

Рис. 1. Кількість ТАПБ щитоподібної, грудної залоз і шийних лімфовузлів

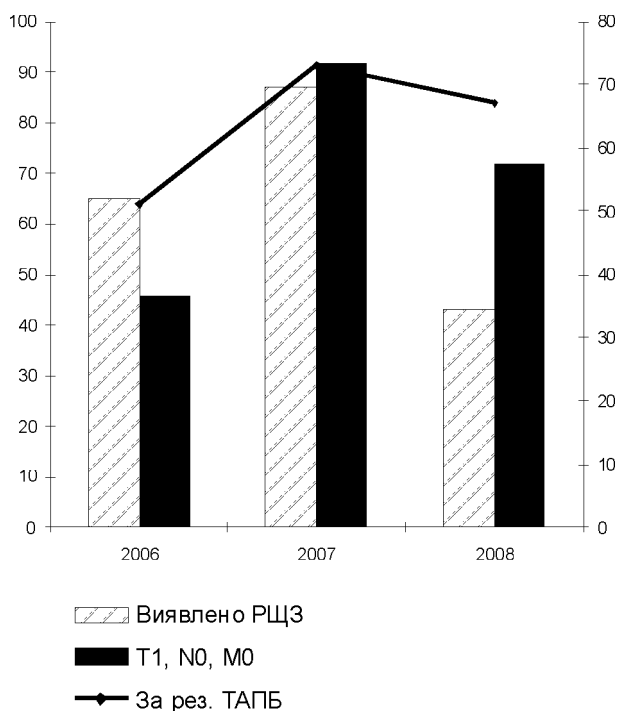


Рис. 2. Діагностика раку щитоподібної залози

Таким чином, наша клініка має великий досвід використання пункційної верифікації пухлин під контролем УЗД. Метод постійно удосконалюється, все частіше використовується в онкологічній практиці і дозволяє діагностувати пухлини на ранній стадії. Цитологічна і/або морфологічна верифікація є одним з основних факторів при плануванні лікувальної тактики.

Література

1. Дусмуратов А.М., Юлдашева Н.Ш., Хализов Х.А. // Ультразв. диагност. — 1998. — № 4. — С. 14–19.

2. Коновалов В.А. Ультразвуковая диагностика щитовидной железы и диагностические интервенционные вмешательства: Метод. рекомендации. — Изд-во НГМА, Нижний Новгород, 2005. — 32 с.
3. Трапезников М.Н., Книш Н.Г., Клименков А.А. и др. Злокачественные опухоли мягких тканей, конечностей и туловища. — К.: Здоров'я, 1980.
4. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике / Под ред. В.В. Митькова. — М.: Видар, 1997.
5. Трофимова Е.Ю. // Визуализ. в клин. — 1998. — № 13. — С. 46–49.

Н.І. Афанасьєва, Л.Я. Васильєв, О.В. Мужичук¹,
О.Г. Кондратьєва

ДУ Інститут медичної радіології
ім. С.П. Григор'єва АМН України, Харків,

¹Харківський державний медичний
університет

Радіонуклідна терапія диференційованого раку щитоподібної залози. Умови ефективності Radionuclide therapy for differentiated thyroid cancer. Efficacy conditions

Summary. Based on the investigation of the findings of complex antitumor treatment of 493 patients with thyroid cancer the authors determined the factors influencing the efficacy of radionuclide therapy for thyroid cancer.

Key words: thyroid gland, differentiated cancer, radionuclide therapy.

Резюме. На основі вивчення результатів комплексного протипухлинного лікування 493 больних раком щитовидної залози в роботі визначені фактори, впливаючі на ефективність радіонуклідної терапії диференційованого тиреоїдного раку.

Ключевые слова: щитовидная железа, дифференцированный рак, радионуклидная терапия.

Ключові слова: щитоподібна залоза, диференційований рак, радіонуклідна терапія.

