

О.І. Солодяникова¹, Г.В. Зелінська², В.В. Даниленко¹

Формування радіоїодорезистентності у хворих на диференційований рак щитоподібної залози та можливості її прогнозування. Використані дані літератури та власних досліджень

¹Державне некомерційне підприємство «Національний інститут раку», Київ, Україна²ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», Київ, Україна

Одержано 10.07.2023

Прийнято до друку 17.07.2023

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.50-2.30652

Робота присвячена вивченню механізмів формування радіоїодорезистентності у хворих на диференційований рак щитоподібної залози (ДРЩЗ). У результаті аналізу вітчизняних та зарубіжних досліджень, а також частково власних даних встановлено, що особливості формування радіоїодорезистентності при ДРЩЗ можуть бути використані для прогнозування постопераційного моніторингу хворих та прийняття рішення щодо використання лікувальних технологій при віддалених йоднегативних рецидивах. Вивчене використання імуногістохімічного маркера для прогнозування радіоїодорезистентності (антиген натрій-йод-симпортеру — NIS) на гістологічних препаратах папілярного раку щитоподібної залози. Досліджені можливості методів для вивчення післяопераційного гістологічного матеріалу для можливого прогнозування чутливості або резистентності до радіоїодотерапії.

Ключові слова: диференційований рак щитоподібної залози; радіоїодорезистентність; показники формування радіоїодорезистентності; цитологічна діагностика; передопераційне прогнозування.

Радіоїодорезистентність у хворих на диференційований рак щитоподібної залози (ДРЩЗ) останніми роками становить суттєву медико-соціальну проблему [1].

Мединою складовою цієї проблеми є обмеження можливостей ранньої діагностики метастазів і рецидивів ДРЩЗ та реалізації специфічного післяопераційного лікування відповідно до Європейського консенсусу та протоколів Європейської асоціації ядерної медицини (САЯМ). Також погіршується ранній прогноз ефективності радіоїодотерапії за даними діагностичного сканування з ¹³¹I, а також обмежуються можливості післяопераційного моніторингу цієї категорії хворих [2].

Медико-соціальний аспект проблеми, перш за все, полягає в зростанні вартості терапії та післяопераційного моніторингу резистентних форм ДРЩЗ, погіршенні якості життя пацієнтів та прогнозі їх виживаності.

Епідеміологія резистентних форм раку щитоподібної залози характеризується наступними особливостями: згідно з даними ВООЗ радіорезистентні форми ДРЩЗ становлять 4–5 випадків на 1 млн населення. Серед клінічно виявлених випадків ДРЩЗ резистентні форми становлять 5%, наприклад, у Франції виявляють 250 пацієнтів на рік. Частіше радіорезистентні форми ДРЩЗ виявляють у пацієнтів старшого віку. У випадках з віддаленими метастазами та багатократними курсами радіоїодотерапії частіше виникають РР форми ДРЩЗ внаслідок втрати диференціювання тироїдного раку. РР форми ДРЩЗ поєднуються з високим накопиченням ¹⁸F-фтордезоксиглюкози (ФДГ) при скануванні методом позитронно-емісійної томографії (ПЕТ). Медіана виживаності у хворих з віддаленими метастазами коливається в межах 3–6 років з моменту встановлення наявності метастазів у разі відсутності ефективних лікувальних модальностей. 10-річна виживаність при РР формах ДРЩЗ становить лише 10% [3].

Основними патогенетичними причинами радіоїодорезистентності є знижений кровотік у пухлинних вогнищах, недостатній рівень ендогенного тиреотропного гормону та зниження рівня диференціювання метастатичних вогнищ і рецидивів.

