25 (1 จาก 4 รอยโรค) ตามลำดับ (P = 0.41)

ตารางที่ 1 แสดงผลการรักษา <sup>131</sup>I remnant ablation ด้วยวิธีการใช้ rhTSH กับวิธีหยุดฮอร์โมนไทรอยด์

อ้างอิงปีที่ตีพิมพ์	รูปแบบ	กลุ่มเปรียบเทียบ	จำนวนผู้ป่วย	ขนาด <sup>131</sup> I (MBq)	ผลสำเร็จของ remnant ablation (%) WBS ให้ผลลบ ระดับ Tg < 1 ng/mL
Pacini et al. <sup>20</sup>	Cohort	THW	50	1,100	84.0*
2002		THW+ rhTSH	42		78.5**
		rhTSH	70		86.8
Robbins et al. <sup>21</sup>	Retrospective	THW	42	Dosimetry***	80.9
2002		rh RSH	45		84.4
Barbaro et al. <sup>22</sup>	Cohort	THW	41	1,100	75.6
2006		rhTSH	52		76.9
Pacini et al. <sup>23</sup>	RCT	THW	30	3,700	86.0
2006		rhTSH	33		75.0

MBq = Megabecquerel, THW = thyroid hormone withdrawal, rhTSH = recombinant human TSH, RCT = randomized controlled trial

\* เทียบกับกลุ่ม rhTSH (P < 0.0001), \*\* เทียบกับกลุ่ม rhTSH (P < 0.01), \*\*\* ค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของปริมาณ <sup>131</sup>I ที่ใช้รักษาในกลุ่ม rhTSH และ กลุ่ม THW มีค่าเท่ากับ 4,085±2,405 และ 4,769 ±2,738 MBq ตามลำดับ, # ค่าเฉลี่ยของ Tg

อย่างไรก็ตาม ข้อมูลเกี่ยวกับผลการรักษาในระยะยาวยังมีไม่มากนัก Tuttle และคณะ<sup>26</sup> ได้ศึกษาย้อนหลังเพื่อติดตามผลของ RRA ด้วย <sup>131</sup>I ขนาด 3,700 MBq ในผู้ป่วย DTC หลังผ่าตัดทั้งหมด 394 ราย โดย 320 รายใช้วิธีฉีด rhTSH และอีก 74 รายใช้วิธี THW พบว่าการเกิดมะเร็งกลับเป็นซ้ำที่เวลาเฉลี่ย 2.5 ปีของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 3.8 ในกลุ่ม rhTSH และร้อยละ 6.8 ในกลุ่ม THW) Elisei และคณะ<sup>27</sup> ได้ติดตามผลการรักษาผู้ป่วย DTC หลังผ่าตัดและตามด้วย RRA นานเฉลี่ย 3.7 ปีพบว่า ผู้ป่วยที่ได้ RRA โดยวิธี rh TSH 28 รายกับผู้ป่วยที่ได้ RRA โดยวิธี THW 23 ราย มีผลการรักษาไม่แตกต่างกันทั้งในแง่ของการคงอยู่ของโรคและการกลับเป็นซ้ำ

จากข้อมูลดังกล่าวมา สรุปได้ว่าการใช้ rhTSH สำหรับ RRA ให้ผลการรักษาไม่แตกต่างจากการใช้วิธี THW ขนาดของ <sup>131</sup>I ที่ใช้สามารถใช้ได้ทั้ง 3,700 หรือ 1,850 MBq รวมทั้งจากการติดตามหลังการรักษานานประมาณเกือบ 4 ปีพบว่าผลการรักษาไม่แตกต่างกัน นอกจากนี้ ATA guidelines<sup>17</sup> ยังได้แนะนำว่า RRA สามารถทำโดยใช้วิธี THW หรือใช้ rhTSH ก็ได้

