

KLINIČKI ZNAČAJ REKOMBINANTNOG HUMANOG ISH U PRAĆENJU I LEČENJU BOLESNIKA OBOLELIH OD KARCINOMA ŠTITASTE ŽLEZDE

*Danica Pejković, Dragan Micić**

S a ž e t a k : Rekombinantni humani TSH predstavlja efikasnu i bezbednu alternativu u prekidu hormonske terapije u periodu praćenja nakon operacije papilarnog i folikularnog karcinoma štitaste žlezde. Njegova klinička efikasnost u otkrivanju perzistirajuće ili recidivirajuće maligne bolesti veoma je slična efikasnosti nakon prekida hormonske terapije. Glavni cilj primene rhTSH stimulacije je očuvanje kvaliteta života, tj. izbegavanje simptoma hipotireoze u periodu praćenja ove grupe bolesnika.

A b s t r a c t : Recombinant human TSH (rhTSH) is an effective and safe alternative to thyroid hormone withdrawal during the post-surgical follow up of papillary and follicular thyroid cancer. Its clinical efficiency for the detection of persistent and recurrent disease is similar to that of thyroid hormone withdrawal. The main purpose for its use is to avoid hypothyroidism.

Key words : recombinant human TSH, thyroid cancer.

Uvod

Terapija karcinoma štitaste žlezde podrazumeva totalnu tireodektomiju praćenu ablacijom radioaktivnim jodom (¹³¹I), kao i primenu tireoidnih hormona u cilju surpesije TSH. U proseku 5–20% bolesnika će imati lokalne ili regionalne metastaze a 10–15% će razviti udaljene metastaze, koje uglavnom zahtevaju ponovnu ablaciju ¹³¹I. Osnovni cilj daljeg praćenja ovih bolesnika je rana detekcija perzistirajućih malignih ćelija odnosno otkrivanje recidiva bolesti. Najvažnije metode u praćenju ovih bolesnika obuhvataju merenje koncentracije serumskog tireoglobulina (Tg), scintigrafiju celog tela ¹³¹I (¹³¹I-TBC) i njihovu kombinaciju (1–3). Dosadašnje kliničko iskustvo u praćenju karcinoma štitaste žlezde pokazalo je da je merenje koncentracije serumskog Tg najsenzitivniji i najmanje invazivni način praćenja folikularnog i papilarnog karcinoma nakon totalne tireodektomije i ablacije ¹³¹I. U odsustvu cirkulišućih tireoidnih

* Danica Pejković, Dragan Micić
Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma
Klinički centar Srbije, Beograd
e-mail: micicd@eunet.yu

antitela, serumski Tg je uglavnom u veoma dobroj korelaciji sa kliničkim statusom. Nakon prekida tireosupresivne terapije, Tg je prisutan u serumu većine bolesnika sa perzistirajućom ili rekurentnom bolešću a samo u nekolicine bolesnika, sa metastazama u limfnim žlezdama vrata, ne detektuje se njegovo prisustvo. U poređenju sa 131J TBC merenje koncentracije serumskog Tg ima prednosti u otkrivanju nefunkcionalnih metastaza koje nisu videne 131J-TBS. Međutim, obe ove metode su TSH zavisne. Za vreme tireosupresivne terapije, čak i u slučaju primene senzitivnog eseja, koncentracija serumskog Tg je suprimovana do nedetektujućeg nivoa u oko 20% bolesnika sa regionalnim metastazama i u 5% sa malim udaljenim metastazama, koje se ne vide na standardnoj radiografiji. Slično, rezultati 131J-TBS zavise od sposobnosti malignih ćelija da vežu 131J u prisustvu visokih serumskih vrednosti TSH. Velike kliničke serije pokazale su vezivanje 131J u samo 2/3 bolesnika sa prisutnim metastazama (1–3). Zbog toga obe procedure zahtevaju visoke vrednosti TSH (25 ili 30 mU/l) pre njihovog izvođenja.

