

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАДИОЙОДАБЛЯЦИИ ПРИ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОМ РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.Ю. Шуринов, В.В. Крылов, Е.В. Бородавина, Н.В. Северская, М.А. Сигов, П.Д. Беспалов

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ НМИЦ радиологии Минздрава России; Россия, 249031 Калужская обл., Обнинск, ул. Королева, 4.

Контакты: Шуринов Андрей Юрьевич, shurinov@mrrc.obninsk.ru

Реферат

На территории России значительно возросла заболеваемость раком щитовидной железы после аварии на Чернобыльской АЭС 1986 г., и в настоящее время составляет до 14 тыс. впервые выявленных случаев. Послеоперационная радиоiodабляция (РЙА) является вторым этапом комбинированного лечения дифференцированного рака щитовидной железы из фолликулярного эпителия, за исключением распространённости $pT_{1a}N_0M_0$ при минимальных показателях ТТГ и АТ-ТТГ, согласно международным рекомендациям. В течение последних 20 лет опубликовано значительное количество практических рекомендаций по лечению данного заболевания. Однако дискуссионным остаётся выбор вводимой лечебной активности (ГБк) ^{131}I , необходимой для эффективной абляции остаточной тиреоидной ткани. В наше исследование включены 353 пациента после радикального хирургического лечения по поводу ДРЩЖ. Сравнивалась эффективность РЙА при определенных показателях удельной лечебной активности ^{131}I (МБк/кг) в группах пациентов, имеющих различный уровень стимуляции ТТГ (менее 30 мкМЕ/мл, и более 30 мкМЕ/мл). Проведена оценка поглощенной дозы в тиреоидном остатке у пациентов с определяемым по данным ультразвукового исследования объемом остаточной тиреоидной ткани при введении эмпирической лечебной активности ^{131}I . Контрольная сцинтиграфия всего тела с радиоiodом проводилась не ранее 6 мес после РЙА. Средняя эффективность радиоiodабляции составила 91 %, а достоверных различий в группах стимуляции ТТГ более 30 мкМЕ/мл и 4–30 мкМЕ/мл не выявлено ($p > 0,05$). При не определяемом по данным УЗИ тиреоидном остатке эффективным диапазоном удельной лечебной активности ^{131}I является 30–40 МБк/кг на фоне стимуляции ТТГ более 4 мкМЕ/мл и строгом соблюдении 14-невной низкоiodной диеты. При определяемом по данным УЗИ тиреоидном остатке рекомендуется проведение радиометрии с последующим сканированием шеи (1200 кБк ^{131}I) и расчетом лечебной активности с целью планирования СОД = 300 Гр и уменьшения риска развития лучевого сиалоаденита. В момент радиоiodабляции у 3,9 % больных при ОФЭКТ/КТ были диагностированы ранее не определяемые рентгенологически метастазы в лёгкие при пребляционном стимулированном уровне ТТГ более 124 нг/мл после хирургического этапа лечения.

Ключевые слова: рак щитовидной железы, радиоiod, ^{131}I , радиоiodабляция, удельная лечебная активность ^{131}I , сцинтиграфия всего тела, ОФЭКТ/КТ

Для цитирования: Шуринов А.Ю., Крылов В.В., Бородавина Е.В., Северская Н.В., Сигов М.А., Беспалов П.Д. Оценка эффективности радиоiodабляции при дифференцированном раке щитовидной железы. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2023;6(2):34-44.

DOI: 10.37174/2587-7593-2023-6-2-34-44

Введение

Дифференцированный рак щитовидной железы (ДРЩЖ) из фолликулярного эпителия является одной из самых распространённых злокачественных опухолей эндокринных органов. В структуре онкологической заболеваемости его частота составляет около 1 %. Заболеваемость на территории Российской Федерации в настоящее время приближается к 14 тыс. первичных случаев в год [1].

Комбинированное лечение ДРЩЖ состоит из следующих этапов [2–4]: хирургическое вмешательство, радиоiodтерапия, супрессивная или заместительная гормонотерапия левотироксином (СГТ или ЗГТ), динамическое наблюдение, включающие контрольную сцинтиграфию всего тела (СВТ) с радиоiodом, через 6 мес после радиоiodабляции.

Радиоiodтерапия (РЙТ) является вторым этапом комбинированного лечения ДРЩЖ, а

для пациентов с отдаленными метастазами, при подтвержденном накоплении ^{131}I в патологических очагах — это безальтернативный метод в комбинации с адекватной СГТ. Согласно современным представлениям, различают несколько режимов РЙТ в зависимости от целей и конечного результата: радиойодабляцию (РЙА), радиойодтерапию остаточной болезни и радиойодтерапию отдаленных метастазов, отличие составляют вводимые лечебные активности ^{131}I [5].

Радиойодабляция (от лат. *ablatio* — разрушать) — разрушение, девитализация оставшейся после операции тиреоидной ткани путем перорального приема Na^{131}I . Это первичная радиойодтерапия, проведение которой необходимо с целью удаления физиологического источника ТГ — главного специфического онкомаркера при мониторинге ДРЩЖ, и его корректная интерпретация возможна только после проведения РЙА, которая достигается при формировании в остаточной тиреоидной ткани СОД в пределах 120–300 Гр [6]. Таким образом, все последующее наблюдение, включая СВТ (ОФЭКТ/КТ) с изотопами йода (^{131}I , ^{123}I) либо ПЭТ/КТ с ^{124}I , становится достоверным только после выполнения РЙА [7, 8].

В случаях «неполного» хирургического удаления щитовидной железы, при определяемой по данным УЗИ остаточной тиреоидной ткани, особенно при «больших» тиреоидных остатках (более 1 мл), по нашему мнению, проведение РЙА требует индивидуального дозиметрического планирования, с целью снижения рисков острого лучевого тиреоидита, а также развития хронического сиалоаденита и ксеростомии [9, 10]. Проведение РЙА облегчает последующее выявление и лечение отдалённых метастатических очагов (в лёгких, в костях и др.), поскольку в этом случае уничтожается субстрат остаточной тиреоидной ткани в области шеи, способный поглощать ^{131}I , «отвлекая» его от метастатических очагов [11]. Дискуссионным остается вопрос о лечебной активности ^{131}I , которую необходимо ввести пациенту для эффективной абляции. Различные авторы приводят рекомендации от 1,1 ГБк (30 мКи) до 3,7 ГБк (100 мКи) и даже 5,5 ГБк (150 мКи) [12]. При этом группы сравнения бывают представлены в слишком широком диапазоне без учета антропометрических данных пациента, например, сравнивается группа, получившая по 1,1 ГБк (30 мКи) с группой, получившей по 3,7 ГБк (100 мКи) [13, 14]. Крайне важным является адекватный ди-

намический контроль после комбинированного лечения по поводу ДРЩЖ, с целью раннего выявления рецидива и персистенции заболевания, включающий как мониторинг онкомаркеров, так и УЗИ, и диагностические исследования с радиойодом [15–17].

