

## Критерии резистентности высокодифференцированного рака щитовидной железы к терапии радиоактивным йодом

П. О. Румянцев<sup>1</sup>, Д. К. Фомин<sup>2</sup>, У. В. Румянцева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва;

<sup>2</sup>ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, Москва

**Контакты:** Павел Олегович Румянцев [pavelrum@gmail.com](mailto:pavelrum@gmail.com)

*При рецидиве высокодифференцированного рака щитовидной железы (ВДРЩЖ) метастатические опухолевые очаги далеко не всегда отвечают на терапию радиоактивным йодом, что резко ухудшает прогноз выживаемости. В статье анализируется современная доказательная база с целью определения критериев резистентности больных ВДРЩЖ к лечению радиоактивным йодом при резектабельном рецидиве опухоли.*

**Ключевые слова:** рак щитовидной железы, терапия радиоактивным йодом, радиойодрезистентные метастазы, мультикиназные ингибиторы, сорафениб

### Criteria of well-differentiated thyroid carcinoma resistance to radioiodine therapy

*P. O. Rumyantsev<sup>1</sup>, D. K. Fomin<sup>2</sup>, U. V. Rumyantseva<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Endocrinology Research Center, Moscow;

<sup>2</sup>Russian Research Center of Roentgen Radiology, Moscow

*In patients with well-differentiated thyroid cancer (WDTC) recurrence the metastatic tumor foci in numerous cases are not responded to radioiodine therapy which seriously deteriorate survival prognosis. In this article the contemporary evidential basis is analyzed so as to determine criteria of the resistance to radiiodine therapy in inoperable WDTC patients.*

**Key words:** thyroid cancer, radioiodine therapy, radioiodine-resistant metastases, multikinase inhibitors, sorafenib

Тактика лечения больных высокодифференцированным раком щитовидной железы (ВДРЩЖ), к которым относят папиллярный и фолликулярный гистологические типы карциномы, основана на сочетании хирургического, радионуклидного (<sup>131</sup>I) и гормонального (левотироксин) лечения [1]. На первом этапе выполняется оперативное вмешательство для удаления первичной опухоли, чаще всего в объеме тиреоидэктомии, которая дополняется лимфодиссекцией при наличии регионарных метастазов в объеме типовых анатомо-хирургических уровней лимфатических узлов [2]. На втором этапе пациентам умеренной и высокой групп клинического риска (развития рецидива/прогрессирования опухоли), а именно: при неблагоприятном гистопатологическом варианте карциномы (диффузный склерозирующий, высококлеточный и др.); выходе карциномы за пределы капсулы щитовидной железы; регионарных и/или отдаленных метастазах — дополнительно показана адъювантная терапия радиоактивным йодом [3, 4]. Всем пациентам с ВДРЩЖ в послеоперационном периоде назначается терапия левотироксином в дозах, подавляющих секрецию тиреотропного гормона (ТТГ); при этом степень супрессии ТТГ и длительность последней должны выбираться с учетом риска развития осложнений [5]. Несмотря

на высокую эффективность комбинированного подхода к лечению, в период с 5 до 15 лет после операции у 10–20 % пациентов развивается рецидив опухоли [6, 7].

Послеоперационный сеанс терапии радиоактивным йодом называют радиойодабляцией, и выполняется он с целью выключения (абляции) остатков тиреоидной ткани после хирургического удаления щитовидной железы, что в свою очередь позволяет повысить чувствительность мониторинга уровня тиреоглобулина крови для раннего выявления рецидива опухоли. После проведения радиойодабляции объектами лечения радиоактивным йодом являются очаги опухоли, накапливающие радиойод в дозах, достаточных для реализации терапевтического эффекта. При проведении радиойодабляции могут быть выявлены дополнительные, ранее не выявленные очаги опухоли, накапливающие радиоактивный йод [8]. Так, при выполнении посттерапевтической скинтиграфии всего тела до 20 % случаев могут демонстрировать скрытые очаги опухоли, что является показанием для повторного хирургического лечения или продолжения радиойодтерапии (РЙТ) [9]. В тех случаях, когда опухолевые очаги хорошо накапливают йод, предпочтительно используется РЙТ.