Дотримання стандартів програми лікування диференційованого раку щитоподібної залози (ДРЦЗ) є запорукою досягнення повної виживаності хворого, якщо пухлину діагностовано вчасно. Як відомо, така програма має складові: радикальне хірургічне лікування, радіоїодотерапія та супресивна гормонотерапія. Лікування ¹³¹I-натрію йодидом після хірургічного втручання використовують для досягнення абляції залишкової тканини щитоподібної залози (ЩЗ) та створення найкращих умов для постлікувального моніторингу за хворим.

Безумовно, ефективність радіонуклідної терапії (РНТ) залежить від декількох чинників. Перше місце як фактор, від якого безпосередньо залежать результати РНТ, посідає ступінь радикальності хірургічного лікування. Це визначається тим, що обсяг залишеної тканини ЩЗ є одним з ключових факторів, які визначають тактику післяопераційного лікування хворого. Процеси рецидивування тиреоїдного раку, як правило, також, насамперед, зумовлені обсягом первинного хірургічного втручання, хоча лікування радіоїодом та супресивна гормонотерапія теж впливають на остаточну ефективність протипухлинного лікування.

Існує думка, що органозберігальні операції у разі ДРЦЗ зменшують хірургічні ускладнення і не впливають на виживаність хворих [1]. Посилаючись на повідомлення про те, що після тотальної екстрафасціальної тироїдектомії стійкий гіпаратироз досягає 24–30 % [2], більшість хірургів країн СНД протягом останніх років, а дехто й дотепер, відстоюють доцільність виконання гемітироїдектомії або субтотальної резекції ЦЗ, у поєднанні їх з променевою і гормонотерапією [2].

Але зараз, згідно з міжнародним досвідом та стандартними протоколами лікування диференційованих форм тироїдного раку, яких дотримуємося й ми, проведення дистанційної гамма-терапії вважається недоцільним через низьку чутливість до неї пухлинних клітин. Що стосується післяопераційних ускладнень, то треба зважити на можливість рецидиву пухлини при нерадикальному хірургічному лікуванні, а «ендокринологічна адекватність» втрачає сенс через необхідність застосування радіоїодотерапії з метою досягнення тироїдної абляції.

Іншими словами, комплексне лікування диференційованих форм тироїдного раку передбачає виникнення атирозу, який є запорукою відсутності рецидивування.

Частота рецидивів диференційованої тироїдної карциноми у частині ЦЗ, яка залишилася після органозберігальних операцій, за деякими даними становить від 30 до 50 % [3].

Останніми роками, зважаючи на значну кількість рецидивів після органозберігальних операцій у випадках раку ЦЗ, значно збільшилася кількість прихильників тироїдектомії [4]. Відзначено зменшення кількості рецидивів та кращу виживаність хворих на ДРЦЗ після тотальної тироїдектомії і радіоїодотерапії, ніж після органозберігальних операцій [5]. Крім цього, обґрунтування застосування тотальної тироїдектомії зумовлене чинником частого мультицентричного пухлинного ураження ЦЗ та наявністю внутрішніх метастазів [6].

Тому, очевидно, є всі підстави дотримуватися радикальної хірургічної тактики зважуючи на ступінь поширеності пухлинного процесу [7].

Другою умовою ефективності радіоїодотерапії є відповідна готовність організму хворого до неї, що віддзеркалюється підйомом рівня ендогенного ТТГ перед лікуванням не менше, ніж до 25 мМОд/л на фоні відміни гормонотерапії [8].

Третьою умовою результативної радіоїодотерапії є достатня здатність тироїдних клітин накопичувати радіоїод — тобто відсутність радіоїодорезистентності та боротьба з нею у разі наявності [9].

Метою роботи було проаналізувати чинники, які впливають на ефективність радіонуклідної терапії ДРЦЗ та визначити заходи, спрямовані на її підвищення.

