

Н. І. Луговицька, Г. І. Ткаченко, Ю. Г. Ткаченко, Г. В. Грушка, О. М. Астап'єва, А. С. Савченко

ДУ «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва НАМН України», Харків,  
Харківський національний університет ім. В. Н. Каразіна,  
Харківський національний медичний університет

## АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ЗАСТОСУВАННЯ РЕКОМБІНАНТНОГО ЛЮДСЬКОГО ТИРЕОТРОПІНУ АЛЬФА ДЛЯ ЕКЗОГЕННОГО СТИМУЛЮВАННЯ ТТГ У ХВОРИХ НА ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИЙ ТИРЕОЇДНИЙ РАК ЗА ДАНИМИ ЛІТЕРАТУРИ ТА ВЛАСНОГО ДОСВІДУ

Диференційований рак щитоподібної залози (ДРЩЗ) є найпоширенішим злоякісним захворюванням ендокринної системи. Необхідною умовою для успішного лікування радіоїодом та моніторингу вилікуваних пацієнтів (визначення рівня тиреоглобуліну) є стан гіпотиреозу з рівнем тиреотропного гормона понад 25 мМОд/л, що досягається шляхом скасування гормонотерапії на 3–5 тижнів (ендогенно стимульований ТТГ) або зі застосуванням рекомбінантного людського тиреотропіну альфа (rhTSH) — екзогенно стимульованого ТТГ (препарат «Тироген»).

Аналіз результатів лікування ДРЩЗ під час застосування рекомбінантного людського тиреотропіну альфа для екзогенного стимулювання ТТГ було проведено за даними літератури та за власним досвідом (10 хворих).

Використання препарату «Тироген» значно поліпшує якість життя хворих на ДРЩЗ і стимулює захоплення радіоїоду, що дозволяє досягти повного вилікування пацієнтів шляхом використання менших активностей <sup>131</sup>I.

Застосування препарату «Тироген» у випадках радіоїодорезистентності тиреоїдного раку в групі хворих із низьким рівнем ендogenous ТТГ і у хворих із двостороннім парезом голосових складок (без накладання трахеостомі) є методом вибору і єдиним шляхом до повного вилікування хворих на ДРЩЗ.

**Ключові слова:** диференційований рак щитоподібної залози, діагностика, лікування, гіпотиреоз.

Дифференцированный рак щитовидной железы (ДРЩЖ) является самым распространенным злокачественным заболеванием эндокринной системы. Необходимым условием для успешного лечения радиоидом и мониторинга за вылеченными пациентами (определение уровня тиреоглобулина) является состояние гипотиреоза с уровнем тиреотропного гормона более 25 мМЕд/л, что достигается путем отмены гормонотерапии на 3–5 недель (эндогенно стимулированный ТТГ) или использования рекомбинантного человеческого тиротропина альфа (rhTSH) — экзогенно стимулированного ТТГ (препарат «Тироген»).

Анализ результатов лечения ДРЩЖ с применением рекомбинантного человеческого тиреотропина альфа для экзогенного стимулирования ТТГ был проведен по данным литературы и собственного клинического опыта (10 больных).

Применение препарата «Тироген» значительно улучшает качество жизни больных ДРЩЖ, стимулирует захват радиоиода, что позволяет достичь полного излечения пациентов путем использования меньших активностей <sup>131</sup>I.

Применение препарата «Тироген» в случаях радиоидорезистентности тиреоидного рака в группе больных с низким уровнем эндогенного ТТГ и у больных с двусторонним парезом голосовых складок (без наложения трахеостомы) является методом выбора и единственным путем к полному излечению больных ДРЩЖ.

