

Первый отечественный опыт применения рекомбинантного человеческого тиреотропного гормона при подготовке больных высокодифференцированным раком щитовидной железы к радиодиагностике и радиойодаблации

© *И.И. Дедов*^{1, 2}, *П.О. Румянцев*^{1*}, *К.С. Нижегородова*¹,
*К.Ю. Слащук*¹, *В.С. Ясюченя*¹, *М.С. Шеремета*¹, *М.В. Дегтярев*¹,
*Л.В. Никанкина*¹, *Г.А. Мельниченко*^{1, 2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, г. Москва, Россия

² ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва, Россия

Обоснование. Традиционно применяемая эндогенная стимуляция синтеза тиреотропного гормона путем длительной отмены тиреоидных гормонов для проведения радиодиагностики и радиойодтерапии вызывает выраженный гипотиреоз, что ухудшает самочувствие пациентов и может привести к серьезным нежелательным явлениям, а также росту и диссеминации опухоли. Экзогенная стимуляция рекомбинантным человеческим тиреотропным гормоном (рч-ТТГ, тиротропином-альфа) вызывает кратковременное повышение уровня тиреотропного гормона и не обладает вышеозначенными отрицательными эффектами.

Цель. Оценить эффективность и безопасность рч-ТТГ при подготовке больных высокодифференцированным раком щитовидной железы (ВДРЩЖ) к радиодиагностике и радиойодтерапии.

Методы. Нами проведено интервенционное одноцентровое проспективное выборочное неконтролируемое неослепленное исследование эффективности и безопасности использования рч-ТТГ для подготовки пациентов с ВДРЩЖ к радиодиагностике и послеоперационной радиойодаблации. В исследование включены 88 пациентов: в 54 случаях для подготовки к послеоперационной радиойодтерапии (радиойодаблации), в 34 случаях – к радиодиагностике с целью оценки эффективности комбинированного лечения и исключения рецидива опухоли. На фоне экзогенной стимуляции рекомбинантным человеческим тиреотропным гормоном (рч-ТТГ, тиротропином-альфа) проводили определение уровня тиреотропного гормона, тиреоглобулина, скинтиграфию в режиме «все тело», а также оценку нежелательных явлений.

Результаты. Содержание тиреотропного гормона достигало или превышало пороговое значение (30 мМЕ/мл) через 24 ч после первой инъекции рч-ТТГ у 86% пациентов, через 48 ч – у 100%, причем у 66 (75,1%) пациентов оно превысило значение 100 МЕ/мл. Максимальные значения уровня тиреоглобулина были достигнуты через 72 ч после первой инъекции. Инъекции рч-ТТГ хорошо переносились пациентами: в группе радиодиагностики слабость отметили 2 человека (5,8%), 1 пациент (2,9%) отметил признаки диспепсического расстройства; в группе радиойодаблации 4 пациента (7,4%) заявили о слабости, у 1 пациентки (1,8%) отмечено выраженное снижение памяти с последующим восстановлением ментальных способностей до исходного уровня, что, вероятнее всего, было обусловлено преклонным возрастом пациентки (82 года).

Заключение. Использование экзогенного рекомбинантного человеческого тиреотропного гормона (тиротропина-альфа) обладает высокой эффективностью при подготовке пациентов с ВДРЩЖ к радиодиагностике и радиойодаблации. Использование препарата не сопряжено с отрицательными эффектами, свойственными отмене тиреоидных гормонов. Наибольшей диагностической информативностью обладают значения содержания тиреоглобулина, определенные через 72 ч после первой инъекции рч-ТТГ.

Ключевые слова: тиреотропный гормон, радиодиагностика, радиойодаблация, высокодифференцированный рак щитовидной железы, тиреоглобулин, тиротропин-альфа.

Recombinant human thyrotropin in radioiodine diagnostics and radioiodine ablation of patients with well-differentiated thyroid cancer: the first experience in Russia

© Ivan I. Dedov^{1, 2}, Pavel O. Rumyantsev^{1*}, Ksenia S. Nizhegorodova¹, Konstantin Y. Slashchuk¹, Valentina S. Yasyuchenya¹, Marina S. Sheremeta¹, Michail V. Degtyarev¹, Larisa V. Nikankina¹, Galina A. Melnichenko^{1, 2}

¹ Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Background. Traditional endogenous stimulation of thyroid-stimulating hormone (TSH) by means of long-term withdrawal of thyroid hormones for radioiodine diagnostics and radioiodine therapy causes severe hypothyroidism, which worsens patients' general well-being and may lead to side effects and cause tumor growth and dissemination. Exogenous stimulation with recombinant human TSH (rh-TSH, thyrotropin-alfa) causes short-term increases in TSH levels and does not have the above-mentioned side effects.

Purpose. To estimate the efficacy and safety of rh-TSH in preparation of patients with well-differentiated thyroid cancer for radioiodine diagnostics and radioiodine therapy.

Methods. We conducted an interventional single-center prospective unblinded uncontrolled study of the efficacy and safety of thyrotropin-alfa to prepare patients with well-differentiated thyroid cancer to radioiodine diagnostics and post-surgery radioiodine ablation. The study included 88 patients with well-differentiated thyroid cancer: 54 patients were prepared for post-surgery radioiodine ablation; 34 patients – for radioiodine diagnostics to evaluate combined treatment efficacy and exclusion of tumor recurrence. The level of TSH, thyroglobulin, antibodies to thyroglobulin, whole body scintigraphy, and side effects were measured during exogenous stimulation with thyrotropin-alfa.

Results. The level of TSH reached or exceeded the target level (30 mIU/ml) 24 hours after the first injection of recombinant thyrotropin-alfa in 86% of patients; after 48 hours in 100%, the level exceeding 100 IU/ml was observed in 66 (75.1%) patients. The maximum levels of thyroglobulin and antibodies to thyroglobulin were reached 72 and 48 hours after the first injection, respectively. The injections of thyrotropin-alfa were well-tolerated by the patients. In the group for radioiodine diagnostics 2 (5.8%) patients complained of fatigue, 1 (2.9%) patient had signs of dyspeptic disorder, while in the group for radioiodine ablation 4 (7.4%) patients complained of fatigue, 1 (1.8%) patient had marked memory problems that disappeared later (they must have been caused by the patient's advanced age (82 years)).

