

О. М. АСТАП'ЄВА¹, Н. І. ЛУХОВИЦЬКА^{2,3}, Л. Я. ВАСИЛЬЄВ², Г. І. ТКАЧЕНКО²,
Ю. Г. ТКАЧЕНКО², Г. В. ГРУШКА^{2,3}, Н. С. ПІДЧЕНКО²

¹ Харківський національний медичний університет

² ДУ «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва НАМН України», Харків

³ Харківський національний університет ім. В. Н. Каразіна

ВИВЧЕННЯ ФАКТОРІВ РЕЦИДИВУВАННЯ ТИРОЇДНОГО РАКУ

STUDING THE FACTORS OF RECURRING THYROID CANCER

За останні десятиріччя відмічено зростання захворюваності на диференційований рак щитоподібної залози (ДРЩЗ). Дотримання стандартів лікування (тироїдектомія, радіойодотерапія (РЙТ) і супресивна гормонотерапія) в більшості випадків дозволяють повністювилікувати це захворювання. Втім, питання щодо причин виникнення рецидивів тироїдного раку, їх своєчасна діагностика і лікування залишається і досі актуальним. За даними деяких авторів, частота виникнення рецидиву ДРЩЗ становить від 1 до 50 % [1, 2]. За іншими даними, «ранні» рецидиви (через 1–3 роки після операції або комбінованого лікування) виникають у 41,5 % випадків, «пізні» (після 3 і більше років по завершенні протипухлинного лікування) — у 6–38 % випадків, у 14 % випадків — через 10 років і більше [3, 4].

Важливо розрізнити локальний розвиток злоякісного процесу із залишків невиділеної пухлини, як результат нерадикального оперативного втручання без використання радіонуклідної терапії, від «істинних» рецидивів, які виникають після проведеного адекватного протипухлинного лікування [5, 6].

Метою дослідження було визначення строків та факторів виникнення рецидивів диференційованого тироїдного раку за даними ДУ «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва НАМН України» та встановлення взаємозв'язків між виникненням рецидивів ДРЩЗ та обсягом проведеного лікування.

Для досягнення мети дослідження було відібрано 139 пацієнтів, хворих на ДРЩЗ, віком 23–70 років, які проходять лікування у відділенні ядерної медицини інституту чи перебувають на етапі моніторингу після проведеного лікування. Серед них — 117 жінок (84,2 %) та 22 чоловіки (15,8 %). В усіх обстежених гістологічно встановлено діагноз ДРЩЗ: папілярний — у 116 хворих (83,5 %), фолікулярний — у 9 (6,5 %), папілярний рак, фолікулярний варіант — у 14 (10 %). Перша стадія пухлинного процесу встановлена в 70 випадках (50,4 %), друга — в 23 (16,5 %), третя — в 31 (22,4 %), четверта — в 15 випадках (10,7 %). Таким чином, більшість хворих мали І стадію захворювання, однак, за прийнятою міжнародною класифікацією І стадія ДРЩЗ встановлюється всім особам віком до 45 років, без наявності у них віддалених метастазів. Серед 70 хворих з першою стадією у 14 було

виявлено метастатичне ураження лімфовузлів (ЛВ) шії.

Хворим проводили УЗД ділянки шії та печінки (на ультразвуковому сканері ACUSON, Японія), рентгенологічне дослідження легенів (за показаннями — комп'ютерну томографію) і постлікувальну сцинтиграфію всього тіла на «залишкових» активностях ¹³¹I після видачі лікувальної активності ¹³¹I-натрію йодиду (активність радіойоду становила 2220–4360 МБк).

Вміст тироглобуліну (ТГ) і антитіл до нього (АтТГ) визначали за допомогою імуноферментного аналізу з використанням стандартних наборів «Тирод ИФА-ТГ» (Росія, Санкт-Петербург). Дослідження проводили на фоні скасування супресивної гормонотерапії протягом 4–6 тижнів.

