

© Б. Я. Дроздовский, Н. В. Подольхова, 2007

УДК 615.849.015.2:615.31:546.15].03:616.441-006.6].036.8

Б. Я. Дроздовский, Н. В. Подольхова

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАДИОЙОДТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С МЕТАСТАЗАМИ В СРЕДОСТЕНИЕ И ЛЕГКИЕ

ГУ Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск

На долю рака щитовидной железы (РЩЖ) приходится 0,4–2% всех злокачественных опухолей. Чаще областями отдаленного метастазирования являются легкие. Применение ^{131}I занимает ведущее место в лечении отдаленных метастазов РЩЖ. В отделении радиохирургического лечения открытыми радионуклидами ГУ Медицинского радиологического научного центра РАМН осуществлен ретроспективный анализ результатов РИТ 126 взрослых больных с метастазами РЩЖ в легкие и средостение. Лечение проводили после тиреоидэктомии на фоне отмены левотироксина. Повторные курсы РИТ проводили с интервалом 3–6 мес, активностью 1–1,5 МКи ^{131}I на 1 кг массы тела. Анализ полученных данных показал высокую эффективность РИТ у больных с дифференцированным РЩЖ с метастазами в легкие и средостение. 5- и 10-летняя выживаемость составила 95,1 и 79,3% соответственно. Полного эффекта лечения удалось достичь у 66 (71,7%) пациентов. Высокая эффективность РИТ отмечена у больных РЩЖ с метастазами в средостение, с рентгенонегативными и мелкоочаговыми метастазами в легкие, с высоким накоплением РФП в метастатических очагах, и у больных с уровнем ТТГ выше 30 мЕд/л.

Ключевые слова: радиойодтерапия, рак щитовидной железы.

Thyroid cancer (TC) accounts for 0.4–2% of all malignancies. The lung is a more frequent site of distant metastases. The use of ^{131}I is prominent in the treatment of distant TC metastases. The Department of Radiosurgical Treatment with Open Radionuclides, Medical Radiology Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, made a retrospective analysis of the results of radioiodine therapy (RIT) in 126 adult patients with TC metastasizing to the lung and mediastinum. The treatment was performed after thyroidectomy when levothyroxine was discontinued. Repeated courses of RIT with an activity of 1–1.5 mCi of ^{131}I per kg body weight were performed at an interval of 3–6 months. Analysis of the findings showed the high efficiency of RIT in patients with differentiated TC metastasizing to the lung and mediastinum. Five- and ten-year survival rates were 95.1 and 79.3%, respectively. A complete effect could be achieved in 66 (71.7%) patients. The high efficiency of RIT was observed in patients with TC with metastases to the mediastinum, with X-ray-negative and small-focal metastases to the lung, with the high accumulation of radiopharmaceuticals in the metastatic foci and in those with a thyroid-stimulating hormone level of more than 30 $\mu\text{U/ml}$.

Key words: radioiodine therapy, thyroid cancer.

Рак щитовидной железы (РЩЖ) — наиболее часто встречающаяся злокачественная опухоль эндокринных желез. По данным ВОЗ, за последние 10 лет заболеваемость РЩЖ увеличилась более чем в 2 раза [1, 5]. Чаще областями отдаленного метастазирования РЩЖ являются легкие — в 4,4–15% случаев [2, 8–11]. Применение ^{131}I занимает ведущее место в диагностике и лечении отдаленных метастазов РЩЖ. Методика радиойодтерапии (РИТ) основана на механизме активного накопления ^{131}I в клетках опухоли щитовидной железы (ЩЖ), что позволяет достичь высоких поглощенных доз в очаге при минимальной лучевой нагрузке на окружающие ткани [4, 7]. Задачами РИТ у больных РЩЖ с отдаленными метастазами являются: диагностика и лечение метастазов, девитализация ткани ЩЖ после хирургического лечения, что позволяет снизить риск местных рецидивов и использовать уровень тиреоглобулина (ТГ) как опухолевого маркера [2–4, 7, 8].

В отделении радиохирургического лечения открытыми радионуклидами ГУ Медицинского радиологического научного центра РАМН (МРНЦ РАМН) РИТ проводят больным РЩЖ с различной распространенностью опухоли. Лечение ^{131}I осуществляют после тиреоидэктомии на фоне отмены левотироксина. Терапевтическая активность ^{131}I вводится больным *per os* в виде раствора NaI с ^{131}I (ФГУП "Медрадиофармпрепарат") из расчета 1–1,5 МКи на 1 кг массы тела. После введения ^{131}I пациента помещают в палаты с автономной вентиляцией и канализацией. Супрессивную гормональ-

ную терапию возобновляют через 48 ч. При снижении мощности дозы излучения до 3 мкЗв/ч на расстоянии 1 м пациента выводят из "активных" палат (по НРБ-99), чаще всего на 3–4-е сутки, делают скintiграфию всего тела на установке Sophy-camera DSX с целью выявления очагов гиперфиксации радиофармпрепарата (РФП). Повторные курсы РИТ проводят через 3–6 мес. Лечение проводится до полного выздоровления, затем пациенты проходят контрольное обследование, включающее УЗИ и рентгенологическое обследование, определение ТГ, скintiграфию всего тела после введения диагностической активности ^{131}I .

