

Радионуклидная терапия метастатической формы медулярного рака щитовидной железы

О.И. СОЛОДЯННИКОВА, Г.В. ЦВИГУН, Г.Г. СУКАЧ,
В.В. ТРАЦЕВСКИЙ, В.В. ДАНИЛЕНКО, В.И. ЧОБАН

Резюме. На основании клинического материала (80 пациентов с метастатической формой медулярного рака щитовидной железы) решена актуальная задача клинической радиологии и онкологии – усовершенствование комплексного лечения медулярного рака щитовидной железы на основании разработки системной радионуклидной терапии с ^{131}I -мета-йодбензилгуадинином (^{131}I -MIBG). Доказано, что ^{131}I -MIBG может быть использован в комплексном паллиативном лечении метастатической формы медулярного рака щитовидной железы, а также в качестве превентивной терапии на послеоперационном этапе. Эффективность терапии ^{131}I -MIBG зависит от степени распространенности опухолевого процесса, уровня функциональной активности очагов, а также количества курсов лечения. Проведенный анализ пятилетней выживаемости в группах сравнения (^{131}I -MIBG и без радионуклидной терапии) не выявил достоверного различия, в то же время, безрецидивная выживаемость в основной и контрольной группах достоверно различалась и составила 65 и 52% соответственно.

Ключевые слова: медулярный рак щитовидной железы, ^{131}I -MIBG-терапия, послеоперационный мониторинг, сканирование тела с радиофармпрепаратом.

Опухоли щитовидной железы (ЩЖ) являются гетерогенной группой заболеваний, которые требуют дифференцированного подхода к диагностике и лечению. Качество жизни больных с данной патологией во многом зависит от своевременно поставленного диагноза и методов терапии. Медулярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) составляет менее 10% всех опухолей ЩЖ. В Украине он встречается в 5–13% случаев злокачественных опухолей ЩЖ [1–5, 13, 16].

Стандартная схема лечения МРЩЖ включает хирургическое удаление (тиреоидэктомию) и диссекцию центральной группы шейных лимфатических узлов. Хирургический метод является основным не только при первичной опухоли, но и при местном рецидиве заболевания, а также при наличии операбельных региональных и отдаленных метастазов [4, 6, 15]. Однако до настоящего времени проблема лечения МРЩЖ не решена в полном объеме.

Химиотерапия такими препаратами как циклофосфамид, доксорубин, блеомицин и цисплатин малорезультативна, ее эффективность, по данным разных авторов, колеблется от 15 до 25% [8]. Терапия аналогами

соматостатина в сочетании с иммунотерапией дает положительный ответ у 32% пациентов с МРЦЖ [10]. Внешнее облучение используют в основном в качестве паллиативного лечения на стадии метастазирования [14, 15]. Именно поэтому в начале 90-х годов прошлого столетия ограниченность возможностей лучевых и химиотерапевтических методов лечения МРЦЖ привела к тому, что в терапии этой формы рака стали применять радионуклидные препараты (РФП) [9, 11, 12].

С лечебной целью наиболее часто используют ^{131}I -мета-йодбензилгуанидин [7, 9, 17]. Эффективность применения ^{131}I -MIBG при лечении медуллярного рака составляет 30–38%, паллиативный эффект достигается в 50–60% случаев. Кроме того, ^{131}I -MIBG можно применять при наличии метастазов этой опухоли в кости и печень [11].

Цель исследования – оценить эффективность радионуклидной терапии метастатической формы МРЦЖ при помощи ^{131}I -MIBG.

Материалы и методы

В основу работы положены результаты лечения 40 пациентов (основная группа), которые были прооперированы по поводу МРЦЖ, после чего проходили обследование с использованием ^{131}I -MIBG в Национальном институте рака с 2004 по 2012 гг., а также 40 больных (контрольная группа) с МРЦЖ, наблюдавшихся в отделении радионуклидной диагностики института, но не получавших ^{131}I -MIBG-терапию.

Во всех случаях диагноз МРЦЖ был установлен традиционными комплексными клинико-инструментальными методами обследования (данные анамнеза, клинического осмотра, ультразвукового исследования, компьютерной томографии). Морфологическое подтверждение клинического диагноза осуществляли с помощью пункционной биопсии.

Возраст пациентов основной группы варьировал от 17 до 73 лет к моменту начала наблюдения (в среднем $(43,3 \pm 7,3)$ года). В основную группу вошло 14 мужчин и 26 женщины (соответственно 35 и 65%).

В контрольную группу вошли 40 пациентов в возрасте от 16 до 68 лет, прооперированных по поводу МРЦЖ, но не получавших ^{131}I -MIBG-терапии. Средний возраст в этой группе составил $(47,4 \pm 8,1)$ года. В контрольную группу вошло 13 мужчин и 27 женщин (соответственно 32,5 и 67,5%).