Стандартними способами діагностики РР ДРЩЗ є визначення рівня тиреоглобуліну, ультразвукове дослідження та сцинтиграфія з радіофармпрепаратом Тс-МІВІ [4]. Найбільш раннє прогнозування та діагностику РР папілярного раку щитоподібної залози можна здійснювати на передопераційному етапі за умови виявлення характерних цитологічних ознак на підставі комплексного вивчення клініко-біологічних особливостей цих метастазів. Проте шляхи вирішення цієї проблеми на передопераційному етапі сьогодні розроблені недостатньо.

Існують суперечливі дані щодо кореляції деяких морфологічних та імуногістохімічних показників із радіоїодорезистентністю. За даними низки авторів, із радіоїодорезистентністю та несприятливим прогнозом карцином щитоподібної залози корелюють такі патоморфологічні особливості, як певна архітектура пухлини, оксифілія клітин, некротичні зміни, високий мітотичний індекс [5]. Існує безліч систем прогнозування поведінки раку щитоподібної залози, що ґрунтуються на загальноклінічних (вік і стать пацієнта, розмір пухлини) та гістологічних (наявність і поширеність інвазійного росту пухлини, кількість метастазів, гістологічна архітектура пухлини тощо) характеристиках [6].

Останнім часом дослідники приділяють дедалі більше уваги розробці методів прогнозування поведінки раку щитоподібної залози, вивчаючи морфологічні, імуногістохімічні та молекулярні особливості клітин РР ДРЩЗ [7]. Прикладом використання імуногістохімічного маркера для прогнозування радіоїодорезистентності є виявлення антигену натрій-йод-симпортеру (NIS) на гістологічних препаратах папілярного раку щитоподібної залози. Водночас у третини пацієнтів тканина метастазів накопичувала ¹³¹I попри відсутність експресії NIS. Крім того, показано, що радіоїодотерапія була ефективною лише у 80,0% пацієнтів із наявністю експресії NIS [8]. Описані методи застосовують для дослідження післяопераційного гістологічного матеріалу, коли вплинути на хід оперативного втручання вже неможливо. За цими методами важко передбачити чутливість або резистентність до радіоїодотерапії післяопераційних метастазів без їх ви-

далення. Водночас значну зацікавленість вчених і клініцистів викликає можливість передбачення поведінки пухлин саме на передопераційному етапі. Для прогнозування агресивної клінічної поведінки, появи рецидивів і радіоїодорезистентності ДРЩЗ запропоновано використання такого молекулярного маркера, як мутація гена *BRAF*^{V600E} у пункційному матеріалі первинного папілярного раку щитоподібної залози (ПРЩЗ) [9].

Є дані, що у 79,0% випадків РР ДРЩЗ відмічають мутацію гена *BRAF*^{V600E}, водночас така мутація відсутня в 82,0% метастазів, які накопичують радіоїод. Висока частота цієї мутації у РР ДРЩЗ робить ген *BRAF*^{V600E} привабливою мішенню для індукції загибелі трансформованих клітин та/або відновлення поглинання радіоїоду. З іншого боку, результати деяких мультिवаріантних аналізів не підтвердили прогностичної цінності статусу гена *BRAF*^{V600E}, тобто існують досить суперечливі результати щодо можливості використання цього маркера як прогностичного чинника радіоїодорезистентності раку щитоподібної залози [10]. Наразі методи молекулярної біології недостатньо вирішують проблеми прогнозування радіоїодорезистентності раку щитоподібної залози, потребують вартісного обладнання й навряд чи можуть бути використані в практичній поточній діяльності українських клінік.

Нечисленні імунітохімічні дослідження гістологічного матеріалу РР ДРЩЗ демонструють значну редукцію в їх тканині вмісту тиреоглобуліну і тиреоїдної пероксидази та їх мРНК [11]. Суперечливість літературних даних щодо кореляції рівня експресії тиреоїдної пероксидази та тиреоглобуліну із йоднакопичувальною здатністю метастазів тиреоїдних карцином, відсутність результатів наукових досліджень експресії цих антигенів у матеріалі пункційних біопсій метастазів РР ДРЩЗ зумовлюють необхідність проведення такого дослідження.

