

Василенко Елена Игоревна

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПОВТОРНОГО
ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ И РАДИОЙОДАБЛЯЦИИ НИЗКИМИ
АКТИВНОСТЯМИ У ПАЦИЕНТОВ С ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫМ
РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПЕРЕД ПРОВЕДЕНИЕМ
РАДИКАЛЬНОЙ РАДИОЙОДТЕРАПИИ**

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

14.01.12 – онкология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва 2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (директор – академик РАН, профессор Солодкий В.А.)

Научные руководители:

академик РАН, профессор **Солодкий Владимир Алексеевич**
доктор медицинских наук **Фомин Дмитрий Кириллович.**

Официальные оппоненты:

- доктор медицинских наук **Томашевский Игорь Остапович**, НУЗ «Центральная клиническая больница имени Н.А. Семашко» ОАО «РЖД», лаборатория радиоизотопной диагностики, врач-радиолог Центра ядерной медицины и позитронно-эмиссионной томографии;
- доктор медицинских наук **Кудряшова Наталья Евгеньевна**, ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского», заведующая научным отделением радиоизотопной диагностики.

Ведущая организация: Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба - филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « 27 » ноября 2017 года в 14.30 часов на заседании диссертационного совета Д.208.081.01 при ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д.86.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России (117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86) и на сайте www.rncrr.ru

Автореферат разослан « » октября 2017 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
д.м.н., профессор

Цаллагова З.С.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

За последние двадцать лет число случаев выявленного рака щитовидной железы (ЩЖ) на территории России увеличилось более чем в два раза в основном за счет улучшения диагностики ранних стадий заболевания [Каприн А.Д., 2016, Davies L., 2014].

Возросшее количество больных, которые после удаления ЩЖ нуждаются в радиойодтерапии (РЙТ), а также ее более широкая доступность, делают актуальной проблему проведения радионуклидной терапии у пациентов с избыточным тиреоидным остатком.

После проведения хирургического этапа комбинированного лечения, даже тогда, когда планировалась тиреоидэктомия, выявляется от 12% до 39% больных со значительным тиреоидным остатком (ТО) [Барчук А.С., 2007, Румянцев П.О., 2009, Hyun S.M., 2011]. Осложняет проблему и неоднозначность мнений об объеме оперативного вмешательства при начальных формах дифференцированного рака щитовидной железы (ДРЩЖ): выполняются как органосохраняющие операции [Мельниченко Г.А., 2008, Hyun S.M., 2011, Buffet C., 2012, Caliskan M., 2012], так и тотальное удаление ЩЖ [Румянцев П.О., 2009, Галушко Д.А., 2013, Ferri F.F., 2014, Naugen B.R., 2016]. В Российской Федерации одним из наиболее частых вариантов хирургического лечения ранних стадий ДРЩЖ является гемитиреоидэктомия с резекцией перешейки или без таковой [Барчук А.С., 2007, Валдина Е.А., 2006].

При наличии функционирующего ТО более 4 мл проведение РЙТ высокими активностями ^{131}I (3,0–4,2 гигабеккереля (ГБк)) сопряжено с опасностью развития асфиксии в результате лучевого отека мягких тканей шеи и недостаточно результативно в отношении абляции возможных микрометастазов [Джужа Д.А., 2002, Румянцев П.О., 2009, Giovanella L., 2011, Verkooyen R.B., 2006].

До недавнего времени единственным методом подготовки к радикальной терапии ^{131}I пациентов с большим ТО было повторное хирургическое вмешательство, после которого увеличивается количество больных с нарушением фонации и гипопаратиреозом на 12-22% и 6-18% соответственно [Савенок Э.В., 2006, Румянцев П.О., 2009, Promberg R., 2012].

Существуют единичные исследования, которые показывают, что низкодозная РЙТ безопасна даже при значительном ТО [Verkooijen R.V., 2006]. Однако отдаленные результаты такого лечения нельзя признать удовлетворительными, поскольку в 53-61% случаев выявляются рецидивы. Вероятнее всего, это связано с перераспределением большей части терапевтической активности ^{131}I в остаточную тиреоидную ткань и отсутствием периферической абляции опухолевой ткани и микрометастазов.

Отсутствие безопасного и одновременно эффективного метода лечения больных ДРЦЖ со значительным ТО послужило основанием для выполнения настоящего исследования.

Цель исследования

Улучшение результатов комбинированного лечения дифференцированного рака щитовидной железы при значительном остатке тиреоидной ткани.

Задачи исследования

1. Определить критерии недостаточной эффективности и безопасности радикальной радиойодтерапии после нерадикального хирургического лечения пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы.

2. Усовершенствовать методику радиойодтерапии для абляции значительного тиреоидного остатка у пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы.

3. Провести сравнительный анализ результатов и безопасности лечения больных дифференцированным раком щитовидной железы с

применением низкодозного радионуклидного и хирургического методов удаления тиреоидного остатка.

4. Определить показания к низкодозной абляции избыточного резидуального объема ткани щитовидной железы.

Научная новизна

Впервые показана эффективность низкодозной радиойодабляции в качестве подготовки пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы к радикальной радиойодтерапии.