Для подальшого аналізу і адекватного проведення статистичної обробки отриманого наукового матеріалу всіх хворих розподілили на дві групи: 1-ша група — 45 хворих з виявленими на етапі моніторингу рецидивами та/або метастазами диференційованого раку щитоподібної залози (табл. 1); 2-га група — 94 хворих на ДРЩЗ з досягнутою тироїдною абляцією і відсутністю даних про рецидив захворювання (протягом трьох-п'яти років спостереження), що підтверджено негативними постлікувальними сканами, відсутністю сонологічних ознак рецидиву та низьким рівнем стимульованого тироглобуліну і антитіл до нього.

Таблиця 1

Методи виявлення рецидивів ДРЩЗ у пацієнтів 1-ї групи

Метод дослідження	Кількість хворих, n = 45	Кількість підтверджених рецидивів
ТГ	45	44/45
УЗД	45	27/45
Рентгенографічне дослідження ОГК	45	–
ТАПБ	20	18/20
Гістологічне дослідження	18	18/18
КТ ОГК	30	22/30
Постлікувальна сцинтиграфія	45	39/45

Як видно з табл. 1, рецидив тироїдного раку було встановлено двома та більше методами дослідження. У 6 випадках ми встановили йодонегативний, але тироглобулін-позитивний рецидив захворювання, в 1-му випадку рецидив тироїдного раку мав йодонегативний і тироглобулін-негативний характер, але

© О. М. Астап'єва, Н. І. Луковицька, Л. Я. Васильєв,
Г. І. Ткаченко, Ю. Г. Ткаченко, Г. В. Грушка,
Н. С. Підченко, 2015

був верифікований гістологічно після повторного хірургічного лікування. У більшості випадків 27 хворих (60 %) рецидиви мали локальний характер (ділянка проекції щитоподібної залози, та/або регіонарні лімфовузли шії). Рецидив ДРЩЗ у вигляді віддалених метастазів у легені та/або ЛВ середостіння було виявлено у 18 (40 %) хворих, у 4 (9 %) хворих було діагностовано генералізацію рецидивного пухлинного процесу у вигляді метастазів у лімфовузли (ЛВ) шії і в легені.

Відомо, що рецидивування ДРЩЗ після досягнення радіонуклідної абляції «залишкової» тироїдної тканини може відбуватися як у ранні строки, так і протягом багатьох років після завершення лікування. За нашими даними рецидиви тироїдного раку виникали: до 1 року після завершення протипухлинного лікування — 14 хворих (31,1 %); до 3 років — 16 хворих (35,5 %), до 5 років — 5 хворих (11,1 %), до 10 років — 7 хворих (15,5 %), більше 10 років — 3 хворих (6,7 %). Таким чином, максимальна кількість випадків рецидивування раку — 30 хворих (64,6 %) припала на перші 3 роки після досягнення повного лікувального ефекту.

Хірургічне лікування ДРЩЗ є необхідною складовою в комплексному лікуванні цього захворювання. Тому нами проведено аналіз обсягу первинного хірургічного лікування для хворих обох груп (табл. 2).

Як видно з табл. 2, радикальне хірургічне лікування (тироїдектомія та тироїдектомія з дисекцією ЛВ шії) було проведено 24 хворим 1-ї групи (53,3 % випадків) та у 76 хворих (80,9 %) 2-ї групи. Тобто у половини хворих 1-ї групи і значної більшості пацієнтів 2-ї групи. Нерадикальне хірургічне лікування (гемітироїдектомія, субтотальна резекція ЩЗ) було проведено у 15,6 % пацієнтів 1-ї групи на відміну від 6,3 % випадків у 2-ї групі. Найчастіше нерадикальність хірургічного лікування може бути пов'язана з низкою

причин: по-перше, з малими розмірами пухлини; по-друге, наявністю доброякісної тироїдної патології, яка маскує рак, по-третє, відсутністю інтраопераційної гістологічної верифікації діагнозу та, по-четверте, проведенням хірургічного лікування в неспеціалізованих лікувальних закладах.

Таким чином підтверджено, що нерадикальний об'єм первинного хірургічного лікування сприяє рецидивуванню хвороби після досягнення радіонуклідної абляції у вигляді місцевих рецидивних пухлин ЩЗ, появи регіонарних та віддалених метастазів.

