

Рефрактерность высокодифференцированного рака щитовидной железы к лечению радиоактивным йодом

П.О. Румянцев

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва

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

Резистентность отдаленных метастазов к терапии радиоактивным йодом у больных высокодифференцированным раком щитовидной железы (РЩЖ) значительно ухудшает прогноз выживаемости. Результаты применения химиотерапии (доксорубицин и комбинации) и аналогов ретиноевой кислоты (изотретиноин, роаккутан) не позволили рекомендовать их в качестве терапии выбора. Эффективность отдельных мультикиназных ингибиторов (вандетаниб, сорафениб, сунитиниб) наблюдалась в клинических испытаниях II фазы. По результатам клинических исследований III фазы (доложенных на ASCO'2013, США, Чикаго) сорафениб подтвердил терапевтическую эффективность у больных йод-рефрактерными метастазами высокодифференцированного РЩЖ.

Ключевые слова: высокодифференцированный рак щитовидной железы, радиоактивный йод, мультикиназные ингибиторы

Refractory of well-differentiated thyroid cancer to the treatment with radioactive iodine

P.O. Rummyantsev

Endocrinology Research Center, Ministry of Health of Russia, Moscow

Resistance of well-differentiated distant metastases to radioactive iodine treatment severely deteriorate survival prognosis of patients. Chemotherapy (doxorubicin and combinations) and retinoid acid analogues (isotretinoin, roaccutan) implementation did not allow to recommend them as a therapy of choice. Effectiveness of several multikinase inhibitors (vandetanib, sorafenib, sunitinib) was confirmed in phase II clinical trials. In result of phase III clinical trial of sorafenib (reported on ASCO'2013, Chicago, USA) its therapeutic efficacy in patient with iodine-refractory well-differentiated thyroid cancer was affirmed.

Key words: well-differentiated thyroid cancer, radioactive iodine, multikinase inhibitors

К высокодифференцированным карциномам щитовидной железы (ЩЖ) относят папиллярный и фолликулярный гистологические типы, которые составляют 90–95 % всех случаев рака ЩЖ (РЩЖ) [1]. Первично отдаленные метастазы выявляются у 3–15 % больных высокодифференцированным РЩЖ (ВДРЩЖ) и еще у 6–20 % они выявляются в процессе динамического наблюдения [2]. В общей сложности примерно у 25 % пациентов с ВДРЩЖ развивается местный и/или отдаленный рецидив опухоли [3]. Полной ремиссии заболевания удается достичь примерно в 60 % локального рецидива и в 30 % случаев отдаленных метастазов [4]. От 25 до 66 % больных с отдаленными метастазами либо изначально, либо в процессе лечения могут приобретать полную или частичную резистентность к терапии радиоактивным йодом [2, 5].

Способность клеток ВДРЩЖ накапливать йод имеет важнейшее клиническое значение, предоставляя возможность использования радиоактивного йода для комбинированного лечения и диагностики рецидива опухоли. При этом способность к захвату и удержанию йода опухолевыми клетками ВДРЩЖ во много раз ниже таковой у нормальных клеток фолликулярного

эпителия ЩЖ. В 5–15 % случаев функция захвата йода метастазами ВДРЩЖ отсутствует изначально, либо критически снижается в процессе лечения радиоактивным йодом вплоть до полного исчезновения. Резистентность метастазов ВДРЩЖ к лечению радиоактивным йодом значительно ухудшает прогноз выживаемости пациентов. При неэффективной радиойодтерапии у больных ВДРЩЖ, связанной с отсутствием накопления радиофармацевтического препарата в метастазах, 5-летняя выживаемость составляет < 50 % [6], а 10-летняя < 10 % [2].

За способность накопления йода в клетке отвечает натрий-йодидный симпортер (НЙС). НЙС является гликопротеином базальной плазматической мембраны, состоящим из 13 трансмембранных доменов, функция которого состоит в активном транспорте молекул йода в клетку. В клетках фолликулярного эпителия ЩЖ йод необходим для синтеза тиреоидных гормонов (трийодтиронина и тетраiodтиронина) посредством йодирования тироглобулина. Помимо клеток фолликулярного эпителия ЩЖ, экспрессия НЙС имеется в клетках слюнных желез, слизистой желудка, молочных желез в период лактации. Однако, в отличие от тироцитов,

активность НИС в этих органах не зависит от тиреотропного гормона (ТТГ). Органификация йода является специфической и уникальной функцией фолликулярных клеток ЩЖ, обеспечивая длительное удержание в них йода, чего не происходит в экстра-тиреоидных клетках, способных лишь к захвату, но не органификации йода. НИС принадлежит к 5-му семейству натрий/ионных симпортеров, которые переносят отрицательно заряженные ионы в цитоплазму. Закачка одного атома I^- вместе с 2 атомами Na^+ в клетку НИС осуществляется посредством трансмембранного натриевого электрохимического градиента, который создается АТФ-зависимой работой Na^+/K^+ помпы (рис. 1).