Conclusions. Exogenous recombinant human thyroid-stimulating hormone (thyrotropin-alfa) is highly effective in preparation of patients with well-differentiated thyroid cancer for radioiodine diagnostics and radioiodine ablation. It does not have side effects, which are typical of withdrawal of thyroid hormones. The levels of thyroglobulin and antibodies to thyroglobulin measured 72 hours after the first injection of thyrotropin-alfa have the biggest diagnostic informative value.

Key words: thyroid-stimulating hormone, recombinant human TSH, radioiodine, scintigraphy, radioiodine ablation, well-differentiated thyroid cancer, thyroglobulin, thyrotropin-alfa.

Обоснование

Заболеваемость раком щитовидной железы (РЩЖ) в Российской Федерации (РФ) в 2016 г. составила 8,31 человека на 100 тыс. населения, в течение года выявлено 12 194 случая [1]. Пик заболеваемости РЩЖ приходится на возраст 50–70 лет, соотношение лиц мужского и женского пола – 1 : 5,5. Среди женщин РЩЖ составил 3,2% (10 321 случай) всех случаев злокачествен-

ных новообразований, среди мужчин – 0,7% (1873 случая) [1].

В период с 2006 по 2016 г. заболеваемость РЩЖ выросла на 36,5% (в среднем на 3,6% в год). Наиболее очевидной причиной повышения заболеваемости в РФ, как и во всех экономически развитых странах мира, является улучшение диагностики скрытых (латентных, инциденталом) папиллярных микрокарцином (до 1 см). Рост за-

болеваемости РЩЖ наблюдается во всех регионах РФ, в тройку лидеров по заболеваемости РЩЖ входят Брянская область, Алтайский край и Санкт-Петербург [1]. Дополнительным фактором, влияющим на высокую заболеваемость РЩЖ, является радиационный фактор. В Брянской области это отдаленные последствия Чернобыльской аварии и, как следствие, более высокая заболеваемость среди облученных в детском и подростковом возрасте; в Алтайском крае – повышенный естественный радиационный фон (горная местность). Количество людей в РФ с диагнозом РЩЖ в анамнезе точно не известно и, по приблизительным оценкам, находится в диапазоне 250–350 тыс. человек.

Высокодифференцированный рак щитовидной железы (ВДРЩЖ) представлен папиллярным и фолликулярным гистологическими типами карцином, составляющих в среднем 95% всех случаев РЩЖ [1].

ВДРЩЖ является ТТГ-зависимой карциномой. Доказано, что повышенный уровень тиреотропного гормона (ТТГ) ассоциирован с более высоким риском развития ВДРЩЖ и более агрессивным его клиническим течением, проявляющимся большей частотой распространенных стадий опухоли [2]. Длительное повышение ТТГ стимулирует рост резидуальных остатков тиреоидной ткани и опухолевых очагов, поэтому пациентам высокого и умеренного риска необходим постоянный прием левотироксина в дозе, обеспечивающей подавление секреции ТТГ гипофизом [3].

Основные эффекты ТТГ на клетки щитовидной железы [3]:

- стимуляция роста/пролиферации тиреоцитов;
- стимуляция экспрессии гена тиреоглобулина;
- стимуляция экспрессии гена тиреоидной пероксидазы;
- стимуляция экспрессии гена натрий-йодидного симпортера;
- стимуляция органификации йода;
- стимуляция связывания йодотирозина;
- стимуляция резорбции тиреоглобулина из коллоида;

• стимуляция секреции тироксина (T_4), трийодтиронина (T_3) и тиреоглобулина (ТГ) в кровь.

Для обеспечения высокого захвата йода остаточной тиреоидной тканью, которая в том или ином количестве всегда остается после хирургического удаления органа, а также опухолевыми клетками высокодифференцированной карциномы щитовидной железы, чаще всего сохраняющими йоднакопительную способность, необходимо обеспечить уровень ТТГ в крови более 30 мМЕ/мл [4, 5]. Традиционным методом подготовки пациентов к радиойоддиагностике (РЙД) и радиойодтерапии (РЙА) является эндогенная стимуляция синтеза ТТГ посредством отмены левотироксина натрия на срок 3–4 нед (у взрослых – на 4 нед, у детей – на 3 нед) [6]. При проведении эндогенной стимуляции на фоне длительной отмены тиреоидных гормонов развиваются клинические признаки гипотиреоза: брадикардия, одышка, пастозность, увеличение массы тела, снижение перистальтики кишечника (запоры), слуховая декомпенсация, ухудшение качества волос и кожи, снижение памяти и внимания, депрессия, нарушения менструального цикла у женщин, в биохимическом анализе крови дислипидемия и гиперурикемия. На фоне отеков значительно снижается функция почек, которые являются основными органами выведения радиоактивного йода из организма, что значительно увеличивает лучевую нагрузку. Степень выраженности симптомов зависит от степени повышения уровня ТТГ, наличия хронических заболеваний и прочих индивидуальных особенностей пациентов. Особенно тяжело гипотиреоз переносят пациенты пожилого возраста с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, легких, печени, центральной нервной системы, сахарным диабетом, избыточной массой тела. Помимо ухудшения качества жизни и трудоспособности гипотиреоз может привести к обострению хронических заболеваний и спровоцировать критическое состояние.

При проведении радиологических методов диагностики и терапии во избежание йодной блокады (за счет высокого содержания стабильного йода в крови) необходима

йод-ограниченная диета в течение как минимум одной-двух недель (уровень йода в крови должен быть менее 50 мкг/мл), а также исключение как минимум за 2 мес йодконтрастных средств (при выполнении КТ) и йодсодержащих веществ (амиодарон, йодомарин, йодсодержащие биологически активные добавки, растворы йода).