#### ผลข้างเคียงของการรักษาด้วย <sup>131</sup>I

ในการรักษาผู้ป่วย DTC ด้วย <sup>131</sup>I นอกจากจะพิจารณาผลของการรักษาแล้ว ควรจะต้องคำนึงถึงผลข้างเคียงจากการรักษาด้วย ผู้ป่วย DTC ที่ใช้ rhTSH ในการรักษา ไม่ได้หยุดฮอร์โมนไทรอยด์เป็นระยะเวลานาน จึงไม่เกิดภาวะขาดไทรอยด์ ไตจึงสามารถทำงานขับ <sup>131</sup>I ได้ตามปกติ ขณะที่ผู้ป่วยที่ต้องหยุดฮอร์โมนไทรอยด์จะมีภาวะขาดไทรอยด์ ไตจึงขับ <sup>131</sup>I ออกจากร่างกายในอัตราที่ช้าลง จากการศึกษาโดย Hanscheid และคณะ<sup>28</sup> ในผู้ป่วย DTC ที่ได้รับ RRA ด้วย <sup>131</sup>I ขนาด 3,700 MBq โดยการสุ่ม แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับ rhTSH 33 ราย และกลุ่ม THW 29 ราย พบว่าผู้ป่วยที่ใช้ rhTSH จะมีปริมาณรังสีคงค้างในกระแสเลือดน้อยกว่าผู้ป่วยในกลุ่ม THW ถึงประมาณร้อยละ 30 ( $0.109 \pm 0.028$  เทียบกับ  $0.167 \pm 0.061$  มิลลิเกรย์ต่อ MBq,  $P < 0.0001$ ) และยังพบว่าค่าครึ่งชีวิตเอฟเฟกทีฟ (effective half-life) ของ <sup>131</sup>I ใน thyroid remnant ในกลุ่ม rhTSH นานกว่าในกลุ่ม THW ( $67.6 \pm 48.8$  ชั่วโมง เทียบกับ  $48.0 \pm 52.6$  ชั่วโมง,  $P = 0.01$ ) นอกจากนี้ Remy และคณะ<sup>29</sup> ที่ศึกษาการคงค้างของรังสีทั่วร่างกายในผู้ป่วย DTC ทั้งหมด 254 ราย แบ่งเป็นผู้ป่วยที่ใช้ rhTSH 36 ราย และผู้ป่วยที่ใช้วิธี THW 218 ราย พบว่า effective half-life ของ <sup>131</sup>I ในผู้ป่วยที่ใช้ rhTSH จะสั้นกว่าในผู้ป่วยที่ใช้วิธี THW ร้อยละ 31 ( $10.5$  ชั่วโมง เทียบกับ  $15.7$  ชั่วโมง) นอกจากนี้ Rosario และคณะ<sup>30</sup> ได้ศึกษาผลของรังสีต่ออวัยวะต่างๆ โดยดูจากระดับฮอร์โมนเอฟ เอส เอช (FSH) ที่สูงขึ้นซึ่งบ่งชี้ถึง

อันตรายต่ออวัยวะสืบพันธุ์ จากจำนวนเซลล์เม็ดเลือดขาวและเกร็ดเลือดที่ต่ำลงซึ่งบ่งชี้ถึงอันตรายต่อไขกระดูก และจากระดับเอนไซม์อะไมเลสในเลือดที่สูงขึ้น (hyperamylasemia) ซึ่งบ่งชี้ถึงอันตรายต่อต่อมน้ำลาย พบว่าผู้ป่วยที่ใช้ rhTSH จะมีดัชนีทั้งสามดังกล่าวในสัดส่วนที่น้อยกว่าผู้ป่วยกลุ่ม THW จากข้อมูลการศึกษาดังกล่าวซึ่งสอดคล้องกัน จึงสามารถสรุปได้ว่า การใช้ rhTSH ร่วมในการรักษาจะช่วยลดปริมาณรังสีต่ออวัยวะปกติต่างๆ ของร่างกายได้ ซึ่งจะมีประโยชน์อย่างมากในผู้ป่วยที่อายุน้อย ที่ลักษณะของโรคเป็นรุนแรงซึ่งมีโอกาสที่จะต้องได้รับการรักษาด้วย <sup>131</sup>I ซ้ำหลายครั้ง