Работа НИС находится под положительным синергическим влиянием ряда каскадных сигнальных путей (МАРК, IP3K и др). Имеются данные, что при активирующих мутациях в онкогенах *BRAF* и *RAS* происходит ингибирование НИС, что негативно отражается на показателях выживаемости вследствие отсутствия ответа на лечение радиоактивным йодом [7].

В 1970–90-х годах резистентные к радиоактивному йоду метастазы ВДРЩЖ пытались лечить различными химиопрепаратами, при анализе эффективности которых FDA (Food & Drug Administration, США) был одобрен к клиническому применению доксорубицин (адриамицин). Однако монотерапия доксорубицином или комбинация его с цисплатином, интерфероном-

альфа редко вызывали частичную регрессию или стабилизацию опухоли, при этом лечебный эффект был кратковременным [8, 9]. Лечение доксорубицином связано с выраженными побочными эффектами, такими как тяжелая гематологическая и кардиальная токсичность [10, 11].

Ретиноидная кислота (РК), окисленный метаболит витамина А, обладает положительным эффектом на клеточную дифференцировку. В онкологии РК применяются с целью повысить дифференцировку и снизить пролиферацию опухолевых клеток. Механизм действия РК реализуется через присоединения к рецепторам RXR и RAR, что приводит к подавлению соответствующей геновой транскрипции [12]. Аналоги РК (изотретиноин, роаккутан) являются ее агонистами и применялись с целью редифференцировки клеток РЩЖ и восстановления способности захвата йода. Лечение изотретиноином и аналогами переносится пациентами значительно лучше, чем химиотерапия [13]. Однако РК не обладают собственной противоопухолевой активностью. Способность РК вызывать редифференцировку клеток РЩЖ связана со способностью повышать экспрессию НИС, которая проявляется в том, что у 20–50 % пациентов способность к захвату йода частично восстанавливается [13]. Терапия изотретиноином редко восстанавливала способность накопления радиоактивного йода метастазами до уровня, достаточного для эффективной радиоiodтерапии. Регрессия

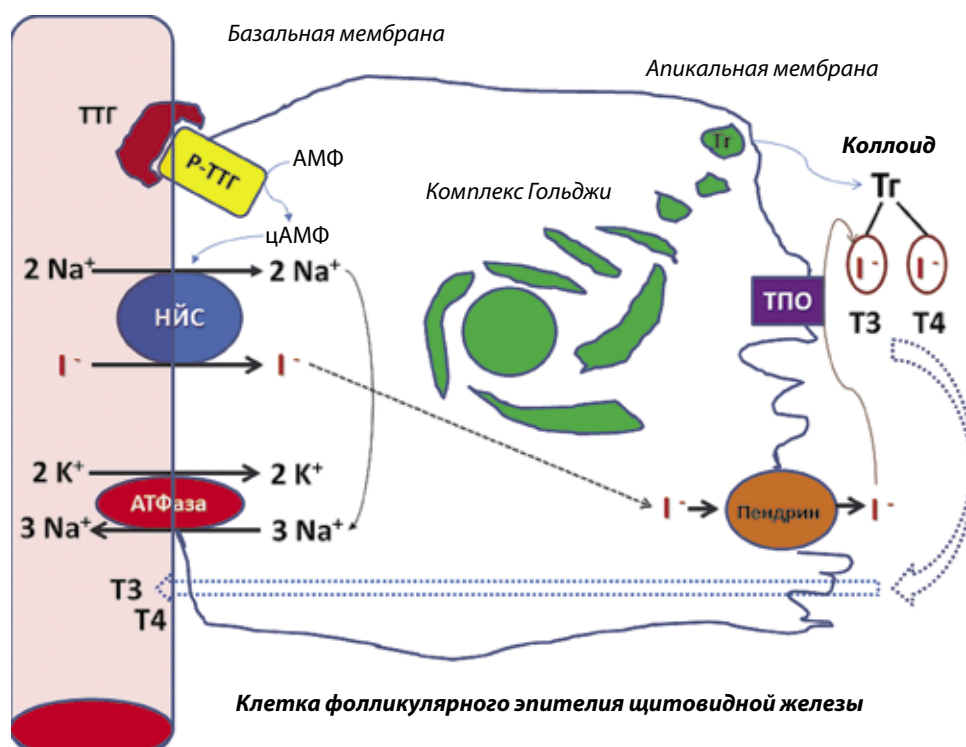


Рис. 1. Схема метаболизма йода в клетках фолликулярного эпителия ЩЖ; ТПО – тиреопероксидаза; Тг – тиреоглобулин; Т3 – трийодтиронин; Т4 – тетраiodтиронин