Необходимым условием успешного лечения, впрочем, как и диагностики, радиоактивным йодом явля-

ется высокий уровень ТТГ (более 30 МЕ/л). Это достигается либо погружением пациента в гипотиреоидное состояние путем отмены на 4 нед приема левотироксина, либо с помощью 2 внутримышечных инъекций рекомбинантного человеческого тиреотропина (Тирогена) на фоне эутиреоидного состояния без отмены левотироксина. Данный препарат успешно применяется в других странах с конца прошлого века, однако в РФ не зарегистрирован. Для проведения терапии радиоактивным йодом достижение высокого уровня ТТГ допускается лишь путем отмены тироксина. В течение месяца до диагностики или лечения радиоактивным йодом пациент также соблюдает диету, направленную на исключение поступления в организм стабильного йода, который конкурирует с радиоактивным изотопом и приводит к снижению эффективности процедур.

Системная внутритканевая терапия радиоактивным йодом больных ВДРЩЖ основана на способности опухолевых клеток к захвату из кровотока и избирательному накоплению радиоактивного йода, что имеет место примерно в 2/3 случаев [10]. Если эта способность достаточно высока и сохраняется в процессе всего курса лечения радиоактивным йодом, то до 43 % пациентов могут рассчитывать на полное излечение, при этом молодой возраст и небольшие размеры метастазов поло-

жительно влияют на прогноз [11]. Наличие резистентности метастатических очагов ВДРЩЖ к лечению радиоактивным йодом значительно ухудшает прогноз выживаемости [11].

У отдельных больных ВДРЩЖ после радиойодоблации патологическое накопление радиофармпрепарата (РФП) при сканировании всего тела отсутствует, но по данным ультразвукового исследования (УЗИ) и/или компьютерной томографии (КТ) визуализируются очаги опухоли, не накапливающие радиоактивный йод. Было показано, что последующая терапия радиоактивным йодом в данной категории пациентов является неэффективной [12].

После успешной радиойодоблации или лечения радиоактивным йодом отдаленных метастазов пациенты подлежат диспансерному наблюдению, которое включает в себя мониторинг уровня тиреоглобулина (ТГ) и антител к ТГ в крови, УЗИ, КТ органов грудной клетки не реже одного раза в год, по показаниям назначается радиойоддиагностика (2–5 мКи на фоне ТТГ > 30 МЕ/л), позитронная эмиссионная томография с F-дезоксиглюкозой (ФДГ-ПЭТ)/КТ, остеосцинтиграфия (рис. 1).

Накопление радиоактивного йода в метастатических очагах ВДРЩЖ может быть неоднородным,