История развития метода экзогенной стимуляции ТТГ

В начале 1980-х гг. для экзогенной стимуляции пытались использовать ТТГ, экстрагированный из гипофиза крупного рогатого скота (10 МЕ/сут в течение 3 дней), что вызывало аллергические реакции (местное уплотнение, крапивница, анафилактический шок и пр.), при повторном использовании экстракта эффективность стимуляции снижалась по причине формирования нейтрализующих ТТГ аутоантител [6, 7]. Попытки использования человеческого ТТГ из трупного материала также оказались небезопасными ввиду высокого риска инфицирования, в ряде случаев это приводило к развитию энцефалопатий (болезнь Крейтцфельда–Якоба) [8].

Впервые рекомбинантный человеческий ТТГ (рч-ТТГ, тиреотропин-альфа) был получен группой японских исследователей из Университета Осака во главе с S. Watanabe в 1987 г. посредством трансформации плазмидами α - и β -субъединиц человеческого ТТГ клеточной культуры FRTL-5 яичников китайских хомячков [9]. По структуре рч-ТТГ, как и гипофизарный ТТГ, представляет собой гетеродимерный гликопротеид, состоящий из двух нековалентно связанных субъединиц: α -субъединицы из 92 аминокислотных остатков, содержащих два N-связанных сайта гликозилирования (аспарагин 52 и 78), и β -субъединицы из 118 аминокислот, содержащих одно N-связанное гликозилирование аспарагина [10]. Вариант гликозилирования рч-ТТГ отличается от гипофизарного и является оригинальной технологией производителя: рч-ТТГ, синтезированный в биореакторах, имеет гораздо более высокое содержание сиаловой кислоты, чем человеческий гипофизарный ТТГ [11, 12]. Кроме того, N-ацетилгалактозамин, присутствующий

в нативном ТТГ человека в виде терминального сульфатированного олигосахарида цепи, отсутствует в рч-ТТГ. Это объясняется отсутствием N-ацетилгалактозаминтрансферазы в клетках яичника китайских хомячков, которые используются в качестве клеточной линии для производства рч-ТТГ [12, 13].

В силу вышеобозначенных молекулярных особенностей рч-ТТГ гомологичен гипофизарному ТТГ человека и обладает *in vivo* аналогичной биологической активностью, но является более силилированным, что замедляет клиренс [13]. Продемонстрировано, что рч-ТТГ остается в крови значительно дольше гипофизарного ТТГ, период полувыведения 0,9 мг рч-ТТГ составляет 25 ± 10 ч, в то время как гипофизарного ТТГ – менее 100 мин [12, 14].

В 1991 г. N.R. Thotakura и соавт. впервые сообщили о тестировании *in vitro* рекомбинантного ТТГ, синтезированного клетками яичников китайских хомячков, под действием которого повышалось образование циклического аденозинмонофосфата тиреоцитов крыс (FRTL-5 клетки), что доказывало его биологическую активность [12].

Первое клиническое исследование тиротропина-альфа (I/II фаза) было опубликовано в 1994 г. [14]. В период 1995–1997 гг. в США и Европе было проведено многоцентровое открытое рандомизированное клиническое исследование с двойным параллельным ручным контролем (протокол исследования TSH95-0101, III фаза). В исследование было включено 229 пациентов с гистологически подтвержденным ВДРЩЖ: уровень тиреоглобулина на фоне стимуляции тиротропином-альфа достигал максимума в интервале 24–72 ч. Хорошая переносимость и сопоставимая диагностическая эффективность по результатам данного исследования позволили рекомендовать рч-ТТГ для РИД у больных ВДРЩЖ [15].

В последующем в результате двух рандомизированных клинических исследований была подтверждена сопоставимая информативность диагностики на фоне отмены гормонов и введения рч-ТТГ [16, 17]. Клиническое исследование B.R. Naugen и соавт. (1999) включало 220 пациентов [16]. В нем сравнивались две различные схемы приме-

нения тиротропина-альфа: две инъекции с разницей в 24 ч и три инъекции с разницей в 72 ч. Различий в диагностической информативности между схемами введения выявлено не было, поэтому в инструкции рекомендована первая схема дозирования как более удобная. Эти исследования легли в основу международных рекомендаций по ведению больных ВДРЩЖ и регистрации препарата в США (1998 г.) и Европе (2003 г.). Оставались сомнения в непредвзятости авторов двух исследований ввиду того, что оба они осуществлялись при поддержке компании-производителя тиреотропина-альфа (Джензайм), но последующие исследования подтвердили отсутствие различий диагностической информативности (ТГ и скintiграфия всего тела) стимуляционного теста, проводимого путем отмены тиреоидных гормонов, и теста с рч-ТТГ [18].

В 2006 г. были опубликованы результаты европейского проспективного рандомизированного клинического исследования, которое продемонстрировало аналогичную эффективность первой послеоперационной радиойодтерапии (радиойодаблации) при использовании рч-ТТГ в сравнении с таковой при отмене тиреоидных гормонов [19]. Данное клиническое исследование расширило показания к использованию тиротропина-альфа (рч-ТТГ) до РИА в Европе (2005 г.) и США (2007 г.).

При использовании рч-ТТГ при проведении РИА на 30% снижается лучевая нагрузка на организм по сравнению с отменой тироксина [20, 21]. Причиной является то, что при кратковременном повышении ТТГ на фоне стимуляции тиреотропином-альфа, в отличие от длительного повышения ТТГ при отмене тиреоидных гормонов, не страдает функция почек. Снижение лучевой нагрузки на фоне рч-ТТГ уменьшает риск возникновения вторичных радиационно-индуцированных опухолей (лейкемии, рака слюнных желез).

В рандомизированном проспективном клиническом исследовании обнаружено, что лечебная активность ^{131}I 50 мКи и 100 мКи одинаково эффективна при стимуляции рч-ТТГ, в том числе при наличии метастазов рака щитовидной железы в лимфатические узлы [22].

По результатам ПЭТ/КТ, на фоне стимуляции рч-ТТГ повышается захват очагами ВДРЩЖ фтор-дезоксиглюкозы [23].