**Ключевые слова:** дифференцированный рак щитовидной железы, диагностика, лечение, гипотиреоз.

## Outcome analysis of application of recombinant human thyrotropin alpha for exogenous stimulation TSH in patients with differential thyroid cancer based on literature and own experience

Differentiated thyroid cancer (DTC) is the most frequently occurring endocrine cancer. A necessary condition for radioiodine treatment and follow up patients (thyroglobulin determination) is hypothyroidism. Acute hypothyroidism may be induced by thyroid hormone withdrawal or introduction of recombinant human TSH (rhTSH). The results of treatment with recombinant human thyrotropin alfa was evaluated in the literature and our clinical experience (10 patients). Using of «Tirogen» significantly improves the quality of life for patients with DTC, stimulates the uptake of radioiodine, which allows to achieve a complete cure of patients with fewer active <sup>131</sup>I. Use of the drug «Tirogen» significantly improves the quality of life of patients with DTC, low-dose radioiodine plus thyrotropin alfa was as effective as high dose radioiodine. Using of «Tirogen» in cases of thyroid cancer Radioiodine resistance of patients with low levels of TSH and patients with bilateral vocal fold paresis (without imposing taheostomy) is the method of choice and the only way to complete recovery of patients with DTC:

**Keywords:** differential thyroid cancer, diagnostics, treatment, hypothyroidism.

### ВСТУП

Відомо, що диференційований рак щитоподібної залози (ДРЩЗ) є найпоширенішим злоякісним захворюванням ендокринної системи. Останнім часом в Україні, а також в інших країнах світу, спостерігається зростання частоти виникнення цієї патології.

Наприклад, протягом 2012 року у Великобританії було встановлено понад 2100 випадків захворювання на тиреоїдний рак (ТР), а в Сполучених Штатах Америки — 48 000 [1, 2]. Зростання випадків тиреоїдного раку можна пояснити як екологічними та промисловими проблемами сучасного світу, так і більш доступною, досконалою і своєчасною діагностикою.

Доступність і поширеність ультразвукового дослідження щитоподібної залози та профілактичні огляди пацієнтів допомагають лікарям виявити ТР на ранніх стадіях захворювання, що дозволяє розпочати своєчасне протипухлинне лікування і зумовлює благоприємний прогноз виживаності цих хворих.

За міжнародними протоколами лікування ДРЩЗ включає в себе хірургічний етап (в об'ємі тиреоїдектомії та, залежно від розміру первинної пухлини, центральну лімфодисекцію ший), лікування радіоїодом до повної тиреоїдної абляції та супресивну гормонотерапію препаратами левотироксину. Зважаючи на певні успіхи в повному вилікуванні пацієнтів на ТР (5-річна виживаність коливається від 90 до 95%), питання постлікувального моніторингу є дуже актуальним.

Необхідною умовою для успішного лікування радіоїодом (РЙ) та моніторингового спостереження за вилікуваними пацієнтами є стан гіпотиреозу. Відомо, що лікування РЙ ефективно лише за умови підвищення рівня тиреотропного гормону (ТТГ) понад 25 мМОд/л, що досягається шляхом скасування гормонотерапії на 3–5 тижнів (ендогенно стимульований ТТГ) або застосування рекомбінантного людського тиреотропіну альфа (rhTSH) — (екзогенно стимульованого ТТГ). Важливим показником ефективності лікування ТР є рівень тиреоглобуліну (ТГ). Особливо важливого сенсу визначення ТГ набуває під час моніторингу вилікуваних пацієнтів, оскільки вважається, що рівень ТГ у них має перебувати в межах від невизначуваного 0,01 до 2 нг/мл, а підвищення ТГ може бути єдиною ознакою метастазування ТР в оперованих хворих, навіть за наявності негативних клінічних та скінтиграфічних досліджень [3]. Після припинення прийому гормонів щитоподібної залози (ЩЗ) або стимуляції тиреотропіну за допомогою рекомбінантного людського rhTSH (препарат «Тироген») спостерігається збільшення принаймні на 4 порядки вироблення ТГ нормальною та пухлинно-зміненою тканиною ЩЗ, навіть якщо в ній не накопичується  $^{131}\text{I}$  [4, 5].

Актуальність цієї статті зумовлена тяжким клінічним перебігом необхідного для адекватного лікування і постлікувального моніторингу гіпотиреозу, а також особливостями застосування тиреотропіну альфа.

## МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Аналіз результатів застосування рекомбінантного людського тиреотропіну альфа для екзогенного стимулювання ТТГ у хворих на диференційований ТР за даними літератури та власного досвіду.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проаналізовано іноземну літературу з питання, яке досліджується, та проведено аналіз лікування 10 хворих на ДРЩЗ із застосуванням екзогенно стимульованого гіпотиреозу препаратом «Тироген».

У клініці інституту використання стимуляції ТТГ rhTSH на фоні проведення супресивної гормонотерапії було застосовано 10 пацієнтам: 4 чоловікам та 6 жінкам віком від 38 до 55 років. У 2 пацієнтів була

діагностована I стадія пухлинного процесу, у 6 хворих установлена II стадія, і по 1 випадку III і IV стадій ДРЩЗ. Усім хворим проводилось визначення рівня ТТГ, ТГ і антитіл до ТГ (АтТГ) до й після (через 24 години) введення «Тирогену». Препарат вводили внутрішньом'язово по 0,9 мл двічі, з 24-годинним інтервалом між ін'єкціями. Лікування  $^{131}\text{I}$  здійснювали через 24 години після останнього введення «Тирогену». Сцинтиграфію всього тіла на залишкових активностях проводили через 36–72 години після лікування.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Відомо, що гіпотиреоз — це тяжкий стан, що супроводжується цілою низкою клінічних симптомів, які зростають залежно від його тривалості та ступеня тяжкості захворювання. Основними симптомами гіпотиреозу є депресія, збільшення маси тіла, труднощі концентрації уваги, підвищена втомлюваність, закрепи, озноби, м'язова слабкість, парестезії, зниження слуху, сухість шкіри та слизових оболонок, зниження серцевого ритму, нерегулярність менструального циклу, аменорея, набряки обличчя та кінцівок. Окрім цього, гіпотиреоз проявляється такими серйозними ускладненнями, як зниження кліренсу креатиніну, повільнення мозкового кровотоку, зменшення нейронної активності, зумовлене підвищенням резистентності судин головного мозку. Практичні наслідки цього стану виявляються у зниженні швидкості реакцій під час виконання таких звичайних дій, як керування автомобілем або бесіда. Такий симптом гіпотиреозу, як брадикардія, супроводжується зниженою фракцією серцевого викиду, а багаторазове призначення пацієнтам хворим на ДРЩЗ то супресивних доз гормонотерапії, то скасування їх для необхідного гіпотиреозу перед лікуванням радіоїодом чи то на етапах моніторингу призводить до дестабілізації серцево-судинної діяльності і провокує ішемічні напади, особливо в літніх хворих [6].

Зрозуміло, що тривалість гіпотиреозу напряму корелює зі станом хворого і тяжкістю зазначених симптомів. У разі ендогенного стимулювання ТТГ відміну гормонотерапії треба проводити за 3–5 тижнів до початку лікування або діагностичного етапу дослідження (рівень ТТГ не менше ніж 25 мМОд/л). Біологічні особливості тривалого накопичення гормонів у випадку повернення гормонотерапії зумовлюють тривалість гіпотиреозу протягом 6–12 тижнів. У цей час відбувається стимуляція пухлинного росту підвищеним ТТГ. Екзогенна стимуляція рівня ТТГ препаратом «Тироген» завдяки короткотривалості гіпотиреозу (7 днів) дозволяє уникнути майже всіх клінічних симптомів. Закордонні автори навіть ввели поняття «short-term hypothyroidism» [7] і проводили спеціальні дослідження. У міжнародному дослідженні брали участь онкологічні центри Італії та Греції, їх дані прийняті Європейською Тироїдною Асоціацією (ЕТА). При цьому оцінювали клінічні (за тестами), інструментальні та біохімічні показники у 230 хворих на ДРЩЗ; 130 пацієнтам вводили тиреотропін альфа і 100 хворим відміняли гормонотерапію строком на

3 тижні. Окрім явних клінічних ознак і відсутності скарг гіпотиреоїдного характеру у 130 хворих із короткостроковим гіпотиреозом після введення препарату «Тироген», авторами не виявлено виникнення змін когнітивного характеру, а також порушень у роботі серцево-судинної та ниркової систем, на відміну від 100 хворих контрольної групи.

