

АНАЛІЗ ДЕЯКИХ ФАКТОРІВ ВПЛИВУ НА ЕФЕКТИВНІСТЬ РАДІОЙОДОТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИЙ РАК ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ



О.І. Солодянникова, Д.О. Джужа, Д.Л. Саган, В.В. Трацевський, Н.Ю. Войт, Г.Г. Сукач, В.Л. Турицина

Адреса:
Солодянникова Оксана Іванівна
Тел.: 0 (44) 259-01-90

Ключові слова: диференційований рак щитовидної залози, аналіз ефективності радіойодотерапії, тиреоїдний станінг і селфстанінг.

За допомогою діагностичної скінтиграфії (обстежено 592 пацієнти) виявлено ефекти тиреоїдного станінгу та селфстанінгу, які впливають на кінетику лікувальної активності ^{131}I , прискорюючи його виведення з пухлинного вогнища. Використання методу регресивного аналізу параметрів розподілу радіойоду в залишковій тканині щитовидної залози підтвердило, що радіойодотерапію слід проводити якомога швидше після діагностичної скінтиграфії. Ретроспективний аналіз ефективності радіойодотерапії у хворих на диференційований рак щитовидної залози свідчить про високу ефективність першого курсу лікування у 88,6–76,0% хворих незалежно від періоду, який минув після операції або діагностичної скінтиграфії. Однак питання про термін проведення радіойодотерапії необхідно вирішувати в кожному конкретному випадку з урахуванням факторів ризику.

ВСТУП

На сьогодні загально визнаним лікуванням диференційованого раку щитовидної залози (ДРЩЗ) є тотальна тиреоїдектомія (ТТЕ) в комбінації з радіойодотерапією (РЙТ) та супресивною гормонотерапією (ГТ). Незважаючи на досягнуті успіхи в лікуванні тиреоїдного раку, й досі дебатуються ряд питань проведення РЙТ з метою підвищення її ефективності [1].

Існують різноманітні точки зору щодо необхідності використання активності ^{131}I для абляції залишкової тканини щитовидної залози (ЗТЩЗ) [3, 4], методів визначення обсягу ЗТЩЗ, впливу розмірів діагностичної активності на подальшу дію лікувальних доз ^{131}I в зв'язку з розвитком тиреоїдного станінгу.

Згідно з даними літератури та результатами власних досліджень основними чинниками, що визначають ефективність РЙТ, є осередкові поглинуті дози (ОПД) в ЗТЩЗ, індивідуальна радіочутливість тиреоїдної тканини та явища тиреоїдного станінгу (оглушення) [1, 4, 5].

Однією з найефективніших методик РЙТ для абляції постхірургічної ЗТЩЗ у хворих на ДРЩЗ є використання розрахункової лікувальної активності ^{131}I , що визначається на основі показників кінетики діагностичної активності. Однак часто ОПД в ЗТЩЗ є меншими, ніж очікувані розрахункові. Частково ці розбіжності можна пояснити ефектом тиреоїдного станінгу — зниженням функціональної

активності тиреоїдної тканини під дією ОПД від діагностичної активності при проведенні скінтиграфії, що призводить до зміни кінетики лікувальної активності і, як наслідок, до зниження терапевтичних ОПД [6].

Т. Hadjiev [7, 8] пояснює зниження терапевтичних ОПД скороченням періоду напіввиведення терапевтичної активності за рахунок високої потужності дози в перші години після введення радіофармацевтичних препаратів. А. Bolster і співавтори [9], порівнюючи ефект ТС у хворих двох груп, у яких діагностичну скінтиграфію проводили з ^{131}I і ^{123}I , відмічають вірогідне зниження ефекту тиреоїдного станінгу в останній групі. Тим не менше, зниження відносного накопичення лікувального радіойоду виявлено у 13 з 15 хворих 2-ї групи, яке в середньому становило $67,0 \pm 33,8\%$ відносного накопичення при діагностичній скінтиграфії. Автори пояснюють це явище тиреоїдним селфстанінгом (самооглушенням), тобто дією ОПД, які створюються у перші години та дні після введення лікувальної активності на подальшу кінетику ^{131}I , що призводить до зниження очікуваних ОПД за весь курс РЙТ. Дані про величини ОПД або потужність дози в ділянках тиреоїдної тканини у перші кілька діб після введення радіопрепаратів, а також про ступінь змін параметрів кінетики ^{131}I в літературі різноманітні [9]. Єдиного погляду на тиреоїдний селфстанінг як на певне реальне явище також немає.

