



Application of 13-cis-retinoic acid in patients with ¹³¹I scintigraphically-negative metastases of differentiated thyroid carcinoma

Zbigniew Adamczewski, Jacek Makarewicz, Sławomir Mikosiński, Małgorzata Knapska-Kucharska, Anna Gunerska-Szadkowska, Lidia Oszukowska, Anzelmina Karwowska, Andrzej Lewiński

Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, Unit of Nuclear Medicine and Oncological Endocrinology Medical University, Lodz

Abstract

Introduction: The loss of iodine uptake by differentiated thyroid carcinoma (DTC) cells is a major therapeutic problem especially in patients with nonsurgical metastatic foci or local recurrence. Using 13-cis-retinoic acid, it was attempted to retain iodine uptake as a result of redifferentiation (influence by retinoic acid receptors present in DTC cells).

Material and methods: Between 1999 and 2005, 13-cis-retinoic acid was used in 11 patients with disseminated PTC and high serum level of thyroglobulin (Tg) before ¹³¹I treatment (2 patients were treated twice — 13 treatment cycles in total). Side effects in skin and mucous membranes were observed in all the patients, however, their intensity did not require termination of the therapy.

Results: Increase of iodine uptake was observed in 5 patients (45%). Decreased Tg concentration was observed in 9 patients. In that group, increased ¹³¹I uptake was observed in 4 patients with distant metastases. All determinations of Tg concentrations were carried out under TSH stimulation.

Conclusions: 13-cis-retinoic acid causes an increase of radioiodine uptake in around half of treated patients, how-

ever, the follow-up of these patients indicates that this increase does not result in either full remission or even stabilisation of neoplastic disease.

The possibility should be considered to use cis-retinoic acid as an independent therapeutic approach in patients with radioiodine non-avid foci of thyroid carcinoma especially those showing high expression of RAR β and RXR γ receptors.

(*Pol J Endocrinol* 2006; 4 (57): 403–406)

Key words: 13-cis-retinoic acid, differentiated thyroid carcinoma, radioiodine, treatment



Andrzej Lewiński, M.D., Ph.D
Department of Endocrinology and Metabolic Diseases,
Unit of Nuclear Medicine and Oncological Endocrinology
Medical University, Lodz
Rzgowska 281, 93-338 Lodz
phone: 042 271 17 15, faks: 042 271 13 43
e-mail: alewin@csk.umed.lodz.pl



Zastosowanie kwasu 13-cis-retinowego u pacjentów z niejodochwytnymi przerzutami zróżnicowanego raka tarczycy

Zbigniew Adamczewski, Jacek Makarewicz, Sławomir Mikosiński, Małgorzata Knapska-Kucharska, Anna Gunerska-Szadkowska, Lidia Oszukowska, Anzelmina Karwowska, Andrzej Lewiński

Oddział Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej, Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych, Uniwersytet Medyczny, Łódź

Streszczenie

Wstęp: Utrata jodochwytności przez komórki zróżnicowanego raka tarczycy (DTC, *differentiated thyroid carcinoma*) jest poważnym problemem terapeutycznym, zwłaszcza u pacjentów z nieoperacyjnymi ogniskami przerzutowymi lub wznową miejscową. Zastosowanie kwasu 13-cis-retinowego było próbą przywrócenia wychwytu ^{131}I w wyniku zwiększenia stopnia zróżnicowania raka (wpływ na receptory kwasu retinowego, obecne w komórkach DTC).

Materiał i metody: W latach 1999–2005 u 11 chorych z rozsiałym procesem nowotworowym i wysokimi stężeniami tyreoglobuliny (Tg, *thyroglobulin*) zastosowano kwas 13-cis-retinowy (preparat Roaccutan) przed podaniem ^{131}I (2 chorych leczono 2-krotnie — łącznie 13 cykli leczenia). U wszystkich pacjentów obserwowano działania niepożądane ze strony skóry i błon śluzowych, jednak ich nasilenie nie stanowiło wskazań do zaprzestania terapii.