Водночас описано багато прикладів успішного передопераційного прогнозування поведінки пухлин для вибору адекватної терапії з використанням матеріалу, отриманого за допомогою тонкогіркової аспіраційної пункційної біопсії (ТАПБ) [12, 13].

Саме дослідження, проведені на матеріалі ТАПБ РР ДРЩЗ, можуть виявити цитологічні особливості їх клітин і дадуть змогу розробити нові ефективні методи передопераційного прогнозування радіоїодорезистентності. Такі методи можуть дати клініцистам інструменти для раннього прогнозування поведінки пухлин і можливого розвитку радіоїодорезистентності та допомогти визначити адекватну тактику лікування. Відсутність наукових даних про особливості клітин РР ДРЩЗ спонукала до проведення комплексного дослідження з метою виявлення їх цитологічного, імунітохімічного та цитохімічного профілю, для розробки методів передопераційного прогнозування радіоїодорезистентності.

У хворих на ДРЩЗ можливе формування як первинної, так і вторинної (індукованої) резистентності до радіоїоду.

На формування первинної РР впливають рівні цитокератину-17, тиреоїдної пероксидази та кістозна дегенерація в тканині первинної пухлини і метастазів [14].

Вторинна РР виникає внаслідок багатократних курсів радіоїодотерапії, використання необґрунтовано малої лікувальної активності радіоїоду, розвитку станінгу та селф-станінгу при проведенні діагностичних сканувань, а також при ранньому використанні променевої терапії на післяопераційному етапі.

У процесі розвитку вторинної радіоїодорезистентності метастазів папілярного тиреоїдного раку достовірно знижується експресія тиреоїдної пероксидази та тиреоглобуліну, а також з'являються клітини певних фенотипів та особливі клітинні структури [15].

Дослідження останніх років свідчать, що є кореляція між вмістом тиреоцитів з експресією тиреоїдної пероксидази в пунктатах первинного папілярного тиреоїдного раку та на-

явності метастазів у післяопераційний період. Радіоїодорезистентні метастази з'являються лише у випадках, коли вміст клітин з експресією тиреоїдної пероксидази не перевищує 25,0% епітеліоцитів пунктату, що може бути використано для прогнозування поведінки папілярного раку в післяопераційний період.

Також експресія тиреоїдної пероксидази є вірогідно меншою в пункційному матеріалі радіоїодорезистентних метастазів порівняно з відповідним показником у радіоїодочувливих метастазах ПРЩЗ. На підставі цього факту розроблено новий метод передопераційного прогнозування радіоїодорезистентності метастазів тиреоїдних папілярних карцином. Ефективність радіоїодотерапії корелює з експресією тиреоїдної пероксидази в пунктатах метастазів ПРЩЗ [16].

Радіоїодорезистентність метастазів ДРЩЗ проявляється рядом факторів. По-перше, це зниження рівня тиреоглобуліну, що призводить до зменшення накопичення ¹³¹I в метастазах. По-друге, відсутність динаміки розміру вогнища та функціональних параметрів (коефіцієнт накопичення ¹³¹I).

На основі цих факторів пацієнти з РР ДРЩЗ поділяються на 4 категорії:

- з метастазами, які не накопичують йоду після першого курсу лікування. Цим пацієнтам властивий найменш оптимальний прогноз лікування;
- при зниженні накопичення ¹³¹I після першого діагностичного обстеження. У цій групі виражена схильність до прогресування захворювання;
- зниження рівня накопичення ¹³¹I у якомусь одному випадку діагностичного або постлікувального сканування. У цих випадках співпадали результати досліджень з використанням різних модальностей ¹⁸F-ФДГ-ПЕТ-сканування, комп'ютерна томографія (КТ), сцинтиграфія всього тіла (СВТ) з ¹³¹I;
- достовірно відсутнє накопичення ¹³¹I в метастазах і не-ефективна радіоїодотерапія.