За допомогою комп'ютерної програми Thyroid, створеної в ДУ ІМР ім. С.П. Григор'єва АМНУ, проаналізовано 493 історії хвороби пацієнтів із

ДРЦЗ (94 чоловіків — медіана віку 43,2 року та 399 жінок — медіана віку 45,9 року). Папілярна форма раку спостерігалася у 72,1 %, фолікулярна — у 17,7 %, змішані форми — у 10,2 % випадків. Пацієнти, внесені до бази даних, лікувалися та спостерігалися в ІМР ім. С.П. Григор'єва АМНУ протягом 1989–2005 рр. Всі хворі були розділені на 3 групи залежно від характеру виконаного хірургічного лікування.

Першу групу склали 250 (50,7 %) хворих (48 чоловіків та 202 жінки), яким згідно з представленими медичними документами було виконано нерадикальні об'єми хірургічного лікування.

Серед пацієнтів 1-ї групи у 69 (27,6 %) хворих було діагностовано І стадію пухлинного процесу, у 89 (35,6 %) — ІІ, у 53 (21,2 %) — ІІІ і у 28 (11,2 %) — ІV стадію. В 11 (4,4 %) випадках стадію пухлинного процесу визначити не вдалося.

Другу групу склали 165 (33,5 %) хворих (26 чоловіків та 139 жінок), яким згідно з представленими медичними документами було виконано хірургічне лікування в обсязі тироїдектомії.

Серед пацієнтів 2-ї групи у 54 (32,7 %) було діагностовано І стадію пухлинного процесу, у 58 (35,2 %) — ІІ, у 34 (20,6 %) — ІІІ і у 16 (9,7 %) — ІV стадію. В 3 (1,8 %) випадках стадію процесу не визначено.

Третю групу склали 78 (15,8%) пацієнтів (20 чоловіків та 58 жінок), яким проведено щонайменше два хірургічних втручання, одне з яких було остаточною тироїдектомією.

Серед пацієнтів 3-ї групи у 30 (38,5 %) хворих діагностовано І стадію пухлинного процесу, у 30 (38,5 %) — ІІ, у 13 (16,7 %) — ІІІ і у 3 (3,8 %) — ІV стадію. У 2 хворих (2,6 %) стадію пухлини не визначено.

Пацієнти всіх трьох груп протягом певного часу отримували лікування ¹³¹I, спрямоване на досягнення абляції тироїдної тканини та регіонарних і віддалених метастазів. Діагностичну сцинтиграфію з 70–80 МБк ¹³¹I до радіонуклідної терапії не проводили, її використовували для динамічного спостереження на етапі досягнення абляції тироїдної тканини з метою визначення рецидивів та метастазів пухлинного процесу. Радикальність хірургічного лікування визначали за даними УЗД або сцинтиграфії на «залишкових» активностях після першого курсу радіонуклідної терапії.

У хворих перед проведенням радіоїодотерапії на фоні відміни супресивної гормонотерапії та для визначення можливих метастазів і рецидивів (в осіб із завершеним протипухлинним лікуванням) стандартними методами визначали вміст ТТГ, антитіл до тироглобуліну (АтТГ), та тироглобуліну (ТГ).

Для стимуляції ендогенного ТТГ пацієнтам, які продовжували гормонотерапію перед лікуванням радіоїодом, вводили рекомбінантний ТТГ — препарат «Тироген» в стандартних дозах.

Хворим 1-ї групи було виконано такі обсяги хірургічного втручання: резекція ЦЗ, геміструмектомія,