Применение слишком высоких активностей ^{131}I (более 3,7 ГБк) нецелесообразно не только по экономическим причинам, но и из-за потенциального вреда избыточного облучения организма пациента. В последние годы Международная комиссия по радиационной защите (ICRP) под эгидой МАГАТЭ активно занимается изучением соотношения «польза/риск» при проведении радиологических процедур. В этой связи нами было инициировано проведение исследования, направленного на уточнение оптимальной вводимой лечебной активности ^{131}I , которая способна обеспечить эффективную РЙА и минимизировать острые и отдаленные нежелательные явления.

Целью нашего исследования являлась оценка эффективности РЙА при различных вариантах стимуляции ТТГ и при введении различных лечебных активностей ^{131}I .

Основными задачами исследования являлись:

1. Установить диагностическую и прогностическую значимость предварительных исследований (УЗИ, преабляционной сцинтиграфии шеи с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетатом), а также сцинтиграфии всего тела (СВТ) после введения лечебной активности ^{131}I .
2. Оценить эффективность РЙА в зависимости от степени гипотиреоза, как обязательного условия подготовки и проведения радионуклидной терапии ^{131}I .
3. Оптимизировать методику РЙА путём определения оптимальной лечебной активности ^{131}I , и оценки поглощенной дозы в определённом объёме остаточной тиреоидной ткани.

Материал и методы

В исследование включены 353 пациента, страдающих ДРЩЖ (табл. 1) без первично выявленного метастатического поражения легких, которым было выполнено хирургическое лечение в радикальном объеме, а затем проведена РЙА в условиях Медицинского радиологического научного центра в период с 2006 по 2019 гг. Степени распространенности опухолевого процесса на преабляционном этапе у пациентов не превышали III стадии согласно классификации AJCC 2017 г. (табл. 2).

Таблица 1

Демографические характеристики больных, включенных в исследование**Demographic characteristics of patients selected for the study**

	n	Возраст	(M±S)
Женщины	272	20–72	43,3 ± 10,7
Мужчины	81	18–68	39,6 ± 13,2

Таблица 2

Распределение пациентов в зависимости от степени распространенности опухолевого процесса (TNM)**Distribution of patients according to the TNM classification**

n — количество пациентов	N ₀	N _{1a}	N _{1b}	M ₁	n
T _{1a}	12	39	22	4*	72
T _{1b}	9	18	29	4*	56
T ₂	31	23	19	2*	73
T _{3a}	10	25	16	2*	41
T _{3b}	48	23	26	2*	97
T _{4a}	8	1	5	0	14
T _{4b}	—	—	—	—	—

Примечание: * — впервые выявленные по данным СВТ с ¹³¹I метастазы в легких (3,9 %)

Морфологические типы рака ЩЖ, согласно результатам гистологического исследования, были распределены следующим образом: папиллярный — 313 (88,7 %) пациентов, фолликулярный — 39 (11 %), Гюртле-клеточный — 1 (0,3 %), а статус опухоли после первичного хирургического этапа в 100 % наблюдений определен как R0.

Сроки проведения РЙА после оперативного вмешательства составляли 1–96 (3,0 ± 8,2) мес. Все больные находились в состоянии плановой отмены тиреоидных гормонов в течение 2–4 нед или в сопоставимые сроки после оперативного вмешательства. На претерапевтическом этапе проводились стандартные клинико-лабораторные исследования с целью определения возможных противопоказаний к проведению радиойодтерапии, определялись уровни тиротропного гормона (ТТГ), основного онкомаркера — тиреоглобулина (ТГ), вторичного онкомаркера — антител к тиреоглобулину (АТ-ТГ), проводилось УЗИ ложа щитовидной железы и регионарных лимфатических узлов шеи, сцин-

тиграфия шеи с ^{99m}Tc-пертехнетатом, рентгенография лёгких. При выявлении по данным УЗИ остаточной тиреоидной ткани пациентам назначалось радиоизотопное исследование с 1200 кБк ¹³¹I с целью определения йодопоглотительной способности остаточной тиреоидной ткани и дальнейшего определения поглощенной дозы (Гр). При достоверно не определяемой по данным УЗИ остаточной тиреоидной ткани, рутинно назначалась сцинтиграфия шеи с ^{99m}Tc-пертехнетатом. У всех пациентов к моменту проведения РЙА по данным УЗИ не выявлено метастатического поражения регионарных лимфатических узлов шеи.

Исследуемая группа пациентов была разделена на подгруппы:

1. Пациенты основной группы с уровнем эндогенной стимуляции тиреотропного гормона (ТТГ) к моменту проведения РЙА более 30 мкМЕ/мл.
2. Пациенты контрольной группы с уровнем эндогенной стимуляции ТТГ к моменту проведения РЙА менее 30 мкМЕ/мл.

Вводимая лечебная активность ¹³¹I назначалась эмпирически, без учета массы тела пациента, в соответствии со стратификацией риска рецидива и персистенции заболевания. Не ранее, чем через 72 ч после перорального приема ¹³¹I, всем больным была выполнена сцинтиграфия всего тела, либо гибридное исследование ОФЭКТ/КТ (однофотонная эмиссионная компьютерная томография совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией) при подозрении на метастатическое поражение лимфатических узлов шеи, легких, скелета. Контрольное обследование для оценки эффективности РЙА проводилось через 6 мес (с плановой трехнедельной отменой левотироксина) и включало в себя анализ уровней ТТГ, ТГ, АТ-ТГ, УЗИ ложа щитовидной железы и лимфатических узлов шеи, сцинтиграфию всего тела (СВТ) с 185 МБк ¹³¹I. Для оценки эффективности радиойодобласти был принят критерий отсутствия накопления ¹³¹I по данным СВТ при уровне стимуляции ТТГ более 30 мкМЕ/мл, а критерием полного метаболического и структурного ответа на лечение принималось отсутствие признаков рецидива заболевания и продолженного роста в лимфатических узлах шеи по данным УЗИ, отсутствие накопления радиойода в проекции ложа щитовидной железы при проведении контрольной СВТ на фоне стимуляции ТТГ более 30 мкМЕ/мл, при уровне ТГ ≤ 2 нг/мл на фоне нормальных показателей

АТ-ТГ (менее 100 Ед/л) в момент контрольного обследования.