С начала использования рч-ТТГ были подозрения, что в ответ на рч-ТТГ, так же как на ранее применявшийся ТТГ животного (бычий) происхождения, могут вырабатываться аутоантитела к ТТГ. Однако эти подозрения не подтвердились в клинической практике [14], в том числе и у пациентов, получавших рч-ТТГ многократно [14, 15].

До сих пор в РФ не было альтернативы эндогенной стимуляции ТТГ путем длительной отмены приема тиреоидных гормонов.

Цель

Оценить эффективность и безопасность рч-ТТГ (тиротропина-альфа) при подготовке больных высокодифференцированным раком щитовидной железы к радиойоддиагностике и радиойодтерапии.

Методы

Дизайн исследования

Нами было проведено интервенционное одноцентровое проспективное выборочное неконтролируемое неослепленное исследование оценки эффективности и безопасности использования тиротропина-альфа для подготовки пациентов с ВДРЩЖ к радиойоддиагностике и послеоперационной радиойодаблации.

Критерии соответствия

Для участия в исследовании пациентов отбирали по критериям включения и невключения.

Критерии включения:

- высокодифференцированный рак щитовидной железы по результатам гистологического исследования;
- проведение тиреоидэктомии на этапе хирургического лечения;
- супрессированный уровень тиреотропного гормона (менее 0,2 мМЕ/мл);
- соблюдение низкоiodной диеты в течение 14 дней до первой инъекции рч-ТТГ;
- отмена приема тиреоидных гормонов за 4 дня до первой инъекции рч-ТТГ;

- стойкая компенсация хронических заболеваний;
- добровольное информированное согласие на введение препарата.

Критерии невключения:

- другая злокачественная опухоль (кроме ВДРЦЖ);
- беременность и период лактации (для исключения беременности перед включением в исследование у женщин репродуктивного возраста определяли концентрацию β -хорионического гонадотропина человека (β -ХГЧ) в крови иммуноферментным методом (набор ИммуноФА-бета-ХГЧ));
- декомпенсация хронических заболеваний;
- возраст моложе 18 лет;
- отказ пациента от участия в исследовании.

Продолжительность исследования

Общая продолжительность исследования составила 12 мес в период с 01.07.2017 по 30.06.2018.

Обследование и подготовка пациента проводились в течение 5 дней: сначала проводился забор периферической крови на анализ базального уровня ТТГ и ТГ, сразу после этого внутримышечно два раза во-

дился рч-ТТГ (с разницей в 24 ч), на третий день после взятия анализа крови на ТТГ и ТГ пациенты перорально принимали 74 МБк ^{131}I или внутривенно вводилось 150 МБк ^{123}I с последующей сцинтиграфией всего тела через 48 или 24 ч соответственно.

Период подготовки и проведения радио-йодаблации составлял от 6 до 9 дней, что было обусловлено физиологическими особенностями пациентов и достижением подпорогового уровня мощности дозы излучения от тела менее 20 мкЗв/ч согласно нормам радиационной безопасности (НРБ 99/2009).

Описание медицинского вмешательства

Согласно инструкции, белый порошок тиротропина-альфа растворялся во флаконе в 1,2 мл воды для инъекций с последующим в/м введением 1,0 мл приготовленного раствора, содержащего 0,9 мг тиротропина-альфа, в ягодичную мышцу дважды через 24 ч. Заборы венозной крови из периферической (кубитальной) вены выполнялись непосредственно до введения препарата, затем через 24, 48 и 72 ч после первой инъекции тиротропина-альфа (протокол подготовки пациентов представлен в табл. 1).

Таблица 1. Протокол подготовки пациентов к радио-йоддиагностике и радио-йодаблации на фоне теста с введением тиротропина-альфа

| | 1-й день | 2-й день (24 ч) | 3-й день (48 ч) | 4-й день (72 ч) | 5-й день (96 ч) | 6–9-й день |
|-------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|---|---|--|
| Тиротропин-альфа (0,9 мг в/м) | + | + | | | | |
| Анализ крови (ТТГ, ТГ) | + ХГЧ (женщины) | + | + | + (только в группе РИД) | | |
| РИД (^{131}I) | | | 150 МБк | Сцинтиграфия всего тела в режиме ОФЭКТ-КТ | | |
| РИТ (^{131}I) | | | 3700 МБк | | Сцинтиграфия всего тела в режиме ОФЭКТ-КТ | Госпитализация в радиологическом стационаре (группа РИТ) |
| Опросник качества жизни | + | | | + (только в группе РИД) | | После завершения госпитализации (группа РИТ) |
| Осмотр лечащим врачом | + | + | + | + | + | После завершения госпитализации (группа РИТ) |

На третий день после контроля уровня ТТГ и ТГ в группе радиойоддиагностики пациентам внутривенно вводился ^{123}I активностью 150 МБк или перорально ^{131}I 74 МБк, в группе радиойодаблации ^{131}I перорально назначалось 1100–3700 МБк ^{131}I .

Основной исход исследования

Эффективность стимуляции тиреотропном-альфа оценивалась по достигнутым уровням ТТГ, тиреоглобулина в динамике, а также по распределению и накоплению ^{123}I / ^{131}I по данным диагностических и посттерапевтических сцинтиграфий всего тела (ОФЭКТ, ОФЭКТ/КТ).

Безопасность оценивалась по количеству и степени выраженности жалоб пациентов, изменению показателей артериального давления, частоты сердечных сокращений и дыхательных движений.

Анализ в подгруппах

Пациенты были разделены на две группы:

- группа радиойоддиагностики – те, у кого радиойодаблация была выполнена ранее и требовалось подтверждение ее эффективности и исключение рецидива опухоли;
- группа радиойодаблации (первой послеоперационной радиойодтерапии) – пациенты, которым она была показана в плане комбинированного лечения после тиреоидэктомии.