#### การโตขึ้นของก้อนมะเร็ง

การใช้ TSH ต้องมีระดับสูงขึ้นขณะรักษาด้วย <sup>131</sup>I เพื่อให้เซลล์ต่อมไทรอยด์และเซลล์มะเร็ง DTC จับ <sup>131</sup>I ได้ดี จึงมีโอกาสที่ TSH จะกระตุ้นให้ก้อนมะเร็งโตขึ้นได้ด้วย ถ้าเป็นก้อนมะเร็งที่อยู่บริเวณอวัยวะบางแห่ง เช่น สมอง ไขสันหลัง หรือเส้นประสาทไขสันหลังอาจก่อให้เกิดอันตรายจากการกดเบียดของก้อนมะเร็งตามมาได้ แม้ว่ามีรายงานการเกิดภาวะแทรกซ้อนลักษณะนี้ได้จากการใช้ rhTSH ร่วมในการรักษา<sup>31,32</sup> แต่โอกาสเกิดภาวะดังกล่าวนี้ก็น้อยกว่าการใช้วิธีการหยุดยาฮอร์โมนไทรอยด์มาก เพราะช่วงเวลาที่ TSH มีโอกาสกระตุ้นก้อนมะเร็งจะสั้นกว่า

#### คุณภาพชีวิต

จากการที่ผู้ป่วยที่ใช้ rhTSH สามารถรับประทานฮอร์โมนไทรอยด์ได้ตามปกติ ผู้ป่วยจึงไม่มีอาการและอาการแสดงจากภาวะขาดไทรอยด์ ทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยไม่เปลี่ยนแปลงเหมือนกับผู้ป่วยที่มีภาวะขาดไทรอยด์จากการหยุดฮอร์โมนไทรอยด์ Pacini และคณะ<sup>23</sup> ได้เปรียบเทียบคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย DTC หลังผ่าตัดก่อนที่จะได้รับ RRA โดยวิธี rhTSH 33 ราย และวิธี THW 30 ราย โดยใช้แบบประเมินคุณภาพชีวิต short form-36 (SF-36) พบว่าผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่ม THW มีการลดลงของคุณภาพชีวิตใน 5 ด้านจากทั้งหมด 8 ด้าน ได้แก่ ด้านการทำงานทางกาย (physical functioning) ด้านบทบาททางร่างกาย (role physical) ด้านความสดชื่นมีชีวิตชีวา (vitality) ด้านงานสังคม (social functioning) และด้านสุขภาพจิต (mental health)

Taieb และคณะ<sup>33</sup> ได้รายงานการศึกษาเปรียบเทียบคุณภาพชีวิตระหว่างผู้ป่วยที่ได้ RRA ด้วย <sup>131</sup>I ขนาด 3,700 MBq โดยวิธีใช้ rhTSH และวิธี THW โดยเป็นการศึกษาแบบ RCT พบว่ามีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของคุณภาพชีวิตจากช่วงเวลาหลังผ่าตัดไทรอยด์จนถึงช่วงที่ได้รับ RRA ที่ประเมินโดยใช้เครื่องมือ functional assessment of chronic illness therapy-fatigue (FACIT-F) ในกลุ่ม THW ขณะที่คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยที่ใช้ rhTSH ไม่เปลี่ยนแปลง

ภายหลังจากการผ่าตัดไทรอยด์ใหม่ ๆ ผู้ป่วยเพิ่งหายจากระยะพักฟื้นได้ไม่นาน มักจะยังคงมีความวิตกกังวลเกี่ยวกับโรค การรักษา ตลอดจนผลการรักษาในอนาคต โดยเฉพาะอย่างยิ่งการรักษาด้วย <sup>131</sup>I ดังนั้นการหลีกเลี่ยงจากภาวะขาดไทรอยด์โดยการให้ rhTSH ช่วยในการรักษา จึงมีผลอย่างมากในการคงคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยให้ใกล้เคียงกับภาวะปกติมากที่สุด