Распределение больных по возрасту представлено в таблице 1. Наибольшей по численности оказалась группа пациенток в возрасте 40–49 лет (66,3%).

В зависимости от формы заболевания пациенты распределились следующим образом: спорадическая форма МРЦЖ – 76 больных (90%), семейная форма заболевания – 2 пациента (5%), синдром МЭН IIВ – 2 случая (5%). У 5 пациентов выявлена смешанная гистологическая форма – сочетание медуллярной и фолликулярной либо папиллярной карциномы.

Таблица 1

Распределение больных по возрасту

Возраст	Количество	%
Меньше 20	5	6,25
20–29	12	15
30–39	17	21,25
40–49	21	26,25
50–59	19	23,75
60 и более	6	7,5
Всего	80	100

При установлении диагноза использовали общепринятую классификацию МРЦЖ (код МКБ-О С50) по системе TNM (VII, 2009). Распределение больных согласно классификации TNM представлено в таблице 2. В исследовании были задействованы преимущественно пациенты с III–IVa стадией заболевания (78,3%).

Таблица 2

Распределение больных в зависимости от стадии заболевания

Стадия	Количество пациентов
I T1N0M0	4
II T2N0M0	7
III T3N0M0 T1N1aM0 T2N1aM0 N3N1M0	10 6 9 12
IVa T4a N0M0 T1N1bM0 T2N1bM0 T4a N1bM0	2 9 12 3
IVb T4bNnM0 (n – любая стадия)	0
IVc TnNnM1 (n – любая стадия)	6
Всего	80

Лечение ^{131}I -MIBG проводили в соответствии с протоколом, утвержденным Европейской ассоциацией ядерных медиков. Препарат вводили больному в/в в дозе 3,7 ГБк. Время инфузии составляло 1,5–2 ч, содержимое флакона предварительно разводили и вводили во флакон с физиологическим раствором натрия хлорида (200 мл). За неделю до введения препарата отменяли такие лекарственные средства, как блокаторы кальциевых каналов, симпатомиметики, трициклические антидепрессанты, блокаторы адренорецепторов.

Для профилактики возможной тошноты и рвоты перед введением ^{131}I -MIBG пациентам назначали тропisetрон или метоклопрамид. Для предупреждения повторного приступа тошноты инъекции препарата повторяли через сутки.

Больным с сопутствующей артериальной гипертензией отменяли антагонисты кальция за неделю до MIBG-терапии, назначали альтернативные антигипертензивные препараты (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, периферические вазодилататоры, мочегонные).

Контроль токсического влияния препарата на костный мозг проводили на основании анализа крови (перед введением, через 2 дня после введения и перед выпиской из стационара).

Всем пациентам, которые получили лечение ^{131}I -MIBG, выполняли сцинтиграфию всего тела (СВТ) через 2, 24, 48 ч после внутривенного введения лечебной активности (3700 МБк) препарата.

Результаты и их обсуждение

Анализ результатов проведенного лечения пациентов основной группы позволил выделить три вида ответа метастатических очагов на воздействие ^{131}I -MIBG (табл. 3).

У 13 (32,5%) больных при СВТ с $^{99\text{m}}\text{Tc(V)}$ -DMSA отмечено уменьшение размеров ранее выявленных очагов, их количества, а также снижение уровня включения в них РФП, что расценивали как положительный ответ на ^{131}I -MIBG-терапию. Уровень кальцитонина достоверно снижался. У 16 (40%) с МРЦЖ отмечена стабилизация процесса по данным контрольного сканирования через 4–6 мес. Уровень кальцитонина достоверно не изменялся.

У 11 (27,5%) пациентов лечебный эффект от терапии ^{131}I -MIBG отсутствовал и сцинтиграфически через 4–6 мес. были обнаружены признаки пролонгации заболевания. Отмечен выраженный рост уровня кальцитонина (≥ 1000 пг/мл).

Из побочных эффектов ^{131}I -MIBG после 1 курса лечения у 2 пациентов отмечали признаки желудочной диспепсии, которые купировали дополнительным введением противорвотных препаратов. У 2 пациентов, которые

**Эффективность проведенного лечения ^{131}I -MIBG
в зависимости от количества курсов**

^{131}I -MIBG-терапия (число наблюдений)	Средняя полученная активность (ГБк)	Полный либо частичный ответ на терапию	Стабилизация процесса	Прогрессирование заболевания	Побочные эффекты, осложнения
1 курс (26)	3,7	9	11	6	2 – диспепсия
2 курса (10)	7,4	3	4	3	1 – диспепсия, 2 – транзиторная гипертензия, 1 – нарастание компрессионного синдрома
3 курса (4)	11,1	1	1	2	1 – диспепсия, 1 – транзиторная гипертензия

прошли 2 курса лечения с интервалом в 6 мес., на вторые сутки после введения РФП, зарегистрирована транзиторная артериальная гипертензия (максимальный подъем артериального давления составил 180/100 мм рт. ст.). У 1 пациента с метастазами в лимфатические узлы средостения появились признаки компрессионного синдрома, проявившиеся усилением одышки и кашля. Во всех случаях осложнения были купированы медикаментозно – введением антигипертензивных, вазодилататорных, мочегонных препаратов.

