

(ATA) (2), která pomáhají stratifikovat nemocné s karcinomem štítné žlázy do skupin dle výše rizika recurence, z čehož by pak mělo vyplynout rozhodnutí o míře suprese TSH.

TSH jako růstový faktor

Působení TSH na buňky štítné žlázy je komplexní. Kromě regulace produkce a uvolňování tyreoidálních hormonů se například také podílí na diferenciaci buněk expresí genů, které vedou k transkripci natrium-iodidového symportéru (NIS) (3), jehož up-regulace vede ke zvýšenému vychytávání jodu do buněk štítné žlázy, čehož se úspěšně využívá před aplikací radiojodu. Vazbou cirkulujícího TSH na TSH receptor se navíc aktivuje kaskáda cyklické AMP, která prokazatelně vede ke zvýšené proliferaci (4). Tento efekt je podmíněn přítomností TSH receptoru, tudíž ho lze předpokládat jen u dobře diferencovaných karcinomů štítné žlázy (DTC). Možnou roli TSH jako růstového faktoru naznačují i studie potvrzující mírně zvýšenou incidenci karcinomů štítné žlázy u pacientů s autoimunitní tyreoiditidou spojenou s dlouhodobě vyšší hladinou TSH (Hashimoto či atrofická tyreoiditida) či vyšším titrem TSH receptor stimulačních protilátek (Graves) (5). Některé studie také naznačují, že vstupně vyšší hladina TSH u pacientů s uzlovou přestavbou štítné žlázy může sloužit jako nezávislý prediktor malignity (6). V in vitro pokusech je také prokázán stimulační vliv TSH na produkci vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF), což může také přispívat ke zvýšené proliferaci nádorových buněk (7).

Klinická účinnost

Starší studie a metaanalýzy sahající až do 30. let minulého století (8) potvrzují vliv TSH suprese na období dogrese a na mortalitu spojenou s nádorem u pacientů s DTC, nicméně tyto studie často zahrnují případy z doby, kdy bylo použití ultrazvuku či citlivých metod k detekci sérového tyreoglobulinu velmi omezené či nemožné. Výsledky recentních studií již tak přesvědčivé nejsou. Za zmínku zcela jistě stojí ta, kterou provedli Sugitani a Fujimoto na 433 pacientech s DTC (9). Mezi randomizovanými pacienty v této studii, u kterých bylo TSH suprimováno pod 0,01 $\mu\text{U/l}$, a těmi, u kterých bylo TSH udržováno v normálním fyziologickém rozmezí, nebyl prokázán signifikantní rozdíl v přežití bez progresu. K obdobnému výsledku došla také Klubo-Gwiedzinska a kolektiv (10), kteří analyzovali 867 pacientů s DTC. Tato analýza nebyla koncipována tak, aby byla schopna porovnat celkové přežití pacientů se supresí či bez suprese TSH, nicméně přežití bez progresu po 3 a 5 letech se opět signifikantně nelišilo. Zajímavé výsledky z poslední doby přináší zejména studie, které již operují se stratifikací pacientů dle rizika recurence onemocnění, které se víceméně shodují v tom, že efekt TSH supresní terapie u pacientů s nízkým a středním rizikem není signifikantní, ale pacienti s vysokým rizikem včetně pacientů s distančními metastázami DTC z této terapie zcela jistě profitují (11–13). Například Diesslová a kol. retrospektivně analyzovala 157 pacientů s metastatickým DTC a zjistila, že medián přežití byl signifikantně vyšší (15 : 8 oproti 7 : 1 let) u pacientů s TSH udržovaným pod 0,1 mU/l oproti těm s nesuprimovaným TSH, nicméně hlubší suprese pod 0,03 mU/l prokazatelně další benefit pro pacienty nepřinesla (13). Nadále lze konstatovat, že dostupnost dat týkajících se této problematiky je poměrně omezená

a chybí větší dobře designované randomizované studie, navíc většina těchto poznatků platí pro pacienty s papilárním karcinomem. U pacientů s folikulárním či onkocytárním karcinomem existují ještě omezenější data, a proto je v těchto případech supresní terapie indikována čistě na základě observačních poznatků a empirie lékařů.

Nežádoucí účinky

Jak již bylo zmíněno, největší riziko TSH supresní terapie spočívá zejména v exogenní subklinické či klinické hypertyreóze. Tíže těchto nežádoucích účinků je závislá hlavně na cílové hladině TSH, nicméně v některých případech hraje významnou roli i délka trvání léčby. Proto bychom měli být velmi obezřetní zejména u vysoce rizikových pacientů, u kterých musí být iniciální míra suprese poměrně agresivní, ale také u těch indikovaných k dlouhodobé supresní léčbě, nezávisle na míře námi navozené hypertyreózy. U nízké rizikových či výrazně komorbidních pacientů s cílovým TSH 0,5–2 mU/l (Tab. 3) se jedná v podstatě o léčbu, substituční a nežádoucí účinky se jich pochopitelně netýkají. Mezi nejčastější a nejzávažnější komplikace supresní léčby patří hlavně ty kardiovaskulární a kostní. Dlouhodobý exces tyreoidálních hormonů vede k rozvoji (byť často jen velmi mírné) hyperkinetické cirkulace a chronickému hemodynamickému přetížení kardiovaskulárního systému. To má za následek snížení elasticity stěny zejména velkých, ale částečně i menších cév (14) a následně také remodelaci myokardu s hypertrofií levé komory s potenciálním narušením nejprve diastolické, a později i systolické funkce myokardu (14–15). Důsledkem pak může být rozvoj arteriální hypertenze, srdečního selhání a arytmií, zejména pak fibrilace síní. Hormony štítné žlázy navíc ovlivňují i iontové kanály na membráně síňových kardiomyocytů (zejména vápníkové kanály typu L), což má za následek zkrácení akčních potenciálů a potencuje to arytmogenní efekt nadbytku hormonů štítné žlázy (16). Auer a kolektiv zkoumali výskyt fibrilace síní u 23 638 jedinců (17) a prevalence byla signifikantně vyšší u pacientů s klinickou hyperfunkcí štítné žlázy (13,3 %) oproti těm s normální funkcí (2,3 %). U pacientů se subklinickou hyperfunkcí byla prevalence 12,7 %, což potvrzuje předchozí tvrzení, že i tito pacienti jsou ve větším riziku. Existuje také celá řada studií, které zkoumají vliv TSH supresní terapie na kostní metabolismus, zejména pak na kostní denzitu. Výsledky těchto studií se mírně liší v závislosti na typu studie, počtu a typu pacientů a délce sledování. Proto zde pro zjednodušení vycházíme z metaanalýz těchto studií, které se povšechně shodují na tom, že významný vliv na riziko rozvoje osteoporózy a fraktur existuje pouze u postmenopauzálních žen, u ostatních skupin pacientů nebyl tento efekt prokázán (18–19). V neposlední řadě byl také observován negativní psychosociální vliv chronické hypertyreózy s vyšším výskytem úzkostných, depresivních a kognitivních poruch, které mohou výrazně ovlivnit kvalitu života nemocného (20).

Management terapie

Z výše uvedeného vyplývá, že přístup ke každému pacientovi s DTC po úvodní chirurgické terapii (event. s následnou aplikací radiojodu) by měl být individuální a rozhodnutí o zahájení a míře TSH suprese by mělo vyplynout z porovnání rizika recurence onemocnění a rizika rozvoje komplikací supresní léčby. Samotné vedení supresní terapie pak spočívá