По результатам исследования выделены прогностические критерии значительного тиреоидного остатка, наличие которого является показанием к проведению низкодозной радиойодабляции или завершающей тиреоидэктомии.

Доказано, что радиойодтерапия сниженными активностями и завершающая тиреоидэктомия равноэффективны для удаления тиреоидного остатка у пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы.

Практическая значимость работы

Выявлены прогностические факторы снижения эффективности и безопасности радикальной радиойодтерапии, что требует проведения санации ложа щитовидной железы.

Определены показания к выполнению хирургического удаления резидуальной тиреоидной ткани перед радионуклидным лечением.

Показано, что терапия низкими активностями ^{131}I может применяться для подготовки к радикальной радиойодтерапии больных дифференцированным раком щитовидной железы без регионарных и отдаленных метастазов.

Выявлены критерии по данным сцинтиграфии мягких тканей шеи с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетатом, при которых следует проводить радиойодабляцию активностью 1,2 ГБк с целью предупреждения развития лучевого отека.

Положения, выносимые на защиту

1. Низкодозная радиойодабляция (1,2–2,2 ГБк) и завершающая тиреоидэктомия в качестве подготовки больных дифференцированным раком щитовидной железы к радикальной радиойодтерапии равноэффективны.

2. Низкодозная радиойодабляция при дифференцированном раке щитовидной железы после проведения нерадикального хирургического лечения сопровождается меньшим количеством осложнений по сравнению с повторным хирургическим вмешательством.

3. Прогностическими факторами снижения эффективности и безопасности радикальной радиойодтерапии после нерадикального хирургического лечения пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы являются: накопление ^{99m}Tc -пертехнетата при скинтиграфии мягких тканей шеи $\geq 1,8\%$ с уровнем ТТГ менее 30 мМЕ/л, а также фиксация ^{131}I после низкодозной радиойодабляции в проекции ложа щитовидной железы $\geq 12,8\%$.

Апробация диссертационной работы

Основные результаты диссертационной работы доложены на заседании научно-практической конференции ФГБУ «Российского Научного Центра Рентгенорадиологии» Минздрава России 10.10.2016 г., а также представлены в виде стендовых и устных докладов в рамках конгрессов Европейской ассоциации ядерной медицины – Annual congress of the European Association of Nuclear Medicine в 2014, 2015, 2016 гг.

Материалы диссертационного исследования доложены на заседании научно-клинической конференции и совета по апробациям кандидатских диссертаций ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации 23.01.2017 г.

Внедрение результатов работы

Результаты диссертационной работы внедрены в клиническую практику ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии»

Минздрава России и ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, включая 3 статьи в российских рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 166 страницах машинописного текста и состоит из: введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Библиографический указатель включает 237 ссылок (из них отечественных – 76, зарубежных – 161). Диссертация иллюстрирована 32 таблицами и 17 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика материалов и методов исследования

Для решения поставленных задач был проведен анализ результатов обследования и лечения 100 больных ДРЦЖ, разделенных на две группы в зависимости от способа удаления избыточной тиреоидной ткани перед радикальной терапией ^{131}I . Ключевым критерием для включения пациентов в исследование являлись результаты сцинтиграфии мягких тканей шеи (СМТШ) с количественным вычислением захвата $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетата относительно счета над всем телом, что продемонстрировано на рисунке 1. В основную группу входили пациенты с накоплением технециевой метки более 1,0%, а в контрольную группу – меньше указанной границы.

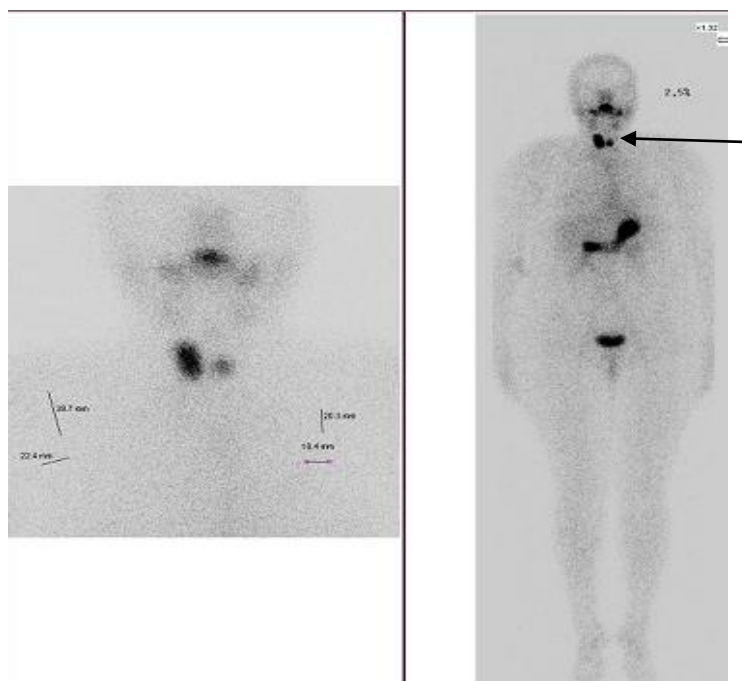


Рисунок 1. Сцинтиграфия мягких тканей шеи с ^{99m}Tc -пертехнетатом пациента из основной группы. Стрелкой указаны очаги накопления технециевой метки в остаточной тиреоидной ткани.