После 3 курсов ^{131}I -MIBG у 1 пациента наблюдали желудочную диспепсию и у одного – транзиторную артериальную гипертензию.

Отмеченные побочные проявления идентичны таковым при лечении другими РФП на основе ^{131}I . Транзиторную артериальную гипертензию мы объясняли влиянием ^{131}I -MIBG на функциональное состояние надпочечников, в частности, на секрецию катехоламинов.

Приводим клинический пример позитивного ответа на ^{131}I -MIBG-терапию.

Больная О., 1972 г. р., находилась в хирургическом отделении с диагнозом: МРЦЖ рТ₃Н_{1а}М_х.

При проведении УЗИ в левой доле ЩЖ определяли образование диаметром 10 мм, правильной формы без четких границ. Ткань образования значительно гипоэхогенна, эхоструктура неоднородна за счет наличия

мелких гиперэхогенных включений. В перешейке железы – образование диаметром 6 мм правильной формы с четкими гидрофильными границами. Ткань образования изоэхогенная, с однородной эхоструктурой. В левой доле множественные образования от 9 до 30 мм в диаметре, ухоструктура которых неоднородна за счет множественных мелких гиперэхогенных участков. Визуализировали лимфатические узлы в областях: левой подчелюстной, верхне-яремной, средне-яремной, ниже-яремной, надключичной. Суммарный объем по методу Brunp – 34,4 см³, правая доля – 9,48 см³, левая доля – 24,99 см³.

Результаты тонкоигольной аспирационной биопсии: цитограмма соответствует медуллярной карциноме ЩЖ с метастазом в лимфатический узел. Клетки опухоли содержат кальцитонин.

Уровень кальцитонина до операции ≥ 2000 пмоль/л.

В отделении ядерной медицины Национального института рака больной выполнена СВТ с ^{99m}Tc(V)-DMSA (рис. 1).

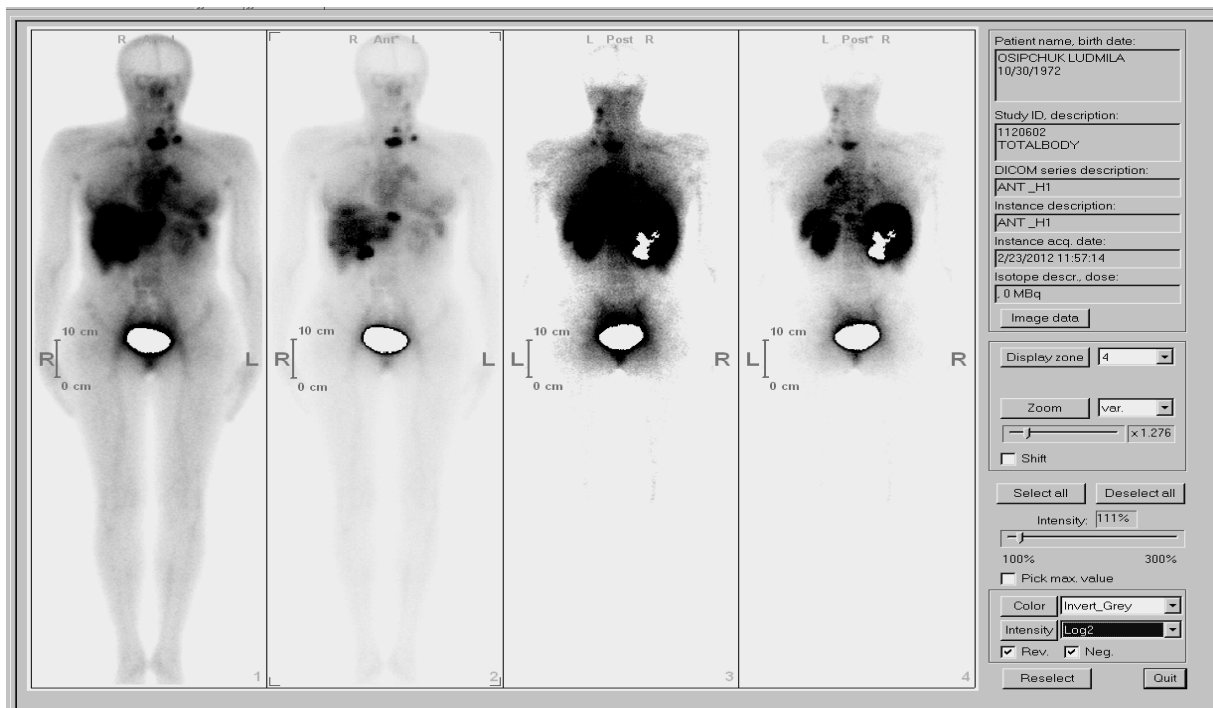


Рис. 1. Больная О., сцинтиграфия всего тела с ^{99m}Tc(V)-DMSA. Множественные очаги гиперфиксации препарата в проекции шеи, средостения, печени, легких, левого легкого, в парааортальной области на уровне диафрагмы

Больной была проведена экстрафасциальная тиреоидэктомия, двусторонняя диссекция шеи, лимфаденоэктомия. Патогистологическое исследование подтвердило МРЩЖ, установив многофокусный рост и наличие метастазов в лимфатические узлы.