Wyniki: Wzrost jodochwytności zaobserwowano u 5 chorych (45%), spośród których u 4 uzyskane zwiększenie wychwytu dotyczyło części stwierdzanych przerzutów, natomiast w 1 przypadku dotyczyło wychwytu w obrębie wznowy miejscowej. U 9 pacjentów stwierdzono obniżenie stężenia Tg (82%). W tej samej grupie u 4 chorych — u pacjentów z przerzutami odległymi — obserwowano wzrost wychwytu ^{131}I . U 2 pacjentów wystąpił wzrost stężenia Tg, a zwiększoną jodochwytność wznowy miejscowej stwierdzono w 1 przypadku. Wszystkie oznaczenia stężeń Tg

przeprowadzono w czasie stymulacji hormonu tyreotropowego (TSH, *thyroid stimulating hormone*).

Wnioski: Zastosowanie kwasu 13-cis-retinowego u około połowy leczonych chorych powoduje wzrost jodochwytności, jednak w późniejszej obserwacji pacjentów wykazano, że wzrost ten nie umożliwia uzyskania pełnej remisji czy nawet stabilizacji choroby nowotworowej.

Należy natomiast rozważyć możliwość zastosowania kwasu cis-retinowego jako niezależnego od innych form leczenia elementu postępowania terapeutycznego u pacjentów z niejodochwytnymi ogniskami raka tarczycy, zwłaszcza w sytuacji wysokiej ekspresji receptorów RAR β i RXR γ w tych guzach.

(*Endokrynol Pol* 2006; 4 (57): 403–406)

Słowa kluczowe: kwas 13-cis retinowy, zróżnicowany rak tarczycy, jod promieniotwórczy ^{131}I , leczenie



Prof. dr hab. med. Andrzej Lewiński
Oddział Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej,
Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych,
Uniwersytet Medyczny, Łódź
ul. Rzgowska 281, 93-338 Łódź
tel.: 042 271 17 15, faks: 042 271 13 43
e-mail: alewin@esk.umed.lodz.pl

Wstęp

Mimo że zróżnicowane raki tarczycy (DTC, *differentiated thyroid carcinoma*) w większości przypadków udaje się wyleczyć poprzez zastosowanie terapii skojarzonej, obejmującej całkowite operacyjne wycięcie tarczycy, leczenie jodem promieniotwórczym ^{131}I , a następnie stosowanie supresyjnych dawek L-tyroksyny, to jednak nawroty choroby pojawiają się u 20–40% leczonych pacjentów. Nawrotom tym może towarzyszyć zmniejszenie stopnia zróżnicowania komórek raka tarczycy, co powoduje bardziej intensywny wzrost guza, przejawiający się większą skłonnością do tworzenia przerzutów odległych, jak również utratą zdolności do wychwytu jodu.

Powoduje to ograniczenie wpływu dotychczas stosowanych metod terapeutycznych, uniemożliwiając skuteczne leczenie czy nawet stabilizację choroby.

Kwasy retinowe, będące aktywnymi metabolitami witaminy A, charakteryzują się wpływem na wzrost nowotworów poprzez hamowanie proliferacji komórkowej, promują różnicowanie i nasilają apoptozę wielu typów komórek poprzez łączenie się z receptorami jądrowymi RAR i RXR. Komórki zróżnicowanego raka tarczycy cechują się ekspresją receptorów dla kwasu retinowego, co stało się podstawą do przeprowadzenia badań *in vitro* oceniających wpływ metabolitów witaminy A na te nowotwory. W badaniach prowadzonych na liniach komórkowych raka tarczycy wykazano

