

Оригинальные работы

Возможность лекарственного потенцирования захвата радиоактивного йода в профилактике радиойодрезистентности у больных дифференцированным раком щитовидной железы**Фомин Д.К., Чолак П.М., Назаров А.А., Зацепина Н.В.**

ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики», Москва

Цель. Оценка эффективности и целесообразности использования лекарственных препаратов (производных ретиноевой кислоты и солей лития) в качестве профилактики радиойодрезистентности у больных дифференцированным раком щитовидной железы при проведении многоэтапной радиойодтерапии.

Материал и методы. В исследование включены результаты обследования и лечения 40 пациентов по поводу дифференцированного рака щитовидной железы, у которых на основании данных посттерапевтических сцинтиграфий всего тела были прямые показания к повторному курсу радиойодтерапии. В зависимости от объема подготовки к повторной терапии радиоактивным йодом пациенты были разделены на две группы: контрольная группа – 20 пациентов, которым проводился повторный курс радиойодтерапии по стандартной схеме без специальной подготовки, и основная группа – 20 пациентов, у которых при подготовке к повторной терапии радиоактивным йодом с целью профилактики развития радиойодрезистентности использовались лекарственные препараты: 1) седалит (900 мг в сутки в течение 8 дней перорально) и 2) роаккутан (1,2 мг/кг массы тела в течение 60 дней перорально). Для оценки эффективности проведения повторного курса радиойодтерапии использовались следующие параметры: уровень тиреоглобулина (ТГ), антител к тиреоглобулину (АТ-ТГ) в крови, данные планарной сцинтиграфии всего тела в сочетании с ОФЭКТ-КТ.

Результаты. Выявлено, что лечение радиоактивным йодом было эффективным у 75% больных основной группы и у 90% пациентов контрольной группы. При этом ремиссия отмечалась в 10 и 40% случаев в основной и контрольной группе соответственно, а частичная регрессия в виде снижения уровня ТГ и антител к нему в крови отмечалась больше в основной группе. Формирование резистентности отмечено в 20% наблюдений в основной группе и 10% в контрольной группе, на что указывало сохранение устойчивого уровня ТГ и АТ-ТГ в крови, а также отсутствие очагов патологического накопления радиоактивного йода на контрольных сцинтиграммах. Прогрессирование было отмечено у одного больного в основной группе.

Выводы. Использование препаратов производных ретиноевой кислоты и солей лития с целью профилактики радиойодрезистентности представляется неоправданным, поскольку не приводит к существенному улучшению отдаленных результатов и не снижает числа наблюдений радиойодрезистентности.

Ключевые слова: радиойодтерапия, радиойодрезистентность, потенцирование, сцинтиграфия всего тела, ОФЭКТ-КТ.

Potential of the drug-regulation iodide uptake in patients for prevention of radioiodine-refractory papillary thyroid cancer**Fomin D.K., Cholak P.M., Nazarov A.A., Zacepina N.V.**

Russian Scientific Center of Roentgeno-Radiology, Moscow, Russian Federation

Objective. To evaluate the efficacy and feasibility of retinoic acid derivatives and lithium salts for radioiodine-refractory prevention in patients with differentiated thyroid cancer during multistage radioiodine therapy.

Materials and methods. The retrospective analysis was performed using the diagnostic and treatment results of 40 patients with differentiated thyroid cancer that underwent ¹³¹I therapy, which on the basis of posttherapy whole-body scan had direct indications for subsequent course of radioiodine therapy. The patients were divided into two

Фомин Дмитрий Кириллович – доктор мед. наук, руководитель клиники ядерной медицины, ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики», Москва, Российская Федерация. **Чолак Петр Миронович** – врач-радиолог отдела ядерной и радиационной медицины, ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики», Москва, Российская Федерация. **Назаров Андрей Александрович** – научный сотрудник отдела ядерной и радиационной медицины, ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики», Москва, Российская Федерация. **Зацепина Наталья Владимировна** – научный сотрудник отдела ядерной и радиационной медицины, ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики», Москва, Российская Федерация.

Для корреспонденции: Чолак Петр Миронович – 117997, Москва, ул. Профсоюзная, 86. ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики», отдел ядерной и радиационной медицины. E-mail: petrcholak@mail.ru.

groups: 1) the control group (20 patients), which conducted a second course of radioiodine therapy on the standard template and without special training, and 2) the main group (20 patients), who were administered Sedalia (900 mg per day for 8 days, p.o.) and isotretinoin (1.2 mg/kg body weight for 60 days, p.o.) to prevention of the ^{131}I resistance. To evaluate the effectiveness of a repeated course of radioiodine therapy following parameters were used: the thyroglobulin (Tg) and antibodies to thyroglobulin (Tg-Ab) level in the serum, the posttherapy whole body scan in combination with SPECT-CT.

