

Современные принципы терапии левотироксином после операции у больных высокодифференцированным раком щитовидной железы

П.О. Румянцев¹, С.В. Коренев², У.В. Румянцева¹

¹ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва;

²Медицинский институт ФГАОУ ВПО «Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта», Калининград

Контакты: Павел Олегович Румянцев rumyantsev.pavel@endocrincentr.ru

Терапия левотироксином с целью супрессии тиреотропного гормона (ТТГ) в послеоперационном периоде у больных высокодифференцированным раком щитовидной железы (ЩЖ) применяется более 70 лет. Накопленные результаты использования супрессивной терапии левотироксином (СТЛ) свидетельствуют о неоднородности ее эффективности в различных клинических группах: высокого, умеренного и низкого риска рецидива опухоли. Выделяют также клинические группы риска по развитию осложнений СТЛ. Чем интенсивнее и длительнее режим супрессии ТТГ, тем выше риск развития нежелательных эффектов СТЛ. К ним в первую очередь относятся снижение костной плотности и мерцательную аритмию предсердий. Современные подходы к интенсивности и длительной СТЛ базируются на учете ее потенциальной эффективности в различных группах клинического риска рецидива высокодифференцированного рака ЩЖ с одной стороны и группах риска по развитию нежелательных эффектов с другой стороны.

Ключевые слова: рак щитовидной железы, тиреотропный гормон, супрессивная терапия левотироксином

Contemporary approaches to levothyroxine therapy after surgery in patients with well-differentiated thyroid cancer

P.O. Rumyantsev¹, S.V. Korenev², U.V. Rumyantseva¹

¹Endocrinology Research Center, Moscow;

²Medical institute, Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad

Levothyroxine therapy with purpose to suppress thyroid stimulating hormone (TSH) after surgery in patients with well-differentiated thyroid cancer is implemented since 1937. Accumulated results of levothyroxine suppressive therapy (LST) application are attesting its heterogeneous efficacy in various risk groups of tumor recurrence: low, medium and high. Similar risk groups are emphasized towards adverse effect risk due to LST. The more intensity and duration of TSH suppression the higher risk of adverse effects. First, they include osteopenia or osteoporosis and atrial fibrillation. Contemporary approaches to intensity and duration of LTS are based on accounting of its potential efficiency into various clinical risk groups of tumor recurrence as well as adverse effects risk groups.

Key words: thyroid cancer, thyrotropic hormone, levothyroxine suppressive therapy

Введение

Опыт применения тиреоидных гормонов при лечении рака щитовидной железы (ЩЖ) (РЩЖ) насчитывает 75 лет. Тиреотропный гормон (ТТГ) стимулирует пролиферацию, захват йода и продукцию тиреоглобулина (ТГ) А- и В-клетками (Гюртле) фолликулярного эпителия ЩЖ [1]. Папиллярные и фолликулярные карциномы из А- или В-клеток обладают рецепторами к ТТГ и сохраняют способность к захвату йода и йодированию ТГ с целью синтеза тиреоидных гормонов под стимулирующим влиянием ТТГ гипофиза. Гистологические типы папиллярных и фолликулярных карцином объединяют термином «высокодифференцированный рак щитовидной железы» (ВДРЩЖ). Суммарно они составляют 90–95 % всех случаев РЩЖ. При исследованиях *in vitro* был продемонстрирован двухфазный эффект ТТГ, направленный на стимуляцию инвазии и роста папиллярных и фолликулярных карцином [2].

В этой связи всем больным ВДРЩЖ после операции рекомендуется назначение левотироксина в дозе, подавляющей секрецию ТТГ гипофизом. Однако недавние фундаментальные исследования продемонстрировали интригующие результаты относительно потенциала супрессии ТТГ. Эти результаты заключаются в том, что клетки отдельных высокодифференцированных карцином ЩЖ не имеют нормально функционирующих рецепторов к ТТГ и в этих случаях ТТГ не способен стимулировать рост опухолевых клеток, а может лишь потенцировать их дифференцировку [3].