wpływ kwasu cis-retinowego na zwiększenie ekspresji mRNA dla symportera sodowo-jodowego (NIS, *sodium iodide symporter*) i tyreoglobuliny (Tg, *thyroglobulin*), zwiększenia aktywności dejodynazy jodotyroninowej typu 1 (D1) i fosfatazy alkalicznej — stanowiących wskaźniki zróżnicowania w nowotworach wywodzących się z tyreocytów oraz zmniejszenie ekspresji antygenu CD97, charakterystycznego dla raka anaplastycznego tarczycy [1–3]. Ponadto dowiedziono wpływu kwasu cis-retinowego na zmniejszenie degradacji macierzy pozakomórkowej w liniach komórkowych raka pęcherzykowego tarczycy, co może zmniejszać zdolność do tworzenia nowych przerzutów tego nowotworu [4]. Wszystkie te obserwacje stanowiły podstawę do zastosowania kwasu 13-cis-retinowego w celu uzyskania wyższego zróżnicowania ognisk raka tarczycy, a co za tym idzie zwiększenia zdolności wychwyty jodu u pacjentów, u których leczenie jodem promieniotwórczym ^{131}I nie było skuteczne ze względu na utratę jodochwytności.

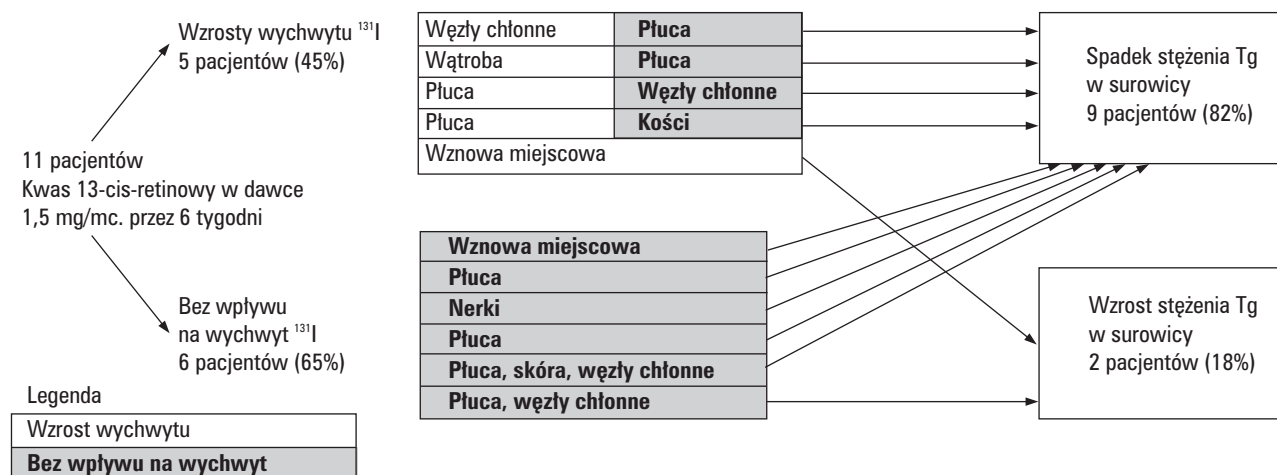
Material i metoda

W badaniu wzięło udział 11 chorych — w tym 6 kobiet i 5 mężczyzn w wieku 35–75 lat (śr. wieku: 58 lat) z rozsiałym procesem nowotworowym i wysokimi stężeniami Tg w przebiegu raka pęcherzykowego tarczycy w 8 przypadkach (73%) i raka brodawkowatego tarczycy w 3 przypadkach (27%). Pacjenci ci charakteryzowali się nieobecnością ognisk wychwyty ^{131}I w poterapeutycznych badaniach scyntygraficznych całego ciała. W latach 1999–2005 u tych chorych zastosowano kwas 13-cis-retinowy (preparat Roaccutan). Wszyscy otrzymywali lek w dawce 1,5 mg/kg masy ciała na dobę przez okres 6 tygodni przed leczeniem ^{131}I (2 chorych leczono 2-krotnie, przeprowadzając łącznie 13 cykli leczenia). Podczas stosowania kwasu 13-cis-retinowego u wszyst-