В основную группу вошли 50 пациентов, прошедших хирургическое лечение, у которых при обследовании перед РЙТ на фоне состояния гипотиреоза и безйодной диеты при СМТШ был выявлен значительный ТО. Указанием на его наличие было накопление технециевой радиометки в проекции ложа ЩЖ более 1,0% от счета над всем телом, что на основании имеющихся литературных данных ставило под сомнение безопасность и радикальность планируемого радионуклидного лечения [Verkooijen R.V., 2006]. Традиционная хирургическая санация ложа ЩЖ оказалась невозможной у 37 больных – ввиду категорического их отказа от повторной операции, а у 13 – из-за высокого анестезиологического риска. Всем пациентам основной группы с целью подготовки к радикальному радионуклидному лечению на первом этапе проводилась терапия сниженными активностями ^{131}I в диапазоне от 1,2 до 2,2 ГБк. Наименьшая активность радиоактивного йода указанного диапазона (1,2 ГБк) назначалась в случаях, когда риск развития побочных эффектов оценивался как наибольший в связи с захватом технециевой метки при СМТШ $\geq 2,0\%$.

Больным при фиксации ^{99m}Tc -пертехнетата меньше 2,0% была назначена активность ^{131}I от 1,3 до 2,2 ГБк, так как у них вероятность развития лучевых осложнений считалась меньшей [Hernández-Jiménez S., 2007].

Контрольная группа представлена 50 больными ДРЩЖ, у которых по данным ультразвукового исследования (УЗИ) после первой операции был подтвержден значительный объем ТО. Как следовало из представленной документации, в 31 случае первоначально была запланирована гемитиреоидэктомия: у 20 пациентов – в связи с клинической стадией заболевания Т1-2, еще у 11 – поскольку операция выполнялась по поводу узлового зоба, а злокачественная опухоль была выявлена по результатам гистологического исследования. Завершающая тиреоидэктомия у данного 31 больного потребовалась в связи с выявлением множественных фокусов опухоли или прорастанием капсулы ЩЖ. В остальных 19 наблюдениях контрольной группы, согласно представленным документам, проведенное хирургическое лечение описывалось как тиреоидэктомия. Показания к повторному лечению у них были сформированы на основании ультразвуковой находки, а именно: выявлен ТО объемом более 4,0 мл. С целью санации ложа ЩЖ в указанных 50 случаях вторым этапом выполнялась традиционная завершающая тиреоидэктомия. В контрольную группу не включались больные с тремя и более оперативными вмешательствами.

В исследуемой выборке представлены 84 женщины и 16 мужчин, в возрасте от 12 до 79 лет, в среднем $44 \pm 35,1$ лет. Все они прошли обследование и РЙТ в федеральном государственном бюджетном учреждении «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России в период с 2011 по 2014 гг. Статистический анализ не установил значимых различий между основной и контрольной группами по параметрам пола ($p=1,0$), возраста выявления заболевания ($p=0,5$), стадии болезни ($p=0,7$), гистологической форме ДРЩЖ ($p=0,4$), что дало основание считать данные

исследуемых пациентов сопоставимыми. Длительность наблюдения для всей выборки больных составила от 12 до 50 месяцев, в среднем 37 ± 13 месяцев.

Во время подготовки к радионуклидной терапии всем пациентам выполнялось обследование клиничко-инструментальными методами, включавшее в себя: СМТШ, сонографию мягких тканей шеи, компьютерную томографию органов грудной клетки (КТ ОГК), оценку лабораторных показателей: тиреотропный гормон (ТТГ), тиреоглобулин (ТГ) и антитела к тиреоглобулину (АТ-ТГ).

УЗИ мягких тканей шеи проводилось с целью выявления ТО и оценки структурных изменений в регионарных лимфатических узлах. С помощью программного обеспечения ультразвукографа вычислялся объем остаточной тиреоидной ткани.

Во всех наблюдениях через 2-5 дней после РЙТ проводилась планарная сцинтиграфия всего тела (СВТ) с ^{131}I , при которой визуально оценивалась локализация очагов гиперфиксации радиофармпрепарата (РФП), их размеры, рассчитывался суммарный захват радиометки в них относительно накопления во всем теле.

Посттерапевтическая СВТ дополнялась однофотонной эмиссионной компьютерной томографией в сочетании с компьютерной томографией (ОФЭКТ-КТ) с целью дифференциальной диагностики накопления ^{131}I в тиреоидной ткани и лимфатических узлах шеи. В исследуемой выборке гибридное сканирование выполнено в 20 случаях из 100.

Все перечисленные радионуклидные исследования выполнялись на однофотонных эмиссионных томографах Siemens Simbia (Германия) и Nucline DH-V Spirit (Венгрия), а также с помощью гибридной системы Philips Precedence (Нидерланды), оснащенной гамма-камерой и 16-срезовой конфигурацией КТ.