геміструмектомія з видаленням перешийка та резекцією контралатеральної частки, геміструмектомія з лімфаденектомією, резекція перешийка з вузлом. Незважаючи на нерадикальне хірургічне лікування, ці пацієнти або відмовилися від повторного хірургічного лікування, або воно було неможливим через особливості розташування залишкової тироїдної тканини чи наявність ускладнень після першої операції у вигляді парезу зворотного нерва або гіпопаратирозу та вираженої супутньої патології. Після лікування ^{131}I під час сцинтиграфії всього тіла було підтверджено нерадикальність хірургічного лікування, що проявлялося візуалізацією значних зон фіксації радіофармпрепарату в ділянці шиї. В жодного з хворих 1-ї групи після першого курсу радіоїодотерапії не вдалося досягти тироїдної абляції. Після другого курсу радіоїодотерапії її досягнуто в 10 (4,0 %) пацієнтів. Активності ^{131}I , використані для цього, становили 4070–6068 МБк. У решти хворих було застосовано три і більше курсів радіоїодотерапії сумарною активністю 6475–29214 МБк. Це обумовлювалося значними залишками тироїдної тканини після операції та (або) наявністю регіонарних і віддалених метастазів. Пацієнти з віддаленими легневими метастазами (18 осіб з 28) продовжують лікування.

Серед 165 хворих другої групи всім, згідно з медичними документами, було виконано тироїдектомію, а 19 — одно- чи двобічну лімфодисекцію шиї. Після першого лікування ^{131}I активністю 1110–2035 МБк абляції тироїдної тканини було досягнуто в 3 хворих (2 %), у решти, як і в першій групі, відзначали візуалізацію значних залишків ЦЦЗ. Тобто, операція визначена як «тироїдектомія» такою не була, а подальше лікування потребувало значних активностей ^{131}I для досягнення абляції залишкової тироїдної тканини. Після другого курсу радіоїодотерапії абляції було досягнуто в 127 (77 %) хворих. Активності ^{131}I , використані для її досягнення, становили 4995–6475 МБк. Решта хворих отримали три і більше курсів лікування ^{131}I активністю 9510 МБк для досягнення абляції залишкової тироїдної тканини і регіонарних метастазів. Дев'ять хворих (з 16 осіб) з віддаленими легневими метастазами продовжують лікування.

Серед 78 пацієнтів третьої групи, яких оперували якнайменше двічі, одна з операцій була «остаточною тироїдектомією» і могла поєднуватися з одно- чи двобічною лімфодисекцією шиї, після першого курсу радіоїодотерапії абляції не було досягнуто в жодному випадку. Після другого курсу лікування ^{131}I абляції досягли у 64 (82 %) хворих. Активності ^{131}I , використані для її досягнення, становили 2664–4070 МБк. Решта хворих продовжували отримувати лікування ^{131}I у зв'язку з наявністю регіонарних або віддалених метастазів.

Таким чином, хворі на ДРЦЗ, яких оперують в онкологічних та загальнохірургічних закладах України, переважно (щонайменше — в 50,7 %) отримують нерадикальне хірургічне лікування, навіть при

посиланні на виконання так званої «тироїдектомії». У значній кількості пацієнтів повторне хірургічне лікування провести неможливо через наявність після операційних ускладнень, що з'явилися після першого хірургічного втручання, або значного ризику їх виникнення. Найкращий ефект в плані досягнення радіоїодоабляції залишкової тироїдної тканини отримано серед пацієнтів, оперованих щонайменше двічі. Але разом з тим таку практику не можна розглядати як позитивну, оскільки при повторних операціях є великий ризик післяопераційних ускладнень, а також виникає низка етичних проблем, які далеко не завжди можна вирішити. Комплаєнтність таких хворих до повторного хірургічного лікування дуже низька.

Ми вважаємо, що покладання на успіх радіоїодотерапії, що виправдовує нерадикальний протокол хірургічного лікування, є пагубною практикою, оскільки під час такої довготермінової радіонуклідної терапії збільшується променеве навантаження на організм хворого та залишається субстрат для можливого виникнення регіонарних і віддалених метастазів, а здатність пухлини до поглинання радіоїоду зменшується. Нерадикальне хірургічне лікування робить практично неможливим подальший моніторинг хворих з використанням дослідження вмісту тироглобуліну.