Радіойодотерапія також є невід'ємною складовою комплексного лікування ДРЩЗ. Питання про сумарну активність радіоїоду, яка потрібна для девіталізації залишкової тироїдної тканини, завжди є актуальним. Наявність тироїдної абляції визначали за результатами сцинтиграфії усього тіла в передній та задній прямих проекціях на «залишкових» активностях ¹³¹I після проведення курсу радіойодотерапії.

Для порівняльного аналізу сумарних аблятивних доз радіоїоду між двома групами пацієнтів ми виділили 5 підгруп: 1-ша — хворі, які отримали до 3700 МБк радіоїоду, 2-га — від 3701 до 7400 МБк, 3-тя — від 7401 до 14 800 МБк, 4-та — від 14 801 до 22 200 МБк та 5-та — хворі, у яких тироїдної абляції досягнуто після введення більш ніж 22 201 МБк.

Сумарні активності радіоїоду для досягнення тироїдної абляції у хворих обох груп наведено у табл. 3.

Радіойодоабляції в більшості таких випадків вдалося досягти за 2 курси лікування з інтервалом 4–5 місяців, тобто, за умов низького рівня ТГ і негативних постлікувальних сканів, хворі були вилікувані за 12 місяців.

За даними аналізу отриманих даних було встановлено, що у хворих першої групи (аналіз первинного лікування радіоїодом для хворих, в яких у подальшому було діагностовано «істинний» рецидив ДРЩЗ)

Таблиця 2

Розподіл хворих за обсягом попереднього хірургічного лікування

Характер хірургічного втручання	1-ша група (n = 45)		2-га група (n = 94)	
	Абс.	M ± m, %	Абс.	M ± m, %
Тироїдектомія	6	13,3 ± 4,1	56	59,6 ± 5,4
Тироїдектомія з дисекцією шії	18	40,0 ± 10,4*	20	21,3 ± 2,01
Повторне хірургічне лікування в обсязі остаточної тироїдектомії	14	31,1 ± 9,8*	12	12,8 ± 2,19
Нерадикальне (субтотальна резекція ЩЗ, гемітироїдектомія)	7	15,6 ± 6,7	6	6,3 ± 1,45
Усього	45	100	94	100

Примітка. * — $p \leq 0,05$ між кількістю хворих 1-ї та 2-ї групи.

Таблиця 3

Сумарна аблятивна активність радіоїоду для лікування пацієнтів з ДРЩЗ

№ підгрупи	Сумарна аблятивна активність ¹³¹ I, МБк	Кількість хворих				p _x ² група 1–2
		1-ша група, n = 45		2-га група, n = 94		
		n _i	(M ± m) %	n _i	(M ± m) %	
1	< 3700	5 (40)	11,1 ± 4,7	19 (75)	20,2 ± 4,1	0,276
2	3701–7400	30 (15)	68,9 ± 6,9	59 (35)	62,8 ± 24,8	0,795
3	7401–14800	7 (38)	15,5 ± 5,4	15 (79)	15,9 ± 3,8	0,851
4	14801–22200	2 (43)	4,4 ± 3,0	1 (93)	1,1 ± 1,1	0,509
5	> 22201	1 (44)	2,2 ± 2,2	0 (94)	–	–

Примітка. При порівнянні груп застосовано критерій хі-квадрат (p_x^2) — $p \leq 0,05$.

і другої групи (вилікувані хворі) середня сумарна аблятивна активність радіоїоду коливалась у межах від 3701 до 7400 МБк, у 30 хворих (68,9 % випадків) першої групи та у 59 хворих (62,8 % випадків) другої групи.

Дані про аблятивну дозу радіоїоду відповідають даним наших попередніх досліджень і даним літератури щодо активності радіоїоду, достатньої для вилікування пацієнтів [7].

Таким чином, взаємозв'язку між аблятивною активністю радіоїоду і виникненням рецидивів тироїдного раку на даному етапі дослідження не встановлено, але ці дані можуть бути зумовлені невеликою кількістю хворих у групах, що досліджувались, і це питання потребує подальшого вивчення на більшій кількості хворих.

У 66,7 % випадків істинний рецидив виникав у перші три роки після завершення радіоїодотерапії у вигляді метастазів у лімфовузлі ший — в 44,4 % випадків, у легені — у 48,9 %, в 16,3 % випадків виникли місцеві рецидиви раку.