Розподіл ^{131}I в ЗТЩЗ під час РЙТ ДРЩЗ та діагностичного дослідження після введення низької активності радіоїоду суттєво відрізняються. Діагностична скінтиграфія, як правило, має бути проведена після введення 74 МБк радіоїоду, тоді як терапевтична активність ^{131}I сягає 1000–5000 МБк і вище. Незважаючи на те що різниця в розподілі ^{131}I в ЗТЩЗ на низькій та високій активності ^{131}I широко дискутується в літературі [10, 11], не було спроб оцінити параметри кінетики виведення та накопичення радіоїоду під час РЙТ на підставі даних діагностичного дослідження та визначити факти, які впливають на цю відмінність. Вирішення цього питання може допомогти визначити поглинуту дозу та скоригувати лікувальну активність ^{131}I для успішної абляції ЗТЩЗ.

Важливість перерви між діагностичною скінтиграфією та РЙТ є предметом уваги через реакцію клітин паренхіми на опромінення низькою активністю радіоїоду перед лікуванням (так званий станінг-ефект). Деякі автори вважають, що довга перерва сприятливо впливає на репарацію клітин паренхіми [12]. В той же час, не було виявлено різниці між поглинутою в ЗТЩЗ дозою у хворих, які лікувались одразу ж після діагностичного дослідження та через 7 діб після введення низької активності ^{131}I [11].

Таким чином, метою даного дослідження було оцінити вплив таких факторів, як осередкова поглинута доза радіоїоду, вплив тиреоїдного станінгу і селфстанінгу на ефективність курсів РЙТ.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

З метою підвищення ефективності РЙТ при лікуванні хворих на ДРЩЗ шляхом розробки методів розрахунків порогової аблятивної активності ^{131}I та кількісної оцінки тиреоїдного станінгу та селфстанінгу обстежено 592 пацієнти.

В роботі розглянуті ОПД і параметри кінетики ^{131}I після прийому лікувальної активності у 32 хворих на ДРЩЗ віком 25–74 роки (6 чоловіків, 26 жінок).

Всі види скінтиграфії виконували на дводетекторній гамма-камері та, у разі необхідності, на однофотонному емісійному комп'ютерному томографі.

Через 4–6 тиж після хірургічного лікування проводили діагностичну скінтиграфію з 70–80 МБк йодиду натрію, міченого ^{131}I . Дослідження виконували через 24–48 год після введення радіопрепаратів. РЙТ здійснювали емпіричною або розрахунковою активністю у межах 1,8–4,7 ГБк. Інтервал між діагностичною скінтиграфією і РЙТ становив від 1 до 161 доби, в середньо-

му $67,7 \pm 7,8$ днів. На 4-ту добу після прийому лікувальної активності призначали супресивну ГТ L-тироксинам із розрахунку 2,5 мкг/кг маси тіла. Контрольну скінтиграфію проводили через 4–6 міс після РЙТ та припинення ГТ на 4-му тижні. Абляція вважалася повною, якщо при двох послідовних контрольних скінтиграфіях не визначали осередки гіперфіксації радіопрепаратів. За необхідності призначали повторні курси РЙТ.

Поглинуті дози в ділянках ЗТЩЗ визначали згідно з рекомендаціями Комітету з медичних внутрішніх радіаційних доз за формулою [11]:

$$D_{\text{ther}} = (0,1187 \int A(t) dt) : m, \quad (1)$$

де D_{ther} — поглинута доза в ділянці ЗТЩЗ після РЙТ, Гр;

$A(t) dt$ — інтеграл активності в ділянці ЗТЩЗ, МБк*год;

m — маса тканини ділянки ЗТЩЗ, г.

Для розрахунків поглинутих доз вимірювання активності в осередку гіперфіксації радіопрепаратів проводили через 1 добу після їх прийому і протягом 6 днів щоденно. При розрахунку загальної ОПД проводили екстраполяцію відрізка кривої між вимірюваннями через 3 і 6 діб. Масу ділянки ЗТЩЗ визначали з урахуванням обсягу розподілу радіоїоду, при цьому питома маса тканини вважалася рівною 1 г/см. Обсяг ділянок розраховували за даними скінтиграфії та з використанням еліпсоїдної моделі. Для обробки отриманих даних використовували пакети програми «Curve Expert 1.34», «SPSS 10.0».

Для регресійного аналізу параметрів кінетики розподілу ^{131}I у 32 хворих з ДРЩЗ проводили РЙТ після діагностичної скінтиграфії.