**ความคุ้มค่า**

ผลจากการที่มีปริมาณรังสีคงค้างในร่างกายน้อยลง ทำให้ผู้ป่วยที่ใช้ rhTSH ในการรักษา RRA ด้วย <sup>131</sup>I ขนาดสูงอยู่รักษาตัวในห้องแยกของโรงพยาบาลเป็นระยะเวลาสั้นกว่าผู้ป่วยที่ใช้วิธี THW Borget และคณะ<sup>34</sup> พบว่าผู้ป่วยที่ใช้ rhTSH ในการรักษาด้วย <sup>131</sup>I จะอยู่โรงพยาบาลเป็นระยะเวลาสั้นกว่าผู้ป่วยที่หยุดยาฮอร์โมนไทรอยด์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (2.7 วันเทียบกับ 3.9 วัน) เมื่อถือเอาระดับรังสีคงค้างในตัวน้อยกว่า 400 MBq เป็นระดับที่จำหน่ายผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาลได้ นอกจากนั้นการที่ผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาลได้เร็วขึ้นทำให้สามารถประหยัดค่าใช้จ่ายลงได้ถึงร้อยละ 57 เมื่อเทียบกับราคาของยา rhTSH<sup>34</sup>

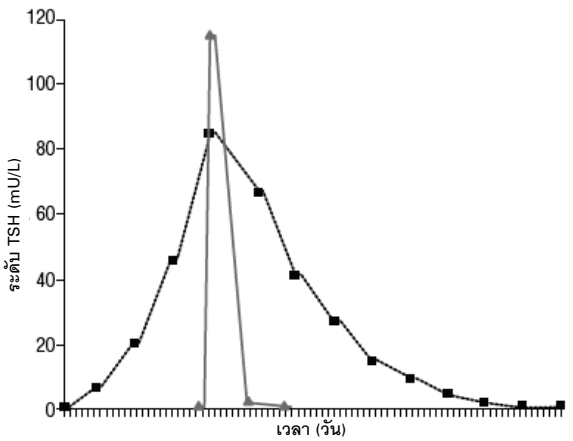
อีกการศึกษาหนึ่งโดย Borget และคณะ<sup>35</sup> ซึ่งเปรียบเทียบความถี่ ระยะเวลา และมูลค่าความสูญเสียที่เป็นผลจากการลาหยุดงานในการตรวจติดตามการรักษาระหว่างผู้ป่วยที่ใช้ rhTSH และใช้วิธี THW พบว่าจำนวนผู้ป่วยในกลุ่ม rhTSH มีความจำเป็นต้องหยุดงานน้อยกว่ากลุ่ม THW อย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 11 เทียบกับร้อยละ 33, P = 0.001) และมีระยะเวลาในการขาดงานสั้นกว่าอีกด้วย (3.1 วันเทียบกับ 11.2 วัน, P = 0.002) นอกจากนั้นยังพบว่า มูลค่าความสูญเสียที่เป็นผลจากการขาดงานของผู้ป่วยในกลุ่ม THW มากกว่าในกลุ่ม rhTSH คิดเป็น 1,083 ยูโรต่อผู้ป่วย 1 ราย

จึงจะเห็นได้ว่า แม้ว่าการใช้ rhTSH ร่วมในการรักษาจะมีค่าใช้จ่ายที่เพิ่มขึ้นจากค่ายา แต่ก็ได้รับการชดเชยจากค่าใช้จ่ายส่วนอื่นๆ ที่ลดลงเนื่องจากผู้ป่วยมีระยะเวลาอยู่โรงพยาบาลสั้นลง และไม่ต้องขาดงานนานเหมือนกับวิธีการหยุดฮอร์โมนไทรอยด์