Встановлено, що показник рівня тироглобуліну є найбільш чутливим діагностичним тестом для виявлення як ранніх, так і пізніх рецидивів у хворих на тироїдний рак. Тобто прогностичним показником пролонгації захворювання є зростання рівня тироглобуліну.

Оцінка взаємозв'язку між характером хірургічного лікування і виникненням рецидиву та/або пролонгації тироїдного раку дозволила встановити, що проведення тироїдектомії у 60 % вилікуваних хворих на відміну від 21 % пацієнтів з рецидивним раком знижує ризик виникнення рецидивів ДРЩЗ.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Johnson N. A. Postoperative surveillance of differentiated thyroid carcinoma: rationale, techniques, and controversies / N. A. Johnson, M. E. Tublin // *Radiology*. — 2008. — Vol. 249, N 2. — P. 429–444.
2. Stokkel M. P. The value of FDG-PET in the followup of differentiated thyroid cancer: a review of the literature / M. P. Stokkel, C. S. Duchateau, C. Q. Dragoiescu // *J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. — 2006. — Vol. 50, N 1. — P. 78–87.
3. Ito Y. Prognostic Factors and Therapeutic Strategies for Differentiated Carcinomas of the Thyroid / Y. Ito, A. Miyauchi // *Endocrine J.* — 2009. — Vol. 56, N 2. — P. 177–192.
4. Багатофакторний аналіз віддалених результатів лікування хворих на рак щитоподібної залози / В. С. Процик, А. В. Тимошенко, О. І. Трембач та ін. // *Онкологія*. — 2003. — Т. 5, № 1. — С. 32–35.
5. Эпштейн Е. В. Рак щитовидной железы: комплексные клинические системы оценки долгосрочного прогноза (обзор литературы и собственных исследований) / Е. В. Эпштейн, С. И. Матящук, А. С. Матящук // *Журн. АМН України*. — 2005. — Т. 11, № 2. — С. 287–312.
6. Pacini I. F. Differentiated thyroid cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up / F. Pacini I, M. G. Castagna I, L. Brilli I, G. Pentheroudakis // *Annals of Oncology*. — 2009. — Vol. 20, N 4. — P. 143–146.
7. Індивідуальне дозиметричне планування терапії радіоактивним йодом диференційованого раку щитоподібної залози / Г. В. Грушка, Л. Л. Стадник, О. Г. Кондратьєва // *Modern problems and prospects of Clinical Medicine, Healthcare and Pharmacy development: monograph* / Ed. board E. Bektukhambetov et al. — Opole : The Academy of Management and Administration in Opole, 2014. — P. 72–85.

Резюме. Было отобрано 139 больных дифференцированным раком щитовидной железы (ДРЩЖ), которые проходили лечение в отделении ядерной медицины ГУ «Институт медицинской радиологии им. С. П. Григорьева НАМН Украины» или находятся на этапе мониторинга. Изучены особенности клинического течения рецидивов ДРЩЖ. Установлено, что почти в одинаковом количестве случаев рецидивы тироидного рака могут носить как локальный, так и отдаленный характер, возможны и их сочетания. Установлена зависимость между возникновением рецидивов ДРЩЖ и первичной распространенностью опухолевого процесса. Доказано, что возникновение рецидивов ДРЩЖ зависит от объема предыдущего хирургического лечения и не связано с суммарной аблятивной активностью радиоiodа.

Ключевые слова: рецидив тироидного рака, первичное хирургическое лечение, радиоiodотерапия.

Summary. From 250 patients with the differentiated thyroid cancer (DTC), who was treated at our hospital or pass monitoring, was selected 139 patients. Analysis clinical especially of DTC recurrences was specified. It was identified that almost in the identical amount of cases the recurrences of DTC can had both local and/or distant character. Dependence between the emergence of DTC recurrences and primary prevalence of tumor process is established. We concluded that the origin of recurrences DTC depends of previous surgical treatment and independent from the volume and total ablative activity of radioiodine therapy.

Keywords: recurrence thyroid cancer, previous surgical treatment, radioiodine therapy.