kich chorych obserwowano działania niepożądane ze strony skóry i błon śluzowych. Dolegliwości te nie powodowały jednak konieczności zaprzestania leczenia. Leczenie jodem promieniotwórczym prowadzono w czasie stymulacji endogennym hormonem tyreotropowym (TSH, *thyroid stimulating hormone*), z wyjątkiem 2 chorych, u których podanie radiojodu przeprowadzono w warunkach egzogennej stymulacji ludzką rekombinowaną tyreotropiną (Thyrogen). U wszystkich pacjentów oceniano stężenie tyreoglobuliny w surowicy. Badania scyntygraficzne całego ciała wykonywano w 3. dniu po podaniu aktywności terapeutycznych radiojodu, które mieściły się w granicach 5180–9250 MBq (140–250 mCi). Oceniano jakościowo obraz scyntygraficzny, poszukując obecności nowych ognisk jodochwytnych w porównaniu z kontrolnym badaniem scyntygraficznym wykonanym po uprzednio zastosowanym leczeniu ^{131}I . Zarówno sposób uzyskania stanu stymulacji TSH, jak i aktywności lecznicze ^{131}I stosowane u poszczególnych chorych w obu porównywanych ze sobą terapiach były takie same.

Wyniki

Wzrost jodochwytności w ogniskach nowotworowych zaobserwowano u 5 chorych (45%), spośród których u 4 uzyskane zwiększenie wychwyty dotyczyło części stwierdzanych lokalizacji ognisk przerzutowych, zaś w 1 przypadku dotyczyło wychwyty w obrębie wznowy miejscowej. U 9 pacjentów wykazano obniżenie stężenia Tg (82%). W grupie tej u 4 chorych obserwowano wzrost wychwyty ^{131}I . Byli to pacjenci z przerzutami odległymi. U 2 osób wystąpił wzrost stężenia Tg, a u jednego z nich (z obecnością wznowy miejscowej) stwierdzono zwiększoną jodochwytność (ryc. 1). Mimo stosowanego leczenia u wszystkich chorych z obecnością



Rycina 1. Jodochwytność oraz wpływ kwasu 13-cis-retinowego na stężenie tyreoglobuliny (Tg, thyroglobulin) u pacjentów leczonych tym lekiem
Figure 1. ^{131}I -uptake and the effect of 13-cis retinoic acid on Tg concentration in patients treated with the drug

przerzutów odległych obserwowano stopniowy rozwój procesu nowotworowego, który doprowadził do zgonu 5 pacjentów z badanej grupy. U pacjentów leczonych z powodu wznowy miejscowej nie stwierdzono regresji zmian na szyi, jednak dotychczas u tych badanych nie wykazano rozsiewu choroby.

Dyskusja

Zwiększenie stopnia wychwytu ^{131}I zaobserwowane u 5 chorych (45%) jest porównywalne z danymi publikowanymi w piśmiennictwie [5, 6]. Należy jednak zwrócić uwagę, że u 4 pacjentów z przerzutami odległymi tylko część stwierdzanych ognisk metastatycznych uzyskała zdolność gromadzenia izotopu ^{131}I . Ponadto jakościowa ocena wychwytu na podstawie badania scyntygraficznego całego ciała wykonanego po terapii radiojodem może sugerować, że aktywność zdeponowanego w ogniskach przerzutowych jodu promieniotwórczego może być niewystarczająca do uzyskania dawki pochłoniętej letalnej dla ognisk metastatycznych. Świadczy to o wątpliwych możliwościach stabilizacji choroby u tych pacjentów w wyniku leczenia radiojodem. W niniejszej pracy u 9 chorych (82%) po zastosowaniu leczenia kwasem 13-cis-retinowym doszło do obniżenia stężenia tyreoglobuliny ocenianego w stanie stymulacji TSH. Badania *in vitro* wskazują na możliwość wzrostu stężenia Tg w surowicy w wyniku zwiększenia ekspresji mRNA dla tego białka. Jednak interpretacja wartości prognostycznej wzrostu Tg jest trudna, zwłaszcza że zmiana taka może być wynikiem rozwoju choroby. Podobnie niejednoznaczna jest ocena obniżenia stężenia Tg, które może być spowodowane działaniem przeciwnowotworowym kwasu cis-retinowego nasilającego apoptozę komórek nowotworowych, jak również efektem dalszego odróżnicowywania raka tarczycy.