**การใช้ rhTSH สำหรับรักษาในมะเร็งไทรอยด์ที่แพร่กระจายไปยังอวัยวะต่างๆ (Treatment of metastases)**

แม้ว่าในปัจจุบันการใช้ rhTSH ยังไม่ได้รับการรับรองให้ใช้รักษาผู้ป่วย DTC ที่มีมะเร็งกระจายไปยังอวัยวะต่างๆ แต่ก็มีผู้รายงานผลของการใช้ rhTSH ในกรณีดังกล่าวนี้ในผู้ป่วยที่ใช้วิธีการหยุดยาแล้วไม่สามารถกระตุ้นให้ TSH ในเลือดสูงขึ้นถึงระดับที่ต้องการได้หรือในผู้ป่วยที่การหยุดฮอร์โมนไทรอยด์อาจก่อให้เกิดอันตรายได้<sup>36</sup> สาเหตุหนึ่งที่ทำให้การใช้ rhTSH ในการรักษามะเร็งที่กระจายออกนอกต่อมไทรอยด์อาจจะไม่ได้ผลดีเท่ากับวิธีการหยุดฮอร์โมนไทรอยด์คือ

ความเชื่อที่ว่าเซลล์ DTC อาจต้องการกระตุ้นจาก TSH เป็นระยะเวลานานในการที่จะทำให้เซลล์สามารถจับ <sup>131</sup>I ได้มากและนานพอ<sup>37</sup> Rosario และคณะ<sup>38</sup> ศึกษาการเปลี่ยนแปลงของระดับ TSH ในเลือดในผู้ป่วย DTC ทั้งหมด 94 รายในช่วง 8-10 สัปดาห์หลังผ่าตัดต่อมไทรอยด์ออกหมด โดยแบ่งเป็นผู้ป่วยที่ได้ rhTSH 30 รายและผู้ป่วยที่หยุดฮอร์โมนไทรอยด์นาน 4 สัปดาห์ 64 ราย พบว่าพื้นที่ใต้กราฟ (area under the curve, AUC) ระหว่างระดับ TSH หน่วยเป็น mU/L (แกนตั้ง) และเวลาหน่วยเป็นวัน (แกนนอน) ของผู้ป่วย rhTSH ต่อ AUC ของผู้ป่วยที่หยุดฮอร์โมนไทรอยด์มีค่า 532 ต่อ 2,423 หรือ 1 ต่อ 4.6 (รูป 1) ข้อมูลนี้สนับสนุนว่า AUC ของ TSH อาจจะเป็นตัวกำหนดความแรงของการกระตุ้นเซลล์มะเร็งไทรอยด์ให้จับ <sup>131</sup>I ได้ดีกว่าการใช้ระดับสูงสุด (peak) ของ TSH อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาในลักษณะ RCT ที่เปรียบเทียบประสิทธิภาพของการรักษามะเร็งไทรอยด์ที่กระจายออกนอกต่อมไทรอยด์ด้วย <sup>131</sup>I ระหว่างการใช้ rhTSH กับการหยุดฮอร์โมนไทรอยด์ แม้ว่ามีการรายงานจากการศึกษาย้อนหลังที่พบว่าผู้ป่วยที่ใช้วิธีการหยุดฮอร์โมนไทรอยด์จะเข้าสู่ระยะโรคสงบ (remission) มากกว่าในกลุ่มที่ใช้ rhTSH ก็ตาม<sup>39,40</sup>



รูป 1 เปรียบเทียบพื้นที่ใต้กราฟของการเปลี่ยนแปลงระดับ TSH ในเลือดในผู้ป่วยที่ได้รับ rhTSH (เส้นสีจาง) กับผู้ป่วยที่หยุดฮอร์โมนไทรอยด์ (เส้นสีทึบ)

แนวทางการรักษาของ ATA guidelines<sup>17</sup> กล่าวว่า ในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับผลการรักษาที่แนะนำให้ใช้ rhTSH ช่วยในการรักษามะเร็งที่แพร่กระจายออกนอกต่อมไทรอยด์ด้วย <sup>131</sup>I ในผู้ป่วยทุกราย แต่แพทย์อาจจะเลือกใช้ rhTSH ในบางกรณี เช่นผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวที่ถ้าเกิดภาวะขาดไทรอยด์แล้วอาจเป็นอันตรายได้ ผู้ป่วยที่เป็นโรคเกี่ยวกับต่อมพิทูอิทารี (pituitary gland) ที่ไม่สามารถทำให้ TSH มีระดับสูงขึ้นได้ถึงเป้าหมายที่ต้องการ หรือผู้ป่วยที่ถ้าไม่รีบให้การรักษาอาจเกิดผลเสียจากการดำเนินโรคที่รวดเร็ว เป็นต้น