Статистический анализ проводился с использованием Excel MS Office 365 и Statistica 10 Statsoft.

Результаты

Группу 1 составили 310 пациентов, 239 женщин и 71 мужчина, в возрасте от 18 до 78 лет ($45,0 \pm 12,2$), на фоне эндогенной стимуляции ТТГ от 30,4 до 442,25 мкМЕ/мл (рис. 1), период отмены левотироксина составил 4–6 нед, а период низкоiodной диеты — не менее 14 сут.

Определение биохимических показателей как в момент проведения РЙА, так и в момент проведения контрольной СВТ с ^{131}I является неотъемлемой частью как стратификации риска, так и динамического контроля эффективности лечения (табл. 3).

По данным УЗИ, у 24 пациентов выявлена остаточная тиреоидная ткань от 0,5 до 1,1 мл. В связи с этим, согласно цели исследования, после введения 1200 кБк ^{131}I проводилась прямая радиометрия (2, 4, 24, 48 ч) и преабляционное сканирование с целью расчета поглощенной дозы; остальным 286 пациентам,

в виду отсутствия визуализируемой остаточной тиреоидной ткани по результатам УЗИ, было проведено преабляционное сканирование с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетатом. При последующем анализе результатов преабляционного сканирования с ^{131}I специфичность метода составила 84 %, чувствительность — 16 %, а с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетатом — 73 и 27 % соответственно. По данным посттерапевтической СВТ, проведенной в сроки 72–96 ч от момента введения лечебной активности ^{131}I , у 304 (98 %) пациентов отмечалось накопление РФЛП в ложе щитовидной железы в виде 1–4 очагов ($2,0 \pm 0,5$) остаточной тиреоидной ткани (рис. 2), что свидетельствовало о неполном хирургическом удалении ткани щитовидной железы.

Вводимая лечебная активность составила от 1100 до 4000 МБк, диапазон удельных активностей составил от 17,5 до 42 МБк/кг. Эффективная абляция в данной группе достигнута при введении лечебных активностей ^{131}I $36,0 \pm 8,2$ МБк/кг.

Диапазон поглощенных доз у 24 пациентов с определяемым объемом остаточной тиреоидной ткани, рассчитанных по концепции MIRD-формализма, составил от 180–450 Гр, у 18 (75 %)

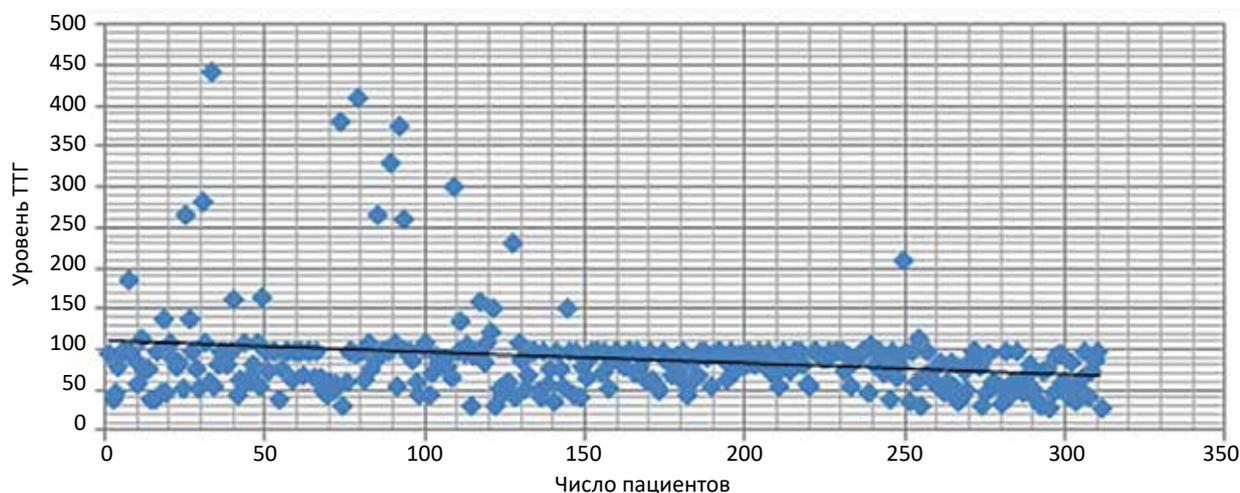


Рис. 1. Распределение пациентов группы 1 по уровню стимуляции ТТГ

Fig. 1. Distribution of patients according to the level of TSH stimulation in Group 1

Таблица 3

Показатели лабораторных исследований в группе 1 Indicators of laboratory tests in group 1

	Радиойодабляция		Контрольная СВТ ^{131}I	
	min-max	(M±S)	min-max	(M±S)
ТТГ (мкМЕ/мл)	30,4–442,25	85,39±53,42	12,6–211	70,1±34,67
ТГ (нг/мл)	0–1257,08	2,15±116,35	0–405	0,38±35,9
АТкТГ(Ед/л)	0–2287	15,02±183,9	0–640	16±77,5

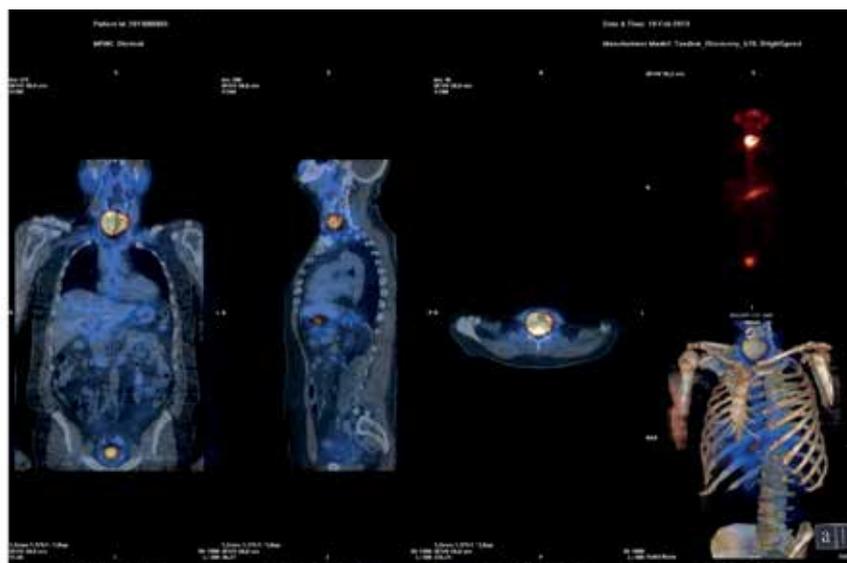


Рис. 2. ОФЭКТ/КТ после введения лечебной активности ^{131}I : накопление радиоизотопа в 2 участках остаточной тиреоидной ткани

Fig. 2. SPECT/CT after administration of therapeutic activity ^{131}I : isotope accumulation in 2 sites of remnant thyroid tissue

пациентов наблюдались явления лучевого сиалоаденита, потребовавшее парентерального назначения глюкокортикостероидов. Все пациенты в дальнейшем получали адекватную СТТ.