Визначали такі параметри кінетики:

T_{dr} — ефективний період напіввиведення радіоїоду із ЗТЩЗ після введення діагностичної та терапевтичної активності відповідно;

σ — відношення накопичення радіоїоду в ЗТЩЗ до його вмісту в крові;

Δ — перерва між діагностичним дослідженням та РЙТ.

$$T_n^d = T^d / T_{\text{av}}^d, \quad T_n^t = T^t / T_{\text{av}}^t;$$

$$\sigma_n^d = \sigma^d / \sigma_{\text{av}}^d, \quad \sigma_n^t = \sigma^t / \sigma_{\text{av}}^t;$$

$$A_n = A / A_{\text{av}}; \quad \Delta_n = \Delta / \Delta_{\text{av}}.$$

Було зроблено припущення, що вищезначені параметри під час РЙТ визначаються як лінійна функція таких самих параметрів після введення низької активності, а також функції $f(\Delta_n)$:

$$T_n^t = \alpha \cdot T_n^d + \beta \cdot A_n + \gamma \cdot f(\delta \cdot \Delta_n);$$

$$\sigma_n^t = \alpha \cdot \sigma_n^d + \beta \cdot A_n + \gamma \cdot f(\delta \cdot \Delta_n).$$

Коефіцієнти α , β , γ , δ визначали методом регресійного аналізу.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На основі створеної бази даних хворих на ДРЩЗ проаналізовані фактори, що впливають на ефективність

РЙТ. Серед них, в першу чергу, було проведено вивчення ефекту тиреоїдного станінгу, значення якого практично не висвітлено в науковій літературі. Дослідження ефекту селфстанінгу проведено у виділеній групі хворих з ОПД в ЗТЩЗ при діагностичній скінтиграфії <10 Гр. Це було зроблено з метою виключення впливу ефекту тиреоїдного станінгу, оскільки його значне збільшення відмічають при більш високих значеннях ОПД. У дослідженні взяли участь 32 пацієнти із ЗТЩЗ. Середня ОПД після діагностичної скінтиграфії у них становила $4,14 \pm 0,35$ Гр.

При проведенні РЙТ середня ОПД за 1 добу була на рівні $9,74 \pm 0,35$ Гр, за 2 доби — $26,9 \pm 4,0$ Гр і за 3 доби — $39,8 \pm 5,6$ Гр. За весь курс РЙТ ОПД за 1-шу добу становила $13,45 \pm 0,8\%$, за 2-гу добу — $36,9 \pm 2,0\%$, за 3-тю добу — $53,75 \pm 2,4\%$. Таким чином, вже за перші кілька діб ОПД могла перевищувати 10 Гр і впливати на кінетику ^{131}I , змінюючи функціональну активність тиреоцитів. Рівень накопичення ^{131}I в ділянках ЗТЩЗ при РЙТ становив у середньому $47,4 \pm 5,4\%$ від відповідного показника при діагностичній скінтиграфії, ОПД на одиницю введенної активності (показник D/A) — $44,6 \pm 5,1\%$. Відмічено слабку вірогідну кореляцію між діагностичними ОПД та зниженням терапевтичного показника D/A відносно діагностичного $r=0,264$, $p<0,05$. Вірогідної кореляції між діагностичними ОПД і зниженням рівня накопичення ^{131}I в ЗТЩЗ через 24 год після прийому лікувальної активності не було виявлено, що свідчить про незначущість впливу тиреоїдного станінгу на застосовану діагностичну активність в даній групі хворих.

При визначенні залежності показників кінетики лікувальної активності ^{131}I від ОПД, що створюються в перші кілька діб, встановлено вірогідну позитивну кореляцію $r=0,845$, $p<0,01$ між ОПД та рівнем накопичення ^{131}I через 24 год, а також терапевтичним показником D/A $r=0,631$, $p<0,01$.

Висловлене припущення [12], що зниження рівня накопичення ^{131}I через 24 год після введення лікувальної активності відносно діагностичних показників може бути зумовлене пригнічувальною дією ОПД або потужністю доз, що створюються в перші кілька діб або навіть годин після прийому радіофармацевтичних препаратів, потребує більш поглибленого дослідження. Для вивчення цього питання необхідна дозиметрія з більш точним визначенням періоду максимального накопичення. Відносне зниження рівня накопичення ^{131}I через 24 год пояснюється здатністю тиреоцитів поглинати за певний проміжок часу тільки обмежену кількість йоду, незалежно від його концентрації

в крові. Другим чинником, що визначає відносно зниження накопичення радіофармацевтичного препарату, може бути співвідношення стабільного й радіоактивного йоду в крові. При достатній та надмірній концентрації стабільного йоду поглинання радіоізотопу може бути обмежено, незважаючи на високу активність, що вводиться.

