
ЛЕКЦІЇ

УДК 616.441-006-085.849.2

АННА ВАСИЛЬЕВНА ГРУШКА

ГУ «Институт медицинской радиологии им. С. П. Григорьева НАМН Украины», Харьков

РАДИОЙОДТЕРАПИЯ ОТДАЛЕННЫХ МЕТАСТАЗОВ

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Лекция посвящена актуальным вопросам радиойодтерапии отдаленных метастазов дифференцированного рака щитовидной железы. С учетом клинического опыта и ретроспективных исследований представлены достижения ^{131}I -терапии, а также те клинические ситуации, при которых ее использование нецелесообразно. Показано, что метастатические поражения, которые имеют высокую avidность для ^{18}F -FDG при ПЭТ, по-видимому, устойчивы к высокодозовой радиойодтерапии. Обсуждается вопрос о повторных высоких дозах для пациентов без признаков положительного ответа на радионуклидную терапию. Приводится тактика ведения больных раком щитовидной железы, у которых отмечается повышение уровня сывороточного тиреоглобулина при отсутствии идентифицируемых повреждений.

Ключевые слова: радиойодтерапия, рак щитовидной железы, тиреоглобулин.

Дифференцированный рак щитовидной железы (ДРЩЖ) метастазирует преимущественно в легкие (49 %). Вторичное поражение только в костную систему отмечается у 25 % больных, в то время как синхронное распространение метастатических поражений в легкие и кости составляет еще 15 % случаев. Остальные вторичные поражения приходятся на мягкие ткани [1, 2].

Костные метастазы возникают в 2–13 % случаев ДРЩЖ. Они более распространены при фолликулярном (7–28 %), чем при папиллярном раке (1,4–7 %). Подавляющее большинство метастазов в кости возникают в регионах с высоким кровотоком, таких как осевой скелет, красный мозг позвонков, ребра и бедренные кости. В основном отличаются остеолитические поражения позвоночника, с новым формированием кости в ответ на костную деструкцию [1].

Лечение таких пациентов прежде всего должно быть направлено на улучшение качества жизни.

После легких и печени позвоночник является третьей наиболее излюбленной локализацией распространения метастазов ДРЩЖ. Спинальные метастазы встречаются в двадцать раз чаще, чем первичные опухоли позвоночника [3].

Первое сообщение об использовании радиоактивного йода для лечения метастатического рака щитовидной железы было опубликовано Seidlin et al. в 1948 году [4]. Радиотерапия ^{131}I была назначена пациенту с клиническим гипертиреозом, несмотря на то, что ему была проведена тиреоидэктомия по поводу рака щитовидной железы. Сканирование после

терапии обнаружило накопление радиойода в легочных метастазах. После этого сообщения последовали другие публикации, подтверждающие, что метастазы рака щитовидной железы могут накапливать радиоактивный йод. В 1950-е годы несколько исследовательских групп в Соединенных Штатах и Европе начали формально оценивать безопасность и эффективность такого подхода [5, 6].

К 1960-м годам стало ясно, что ^{131}I может разрушить метастатические очаги и увеличить выживаемость пациентов с метастатической карциномой щитовидной железы [7]. Однако начали всплывать и осложнения вследствие ^{131}I -терапии, в том числе транзиторное подавление функции костного мозга, редкие случаи лейкемии, воспаление слюнных желез и супрессивное воздействие на гонады.

В 1970-е годы стала популярной концепция использования ^{131}I для абляции остатков щитовидной железы. Отчет Mazzaferri et al. [8] способствовал еще большему использованию ^{131}I для завершающего удаления остаточной ткани щитовидной железы после хирургического лечения и разрушения микроскопических очагов тиреоидного рака.

Schlumberger с соавт. [9] сообщили, что ^{131}I может успешно уничтожить микронодулярные легочные поражения, особенно у молодых пациентов с хорошо дифференцированной карциномой щитовидной железы, при этом относительно неэффективен при больших метастатических поражениях, особенно в костях.