Standardni protokoli TSH stimulacije

U dosadašnjoj kliničkoj praksi, ovo stanje se postiže prekidom tireosupresivne terapije u periodu od 4–6 nedelja. Kao posledica prekida terapije dolazi do ispoljavanja simptoma i znakova hipotireoze koji u velikoj meri utiču na pogoršanje kvaliteta ivota ovih bolesnika. Takođe, postoje situacije nedovoljne sinteze TSH uzrokovane insuficijencijom hipofize a zbog prisutnih metastaza u CNS-u. Ovaj problem se u kliničkoj praksi delimično može prevazići primenom trijodtironina (T3) umesto tiroksina (T4) s obzirom na njegov kraći poluzivot. T3 se primenjuje tri nedelje a potom se terapija prekida naredne dve nedelje. Međutim, i u slučaju primene T3 u značajnog broja obolelih dolazi do ispoljavanja različitih simtoma hipotireoze a kod nekih i do tumorskog rasta (4). Druga alternativa podrazumeva smanjenje doze T4 za 50% u trajanju 3–4 nedelje (5). Za sada ne postoje zvanični stavovi o efikasnosti ove metode.

Ranija iskustva sa egzogenom primenom TSH

U prošlosti, intramuskularna primena goveđeg TSH (bTSH) (10IU/dan tokom tri dana) je bila uspešno korišćena u stimulaciji vezivanja 131J kod pacijenata sa prisutnim metastazama, bez prekidanja tireosupresivne terapije (6). Međutim, pokazalo se da je bTSH manje efikasan od endogenog TSH (7) kao i da njegova primena dovodi do niza neželjenih reakcija, uključujući mučninu, povraćanje, lokalnu induraciju, urtikariju, anafilaktički šok kao i nastanak neutrališućih antitela na TSH (8–9). Zbog navedenih neželjenih dejstava kao i zbog činjenice da je ekstrahovan iz goveđe hipofize upotreba bTSH je napuštena. Zbog moguće transmisije Creutzfeldt-Jakob-ove bolesti slično se dogodilo i sa upotrebom humanog TSH (dobijenog iz hipofize na autopsiji) (10).

Rekombinantni humani TSH

Rekombinantni humani TSH (rhTSH) je sintetisan sa ciljem da se postigne bezbedna, adekvatna egzogena TSH stimulacija u bolesnika sa papilarnim i folikularnim karcinomom bez potrebe ukidanja tireosupresivne terapije. RhTSH je heterodimerični glikoprotein koji je nastao rekombinantnom DNA tehnologijom. RhTSH je sintetisan u genetski modifikovanoj ovarijalnoj ćeliji kineskog hrčka (11). Ovom tehnikom omogućena je sinteza značajne količine ovog visoko prečišćenog hormona (12). Njegova biološka aktivnost i metabolički klirens zavise od postranslacijske glikozilacije. Farmakokinetika rhTSH je analizirana kod 16 pacijenata sa diferenciranim tireoidnim karcinomom, koji su primili i.m. jednu dozu 0.9 mg rhTSH: srednja vrednost rhTSH 116 ± 38 mU/l je postignuta u periodu od 3–24h. Srednja vrednost poluživota iznosila je 22 ± 8 h, a srednja vrednost klirensa je bila 36 ± 12 ml/min. Studije in vitro su pokazale da rhTSH stimuliše produkciju cAMP u tireoidnim ćelijama pacova kao i da stimuliše rast humane fetalne tireoidne ćelije (13). Studije in vivo su pokazale da jedna i.m. doza 0.1 mg rhTSH dovodi do značajne stimulacije tireoidne funkcije kod zdravih ljudi: serumska koncentracija T3 raste nešto ranije od serumске koncentracije T4, dok je do porasta serumskog Tg došlo nakon približno 24 h. Smanjenje endogene koncentracije TSH, 7 dana nakon primene rhTSH, posledica je rhTSH uzrokovanog porasta T4 i T3. Porast koncentracije serumskog Tg je bio značajno veći od porasta koncentracije serumskog T4 i T3 (15).

Dijagnostička upotreba rhTSH: rezultati kliničkih istraživanja u pacijenata sa karcinomom štitaste žlezde

Rekombinantna DNK tehnologija omogućila je sintezu rhTSH što je dovelo do nastanka velikog broja studija u pacijenata sa papilarnim i folikularnim karcinomom. Osnovni cilj ovih istraživanja bio je da ispita bezbednost i efikasnost primene rhTSH u praćenju ove grupe bolesnika.