Проведен ретроспективный анализ результатов РИТ 126 больных (91 женщина и 35 мужчин, большая часть в возрасте от 40 до 65 лет) с метастазами РЩЖ в легкие и средостение, получавших лечение в МРНЦ РАМН с 1986 по 2000 г. Папиллярный РЩЖ установлен у 76 (60,3%) человек, фолликулярный — у 43 (34,1%), медулярный — у 2 (1,6%), низкодифференцированный — у 5 (4%). Изолированное поражение легких наблюдалось у 87 (69,1%) больных, поражение средостения — у 11 (8,7%), сочетанное поражение легких и средостения — у 28 (22,2%) человек. Чаще всего (49,6% случаев) легочные метастазы были представлены очагами средних размеров (1–1,5 см). Рентгенонегативные метастазы (выявляемые только при скintiграфии) встречались в 4,3% случаев, мелкоочаговые (до 1 см) — в 16,4% случаев, крупноочаговые (более 1,5 см) — в 29,7%. 65,8% пациентов имели опухоль, относящуюся к категории pT₄ (по международной

классификации pTNM, 5-е издание, принятое МПРК в 1993 г.). Поражение шейных регионарных лимфатических узлов наблюдалось у 101 (80,2%) больного. В течение 5 — 10 лет наблюдения пациенты получили от 4 до 23 курсов РЙТ, суммарной активностью от 320 до 2340 мКи ^{131}I .

Полный эффект лечения определяли при отсутствии патологии на рентгенограмме и накопления изотопа при скинтиграфии, нормализации уровня ТГ. Констатировали стабилизацию, если размеры метастазов в легких уменьшались, ТГ снижался; прогрессирование — при увеличении размеров метастазов, при росте титра ТГ.

За 5 лет лечения полный эффект достигнут у 46,8% пациентов, частичный — у 27,8%, прогрессирование отмечалось у 23% больных. На 10-м году наблюдения аналогичные показатели наблюдались у 71,7, 1,1 и 6,5% больных соответственно. 5- и 10-летняя выживаемость составила 96,0 и 79,3% соответственно. 5- и 10-летняя выживаемость пациентов с метастазами только в средостение составила по 100%, с изолированным поражением легких — 95,4 и 86,4% соответственно. У 48 (55,2%) больных с изолированным поражением легких удалось достичь полного эффекта РЙТ.

Приводим клиническое наблюдение.

Больная П., 52 лет, обратилась в клинику МРНЦ РАМН с диагнозом: РЩЖ с метастазами в легкие. Предъявляла жалобы на одышку при незначительной физической нагрузке, сухой кашель, резкую слабость. При обследовании выявлены множественные метастазы в средних и нижних отделах легких от 0,7 до 2,5 см. Уровень ТГ перед лечением составил 920,5 МЕ/мл. Первым этапом лечения выполнена тиреоидэктомия с лимфаденэктомией. Вторым этапом — терапия ^{131}I . После 8 курсов РЙТ, суммарной активностью 710 мКи ^{131}I , полученных в течение 4 лет наблюдения, у больной отмечался полный эффект терапии: исчезли клинические признаки заболевания, уровень ТГ составил 1,06 МЕ/мл, на рентгеновских снимках легких отсутствовали очаги поражения, накопление РФП в легких не определялось (рис. 1, см. вклейку).

У 12 (42,9%) больных с сочетанным поражением легких и средостения удалось достичь полного эффекта терапии. 5- и 10-летняя выживаемость составила 92,9 и 71,4% соответственно.

Клиническое наблюдение. Больная И., 64 лет, поступила в клинику МРНЦ РАМН с диагнозом: РЩЖ с метастазами в лимфатические узлы шеи, средостение, легкие, состояние после оперативного лечения. Метастазы в средостение и легкие выявлены после 4 лет безрецидивного течения РЩЖ. При поступлении в клинику состояние больной средней тяжести, отмечается одышка даже в состоянии покоя, мучительный сухой кашель. При обследовании на рентгеновских снимках грудной полости — расширение тени передневерхнего средостения до 7,5 см, мелкоочаговые метастазы в нижних отделах легких от 0,5 до 1 см. Уровень ТГ 890 МЕ/мл. После проведения 7 курсов РЙТ, суммарной активностью 530 мКи ^{131}I , полученных в течение 3 лет наблюдения, отмечается полный эффект лечения, на рентгенограммах отсутствовали признаки заболевания, не определялось накопления РФП, уровень ТГ составил 1,6 МЕ/мл. (рис. 2, см. вклейку).

