
ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАДИОЙОДТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С МЕТАСТАЗАМИ В ЛЕГКИЕ И СРЕДОСТЕНИЕ

**Н.В. Подольхова, Б.Я. Дроздовский, П.И. Гарбузов, А.А. Родичев,
О.В. Тимохина, А.И. Иконников, Т.Н. Гусева, Г.С. Доброва**

Медицинский радиологический научный центр РАМН, г. Обнинск

На долю рака щитовидной железы (РЩЖ) приходится 0,4–2 % [3, 9] всех злокачественных опухолей. За последние 10 лет заболеваемость РЩЖ значительно увеличилась [2, 7]. Отдаленные метастазы у больных РЩЖ наблюдаются в 7,1–17 % случаев [3, 9, 11, 13]. Чаще областями отдаленного метастазирования являются легкие – от 4,4 до 15 % [12, 14]. Согласно данным, приведенным в отечественной и зарубежной литературе, 5- и 10-летняя выживаемость больных дифференцированным раком щитовидной железы (ДРЩЖ) с метастазами в легкие, получивших курсы радиойодтерапии (РЙТ), составляет 50–92,6 % и 42–86 %, а при сочетанном поражении легких и лимфоузлов средостения – 88 % и 72 % соответственно [1, 4, 8, 10, 14]. Применение ^{131}I занимает ведущее место в лечении отдаленных метастазов РЩЖ. Изотоп ^{131}I распадается с испусканием β -частиц, обладающих терапевтическим эффектом, и γ -квантов, которые позволяют оценивать результаты лечения методами сцинтиграфии. Методика радиойодтерапии (РЙТ) основана на механизме активного накопления ^{131}I клетками дифференцированной опухоли щитовидной железы, что позволяет достичь высоких поглощенных доз при минимальной лучевой нагрузке на окружающие ткани [6, 10]. Задачами радиойодтерапии являются: лечение ранее выявленных отдаленных метастатических очагов, воздействие на опухолевую ткань при нерадикальных операциях, девитализация ткани ЩЖ после хирургического лечения, что позволяет снизить риск местных рецидивов и использовать уровень ТГ как опухолевого маркера, диагностика ранее не выявленных метастатических очагов.

Проведение РЙТ возможно после хирургического удаления щитовидной железы (проведении тотальной или окотототальной тиреоидэктомии) и регионарных метастазов, при гипотиреодном состоянии пациента [3, 5, 6, 10, 12].

Материал и методы

Нами проведен ретроспективный анализ результатов РЙТ 126 больных с метастазами РЩЖ в легкие и средостение, находившихся на лечении в отделении радиохирургического лечения открытыми радионуклидами МРНЦ РАМН с 1986 по 2000 г. Группу больных составили 91 женщина и 35 мужчин. Возраст пациентов на момент лечения колебался от 18 до 69 лет, большая часть больных находилась в возрасте от 40 до 65 лет. 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 мы наблюдали у 87 (69,1 %) больных, поражение средостения – у 11 (8,7 %), сочетанное поражение легких и средостения – у 28 (22,2 %) человек. Метастазы в легкие выявлены одновременно с установлением диагноза РЩЖ у 48 (41,7 %) больных, у 33 (28,7 %) – в течение 1–5 лет, у 34 (29,6 %) – через 5 лет после установления диагноза. Чаще всего, в 49,6 % случаев, легочные метастазы были представлены очагами средних размеров (1–1,5 см). Рентгенонегативные метастазы (выявляемые при сцинтиграфии) встречались в 4,3 %, мелкоочаговые (до 1 см) – в 16,4 %, крупноочаговые (более 1,5 см) – в 29,7 %.

В основном пациенты поступали в клинику уже после однократного или многократного

оперативного лечения. Многим больным до и после РЙТ проводилось комбинированное лечение. Первично оперированы в МРНЦ РАМН – 24 пациента, 12 больных, пролеченных по месту жительства, повторно оперированы в нашем отделении. Распространенность первичной опухоли по международной классификации pTNM (5-е издание, принятое Международным Противораковым Комитетом, 1993 г.) удалось установить у 83 больных (65,9 %). Большинство из этих пациентов имели опухоль, относящуюся к категории T_4 , – 43 человека, T_3 – 29 больных, T_2 – 9, и лишь у двух пациентов опухоль квалифицировалась как T_1 . Поражение регионарных лимфатических узлов наблюдалось у 101 (80,2 %) больного.