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างการรักษาด้วย <sup>131</sup>I โดยการให้ rhTSH กับการหยุดฮอร์โมนไทรอยด์

	การใช้ rhTSH	การหยุดฮอร์โมนไทรอยด์
ระยะเวลาการเตรียมตัว	2 วัน	4-6 สัปดาห์
ค่าใช้จ่าย	สูง	ไม่มี
ระยะเวลาที่ TSH กระตุ้นเซลล์	ช่วงสั้นๆ	นาน
ความเสี่ยงจากภาวะแทรกซ้อนหรือโรคร่วมอื่นๆ	น้อยกว่า	มากกว่า
ความเสี่ยงต่อการโตขึ้นของก้อนมะเร็ง	น้อยกว่า	มากกว่า
ผลข้างเคียง	คลื่นไส้ ปวดศีรษะ	ภาวะขาดไทรอยด์
คุณภาพชีวิตของผู้ป่วย	ไม่เปลี่ยนแปลง	ลดลง
เวลาที่อาจต้องลาหยุดงาน	สั้นกว่า	นานกว่า
ระยะเวลาที่ต้องอยู่ในโรงพยาบาล	สั้นกว่า	นานกว่า
ปริมาณรังสีต่อร่างกาย	น้อยกว่า	มากกว่า
อันตรายจากรังสี	น้อยกว่า	มากกว่า
ประสิทธิภาพของการรักษา	สูง	สูง
ข้อมูลของผลการรักษาระยะยาว	ยังมีน้อย	มีมาก

จากข้อมูลการศึกษาต่างๆ ที่กล่าวมา สามารถสรุปความแตกต่างระหว่างการรักษาด้วย <sup>131</sup>I โดยการให้ rhTSH กับการหยุดฮอร์โมนไทรอยด์ได้ดังตารางที่ 2

เพิ่มเติมในบางประเด็น เช่น เรื่องประสิทธิภาพของการให้ rhTSH ร่วมในการรักษา RRA ที่ใช้ <sup>131</sup>I ในขนาดที่ต่ำกว่า 1,850 MBq และเรื่องผลของการรักษาดังกล่าวในระยะยาวเกิน 5 ปี โดยเฉพาะเรื่องอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรค

### ข้อดีของการใช้ rhTSH

ข้อดีที่สำคัญของการใช้ rhTSH ร่วมในการตรวจรักษาผู้ป่วย DTC คือราคาค่อนข้างสูง อย่างไรก็ตาม ข้อดีข้อนี้สามารถชดเชยได้จากการที่ผู้ป่วยสามารถมีประสิทธิภาพในการทำงานดีกว่าระยะเวลาหยุดงานน้อยกว่าการใช้วิธีหยุดฮอร์โมนไทรอยด์ตามที่ได้กล่าวแล้ว ผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นคือคลื่นไส้และปวดศีรษะพบได้ไม่บ่อย และมักมีอาการเพียงเล็กน้อย นอกจากนี้ยังมีข้อควรระวังเช่นเดียวกับในกรณีวิธีการหยุดฮอร์โมนไทรอยด์ คือการใช้เพื่อรักษาในผู้ป่วยที่มีเนื้อไทรอยด์ปริมาณมากเหลืออยู่หลังผ่าตัด และในผู้ป่วยที่ก้อนเนื้ออกอยู่บริเวณระบบประสาทส่วนกลาง

### สรุป

rhTSH มีส่วนสำคัญในการร่วมรักษาผู้ป่วย DTC ในการเพิ่มระดับ TSH ในกระแสเลือด และกระตุ้นให้เซลล์ฟอลลิคูลาร์ของต่อมไทรอยด์ที่เหลืออยู่หลังผ่าตัดและเซลล์มะเร็งไทรอยด์จับ <sup>131</sup>I และสร้าง Tg ทำให้สามารถใช้ <sup>131</sup>I ในการรักษาโรคและใช้ระดับ Tg ในการตรวจติดตามผลการรักษาได้อย่างมีประสิทธิภาพ ขณะที่ผู้ป่วยยังมีคุณภาพชีวิตที่ดีไม่ต้องอยู่ในภาวะขาดไทรอยด์ เอื้อให้ผู้ป่วยร่วมมือกับแพทย์ในการตรวจติดตามการรักษามากขึ้น แต่ควรมีการศึกษา