Эффективность РЙТ на 10-м году наблюдения у больных РЩЖ с метастазами в легкие достоверно выше, чем у пациентов с метастазами в легкие и средостение (критический уровень значимости в данном исследовании принимали равным 0,05). Эффективность РЙТ достоверно выше в группах больных с рентгенонегативными и мелкоочаговыми

ми метастазами по сравнению с крупноочаговым поражением легких. Значимых отличий в эффективности РЙТ в группах пациентов с папиллярным и фолликулярным РЩЖ не получено. Эффективность РЙТ у больных низкодифференцированным РЩЖ была значительно ниже в сравнении с группой пациентов с дифференцированными формами опухоли. У больных медулярным РЩЖ проведение РЙТ неэффективно. Эффективность РЙТ зависела от процента накопления ^{131}I в метастатических очагах. Так, полный эффект терапии наблюдали у 25% больных с низким накоплением РФП в метастазах и у 55,6% пациентов с 10% и более от счета всего тела (СВТ). Полный эффект терапии отмечен у 35,7% пациентов с уровнем тиреотропного гормона (ТТГ) менее 30 МЕд/л и у 74% больных с более 30 МЕд/л. Наилучших результатов РЙТ удалось также достичь у пациентов в возрасте до 45 лет.

Протокол комбинированного лечения больных дифференцированным РЩЖ с метастазами в средостение и/или легкие.

1. Хирургическое лечение.

2. Через 3—4 нед — введение аблационной активности ^{131}I .

3. Через 2 сут после РЙТ — левотироксин в супрессивной дозе.

4. Проведение курсов РЙТ с интервалом 3—6 мес, активностью 1—1,5 мКи/кг ^{131}I , на фоне отмены левотирокина.

5. После достижения полного эффекта проведение больному контрольного обследования 1 раз в год, включающего скинтиграфию всего тела после введения 5 мКи ^{131}I , рентгенологическое исследование легких, УЗИ шеи, определение уровня ТГ. При выявлении рентгенологических признаков заболевания и/или роста уровня ТГ и/или накопления РФП — возобновление курсов РЙТ.

Выводы

1. РЙТ больных РЩЖ с метастазами в легкие и средостение является эффективным методом лечения. 5- и 10-летняя выживаемость больных РЩЖ с метастазами в легкие и средостение, получивших этот вид терапии, составила 96,0 и 79,4% соответственно.

2. Эффективность РЙТ больных РЩЖ с метастазами в средостение выше, чем эффективность РЙТ пациентов с метастазами в легкие или средостение и легкие. Эффективность РЙТ и выживаемость больных РЩЖ с метастазами в легкие выше, чем у больных РЩЖ с метастазами в легкие и средостение.

3. Эффективность РЙТ выше у пациентов с рентгенонегативными и мелкоочаговыми метастазами.

4. Высокая эффективность РЙТ отмечена у больных дифференцированным РЩЖ, у пациентов с низкодифференцированным РЩЖ — очень низкая.

5. Эффективность РЙТ достоверно выше у больных РЩЖ с накоплением РФП в метастатических очагах выше 10% от СВТ и у больных с уровнем

ТТГ перед лечением более 30 МЕд/л. Оптимальные результаты РЙТ достигнуты у пациентов в возрасте 18–45 лет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Афанасьева З. А. Комплексная диагностика, лечение и реабилитация больных раком щитовидной железы: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Казань, 2005. — С. 25–27.
2. Валдина Е. А. Заболевания щитовидной железы. — Изд. 2-е. — СПб., 2001. — С. 23–36; 196–256.
3. Гарбузов П. И. // Клин. тиреоидол. — 2003. — Т. 1, № 3. — С. 27–31.
4. Дроздовский Б. Я., Родичев А. А., Гарбузов П. И. // Материалы науч. конф. "Роль лучевой терапии в развитии ор-