Методы регистрации исходов

У всех пациентов определен уровень содержания ТТГ, ТГ исходно, далее через 24, 48, 72 и 144 ч после первой в/м инъекции тиротропина-альфа (табл. 1). Уровень ТТГ в сыворотке крови определяли хемилюминесцентным методом на автоматическом анализаторе 3-го поколения (Abbott ARCHITECT, США), диапазон референсных значений – 0,25–3,5 мМЕ/л. Верхний порог определения уровня ТТГ составлял 100 мМЕ/мл. Оценка уровня тиреоглобулина выполнена на автоматическом анализаторе Cobas Roche Diagnostics с использованием технологии электрохемилюминесценции; диапазон референсных значений – 1,4–78 нг/мл.

Диагностические сцинтиграфии всего тела выполнялись через 48 ч после перорального приема ^{131}I активностью 74 МБк или через 24 ч после внутривенного введения ^{123}I активностью 150 МБк ^{131}I . Посттерапевтические сцинтиграфии проводили через 72–96 ч после перорального приема ^{131}I активностью 1100–3700 МБк. Режим сканирования – “все тело” (whole body scan) в переднезадней (AP) и заднепередней (PA) проекциях. При подозрении на патологическое распределение изотопа дополнительно выполнялась ОФЭКТ/КТ зоны интереса. Оборудование: ОФЭКТ/КТ Discovery NM/CT 670 (GE Healthcare, США), коллиматоры – высокоэнергетические (HEGP). Сбор данных: энергия 364 keV, окно 15–20%, матрица 1024 × 256, скорость движения стола 14 см/мин.

Во время исследования пациенты находились под наблюдением лечащего врача. Ежедневно проводился сбор жалоб, физикальный осмотр пациента, оценка уровня артериального давления, частоты сердечных сокращений и дыхательных движений.

Этическая экспертиза

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ “Эндокринологический научный центр” Минздрава России (№8 от 24.06.2015).

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Описательная статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программы GraphPad (версия 3). Все статистические расчеты проводились с оценкой границ 95%-ных доверительных интервалов (ДИ). Для выполнения статистических расчетов использовалась программа SPSS, версия 22 (SPSS Inc., Чикаго, США).

Результаты

Объекты (участники) исследования

В исследование вошло 88 пациентов (70 (79,5%) женщин и 18 (20,5%) мужчин, соотношение 4:1) в возрасте от 18 до 84 лет (средний возраст $48,5 \pm 3,5$ года) с гистоло-

Таблица 2. Описание участников исследования групп радиойоддиагностики и радиойодтерапии

| | Количество пациентов | Мужчины | Женщины | Средний возраст, лет | Папиллярный РЩЖ | Фолликулярный РЩЖ | Средний срок после тиреоидэктомии, мес |
|------------------|----------------------|------------|------------|----------------------|-----------------|-------------------|--|
| РЙТ | 54 | 14 (25,9%) | 40 (74,1%) | 54,8 | 45 (83,3%) | 9 (16,7%) | 7,2 |
| РЙД | 34 | 7 (20,6%) | 27 (79,4%) | 50,7 | 27 (79,4%) | 7 (20,5%) | 11,7 |
| Общее количество | 88 | 18 (20,5%) | 70 (79,5%) | 52,4 | 72 (81,8%) | 16 (18,2%) | 9,4 |

гически подтвержденным ВДРЩЖ (папиллярный – 82%, фолликулярный – 18%) после ранее выполненной тиреоидэктомии (средний период после тиреоидэктомии $4,9 \pm 3,8$ мес). На фоне экзогенной стимуляции рч-ТТГ 54 пациентам (40 (74,1%) женщинам и 14 (25,9%) мужчинам, средний возраст $46,9 \pm 5,0$ лет) была выполнена послеоперационная радиойодтерапия (радиойодабляция). Еще 34 пациентам (27 (79,4%) женщинам и 7 (20,6%) мужчинам, средний возраст $50,8 \pm 4,9$ года) на фоне экзогенной стимуляции рч-ТТГ выполнена радиойоддиагностика (табл. 2).

Основные результаты исследования

У всех пациентов исходно был определен уровень содержания ТТГ и ТГ в сыворотке крови. Исходно (перед введением тиротропина-альфа) секреция ТТГ была супрессирована у всех включенных в исследование пациентов. Содержание ТТГ превысило

порог минимально необходимого уровня ТТГ (30 мМЕ/мл) через 24 ч после первой инъекции рч-ТТГ у 86% пациентов, через 48 ч – у всех (100%) пациентов, причем у 66 пациентов (75,1%) уровень ТТГ превышал 100 мМЕ/мл (рис. 1).

В группе РЙД максимальные значения уровня ТГ были достигнуты через 72 ч после первой инъекции рч-ТТГ. У 5 пациентов (14,7%) было выявлено повышение уровня ТГ более 2 нг/мл и получено скintiграфическое подтверждение наличия рецидива опухоли (метастатическое поражение лимфатических узлов шеи). У остальных 29 пациентов (85,3%) уровень ТГ через 72 ч был ниже 2 нг/мл, а по результатам скintiграфии патологического накопления изотопа ($^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$) не зарегистрировано (рис. 2).

В группе РЙА у 21 пациента (38,8%) при контроле через 48 ч после первой инъекции рч-ТТГ был отмечено значимое увеличение уровня ТГ. Дальнейшая оценка уровня ТТГ

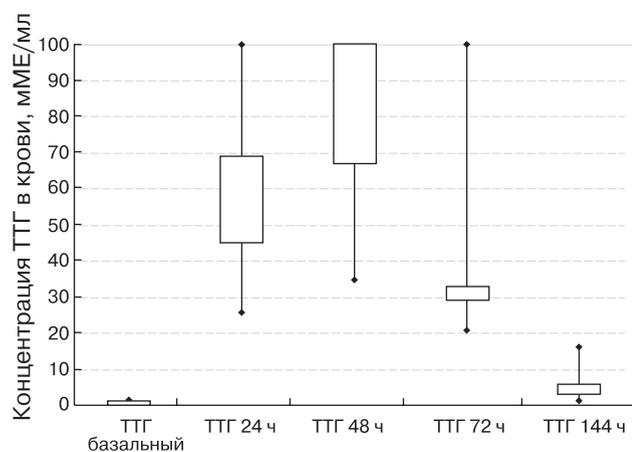


Рис. 1. Динамика уровня ТТГ в крови при проведении радиойоддиагностики и радиойодтерапии на фоне теста с введением тиротропина-альфа.