опухоли на радиоiodтерапии после редифференцировки на фоне изотретиноина была зарегистрирована лишь в единичных случаях [14]. Поэтому изотретиноин и его аналоги сегодня не рекомендованы в качестве эффективной адъювантной терапии у больных распространенным ВДРЩЖ.

Фундаментальные исследования продолжают открывать молекулярно-генетические механизмы, лежащие в основе канцерогенеза и прогрессирования опухоли, что дает возможность разрабатывать таргетные лечебные средства. Установлено, что ряд молекулярных нарушений ассоциирован с ВДРЩЖ: активация сигнальных путей RTK-RAS-RAF-MAPK и PI3K-AKT1, активация тирозинкиназных рецепторов, таких как RET и NTRK, мутации в генах-онкосупрессорах *p53* и *P TEN*, повышение активности рецепторов VEGF (вазоэндотелиального фактора роста) и EGFR (эпидермального фактора роста), активация факторов ядерной транскрипции, таких как PPAR γ . Современные подходы сфокусированы на разработке многоцелевых ингибиторов тирозинкиназ и рецептор-специфичных антител, одновременно подавляющих VEGFR и/или EGFR-опосредованную пролиферацию [15]. Также разрабатываются протеасомные ингибиторы, которые могут применяться для преодоления дефектов механизмов апоптоза.

Считается, что у большинства пациентов с папиллярным РЩЖ (ПРЩЖ) инициирующим событием карцерогенеза является наличие активирующих мутаций в генах, кодирующих молекулы сингального каскада MAPK (англ. Mitogen Activated Protein Kinase – митоген-активируемой протеинкиназы). Прогрессирование ПРЩЖ у этих пациентов является последствием серий мутаций, которые результируются в конститутивной активации протоонкогенов RTK-RAS-RAF-MAPK-сигнального каскада [15–17]. Наиболее частые онкогенные события представлены перестройками *RET/PTC*, а также точковыми мутациями в генах *RAS* или *BRAF* [18]. *BRAF* принадлежит к семейству генов *RAF* и хорошо известен как протоонкоген, мутирующий при различных карциномах, включая ПРЩЖ, меланому, рак толстого кишечника [19]. Мутации в гене *BRAF* могут приводить к нарушениям в работе НЙС, вызывая снижение накопления йода опухолевыми клетками и, как следствие, ограничение в применении терапии радиоактивным йодом [20]. В среднем мутации в гене *BRAF* можно обнаружить у 44 % пациентов с ПРЩЖ. Было предложено несколько обнадеживающих препаратов, имеющих мишенью RTK-RAS-RAF-MAPK-сигнальный каскад, многие из которых в настоящее время завершают клинические исследования у больных ВДРЩЖ.

При фолликулярных и низкодифференцированных карциномах ЩЖ наиболее частыми генетическими аномалиями являются мутации в генах *RAS* и *PIK3CA*, а также гиперэкспрессия EGFR.

РЩЖ является опухолью с интенсивным кровоснабжением. Ангиогенез потенцирует рост опухоли и ее метастазирование. VEGF играет ключевую роль в процессе неоваскуляризации. При РЩЖ часто присутствует сверхэкспрессия VEGF и его рецепторов, что имеет важное значение в процессе туморогенеза и прогрессии, а также может служить значимым диагностическим и/или прогностическим маркером [21]. Сорафениб, сунитиниб и вандетаниб – мультикиназные ингибиторы, имеющие спектр ингибирующей активности, патогенетически подходящий для лечения больных йод-резистентным ВДРЩЖ. Все 3 препарата прошли II фазу клинических испытаний (см. таблицу).

При использовании отдельных мультикиназных ингибиторов (селуметиниб, AZD6244) зарегистрировано восстановление йод-накопительной функции со стороны отдаленных метастазов, что само по себе является дополнительным положительным эффектом лечения, предоставляя возможность продолжить лечение радиоактивным йодом [22].

