

О.І. Солодяникова, Н.В. Банковська, В.В. Даниленко, В.Л. Туріцина

Побічні прояви таргетної терапії йод-негативного раку щитоподібної залози

Державне некомерційне підприємство «Національний інститут раку» Київ, Україна

Одержано 20.01.2025

Прийнято до друку 6.02.2025

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.34158

Мета роботи — оцінити вплив на ефективність лікування йод-негативних метастазів диференційованого раку щитоподібної залози (ДРЩЗ) за допомогою інгібіторів тирозинкінази, побічних проявів таргетної терапії. **Методи дослідження** та апаратура: сцинтиграфія всього тіла (СВТ) з ^{99m}Tc -MIBI; СВТ з ^{99m}Tc -DMCA; позитронно-емісійна томографія (ПЕТ) з ^{18}F -фтордезоксиглюкозою (^{18}F -ФДГ); методи статистичної обробки результатів; двоходетекторна гамма-камера фірми «Mediso» (Угорщина), однофотонний емісійний комп'ютерний томограф (ОФЕКТ) «E. CAM 180». **Результати.** Проліковано 60 хворих з ДРЩЗ таргетним препаратом сорафеніб, проведено СВТ з ^{99m}Tc -MIBI з метою оцінки лікувальної ефективності за сцинтиграфічним зображенням. Розроблено методику лікування інгібіторами тирозинкінази йод-негативних метастазів ДРЩЗ. У 20 пацієнтів з ДРЩЗ та йод-негативними метастазами проведено сцинтиграфічну оцінку ефективності лікування за допомогою ПЕТ з ^{18}F -ФДГ. У 8 хворих, у яких виявлено ураження кісток, лікування здійснювалося за допомогою радіонуклідної та дистанційної променевої терапії. Контроль ефективності лікування здійснювався за допомогою СВТ з ^{99m}Tc -MDP. **Висновки.** Отже, виявлені та проаналізовані побічні прояви таргетної терапії йод-негативних метастазів доводять необхідність регулярного спостереження за допомогою радіонуклідних нейодних методів візуалізації.

Ключові слова: таргетна терапія; йод-негативний рак; щитоподібна залоза.

ВСТУП

Сучасний менеджмент лікування йод-негативних метастазів ДРЩЗ має свої особливості. По-перше, це супресивна гормональна терапія тироксинам під контролем рівня тиреотропного гормону (ТТГ) $<0,1 \text{ mU/L}$ [1]. По-друге, за необхідності — променеве лікування окремого локуса. При прогресуванні захворювання таргетна терапія першої лінії. Контроль за ефективністю лікування здійснюється за допомогою діагностичного дослідження з одержанням зображення кожні 4–6 міс.

Останніми роками в Україні зареєстровані та почали застосовуватися в лікуванні рефрактерних форм ДРЩЗ інгібітори тирозинкінази (сорафеніб, сунітиніб). Проте лише в поодиноких дослідженнях вивчалися цитологічні аспекти у прогнозуванні радіоїодорезистентності папілярного раку щитоподібної залози [2], розроблявся радіонуклідний моніторинг та діагностичний алгоритм для виявлення рецидивів і метастазів у хворих з йод-негативними формами ДРЩЗ [3–4]. Водночас науково-клінічні аспекти лікування радіоїодорезистентного папілярного раку щитоподібної залози в українській онкології та радіології практично не досліджуються.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для досягнення мети дослідження проліковано 60 осіб, а для оцінки ефективності використані дані 48 хворих з йод-негативними метастазами ДРЩЗ, з яких у 10 ефективність лікування оцінювали за допомогою СВТ з ^{99m}Tc -MIBI. У 20 пацієнтів безпосередні результати лікування інгібіторами тирозинкінази аналізували за допомогою ПЕТ з ^{18}F -ФДГ. Група, в якій у разі наявності ураження кісток лікування здійснювалося за допомогою радіонуклідної та дистанційної променевої терапії, охоплювала 8 пацієнтів (рисунки).