Больной была рекомендована радионуклидная терапия ^{131}I -метайодбензилгуанидином. После в/в введения 3,7 ГБк ^{131}I -MIBG осложнений или побочных явлений не наблюдали.

На рис. 2 приведен скан всего тела и области ЩЖ, полученный на 5-й день пребывания больной в стационаре.

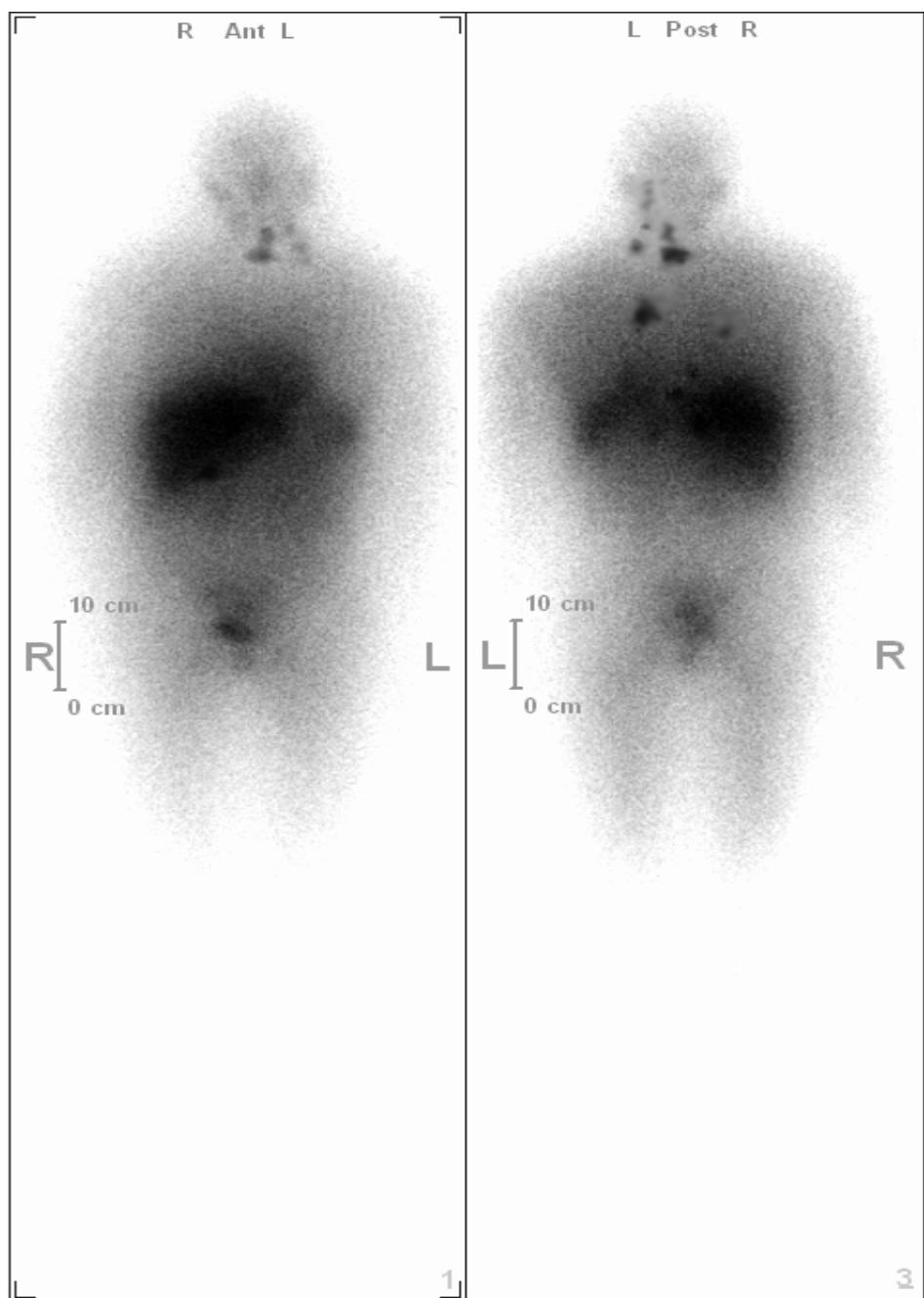


Рис. 2. Больная О., сцинтиграфия всего тела через 96 часов после инфузии 3,7 ГБк ^{131}I -MIBG. Повышенная очаговая фиксация радиофармпрепарата в проекции шеи, в подключичной области, в проекции средостения, легких, в парааортальной области

Уровень кальцитонина через 3 мес после радионуклидной терапии составил 286,7 пг/мл.