Тактика лечения ВДРЩЖ на начальном, хирургическом этапе предполагает удаление первичной опухоли ЩЖ и пораженных метастазами лимфатических узлов. Согласно современным подходам к выбору тактики лечения у больных ВДРЩЖ объем хирургического лечения определяется на предоперационном этапе и может уточняться на интраоперационном этапе диагно-

Таблица 1. Клинические группы риска рецидива/прогрессирования ВДРЩЖ

	Группы риска по рецидиву/прогрессированию опухоли		
	низкая	умеренная	высокая
Стадия pTNM (UICC, 7-е издание, 2010)	pT1aN0M0	pT1b–3N0–1aM0	pT4 или N1b или M1
Первичная опухоль	– нет ангиоинвазии – отсутствие агрессивного гистопатологического варианта опухоли*	± ангиоинвазия ± микроскопические признаки инвазии в окружающие ЩЖ ткани	± выраженный инвазивный рост Возраст более 45 лет
Возраст	Любой	Возраст < 45 лет	Возраст ≥ 45 лет
Хирургическое лечение	Радикальная операция по диагностированной распространенности опухоли	Радикальная операция по диагностированной распространенности опухоли	Радикальная или нерадикальная операция
Терапия радиоактивным йодом	Не показана, но после тиреоидэктомии обычно выполняется	Показана	Показана
Переоценка риска через 6–12 мес после РЙА	– нет патологического накопления РФП после РЙА – неопределяемый уровень ТГ на фоне супрессии левотироксином и после его отмены (или на фоне чр-ТТГ)		Из иной группы риска, если обнаружено: – патологическое накопление РФП после РЙА и/или – уровень ТГ выше 2 нг/мл

Примечание. РФП – радиоактивный фармацевтический препарат; РЙА – радиойодабляция (послеоперационный сеанс терапии радиоактивным йодом); чр-ТТГ – человеческий рекомбинантный ТТГ (Тироген).

* Неблагоприятные гистопатологические варианты: высококлеточный, инсулярный, столбчатый-клеточный, диффузный склеротический, низкодифференцированный.

стики с учетом распространенности опухоли и наличия неблагоприятных прогностических факторов. К последним, помимо возраста более 45 лет, относятся размер и инвазивные характеристики первичной опухоли, наличие и обширность регионарных и/или отдаленных метастазов. Изначально объем оперативного вмешательства и стратегия лечения в целом определяются с учетом потенциала агрессивности опухоли, а именно – группы клинического риска рецидива заболевания. Существующие европейские и американские клинические рекомендации (2006 г.) по ведению больных ВДРЩЖ солидарны между собой в подходах по выбору тактики лечения с учетом клинического риска рецидива/прогрессирования опухоли [4, 5]. Выделяют 3 группы клинического риска по рецидиву опухоли: низкого, умеренного и высокого (табл. 1).

Терапия радиоактивным йодом, если таковая планируется, должна быть проведена в пределах года после операции, так как ее проведение в более поздние сроки вдвое (12 % против 6 %, $p < 0,001$) ухудшает общую выживаемость больных ВДРЩЖ [6]. В процессе динамического наблюдения через 6–12 мес после операции группа клинического риска может быть пересмотрена в сторону повышения при выявлении признаков рецидива и/или прогрессирования опухоли [5]. Примерно 3/4 всех случаев рецидива/прогрессирования папиллярного и фолликулярного РЩЖ проявляются в течение первых 10 лет наблюдения [6, 7].

Супрессивная терапия левотироксином (СТЛ) показана всем больным ВДРЩЖ. Различают СТЛ по

степени различной интенсивности супрессии ТТГ: высокая – неопределяемый уровень ТТГ или $< 0,1$ мЕ/л; умеренная – $0,1–0,4$ мЕ/л; низкая – $0,5–1$ мЕ/л. Показано, что для подавления секреции ТГ достаточен уровень ТТГ в пределах $0,4$ мЕ/л [8]. Насколько велик терапевтический потенциал интенсивной супрессии ТТГ ($< 0,1$ или $0,1–0,4$ мЕ/л) и длительность таковой супрессии пока остается темой дискуссии. Рекомендации по принципам СТЛ у больных ВДРЩЖ, изложенные в клинических рекомендациях Европейской и Американской тиреоидных ассоциаций и опубликованные почти одновременно в 2006 г., несколько отличаются (табл. 2).

Таблица 2. Сравнение клинических рекомендаций Европейской (ЕТА) и Американской (АТА) тиреоидных ассоциаций по уровню ТТГ при СТЛ у больных ВДРЩЖ

	Уровень ТТГ (мЕ/л)	
	АТА	ЕТА
Пациенты с персистенцией заболевания, а также с определяемым (> 2 нг/мл) уровнем ТГ	$< 0,1$	$\leq 0,1$
Пациенты высокой и умеренной групп риска без признаков персистенции/рецидива опухоли	$0,1–0,5$ в течение 10 лет	$\leq 0,1$ в течение 5 лет
Пациенты низкой группы риска при отсутствии признаков персистенции/рецидива опухоли	$0,3–2$	$0,5–1$

Таблица 3. Клинические группы риска по развитию осложнений СТЛ

Группы риска по развитию осложнений СТЛ	Признаки
Низкая	Молодой или средний возраст Отсутствие симптомов Нет сердечно-сосудистых заболеваний и/или риска их развития Нет нарушений ритма Нет симптомов андрогенной гиперфункции Женщины в пременопаузе Нормальная костная плотность Нет остеопороза и остеопении
Умеренная	Пожилой возраст Артериальная гипертензия Симптомы или проявления андрогенной гиперфункции Курение Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний Сахарный диабет Менопауза Остеопения Факторы риска остеопороза
Высокая	Клиническое проявление ишемической болезни сердца Постменопауза Остеопороз Тяжелые сопутствующие заболевания

Современная концепция выбора тактики лечения основана на соотношении ее доказанной эффективности с потенциальными нежелательными явлениями.