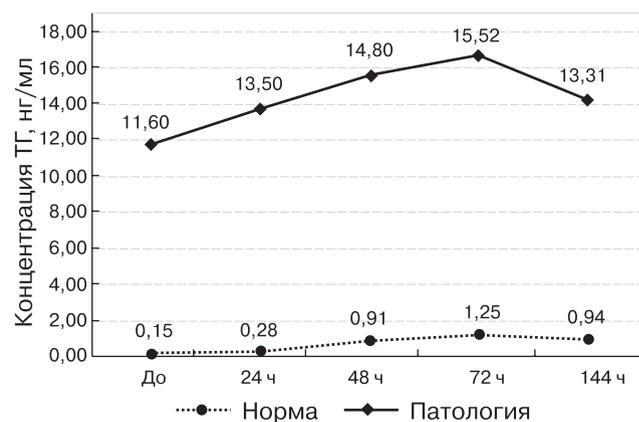


Рис. 2. Динамика уровня ТГ в крови при проведении радиойоддиагностики на фоне теста с введением тиротропина-альфа при рецидиве (патология) опухоли и в его отсутствие (норма).

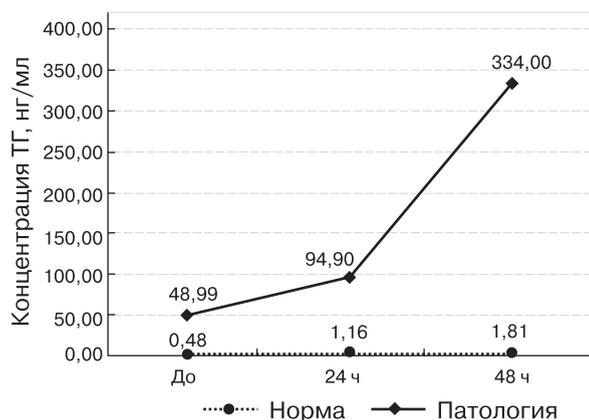


Рис. 3. Динамика уровня ТТГ при проведении радиоiodабляции на фоне теста с введением тиротропина-альфа при рецидиве (патология) опухоли и в его отсутствие (норма).

и ТТГ через 72 ч не выполнялась ввиду нахождения пациентов на “закрытом” режиме и назначения левотироксина натрия на следующий день после приема терапевтической активности ^{131}I (рис. 3). По данным посттерапевтической сцинтиграфии в режиме “все тело” у 21 пациента с повышенным уровнем ТТГ отмечено интенсивное накопление ^{131}I : у 18 пациентов (85,7%) накопление радиофармпрепарата (РФП) визуализировалось только в ложе щитовидной железы (остатки тиреоидной ткани после операции). В остальных трех случаях дополнительно были выявлены очаги патологического накопления изотопа в лимфатических узлах шеи у 2 пациентов (11,1%) и в легких у 1 пациента (5,5%), что подозрительно на метастатическое поражение и потребовало рестадирования опухоли и коррекции терапевтической тактики.

Дополнительные результаты исследования

После выполнения радиоiodабляции на фоне рч-ТТГ пациенты находились в среднем на один день меньше на “закрытом” режиме

в стационаре, чем пациенты на фоне отмены тиреоидных гормонов (2,4 против 3,5 дня соответственно). Это объясняется нормальной работой почек ввиду отсутствия гипотиреоза. Таким образом, применение рч-ТТГ позволяет снизить срок пребывания пациентов на дорогостоящей радиологической койке, уменьшить период их радиационной опасности для окружающих, а также ускорить допуск к трудовой деятельности.

Нежелательные явления

В целом инъекции рч-ТТГ хорошо переносились пациентами в обеих группах вне зависимости от достигнутого в ходе стимуляции уровня ТТГ в крови. Нежелательные явления были единичны, кратковременны и слабо выражены, не потребовали медикаментозной коррекции (табл. 3).

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

Полученные результаты достоверно отражают высокую эффективность экзогенной стимуляции рч-ТТГ, целевые значения уровня ТТГ были достигнуты в 100% случаев. Выраж стимулированного тиреоглобулина коррелировал с наличием физиологического или патологического накопления РФП по данным сцинтиграфии всего тела. Учитывая кратковременное повышение ТТГ, фиксируемые нежелательные явления были выражены слабо и легко поддавались коррекции, что отражает хорошую переносимость препарата и безопасность методики.

Обсуждение основного результата исследования

Полученные нами данные сопоставимы с результатами мировых исследований. Экзогенная стимуляция рч-ТТГ позволила во всех случаях добиться целевого уровня ТТГ, что

Таблица 3. Нежелательные явления после проведения экзогенной стимуляции тиротропином-альфа

| | Слабость | Диспепсические расстройства | Нарушение памяти | Гиперемия в области инъекции |
|-----|----------|-----------------------------|------------------|------------------------------|
| РЙТ | 4 (7,4%) | 0 | 1 (1,8%) | 1 (1,8%) |
| РЙД | 2 (5,8%) | 1 (2,9%) | 0 | 0 |

обеспечило необходимые условия для диагностики рецидива по уровню тиреоглобулина и результатам скинтиграфии всего тела с радиоактивным йодом, а также для проведения радиойодаблации. Максимальный уровень ТТГ зафиксирован через 48 ч после первой инъекции тиротропина-альфа, тиреоглобулина через 72 ч.

Обращает на себя внимание, что в клинической практике у пациентов с крупными метастатическими очагами опухоли и/или большими тиреоидными остатками эндогенная стимуляция ТТГ часто замедлена, что связано с резидуальной секрецией тиреоидных гормонов. Длительная подготовка к радиойодтерапии путем отмены тиреоидных гормонов может ухудшить онкологический прогноз и утяжелить общее состояние пациентов. В подобных случаях целесообразно использовать рч-ТТГ.