Через 1 мес больной была проведена СБТ с $^{99m}\text{Tc(V)}\text{-DMSA}$ (рис. 3), по результатам которой зафиксирована положительная скинтиграфическая динамика.

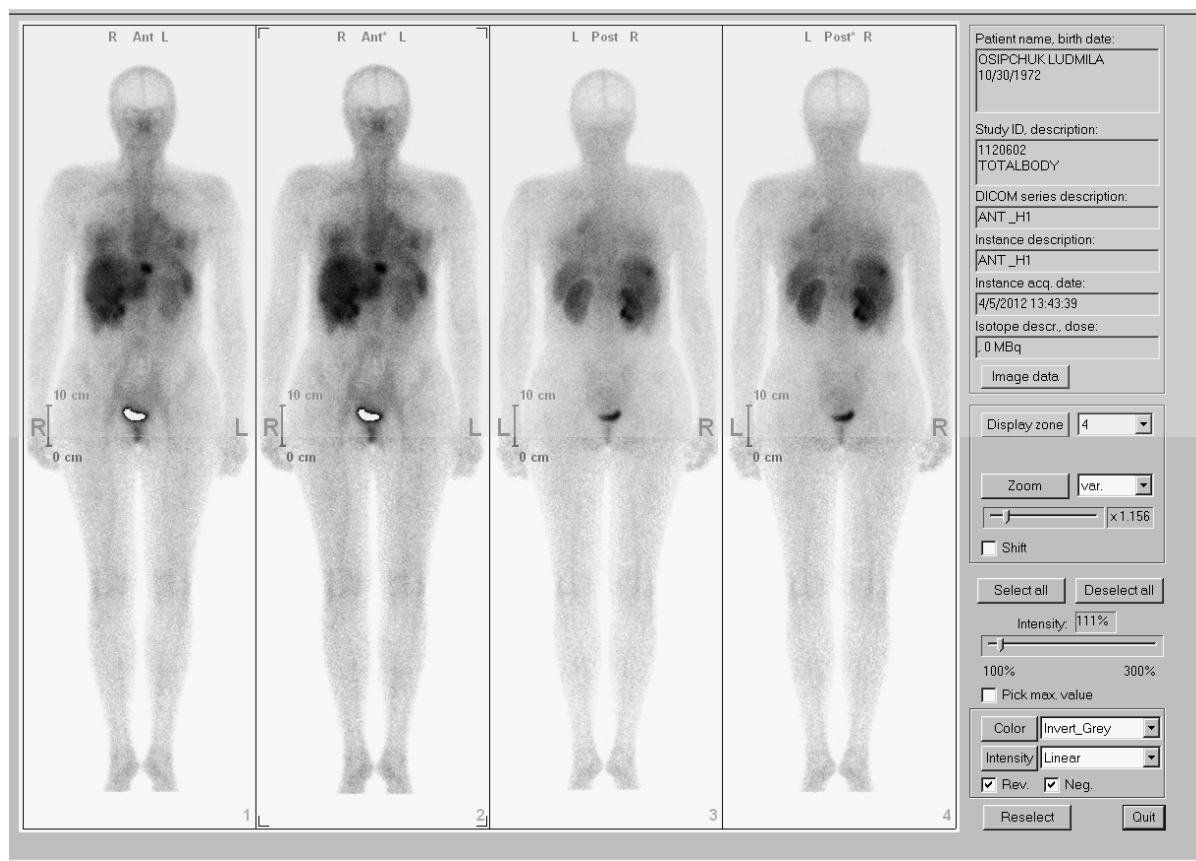


Рис. 3. Больная О., скинтиграфия всего тела с $^{99m}\text{Tc(V)}\text{-DMSA}$. По сравнению с исходным исследованием – очаги поражения в проекции шеи не визуализируются, снизилось включение препарата в пораженных лимфатических узлах средостения. Пораженные лимфатические узлы в парааортальной области уменьшились в размерах

В основной и контрольной группах больных с МРЦЖ проанализирована 5-летняя выживаемость (общая и безрецидивная) с помощью построения кривых выживаемости. Учитывали различные факторы влияния на длительность жизни, а именно метод лечения, распространенность процесса и уровень онкомаркера кальцитонина (рис. 14, 15).