СТЛ не является безопасной для пациентов. К нежелательным последствиям СТЛ относят, в первую очередь, снижение костной плотности и мерцательную аритмию предсердий. Для ранжирования величины риска возникновения нежелательных осложнений СТЛ выделяют клинические группы низкого, умеренного и высокого риска (табл. 3). Данные нежелательные эффекты на фоне СТЛ ассоциированы с состояниями перманентного или проходящего субклинического тиреотоксикоза. Причем чем интенсивнее и длительнее СТЛ и, следовательно, сопряженные с ней состояния субклинического тиреотоксикоза, тем выше вероятность развития данных осложнений. В этой связи чрезвычайно важно точно подбирать индивидуальную дозу левотироксина, обеспечивая необходимую степень супрессии ТТГ, не сопряженную с риском субклинического тиреотоксикоза. Достижение целевого уровня супрессии ТТГ значительно облегчилось с появлением дозировок левотироксина с шагом 12–13 мкг (препарат Эутирокс — 88, 100, 112, 125, 137 мкг/табл).

В недавно завершенном проспективном когортном контролируемом исследовании у больных папиллярным РЩЖ на фоне СТЛ подтверждено увеличение частоты развития остеопении или остеопороза только у женщин в постменопаузе в возрастной группе 50 лет и старше [9]. СТЛ также повышает риск кардиальных

осложнений в форме мерцания предсердий у пациентов в возрасте 60 лет и старше [10].

На сегодняшний день в мире утвердилось однозначное понимание того, что риск побочных эффектов СТЛ, как то: кардиальная аритмия и остеопороз — необходимо уравнивать с ее вкладом в улучшение безрецидивной и общей выживаемости больных ВДРЩЖ.

По понятным и в первую очередь этическим причинам рандомизированных клинических исследований по оценке эффективности СТЛ у больных ВДРЩЖ не проводилось. Многие ретроспективные клинические исследования, в том числе сравнительные, продемонстрировали достоверное снижение частоты рецидивов и опухолеспецифической смертности при назначении СТЛ. E.L. Mazzaferri и R.T. Kloos обнаружили достоверное ($p < 0,0002$) снижение на 25 % числа местно-регионарных и отдаленных рецидивов при 40-летнем периоде наблюдения когорты 1528 больных ВДРЩЖ [11]. P. Rujol et al. (1996) показали, что СТЛ (ТТГ $< 0,1$ мЕ/л) улучшает болезнь-специфичную выживаемость больных ВДРЩЖ вне зависимости от первичной стадии опухоли по сравнению с сопоставимой группой больных, у которых был уровень ТТГ $\geq 1,0$ [12].

B. Biondi et al. отметили положительный эффект СТЛ на безрецидивную выживаемость больных ВДРЩЖ высокой группы риска рецидива опухоли при фолликулярном РЩЖ, а также имевших в анамнезе рецидив заболевания [10]. В исследовании когорты 2936 больных ВДРЩЖ из США во всех клинических группах, кроме группы низкого риска, было доказано благоприятное влияние СТЛ на показатели безрецидивной и общей опухолеспецифической выживаемости [13]. В выполненном в Германии ретроспективном исследовании, включавшем 366 больных ВДРЩЖ, было показано, что уровень ТТГ 2–4,5 мЕ/л отрицательно отражается на показателях безрецидивной и общей опухолеспецифической выживаемости, уровень ТТГ $> 4,5$ мЕ/л приобретает статус независимого неблагоприятного фактора смертности от заболевания. При этом различий аналогичных показателей выживаемости при уровне ТТГ $< 0,1$ мЕ/л и в диапазоне 0,1–0,4 мЕ/л обнаружено не было [14].

Таким образом, эффективность СТЛ у больных ВДРЩЖ неоднородна в различных группах клинического риска рецидива опухоли. Назначение интенсивной СТЛ (ТТГ $< 0,1$ мЕ/л) крайне актуально у пациентов высокой группы риска для повышения показателей безрецидивной и общей опухолеспецифической выживаемости. При отсутствии рецидива в течение 10 лет наблюдения пациент может быть переведен на менее интенсивный режим СТЛ (ТТГ 0,1–0,5 мЕ/л).