Первичные результаты лечения оценивались на основании посттерапевтической СВТ после радикальной РЙТ. При накоплении РФП в проекции ложа ЩЖ более 10% от счета над всем телом сцинтиграфическая

картина указывала на наличие значительного ТО, что являлось основанием для проведения повторного курса радикальной РЙТ. В случаях обнаружения захвата радиометки в регионарных или отдаленных метастазах, свидетельствовавших о прогрессировании ДРЦЖ, пациентам назначалось повторное хирургическое или радионуклидное лечение. Если патологических очагов фиксации ^{131}I не было выявлено или фиксировалось изолированное его накопление в проекции ложа ЩЖ менее 10% от счета над всем телом, пациентам рекомендовалось динамическое наблюдение, и по прошествии 9–12 месяцев после завершения комбинированного лечения – выполнение стимуляционного теста и сцинтиграфии с ^{123}I с целью выявления скрытых на фоне супрессивной гормонотерапии рецидивов заболевания. 13 больным из общей выборки выполнено ОФЭКТ-КТ с ^{123}I .

В случаях, когда в течение года наблюдения после радикального радионуклидного лечения по данным сонографии мягких тканей шеи, КТ ОГК и СВТ с ^{123}I патологии не было выявлено, уровень базального и стимулированного ТГ оставался менее 2,0 нанограмм на миллилитр крови (нг/мл) при показателях АТ-ТГ в пределах референсных значений, считалось, что пациент достиг ремиссии заболевания. На биохимический рецидив указывало изолированное повышение ТГ более 2,0 нг/мл при отсутствии патологической фиксации РФП при СВТ с ^{123}I , а также данных о структурных изменениях по результатам УЗИ шеи, КТ ОГК и ОФЭКТ-КТ. Сочетанное увеличение уровня ТГ и выявление метастатически измененных лимфоузлов, подтвержденное ОФЭКТ-КТ с ^{123}I , свидетельствовало о регионарном рецидиве.

Статистическая обработка данных

Для статистической обработки результатов выполненного исследования все данные анамнеза, лабораторных и инструментальных методов обследования, а также результаты проведенного лечения были внесены в таблицу Microsoft Excel и обработаны с помощью программ IBM SPSS Statistics 21 и Statistica 2008. С целью оценки влияния факторов на

результат лечения использовался однофакторный дисперсионный анализ. Для сравнения между собой качественных характеристик двух выборок пациентов: основной и контрольной групп – применялся критерий согласия Пирсона (критерий χ^2).

С целью выявления взаимосвязей внутри групп использовался непараметрический анализ с применением рангового коэффициента корреляции Спирмена. С помощью Т-теста проводилось сравнение эффективности лечения в двух исследуемых группах. При этом параметры выборки наблюдений контрольной группы полагались соответствующими теоретическому закону распределения, а данные больных основной группы рассматривались с точки зрения принадлежности выборки этому закону. Достоверными считали различия с вероятностью не менее 95% ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Согласно послеоперационным эпикризам, в **основной группе** на хирургическом этапе лечения гемитиреоидэктомия выполнена в 11 случаях, тиреоидэктомия изолированно или в сочетании с удалением лимфатических узлов и клетчатки шеи – в 28 наблюдениях; субтотальная тиреоидэктомия как в сочетании с лимфодиссекцией, так и без нее – 11 больным.

Послеоперационные осложнения наблюдались у 13 пациентов (26%) из 50, что представлено в таблице 1.

Таблица 1. Послеоперационные осложнения в основной группе.

Вид осложнения	Количество пациентов
Односторонний паралич голосовой связки	6
Двухсторонний парез голосовых связок	1
Трахеостомия	1
Гипопаратиреоз постоянный	3
Гипопаратиреоз постоянный и односторонний постоянный паралич голосовой связки	2
Всего	13

Из представленных данных видно, что наиболее часто (10 из 13 наблюдений) после операции определялось нарушение голосообразования.

Как было сказано выше, основу данной группы составили пациенты, у которых по данным СМТШ был выявлен значительный ТО: накопление технециевой радиометки в проекции ложа ЩЖ составляло более 1,0% от счета над всем телом. По результатам УЗИ перед низкодозной радиойодабляцией только у 32 (64%) больных выявлена резидуальная тиреоидная ткань объемом от 1,0 до 6,1 мл, что составило в среднем $3,8 \pm 1,1$ мл. У остальных 18 (36%) пациентов при сонографии не определялось дополнительных объемных образований в ложе ЩЖ. Следует отметить, что не было обнаружено зависимости между величиной ТО, а также результатами и осложнениями комбинированного лечения ДРЩЖ.

У пациентов основной группы перед проведением терапии ^{131}I низкими активностями уровень ТГ варьировал в пределах от 0 до 100,0 нг/мл, и составил в среднем $12,9 \pm 18,5$ нг/мл. У 46 больных со значительным ТО его показатели были более 2,0 нг/мл, что можно объяснить наличием у них функционирующей тиреоидной ткани. В четырех оставшихся наблюдениях уровень данного онкомаркера был менее 2,0 нг/мл. Однако по результатам СМТШ и СВТ у этих больных было выявлено накопление РФП в проекции ложа ЩЖ более 1,8% и 12,7% соответственно, что подтверждало наличие у них функционирующей тиреоидной ткани. Из чего следует, что низкий показатель стимулированного ТГ перед радионуклидным лечением не являлся достоверным предиктором отсутствия значительного ТО.