При контрольной СВТ, проведенной в сроки 6–9 мес, на фоне трехнедельной отмены СТТ и

двухнедельной низкожировой диеты, у 42 пациентов отмечалась гиперфиксация ^{131}I в проекции ложа щитовидной железы 0,5–2 % на фоне нормальных показателей ТГ и АТ-ТГ, расцененная как неэффективная абляция (табл. 4).

Таблица 4

Чувствительность преабляционного сканирования и оценка эффективности радиойодобласти в группе 1

Significance of the preablation scanning and assessment of the efficacy of RIA

Число пациентов (n)	А леч. МБк	А леч. МБк/кг (M±S)	Радиойодобласти			Контрольная СВТ ^{131}I , накопление в ложе щитовидной железы через 6 мес	
			Претерапевтическая сканиграфия с ^{131}I , накопление в ложе железы (n) + / -	Претерапевтическая сканиграфия с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетатом, накопление в ложе железы (n) + / -	Посттерапевтическая СВТ ОФЭКТ/КТ ^{131}I , накопление в ложе железы (n) + / -	Не выявлено (n)	Выявлено (n)
4	1100	17,5±3,1	2 / 0	1 / 1	3 / 1	4	0
1	1400	25	—	1 / 1	1 / 0	1	0
1	1500	21	—	0 / 1	0	1	0
46	2000	29,5±6,6	3 / 0	35 / 8	44 / 2	39	7
15	2200	33±4,9	—	10 / 5	15 / 0	11	4
56	2600	32±7,6	5 / 1	43 / 7	55 / 1	50	6
182	3000	38,5±7,1	12 / 1	132 / 37	181 / 1	149	33
3	3300	40±7,5	—	3 / 0	3 / 0	1	2
1	3700	42	—	1 / 0	1 / 0	1	0
1	4000	40	—	1 / 0	1 / 0	0	1
310	—	—	22 / 2	227 / 60	304 / 5	257	53

В группе 1 у 8 пациентов методом ОФЭКТ/КТ были выявлены ранее не определяемые по данным обзорной рентгенографии метастазы в легкие, при уровне ТГ более 190 нг/мл в срок от 8 и более нед с момента хирургического вмешательства. Из 257 пациентов, не имеющих накопления ^{131}I при контрольной СВТ, у 14 (4,5 %) пациентов на фоне отсутствия гиперфиксации РФЛП выявлен патологический уровень ТГ от 12,3 до 59 нг/мл, а по данным УЗИ заподозрен продолженный рост в лимфатических узлах шеи, подтвержденный данными цитологического исследования — т.е. был установлен неполный структурный и биохимический ответ на лечение, а в 243 наблюдениях установлен полный структурный и биохимический ответ. Из 42 пациентов с выявленным накоплением ^{131}I в проекции ложа щитовидной железы по данным контрольной СВТ, установлена незавершенная абляция на фоне показателей ТГ

не более 8 нг/мл, или уровне АТ-ТГ не более 640 Ед/л (рис. 3).

В группу 2 отобраны 43 пациента, 33 женщины и 10 мужчин, в возрасте от 19 до 73 лет ($45,0 \pm 11,4$) с уровнем эндогенной стимуляции ТТГ от 0 до 29,7 ($16,0 \pm 9,2$) мЕМЕ/мл период отмены левотироксина составил 2–3 нед, а период низкойодной диеты — не менее 14 сут (рис. 4).

Показатели основных онкомаркеров на фоне стимуляции ТТГ пациентов данной группы были определены в пределах указанных показателей (табл. 5).

По данным УЗИ, у 11 пациентов выявлена остаточная тиреоидная ткань от 0,5 мл до 6 мл, которым также проводилась прямая радиометрия (2, 4, 24, 48 ч) и преабляционное сканирование после введения 1200 кБк ^{131}I ; 33 пациентам рутинно проведено преабляционное сканирование с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетатом. При последующем анализе преабляционного

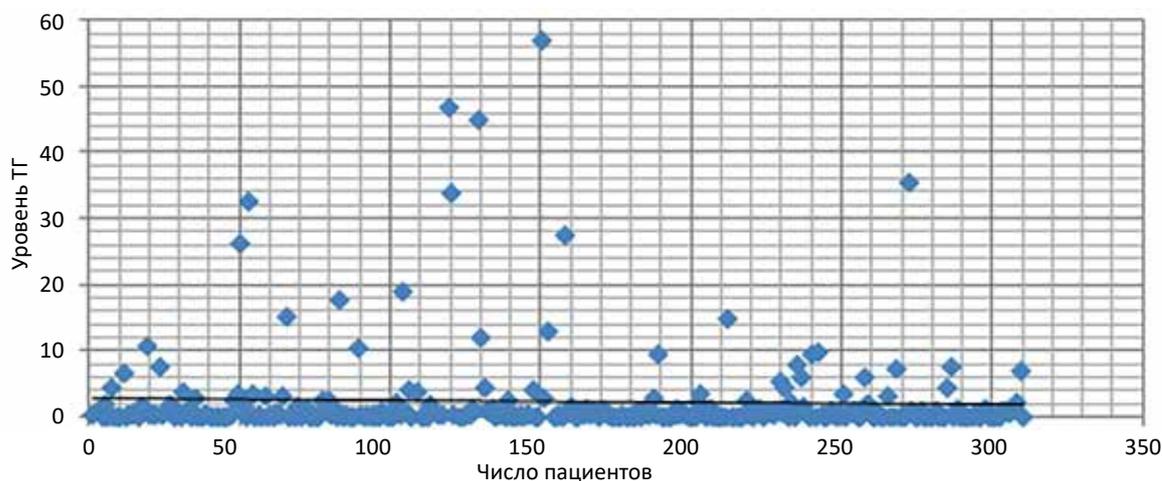


Рис. 3. Распределение пациентов группы 1 по уровню ТГ после РЙА (исключены показатели пациентов с впервые выявленными М1)