Отмена L-тироксина пациентам осуществлялась за 20 дней до госпитализации. Уровень тиреотропного гормона перед лечением у исследуемых больных колебался от 1 до 165 (норма 0,25–4,0) mIU/ml. Титр тиреоглобулина был повышен у всех больных, от 15 до 5648 IU/ml. Первично всем пациентам per os в виде раствора NaI вводилась аблативная активность ^{131}I – 70 мКи. После введения препарата пациентов помещали в палаты, оборудованные автономной вентиляцией и канализацией. Супрессивную гормональную терапию возобновляли через 48–72 ч. При снижении мощности дозы излучения до 3 мкЗв/ч на расстоянии 1 метра от пациента больных выводили из «активных» палат, чаще на 3–4-е сут после лечения, и проводили скинтиграфию всего тела на установке Sophy – camera DSX с целью выявления очагов гиперфиксации радиофармпрепарата (РФП), оценки эффективности и результатов лечения. Повторные курсы РЙТ проводили через 3–6 мес, активностью 1–1,5 мКи ^{131}I на кг массы.

Лечение проводилось до полного исчезновения накопления РФП в очагах, рентгенологических признаков заболевания и нормализации уровня тиреоглобулина в сыворотке крови. Контрольное обследование, включающее в себя общеклиническое обследование, ультрозвуковое исследование шеи, определение тиреоглобулина и введение диагностической активности ^{131}I (5–10 мКи), с последующей скинтиграфией всего тела проводилось всем пациентам после лечения с интервалом 1–2 года.

Полный эффект лечения определялся при отсутствии ультразвуковых признаков местного и регионарного рецидива, при отсутствии патологических образований на рентгенограмме легких, физиологическом распределении изотопа при скинтиграфии и нормализации уровня тиреоглобулина. Неполный эффект лечения или стабилизация определялись, если при наличии местного и регионарного рецидива размеры опухолевого очага уменьшались, размеры метастазов в легких уменьшались или стабилизировались и титр тиреоглобулина снижался. Отсутствие эффекта или прогрессирование заболевания расценивалось при рецидиве опухоли на шее, увеличении в размерах метастатических очагов в легких и/или средостения и/или появлении выпота в плевральной полости, при росте уровня тиреоглобулина в сыворотке крови.

Результаты и обсуждение

Показатели 5- и 10-летней выживаемости исследуемой группы пациентов составили 95,1 и 79,3 %. Полного эффекта лечения за 5-летний период лечения и наблюдения удалось достичь – у 59 (46,8 %) больных, стабилизации или частичного эффекта лечения – у 35 (27,8 %), прогрессирование отмечено – у 29 (23,0 %) пациентов. За 10 лет – у 66 (71,7 %), у 1 (1,1 %) и у 6 (6,5 %) больных соответственно (таблица).

Таблица

Отдаленная эффективность РЙТ (%)

Эффективность РЙТ	Год наблюдения									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Выздоровление	4,8	8,7	26,2	41,3	46,8	59,9	66,7	71,2	71,7	71,7
Стабилизация	80,9	76,2	62,7	38,9	27,8	17,6	8,1	3,2	1,1	1,1
Прогрессирование	14,3	15,1	11,1	18,2	23	17,6	12,1	7,5	6,5	6,5
Смертность	-	-	-	1,6	2,4	4,9	13,1	18,1	20,7	20,7

Осложнения РЙТ в виде лучевого пневмонита после введения 130 мКи ^{131}I и пневмосклероза после суммарного введения 290 мКи ^{131}I отмечены у 2 пациентов с множественными поражениями легких. Все больные с изолированным поражением средостения достигли полного эффекта лечения, 5- и 10-летняя выживаемость составила 100 %. Полного эффекта при РЙТ у больных РЦЖ с изолированным поражением легких удалось добиться у 48 (55,2 %) пациентов (рис. 1). Пяти- и десятилетняя выживаемость этой категории больных составляет 95,4 и 86,4 %. У больных с сочетанным поражением легких и средостения полный эффект удалось достичь у 12 (42,9 %) пациентов, соответственно 5- и 10-летняя выживаемость составила 92,9 и 71,4 %. При сравнении эффективности РЙТ в группах больных с изолированным поражением легких и с поражением легких и средостения на 5-м году лечения и наблюдения достоверных различий не получено, на 10-м – эффективность РЙТ у больных РЦЖ с метастазами в легкие была достоверно выше, чем у больных с метастазами в легкие и средостение ($p < 0,05$).