Незважаючи на широкий спектр діагностичних методик для виявлення метастазів та рецидивів ДРЩЗ, проблема їх ранньої діагностики, прогнозування і лікування залишається недостатньо вирішеною, а пошуки найбільш оптимального діагностичного алгоритму післяопераційного ведення таких хворих є надзвичайно актуальними.

Можливості сцинтиграфії щитоподібної залози з ^{99m}Tc-пертехнетатом у виявленні йоднегативних метастазів ДРЩЗ дещо обмежені, оскільки мінімальний розмір вогнища, що візуалізується, становить 1 см. При діаметрі 1,5 см метастаз виявляється лише в 37% випадків [17].

Для підвищення специфічності сцинтиграфічного дослідження використовували двофазне радіонуклідне дослідження з радіофармапрепаратом з носієм та без. При цьому інформативність методики виявлення йоднегативних метастазів вдалося підвищити до наступних величин: чутливість становила 55–83% при специфічності 65–75% і точності 67–77%. Однак з появою нових носіїв для ^{99m}Tc двофазні радіонуклідні дослідження потребують подальшого вивчення.

КТ використовується для виявлення вогнищ невеликих розмірів та одержання інформації про взаємодію метастазів з оточуючими анатомічними структурами при післяопераційному обстеженні хворих на ДРЩЗ. Однак часто виникають проблеми з диференційною діагностикою післяопераційних рубцевих змін і рецидиву пухлини, а також неспецифічного збільшення лімфовузлів і їх метастатичного ураження. Для вирішення подібних проблем доцільно використовувати радіонуклідні методи дослідження.

Найбільшу діагностичну значимість для виявлення метастазів у пацієнтів з негативним результатом ¹³¹I-сканування та високим рівнем тиреоглобуліну має ПЕТ з ¹⁸F-ФДГ [18]. У середньому чутливість ПЕТ для ідентифікації йоднегативного вогнища становить 70–90%. Важливість виявлення таких вогнищ за допомогою ПЕТ змінює тактику лікування хворих

з йоднегативними формами ДРЩЗ, включаючи повторну операцію чи променеву терапію замість радіоїодотерапії [19].

Дані щодо чутливості ПЕТ у виявленні ¹³¹I-негативних рецидивів і метастазів залежно від рівня тиреотропного гормону відрізняються. Так, деякі автори [20] не виявили різниці в результатах ПЕТ при різних рівнях тиреотропного гормону. У той же час інші автори встановили, що введення рекомбінантного тиреотропного гормону достовірно підвищує чутливість ПЕТ-дослідження [21].

Численними дослідженнями, в тому числі і нашими даними, доведено, що ПЕТ/КТ з ¹⁸F-ФДГ є високоінформативною методикою не лише для виявлення йоднегативних вогнищ ДРЩЗ, а й для оцінки впливу інгібіторів тирозинкінази на функціональну активність метастатичних вогнищ за даними метаболічного сканування при лікуванні йоднегативних метастазів ДРЩЗ [22].

Встановлено також, що у зв'язку з можливим розвитком йоднегативних рецидивів у вигляді кісткових метастазів необхідно постійно комплексно спостерігати за станом пацієнта з використанням визначення онкомаркера ТГ, а також проведення СВТ, КТ, магнітно-резонансної томографії та ПЕТ/КТ [23].