Prva studija završena je 1994. godine a obuhvatila je 19 bolesnika sa potvrđenom dijagnozom diferenciranog karcinoma štitaste žlezde, nakon totalne tireodektomije (16). Ova studija poredila je vrednosti serumskog Tg i vezivanja 131J nakon primene rhTSH (0.9–3.6 mg), odnosno ukidanja terapije tireoidnim hormonom (T3). Tokom ovog ispitivanja nisu zabeleženi neželjeni efekti primene rhTSH izuzev blage mučnine i povraćanja u nekoliko bolesnika nakon primene maksimalne doze rhTSH. Kvalitet života je bio nepromenjen primenom rhTSH odnosno smanjen nakon ukidanja T3 zbog pojave simptoma i znakova hipotireoze. Kvalitet scintigrafije celog tela i broj mesta abnormalnog vezivanja 131J, nakon stimulacije rhTSH odnosno ukidanja tireosupresivne terapije, koincidirao je u 63% bolesnika. Dodatna mesta vezivanja 131J koja nisu viđena na hipotireoidnim skenovima registrovana su u 16% bolesnika nakon primene rhTSH.

Kod drugih 16% bolesnika, neke lezije koje nisu viđene primenom rhTSH, registrovane su isključivo na hipotireoidnim skenovima. Nakon primene rhTSH, registrovan je dvostruki porast koncentracije serumskog Tg u 73% bolesnika. Međutim, ovaj porast zabeležen rhTSH stimulacijom, je kvantitativno bio niži u odnosu na vrednosti serumskog Tg izmerene nakon ukidanja T3 u 93% bolesnika. Osnovni nedostatak ove studije predstavlja mali broj ispitanika.

Ohrabrujući rezultati dobijeni su nakon izvedene velike multicentrične studije u SAD u periodu od 1992–1995. godine koja je obuhvatila 127 bolesnika (17). Tokom ovog ispitivanja vršeno je poređenje rezultata scintigrafije celog tela nakon primene rhTSH (0.9 mg/dan tokom dva dana) odnosno nakon ukidanja hormonske terapije (L-T4). I u ovoj studiji je potvrđeno da je kvalitet života očuvan nakon primene rhTSH u odnosu na ukidanje L-T4 što je za posledicu imalo hipotireozu. Međutim, efikasnost primene rhTSH je bila manja u odnosu na rezultate dobijene nakon ukidanja L-T4. Od ukupno 127 bolesnika, 62 je bilo sken pozitivno. U 66% bolesnika dobijeni su identični rezultati nakon stimulacije rhTSH odnosno ukidanja L-T4. U 5% bolesnika dobijeni su bolji rezultati nakon primene rhTSH odnosno lošiji u 29% bolesnika u odnosu na ukidanje L-T4. Osnovni nedostaci ove studije bili su u tome što je polovina bolesnika imala negativne skenove, a 72% onih sa pozitivnim skenom imalo je vezivanje radioaktivnog joda ograničenog samo na tireoidnu ložu. U samo 17% bolesnika su registrovane lokalne i udaljene metastaze. Drugi nedostaci bili su vezani za dijagnostičku dozu 131J bila niža u eutireoidnih bolesnika nakon rhTSH stimulacije u odnosu na hipotireoidne bolesnike zbog smanjenja renalnog klirensa 131J kao posledica hipotireoidizma. Obzirom na ovo zapažanje savetuje se primena većih doza 131J (148MBq) u slučaju scintigrafije eutireoidnih bolesnika.

U drugoj fazi multicentričnog istraživanja obuhvaćeno je 229 bolesnika (19). Ova studija imala je za cilj da prevaziđe gore pomenute nedostatke i da uporedi dva različita režima primene rhTSH. U cilju evaluacije dva režima primene rhTSH bolesnici su bili randomizirani u dve grupe. Bolesnici u prvoj grupi primili su 0.9 mg rhTSH i.m. tokom dva dana. Dvadesetčetiri sata nakon primene druge doze rhTSH, dobili su per os 131J u dozi 4 ± 0.4 mCi (148 ± 14.8 MBq). Četrdeset i osam sati kasnije urađena je 131J TBS. Najmanje dve nedelje nakon primene druge doze rhTSH ukinuta je hormonska terapija (L-T4) i po dobijanju vrednosti TSH $^3 25$ mU/L ponovo je primenjena ista doza 131J per os i TBS je ponovljen 48 h kasnije. Bolesnici u drugoj grupi su umesto dve primili tri doze rhTSH i.m. dok je ostali postupak bio identičan. U odnosu na prethodnu studiju doza 131J je bila fiksirana (148 MBq ili 4 mCi). Pokazano je da su rezultati scintigrafije nakon rhTSH stimulacije odnosno prekida L-T4 bili slični u 92% bolesnika, bez značajne razlike u odnosu na primenjenu dozu rhTSH. U 46 bolesnika, sa vezivanjem 131J u regiji tireoidne lože, serumska koncentracija Tg je bila > 2 ng/ml u 22% slučajeva za vreme L-T4 terapije, u 52% nakon primene rhTSH i u 56% nakon prekida L-T4. Uzimanjem u obzir rezultata dobijenih scintigrafijom i vrednosti Tg nakon rhTSH stimulacije stopa detekcije iznosila je 94%. Od 30 bolesnika, sa vezivanjem