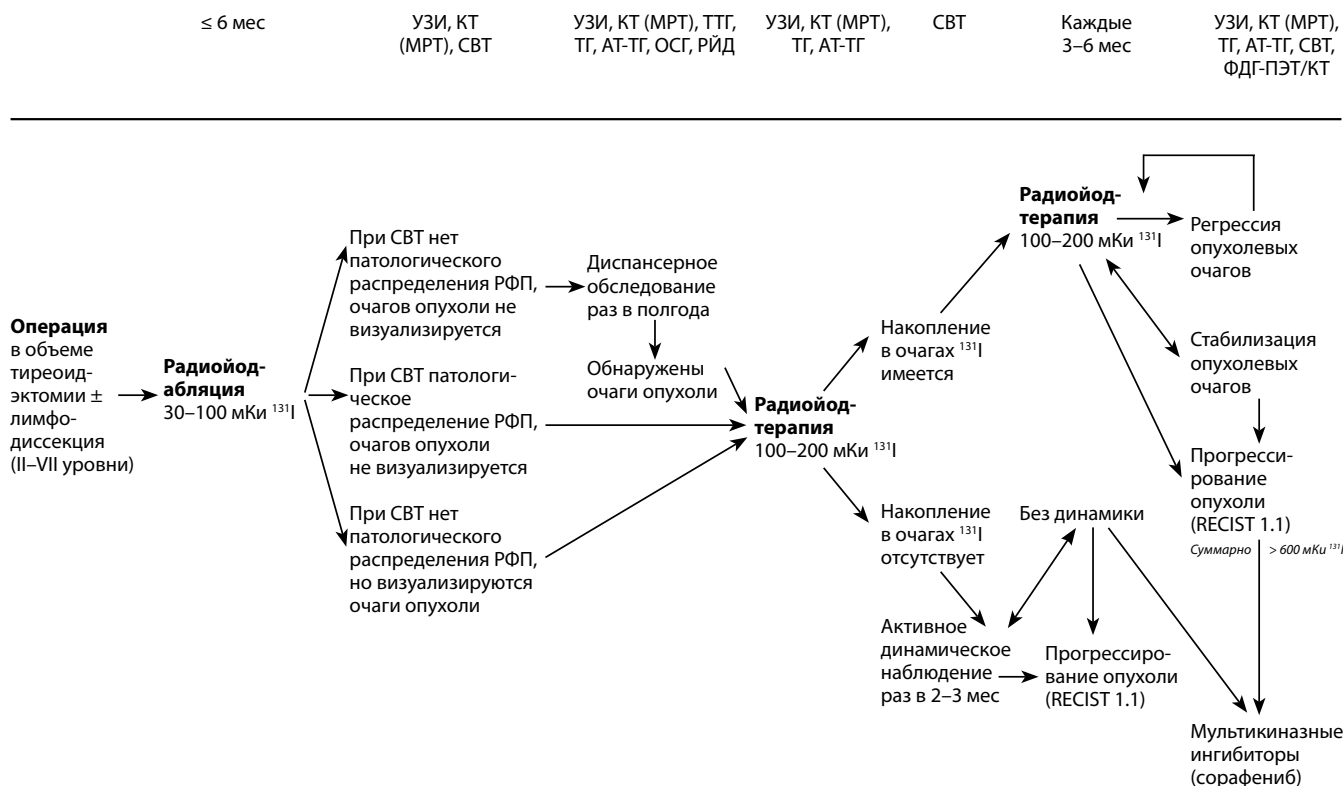


Рис. 1. Алгоритм принятия решений при развитии радиойодрезистентных опухолевых очагов ВДРЩЖ (папиллярного и фолликулярного)

Примечание. АТ-ТГ – антитела к ТГ; МРТ – магнитно-резонансная томография; ОСГ – остеосцинтиграфия; РЙД – радиойоддиагностика; СВТ – скintiграфия всего тела (проводится всем пациентам после диагностики и терапии радиоактивным йодом).

что нередко наблюдается при больших размерах последних. Это подтверждено двухфазными исследованиями с применением ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -дезоксиглюкозой и  $^{124}\text{I}$ , когда на фоне накопления  $^{124}\text{I}$  в одних опухолевых очагах в других, не накапливающих йод, но накапливающих  $^{18}\text{F}$ -дезоксиглюкозу, регистрируется прогрессирование (феномен “flir-flor”) [13, 14]. Именно наличием и объемом последних определяется негативный прогноз заболевания, что является основанием для отказа от системной лучевой терапии радиоактивным йодом и для поиска иных способов системного лечения [15].

В исследовании F. Vaisman et al. (2011) было продемонстрировано, что если регистрируется прогрессирование метастазов дифференцированного рака щитовидной железы (ДРЩЖ) после адекватного курса лечения радиоактивным йодом с применением лечебных активностей 100 мКи и выше, то дальнейшая терапия  $^{131}\text{I}$  будет неэффективной [16].

При резистентных к РЙТ случаях диссеминированного ДРЩЖ наиболее объективной шкалой оценки опухолевой динамики является система RECIST 1.1 [17]. Во внимание также должен приниматься уровень ТГ в крови, но были описаны случаи снижения уровня последнего на фоне доказанного прогрессирования опухолевых очагов. Эти обстоятельства лишним раз актуализируют необходимость комплексной оценки.

Помимо наблюдений первичной радиодрезистентности, показано, что в 25–66 % наблюдений очаги опухоли либо не обладают достаточной (для реализации эффекта радионуклидной лучевой терапии) способностью к накоплению радиоактивного йода изначально, либо теряют ее в процессе лечения радиоактивным йодом. Предположительно это связано со снижением популяции высокодифференцированных опухолевых клеток и накоплением низкодифференцированных, не способных к захвату радиоактивного йода [18]. У пациентов, имеющих низкий уровень накопления радио-йода в отдаленных метастазах, недостаточный для реализации постлучевой опухолевой регрессии, выживаемость значительно снижается и обычно не превышает 3–5 лет [11]. При этом попытки применения других методов лечения не увенчались успехом [19, 20].