Таким чином, уже 15 років в економічно розвинених країнах віддають перевагу використанню rhTSH для проведення адекватного моніторингу вилікуваних пацієнтів на ДРЩЗ і майже 6 років тому препарат «Тироген» був офіційно введений до міжнародного протоколу ЄТА та Американської Тиреоїдної Асоціації (АТА) лікування хворих на ТР [3].

Важко переоцінити роль радіоїодотерапії в лікуванні ДРЩЗ. Протягом останніх 5 років у світі, і особливо в Європі, визначення лікувальних активностей  $^{131}\text{I}$  є темою наукових дискусій, що привело до появи численних досліджень, спрямованих на вивчення даної проблеми. До 2006 року в Європі користувались протоколом щодо використання високих активностей РЙ (3700 МБк) для досягнення тиреоїдної абляції з наступним діагностичним скануванням усього тіла і вирішенням питання стосовно повторного курсу РЙТ. Проте більш строгі критерії радіологічної безпеки і можливість негативних наслідків (фіброз слинних залоз, променево навантаження на пацієнта, ризик другого радіоіндукованого раку тощо) зумовили проведення подальших досліджень. Так, дослідниками з Великобританії у 29 онкологічних центрах [8] було проведено 3-річне дослідження 438 хворих на ДРЩЗ. Проведено багатокомпонентний аналіз щодо результатів лікування пацієнтів із використанням малої активності  $^{131}\text{I}$  (1110 МБк), а також із застосуванням rhTSH і хворих, яким вводили великі активності РЙ (3700 МБк), але з відміною тиреоїдних гормонів. Ефективність лікування оцінювали на постлікувальних сканах усього тіла, за результатами низького рівня ТГ за умов відсутності Ат до ТГ та сонологічними даними протягом 2 років спостереження. Майже таке ж дослідження одночасно проводили і в 24 центрах лікування у Франції під керівництвом Інституту раку [9]. До дослідження було залучено 752 пацієнти, але всі вони входили до групи низького ризику щодо метастазування ТР. Було також використано два варіанти лікувальних активностей  $^{131}\text{I}$  (1110 МБк + Тироген і 3700 МБк — відміна гормонотерапії). Автори обох досліджень доводять, що під час використання рекомбінантного людського тиреотропіну альфа аблятивний ефект від малих активностей РЙ такий, як і в разі лікування великими активностями  $^{131}\text{I}$ . Таким чином, під час лікування малими дозами РЙ і Тирогеном зменшується променево навантаження та побічна дія на пацієнта, а також скорочується термін його перебування в клініці, що має значення в економічному аспекті [10–12].

У нашому інституті ми проводили лікування РЙ із застосуванням препарату «Тироген» 10 пацієнтам. Відомо, що в деяких випадках у хворих на ДРЩЗ після хірургічного лікування навіть багатотижнева відміна гормонотерапії не призводить до достатнього рівня зростання ТТГ. Це може бути зумовлено синдромом