¹³¹I van tireoidne lože, 80% je imalo identične skenove, 4% je imalo kvalitetnije rhTSH skenove i 16% je imalo kvalitetnije hipotireoidne skenove. Koncentracija serumskog Tg je bila >2 ng/ml u 80% za vreme terapije L-T4, odnosno u 100% nakon stimulacije rhTSH odnosno prekida L-T4. Maksimalni porast koncentracije Tg registrovan je 2–3 dana nakon poslednje doze rhTSH. Kvantitativno, koncentracija Tg bila je značajno veća u hipotireoidnih bolesnika u odnosu na primenu rhTSH. I ova studija kao i prethodne pokazala je da je u slučaju primene rhTSH kvalitet života očuvan i značajno bolji u odnosu na prekid hormonske terapije i posledičnu hipotireozu. Neželjeni efekti primene rhTSH bili su minimalni i odnosili su se na pojavu blage prolazne mučnine i glavobolje u manje od 10% bolesnika. Anti-rhTSH antitela nisu registrovana ni u jednom slučaju uključujući i one bolesnike koji su u više navrata primili rhTSH.

Na osnovu za sada dobijenih rezultata, jasno je da je rhTSH efektivna i sigurna alternativa prekidu hormonske terapije u periodu praćenja bolesnika nakon operacije karcinoma štitaste žlezde.

Dijagnostička upotreba rhTSH: praćenje bolesnika nakon inicijalnog lečenja Uobičajena strategija

Tri meseca nakon inicijalnog lečenja, određuje se serumska koncentracija Tg na terapiji L-T4. Određivanje serumskog Tg zahteva primenu imunoradiometrijskog esejaja (IRMA) sa senzitivnošću <1 ng/ml; prisustvo anti-Tg antitela može uzrokovati lažno negativan rezultat odnosno niže vrednosti Tg te je stoga potrebno odrediti vrednosti ovih antitela pre određivanja serumskog Tg. Lažno negativan rezultat Tg, u prisustvu anti-Tg antitela, registrovan je u 20% bolesnika sa regionalnim metastazama odnosno u 5% bolesnika sa prisutnim udaljenim metastazama (1–3). Iz ovog razloga ¹³¹I scintigrafija celog tela (1–5 mCi) i određivanje serumskog Tg izvode se nakon ukidanja hormonske terapije, 6–12 meseci od inicijalnog lečenja. U slučaju bolesnika sa nedetektovanim vrednostima Tg za vreme supresivne hormonske terapije i bez kliničkih znakova bolesti, ova metoda ima za cilj da potvrdi odsustvo recidiva bolesti. Međutim, scintigrafija ¹³¹I nije dala očekivane rezultate: nedavna studija obuhvatila je grupu od 256 bolesnika gde je po ukidanju hormonske terapije, 6–12 meseci nakon totalne tireodektoje i ¹³¹I ablacije urađena kontrolna scintigrafija i određivana vrednost serumskog Tg. Nisko vezivanje ¹³¹I; serumska koncentracija Tg je bila nemerljiva u 82% bolesnika od kojih je 0.9% dobilo recidiv bolesti u narednom periodu. Serumska koncentracija Tg je bila merljiva u 18% bolesnika, i iznosila je više od 10 ng/ml u 15 bolesnika, od kojih je 33% dobilo recidiv bolesti (20). Ovde je potrebno naglasiti da je nakon ¹³¹I ablacije potrebno upotrebiti veće doze ¹³¹I u dijagnostičke svrhe (3.7 GBq).