При превышении суммарной активности радио-йода свыше 22 ГБк (600 мКи) повышается риск развития вторичных опухолей, прежде всего лейкемии. Если кумулятивная терапевтическая активность  $^{131}\text{I}$  превышает 22 ГБк при условии сохраняющегося накопления в опухолевых очагах, а опухолевого ответа (полной или частичной регрессии опухолевых очагов) не наблюдается, также обсуждается вопрос целесообразности подключения адъювантной противоопухолевой терапии мультикиназными ингибиторами.

Показанием к назначению мультикиназных ингибиторов является прогрессирование хотя бы одного

опухолевого очага и/или появление новых очагов опухоли в течение года.

ТГ не может считаться надежным опухолевым маркером при развитии радиодрезистентных метастазов в связи с тем, что ассоциированное с этим снижение дифференцировки опухоли отражается, в том числе, и на способности опухолевых клеток вырабатывать ТГ [21].

За захват опухолевыми тироцитами йода из крови отвечает натрий-йодидный симпортер (НЙС), активность которого стимулируется ТТГ и высокий уровень которого, как упоминалось ранее, необходим для выполнения диагностики и лечения рецидива ВДРЩЖ. В последнее время накапливается все больше доказательств того, что работу НЙС ингибируют соматические мутации в онкогенах *RET*, *BRAF*, *RAS*, *c-met* и пр. [22–25]. На уровень экспрессии рецептора ТТГ и НЙС влияют также механизмы эпигенетической инактивации посредством метилирования промотерных участков генов [26]. Современные представления о молекулярном патогенезе папиллярных и фолликулярных карцином представлены на рис. 2 и 3 соответственно.

От назначения мультикиназных ингибиторов, селективно блокирующих активирующие внутриклеточные тирозинкиназные пути, в частности *RET* и *BRAF*, помимо прямого противоопухолевого эффекта вполне можно ожидать восстановления йод-транспортной функции НЙС. Так, один из новых мультикиназных ингибиторов (селуметиниб (AZD6244)), помимо прямого противоопухолевого эффекта (частичная регрессия в 5 и стабилизация в 3 из 12 наблюдений) продемонстрировал восстановление йод-захватной способности опухолевых очагов (в 8 из 12 наблюдений), что является дополнительным положительным эффектом лечения, предоставляя возможность продолжить лечение радиоактивным йодом [27]. В пилотном исследовании по применению дабрафениба в 3 из 5 наблюдений йод-дрезистентных метастазов была отмечена редифференцировка опухолевых очагов с восстановлением йод-накопительной способности последних [28].

Решение о назначении системного лечения йод-резистентных метастазов ВДРЩЖ таргетным препаратом, первым из которых в РФ зарегистрирован сорафениб, или о включении пациента в клиническое исследование должно быть основано на нескольких параметрах: наличии прогрессирования опухолевых очагов в отсутствие иной возможности их лечения, размерах метастазов, риске местных осложнений. Объективную оценку опухолевых очагов и их динамики в процессе наблюдения или лечения необходимо проводить согласно международной системе RECIST 1.1. Пациенты с множественными опухолями более 1–2 см в диаметре с доказанным прогрессированием очагов в течение не более 12 мес должны рассматриваться для назначения системной терапии. Пациенты с одним или несколькими очагами опухо-