низького ТТГ, перенесеними ішемічними атаками, наслідками черепно-мозкової травми тощо. У таких випадках має місце радіоїодорезистентність залишкової тиреоїдної тканини чи/або метастазів. Застосування екзогенного стимулювання рівня ТТГ в таких пацієнтів є єдиним шляхом до подолання радіоїодорезистентності і повного вилікування пацієнтів. Ми спостерігали цю проблему у 7 хворих, і ці дані наведено в наших попередніх дослідженнях [13]. У всіх пацієнтів рівень ТТГ після використання rhTSH підвищився у 2–220 разів, а рівень ТГ — у 3–13 разів. Під час сцинтиграфії всього тіла на «залишкових» активностях у пацієнтів було відзначено інтенсивне накопичення  $^{131}\text{I}$  (у раніше йодонегативних осередках у проекції залишкової тканини ЩЗ і легенях) порівняно з лікуванням без стимуляції препаратом «Тироген». Окрім того, відомо, що під час лікування  $^{131}\text{I}$  у залишковій та/або метастатичній тканині ЩЗ на 2–3-ю добу після введення РЙ спостерігається радіаційний набряк, що пояснюється радіобіологічними властивостями дії іонізуючого випромінювання. Клінічно це проявляється у вигляді почервоніння шкіри, набряку шиї, слинних залоз, відчуття болю в горлі, а іноді задухи. Для більшості хворих на ДРЩЗ ці негативні симптоми вдається коригувати консервативно шляхом призначення десенсибілізуючої та протинабрякової терапії. Відомо, що найчастішим ускладненням хірургічного лікування ДРЩЗ є парез однієї чи обох голосових складок. Клінічно це проявляється осиплістю голосу або навіть афонією. Пацієнти з двостороннім парезом голосових складок і стенозом гортані I–II ступеня завжди потребують особливої уваги лікаря та індивідуального підходу до проведення їм РЙТ. У деяких випадках такі хворі почувають себе відносно добре під час прийому супресивної гормонотерапії, але в разі відміни гормонів перед РЙ і поступовому набряканні гортані їх стан значно погіршується і лікування РЙ (яке призводить до ще більшого набряку) можна проводити лише під час накладання трахеостоми. Завдяки короткочасному, а не довготривалому гіпотиреозу і меншій активності  $^{131}\text{I}$  у 3 випадках завдяки використанню препарату «Тироген» нам вдалося провести лікування РЙ без накладання трахеостоми у хворих із двостороннім парезом голосових складок і стенозом гортані I–II ступеня.

Таким чином, використання екзогенно-стимульованого ТТГ поліпшує якість життя хворих, а в деяких випадках є єдиним шляхом для можливого вилікування диференційованого ТР.

## ВИСНОВКИ

Використання екзогенно-стимульованого ТТГ рекомбінантним людським тиреотропіном альфа значно поліпшує якість життя хворих на ДРЩЗ і дозволяє досягти повного вилікування пацієнтів шляхом використання менших активностей  $^{131}\text{I}$ .

Застосування препарату «Тироген» у деяких випадках є методом вибору і єдиним шляхом до повного вилікування хворих на ДРЩЗ:

- «Тироген» стимулює захват РЙ та є єдиним методом подолання радіоїодорезистентності ТР



- у групі хворих із низьким рівнем ендogenous ТТГ;
- лікування РЙ хворих із двостороннім парезом голосових складок без накладання трахеостоми можливе лише під час застосування тиреотропіну альфа і дозволяє уникнути інвалідизації хворих, скоротити термін лікування та значно поліпшити якість їх життя і прогноз захворювання.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Пути преодоления радиоодрезистентности при дифференцированном раке щитовидной железы / Н. И. Луховицкая, Н. И. Афанасьева, О. Н. Астапьева, А. В. Грушка: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю (2–3 листопада, Київ). — К., 2006. — С. 14.
2. Ablation with low-Dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer / U. Mallick, C. Harmer, B. Yap [et al.] // The New England Journal of Medicine. — 2012. — Vol. 366. — № 18. — P. 1674–1685.
3. A comparison of 1850 (50mCi) and 3700 MBq (100 mCi) 131-iodine administered postoperative thyroid remnant ablation in differentiated thyroid cancer / T. Pilli, E. Brianzoni, F. Capocchetti [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. — 2007. — Vol. 92. — P. 3542–3546.
4. Delayed risk stratification, to include the response to initial treatment (surgery and radioiodine ablation), has better outcome predictivity in differentiated thyroid cancer patients / M. Castagna, F. Maino, C. Cipri [et al.] // European Journal of Endocrinology. — 2011. — Vol. 165. — P. 441–446.
5. Duntas L., Biondi B. Short-term hypothyroidism after levothyroxine-withdrawal in patients with differentiated thyroid cancer: clinical and quality of life consequences / L. Duntas, B. Biondi // European Journal of Endocrinology. — 2007. — Vol. 156. — P. 13–19.
6. Klos R. T. Thyroid cancer recurrence in patients clinically free of disease with undetectable or very low serum thyroglobulin values / R. T. Klos // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. — 2010. — Vol. 95. — P. 5241–5248.
7. Low-activity (2, 0 GBq; 54 mCi) radiodine post-surgical remnant ablation in thyroid cancer: comparison between hormone withdrawal and use of rhTSH in low patients / M. Chianelli, V. Todio, F. M. Graziano [et al.] // European Journal of Endocrinology. — 2009. — Vol. 160. — P. 431–436.
8. Radioactive iodine administered for thyroid remnant ablation following recombinant human thyroid stimulating hormone preparation also has an important adjuvant therapy function / R. Tuttle, N. Lopes, R. Leboeuf [et al.] // Thyroid. — 2010. — Vol. 20. — P. 257–263.
9. Serum basal thyroglobulin measured by a second-generation assay correlates with the recombinant human thyrotropin-stimulated thyroglobulin response in patients treated for differentiated thyroid cancer / C. Spencer, S. Fatemy, P. Singer [et al.] // Thyroid. — 2010. — Vol. 20. — P. 587–595.
10. Strategies of Radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer / M. Schlumberger, B. Catargi, I. Borget [et al.] // The New England Journal of Medicine. — 2012. — Vol. 366. — № 18. — P. 1663–1673.
11. Thyroid cancer: ESMO Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / F. Pacini, M. Castagna, L. Brilli, G. Pentheroudakis // Annals of Oncology. — 2012. — Vol. 23. — P. 110–119.
12. Cancer Research UK [Елек тронний ресурс]. — Режим доступу: <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/types/thyroid>.
13. National Cancer Institute. Thyroid cancer [Елек тронний ресурс]. — Режим доступу: <http://www.cancer.gov/cancertopics/types/thyroid>.