Деякі автори віддають перевагу введенню ^{131}I активністю, розрахованою на основі даних дозиметрії після введення індикаторної активності йоду з метою опромінювання залишкової тканини ЦЦЗ у дозі принаймні 300 Гр [10]. Але ми вважаємо, що такий протокол створює умови для виникнення «станінг-ефекту». Для запобігання виникненню цього ефекту доцільно через 4–6 тижнів після хірургічного лікування проводити радіонуклідну терапію ^{131}I активністю 1,85–3,70 ГБк (50–100 мКі), з проведенням сцинтиграфії тіла на «залишкових» активностях. Такий підхід дозволяє не тільки отримати інформацію щодо залишків тироїдної тканини, які збереглися після операції, і наявності лімфовузлів метастатичного характеру, а й провести в адекватні терміни радіонуклідну терапію й уникнути «станінг-ефекту». Проведення діагностичної сцинтиграфії з використанням 70–80 МБк ^{131}I ми вважаємо доцільним після досягнення абляції тироїдної тканини разом з визначенням вмісту ТГ.

Очевидно, що доцільніше через 4–6 тижнів після операції приступати до радіоїодотерапії. Радикальність виконаного хірургічного лікування треба оцінювати за даними УЗД. Якщо залишкова тироїдна тканина завелика, необхідно проводити остаточну тироїдектомію з видаленням лімфовузлів, якщо підтверджено їх метастатичний характер, наприклад цитологічно, або накопиченням в них ^{131}I після першого курсу радіонуклідної терапії.

Визначення вмісту ТТГ перед лікуванням радіоїодом у 493 хворих показало, що у 67 (13,4 %) з них рівень цього показника становив 4,5–20,3 мМОд/л, причому у 74,6 % з цих 67 пацієнтів вміст стимульованого ТТГ був нижчим за 12,5 мМОд/л. Таким чином, щонайменше 13 % від усіх хворих на ДРЦЗ

потребують введення рекомбінантного людського ТТГ — препарату «Тироген» для створення адекватних умов проведення радіоїодотерапії. Наші дослідження показали, що введення тирогену приводить до підвищення вмісту ТТГ у 80–100 разів порівняно з вихідними даними. Крім того, що є не менш важливим, радіоїодотерапію з використанням тирогену проводять на фоні гормонотерапії тироксином. Це є дуже позитивним, оскільки зберігається якість життя та працездатність онкологічного хворого. Зазначені причини значно підвищують комплаєнтність пацієнтів до такого лікування та дозволяють здійснити його у будь-який час.

Радіоїодорезистентність тироїдних пухлин, яка спостерігається, за нашими даними, у 23,5% хворих, взагалі виключає можливість проведення РНТ у них без відповідної підготовки [9].

На основі наших спостережень та аналізу умов, в яких виникла тироїдна радіоїодорезистентність, стало можливим вперше створити класифікацію йодонегативних тироїдних пухлин:

1. Первинно-радіоїодорезистентні пухлинні осередки — метастази/рецидиви тироїдного раку, які ніколи не накопичували радіоїод.

2. Вторинно-радіоїодорезистентні пухлинні осередки (набута радіоїодорезистентність) — метастази/рецидиви тироїдного раку, що втратили здатність до накопичення радіоїоду протягом радіонуклідної терапії.

3. Частково радіоїодорезистентні пухлинні осередки — частина маси метастазів/рецидивів тироїдного раку накопичує радіоїод, інша — втратила таку здатність. Часткова радіоїодорезистентність може бути як первинною, так і набутою (вторинною).

Безумовно, радіоїодорезистентність, яка спостерігається при лікуванні тироїдного раку, може мати різні причини, які треба враховувати у кожному окремому випадку.

Проведення спеціального обстеження з визначенням швидкості кровотоку в йодорезистентних тироїдних пухлинах, вмісту тироглобуліну, антитіл до нього та ТТГ дозволило нам виділити такі патогенетичні причини радіоїодорезистентності:

а) знижений рівень кровотоку в пухлинних осередках;

б) недостатній рівень ендогенного ТТГ перед радіоїодотерапією;

в) знижений рівень диференціювання метастазів і рецидивів.