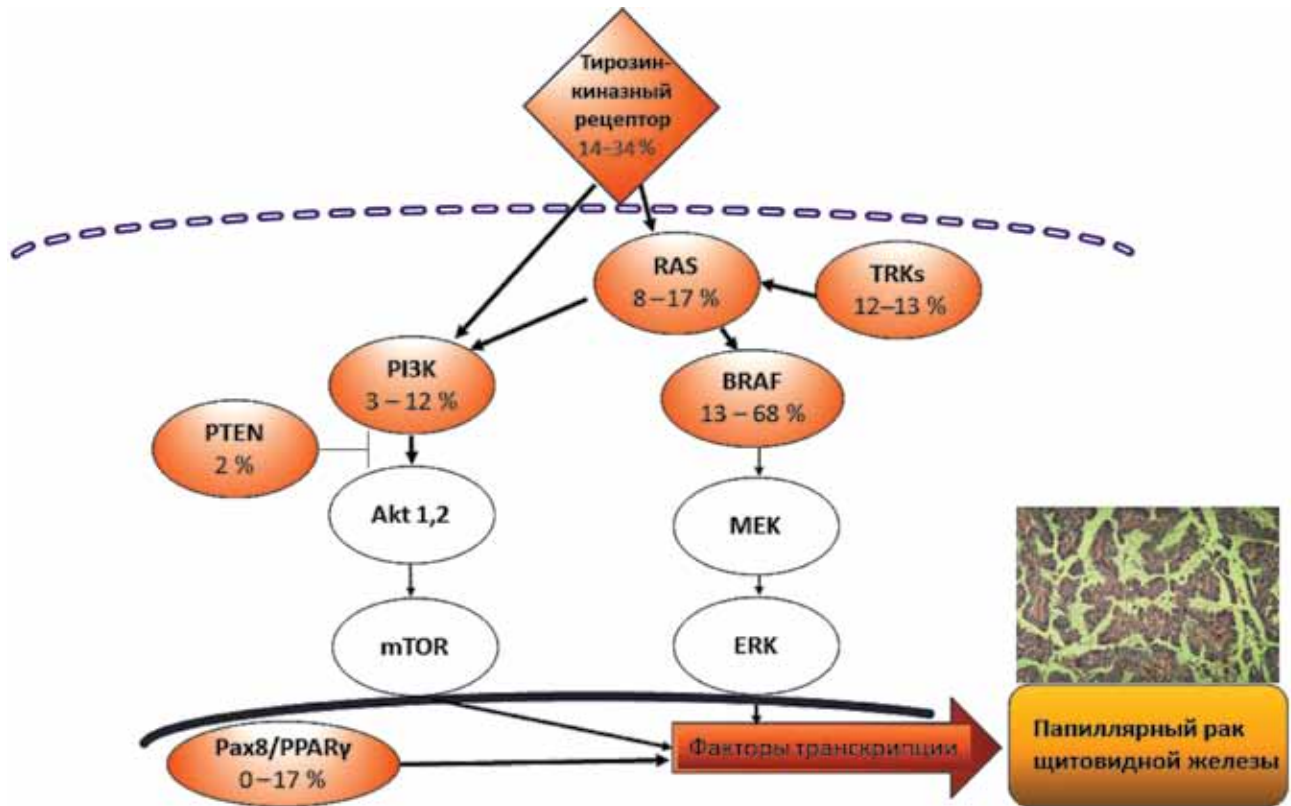


Рис. 2. Сигнальные пути активации в развитии папиллярного рака щитовидной железы. Адаптировано из [30]