В. С. Іванкова, А. М. Барановська, Т. В. Хруленко, О. О. Бакай, Н. П. Доценко

ДУ «Національний інститут раку МОЗ України», Київ

## РЕЗУЛЬТАТИ ЗАСТОСУВАННЯ ВИСОКОЕНЕРГЕТИЧНОЇ ГАММА-ТЕРАПЕВТИЧНОЇ АПАРАТУРИ ПІД ЧАС ХІМІОПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА РАК ШИЙКИ МАТКИ

У відділенні клінічної радіоонкології з блоком брахітерапії Національного інституту раку проведено обстеження і хіміопроменеве лікування 106 хворих на рак шийки матки (РШМ) ІІВ–ІІІВ ( $T_{2b-3b}N_{0-1}M_0$ ) стадією поширеності пухлинного процесу, з яких було сформовано 2 основні і контрольна групи. 36 хворим 1-ї основної групи упродовж курсу ХПТ застосовували конвенційну брахітерапію (БТ) на апараті Gyne Source з джерелами  $^{60}Co$  високої активності дози випромінювання (HDR) у режимі: разова осередкова доза (РОД) = 5 Гр на т. А × 2 рази на тиждень, сумарна осередкова доза (СОД) = 35–40 Гр за 7–8 фракцій. 31 хворій 2-ї основної групи HDR БТ проводили в режимі: РОД = 7 Гр на т. А × 1 раз на тиждень, СОД = 28–35 Гр за 4–5 фракцій. Контрольну групу становили 39 хворих на МП РШМ, яким БТ проводили на апараті Агат-ВУ з джерелами  $^{60}Co$  середньої активності випромінювання (MDR) у режимі: РОД = 8 Гр на т. А × 1 раз на 6–7 дб, СОД = 40–48 Гр за 5–6 фракцій. Дистанційну променеву терапію хворим усіх груп проводили на апараті ТераТрон, енергією 1,25 МеВ на ділянку малого тазу за стандартною методикою, упродовж курсу ППТ пацієнтки отримували ХТ — фторафур у радіомодифікуючій дозі 800 мг/добу перорально за 2 прийоми. Аналізуючи отримані результати можна дійти висновку, що застосування HDR БТ у хворих на РШМ під час проведення курсу ХПТ сприяє збільшенню ступеня регресії пухлин шийки матки порівняно з використанням стандартного режиму MDR БТ без збільшення частоти й проявів місцевої токсичності лікування з боку критичних органів.

**Ключові слова:** рак шийки матки, хіміопроменева терапія, високоенергетична брахітерапія.