Fig. 3. Distribution of patients according to the level of TG after RIA in Group 1(excluded the patients with newly diagnosed M1)

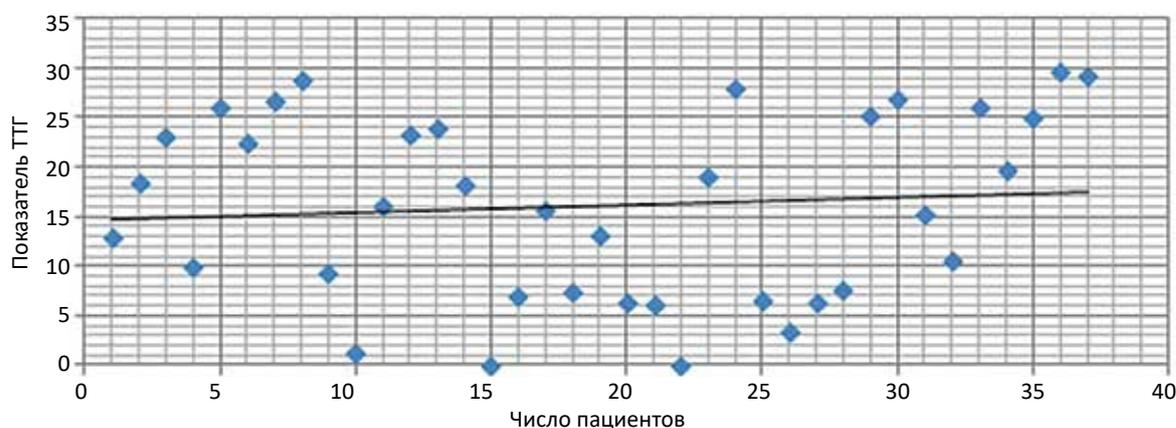


Рис. 4. Распределение пациентов группы 2 по уровню ТТГ

Fig. 4. Distribution of patients according to the level of TSH in Group 2

Таблица 5

Показатели лабораторных исследований в группе 2
Indicators of laboratory tests in Group 2

	Радиойодобласти		Контрольная СВТ ¹³¹ I	
	min-max	(M±S)	min-max	(M±S)
ТТГ (мкМЕ/мл)	0-29,7	16,02±9,2	6-137	35,15±23,22
ТГ (нг/мл)	0-508	3,93±89,73	0-26,6	0,32±5,64
АТкТГ	0-288,9	12,8±20,1	0-678	16,5±111,8

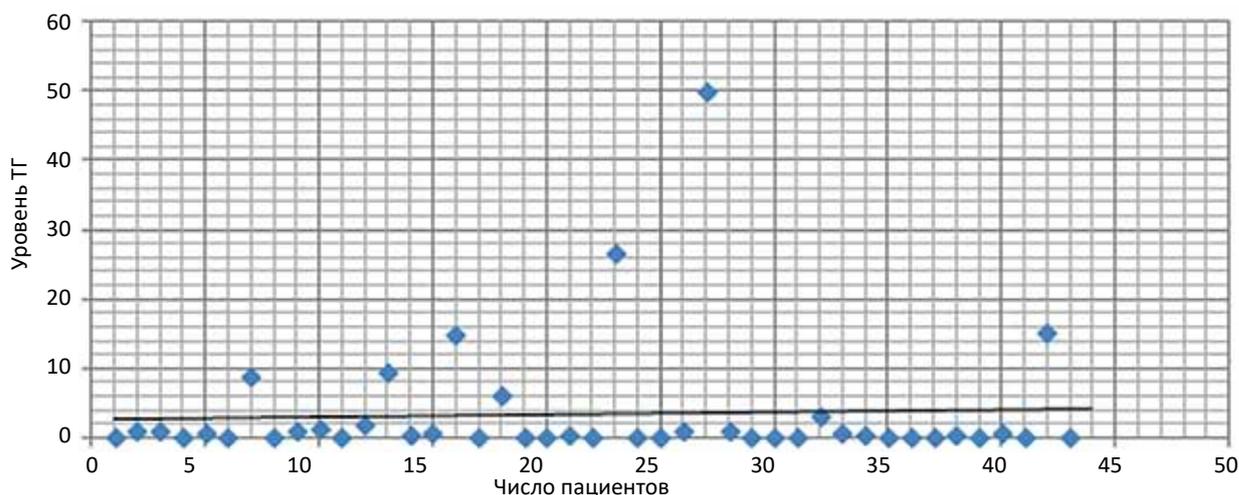


Рис. 5. Распределение пациентов группы 2 по уровню ТГ после РЙА

Fig. 5. Distribution of patients according to the level of TG after RIA in Group 2

Таблица 6

Чувствительность преабляционного сканирования и оценка эффективности радиойодобласти в группе 2

Significance of preablation scanning and assessment of the efficacy of RIA in Group 2

Число пациентов (n)	А леч. МБк	А леч. МБк/кг (M±S)	Радиойодобласти			Контрольная СВТ ¹³¹ I, накопление в ложе щитовидной железы	
			Претерапевтическая скintiграфия с ¹³¹ I, накопление в ложе железы (n) +/-	Претерапевтическая скintiграфия с ^{99m} Tc-пертехнетатом, накопление в ложе железы (n) +/-	Посттерапевтическая СВТ (ОФЭКТ/КТ) ¹³¹ I, накопление в ложе железы (n) +/-	Не выявлено (n)	Выявлено (n)
6	2000	30 ± 5,5	1 / 0	3 / 2	6 / 0	4	2
6	2200	36 ± 3,3	—	4 / 2	6 / 0	5	1
10	2600	32 ± 9,5	2 / 1	6 / 1	9 / 1	9	1
17	3000	38 ± 13,5	6 / 0	8 / 3	16 / 1	16	1
3	3300	37 ± 13,2	1 / 0	2 / 0	3 / 0	3	0
1	4000	48	—	1 / 0	1 / 0	1	0
43	—		10 / 1	24 / 8	41 / 2	38	5

сканирования с ¹³¹I, специфичность метода составила 73 %, чувствительность — 27 %, а с ^{99m}Tc-пертехнетатом — 75 и 25 % соответственно. По данным посттерапевтической СВТ, проведенной в сроки 72–96 ч от момента введения лечебной активности ¹³¹I, у 41 (95 %) пациента