Методика лікування сорафенібом. Застосування препарату сорафенібу (Нексавар®) в якості пероральної таргетної монотерапії у пацієнтів з ДРЩЗ, рефрактерним до RIA-терапії, проводилося в дозі 800 мг на добу (2 таблетки по 200 мг 2 рази на добу), що сприяє досягненню позитивного результату лікування з передбачуваним та керованим профілем побічних явищ. Механізм дії препарату Нексавар® базується на тому, що він є інгібітором низки ферментів із групи кіназ, що знижує проліферацію пухлинних клітин *in vitro*. Доведено, що сора-

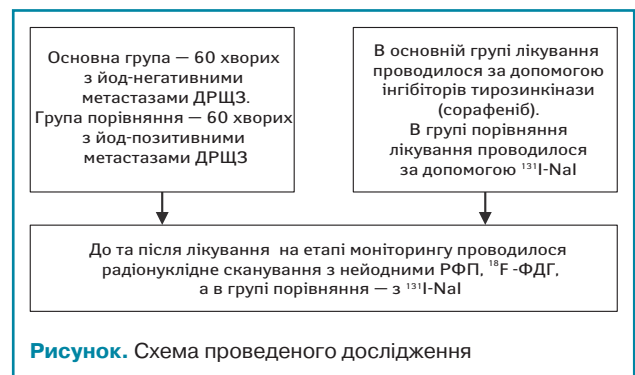
феніб інгібує численні внутрішньоклітинні кінази (с-CRAF, BRAF та мутовану *BRAF*) та кінази клітинної поверхні (KIT, FLT-3, RET, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR- β).

Основним критерієм ефективності препарату була оцінка за результатами радіологічних обстежень та контролем над захворюванням за даними динаміки рівнів онкомаркера — тироглобуліну.

РЕЗУЛЬТАТИ

Використання протипухлинних препаратів, зокрема і таргетних, супроводжується розвитком побічних ефектів. Серед них переважають реакції, зумовлені ураженням клітин з високим темпом проліферації, а саме в кровотворних та імунотропних органах. Крім того, протипухлинні препарати здатні ушкоджувати з різною частотою практично всі функціональні структури. Частота різних видів токсичності не однакова: найчастіше трапляються гастроінтестинальні ($<90\%$) і гематологічні (85–90%). Дещо рідше (40–50%) виявляється гепатонепротропна, а також кардіоваскулярна токсичність. Ураження нервово-м'язової та респіраторної систем відмічається у 20–25% усіх пацієнтів.

На ступінь вираженості токсичності цитостатиків впливає вихідний загальний стан хворого, що визначається за шкалою Карновського. Зниження функціональної активності $<50\%$ потребує суворого моніторингу хворих, а в деяких випадках модифікації дози протипухлинного препарату.



Рисунки. Схема проведення дослідження

Таблиця. Структура побічних явищ при лікуванні йод-негативного ДРЩЗ препаратом Нексавар® (сорафеніб)

Побічні прояви	Кількість хворих (n=60)
Діарея	12
Висип на кінцівках	18
Долонно-підшовний синдром у вигляді лущення шкіри з виразкуванням	24
Помірна алопеція	6

У наших дослідженнях при застосуванні препарату Нексавар® (сорафеніб) у хворих з йод-негативним ДРЩЗ відмічалися наступні побічні ефекти: діарея, висип на кінцівках, долонно-підшовний синдром у вигляді лущення шкіри і в деяких випадках — звиразкування і помірна алопеція.

Згідно з даними, представленими в таблиці, найбільшу частку становили хворі з долонно-підшовним синдромом, досить часто фіксувався гастроінтестинальний синдром у вигляді діареї. Відносно рідко відмічався висип на кінцівках та помірна алопеція.

Схеми лікування побічних проявів узгоджувалися з лікарем-хіміотерапевтом для визначення необхідності корекції дози, тимчасового припинення лікування та термінів відновлення терапії.