В основной группе уровень ТТГ перед низкодозной радиойодабляцией варьировал в пределах от 0,16 до 94,0 международных милли-единиц на литр крови (мМЕ/л) и составил в среднем $23,1 \pm 18,5$ мМЕ/л. При этом у 34 пациентов из 50 показатели данного гормона не достигли рекомендуемых в литературе значений $\geq 30,0$ мМЕ/л - по нашему мнению, именно в силу большого объема функционирующей резидуальной ткани ЩЖ. При статистическом анализе выявлена положительная корреляционная

зависимость между значениями ТТГ менее 30 мМЕ/л и наличием значительного ТО: $r=0,6$ при $p<0,05$. Вследствие чего можно сделать вывод, что указанный уровень ТТГ является достоверным признаком большого объема функционирующей тиреоидной ткани.

В основной группе с помощью статистического анализа с применением критерия Спирмена обнаружена отрицательная корреляционная зависимость между показателем ТТГ и накоплением РФП при СМТШ: $r= -0,78$ при $p<0,05$. Из этого следует, что чем больше накопление технециевой метки, тем меньший следует ожидать уровень ТТГ.

Низкодозная РЙТ всем пациентам со значительным ТО проводилась активностями ^{131}I в диапазоне 1,2–2,2 ГБк. По данным посттерапевтической СВТ определялась фиксация РФП в проекции шеи, захват радиометки варьировал в диапазоне 1,5–35% от счета над всем телом и составил в среднем $18,4\pm 6,2\%$.

После низкодозной радиойодабляции у 17 пациентов (34%) выявлены побочные явления. У 6 больных появились отечность и болезненность слюнных желез. В остальных 11 наблюдениях на 1-2 сутки после введения радиойода активностями от 1,6 до 2,2 ГБк развился отек мягких тканей шеи, у всех данных пациентов при СМТШ и СВТ с ^{131}I выявлена фиксация радиометки в виде солитарного очага в проекции ложа ЩЖ близко к срединной линии шеи: более 1,8% и более 12,7% соответственно. Следует отметить, что у больных с аналогичными значениями накопления РФП при СМТШ и СВТ, полученными при суммировании показателей от нескольких очагов, после введения сопоставимых активностей ^{131}I подобных побочных явлений не наблюдалось. Таким образом, можно заключить, что захват технециевой метки $>1,8\%$ от счета над всем телом в виде одиночного очага, расположенного близко от срединной линии шеи, являлось показанием к проведению низкодозной радиойодабляции минимально допустимой активностью выбранного в исследовании диапазона, которую мы оценивали, как 1,2 ГБк. Следует отметить, что все осложнения после РЙТ были

купированы нестероидными противовоспалительными и глюкокортикостероидными препаратами, носили преходящий характер и не возобновлялись в течение всего периода наблюдения.

Всем пациентам основной группы радикальная радионуклидная терапия ^{131}I активностями в диапазоне 3,0-4,2 ГБк проводилась через 4-6 месяцев после низкодозного этапа лечения. Указанный временной промежуток был обусловлен длительностью периода оглушения остаточной тиреоидной и опухолевой тканей, а также соблюдением четырехнедельного периода подготовки пациентов к лечению [Ahn J., 2008, Song H., 2006]. В результате общая продолжительность лечения от выполнения операции до радикальной РЙТ в основной группе варьировала в диапазоне от 7 месяцев до четырех лет (в среднем 17 месяцев \pm 8,1 месяц).

По данным посттерапевтической СВТ после радикальной радионуклидной терапии у 29 пациентов основной группы произошла полная, а в 14 случаях – частичная абляция тиреоидной ткани. Этим больным было рекомендовано динамическое наблюдение и тест с эндогенной стимуляцией ТТГ по прошествии 9–12 месяцев после окончания лечения. У 7 пациентов после радикальной РЙТ выявлены регионарные метастазы, в одном из случаев они сочетались с очаговым поражением легких, что было подтверждено и результатами ОФЭКТ-КТ. Этим больным было рекомендовано пройти повторное лечение.

В 7 случаях из 50 после проведения радионуклидной терапии в радикальном режиме выявлены побочные эффекты: у двух больных отмечался отек мягких тканей шеи и у пяти – транзиторный сиалоаденит. После проведения сочетанной терапии антигистаминными и нестероидными противовоспалительными препаратами указанные лучевые реакции регрессировали.

В контрольной группе, как отмечалось ранее, после первой операции, вне зависимости от заявленного объема, у всех пациентов выявлен ТО, что являлось показанием к повторному хирургическому лечению.