Эффективность РЙТ была достоверно выше в группах больных с рентгенонегативными и мелкоочаговыми метастазами в сравнении с эффективностью лечения в группе больных с крупноочаговым поражением легких. При сравнении показателей эффективности РЙТ и выживаемости в группах больных папиллярным и фолликулярным РЦЖ достоверных отличий не получено, полный эффект терапии за пять лет лечения и наблюдения получен у 51,35 % больных папиллярным РЦЖ, за десять – у 77,36 %, у больных фолликулярным раком – в 44,19 % и 78,13 % случаев соответственно. Показатели 5- и 10-летней выживаемости у больных папиллярным РЦЖ составили 97,37 % и 82,22 %, у больных фолликулярным РЦЖ – 97,67 % и 85,71 % соответственно. У больных низкодифференцированным раком эффективность РЙТ значительно ниже, только у 20 % больных удалось добиться полного эффекта лечения. При медулярном РЦЖ применение терапии ^{131}I не показано.

Эффективность РЙТ со статистической достоверностью зависела от процента накопления ^{131}I в метастатических очагах при первых введе-

ниях терапевтических активностей. Так, полный эффект терапии наблюдался у 25,00 % больных с отсутствием или очень слабым накоплением РФП и у 55,56 % больных с накоплением йода в метастазах 5 и более процентов от СВТ. Различия в эффективности терапии у этих групп больных статистически достоверно ($p < 0,05$). Эффективность РЙТ зависела от уровня тиреоидных гормонов перед лечением. Полный эффект терапии отмечен у 35,71 % больных с низким уровнем тиреотропного гормона (ТТГ $< 30 \mu\text{IU/ml}$) и у 74,00 % с высоким (ТТГ $> 30 \mu\text{IU/ml}$). Таким образом, эффективность РЙТ в группе больных с высоким тиреотропным гормоном перед лечением значительно выше в сравнении с группой больных с низким уровнем тиреотропина ($p < 0,02$). Возраст пациентов также существенно влиял на эффективность терапии и прогноз заболевания, наилучших результатов РЙТ удалось достичь у больных молодого возраста.

Таким образом, анализ полученных данных показал высокую эффективность РЙТ у больных ДРЦЖ с метастазами в легкие и средостение, цифры выживаемости у больных в нашем исследовании превышают аналогичные показатели, приведенные в мировой литературе. Данные работы свидетельствуют о необходимости проведения РЙТ, по указанной выше методике, всем больным ДРЦЖ и низкодифференцированным раком ЦЖ с метастазами в легкие и средостение. Эффективность РЙТ и выживаемость больных РЦЖ с метастазами в средостение выше, чем эффективность РЙТ у больных с метастазами в легкие или средостение и легкие. Результаты лечения значительно лучше у больных с рентгенонегативными и мелкоочаговыми метастазами. Наиболее эффективно применение ^{131}I у больных РЦЖ с высоким накоплением этого РФП в метастатических очагах. На эффективность лечения и прогноз заболевания оказывает влияние уровень тиреотропного гормона перед терапией, у больных с уровнем ТТГ выше $30 \mu\text{IU/ml}$ удалось достичь лучших результатов РЙТ. У больных молодого возраста эффективность терапии выше в сравнении с эффективностью лечения в других возрастных группах.

Рекомендуется следующий протокол комбинированного лечения больных ДРЦЖ с метастазами в средостение и/или легкие:

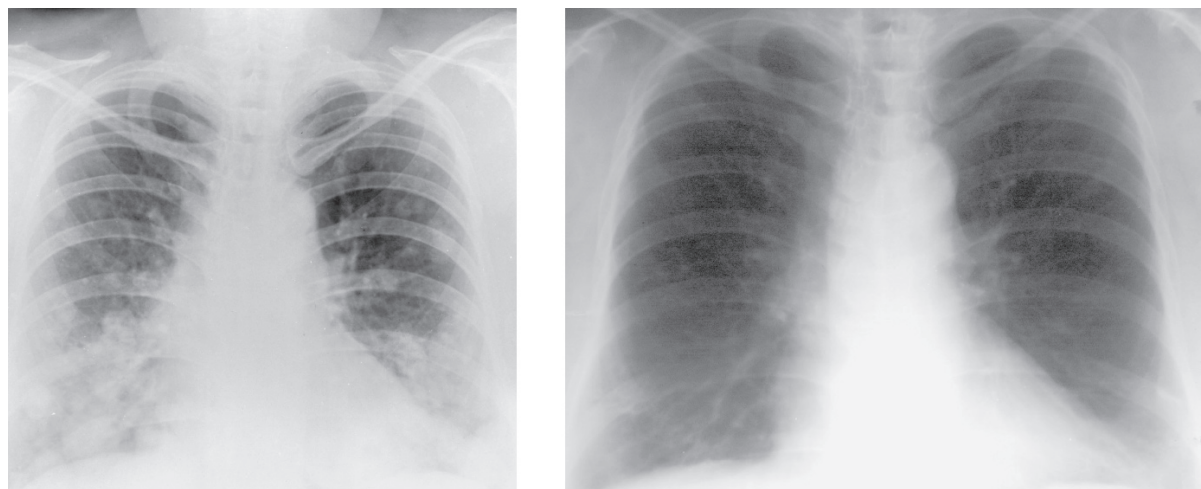


Рис. 1. Рентгенограммы органов грудной клетки больной П., с диагнозом РЩЖ с метастазами в легкие, T4N1aM1. До лечения (слева) определяются множественные крупноочаговые метастазы в средних и нижних отделах легких. После проведения 8 курсов РИТ суммарной активностью 710 мКи ^{131}I (справа) – метастазы в легких отсутствуют

1) первый этап лечения – хирургический (тиреоидэктомия, дополненная, при необходимости, вмешательством на регионарном лимфоколлекторе),

2) через 3–4 нед введение аблятивной активности ^{131}I , из расчета 1 мКи /кг, с последующей скintiграфией всего тела,

3) через 2 сут после РИТ – L-тироксин в супрессивной дозе,

4) проведение курсов РИТ с интервалом 3–6 мес, активностью 1–1,5 мКи /кг ^{131}I , на фоне отмены L-тироксина,

5) после достижения полного эффекта РИТ проведение больному контрольного обследования 1 раз в год в течение 3 лет, включающего скintiграфию всего тела после введения 5 мКи ^{131}I , на фоне отмены L-тироксина, рентгенологическое исследование легких, УЗИ шеи, определение уровня ТГ и АТ к ТГ. При выявлении на контрольном обследовании рентгенологических признаков заболевания и/или роста уровня ТГ и/или накопления РФП при скintiграфии – возобновление курсов РИТ.

Все пациенты, получавшие курсы РИТ в МРНЦ РАМН и достигшие выздоровления, остаются под диспансерным наблюдением в отделении радиохирургического лечения открытыми радионуклидами, часть больных со стабилизацией метастатического процесса и

прогрессированием заболевания продолжают терапию в МРНЦ, у многих из них отмечена положительная динамика, что по завершении их лечения позволит увеличить число выздоровевших больных.

Литература

1. Афанасьева З.А. Комплексная диагностика, лечение и реабилитация больных раком щитовидной железы: Автореф. дис.... д-ра мед. наук. Казань, 2005. 25–27 с.
2. Блажитко Е.М., Толстых Г.Н., Добров С.Д. и др. Трудности диагностики рака щитовидной железы // Мат. 11 науч. симп. по хир. эндокринологии «Современные аспекты хирургической эндокринологии». СПб., 2003. С. 32–33.
3. Валдина Е.А. Заболевания щитовидной железы. СПб.: Питер, 2001, 256 с.
4. Валдина Е.А. Хирургические вмешательства и их технические особенности у больных дифференцированным раком щитовидной железы // Вестн. хир. 2000. № 5. С. 101–103.
5. Гарбузов П.И. Алгоритмы диагностики и лечения высокодифференцированного рака щитовидной железы // Клиническая тиреоидология. 2003. Т. 1, № 3. С. 27–31.
6. Дроздовский Б.Я., Родичев А.А., Гарбузов П.И. О необходимости радиойодтерапии при лечении дифференцированного рака щитовидной железы у детей и подростков // Мат. науч. конф. «Роль лучевой терапии в развитии органосохраняющих методов лечения злокачественных новообразований». М., 2002. С. 33.
7. Лушников Е.Ф., Втюрин Б.М., Цыб А.Ф. Микрокарцинома щитовидной железы. М.: Медицина, 2000. 225 с.
8. Пачес А.И., Прон Р.М. Рак щитовидной железы. М.: Центр внедрения науки и техники, 1995. 331 с.
9. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. М.: Медицина, 2000. 407 с.
10. Reiners C., Farahati J. ^{131}I therapy of thyroid cancer patients // Quart. J. Nucl. Med. 1999. Vol. 43, № 4. P. 324–335.
11. Schiumberger M., Pacini F. Thyroid tumors. Nucleon. Paris, 1999. 317 p.

12. *Schiumberger M.J.* Papillary and follicular thyroid carcinoma // *New Engl. J. Med.* 1998. Vol. 338, № 5. P. 297–306.

13. *Tzavara I., Vlassopoulou B., Alevizaki C. et al.* Differentiated thyroid cancer: A retrospective analyses of 832 cases Greece // *Clin. Endocr.* 1999. Vol. 50, № 5. P. 643–654.

14. *Wartofsky L.* Thyroid cancer. Totowa, New Jersey: Humana Press, 2000. 239 p.

Поступила 2.08.06