З усіх пролікованих терапію препаратом Нексавар® (сорафеніб) завершили 28 пацієнтів, у 7 з них у зв'язку з розвитком побічних проявів тяжкого ступеня лікування було призупинене.

Так, інгібітори тирозинкінази, а саме сорафеніб, крім лікувального впливу на радіоїоднегативні метастази ДРЩЗ, мають і побічні явища, які необхідно моніторувати з метою подальшого застосування в комплексній терапії ДРЩЗ.

ВИСНОВКИ

1. За допомогою аналізу безпосередніх результатів таргетної терапії метастазів йод-негативного раку щитоподібної залози виявлено різномірну реакцію на терапію, що зумовило необхідність подальшого лікування та обстеження хворих такої категорії.

2. Проаналізовані можливі побічні ефекти терапії інгібіторами тирозинкінази свідчать про найвищий відсоток розвитку долонно-підшовного синдрому у вигляді лущення шкіри з виразкуванням та висипом на кінцівках.

3. Виявлені побічні прояви таргетної терапії йод-негативних метастазів доводять необхідність регулярного спостереження за допомогою радіонуклідних нейондних методів візуалізації.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Rothenberg, S. M., McFadden, D. G., Palmer, E. L., Daniels, G. H., & Wirth, L. J. (2015). Redifferentiation of iodine-refractory *BRAF* V600E-mutant metastatic papillary thyroid cancer with dabrafenib. *Clinical Cancer Research*, 21(5), 1028–1035. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2915.

2. Зелінська, Г. В., Кулініченко, Г. М., Устименко, Г. Я., & Моторний, Є. О. (2016). Субклональна структура популяції тироцитів радіоїодорефрактерних та радіоїодочутливих метастазів папілярного раку щитоподібної залози. *Український радіологічний журнал*, 24(3), 15–18. In Ukraine.

3. Ozkan, E., Aras, G., Kucuk, N. O., & Ozkan, E. (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(5), 326–331. doi: 10.1097/RLU.0b013e318286827b.

4. Trybek, 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 in Central and Eastern Europe*, 17(2), 87–93. doi: 10.5603/NMR.2014.0023.

Side effects of iodine-negative thyroid cancer targeted therapy

O.I. Solodyannikova, N.V. Bankovska, V.V. Danylenko, V.L. Turitsyna
Nonprofit Organization National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine

The aim of the work is to assess the effect on the effectiveness of treatment of iodine-negative metastases of differentiated thyroid cancer (DTC) with the help of tyrosine kinase inhibitors, side effects of targeted therapy. **Research methods** and equipment — scintigraphy of the whole body with ^{99m}Tc-MIBI; whole body scintigraphy with ^{99m}Tc-DMCA; positron emission tomography with ¹⁸F-FDG; methods of statistical processing of results; two-detector gamma camera of the company «Mediso» (Hungary), single-photon emission computed tomography (SPECT) «E. CAM 180». **Results.** 60 patients with DTC were treated with the targeted drug sorafenib, scintigraphy of whole body with ^{99m}Tc-MIBI was performed in order to evaluate the therapeutic effectiveness by scintigraphic imaging. A method of treatment with drugs, tyrosine kinase inhibitors, of iodine-negative metastases of DTC has been developed. A scintigraphic evaluation of the effectiveness of treatment using PET with ¹⁸F-FDG was carried out in 20 patients with DTC and iodine-negative metastases. In 8 patients, in whom bone damage was detected, treatment was carried out with the help of radionuclide and remote radiation therapy. Control of treatment effectiveness was carried out using scintigraphy of whole body with ^{99m}Tc-MDP. **Conclusions.** In this way, the revealed side effects of targeted therapy of iodine-negative metastases prove the need for regular monitoring with the help of radionuclide non-iodine imaging methods.

Key words: iodine-negative; thyroid cancer; targeted therapy.

Адреса для листування:

Солодяннікова 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 Yulii Zdanovskoi str., Kyiv, 03022

Nonprofit Organization National Cancer Institute

E-mail: oik2000@ukr.net