Ocena wpływu kwasu 13-cis-retinowego na komórki raka tarczycy na podstawie zmian stężenia Tg w surowicy i jakościowych zmian wychwytu radiojodu w ogniskach metastatycznych i/lub wznowie miejscowej, bez przeprowadzenia kontrolowanych badań klinicznych obejmujących większą liczbę leczonych pacjentów, jest niemożliwa. Wolny rozwój tej choroby obserwowany u większości chorych wymaga również wydłużenia czasu obserwacji.

Należy zwrócić uwagę, że zdecydowana większość dotychczas prowadzonych badań klinicznych z zastosowaniem kwasu 13-cis-retinowego dotyczyła przygotowania chorych do terapii radiojodem. Jednak ze względu na obserwowane wielokierunkowe działanie przeciwnowotworowe aktywnych metabolitów witaminy A wskazane wydaje się przeprowadzenie oceny

korzyści niezależnego od innych form leczenia, długotrwałego stosowania tych leków u pacjentów z aktywnym procesem nowotworowym, w celu zmniejszenia masy guza i obniżenia ryzyka dalszego rozsiewu raka. Ponadto wykazany w badaniach *in vitro* wyraźny hamujący wpływ kwasu cis-retinowego na wzrost komórek raka tarczycy charakteryzujących się wysoką ekspresją receptorów $\text{RAR}\beta$ i $\text{RXR}\gamma$, sugeruje potrzebę prowadzenia selekcji pacjentów kwalifikowanych do tego typu terapii na podstawie oceny ekspresji tych receptorów [7, 8].

Wniosek

Zastosowanie kwasu 13-cis-retinowego u około połowy chorych ze zróżnicowanym rakiem tarczycy powoduje wzrost jodochwytności przerzutów bądź wznowy miejscowej. Późniejsza obserwacja tych chorych wskazuje, że nie umożliwiała to uzyskania pełnej remisji, czy nawet trwałej stabilizacji choroby.

Należy rozważyć możliwość zastosowania kwasu cis-retinowego jako niezależnego od innych form leczenia elementu postępowania terapeutycznego u pacjentów z niejodochwytnymi ogniskami raka tarczycy, zwłaszcza w sytuacji wysokiej ekspresji receptorów $\text{RAR}\beta$ i $\text{RXR}\gamma$ w tych guzach.

Piśmiennictwo

1. Van Herle AJ, Agatep ML, Padua DN 3rd. i wsp. Effects of 13-cis-retinoic acid on growth and differentiation of human follicular carcinoma cells (UCLA R0 82 W-1) *in vitro*. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 775-763.
2. Schmutzler C, Winzer R, Meissner-Weigl J i wsp. Retinoic acid increases sodium/iodide symporter mRNA levels in human thyroid cancer cell lines and suppresses expression of functional symporter in nontransformed FRTL-5 rat thyroid cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 240: 832-838.
3. Hoang-Vu C, Bull K, Schwarz I i wsp. Regulation of CD97 protein in thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1104-1109.
4. Havekes B, Schröder van der Elst JP, van der Pluijm G i wsp. Beneficial effects of retinoic acid on extracellular matrix degradation and attachment behaviour in follicular thyroid carcinoma cell lines. *J Endocrinol* 2000; 167: 229-238.
5. Schmutzler C, Koehle J. Innovative strategies for the treatment of thyroid cancer. *Eur J Endocrinol* 2000; 143: 15-24.
6. Simon D, Korber C, Krausch M i wsp. Clinical impact of retinoids in redifferentiation therapy of advanced thyroid cancer: final results of a pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29: 775-785.
7. Kurebayashi J, Tanaka K, Otsuki T i wsp. All-trans-retinoic acid modulates expression levels of thyroglobulin and cytokines in a new human poorly differentiated papillary thyroid carcinoma cell line, KTC-1. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2889-2896.
8. Haugen BR, Larson LL, Pugazhenti U i wsp. Retinoic acid and retinoid X receptors are differentially expressed in thyroid cancer and thyroid carcinoma cell lines and predict response to treatment with retinoids. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 272-280.