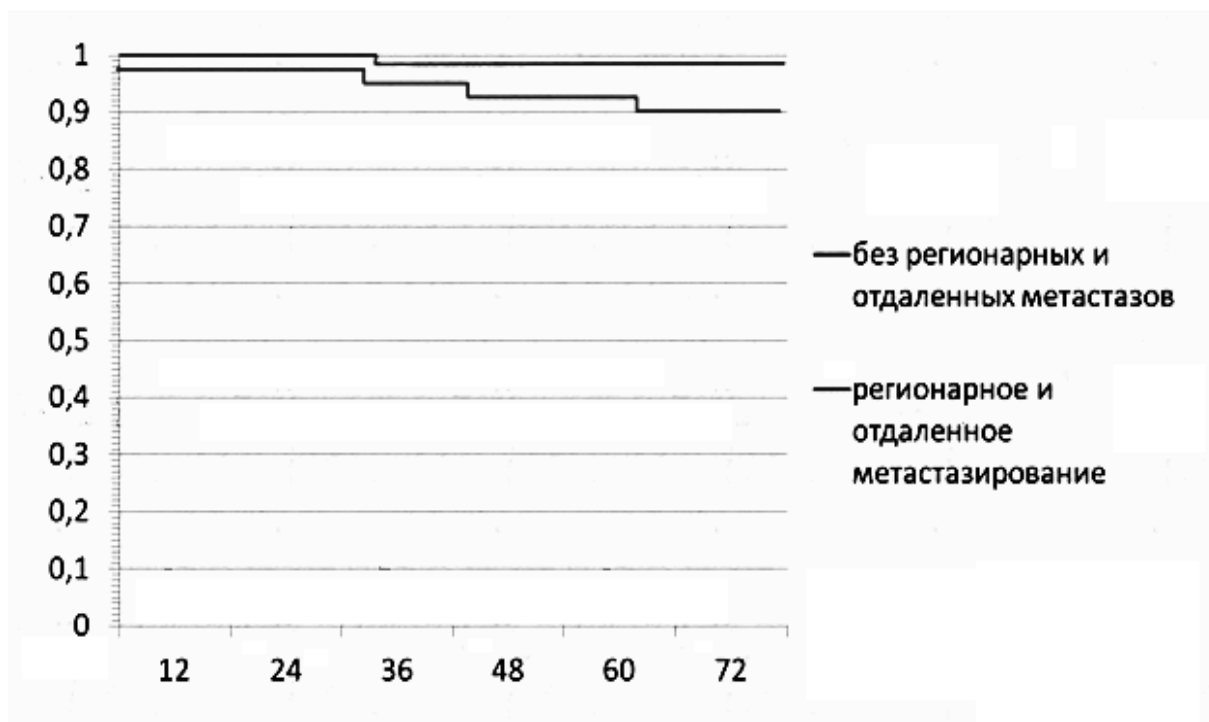


Рис. 4. Общая выживаемость больных в зависимости от распространенности опухолевого процесса