На основе анализа опыта зарубежных исследований и собственного опыта нами сформированы показания к экзогенной стимуляции тиротропином-альфа.

Клинические показания к рч-ТТГ [24]:

- отсутствие (операция, синдром Шихана) или недостаточная (возраст, лечение стероидами, идиопатическая) секреция ТТГ гипофизом;
- наличие значительных остатков тиреоидной ткани после операции;
- функционирующие (гормонально активные) метастазы ВДРЦЖ;
- наличие жизнеугрожающих (симптоматических) метастазов с риском их увеличения на фоне длительной отмены гормонов;
- непереносимость гипотиреоза с высоким риском развития соматических осложнений;
- наличие тяжелых хронических заболеваний, имеющих риск обострения на фоне выраженного гипотиреоза (ишемическая болезнь сердца II функционального класса и выше, инфаркты и/или инсульты в анамнезе, дыхательная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, гепатит, ревматоидный артрит, рассеянный склероз и т.п.). Ожирение, диабет и метаболический синдром значительно ухудшают прогноз безопасности отмены тиреоидных гормонов;

- риск прогрессирования опухоли на фоне длительной ТТГ-стимуляции.

Учитывая, что применение тиротропина-альфа в нашей стране только начинается, необходимо накопление собственного клинического опыта и экспертных обсуждений по данному вопросу.

Ограничения исследования

Ограничениями исследования являются сравнительно небольшая численность клинической выборки, а также отсутствие собственной проспективной контрольной группы пациентов, которым подготовка к радиойодаблации и радиойоддиагностике выполнялась на фоне отмены тиреоидных гормонов.

Заключение

Результаты нашего исследования подтверждают эффективность и безопасность применения рч-ТТГ (тиротропина-альфа) для подготовки пациентов с ВДРЦЖ к радиойоддиагностике и радиойодаблации. Наибольшей диагностической информативностью в нашем исследовании обладал уровень ТГ через 72 ч после первой инъекции рч-ТТГ. Учитывая ограниченный российский опыт применения рч-ТТГ (тиротропина-альфа), планируется продолжить клинические исследования.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа проведена при поддержке ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов: Дедов И.И. – дизайн и стратегия исследования; Румянцев П.О. – разработка протокола исследования, анализ полученных данных, написание статьи; Нижегородова К.С. – проведение протокола исследования, обобщение результатов, написание статьи; Слащук К.Ю. – клиническое сопровождение пациентов, фиксация данных; Ясюченя В.С. – клиническое сопровождение пациентов; Шеремета М.С. – клиническое сопровождение пациентов; Дегтярев М.В. – проведение радиойоддиагностики и радиойодтерапии; Никанкина Л.В. – выполнение лабораторных исследований; Мельниченко Г.А. – определение стратегии исследования.

Благодарности. Авторы выражают благодарность компании АО “Санofi Джензайм” за безвозмездно предоставленный препарат.

Список литературы (References)

1. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена; 2018. [Kaprin AD, Starinskiy VV, Petrova GV, editors. *Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2016 godu (zabolevaemost' i smertnost')*. Moscow: MNI OIM. P.A. Gertsena; 2018. (In Russ.)]
2. Haymart MR, Replinger DJ, Leveson GE, et al. Higher serum thyroid stimulating hormone level in thyroid nodule patients is associated with greater risks of differentiated thyroid cancer and advanced tumor stage. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(3):809-814. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2215>.
3. Emerson CH, Colzani R, Braverman LE. Epithelial cell thyroid cancer and thyroid stimulating hormone – when less is more. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(1):9-10. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.82.1.3700>.
4. Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., Мельниченко Г.А., и др. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению дифференцированного рака щитовидной железы у взрослых. // Эндокринная хирургия. – 2015. – Т. 9. – №3. – С. 7-14. [Bel'tsevich DG, Vanushko VE, Mel'nichenko GA, et al. Russian clinical practice guidelines for diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer. *Endocrine surgery.* 2015;9(3):7-14. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/serg201537-14>.
5. Turpin S, Lambert R, Deal C. Timing of hormone withdrawal in children undergoing 131I whole-body scans for thyroid cancer. *Horm Res Paediatr.* 2016;86(6):410-415. doi: <https://doi.org/10.1159/000453064>.
6. Benua RS, Sonenberg RS, Leeper RD, Rawson RW. An 18-year study of the use of beef thyrotropin to increase I-131 uptake in metastatic thyroid cancer. *J Nucl Med.* 1964;5(10):796-801.
7. Schlumberger M, Charbord P, Fragu P, et al. Relationship between thyrotropin stimulation and radioiodine uptake in lung metastases of differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983;57(1):148-151. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-57-1-148>.
8. Schlumberger M, Ricard M, Pacini F. Clinical use of recombinant human TSH in thyroid cancer patients. *Eur J Endocrinol.* 2000;143(5):557-563. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.0.1430557>.
9. Cole ES, Lee K, Lauziere K, et al. Recombinant human thyroid stimulating hormone: development of a biotechnology product for detection of metastatic lesions of thyroid carcinoma. *Nat Biotechnol.* 1993;11(9):1014-1024. doi: <https://doi.org/10.1038/nbt0993-1014>.
10. Thotakura NR, Desai RK, Bates LG, et al. Biological activity and metabolic clearance of a recombinant human thyrotropin produced in Chinese hamster ovary cells. *Endocrinology.* 1991;128(1):341-348. doi: <https://doi.org/10.1210/endo-128-1-3411>.
11. Szkudlinski MW. Purification and characterization of recombinant human thyrotropin (TSH) isoforms produced by Chinese hamster ovary cells: the role of sialylation and sulfation in TSH bioactivity. *Endocrinology.* 1993;133(4):1490-1503. doi: <https://doi.org/10.1210/endo.133.4.8404588>.
12. Szkudlinski MW, Thotakura NR, Tropea JE, et al. Asparagine-linked oligosaccharide structures determine clearance and organ distribution of pituitary and recombinant thyrotropin. *Endocrinology.* 1995;136(8):3325-3330. doi: <https://doi.org/10.1210/endo.136.8.7628367>.
13. Meier CA. Diagnostic use of recombinant human thyrotropin in patients with thyroid carcinoma (phase I/II study). *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78(1):188-196. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.78.1.188>.
14. Haugen BR. A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(11):3877-3885. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.84.11.3877>.
15. Ladenson PW, Braverman LE, Mazzaferri EL, et al. Comparison of administration of recombinant human thyrotropin with withdrawal of thyroid hormone for radioactive iodine scanning in patients with thyroid carcinoma. *N Engl J Med.* 1997;337(13):888-896. doi: <https://doi.org/10.1056/nejm199709253371304>.
16. Robbins RJ, Tuttle RM, Sharaf RN, et al. Preparation by recombinant human thyrotropin or thyroid hormone withdrawal are comparable for the detection of residual differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(2):619-625. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.86.2.7189>.
17. Pacini F, Ladenson PW, Schlumberger M, et al. Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotropin in differentiated thyroid carcinoma: results of an international, randomized, controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(3):926-932. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1651>.
18. Raspé E, Laurent E, Andry G, Dumont JE. ATP, bradykinin, TRH and TSH activate the Ca²⁺-phosphatidylinositol cascade of human thyrocytes in primary culture. *Mol Cell Endocrinol.* 1991;81(1-3):175-183. doi: [https://doi.org/10.1016/0303-7207\(91\)90216-f](https://doi.org/10.1016/0303-7207(91)90216-f).
19. Corvilain B, Laurent E, Lecomte M, et al. Role of the cyclic adenosine 3',5'-monophosphate and the phosphatidylinositol-Ca²⁺ cascades in mediating the effects of thyrotropin and iodide on hormone synthesis and secretion in human thyroid slices. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79(1):152-159. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.79.1.8027219>.
20. Pilli T, Brianzoni E, Capocchetti F, et al. A comparison of 1850 (50 mCi) and 3700 MBq (100 mCi) 131-iodine administered doses for recombinant thyrotropin-stimulated postoperative thyroid remnant ablation in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(9):3542-3546. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0225>.
21. Petrich T, Borner AR, Otto D, et al. Influence of rhTSH on [(18)F]fluorodeoxyglucose uptake by differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(9):3542-3546. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0225>.