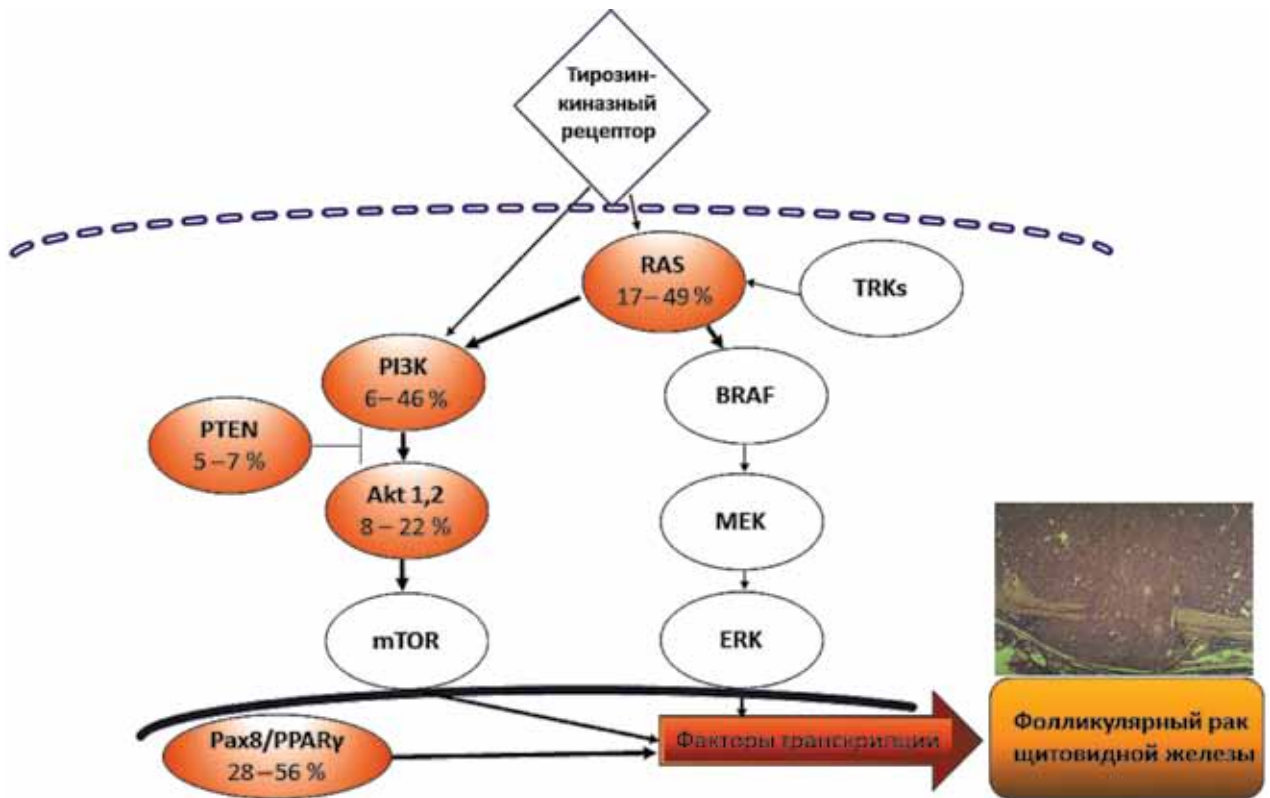


Рис. 3. Сигнальные пути активации в развитии фолликулярного рака щитовидной железы. Адаптировано из [30]

ли менее 1 см в диаметре без признаков прогрессирования последних должны активно наблюдаться [29].

Международная группа экспертов считает, что если один или более метастатических очагов ВДРЩЖ перестают накапливать радиоактивный йод и прогрессируют в размерах, то пациент считается радиоодрезистентным, лечение радиоактивным йодом необходимо прекратить и начинать таргетную системную терапию потенциально эффективным мультикиназным ингибитором [18].

Резюмируя вышеизложенное, ВДРЩЖ следует считать радиоодрезистентным при наличии одного или нескольких из следующих признаков:

– наличие одного (или более) очага ВДРЩЖ, не подлежащего хирургическому удалению и визуализируемого на КТ/МРТ/<sup>18</sup>F-ФДГ-ПЭТ, не накапливающего терапевтическую активность радиоактивного йода при условии адекватно выполненной РЙТ и постлечебной сцинтиграфии всего тела, желательна с использованием однофотонной эмиссионной КТ / КТ;

– доказанное согласно системе RECIST 1.1 прогрессирование опухолевого процесса через  $\leq 12$  мес на фоне РЙТ активностями не менее 3,7 Гбк при условии успешно абляцированного тиреоидного остатка;