Results. We have found, that radioactive iodine treatment was effective in 75% of the main group and 90% of patients in the control group. The remission was observed in 10% and 40% in the main and control group, respectively. The partial regression was considered as Tg and TG-Ab reduction, and was observed more in the study group. The resistance to ^{131}I therapy was found in 20% and 10% in the main and control group, respectively, which was based on the fact of permanent Tg/Tg-Ab serum level and absence of the pathological foci iodine uptake on the whole-body scans. The disease progress was found in one patient in the main group.

Conclusion. The use of retinoic acid derivatives and lithium salts, in an effort to prevent the resistance to ^{131}I -therapy pretend to be unjustified, because it does not lead to significant improvement in long-term results and reduce the number of ^{131}I -resistance.

Key words: radioiodine therapy, radioiodine-refractory, potentiation, whole body scintigraphy, SPECT-CT.

Введение

Рак щитовидной железы — наиболее часто встречающаяся злокачественная опухоль эндокринной системы. В структуре общей онкологической заболеваемости злокачественные опухоли щитовидной железы занимают около 2,2%. По данным ВОЗ, за последние 10 лет заболеваемость злокачественной опухолью щитовидной железы в РФ выросла почти в два раза и составляет примерно 6,1 на 100 тыс. населения в год, ежегодно регистрируется более 8000 первичных случаев [1, 2].

Применяемый в настоящее время комбинированный метод лечения дифференцированного рака щитовидной железы, включающий оперативное вмешательство, лечение радиоактивным йодом и супрессивную гормонотерапию, обеспечивает 5-летнюю выживаемость пациентов более чем в 98% случаев и позволяет сократить частоту рецидивов до 3,2%. Применение радиойодтерапии (РЙТ) у больных с отдаленными метастазами в 55,5% случаев приводит к стойкой ремиссии и снижает летальность до 0,9% [3]. Тем не менее на сегодняшний день серьезной проблемой РЙТ является резистентность к радиоактивному йоду у больных, проходивших курс лечения неоднократно. В связи с тем что терапия радиоактивным йодом становится все более доступной, проблема профилактики и лечения радиойодрезистентности у больных, неоднократно получавших РЙТ, приобретает все большее значение.

В мировой практике накоплен опыт применения различных фармакологических препаратов, в частности производных солей лития и ретиноевой кислоты, для восстановления радиочувствительности остаточной опухолевой ткани щитовидной железы [5–8]. В то же время работ, посвященных целенаправленному применению этих препаратов с целью профилактики радиойодрезистентности, нами не обнаружено. Исходя из вышесказанного, нами была исследована

эффективность этих препаратов для профилактики радиойодрезистентности у больных, неоднократно получавших РЙТ.

Цель

Оценить целесообразность лекарственной профилактики йодрезистентности дифференцированного рака щитовидной железы при проведении многоэтапной РЙТ.

Материал и методы

В исследование включены результаты обследования и лечения 40 пациентов (8 мужчин и 32 женщин в возрасте от 18 до 77 лет), оперированных и прошедших лечение радиоактивным йодом по поводу дифференцированного рака щитовидной железы. Диагноз был подтвержден гистологически у всех больных и установлены показания к повторному курсу РЙТ.

В зависимости от объема подготовки к повторной терапии радиоактивным йодом пациенты были разделены на две группы.

В контрольную группу вошли 20 больных, которым проводился повторный курс РЙТ по стандартной схеме. Данный вид лечения проводился у больных с уровнем тиреотропного гормона в крови более 30 МЕ/мл на фоне четырехнедельной отмены супрессивной гормонотерапии и при соблюдении низкоiodной диеты. Терапевтическая активность NaI^{131} составляла от 3,0 до 5,5 ГБк. При этом специальных мероприятий, направленных на повышение чувствительности опухоли к радиоактивному йоду, не проводилось.