### เอกสารอ้างอิง

1. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. JAMA 2006; 295:2164-7.
2. Leenhardt L, Bernier MO, Boin-Pineau MH, Conte DB, Marechaud R, Niccoli-Sire P, et al. Advances in diagnostic practices affect thyroid cancer incidence in France. Eur J Endocrinol 2004; 150:133-9.
3. Sherman SI. Thyroid carcinoma. Lancet 2003; 361:501-11.
4. Mazzaferri EL, Kloos RT. Using recombinant human TSH in the management of well-differentiated thyroid cancer: current strategies and future directions. Thyroid 2000; 10:767-78.
5. Van Nostrand D. The benefits and risks of I-131 therapy in patients with well-differentiated thyroid cancer. Thyroid 2009; 12:1381-91.
6. Edmonds CJ, Hayes S, Kermode JC, Thompson BD. Measurement of serum TSH and thyroid hormones in the management of treatment of thyroid carcinoma with radioiodine. Br J Radiol 1977; 50: 799-807.

7. Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1998; 338: 297-306.
8. Emerson CH, Torres MS. Recombinant human thyroid-stimulating hormone: pharmacology, clinical applications and potential uses. *BioDrugs* 2003; 17: 19-38.
9. Luster M, Sherman SI, Skarulis MC, Reynolds JR, Lassmann M, Hanscheid H, et al. Comparison of radioiodine biokinetics following the administration of recombinant human thyroid stimulating and after thyroid hormone withdrawal in thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Imaging* 2003; 30:1371-.
10. Luster M, Handkiewicz-Junak D, Grossi A, Zacharin M, Taieb D, Cruz O, et al. Recombinant thyrotropin use in children and adolescents with differentiated thyroid cancer: a multicenter retrospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:3948-53.
11. Ladenson PW, Braverman LE, Mazzaferri EL, Brucker-Davis F, Cooper DS, Garber JR, 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: 888-96.
12. Haugen BR, Pacini F, Reiners C, Schlumberger M, Ladenson PW, Sherman SI, 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; 84:3877-85.
13. Mazzaferri EL, Kloos RT. Using recombinant human TSH in the management of well differentiated thyroid cancer: current strategies and future directions. *Thyroid* 2000; 10:767-78.
14. Robbins RJ, Tuttle RM, Sharaf RN, Larson SM, Robbins HK, Ghossein RA, 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; 86:619-25.
15. Pacini F, Castagna MG. Diagnostic and therapeutic use of recombinant human TSH (Thyrogen) in differentiated thyroid cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008; 22: 1009-21.
16. Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, Braverman LE, Pacini F, Wartofsky L, 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; 88:1433-41.
17. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19:1167-214.
18. Castagna MG, Brilli L, Pilli T, Montanaro A, Cipri C, Fioravanti C, et al. Limited value of repeat recombinant human thyrotropin (Thyrogen) stimulated thyroglobulin testing in differentiated thyroid carcinoma patients with previous negative Thyrogen-stimulated thyroglobulin and undetectable basal serum thyroglobulin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:76-81.
19. Crocetti U, Durante C, Attard M, Maniglia A, Tumino S, Bruno R, et al. Predictive value of recombinant human TSH stimulation and neck ultrasonography in differentiated thyroid cancer patients. *Thyroid* 2008; 18:1049-1053.
20. Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, Lippi F, Ceccarelli C, Agate L, et al. Ablation of thyroid residues with 30 mCi <sup>131</sup>I: a comparison in thyroid cancer patients prepared with recombinant human tsh or thyroid hormone withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:4063-8.
21. Robbins RJ, Larson SM, Sinha N, Shaha A, Divgi C, Pentlow KS, et al. A retrospective review of the effectiveness of recombinant human tsh as a preparation for radioiodine thyroid remnant ablation. *J Nucl Med* 2002; 43:1482-8.
22. Barbaro D, Boni G, Meucci G, Simi U, Lapi P, Orsini P, et al. Recombinant human thyroid-stimulating hormone is effective for radioiodine ablation of post-surgical thyroid remnants. *Nucl Med Commun* 2006; 27:627-32.
23. Pacini F, Ladenson PW, Schlumberger M, Driedger A, Luster M, Kloos RT, 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; 91:926-32.
24. Pilli T, Brianzoni E, Capocchetti F, Castagna MG, Fattori S, Poggio A, et al. A comparison of 1850 (50 mCi) and 3700 MBq (100 mCi) <sup>131</sup>I-iodine administered doses for recombinant thyrotropin-stimulated postoperative thyroid remnant ablation in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:3542-6.
25. Tuttle RM, Lopez N, Leboeuf R, Minkowitz SM, Grewal R, Brokhin M, 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; 20:257-63.