В одной из публикаций было продемонстрировано, что минимальная доза сорафениба, достаточная для реализации значимого терапевтического эффекта (ЧР – 33 %; СО – 44 %), составляет 200 мг [23]. Результаты получены при лечении 9 пациентов, данный режим дозирования требует подтверждения эффективности в сравнении со стандартным режимом в последующих исследованиях.

На съезде Американской ассоциации клинической онкологии в начале июня 2013 г. (ASCO'2013, Чикаго, США) были доложены результаты клинического исследования III фазы применения сорафениба при ВДРЩЖ, резистентного к радиоактивному йоду. Дизайн исследования представлял собой рандомизированное двойное слепое исследование. В исследуемую группу получавших 800 мг сорафениба, было включено 207 пациентов. В контрольную – 210 больных йод-рефрактерным ВДЩРЖ. При сравнении выживаемости без прогрессирования было обнаружено значительное ее увеличение (320 против 175 нед) в группе пациентов, получавших сорафениб (HR 0,59; 95% ДИ 0,45–0,76; $p < 0,0001$).

Таким образом, сорафениб стал первым препаратом, доказавшим свою терапевтическую эффективность у больных ВДРЩЖ, рефрактерным к лечению радиоактивным йодом.

Вполне ожидаемо, что в обозримом будущем появятся и другие эффективные таргетные препараты, а также их комбинации для лечения резистентных к традиционной терапии больных РЩЖ. Учитывая, что мишенями их ингибирующего воздействия являются активированные сигнальные каскады, необходимо изучать профиль онкогенетических нарушений в клетках опухоли. В перспективе это позволит персонализировать лечение и прогнозировать его эффективность.

Результаты клинических исследований II фазы различных мультикиназных ингибиторов у больных ВДРЩЖ, резистентным к лечению радиоактивным йодом

Препарат	Молекулярные мишени	Гистологический тип РЩЖ	Число пациентов	Ответ	Побочные эффекты	Ссылка
Сунитиниб	VEGFR-2; PDGFR; FLT3; KIT	ВДРЩЖ 80 % МРЩЖ 20 %	35	ПР – 3 % ЧР – 28 % СО – 46 %	Нейтропения (34 %) Лейкопения (31 %) ЛПС (17 %) Диарея (17 %) Слабость (11 %)	[24]
		ВДРЩЖ 86 % МРЩЖ 14 %	43	ЧР – 13 % СО – 68 %	Слабость (79 %) Диарея (56 %) ЛПС (53 %) Нейтропения (49 %) Гипертензия (42 %)	[25]
		ВДРЩЖ 60 % МРЩЖ 34 % АРЩЖ 6 %	17	ЧР – 6 % СО – 71 %	Гипертензия (41 %) Мукозит (30 %) ЛПС (12 %)	[26]
Вандетаниб (AZ6474)	RAF; RET; VEGFR-1,-2,-3; EGFR	ВДРЩЖ и плацебо	145	ВБП HR 0,61 (ДИ 95 % 0,41–0,90), $p = 0,012$	Диарея (74 %) Гипертензия (34 %) Акне (29 %) Астения (26 %) Нейтропения (49 %) Удлинение интервала QT (23 %)	[27]
Сорафениб (нексавар)	VEGFR-1,-2,-3; RAF; RET; PDGFR	ВДРЩЖ 90 % МРЩЖ 7 % АРЩЖ 3 %	30	ЧР – 23 % СО – 53 % ВБПср – 20 мес	ЛПС 83 % Сыпь 70 % Слабость 60 % Гипертензия 13 %	[28]
		ВДРЩЖ	31	ЧР – 25 % СО – 34 % ВБПср – 14,5 мес	ЛПС 66 % Сыпь 47 % Потеря веса 56 % Гипертензия 41 %	[29]
		ВДРЩЖ	41	ЧР – 15 % СО – 23 % ВБПср – 15 мес	Слабость 16 % ЛПС 12 % Артралгия 11 %	[30]

Примечание. МРЩЖ – медуллярный РЩЖ; АРЩЖ – анапластический РЩЖ; ВБП – время без прогрессирования; ПР – полная регрессия (опухоль); ЧР – частичная регрессия; СО – стабилизация опухоли; ПО – прогрессирование опухоли; ЛПС – ладонно-подошвенный синдром.