В основную группу было включено 20 пациентов, которым для повторного лечения радиоактивным йодом с активностью NaI^{131} от 3,0 до 4,7 ГБк помимо стандартных схем с целью профилактики развития радиойодрезистентности использовались следующие лекарственные препараты: 1) седалит (900 мг в сутки в течение 8 дней перорально) и 2) роаккутан

Таблица 1. Распределение больных раком ЩЖ согласно классификации pTNM

Стадия по TNM	Основная группа, n (%)*	Контрольная группа, n, (%)**
T1-4N0M0	4 (20)	6 (30)
T1-4N1M0	11 (55)	11 (55)
T1-4N0-1M1	5 (25)	3 (15)

* Пациенты, которым проводилась повторная РЙТ с применением потенцирующих лекарственных средств.

** Пациенты, которым проводилась повторная РЙТ без потенцирования.

(1,2 мг/кг массы тела в течение 60 дней перорально). Лекарственные препараты использовались перед проведением повторной терапии радиоактивным йодом. Все пациенты, принимавшие участие в настоящем исследовании, подписали информированное согласие на медицинское вмешательство. Протокол данного исследования был одобрен на заседании независимого экспертного совета по вопросам медицинской этики при ФГБУ «РНЦРР Минздрава России» (протокол №1 от 02.07.2014).

Для определения эффективности проведения повторного курса РЙТ использовали следующие параметры: уровень тиреоглобулина (ТГ) и антител к тиреоглобулину (АТ-ТГ) в крови, а также данные планарной сцинтиграфии всего тела в сочетании с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией (ОФЭКТ-КТ) для оценки распространенности и интенсивности захвата радиофармпрепарата. Планарная сцинтиграфия всего тела выполнялась с использованием гамма-камер Mediso nucline spirit и Siemens Simbia-E. Для установления точной анатомической локализации и томографической картины места повышенного накопления радиоактивной метки использовали гибридную систему Philips Precedence, которая объединяет в себе полноценный 16-срезовый рентгеновский компьютерный томограф (КТ) и однофотонный эмиссионный КТ.

Результаты

Нами были проанализированы результаты 40 пациентов, прошедших повторный курс РЙТ. Показаниями для проведения повторной терапии радиоактивным йодом послужили данные планарной сцинтиграфии всего тела с ^{131}I в сочетании с ОФЭКТ-КТ и гормональный статус крови. При выявлении остаточной тиреоидной ткани в ложе щитовидной железы оценивали процент захвата радиометки в нем относительно всего тела. Если процент захвата радиофармпрепарата в остаточной тиреоидной ткани в ложе щитовидной железы превышал 10%, этим больным проводился повторный курс РЙТ. При

подозрении на распространение патологического процесса на планарных снимках в регионарные лимфатические узлы и в отдаленные органы (кости, легкие, печень, головной мозг, мягкие ткани) всем пациентам проводилась ОФЭКТ-КТ. При подтверждении данных за регионарное или отдаленное распространение патологического процесса больным также проводился повторный курс РЙТ. Кроме того, повторная терапия проводилась больным, у которых был выявлен биохимический рецидив заболевания, а именно экспрессия ТГ и АТ-ТГ в крови.

Все пациенты были распределены по стадии заболевания согласно классификации pTNM в 6-й редакции (табл. 1), а именно: 1) больные без регионарного и отдаленного метастазирования (T1-4N0M0); 2) больные с регионарным распространением патологического процесса (T1-4N1M0); 3) больные с наличием отдаленного метастазирования (T1-4N0-1M1).

Как следует из данных, представленных в табл. 1, основная группа включала в себя большее количество пациентов с отдаленными метастазами, в целом же исследованные группы сопоставимы.

Для определения эффективности проводимого повторного курса РЙТ были использованы следующие критерии:

1. Ремиссия – после повторного курса РЙТ титр ТГ в крови составлял до 2 нг/мл, при этом на планарных сцинтиграммах очагов накопления радиометки не определялось.

2. Регрессия – после повторного лечения радиоактивным йодом отмечалось снижение уровня ТГ или АТ-ТГ в крови, а на планарных сцинтиграммах определялось снижение захвата радиофармпрепарата очагом накопления.

3. Резистентность – после лечения уровень экспрессии ТГ или АТ-ТГ в крови не отличался от исходного или превышал его, при этом на планарных сцинтиграммах не выявлено очагов накопления радиометки.

4. Прогрессирование – на планарных сцинтиграммах выявлены новые очаги накопления радиофармпрепарата и/или увеличение экспрессии ТГ или АТ-ТГ в крови.

На основе вышеперечисленных критериев нами были оценены результаты повторного лечения в обеих группах в зависимости от стадии заболевания. Результаты этого анализа представлены в табл. 2.