26. Tuttle RM, Brokhin M, Omry G, Martorella AJ, Larson SM, Grewal RK, 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*; 49:764-70.
27. Elisei R, Schlumberger M, Driedger A, Reiners C, Kloos RT, Sherman SI, et al. Follow-up of low-risk differentiated thyroid cancer patients who underwent radioactive ablation of postsurgical thyroid remnants after either recombinant human thyrotropin or thyroid hormone withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:4171-9.
28. Hanscheid H, Lassmann M, Luster M, Thomas SR, Pacini F, Ceccarelli C, et al. Iodine biokinetics and dosimetry in radioiodine therapy of thyroid cancer: procedures and results of a prospective international controlled study of ablation after rhTSH or hormone withdrawal. *J Nucl Med* 2006; 47:648-54.
29. Remy H, Borget I, Lebouleux S, Guilabert N, Lavielle F, Garsi J, et al. <sup>131</sup>I effective half-life and dosimetry in thyroid cancer patients. *J Nucl Med* 2008; 49:1445-50.
30. Rosario PW, Borges MA, Purisch S. Preparation with recombinant human thyroid-stimulating hormone for thyroid remnant ablation with <sup>131</sup>I is associated with lowered radiotoxicity. *J Nucl Med* 2008; 49:1776-82.
31. Braga M, Rigel MD, Cooper DS. Sudden enlargement of local recurrent thyroid tumor after recombinant human TSH administration. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:5148-51.
32. Goffman T, Ioffe V, Tuttle M, Bowers JT, Mason ME. Near-lethal respiratory failure after recombinant human thyroid-stimulating hormone use in a patient with metastatic thyroid carcinoma. *Thyroid* 2003; 13:827-30.
33. Taieb D, Sebag F, Cherenko M, Baumstarck-Barrau K, Fortanier C, Farman-Ara B, 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; 71:115-23.
34. Borget I, Remy H, Chevalier J, Ricard M, Allyn M, Schlumberger M, 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; 35:1457-63.
35. Borget I, Corone C, Nocaudie M, Allyn M, Iacobelli S, Schlumberger 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; 156:531-38.
36. Jarzab B, Handkiewicz-Junak D, Roskosz J, Puch Z, Wygoda Z, Kukulska A, et al. Recombinant human TSH-aided radioiodine treatment of advanced differentiated thyroid carcinoma: a single-centre study of 54 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30:1077-86.
37. Luster M, Schlumberger M, Pacini F. Comment on: Recombinant human TSH in differentiated thyroid cancer: a nuclear medicine perspective. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36: 329-30.
38. 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; 53:767-70.
39. Zanotti-Fregonara P, Hindie E, Toubert ME, Rubello D. What role for recombinant human TSH in the treatment of metastatic thyroid cancer? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36:883-5.
40. Zanotti-Fregonara P, Rubello D, Hindie E. Recombinant human TSH in differentiated thyroid cancer: a nuclear medicine perspective. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35:1397-9.