Послеоперационные осложнения наблюдались у 14 больных (28%) из 50, основным типом был гипопаратиреоз (n=11). Следует отметить, что все 11 случаев выявлены после тиреоидэктомии и субтотальной тиреоидэктомии. В остальных трех случаях диагностирован паралич голосовой связки. Далее всем пациентам контрольной группы выполнена завершающая тиреоидэктомия, после которой стойкая гипокальциемия выявлена еще у 5 пациентов, а также нарушение голосообразования у 7 больных. Резюмируя полученные данные, укажем, что через год после завершения комбинированного лечения у всех пациентов основной и контрольной групп сохранялись послеоперационные осложнения: в 26% (n=13) и 52% (n=26) соответственно. Таким образом, в нашем исследовании применение низкодозной РЙТ для абляции ТО показало себя как более безопасный метод.

Радионуклидная терапия в радикальном режиме пациентам контрольной группы проводилась активностями ^{131}I в диапазоне 3,0–4,2 ГБк. У пациентов данной группы продолжительность комбинированного лечения составила от одного месяца до двух лет (в среднем 7 месяцев \pm 1,5 месяца).

В таблице 2 представлено распределение пациентов контрольной группы в зависимости от локализации и интенсивности захвата ^{131}I при СВТ.

Таблица 2. Результаты посттерапевтического сканирования пациентов контрольной группы после проведения РЙТ.

Локализация накопления ^{131}I		Контрольная группа (n=50)	
		Количество пациентов	% от группы
Патологического накопления РФП не выявлено		4	8
Захват РФП $\leq 10\%$	В проекции ложа ЩЖ	32	64
	В проекции ложа ЩЖ и лимфоузлов шеи	6	12
Захват РФП $> 10\%$	В проекции ложа ЩЖ	3	6
	В проекции ложа ЩЖ и лимфоузлов шеи	5	10

По данным посттерапевтической СВТ после радикальной радионуклидной терапии в контрольной группе у четырех пациентов патологических очагов фиксации радиометки не выявлено, а после стимуляционного теста у них подтверждены полная абляция тиреоидной ткани и отсутствие периферической опухоли. В 32 случаях было зафиксировано изолированное накопление РФП в проекции ложа ЩЖ менее 10% от счета над всем телом, что свидетельствовало о неполной абляции остаточной тиреоидной ткани, однако у них отсутствовали данные о наличии регионарных или отдаленных метастазов ДРЩЖ. Этим двум категориям пациентов было рекомендовано динамическое наблюдение и тест с эндогенной стимуляцией ТТГ по прошествии 9–12 месяцев после окончания комбинированного лечения. У 11 больных из 50 были выявлены регионарные метастазы ДРЩЖ, подтвержденные при ОФЭКТ-КТ, и еще у троих зафиксировано изолированное накопление ^{131}I в проекции ложа ЩЖ более 10% от счета над всем телом, что указывало на наличие значительного ГО. Данным пациентам было рекомендовано пройти повторный курс лечения.

Следует отметить, что, несмотря на проведенную завершающую ТЭ, подготовка к радикальной РЙТ оказалась неэффективной у 8 пациентов (16%) контрольной группы: по результатам посттерапевтической СВТ у них определялся захват радиометки в проекции ложа ЩЖ более 10% от счета над всем телом, что указывало на наличие значительного ГО. В основной группе после радикальной РЙТ не выявлено ни одного подобного случая.

Радикальная радиойодабляция не вызвала каких-либо побочных эффектов у 36 пациентов контрольной группы. Сиалоаденит наблюдался в 6 случаях (12%), что сопоставимо с частотой выявления данного осложнения в основной группе как после низкодозного, так и после радикального режимов лечения: $n=5$ (10%) и $n=6$ (12%) соответственно. У 8 больных в первые двое суток после введения ^{131}I активностями от 3,0 до 4,2 ГБк развился отек мягких тканей шеи. Все побочные эффекты в контрольной группе носили

преходящий характер и регрессировали после назначения симптоматической терапии.

Сравнивая ближайшие результаты лечения больных основной и контрольной групп, по данным обследования через год после радикальной РЙТ полная абляция тиреоидного и опухолевого остатка подтвердилась в 35 (70%) и 31 (62%) наблюдениях соответственно, что указывало на ремиссию ДРЦЖ. По результатам исследования уровня стимулированного ТГ и СВТ с ^{123}I были выявлены биохимические и регионарные рецидивы заболевания: в основной группе в 5 (10%) и 3 (6%) случаях, а в контрольной – у 3 (6%) и 2 (4%) больных соответственно.

При обнаружении накопления ^{123}I в структурно измененных регионарных лимфоузлах, больным проводилась лимфодиссекция. В тех случаях, когда по результатам ОФЭКТ-КТ с ^{123}I диагностированы метастазы в лимфатические узлы шеи без изменения их плотности и включения кальцинатов, пациентам проводился повторный курс РЙТ в радикальном режиме, после которого ни в одном из случаев патологической фиксации радиометки не наблюдалось и при повторном стимуляционном тесте значение ТГ не превышало 2,0 нг/мл. Это подтверждают результаты, полученные в РНЦРР, относительно того, что больным с микрометастазами в неизмененных лимфоузлах может быть проведена радикальная РЙТ. Тем самым были подтверждены наши результаты, изложенные в ранее опубликованной работе: единичные структурно неизмененные лимфатические узлы могут быть излечены с помощью повторной радионуклидной терапии [Solodkii V.A., 2014].