- ганосохраняющих методов лечения злокачественных новообразований". — М., 2002. — С. 33.
5. Лушников Е. Ф., Втюрин Б. М., Цыб А. Ф. Микрокарцинома щитовидной железы. — М., 2000. — С. 23–27; 206; 225.
6. Пачес А. И. Опухоли головы и шеи. — Изд. 4-е. — М., 2000. — С. 386–407.
7. Reiners C., Farahati J. // Quart. J. Nucl. Med. — 1999. — Vol. 43, N 4. — P. 324–335.
8. Schiumberger M. J. // N. Engl. J. Med. — 1998. — Vol. 338, N 5. — P. 297–306.
9. Schiumberger M., Pacini F. Thyroid Tumors. — Paris, 1999.
10. Tzavara I., Vlassopoulou B., Alevizaki C. et al. // Clin. Endocrinol. — 1999. — Vol. 50, N 5. — P. 643–654.
11. Wartofsky L. Thyroid Cancer. — Totowa; New Jersey, 2000. — P. 155–157; 239.

Поступила 16.02.07

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 615.849.015.2:615.31:546.15].03:616.441-008.61].036.8

Г. В. Шестакова^{1, 2}, Л. Г. Стронгин¹, М. Л. Будкина¹, Н. А. Сидорова², Н. З. Подупейко², А. В. Шестакова¹

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ РАДИОЙОДТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ ГРЕЙВСА

¹Нижегородская государственная медицинская академия, ²МЛПУ Городская больница № 13, Нижний Новгород

¹³¹I, применяющийся при лечении болезни Грейвса более 60 лет [14], доказал свою высокую эффективность и безопасность [3, 10, 12, 13, 17, 19]. Однако, несмотря на большой мировой опыт лечения болезни Грейвса, ¹³¹I остается много неясных и спорных вопросов. До настоящего времени не выработано оптимального подхода к выбору активности ¹³¹I. Существует тактика применения высоких и низких фиксированных доз и тактика адаптированных высоких и низких доз (с учетом объема щитовидной железы и показателя 24-часового захвата диагностической дозы йода) [2, 6, 7, 9, 15, 20]. Некоторыми клиниками используется ¹³¹I в аблационных дозах [14, 16], позволяющих с высокой вероятностью получить в ближайшие месяцы исход в гипотиреоз без существенного риска рецидива заболевания.

Другой дискуссионный вопрос — применение тиреостатиков у больных, получающих радиоiod [4, 5, 8]. Как правило, тиамазол отменяют перед приемом радиоiodа, что увеличивает захват ¹³¹I, однако его отмена сопровождается обострением тиреотоксикоза. Продолжающийся прием тиамазола на фоне лечения радиоiodом сопровождается ухудшением исходов терапии, увеличением частоты рецидивов [11, 21]. Еще более неблагоприятно влияет на отдаленные результаты прием пропилтиоурацила (ПТУ) [19, 22]. Остается недостаточно ясной вероятность развития гипертиреоза непосредственно после приема ¹³¹I. Существует мнение, что гипертиреоз в большей степени является результатом отмены тиамазола, чем следствием радиоiodтерапии. Окончательно не определены оптимальные сроки отмены тиамазола перед приемом радиоiodа, показания к продолжению приема тиреостатиков и выбор тактики ведения больных в зависимости от

течения заболевания, его осложнений и сопутствующей патологии, прежде всего кардиальной.

В России применение ¹³¹I ограничено в первую очередь фактическим отсутствием специально оборудованных отделений для лечения больных изотопами в открытом виде [1]. Лишь несколько центров, прежде всего в Обнинске, осуществляют радиоiodтерапию болезни Грейвса. По мнению ведущих специалистов, строительство и оборудование такого рода отделений требуют вложения значительных средств, что вряд ли реально в современных условиях [1].

В 2005 г. в МЛПУ Городская больница № 13 Нижнего Новгорода на базе радиоизотопной лаборатории создано радиологическое отделение для лечения радиоiodом больных с болезнью Грейвса, в котором проводится лечение пациентов Нижегородской области и других регионов России.

Цель исследования: определение эффективности радиоiodтерапии при болезни Грейвса и зависимости исхода от примененных активностей ¹³¹I и тиреостатической терапии.

Материалы и методы

Проведено лечение 90 больных в возрасте 47 (40; 53) лет с длительностью болезни Грейвса 5 (3; 12) лет. Объем щитовидной железы по данным УЗИ 33,7 (23,4; 46,2) мл. Перед приемом лечебной дозы радиоiodа выполняли тест поглощения ¹³¹I на протяжении 24 ч. Отмену тиамазола осуществляли за 12 (8; 20) дней до приема радиоiodа.

Показанием к радиоiodтерапии являлись отсутствие ремиссии после тиреостатической терапии более 2 лет (73 человека), рецидив после оперативного вмешательства (12 человек), предпочтение самим пациентом этого метода лечения при впервые выявленной болезни Грейвса (5 человек). Абсолютным противо-