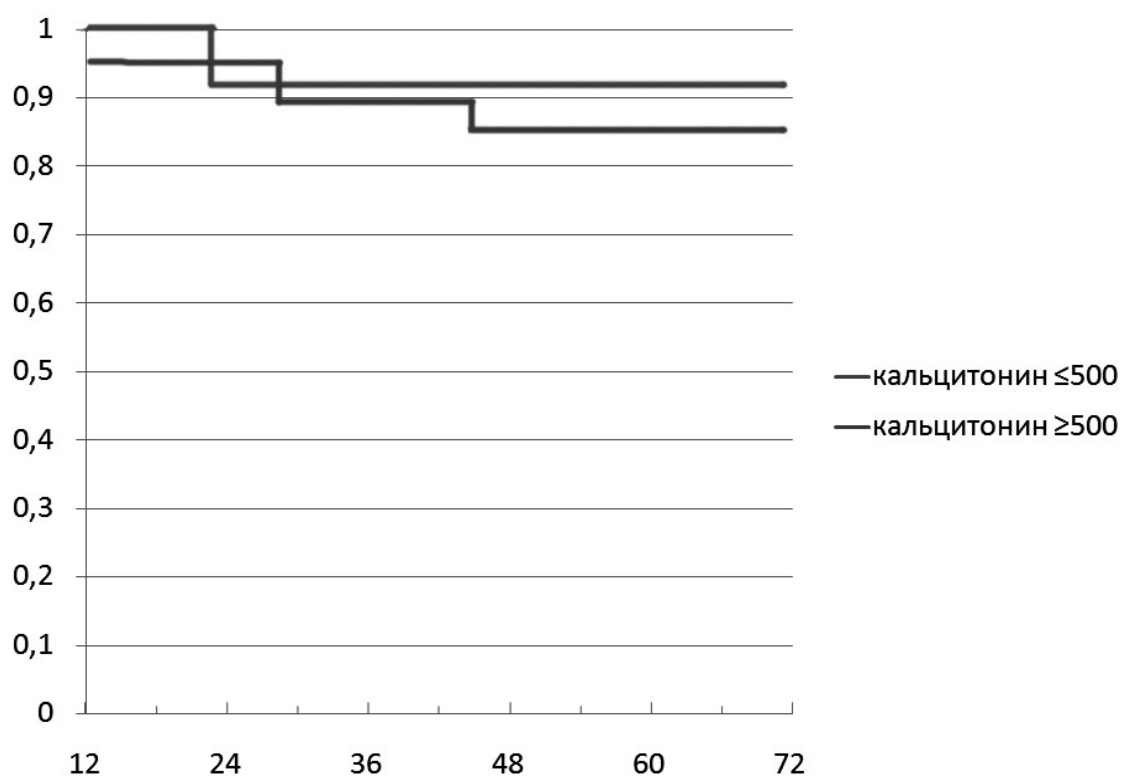


Рис. 5. Общая выживаемость больных в зависимости от уровня кальцитонина

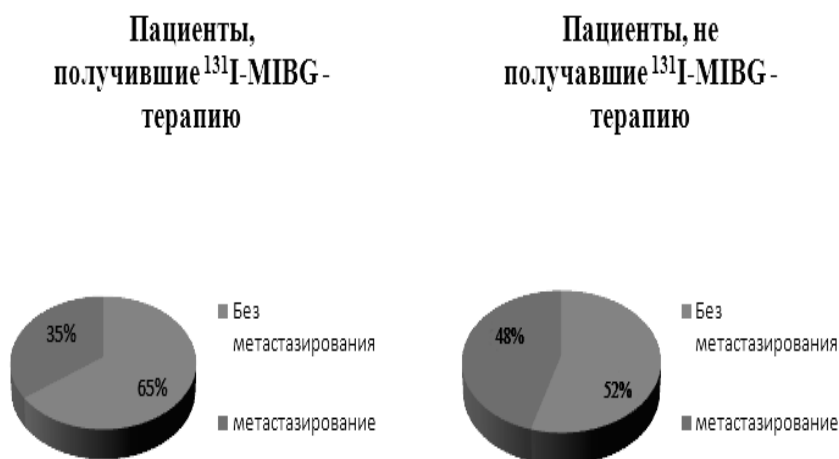


Рис. 6. Безрецидивная выживаемость больных в зависимости от радионуклидной терапии

Как видно на рисунке 6, в группе больных, которым назначали ¹³¹I-MIBG-терапию, метастазы МРЦЖ отмечали только в 35% случаев за 5-летний период наблюдения. В группе сравнения, пациенты которой не получали ¹³¹I-MIBG-терапию, случаи метастазирования встречались в 48%.

Выводы

На основании анализа данных, полученных за 5-летний период наблюдения, можно сделать вывод о том, что ¹³¹I-MIBG-терапия существенно повышает эффективность комплексного лечения метастатической формы МРЦЖ за счет улучшения показателя безрецидивной выживаемости.

Литература

1. Медулярный рак щитовидной железы. Клиника, течение, прогноз / Н.И. Афанасьева, О.Н. Астапьева, А.В. Мужичук [и др.] // Онкология. – 2004. – Т. 6, № 1. – С. 41–44.
2. Фармакоэкономика медулярного рака щитовидной железы / Н.И. Афанасьева, А.Б. Старикова, О.В. Мужичук, Л.Ф. Дзюбенко // Укр. радіол. журн. – 2007. – Т. 15, вип. 3. – С. 232–251.
3. Богданова Т.И. Статистика и морфологическая характеристика рака у детей и подростков Украины после аварии на Чернобыльской АЭС / Т.И. Богданова // Эндокринологія. – 1996. – Т. 1, № 1. – С. 49–63.
4. Бойко Н.І. Медулярний рак щитоподібної залози: клініка, діагностика, лікування / Н.І. Бойко, М.П. Павловський, О.Р. Дуда // Шпитальна хірургія. – 2003. – № 1. – С. 56–58.
5. Медулярный рак щитовидной железы: вопросы диагностики и лечения / Ю.Е. Демидчик, А.В. Прохоров, М.В. Фридман [и др.] // Медицина. – 2010. – № 3. – С. 77–84