Nova strategija u praćenju bolesnika sa papilarnim i folikularnim karcinomom

RhTSH stimulacija omogućava merenje serumske koncentracije Tg bez potrebe prekidanja hormonske terapije u toku koje su vrednosti TSH niske ili potpuno suprimovane. Na osnovu dobijenih rezultata iz poslednje velike studije, svi bolesnici sa perzistirajućim odnosno recidivirajućim karcinomom štitaste žlezde, imali su merljive vrednosti Tg nakon rhTSH stimulacije. Mada je broj prijavljenih bolesnika sa metastazama ograničen, postojeći podaci sugerišu prvo određivanje vrednosti serumskog Tg nakon rhTSH stimulacije i izvođenje scintigrafije celog tela samo u onoj grupi bolesnika sa povišenim vrednostima Tg. Oni bolesnici sa nimerljivim vrednostima Tg, nakon primene rhTSH stimulacije, smatraju se izlečenim. Ovu grupu bolesnika potrebno je kontrolisati jedanput godišnje određivanjem Tg bez potrebe prekidanja hormonske terapije. U ovoj grupi bolesnika sem navedenog, druga testiranja nisu potrebna sve dotle dok je vrednost serumskog Tg nimerljiva. Međutim, u onim slučajevima gde se vrednost serumskog Tg promeni iz nimerljive u toku hormonske terapije u detektabilnu nakon rhTSH stimulacije, što ukazuje na prisustvo recidiva bolesti, neophodno je uraditi scintigrafiju celog tela. S obzirom da je optimalno vreme za primenu ¹³¹I i merenje vrednosti serumskog Tg 24h nakon druge doze rhTSH (trećeg dana), rhTSH stimulacija primenjena u cilju merenja Tg može biti iskorišćena za ¹³¹I scintigrafiju. Međutim, postojeći podaci upućuju da u nekih bolesnika vrednosti serumskog Tg počinju da rastu tek četvrtog ili petog dana (ili čak kasnije). Ovo je suviše kasno za dijagnostičku primenu ¹³¹I pa je zato potrebna ponovna rhTSH stimulacija pre primene ¹³¹I. Jedna od dilema pretstavlja i rhTSH stimulisana vrednost Tg u rasponu od 1–5 ng/ml. Klinički i prognostički značaj ovako niskih vrednosti Tg ostaje da se utvrdi. ¹³¹I scintigrafija se preporučuje u ovoj grupi bolesnika, bez obzira što će veliki procenat biti negativan. U slučajevima gde su vrednosti Tg iznad referentnih za ustanovu, u rasponu koji veoma ukazuje na prisustvo metastaza, ¹³¹I scintigrafija sa većim dozama (3.7 GBq ili više) je veoma opravdana (1–3). U zavisnosti od stepena senzitivnosti metode kojom se meri serumski Tg određuje se vrednost u slučaju koje je potrebno uraditi ¹³¹I scintigrafiju. U sadašnje vreme preporučuje se primena velike doze ¹³¹I nakon prestanka hormonske terapije radije nego nakon rhTSH stimulacije.

Terapijska primena rhTSH

Prekid hormonske terapije u cilju terapijske primene ¹³¹I u slučaju bolesnika sa metastazama u kičmi ili CNS-u, može dovesti do pojave teških neurološki komplikacija (21). Takođe, u malog broja bolesnika nije moguće postizanje dovoljno visokih vrednosti endogenog TSH nakon prekida hormonske terapije. Ovo se odnosi na starije osobe, bolesnike koji su dugo vremena bili na tireosupresivnoj terapiji, prisustvo pratećih bole-

sti, primene nekih lekova kao što su kortikosteroidi ili zbog insuficijencije hipofize. Nemogućnost postizanja dovoljno visokih vrednosti TSH u ovoj grupi bolesnika uslovljava neadekvatno vezivanje ¹³¹I u prisutnim metastazama. Konačno, prekid hormonske terapije može biti kontraindikovano u slučaju bolesnika sa ishemiskom bolesti srca ili nastankom teških psihičkih poremećaja u sklopu miksedema. U ovakvim situacijama moguća je terapijska primena ¹³¹I nakon egzogene stimulacije rhTSH (22–26). Kada je u pitanju potrebna terapijska doza ¹³¹I, savetuje se primena većih doza zbog većeg klirensa u eutireoidnih bolesnika u poređenju sa hipotireoidnim bolesnicima, mada kvantitativne dozimetrijske studije nisu još uvek dostupne.

rhTSH ablacija

Druga situacija u kojoj bi primena rhTSH mogla da predstavlja dobru alternativu prekidu hormonske terapije je posthirurška ablacija preostalih malignih ćelija primenom ¹³¹I. RhTSH može biti primenjen nekoliko dana nakon operacije ili nekoliko nedelja kasnije dok bolesnik već dobija hormonsku terapiju. Međutim, u ovom slučaju bolesnik je eutireoidan i potrebno je sprovesti dozimetrijske studije u cilju utvrđivanja efikasne doze ¹³¹I.