отмечалось накопление РФЛП в ложе щитовидной железы в виде 1–3 очагов (2,0 ± 0,5), что также свидетельствовало о не полном хирургическом удалении ткани щитовидной железы, т.е. незавершенной тиреоидэктомии. Вводимая лечебная активность составила от

2000 до 4000 МБк, диапазон удельных активностей составил от 30 до 48 МБк/кг. Эффективная абляция в группе достигнута при удельной лечебной активности $34,5 \pm 9,0$ МБк/кг ($p < 0,05$). Рассчитанный диапазон поглощенных доз у 11 пациентов с определяемым объемом остаточной тиреоидной ткани составил от 190 до 480 Гр. Все пациенты в дальнейшем получали адекватную супрессивную гормонотерапию левотироксином после выписки из стационара. При контрольной СВТ, проведенной в сроки от 6–9 мес, на фоне трехнедельной отмены СТТ и двухнедельной низкоiodной диеты, у 5 (11 %) пациентов отмечалась гиперфиксация ^{131}I в проекции ложа щитовидной железы 0,3–5 % на фоне нормальных показателей ТГ и АТ-ТГ, расцененная как неэффективная абляция (табл. 6).

У 4 (10 %) из 38 пациентов с эффективной абляцией на фоне отсутствия гиперфиксации РФЛП выявлен патологический уровень ТГ от 11,3 до 50 нг/мл, по данным УЗИ заподозрен продолженный рост в лимфатических узлах шеи, подтвержденный данными цитологического исследования, а в 34 (79 %) наблюдениях установлен полный структурный и биохимический ответ.

Обсуждение

Согласно задачам исследования были проанализированы данные УЗИ ложа щитовидной железы и регионарного лимфатического коллектора в исследуемых группах пациентов: в результате у 24 пациентов группы 1 и у 11 пациентов группы 2 была выявлена остаточная тиреоидная ткань объемом не менее 0,5 мл, линейным размером не менее 0,5 см. На преабляционном этапе, несмотря на наличие послеоперационного отека мягких тканей передней поверхности шеи, сканеры экспертного класса позволяют проводить дифференциальную визуализацию тиреоидных остатков. В то же время ни у одного из 353 пациентов не было выявлено резидуальных регионарных лимфатических узлов, предположительно, как по причине послеоперационного отека, так и по причине разрешающей способности и минимального (менее 3 мм) размера.

При сравнительном анализе специфичности и чувствительности преабляционного сканирования с ^{131}I было установлено, что специфичность сканирования с радиойодом в группе 1 составила 84 %, а в группе 2 — 73 %, а по данным посттерапевтической сцинтиграфии или

ОФЭКТ/КТ у всех пациентов были выявлены участки йодпозитивной ткани в ложе щитовидной железы, в том числе и ранее не определяемые по данным преабляционной сцинтиграфии с ^{131}I .

При анализе преабляционного сканирования с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетатом установлена специфичность метода при неопределяемом по данным УЗИ тиреоидном остатке составила 79 % в группе 1 и 75 % — в группе 2, относительно посттерапевтической СВТ. При этом статистически значимых различий специфичности и чувствительности обоих методов преабляционной визуализации тиреоидных остатков в группах 1 и 2 пациентов не выявлено. Это свидетельствует о достаточности проведения УЗИ с целью уточнения наличия тиреоидных остатков на преабляционном этапе и дальнейшей нецелесообразности рутинного применения сканирования шеи с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетатом.

Сравнение эффективности РЙА в обеих исследуемых группах пациентов позволило установить, что при вводимых удельных лечебных активностях ^{131}I в группе 1 в пределах доверительного интервала 44,23–27,77 МБк/кг ($36,0 \pm 8,2$) в группе 1 и 43,53–25,47 ($34,5 \pm 9,0$) в группе 2 эффективной лечения не отличается $p > 0,05$. То есть в пределах данных доверительных интервалов при стимуляции ТТГ, как от 30 и более, так и от 4 до 30 мкМЕ/мл эффективность абляции составила 94 %. Стоит отметить, что в данный доверительный интервал, фактически являющийся эффективным терапевтическим интервалом входит, по нашему мнению, очень удобная в практическом плане удельная лечебная активность 37 МБк/кг (1 мКи/кг). Таким образом можно рекомендовать терапевтический интервал 30–40 МБк/кг ^{131}I (0,8–1,1 мКи/кг), как максимально эффективный при неопределяемом на данным УЗИ объеме остаточной тиреоидной ткани.

В группе 1 у 18 из 24 пациентов с выявленным по данным УЗИ большим тиреоидным остатком (более 1 см³) при ретроспективном анализе поглощенных доз в по данным прямой преабляционной радиометрии с 1200 кБк ^{131}I было установлено, что при введении стандартных лечебных активностей ^{131}I от 2,6–3,3 ГБк в 100 % случаях (18 пациентов) СОД составила не менее 385 Гр, при этом отмечались явления сиалоаденита подчелюстных слюнных желез в сочетании с лучевым тиреоидитом, что представляет определенную опасность при наличии послеоперационного паралича/пареза возврат-

ного гортанного нерва с противоположной стороны возможностью развития острого стеноза гортани.

В группе 1 у 8 пациентов (в т.ч. у пациентки 25 лет со степенью распространенности опухолевого процесса $pT_{1b}N_0M_0$) с преабляционным уровнем ТГ более 124 нг/мл при АТ-ТГ не более 100 Ед/л, в сроки от 2 мес после хирургического вмешательства, при выполнении ОФЭКТ/КТ были выявлены ранее неопределяемые по данным обзорной рентгенографии ОГК милиарные метастазы в легких. Статистический анализ данных пациентов не проводился, т.к. вводимые лечебные активности не превышали 3 ГБк, и объективно оценить эффективность РЙА не представлялся возможным, в виду наличия накопления ^{131}I не только в проекции ложа щитовидной железы, но и в метастатических очагах паренхимы легких, а повторный курс РЙТ назначался через 3 мес.

С целью оценки эффективности РЙА контрольное обследование было проведено через 6–9 мес всем пациентам (искл. М1) обеих групп в условиях трехнедельной отмены левотироксина на фоне соблюдения низкоiodной диеты в течение 14 дней. При этом накопление радиойода в проекции ложа щитовидной железы было выявлено у 53 пациентов группы 1 и у 5 пациентов группы 2, на фоне уровня ТГ менее 1,0 нг/мл и показателях АТ-ТГ менее 100 Ед/л, расцененное как неэффективная абляция. Следует отметить, что неэффективная абляция отмечена вне доверительных интервалов удельных лечебных активностей ^{131}I 44,23–27,77 МБк/кг в группе 1 и 43,53–25,47 МБк/кг в группе 2, что возможно было связано с погрешностями низкоiodной диеты, или с неточными определением лечебной активности ^{131}I на этапе фасовки РФП. В тоже время по данным УЗИ у 15 пациентов было заподозрено, и в дальнейшем подтверждено данными ТИАБ, ранее не определяемое метастатическое поражение лимфатических узлов шеи III–IV паттернов, при уровне ТГ более 12,3 нг/мл и АТ-ТГ менее 100 Ед/л, требующее повторного хирургического вмешательства.