Использование ^{131}I и сегодня остается основным методом терапии рака щитовидной железы. Раствующее осознание краткосрочных и долгосрочных

последствий этой терапии и ее неэффективность при прогрессирующей метастатической карциноме щитовидной железы привели к более осторожному и консервативному подходу к ее использованию.

Хотелось бы осветить области, где ^{131}I -терапия отмечена большими достижениями, а также клинические ситуации, при которых ее использование целесообразно с учетом клинического опыта или ретроспективных исследований.

Так, ^{131}I -терапия используется для контроля отдаленных метастазов дифференцированной карциномы щитовидной железы более 50 лет. Еще на раннем этапе было выявлено, что метастатические поражения имели лишь небольшую долю поглощения радиоiodа по сравнению с нормальной тканью щитовидной железы.

Стандартная подготовка для радиойодтерапии отдаленных метастазов включает отмену приема тиреоидного гормона для повышения уровня тиреотропного гормона (ТТГ). Нет никаких доказательств того, что более высокие уровни ТТГ дают лучшие результаты, чем значения чуть выше 25–30 мЕд/л. Иногда широко распространенная дифференцированная карцинома щитовидной железы может продуцировать тиреоидный гормон, предотвращающий значительное повышение уровня ТТГ. Вводимая активность может быть эмпирической: от 3,7 до 11,1 ГБк (100–300 мКи), или может быть выбрана с учетом дозиметрических исследований.

В настоящее время нет доказательств того, что один подход приводит к лучшему результату, нежели другой. Исследователи Schlumberger et al. [10] сообщили о ретроспективном наблюдении за 394 пациентами с отдаленными метастазами, которым было проведено лечение радиоактивным йодом. У 46 % пациентов наблюдалось полное разрушение метастазов и отмечалась долгосрочная выживаемость. Предикторные факторы на хороший ответ включали молодой возраст и небольшой объем заболевания, а также особенное диффузное мелкоочаговое поражение легких и это было подтверждено в последующих исследованиях [11, 12].

В работе Sloan–Kettering показано, что через год после одной большой дозы радиоактивного йода может быть достигнута полная абляция у 33 % пациентов с метастазами в легкие и у 7 % пациентов с метастазами в кости [13].

Многие неофициальные отчеты и несколько публикаций об использовании ^{131}I для терапии костных метастазов указывают на то, что в целом они устойчивы к обычно используемым активностям радиоiodа, что может быть связано в первую очередь с обычной большой массой костных метастазов при их обнаружении [14].

Ретроспективный отчет клиники Майо описывает 85 пациентов с метастатической дифференцированной карциномой щитовидной железы [15]. Через 10 лет умерли 75 % больных. Однофакторный анализ выявил, что накопление радиоактивного йода в пораженных очагах было ассоциировано с лучшим

прогнозом; однако это не подтвердилось при многофакторном анализе, который показал, что пожилой возраст и множественное поражение органов были единственными значимыми предикторами смертности от ДРЦЖ.

По-видимому, метастатические поражения, которые имеют высокую avidность для 18 F-фтордиоксиглюкозы (18 F-FDG) при ПЭТ, устойчивы к высокодозовой радиойодтерапии [16].

Некоторые исследователи предупреждают о повторных высоких дозах для пациентов без признаков положительного ответа на терапию. Они предостерегают, что отсутствие фиксации радиоактивного йода в метастатических поражениях при последующем сканировании всего тела может привести к ложному ощущению достижения абляции, в то время как менее дифференцированные метастазы могут быть выявлены только при проведении ПЭТ с 18 F-FDG [17].

Уже появился новый подход, который может пролить свет на непредсказуемый ответ метастатических поражений на ^{131}I -терапию. С использованием ПЭТ мы получили возможность точно определять накопление позитронного излучателя в индивидуальном поражении *in vivo*. Последние достижения, основанные на ПЭТ-дозиметрии с ^{124}I , могут обеспечить более обоснованное решение проведения радиойодтерапии исходя из вероятности получения радиационного воздействия отдельными поражениями [18].

Тенденция к использованию радиойодтерапии показана для выживших больных раком щитовидной железы, у которых отмечалось повышение уровня сывороточного тиреоглобулина (ТГ) даже при отсутствии идентифицируемых повреждений [19].