По результатам катamnестического изучения итогов лечения 15 пациентов основной группы с наиболее благоприятным прогнозом, а именно: стимулированным ТГ менее 2,0 нг/мл перед радикальной РЙТ, и отсутствием патологического захвата радиойода после нее, была высказана гипотеза, что повторный курс терапии радиоактивным йодом этим больным не требовался. Однако в двух (13%) из указанных 15 наблюдений при обследовании через

год после завершения лечения выявлены регионарные метастазы, в остальных 13 случаях (87%) наблюдалась ремиссия. Таким образом, на основании анализа полученных данных мы пришли к выводу, что проведение радикальной терапии ^{131}I после низкодозной обязательно для всех пациентов со значительным ТО. Исследование показало, что не существует факторов, которые могли бы лимитировать применение высокодозной РЙТ после радиойодабляции низкими активностями, что противоречит существующим в литературе попыткам ограничить радионуклидное лечение ДРЦЖ только одним курсом низкодозной терапии радиоактивным йодом [Verkooijen R.V., 2006, Enomoto K., 2015, Song X., 2015].

В ходе статистического анализа результатов обследования и терапии пациентов обеих групп удалось выделить ряд факторов, положительно влияющих на успешность комбинированного лечения вне зависимости от выбранной тактики подготовки к радикальной терапии ^{131}I : отсутствие метастазов в лимфатических узлах шеи в сочетании с показателями ТГ $<2,0$ нг/мл при АТ-ТГ <60 международных единиц на миллилитр крови (МЕ/мл). Установление стадии N0/N1 перед проведением РЙТ также оказывает статистически значимое влияние на исход комбинированного лечения в исследуемых группах ($n=100$). Таким образом, наличие регионарных метастазов достоверно увеличивает вероятность рецидива и прогрессирования ДРЦЖ, тогда как при стадии N0 выше вероятность достижения ремиссии заболевания при любой тактике лечения ($p=0,02/p=0,04$).

После радикальной РЙТ по данным посттерапевтической сцинтиграфии у 11 пациентов основной группы из 50 повторно выявлено неинтенсивное накопление ^{131}I в диапазоне 0,1–1,2% от счета над всем телом, в связи с чем им рекомендовано динамическое наблюдение и обследование через год. При ретроспективном анализе результатов обследования указанных 11 больных получено, что во всех случаях перед низкодозной радиойодабляцией захват технециевой метки при СМТШ был $\geq 1,8\%$

(доверительный интервал (ДИ) 95% [1,9; 3,2]), показатель ТТГ составлял <30,0 мМЕ/л (ДИ 95% [0,2; 29,5]), а после радиойодабляции сниженными активностями фиксация радиометки в проекции ложа ЩЖ определялась $\geq 12,7\%$ (ДИ 95% [13,2; 35,0]). Поскольку у данных пациентов через год после завершения комбинированного лечения при обследовании подтверждена ремиссия заболевания, можно констатировать, что после низкодозной РЙТ у них не произошла полная абляция ТО. Вероятнее всего, в совокупности эти показатели (ТТГ <30,0 мМЕ/л, захват радиометки при СМТШ $\geq 1,8\%$ и СВТ $\geq 12,7\%$) могут быть рассмотрены как уточненные критерии, при выявлении которых требуется радионуклидная или хирургическая санация ложа ЩЖ.

Были изучены и другие параметры, которые, согласно литературным данным, следует учитывать при прогнозировании успешности лечения ДРЩЖ. Не было выявлено статистически значимых связей между достижением ремиссии заболевания и следующими факторами: возраст до 45 лет на момент выявления заболевания ($p_{\text{осн. гр.}}=0,341$, $p_{\text{конт. гр.}}=0,544$), уровень ТТГ $\geq 30,0$ мМЕ/л перед радикальной РЙТ ($p_{\text{осн. гр.}}=0,113$, $p_{\text{конт. гр.}}=0,09$), стадией заболевания Т ($p_{\text{осн. гр.}}=0,189$, $p_{\text{конт. гр.}}=0,411$).

По данным статистического анализа результатов обследования пациентов основной группы, не выявлено взаимосвязи между исходом лечения и следующими параметрами: функциональной активностью резидуальной ткани ЩЖ перед лечением ($p=0,38$), наличием ТО или лимфаденопатии по данным УЗИ ($p=0,75$), показателями биохимических маркеров ($p=0,85$).

Также было выявлено, что показатели достижения ремиссии заболевания в обеих группах статистически сопоставимы: значение $v=0,579$ при $p<0,05$ и $v=0,317$ при уровне значимости $p>0,95$ соответственно. Таким образом, можно утверждать, что низкодозная радиойодабляция и повторная операция как методы подготовки к радикальной РЙТ равноэффективны. Однако при терапии низкими активностями ^{131}I у больных встречается существенно меньше осложнений, чем после хирургического удаления ТО.