6. Черенько С.М. Медулярний рак щитовидної залози: сучасне становище проблеми і результати власних досліджень / С.М. Черенько, А.С. Ларин, А.П. Нечай // Пробл. ендокрин. патології. – 2002. – № 1. – С. 10–15.
7. Amoroso L. Toxicity of Iodine-131-Metaiodobenzylguanidine Combined With Myeloablative Chemotherapy in Children With Refractory Resistant Neuroblastoma / L. Amoroso // Eur. Nucl. Med. Mol. Imaging. – 2012. – S. 317.
8. Combined treatment and survival of medullary thyroid carcinoma patients / Z. Baranauskas, V. Povila Konstantinas, G. Smailyte [et al.] // Central Eur. J. Medicine. – 2010. – Vol. 5, is. 4. – P. 426–430.
9. Radioiodinated meta-iodobenzylguanidine uptake in medullary thyroid cancer. A French cooperative study / J.L. Baulieu, D. Guilloteau, M.J. Delisle [et al.] // Cancer. – 1987. – Vol. 60. – P. 2189–2194.
10. Bomanji J.B. ¹¹¹In-DTPA0-octreotide (Octreoscan), ¹³¹I-MIBG and other agents for radionuclide therapy of NETs. / J.B. Bomanji, N.D. Papathanasiou // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. – 2012. – Vol. 39, № 1. – S. 113–125.
11. Carpentier P. Whole body dosimetry and toxicity of high dose ¹³¹I-MIBG in refractory neuroblastomas. First results of a French trial / P. Carpentier, O. Cougnenc, H. Gauthier [et al.] // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. – 2012. – Vol. 39, suppl. 2. – S. 293.
12. Castellani R. ¹³¹I-MIBG therapy : Dosimetry estimations in neuroendocrine patients / R. Castellani, C. Chiesa, R. Luksch [et al.] // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. – 2012. – Vol. 39, suppl. 2. – S. 317.
13. The North American Neuroendocrine Tumor Society consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: pheochromocytoma, paraganglioma, and medullary thyroid cancer / H. Chen, R.S. Sippel, M.S. O'Dorisio [et al.] // Pancreas. – 2010. – Vol. 39. – P. 775–783.
14. Divgi C. Targeted systemic radiotherapy of pheochromocytoma and medullary thyroid cancer / C. Divgi // Semin. Nucl. Med. – 2011. – Vol. 41. – P. 369–373.
15. Massoll N. Diagnosis and management of medullary thyroid carcinoma / N. Massoll, E.L. Mazzaferri // Clin. Lab. Med. – 2004. – Vol. 24, № 1. – P. 49–83.
16. Moley J.F. Evidence-based approach to the management of sporadic medullary thyroid carcinoma / J.F. Moley, E.A. Fialkowski // World J. Surg. – 2007. – Vol. 31. – P. 946–956.
17. Efficacy of using a standard activity of ¹³¹I-MIBG therapy in patients with disseminated neuroendocrine tumours / S. Navalkisoor, D.M. Alhashimi, A.M. Quigley [et al.] // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. – 2010. – Vol. 37. – P. 904–912.

**Радіонуклідна терапія метастатичної форми
медулярного раку щитовидної залози**

**О.І. СОЛОДЯННИКОВА, Г.В. ЦВИГУН, Г.Г. СУКАЧ,
В.В. ТРАЦЕВСЬКИЙ, В.В. ДАНИЛЕНКО, В.І. ЧОБАН**

Резюме. На основі клінічного матеріалу (90 пацієнтів з медулярним раком щитовидної залози) вирішено актуальне завдання клінічної радіології і онкології –

удосконалення комплексного лікування медулярного раку щитовидної залози на основі розробки системної радіонуклідної терапії з ^{131}I -метайодбензилгуадинином (^{131}I -MIBG). Доведено, що ^{131}I -MIBG може бути використаний в комплексному паліативному лікуванні метастатичної форми медулярного раку щитовидної залози, а також як превентивної терапії у післяопераційному періоді. Ефективність терапії ^{131}I -MIBG залежить від ступеня поширення пухлинного процесу, рівня функціональної активності вогнищ, кількості курсів лікування. Проведений аналіз 5-річної виживаності в групах порівняння (з ^{131}I -MIBG та без радіонуклідної терапії) не виявив вірогідної різниці, у той же час, безрецидивна виживаність в основній і контрольній групах достовірно розрізнялася і склала 65 і 52% відповідно.

Ключові слова: медулярний рак щитовидної залози, ^{131}I -MIBG-терапія, післяопераційний моніторинг, сканування всього тіла з радіофармацевтичним препаратом.

Radionuclide therapy for metastatic medullary thyroid cancer

**O.I. SOLODIANNIKOVA, G.V. CVIGUN, G.G. SUKACH,
V.V. TRATSEVSKIY, V.V. DANILENKO, V.I. CHOBAN**

Summary. *According to the clinical data (80 patients with medullary thyroid cancer - MTC) crucial clinical radiology and oncology task was solved – to improve combined MTC therapy based on the development of systemic radionuclide therapy with ^{131}I - meta-iodobenzyl guanidine (MIBG). It was proved that ^{131}I -MIBG can be used in combined palliative treatment of metastatic MTC forms, as well as for preventive therapy in the postoperative period. Efficiency of ^{131}I -MIBG therapy depends on the extent of the tumor expansion, level of foci functional activity, and the number of treatment courses. The analysis conducted for 5-year survival rates in the comparison groups (^{131}I -MIBG group vs. group without radionuclide therapy) revealed no significant difference, at the same time there was a significant difference between main and control groups in survival rate without tumor recurrence: 65% and 58%, respectively.*

Keywords: *medullary thyroid cancer, ^{131}I -MIBG-therapy, postoperative monitoring, whole-body scanning with radiopharmaceuticals.*