Ряд немногочисленных работ подтверждают, что поражения могут часто визуализироваться при сканировании после терапии и при низком сывороточном ТГ. Другие исследователи также находят, что эта стратегия иногда помогает выявить скрытое заболевание. Тем не менее, они не рекомендуют широко использовать радиойодтерапию у тех пациентов, у которых имеет место незначительное повышение сывороточного ТГ при отсутствии радиологических признаков заболевания [20].

Вероятно, выборка пациентов, которых наблюдали на разных этапах мониторинга, была неоднородна, и недавние исследования проявляют эту проблему. У двух третей пациентов, у которых обнаруживается сывороточный ТГ после стимуляции ТТГ и нет никаких других свидетельств заболевания, в течение одного года после первоначального курса терапии нормализуется сывороточный ТГ на последующем исследовании после стимуляции ТТГ при отсутствии каких-либо терапевтических воздействий. Этот факт можно объяснить исчезновением доброкачественных или злокачественных клеток щитовидной железы, которые были облучены и медленно погибают. У пациентов с персистирующим раком сывороточный ТГ будет постепенно возрастать, и благодаря этой тенденции можно будет своевременно определять группу пациентов, нуждающихся в дополнительном лечении [21].

Для лечения костных метастазов ДРЩЖ используют несколько способов. Так, применяется абляционная терапия радиоактивным йодом, селективная эмболизационная терапия, вводят бисфосфонаты, а также назначают хирургическое лечение [22]. Примерно 90 % пациентов со спинальными метастазами испытывают сильную боль [3], которая значительно снижает качество жизни. В этих случаях в лечение включают анальгетику, бисфосфонаты, дистанционную и химиотерапию [23]. Поэтому показанием к хирургическому лечению костных метастазов безусловно будет являться устойчивый болевой синдром [24]. Как уже отмечалось, радиойод также уменьшает интенсивность боли [25]. Поглощение радиоактивным йодом является прогностическим фактором при метастатической болезни ДРЩЖ [26].

В своих работах Durante et al. свидетельствуют о том, что в среднем пациенты достигают радиоабляции при спинальных метастазах, когда получают кумулятивную дозу 600 мКи. Было показано, что доза, превышающая это значение, может значительно увеличить риск гематологической малигнизации

и дисфункции слюнных желез, поэтому для таких пациентов решение о повторном лечении должно приниматься исключительно индивидуально [27].

Многочисленный анализ объясняет прогностическое преимущество полной метастазэктомии и ¹³¹I-терапии, когда это применимо. Выживаемость у пациентов с ДРЩЖ улучшается благодаря этим вмешательствам. Терапия должна быть агрессивной и это особенно актуально у больных в возрасте до 45 лет, с единственным отдаленным метастазом в костную систему [24, 28].

Большинство исследователей считают, что в настоящее время существует настоятельная потребность увеличить количество исследований, связанных с изучением гистологических особенностей метастатического дифференцированного рака щитовидной железы.