– отсутствие регрессии очагов опухоли при суммарной лечебной активности радиоактивного йода более 22 Гбк (600 мКи).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Румянцев П.О., Ильин А.А., Румянцева У.В., Саенко В.А. Рак щитовидной железы. Современные подходы к диагностике и лечению. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 448 с.
2. Cisco R.M., Shen W.T., Gosnell J.E. Extent of surgery for papillary thyroid cancer: preoperative imaging and role of prophylactic and therapeutic neck dissection. *Curr Treat Options Oncol* 2012;13(1):1–10.
3. Pacini F., Schlumberger M., Dralle H. et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006;154(6):787–803.
4. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper D.S., Doherty G.M., Haugen B.R. et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19(11):1167–214.
5. Румянцев П.О., Корнев С.В., Румянцева У.В. Современные принципы терапии левотироксина после операции у больных высокодифференцированным раком щитовидной железы. *Опухоли головы и шеи* 2013;(2):5–8.
6. Eustatia-Rutten C.F., Corssmit E.P., Biermasz N.R. et al. Survival and death causes in differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(1):313–9.
7. 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.
8. Vrachimis A., Schober O., Riemann B. Radioiodine remnant ablation in differentiated thyroid cancer after combined endogenous and exogenous TSH stimulation. *Nuklearmedizin* 2012;51(3):67–72.
9. Солодкий В.А., Фомин Д.К., Подольхова Н.В. и др. Радионуклидная терапия у больших дифференцированным раком щитовидной железы группы низкого риска прогрессирования. *Вестник РНЦ рентгенодиагностики МЗ РФ* 2012, [http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v12/papers/fomin\\_v12.htm](http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v12/papers/fomin_v12.htm).
10. Spitzweg C., Bible K.C., Hofbauer L.C., Morris J.C. Advanced radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: the sodium iodide symporter and other emerging therapeutic targets. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014 May 30.
11. Durante C., Haddy N., Baudin E. et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(8):2892–9.
12. Sabra M.M., Grewal R.K., Tala H. et al. Clinical outcomes following empiric radioiodine therapy in patients with structurally identifiable metastatic follicular cell-derived thyroid carcinoma with negative diagnostic but positive post-therapy <sup>131</sup>I whole-body scans. *Thyroid* 2012;22(9):877–83.
13. Sgouros G., Kolbert K.S., Sheikh A. et al. Patient-specific dosimetry for <sup>131</sup>I thyroid cancer therapy using <sup>124</sup>I PET and 3-dimensional-internal dosimetry (3D-ID) software. *J Nucl Med* 2004;45(8):1366–72.
14. Robbins R.J., Wan Q., Grewal R.K. et al. Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-[<sup>18</sup>F]fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(2):498–505.
15. Leboulloux S., El Bez I., Borget I. et al. Post-Radioiodine Treatment Whole Body Scan in the Era of Fluorodesoxyglucose Positron Emission Tomography for Differentiated Thyroid Carcinoma with elevated serum thyroglobulin levels. *Thyroid* 2012 Jun 5.
16. Vaisman F., Tala H., Grewal R., Tuttle R.M. In differentiated thyroid cancer, an incomplete structural response to therapy is associated with significantly worse clinical outcomes than only an incomplete thyroglobulin response. *Thyroid* 2011;21(12):1317–22.
17. Pacini F. Where do we stand with targeted therapy of refractory thyroid cancer? – Utility of RECIST criteria. *Thyroid* 2008;18(3):279–80.
18. Schlumberger M., Brose M., Elisei R. et al. Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2(5):356–8.
19. Shimaoka K., Schoenfeld D.A., DeWys W.D. et al. A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin in patients with advanced thyroid carcinoma. *Cancer* 1985;56(9):2155–60.
20. Droz J.P., Schlumberger M., Rougier P. et al. Chemotherapy in metastatic nonanaplastic thyroid cancer: experience at the Institut Gustave-Roussy. *Tumori* 1990;76(5):480–3.
21. Kloos R.T. Papillary thyroid cancer: medical management and follow-up. *Curr Treat Options Oncol* 2005;6(4):323–38.
22. Riesco-Eizaguirre G., Rodriguez I., De la Vieja A. et al. The BRAFV600E oncogene induces transforming growth factor beta secretion leading to sodium iodide symporter repression and increased malignancy in thyroid cancer. *Cancer Res* 2009;69(21):8317–25.
23. Gao W.L., Wie L.L., Chao Y.G. et al. Prognostic prediction of BRAF(V600E) and its relationship with sodium iodide symporter in classic variant of papillary thyroid carcinomas. *Clin Lab* 2012;58(9–10):919–26.

24. Yang K., Wang H., Liang Z. et al. BRAFV600E mutation associated with non-radioiodine-avid status in distant metastatic papillary thyroid carcinoma. *Clin Nucl Med* 2014;39(8):675–9.
25. Sabra M.M., Dominguez J.M., Grewal R.K. et al. Clinical outcomes and molecular profile of differentiated thyroid cancers with radioiodine-avid distant metastases. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(5):E829–36.
26. D'Agostino M., Sponziello M., Puppini C. et al. Different expression of TSH receptor and NIS genes in thyroid cancer: role of epigenetics. *J Mol Endocrinol* 2014;52(2):121–31.
27. Ho A.L., Grewal R.K., Leboeuf R. et al. Selumetinib-enhanced radioiodine uptake in advanced thyroid cancer. *N Engl J Med* 2013;368(7):623–32.
28. Rothenberg S.M., McFadden D.S., Palmer E. et al. Re-differentiation of radioiodine-refractory BRAF V600E-mutant thyroid carcinoma with dabrafenib: a pilot study. *J Clin Oncol (ASCO Meeting Abstracts)* 2013;31:6023.
29. Xing M., Haugen B.R., Schlumberger M. Progress in molecular-based management of differentiated thyroid cancer. *Lancet* 2013;381(9871):1058–69.
30. Sacks W., Braunstein G.D. Evolving approaches in managing radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Endocr Pract* 2014;20(3):263–75.