Primena rhTSH u slučaju drugih oboljenja štitaste žlezde

Veliki broj studija je pokazao da primena terapije ¹³¹I u slučaju bolesnika sa netoksičnom nodularnom strumom dovodi do značajnog smanjenja volumena štitaste žlezde u proseku za 40% nakon godinu dana odnosno 50–60% nakon 3–5 godina (27). U većine bolesnika, nakon primene terapije ¹³¹I, došlo je do istovremenog smanjenja volumena i kompresivnih simptoma. Primenjena doza ¹³¹I zavisila je od mase štitaste žlezde i vrednosti RAIU. Obzirom da bolesnici sa netoksičnom nodularnom strumom uglavnom imaju niže vrednosti RAIU u ovoj grupi bolesnika su nisko normalne ili niske vrednosti TSH. Najnoviji rezultati ukazuju na to da bi ovaj problem mogao biti prevaziđen primenom rhTSH u kom slučaju su potrebne značajno niže terapijske doze ¹³¹I. Međutim, ranodomizirane studije koje upoređuju efekte primene ¹³¹I sa ili bez rhTSH stimulacije, tek treba da budu sprovedene.

Zaključak

Do sada sprovedena klinička istraživanja su jasno pokazala da primena rhTSH predstavlja efikasnu i bezbednu alternativu prekidu hormonske terapije u praćenju bolesnika sa diferentovanim karcinomom štitaste žlezde. Prisustvo regionalnih i udaljenih metastaza može biti utvrđeno određivanjem vrednosti serumskog Tg i ¹³¹I scintigrafije.

fijom nakon rhTSH stimulacije. Bez obzira na činjenice to je intenzitet stimulacije nakon primene rhTSH niži i što je biološka iskoristljivost 131J manja, u slučaju eutireoidnih bolesnika u odnosu na hipotireoidne, očuvanost kvaliteta života bez potrebe prekidanja hormonske terapije je dovoljan razlog da se navedeni nedostaci prevaziđu. Još uvek su potrebna dalja istraživanja u cilju utvrđivanja tačnog vremena određivanja vrednosti Tg nakon rhTSH stimulacije, prednosti određivanja Tg i 131J scintigrafije u odnosu na samo određivanje Tg kao i utvrđivanje optimalne dijagnostičke i terapijske doze 131J u slučaju primene rhTSH.

Reference

1. Schlumberger M. J. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *New England Journal of Medicine* 1998, 338, 297–306.
2. Schlumberger M. & Pacini F. *Thyroid Tumors*, pp 320. Paris: Nucleon, 1999.
3. Schlumberger M. & Baudin E. Serum thyroglobulin determination in the follow up of patients with differentiated thyroid carcinoma. *European Journal of Endocrinology* 1998, 138, 249–252.
4. Dow K. H. Ferrel B. R. & Anello C. Quality of life changes in patients with thyroid cancer after withdrawal of thyroid hormone therapy. *Thyroid* 1997, 7, 613–619.
5. Giumares V. & De Groot L. J. Moderate hypothyroidism as preparation for whole body 131J scintiscans and thyroglobulin testing. *Thyroid*. 1996, 6, 69–73.
6. Benua R. S., Sonenberg R. S., Leeper R. D. & Rawson R. W. An 18 year study of the use of beef thyrotropin to increase 131J uptake in metastatic thyroid cancer. *Journal of Nuclear Medicine* 1964, 5, 796–801.
7. Schlumberger M., Charbord P., Pragu P, Gardet P., Lumbroso J. D., Parmentier C. et al. Relationship between thyrotropin stimulation and radioiodine uptake in lung metastases of differentiated thyroid carcinoma. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1983, 57, 148–151.
8. Krishnamurthy G. T. Human reaction to bovine TSH: concise communication, *Journal of Nuclear Medicine* 1978, 19, 284–286.
9. Melmed S., Harada A., Hershman J. M., Krishnamurthy G. T. & Bland W. H. Neutralizing antibodies to bovine thyrotropine in immunized patients with thyroid cancer. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1980, 51, 358–363.
10. Law A., Jack G. W., Tellez M. & Edmonds C. J. In vivo studies of a human thyrotropin preparation. *Journal of Endocrinology* 1986, 110, 375–378.
11. Wondisford F. E., RAdovick S., Moates J. M., Usala S. J. & Weintraub B. D. Isolation and characterization of the human thyrotropin beta-subunit gene. *Journal of Biological Chemistry* 1998, 263, 12538–12542.