Таким образом, радиойод и хирургическое лечение являются лучшим способом комбинированной терапии отдаленных метастазов ДРЩЖ. Для молодых пациентов радикальная хирургия должна быть первым этапом терапии.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Bone metastases from differentiated thyroid carcinoma* / M. M. Muresan et al. // *Endocr. Relat. Cancer*. — 2008. — Vol. 15. — P. 37–49.
2. *Percutaneous vertebroplasty for thyroid cancer metastases to the spine* / S. Kushchayev, Y. Kushchayeva, N. Theodore et al. // *Thyroid*. — 2010. — Vol. 20. — P. 555–560.
3. *Harel R. Spine metastases: current treatments and future directions* / R. Harel, L. Angelov // *Eur. J. Cancer*. — 2010. — Vol. 46. — P. 2696–2707.
4. *Seidlin S. Spontaneous and experimentally induced uptake of radioactive iodine in metastases from thyroid carcinoma* / S. Seidlin, E. Oshry, A. A. Yallow // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1948. — Vol. 8. — P. 423–425.
5. *Benua R. The relation of radioiodine dosimetry to results and complications in the treatment of metastatic thyroid cancer* / R. Benua, N. Cicale, M. Sonenberg, R. Rawson // *Am. J. Roentgenol.* — 1962. — Vol. 87. — P. 171–179.
6. *Coliez R., Tubiana M., Dutreix J., Guelfi J. Results of examination of 85 cases of cancer of the thyroid with radioactive iodine* / R. Coliez, M. Tubiana, J. Dutreix, J. Guelfi // *J. Radiol. Electrol. Arch. Electr. Medicale*. 1951. — Vol. 32. — P. 881–895.
7. *Tubiana M., Perez R., Parmentier C., Monnier JP. The survival of patients with thyroid cancers treated with radioactive iodine. Apropos of 147 cases followed up for more than 5 years* / M. Tubiana, R. Perez, C. Parmentier, JP. Monnier. // *Presse Med.* — 1968. — Vol. 76. — P. 1999–2002.
8. *Mazzaferrri E. L. Papillary thyroid carcinoma: a 10 year follow-up report of the impact of therapy in 576 patients* / E. L. Mazzaferrri, R. L. Young // *Am. J. Med.* — 1981. — Vol. 70. — P. 511–518.
9. *Long-term results of treatment of 283 patients with lung and bone metastases from differentiated thyroid carcinoma* / M. Schlumberger, M. Tubiana, F. De Vathaire et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1986. — Vol. 63. — P. 960–967.
10. *Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma* / M. Schlumberger, C. Challeton, F. De Vathaire, et al. // *J. Nucl. Med.* — 1996. — Vol. 37. — P. 598–605.
11. *Prognostic indicators of outcomes in patients with distant metastases from differentiated thyroid carcinoma* / M. Shoup, A. Stojadinovic, A. Nissan et al. // *J. Am. Coll. Surg.* — 2003. — Vol. 197. — P. 191–197.
12. *Functioning pulmonary metastases of thyroid cancer: does radioiodine influence the prognosis?* / E. Hindie, D. Melliere, F. Lange et al. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. — 2003. — Vol. 30. — P. 974–981.
13. *Robbins R. J. Treatment of thyroid cancer metastases with ¹³¹I following thyroid hormone withdrawal or recombinant human TSH [abstract]* / R. J. Robbins, S. M. Larson, K. S. Pentlow, R. M. Tuttle // *Thyroid*. — 2003. — Vol. 13. — P. 702.
14. *Long-term follow-up of patients with bone metastases from differentiated thyroid carcinoma: surgery or conventional therapy?* / G. Zettinig, B. J. Fueger, C. Passler et al. // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. — 2002. — Vol. 56. — P. 377–382.
15. *Distant metastases in differentiated thyroid carcinoma: a multivariate analysis of prognostic variables* / J. Ruegemer, I. Hay, E. Bergstralh et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1988. — Vol. 67. — P. 501–508.
16. *Resistance of [¹⁸F]-fluorodeoxyglucoseavid metastatic thyroid cancer lesions to treatment with high-dose radioactive iodine* / W. Wang, S. M. Larson, R. M. Tuttle et al. // *Thyroid*. — 2001. — Vol. 11. — P. 1169–1175.
17. *[¹⁸F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography localizes residual thyroid cancer in patients with negative diagnostic (¹³¹I) whole body scans and elevated serum thyroglobulin levels* / W. Wang, H. Macapinlac, S. M. Larson, et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1999. — Vol. 84. — P. 2291–2302.