ВЫВОДЫ

1. Критериями недостаточной эффективности и безопасности радикальной радиойодтерапии, при которых требуется радионуклидная или хирургическая санация ложа щитовидной железы, являются: накопление ^{99m}Tc -пертехнетата по сцинтиграфии мягких тканей шеи $\geq 1,8\%$ (ДИ 95% [1,9; 3,2]) с уровнем стимулированного ТТГ менее 30,0 мМЕ/л (ДИ 95% [0,2; 29,5]), а также фиксация ^{131}I при сцинтиграфии всего тела после низкодозной радиойодабляции в проекции ложа щитовидной железы $\geq 12,8\%$ (ДИ 95% [13,2; 35,0]).

2. У пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы после нерадикальной операции радиойодабляция сниженными активностями от 1,2 до 2,2 ГБк может применяться с целью удаления избыточного тиреоидного остатка.

3. У больных дифференцированным раком щитовидной железы, прошедших нерадикальное хирургическое лечение, низкодозная терапия ^{131}I и повторная операция в качестве этапов комбинированного лечения, предшествующих радикальной радиойодтерапии, были равноэффективны: ремиссия достигнута в 35 (70%) и 31 (62%) случаях соответственно.

4. Общее количество осложнений комбинированного лечения дифференцированного рака щитовидной железы в группе, прошедшей низкодозную радиойодабляцию, было в два раза меньше, чем в группе после завершающей тиреоидэктомии: 13 (26%) и 26 (52%) наблюдений соответственно.

5. Показаниями к применению низкодозной радиойодтерапии являются: наличие значительного тиреоидного остатка после нерадикальной операции, отсутствие регионарного или отдаленного метастатического распространения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При сцинтиграфии мягких тканей шеи захват метки по технецию 1,8% и более от счета над всем телом у больного является фактором риска лучевого отека шеи, а также неэффективности радиойодтерапии радикальными активностями. Поэтому такому пациенту показана санация ложа щитовидной железы.

2. Наличие у больных дифференцированным раком щитовидной железы, перенесших нерадикальное хирургическое лечение, регионарных и отдаленных метастазов является показанием к завершающей тиреоидэктомии, так как проведение радикальной радиойодтерапии становится возможным в более ранние сроки.

3. Низкодозную радиойодабляцию следует рассматривать в качестве возможной методики подготовки пациентов к радикальной радиойодтерапии при отсутствии данных о диссеминации опухолевого процесса. В случае, если при сцинтиграфии мягких тканей шеи выявлено накопление ^{99m}Tc -пертехнетата тиреоидным остатком 1,0–1,8%, – показано применение максимальной терапевтической активности ^{131}I в интервале 1,4–2,2 ГБк.

4. Накопление радиометки при сцинтиграфии мягких тканей шеи более 1,8% в виде солитарного очага является показанием к проведению низкодозной радиойодабляции с минимальной возможной активностью (1,2 ГБк) с целью предупреждения развития лучевого отека.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Солодкий, В.А. Опыт применения двухэтапной радиойодтерапии при высокодифференцированном раке щитовидной железы после нерадикального хирургического вмешательства на первом этапе лечения / В.А. Солодкий, Д.К. Фомин, Д.А. Галушко, **Е.И. Василенко** // Вестник РНЦРР МЗ РФ N13. http://vestnik.mccrr.ru/vestnik/v13/papers/galushko2_v13.htm
2. Фомин, Д.К. Маркерный рецидив дифференцированного рака щитовидной железы после комбинированного лечения и результаты его повторной терапии / Д.К. Фомин, **Е.И. Василенко**, М.А. Каралкина // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2014. Том 10, № 4. С. 55–60.
3. Каралкина, М.А. Рестадирирование дифференцированного рака щитовидной железы по данным ОФЭКТ-КТ после радиойодтерапии / М.А. Каралкина, **Е.И. Василенко**, Д.К. Фомин, Д.А. Галушко // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2015. Том 11, № 3. С. 17-23.
4. Solodkii, V.A. ^{131}I SPECT-CT in patients with suspected cervical lymph nodes affection: impact on treatment strategy / V.A. Solodkii, D.K. Fomin, I.A. Ryatnitskiy, O.O. Lyugai, **E.I. Vasilenko**, O.A. Borisova, M.A. Karalkina // European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. – 233 Spring St, New York, NY 10013 USA: Springer, 2014. – Т. 41. – С. S538-S538.
5. **Vasilenko, E.** Low-dose radioiodine therapy versus reoperation in patients after non-radical thyroidectomy with differentiated thyroid cancer / **E. Vasilenko**, M. Karalkina, I. Lagozhina, D. Fomin // European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. – 233 Spring St, New York, NY 10013 USA: Springer, 2015. – Т. 42. – С. S327-S328.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТ-ТГ – антитела к тиреоглобулину

ГБк – гигабеккерель

ДИ – доверительный интервал

ДРЩЖ – дифференцированный рак щитовидной железы

КТ ОГК – компьютерная томография органов грудной клетки

ОФЭКТ-КТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография в сочетании с компьютерной томографией

РЙТ – радиойодтерапия

РФП – радиофармпрепарат

СВТ – сцинтиграфия всего тела

СМТШ – сцинтиграфия мягких тканей шеи

ТГ – тиреоглобулин

ТО – тиреоидный остаток

ТТГ – тиреотропный гормон

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЩЖ – щитовидная железа