Л И Т Е Р А Т У Р А

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.
2. 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;8:2892–9.
3. Schlumberger M., Lacroix L., Russo D. et al. Defects in iodide metabolism in thyroid cancer and implications for the follow-up and treatment of patients. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3:260–9.
4. Schlumberger M.J. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1998;5:297–306.
5. Hodak S.P., Carty S.E. Radioiodine-resistant differentiated thyroid cancer: hope for the future. *Oncology* 2009;9:775–6.
6. Capdevila J., Argiles G., Rodriguez-Frexinos V. et al. New approaches in the management of radioiodine-refractory thyroid cancer: the molecular targeted therapy era. *Discov Med* 2010;45:153–62.
7. 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;5:E829–36.
8. 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;11:1167–214.
9. Haugen B.R. Management of the patient with progressive radioiodine non-responsive disease. *Semin Surg Oncol* 1999;1:34–41.
10. Argiris A., Agarwala S.S., Karamouzis M.V. et al. A phase II trial of doxorubicin and interferon alpha 2b in advanced, non-medullary thyroid cancer. *Invest New Drugs* 2008;2:183–8.
11. 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;9:2155–60.
12. Altucci L., Leibowitz M.D., Ogilvie K.M. et al. RAR and RXR modulation in cancer and metabolic disease. *Nat Rev Drug Discov* 2007;10:793–810.
13. Gruning T., Tiepolt C., Zophel K. et al. Retinoic acid for redifferentiation of thyroid

cancer – does it hold its promise?

Eur J Endocrinol 2003;4:395–402.

14. Short S.C., Suovuori A., Cook G. et al.

A phase II study using retinoids as redifferentiation agents to increase iodine uptake in metastatic thyroid cancer. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2004;8:569–74.

15. O'Neill C.J., Oucharek J., Learoyd D., Sidhu S.B. Standard and emerging therapies for metastatic differentiated thyroid cancer. Oncologist 2010;2:146–56.

16. Fagin J.A., Mitsiades N. Molecular pathology of thyroid cancer: diagnostic and clinical implications. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2008;6:955–69.

17. Klein M., Picard E., Vignaud J. M. et al. Vascular endothelial growth factor gene and protein: strong expression in thyroiditis and thyroid carcinoma. J Endocrinol 1999; 1:41–9.

18. Chougnet C., Brassard M., Leboulleux S. et al. Molecular targeted therapies for patients with refractory thyroid cancer. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2010;6:448–55.

19. Xing M. BRAF mutation in papillary thyroid cancer: pathogenic role, molecular

bases, and clinical implications. Endocr Rev 2007;7:742–62.

20. Knauf J.A., Fagin J.A. Role of MAPK pathway oncoproteins in thyroid cancer pathogenesis and as drug targets. Curr Opin Cell Biol 2009;2:296–303.

21. O'Neill J.P., Power D., Condron C. et al. Anaplastic thyroid cancer, tumorigenesis and therapy. Ir J Med Sci 2010;1:9–15.

22. Ho A. L., Grewal R. K., Leboeuf R. et al. Selumetinib-enhanced radioiodine uptake in advanced thyroid cancer. N Engl J Med 2013;7:623–32.

23. Chen L., Shen Y., Luo Q. et al. Response to sorafenib at a low dose in patients with radioiodine-refractory pulmonary metastases from papillary thyroid carcinoma. Thyroid 2011;2:119–24.

24. Carr L.L., Mankoff D.A., Goulart B.H. et al. Phase II study of daily sunitinib in FDG-PET-positive, iodine-refractory differentiated thyroid cancer and metastatic medullary carcinoma of the thyroid with functional imaging correlation. Clin Cancer Res 2010;21:5260–8.

25. Perez C.A., Santos E.S., Arango B.A. et al. Novel molecular targeted therapies for

refractory thyroid cancer. Head Neck 2012;5:736–45.

26. Kojic K.L., Kojic S.L., Wiseman S.M. Differentiated thyroid cancers: a comprehensive review of novel targeted therapies. Expert Rev Anticancer Ther 2012;3:345–57.

27. Leboulleux S., Bastholt L., Krause T. et al. Vandetanib in locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 2 trial. Lancet Oncol 2012;9: 897–905.

28. Gupta-Abramson V., Troxel A.B., Nellore A. et al. Phase II trial of sorafenib in advanced thyroid cancer. J Clin Oncol 2008;29:4714–9.

29. Hoftijzer H., Heemstra K.A., Morreau H. et al. Beneficial effects of sorafenib on tumor progression, but not on radioiodine uptake, in patients with differentiated thyroid carcinoma. Eur J Endocrinol 2009;6:923–31.

30. Kloos R.T., Ringel M.D., Knopp M.V. et al. Phase II trial of sorafenib in metastatic thyroid cancer. J Clin Oncol 2009;10: 1675–84.