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Schlumberger, M., & Brose, M. (2014). Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2(5), 356–358. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70215-8.
- Schlumberger, M., Pacini, F., & Tuttle, R. M. (2016). *Thyroid tumors* (4th ed.). Paris: IME.
- Ozkan, E., Aras, G., & Kucuk, N. O. (2013). Correlation ¹⁸F-FDG PET/CT findings with histopathological results in differentiated thyroid cancer patients who have increased thyroglobulin or antithyroglobulin antibody levels and negative ¹³¹I whole-body scan results. *Clinical Nuclear Medicine*, 38, 326–331. doi: 10.1097/RLU.0b013e318286827b.
- Солодяникова, О. І., Даниленко, В. В., Столярова, О. Ю., Сукач, Г. Г., & Саган, Д. Л. (2021). Ефективність комплексної терапії в поєднанні радіофармапрепарату та дистанційного опромінення. *Радіологічний вісник*, 1–2(78–79), 46–47.
- Worden, F. (2014). Treatment strategies for radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 6(6), 267–79. doi: 10.1177/1758834014548188.
- Shah, J. P. (2015). Thyroid carcinoma: epidemiology, histology, and diagnosis. *Clinical Advances in Hematology & Oncology*, 13(4), 3–6. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5526593/.
- Antonelli, A., Ferri, C., Ferrari, S. M., Sebastiani, M., Colaci, M., Ruffilli, I., & Fallahi, P. (2010). New Targeted Molecular Therapies for Dedifferentiated Thyroid Cancer. *Journal of Oncology*, 2010, 921682. doi: 10.1155/2010/921682.
- Chung, J. K., Youn, H. W., Kang, J. H., Lee, H. Y., & Kang, K. W. (2010). Sodium iodide symporter and the radioiodine treatment of thyroid carcinoma. *Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 44(1), 4–14. doi: 10.1007/s13139-009-0016-1.
- Yan, C., Huang, M., Li, X., Wang, T., & Ling, R. (2019). Relationship between BRAF V600E and clinical features in papillary thyroid carcinoma. *Endocrine Connections*, 8(7), 988–996. doi: 10.1530/EC-19-0246.
- Barollo, S., Pennelli, G., Vianello, F., Fernando, S. W., Negro, I., Bochin, M., ... Mian, C. (2010). BRAF in primary and recurrent papillary thyroid cancers: the relationship with (131)I and 2-[(18)F]fluoro-2-deoxy-d-glucose uptake ability. *European Journal of Endocrinology*, 163(4), 659–663. doi: 10.1530/EJE-10-0290.
- Wang, C., Zhang, X., Li, H., Li, X., & Lin, Y. (2017). Quantitative thyroglobulin response to radioactive iodine treatment in predicting radioactive iodine-refractory thyroid cancer with pulmonary metastasis. *PLoS One*, 12(7), e0179664. doi: 10.1371/journal.pone.0179664.
- Зелінська, Г. В. (2018). Можливості цитологічної діагностики в передопераційному прогнозуванні поведінки пухлин та виборі адекватної терапії. *Ендокринологія*, 23(1), 47–53.
- Ács, B., Kulka, J., Kovács, K. A., Teleki, I., Tökés, A. M., Meczker, Á., ... Szász, A. M. (2017). Comparison of 5 Ki-67 antibodies regarding reproducibility and capacity to predict prognosis in breast cancer: does the antibody matter? *Human Pathology*, 65, 31–40. doi: 10.1016/j.humpath.2017.01.011.
- Тронько, М. Д., Зелінська, Г. В., Кваченюк, А. М., Божок, Ю. М., & Кулініченко, Г. М. (2019). Алгоритм передопераційного прогнозування радіоїодорезистентності папілярного раку щитоподібної залози з використанням матеріалу тонкоіглових аспіраційних пункційних біопсій. *Проблеми ендокринної патології*, 4(70), 96–103.
- Zelinskaya, A., Kvachenyuk, A., Kulinichenko, G., & Moroz, V. (2020). Cytological characteristics of postoperative metastases of papillary thyroid cancer

during the development of secondary radioiodine refractoriness. *Eureca: Life science*, 1, 3–10. doi.org/10.21303/2504-5695.2020.001117.

16. Зелінська, Г. В. (2019). Цитохімічне та імуноцитохімічне дослідження експресії тиреоїдної пероксидази в передопераційній діагностиці папілярного раку щитоподібної залози та його радіоїодорезистентних метастазів. *Онкологія*, 21(3), 213–218. doi: 10.32471/oncology.2663-7928.t-21-3-2019-g.7925.