18. *Patient-specific dosimetry for 131 I thyroid cancer therapy using 124 I PET and 3-dimensional-internal dosimetry (3D-ID) software* / G. Sgouros, K. Kolbert, A. Sheikh et al. // *J. Nucl. Med.* — 2004. — Vol. 45. — P. 1366–1372.
19. *Iodine-131 therapy for thyroid cancer patients with elevated thyroglobulin and negative diagnostic scan* / J. Pineda, T. Lee, K. Ain et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1995. — Vol. 80. — P. 1488–1492.
20. *Lack of impact of radioiodine therapy in Tg-positive, diagnostic whole-body scan-negative patients with follicular cell-derived thyroid cancer* / V. Fatourechi, I. D. Hay, H. Javedan et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — Vol. 87. — P. 1521–1526.
21. *Positive predictive value of serum thyroglobulin levels, measured during the first year of follow-up after thyroid hormone withdrawal, in thyroid cancer patients* / E. Baudin, C. Do Cao, A. F. Cailleux // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 88. — P. 1107–1111.
22. *Quan G. M. Multidisciplinary treatment and survival of patients with vertebral metastases from thyroid carcinoma* / G. M. Quan, V. Pointillart, J. Palussière, F. Bonichon // *Thyroid.* — 2012. — Vol. 22. — P. 125–130.
23. *Mercadante S. Management of painful bone metastases* / S. Mercadante, F. Fulfaro // *Curr. Opin. Oncol.* — 2007. — Vol. 19. — P. 308–314.
24. *Total en bloc spondylectomy for spinal metastases in thyroid carcinoma* / S. Demura et al // *J. Neurosurg. Spine.* — 2011. — Vol. 14. — P. 172–176.
25. *Embolization in combination with radioiodine therapy for bone metastases from differentiated thyroid carcinoma* / K. M. Van Tol et al. // *Clin. Endocrinol (Oxf).* — 2000. — Vol. 52. — P. 653–659.
26. *Bone metastases of differentiated thyroid cancer: Impact of early I-131-based detection on outcome* / E. Hindie et al. // *Endocr. Relat. Cancer.* — 2007. — Vol. 14. — P. 799–807.
27. *Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy* / C. Durante et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — Vol. 91. — P. 2892–2899.
28. *Prognostic factors and the therapeutic strategy for patients with bone metastasis from differentiated thyroid carcinoma* / Y. Orita et al. // *Surgery.* — 2010. — Vol. 147. — P. 424–431.

Статья поступила в редакцию 19.05.2017.

Г. В. ГРУШКА

ДУ «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва НАМН України», Харків

РАДІОЙОДОТЕРАПІЯ ВІДДАЛЕНИХ МЕТАСТАЗІВ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО РАКУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

Лекція присвячена актуальним питанням радіойодотерапії віддалених метастазів диференційованого раку щитоподібної залози. З урахуванням клінічного досвіду та ретроспективних досліджень представлені досягнення ¹³¹I-терапії, а також ті клінічні ситуації, при яких її використання недоцільне. Показано, що метастатичні ураження, які мають високу авідність для 18 F-FDG при ПЕТ, напевно, стійкі до радіойодотерапії високими дозами. Обговорюється питання про наступні високі дози для пацієнтів без ознак позитивної відповіді на радіонуклідну терапію. Наводиться тактика ведення хворих на рак щитоподібної залози, у яких відзначається підвищення рівня сироваткового тиреоглобуліну за відсутності ушкоджень, що ідентифікуються.

Ключові слова: радіойодотерапія, рак щитоподібної залози, тиреоглобулін.

G.V. GRUSHKA

SI «Grigoriev Institute for Medical Radiology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv

RADIOIODINE THERAPY OF DISTANT METASTASES OF DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMA

The lecture deals with topical issues concerning radioiodine therapy of distant metastases of differentiated thyroid cancer. The achievements of ¹³¹I-therapy, as well as those clinical cases where it is impractical, have been presented with due regard for clinical experience or retrospective studies. It was shown that metastatic lesions, which have high avidity for 18 F-FDG in PET, appear to be resistant to high-dose radioiodine therapy. The issue of repeated high doses for patients without signs of a positive response to radionuclide therapy is considered. The approaches to management of patients with thyroid cancer, who have increased level of serum thyroglobulin in the absence of identifiable lesions, are provided.

Keywords: radioiodine therapy, thyroid cancer, thyroglobulin.

Контактная информация:

Грушка Анна Васильевна
канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения ядерной медицины и лучевой патологии
ГУ ИМП НАМН Украины
ул. Пушкинская, 82, г. Харьков, 61024, Украина
тел.: +38 (057) 725-51-01