- noma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002;29(5):641-647. doi: <https://doi.org/10.1007/s00259-001-0745-6>.
22. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, et al. *EORTC QLQ-C30 Scoring Manual*. 3rd ed. Brussels: EORTC; 2001.
23. Klubo-Gwiedzinska J, Burman K, Nostrand D, Wartofsky L. Diagnostic and therapeutic use of human recombinant thyrotropin (rhTSH) (Thyrogen®) in well-differentiated thyroid cancer – current indications and future perspectives. A review. *Curr Pharm Anal*. 2010;6(1):1-14. doi: <https://doi.org/10.2174/157341210790780203>.

Информация об авторах (Authors info)

***Румянцев Павел Олегович**, д.м.н. [Pavel O. Rumyantsev, MD, PhD]; адрес: 117036, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, к. 2 [address: 11 build. 2, Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; тел.: +7-495-500-00-98; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7721-634X>; eLibrary SPIN: 7085-7976; e-mail: pavelrum@gmail.com

Нижегородова Ксения Сергеевна [Ksenia S. Nizhegorodova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2478-8712>; eLibrary SPIN: 2913-6514; e-mail: ksnizhegorodova.rndt@gmail.com

Слащук Константин Юрьевич [Konstantin Y. Slashchuk, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3220-2438>; eLibrary SPIN: 3079-8033; e-mail: slashuk911@gmail.com

Ясюченя Валентина Сергеевна [Valentina S. Yasyuchenya, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7624-7953>; eLibrary SPIN: 3810-5848; e-mail: loveissiberia@gmail.com

Шеремета Марина Сергеевна, к.м.н. [Marina S. Sheremeta, MD, PhD]; eLibrary SPIN: 7845-2194; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3785-0335>; e-mail: marina888@yandex.ru

Дегтярев Михаил Владимирович [Michail V. Degtyarev, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5652-2607>; eLibrary SPIN: 7725-7831; e-mail: germed@mail.ru

Никанкина Лариса Вячеславовна [Larisa V. Nikankina MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3199-4998>; eLibrary SPIN: 2794-0008; e-mail: larisa.nikankina@yandex.ru

Мельниченко Галина Афанасьевна [Galina A. Melnichenko, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5634-7877>; eLibrary SPIN: 8615-0038; e-mail: teofrast2000@mail.ru

Дедов Иван Иванович, д.м.н., профессор, академик РАН [Ivan I. Dedov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8175-7886>; eLibrary SPIN: 5873-2280; e-mail: dedov@endocrincentr.ru

Как цитировать

Дедов И.И., Румянцев П.О., Нижегородова К.С., Слащук К.Ю., Ясюченя В.С., Шеремета М.С., Дегтярев М.В., Никанкина Л.В., Мельниченко Г.А. Первый отечественный опыт применения рекомбинантного человеческого тиреотропного гормона для радиойоддиагностики и радиойодаблации больных высокодифференцированным раком щитовидной железы. // Эндокринная хирургия. – 2018. – Т.12. – №3. – С. 128-139. doi: <https://doi.org/10.14341/serg9806>

To cite this article

Dedov II, Rumyantsev PO, Nizhegorodova KS, Slashchuk KY, Yasyuchenya VS, Sheremeta MS, Degtyarev MV, Nikankina LV, Melnichenko GA. Recombinant human thyrotropin in radioiodine diagnostics and radioiodine ablation of patients with well-differentiated thyroid cancer: the first experience in Russia. *Endocrine Surgery*. 2018;12(3): 128-139. doi: <https://doi.org/10.14341/serg9806>

Рукопись получена: 07.08.2018.

Рукопись одобрена: 12.09.2018.

Received: 07.08.2018.

Accepted: 12.09.2018.