17. Czepczyrski, R., Gryczyrska, M., & Ruchala, M. (2016). ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC in the diagnosis of differentiated thyroid carcinoma refractory to radioiodine treatment. *Nuclear medicine review*, 19(2), 67–73. doi: 10.5603/NMR.2016.0015.

18. Rosenbaum-Krumme, S. J., Gorges, R., Bockisch, A., & Binse, I. (2012). 18FDG-PET/CT changes therapy in high-risk DTC after first radioiodine. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 39(9), 1373–1380. doi: 10.1007/s00259-012-2065-4.

19. Trubek, T., Kowalska, A., Lesiak, J., & Młynarczyk J. (2014). The role of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with suspected recurrence or metastatic differentiated thyroid carcinoma with elevated serum thyroglobulin and negative I-131 whole body scan. *Nuclear medicine review. Central & Eastern Europe*, 17(2), 87–93. doi: 10.5603/NMR.2014.0023.

20. Wierst, R., Brans, B., Havekes, B., Kemerink, G. J., Halders, S. G., Schaper, N. N., ... Jentzen, W. (2016). Dose-Response Relationship in Differentiated Thyroid Cancerpatients Under-going Radioiodine Treatment Assessed by Means of ¹²⁴I PET/CT. *The Journal of Nuclear Medicine*, 57(7), 1027–1032. doi: 10.2967/jnumed.115.168799.

21. Bannas, P., Derlin, T., Groth, M., Apostolova, I., Adam, G., Mester, J., & Klutmann, S. (2012). Can (18)F-FDG PET/CT be generally recommended in patients with differentiated thyroid carcinoma and elevated thyroglobulin levels but negative ¹³¹I whole-body scan? *Annals of Nuclear Medicine*, 26(1), 77–85. doi: 10.1007/s12149-011-0545-4.

22. Солодяникова, О. І., Саган, Д. Л., Сукач, Г. Г., Трацевський, В. В., & Туричина, В. Л. (2017). Діагностичний супровід та лікування метастатичного радіоїодорезистентного раку щитоподібної залози. *Радіологічний вісник*, спецвипуск, 31.

23. Solodyannikova, O., Danilenko, V., & Stolarova, O. (2020). *Complex treatment of bone metastases of tumors of different origin*. Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine, October 22–30 2020, Virtual. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 47(1), 693–694.

Formation of radioiodine resistance in patients with differentiated thyroid cancer and possibilities of its prediction. Data from own research and literature were used

O. I. Solodyannikova¹, A. V. Zelinskaya², V. V. Danylenko¹

¹Nonprofit Organization National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine

²«V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

The work is devoted to the study of the mechanisms of formation of radioiodine resistance in patients with differentiated thyroid cancer. As a result of the analysis of domestic and foreign research, as well as partly our own data, it was established that the peculiarities of the formation of radioiodine resistance in DTGC can be used to predict the postoperative monitoring of patients and to make decisions about the use of treatment technologies in remote iodine-negative recurrences of DTGC. The use of an immunohistochemical marker for predicting radioiodine resistance (sodium-iodine symporter antigen SIS) on histological specimens of papillary thyroid cancer was studied. The possibilities of methods for the study of postoperative histological material, for the possible prediction of sensitivity or resistance to RIT were investigated.

Key words: differentiated thyroid cancer; radioiodine resistance; indicators of radioiodine resistance formation; cytological diagnosis; preoperative prognosis.

Адреса для листування:

Солодяникова Оксана Іванівна

03022, Київ, вул. Здановської Юлії, 33/43

Державне некомерційне підприємство «Національний інститут раку»

E-mail: oik2000@ukr.net

Correspondence:

Oksana Solodyannikova

33/43 Yulia Zdanovska str., Kyiv, 03022

Nonprofit Organization National Cancer Institute

E-mail: oik2000@ukr.net