Как следует из данных, представленных в табл. 2, лечение радиоактивным йодом было эффективным у 75% больных основной группы и у 90% пациентов контрольной группы. При этом ремиссия отмечалась в 10 и 40% случаев в основной и контрольной группе соответственно, а регрессия в виде снижения уровня ТГ и антител к нему в крови отмечалась больше в ос-

Таблица 2. Эффективность радиойодтерапии при проведении повторного курса с использованием потенцирующих лекарственных средств

Группы пациентов	Ремиссия	Регрессия	Резистентность	Прогрессирование
Основная, n (%)	2 (10,0)	13 (65,0)	4 (20,0)	1 (5,0)
Контрольная, n (%)	8 (40,0)	10 (50,0)	2 (10,0)	0

новой группе. Формирование резистентности отмечено в 20% наблюдений в основной группе и 10% в контрольной группе, на что указывало сохранение устойчивого уровня ТГ и АТ-ТГ в крови, а также отсутствие очагов патологического накопления радиойода на контрольных скинтиграммах. Прогрессирование было отмечено у одного больного в основной группе.

Заключение

Использование производных ретиноевой кислоты и солей лития с целью профилактики радиойодрезистентности представляется неоправданным, поскольку не приводит к существенному улучшению отдаленных результатов и не снижает числа наблюдений радиойодрезистентности.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, а также об отсутствии финансирования со стороны производителя лекарственных препаратов, упомянутых в настоящей работе.

Список литературы

1. Румянцев П.О., Ильин А.А., Румянцева У.Ф., Саенко В.А. Рак щитовидной железы. Современные подходы к диагностике и лечению. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. [Rumyantsev PO, Il'in AA, Rumyantseva UF, Saenko VA. Thyroid Cancer. Current approaches to diagnosis and treatment. Moscow: GEOTAR-Media; 2009.]
2. Чиссова В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2011 году. – М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2012. [Chissova VI, Starinskiy VV, Petrova GV. Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2011 godu. Moscow; 2012.]
3. Шевчук В.Е., Гурочевский В.Л. 20 лет после чернобыльской катастрофы: последствия в РБ и их преодоление. Национальный доклад. – Минск: Комитет по проблемам последствий катастрофы на Чернобыльской АЭС при Совете министров Республики Беларусь, 2006. [Shevchuk VE, Gurochevskiy VL. 20 let posle chernobyl'skoy katastrofy: posledstviya v RB i ikh preodolenie. Natsional'nyy doklad. Minsk: Komitet po problemam posledstviy katastrofy na Chernobyl'skoy AES pri Sovete ministrov Respubliki Belarus'; 2006.]
4. Courbon F, Zerdoud S, Bastie D, Archambaud F, Hoff M, Eche N, et al. Defective efficacy of retinoic acid treatment in patients with metastatic thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2006;16(10):1025-1031. doi: 10.1089/thy.2006.16.1025
5. Fernández CA, Puig-Domingo M, Lomeña F, Estorch M, Camacho Marti V, Bittini AL, et al. Effectiveness of retinoic acid treatment for redifferentiation of thyroid cancer in relation to recovery of radioiodine uptake. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2014;32(3):228-233. doi: 10.1007/bf03346457
6. Kogai T, Brent GA. The sodium iodide symporter (NIS): Regulation and approaches to targeting for cancer therapeutics. *Pharmacology and Therapeutics*. 2012;135(3):355-370. doi: 10.1016/j.pharmthera.2012.06.007
7. Zhang Y, Jia S, Liu Y, Li B, Wang Z, Lu H, et al. A clinical study of all-trans-retinoid-induced differentiation therapy of advanced thyroid cancer. *Nuclear Medicine Communications*. 2007;28(4):251-255. doi: 10.1097/MNM.0b013e3280708ebf
8. Солодкий В.А., Фомин Д.К., Подольхова Н.В., Борисова О.А., Назаров А.А. Радионуклидная терапия у больных дифференцированным раком щитовидной железы группы низкого риска прогрессирования. // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. 2012;(12). [Solodkiy VA, Fomin DK, Podolhova NV, Borisova OA, Nazarov AA. Radionuclide therapy of the of low risk, differentiated thyroid carcinoma. *Vestnik Rossiyskogo nauchnogo tsentra rentgenoradiologii Minzdrava Rossii*] Available from: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v12/papers/fomin_v12.htm