Выводы

1. Эффективность радиойодобласти в группах 2 и 1 (при стимуляции ТТГ более 30 мкМЕ/мл и 4–30 мкМЕ/мл) статистически не отличается ($p > 0,05$) при стимуляции ТТГ от 4 до 100 мкМЕ/л в пределах удельных лечебных ак-

тивностей $36,0 \pm 8,2$ МБк/кг и $34,5 \pm 9,0$ МБк/кг соответственно.

2. С целью оптимизации проведения радиойодобласти при не определяемом по данным УЗИ тиреоидном остатке эффективным диапазоном удельной лечебной активности ^{131}I является 30–40 МБк/кг при стимуляции ТТГ более 4 мкМЕ/мл и строгом соблюдении 14 дневной низкоiodной диеты. При определяемом по данным УЗИ тиреоидном остатке более 1 мл рекомендуется проведение радиометрии с последующим сканированием шеи (1200 кБк ^{131}I) и расчетом лечебной активности с целью планирования СОД = 300 Гр и уменьшения риска развития лучевого сиалоаденита.

3. УЗИ достоверно выявляет остаточную тиреоидную ткань размером от 5 мм в сроки более 2 мес после хирургического вмешательства. Специфичность метода с применением 1200 кБк ^{131}I при определяемом по данным УЗИ объеме остаточной тиреоидной ткани в группе 1 и 2 достоверно не отличалась и составили 84 и 73 % ($p > 0,05$), специфичность преабляционной сцинтиграфии шеи с ^{99m}Tc -пертехнетатом в исследуемых группа составила 79 и 75 % и также не имела достоверных статистических различий ($p > 0,05$).

4. Проведение радиойодобласти позволило выявить на раннем этапе изолированное милиарное метастатическое поражение паренхимы легких в 3,9 % случаев, при преабляционном стимулированном уровне ТГ более 100 нг/мл через 4 нед и более после хирургического этапа лечения.

5. При контрольном обследовании с ^{131}I через 6–9 мес после проведенной радиойодобласти стимулированный уровень ТГ более 11,9 нг/мл при нормальных показателях АТ-ТГ, может свидетельствовать о метастатическом поражении регионарных лимфатических узлов шеи.

Список литературы / References

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 г. Под ред. АД Каприна, ВВ Старинского, АО Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 239 с. [State of Cancer Care In Russia in 2021 ed. by AD Kaprin, VV Starin, AO Shakhzadova. Moscow, 2022. 239 p. (In Russian)].
2. Filetti S, Durante C, Hartl D, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2019;30: 1856-83. DOI: 10.1093/annonc/mdz400.
3. Клинические рекомендации Минздрава России. Дифференцированный рак щитовидной железы. 2020 г.

- [Clinical Guidelines of the Ministry of Health of Russia. Differentiated Thyroid Cancer. 2020 (In Russian)].
- Haddad RI, Bischoff L, Ball D, et al. Thyroid Carcinoma, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022 Aug;20(8):925-51. DOI: 10.6004/jnccn.2022.0040.
 - Шуринов АЮ, Крылов ВВ, Бородавина ЕВ. Радиойодоблация при раке щитовидной железы. Исторические и современные аспекты. Обзор литературы. *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия*. 2021;4(4):9-19. [Shurinov AYU, Krylov VV, Borodavina EV. Radioiodine Ablation for Thyroid Cancer. Historical and Modern Aspects. Literature Review. *Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy*. 2021;4(4):9-19. (In Russian)]. DOI: 10.37174/2587-7593-2021-4-4-9-19.
 - Luster M, Clarke S, Dietlein M, et al. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. (EANM 2008). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008 Oct;35(10):1941-59. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35(10):1941-59. DOI: 10.1007/s00259-008-0883-1.
 - Каприн АД, Мардынский ЮС. Терапевтическая радиология. М. 2018. с. 640-50. [Kaprin AD, Mardynskiy US. *The Therapeutic Radiology. National guideline*. Moscow. 2018:640-46 (In Russian)].
 - Reiners C, Dietlein M, Luster M. Radio-iodine therapy in differentiated thyroid cancer: indications and procedures. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2008 Dec;22(6):989-1007. DOI: 10.1016/j.beem.2008.09.013.
 - Чабань ЮМ, Румянцев ПО, Тимохина ОВ и др. Экспериментальное обоснование возможности проведения дозиметрического планирования терапии радиоактивным йодом злокачественных патологий щитовидной железы. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2007;52 (2):43-54 [Chaban YuM, Roumiantsev PO, et al. Experimental Justification of the Dosimetry Planning of Thyroid Cancer Radioiodine Therapy. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2007;52 (2):43-54. (In Russian)].
 - Andresen N, Buatti J, Tewfik H, et al. Radioiodine Ablation following Thyroidectomy for Differentiated Thyroid Cancer: Literature Review of Utility, Dose, and Toxicity. *Eur Thyroid J*. 2017;6(4):187-96. DOI: 10.1159/000468927
 - Juweid M, Tulchinsky M, Mismar A, et al. Contemporary considerations in adjuvant radioiodine treatment of adults with differentiated thyroid cancer. *Int J Cancer*. 2020;147(9):2345-54. DOI: 10.1002/ijc.33020.
 - James DL, Ryan EJ, Davey MG. Radioiodine Remnant Ablation for Differentiated Thyroid Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021;147(6):544-52. DOI: 10.1001/jamaoto.2021.0288.
 - Schlumberger M, Lebouilleux S, Catargi B, et al. Outcome after ablation in patients with low-risk thyroid cancer (ESTIMABL1): 5-year follow-up results of a randomised, phase 3, equivalence trial.(2018). *Lancet Diabetes Endocrinol*; 6(8):618-26. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30113-X.
 - Dehbi H-M, Mallick U, Wadsley J, et al. Recurrence after low-dose radioiodine ablation and recombinant human thyroid-stimulating hormone for differentiated thyroid cancer (HiLo): long-term results of an open-label, non-inferiority randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(1):44-51. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30306-1.
 - Nordell F, Hallal G, Asp P, Almquist M. Optimization of follow-up in patients with papillary thyroid cancer who show no evidence of disease 9-12 months after treatment. *BJS Open*. 2021;5(6):zrab 119. DOI: 10.1093/bjsopen/zrab119
 - Giovanella L, Avram A, Iakovou I, et al. EANM practice guideline/SNMMI procedure standard for RAIU and thyroid scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46(12):2514-25. DOI: 10.1007/s00259-019-04472-8
 - Северская НВ, Чеботарева ИВ, Румянцев ПО и др. Клиническое значение повышения уровня антител к тиреоглобулину у больных дифференцированным раком щитовидной железы после тиреоидэктомии и радиойодтерапии. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2013;3:35-44. [Severskaya NV, Tchegotareva IV, Rumyantsev PO, et al. Clinical significance of thyroglobulin autoantibodies enhancement in patients with differentiated thyroid cancer after thyroidectomy and radioiodine therapy. *Clinical and experimental thyroidology*. 2013;3:35-44. (In Russian)]. DOI: 10.14341/ket20139335-44.
- Вклад авторов**
А.Ю. Шуринов: курация пациентов, анализ информации, написание текста рукописи.
В.В. Крылов: разработка дизайна статьи, коррекция и редактирование текста статьи.
Е.В. Бородавина: подбор публикаций по теме статьи.
Н.В. Северская: проведение и анализ биохимических исследований,
М.А. Сигов: проведение и анализ радиоизотопных исследований.
П.Д. Беспалов: проведение и анализ ультразвуковых исследований.
- Authors' contributions**
A.Y. Shurinov: patient supervision, information analysis, writing the text of the manuscript.
V.V. Krylov: article design development, correction and editing of the text of the article.
E.V. Borodavina: selection of publications on the topic of the article.
N.V. Severskaya: conducting and analyzing biochemical studies.
M.A. Sigov: conducting and analyzing radioisotope studies.
P.D. Bespalov: conducting and analyzing ultrasound studies.
- Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interests. Not declared.
- Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study had no sponsorship.
- Информированное согласие.** Пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Informed consent. Patients signed informed consent to participate in the study.
- Соответствие принципам этики.** Одобрение этического комитета не требовалось.
Ethical compliance. Ethical committee approval was not necessary.
- Сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией**
Шуринов Андрей Юрьевич — н.с. отделения радиохирургического лечения открытыми радионуклидами, МРНЦ