Зважаючи на викладене вище, ми запропонували таке визначення терміну «йодонегативний рак щитоподібної залози»: це пухлина або її частина, метастази та/або рецидиви, які характеризуються будь-якою секретією тироглобуліну і йодонегативними постлікувальними сканами.

У випадку діагностики йодонегативних метастазів та/або рецидивів ДРЩЗ перед призначенням радіоїоду необхідно проводити таргетне лікування залежно від визначених причин радіоїодорезистентності.

Отже, значна кількість хворих на ДРЩЗ, навіть з місцево-поширеним пухлинним процесом, які отримували післяопераційну радіонуклідну терапію, були оперовані нерадикально. Це потребувало значних активностей ^{131}I для досягнення абляції залишкової тканини ЩЗ і девіталізації регіонарних і віддалених метастазів. Таким хворим потрібне радикальне хірургічне лікування, навіть якщо його не було виконано на першому етапі. Лікування ^{131}I доцільно проводити у найближчому післяопераційному періоді, а діагностичну сцинтиграфію використовувати за умов досягнення тироїдної абляції, поєднуючи її з визначенням вмісту пухлинного маркера — ТГ.

Перед радіоїодотерапією необхідно визначити вміст ТТГ, стимульованого скасуванням гормонотерапії. Відсутність достатнього підйому тиротропіну є абсолютним показанням до введення рекомбінантного ТТГ — тирогену. Зазначений підхід дозволяє раціональніше проводити радіонуклідну терапію, зменшити променеве навантаження на організм онкологічного хворого та якісніше проводити моніторинг з метою своєчасного виявлення рецидивів і метастазів диференційованого тироїдного раку.

У пацієнтів з йодонегативними постлікувальними сканами необхідно виключити існування йодонегативних метастазів та рецидивів, за наявності яких проводять спеціальне лікування, спрямоване на подолання йодорезистентності.

Дотримання всіх зазначених позицій, від яких залежить ефективність радіонуклідної терапії тироїдного раку, дозволить підвищити якість протипухлинного лікування та життя онкологічних хворих.

Література

1. Савенок Э.В., Огнерубов Н.А., Савенок В.У. // *Журн. теоретич. мед.* — 2004. — Т. 2, № 1. — С. 66–68.
2. Валдина К.А. *Заболевания щитовидной железы.* — СПб: Питер, 2001. — 397 с.
3. Stojadinovic A. et al. // *Ann. of Surg. Oncol.* — 2002. — Vol. 8. — P. 789–798.
4. Барчук А.С. // *Практич. онкол.* — 2007. — Т. 8, № 1. — С. 35–41.
5. Sbigemastu N. // *Cancer.* — 1998. — Vol. 83, № 3. — P. 403–404.
6. Гащенко А.Д. *Рациональные объемы лечения при раке щитовидной железы // Гормонозависимые опухоли: Матер. IX всерос. конф. онкол.* — СПб, 2002. — С. 363–365.
7. Benzarti S. et al. // *Rev. Laryngol. Otol. Rhinol. (Bord).* — 2002. — Vol. 123, № 1. — P. 33–37.
8. Lippi F., Capezzone V., Angelini F. // *Eur. J. Endocrinol.* — 2001. — Vol. 144, № 1. — P. 5–11.
9. Шишкина В.В., Чеботарева Э.Д., Козак О.В. и др. // *Промен. діагност., промен. тер.* — 2004. — № 1. — С. 80–83.
10. Афанасьева Н.І., Луховицька Н.І. *Йодонегативні метастази та рецидиви тироїдного раку. Напрямки таргетної терапії // Матер. наук.-практ. конф. з міжнародною участю «Сучасні досягнення ядерної медицини». Наукові статті та тези доповідей.* — К., 2008. — С. 31–35.