Обоснованность интенсивной СТЛ у пациентов с ВДРЩЖ высокой и умеренной групп риска рецидива опухоли по крайней мере в течение 5–10 лет, а также у пациентов с персистенцией или рецидивом опухоли

Таблица 4. Рекомендуемый уровень супрессии ТТГ и длительность таковой в зависимости от клинических факторов риска

		Группы риска по рецидиву/прогрессированию опухоли		
		Высокий	Умеренный	Низкий
Риск осложнений СТЛ	Высокий	< 0,1 мЕ/л при наличии рецидива/прогрессирования опухоли 0,1–0,5 при отсутствии рецидива/прогрессирования через 5 лет наблюдения	0,5–1 мЕ/л при отсутствии рецидива/прогрессирования опухоли в течение 5 лет, далее 1–2 мЕ/л	1–2 мЕ/л
	Умеренный	< 0,1 мЕ/л при наличии рецидива/прогрессирования опухоли 0,1–0,5 при отсутствии рецидива/прогрессирования через 10 лет наблюдения	0,1–0,5 мЕ/л при отсутствии рецидива/прогрессирования опухоли в течение 10 лет, далее 1–2 мЕ/л	1–2 мЕ/л
	Низкий	< 0,1 мЕ/л при наличии рецидива/прогрессирования опухоли 0,1–0,5 мЕ/л при отсутствии рецидива/прогрессирования через 10 лет наблюдения	0,1–0,5 мЕ/л при отсутствии рецидива/прогрессирования опухоли в течение 10 лет, далее 0,3–2 мЕ/л	0,3–2 мЕ/л

не вызывает сомнений. Однако в клинической группе низкого риска доказательств эффективности СТЛ не было продемонстрировано ни в одном исследовании. Комплексный анализ и рациональный подход к обоснованию тактики лечения позволил разработать рекомендации по интенсивности и длительности СТЛ с учетом клинических групп риска по развитию рецидива опухоли и нежелательных побочных эффектов у больных ВДРЩЖ (табл. 4).

В перспективе видится оптимальным уже на этапе первичной диагностики идентифицировать карциномы ЩЖ по степени их зависимости от стимулирующего воздействия ТТГ. Это позволит понять причины неоднородности ответа на стандартное лечение в группе больных ВДРЩЖ и научиться индивидуально оптимизировать интенсивность и длительность СТЛ с целью повышения эффективности лечения и минимизации риска нежелательных побочных эффектов.

ЛИТЕРАТУРА

- Vassart G., Dumont J.E. The thyrotropin receptor and the regulation of thyrocyte function and growth. *Endocr Rev* 1992;13(3):596–611.
- Hoelting T., Tezelman S., Siperstein A.E. et al. Biphasic effects of thyrotropin on invasion and growth of papillary and follicular thyroid cancer *in vitro*. *Thyroid* 1995;5(1):35–40.
- Brabant G. Thyrotropin suppressive therapy in thyroid carcinoma: what are the targets? *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(4):1167–9.
- Pacini F. Why do we need guidelines for differentiated thyroid cancer? *Thyroid* 2006;16(2):103–4.
- Cooper D.S., Doherty G.M., Haugen B.R. et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006;16(2):109–42.
- Amdur R.J., Mazzaferri E.L. *Essentials of thyroid cancer management*. New-York: Springer, 2005.
- Mazzaferri E.L. An overview of the management of papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid* 1999;9(5):421–7.
- Burmeister L.A., Goumaz M.O., Mariash C.N., Oppenheimer J.H. Levothyroxine dose requirements for thyrotropin suppression in the treatment of differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75(2):344–50.
- Sugitani I., Fujimoto Y. Effect of postoperative thyrotropin suppressive therapy on bone mineral density in patients with papillary thyroid carcinoma: a prospective controlled study. *Surgery* 2011;150(6):1250–7.
- Biondi B., Filetti S., Schlumberger M. Thyroid-hormone therapy and thyroid cancer: a reassessment. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2005;1(1):32–40.
- Mazzaferri E.L., Kloos R.T. Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(4):1447–63.
- Pujol P., Daures J.P., Nsakala N. et al. Degree of thyrotropin suppression as a prognostic determinant in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(12):4318–23.
- Jonklaas J., Sarlis N.J., Litofsky D. et al. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy. *Thyroid* 2006;16(12):1229–42.
- Hovens G.C., Stokkel M.P., Kievit J. et al. Associations of serum thyrotropin concentrations with recurrence and death in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(7):2610–5.