им. А.Ф. Цыба — филиал НМИЦ радиологии Минздрава России.

Сведения об остальных авторах статьи

Крылов Валерий Васильевич — д.м.н., руководитель отделения радиохирургического лечения открытыми радионуклидами, МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал НМИЦ радиологии Минздрава России.

Бородавина Екатерина Владимировна — н.с. отделения радиохирургического лечения открытыми радионуклидами, МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал НМИЦ радиологии Минздрава России.

Наталья Викторовна Северская — к.м.н., руководитель отделения IN-VITRO лабораторной диагностики, МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал НМИЦ радиологии Минздрава России.

Сигов Михаил Александрович — руководитель отделения радиоизотопной диагностики, МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал НМИЦ радиологии Минздрава России.

Беспалов Павел Дмитриевич — к.м.н., руководитель отделения ультразвуковой диагностики, МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал НМИЦ радиологии Минздрава России.

NUCLEAR MEDICINE

Efficiance of Radioiodine Remnant Ablation in Cases Differentiated Thyroid Cancer

A.Yu. Shurinov, V.V. Krylov, E.V. Borodavina, N.V. Severskaya, M.A. Sigov, P.D. Bespalov

A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Centre; 4, Koroliova, Obninsk, Kaluga region, Russia, 249031, shurinov@mrrc.obninsk.ru

Abstract

On the territory of Russia has increased the of thyroid cancer after Chernobyl NPP incidence at 1986, and currently accounts for up to 14,000 newly identified cases. Postoperative radioiodine (RAI) remnant ablation is the second stage of combine treatment of differentiated thyroid cancer, except for the prevalence of pT₁N₀M₀, with minimal level of TG and AT-TG, according to international guidelines. In the past 20 years a significant number of published practice guidelines for the treatment of this disease. However, the discussion is the amount of medication for administration activity (GBq) ¹³¹I, is required for successful ablation of thyroid remnants. The study analyzed 353 clinical cases after radical surgical treatment for DTC. In our study, the effectiveness of radioiodablation was compared with certain indicators of specific therapeutic activity ¹³¹I (MBq/kg), in groups of patients with different levels of TSH stimulation (less than 30 mME/ml, and more than 30 mME/ml). We evaluated the absorbed dose in the thyroid remnant in patients with residual thyroid tissue volume determined by US when administering ¹³¹I empirical therapeutic activity The control of the WBS with ¹³¹I was carried out in 6 months. The average efficiency RAI was 85.5 %, there were no significant differences in the TSH stimulation groups of more than 30 mME/ml and 4–30 mME/ml (*p* > 0.05). If the thyroid remnant is not detected by US, the effective range of ¹³¹I specific therapeutic activity is 30–40 MBq/kg against a background of TTG stimulation greater than 4 μME/ml and strict adherence to a 14-day low iodine diet. Direct radiometry followed by neck scintigraphy (1200 kBq ¹³¹I) and calculation of therapeutic activity is recommended when determining thyroid remnant by US to plan for TAD = 300 Gy and reduce the risk of radiation sialoadenitis. At the time of RAI, 3.9 % of patients had previously undetectable X-rays lung metastases with stimulated TG levels greater than 124 ng/mL after surgical treatment with SPECT/CT.

Key words: radioiodine remnant ablation, specific therapeutic activity, whole body scintigraphy, SPECT/CT

For citation: Shurinov AU, Kylov VV, Borodavina EV, Severskaya NV, Sigov MA, Bespalov PD. Efficiance of radioiodine remnant ablation in cases of locally differentiated thyroid cancer. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2023;6(2):34-44. (In Russian).

DOI: 10.37174/2587-7593-2023-6-2-34-44

Information about the authors:

Shurinov A.U. <https://orcid.org/0000-0003-4934-2012>

Krylov V.V. <https://orcid.org/0000-0001-6655-5592>

Borodavina E.V. <https://orcid.org/0000-0002-3306-5906>

Severskaya N.V. <https://orcid.org/0000-0002-9426-8459>

Sigov M.A. <https://orcid.org/0000-0003-0985-1234>

Bespalov P.D. <https://orcid.org/0000-0001-7994-1783>