12. Thotakura N. R., Desai R. K., Bates L. G., Cole E. S., Pratt B. M. & Weintraub B. D. Biological activity and metabolic clearance of a recombinant human thyrotropin produced in Chinese hamster ovary cells. *Endocrinology* 1991, 128, 341–348.
13. Huber G. K. Fong P., Concepcion E. S. & Davies T. F., Recombinant human thyroid-stimulating hormone: Initial bioactivity assessment using human fetal thyroid cells. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1991, 72, 1328–1331.
14. Braverman L. E., Pratt B. M., Ebner S. & Longcope C. Recombinant human thyrotropin stimulates thyroid function and radioactive iodine uptake in the rhesus monkey. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1991, 74, 1135–1139.
15. Ramirez L., Braverman L. E., White B. & Emerson C. H. Recombinant human thyrotropin is a potent stimulator of thyroid function in normal subjects. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997, 82, 2836–2839.
16. Meier C. A., Braverman L. E., Ebner S. A., Veronikis I., Daniels G. H. Ross D. S. et al. Diagnostic use of recombinant human thyrotropin in patients with thyroid carcinoma (phase I/II study). *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1994, 78, 188–196.
17. Ladenson P. W., Braverman L. E., Mazzaferri E. L., Brucker-Davis F., Cooper D. S., Gaber J. R. et al. Comparison of administration of recombinant human thyrotropin with withdrawal of thyroid hormone for radioactive iodine scanning in patients with thyroid carcinoma. *New England Journal of Medicine* 1997, 337, 888–895.
18. Park H. M., Perkins O. W., Edmonson J. W. & Schunte R. B. Influence of diagnostic radioiodines on the uptake of ablative doses of iodine 131. *Thyroid*. 1994, 4, 49–54.
19. Haugen B. R., Pacini F., Reiners C., Schlumberger M., Ladenson P. W., Sherman S. I. et al. A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1999, 84, 3877–3885.
20. Cailleux A. f., Baudin E., Travagil J. P., Richard M. & Schlumberger M. Is diagnostic iodine-131 scanning useful after total thyroid ablation for differentiated thyroid cancer? *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000, 85, 175–178.
21. Chiu A. C. Delpassand E. S. & Sherman S. I. Prognosis and treatment of brain metastases in thyroid carcinoma. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997, 82, 3637–3642.
22. Rudavsky A. Z. & Freeman L. M. Treatment of scan-negative, thyroglobulin-positive metastatic thyroid cancer using radioiodine 131I and recombinant hu-

- man thyroid stimulating hormone. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997, 82, 11–14.
23. Ringel M. D. & Ladenson P. W. Diagnostic accuracy of ¹³¹I scanning with recombinant human thyrotropin versus thyroid hormone withdrawal in a patient with metastatic thyroid carcinoma and hypopituitarismus. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1996, 81, 1724–1725.
 24. Risse J. H., Grunwald F., Bender H., Schuller H., Van Roost D. & Biersack H. J. Recombinant human thyrotropin in thyroid cancer and hypopituitarism due to sella metastasis. *Thyroid*. 1999, 9, 1253–1256.
 25. Colleran K. M. & Burge M. R. Isolated thyrotropin deficiency secondary to primary empty sella in a patient with differentiated thyroid carcinoma: an indication for recombinant thyrotropin. *Thyroid*. 1999, 9, 1249–1252.
 26. Vergas G. E., Uy H., Bazan C., Guise T. A. & Bruder J. M. Hemiplegia after thyrotropin alfa in a hypothyroid patient with thyroid carcinoma metastatic to the brain. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999, 84, 3867–3871
 27. Dyde A., Hysmans, Willy-Anne Nieuwlaat, Ronald J., Erdtsieck, Andries P. et al. Administration of a single low dose of recombinant human thyrotropin significantly enhances thyroid radioiodide uptake in nontoxic nodular goiter. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000, 85, 3592–3596.