Поряд з цим, не можна виключити впливу на показники кінетики лікувальної активності ^{131}I і ОПД за 1-шу–2-гу добу, так як за величиною вони можуть перевищувати діагностичні ОПД, що спричиняють тиреоїдний станінг. Період напіввиведення лікувальної активності в цій групі хворих був у середньому в $1,62 \pm 0,15$ раза нижчим, ніж період напіввиведення діагностичної активності.

Зіставлення кумулятивної ОПД за 1, 2 та 3 доби при РЙТ з абсолютними значеннями періоду напіввиведення лікувальної активності продемонструвало існування вірогідної негативної кореляції між цією величиною і ОПД за 1-шу добу, $r = -0,316$; $p < 0,05$.

При цьому виведення ^{131}I з ЗТЩЗ, як правило, характеризувалося більш повільною складовою протягом 2–3-ї доби і більш швидкою, починаючи з 4-ї доби. Період напіввиведення, що визначали через 24–72 год після прийому радіофармацевтичного препарату, в середньому становив $3,66 \pm 0,83$ доби, а в інтервалі 72–144 год — $2,39 \pm 0,58$ доби. Співвідношення між ними в середньому становило $1,93 \pm 0,3$. Виявлено вірогідну негативну кореляцію між періодом напіввиведення, що визначений через 3–6 діб після прийому лікувальної активності ^{131}I , і ОПД за 1-шу добу, $r = -0,543$; $p < 0,05$, за 2-гу добу — $r = -0,543$; $p < 0,05$ і за 3-тю добу — $r = 0,540$; $p < 0,05$.

Таким чином, наявність негативної кореляційної залежності між кумулятивними ОПД в ЗТЩЗ, отриманими протягом перших трьох діб РЙТ і періодом напіввиведення лікувальної активності ^{131}I дозволяє припустити виведення радіоіоду, що настає, як правило, через 3 доби після прийому лікувальної активності. Прояв селфстанінгу, очевидно, зумовлений загибеллю частини клітин ЗТЩЗ або пригніченням їх функціональної активності кумулятивними дозами за перші кілька діб РЙТ. Ефект селфстанінгу слід брати до уваги при розрахунках лікувальної активності ^{131}I на основі параметрів кінетики діагностичної активності.

Необхідність проведення РЙТ після тиреоїдектомії у хворих з ДРЩЗ на сьогодні не викликає сумнівів. Зазвичай РЙТ прийнято проводити через 4–6 тиж після хірургічного втручання. Проте іноді виникають ситуації, вна-

слідок яких проводять відстрочену РЙТ з суб'єктивних, ятрогенних причин, а також через недостатню кількість спеціалізованих ліжок. Останнє призводить до постійного зростання черги хворих, які потребують РЙТ, а значить — до збільшення періоду між операцією та РЙТ. У зв'язку з цим виникає питання про вплив відстроченого застосування радіоіоду (понад 2 міс) на ефективність лікування.

На сьогодні у відділенні ядерної медицини Національного інституту раку перебуває 376 пацієнтів з позитивним ефектом після РЙТ, яким вона була проведена у різні строки після операції. Термін нагляду за пацієнтами коливався від 4 до 60 міс у середньому 13,2 міс.

Залежно від строків проведення РЙТ після операції всі пацієнти були розподілені на 3 групи. Початковим періодом вважали дату видалення первинної пухлини.

До 1-ї групи увійшли 97 хворих (76 жінок і 21 чоловік) віком 32–76 років (середній вік — 54 роки), які одержали РЙТ через 30–60 днів після операції. Гістологічно у 62 виявили папілярний рак, у 15 — фолікулярний, у 20 — змішані форми ДРЩЗ.

У 2-гу групу було включено 192 пацієнти (147 жінок і 45 чоловіків) віком 19–68 років (середній вік — 43,5 року), які одержали ^{131}I через 61 день — 6 міс після тиреоїдектомії. Гістологічно у 126 діагностовано папілярний рак, у 76 — фолікулярний, у 40 — змішані форми.

До 3-ї групи увійшли 87 осіб (70 жінок і 17 чоловіків) віком 18–67 років (середній вік — 42,5 року), яким РЙТ було проведено в термін понад 6 міс після хірургічного втручання. Папілярний рак діагностовано у 52, фолікулярний — у 20, змішані форми — у 15.

Загалом папілярний рак щитовидної залози визначали у 63,8% хворих, фолікулярний — у 16,2%, змішані форми — у 20,0%.

Розподіл хворих за класифікацією TNM наведено у табл. 1.

Одержані дані свідчать про те, що кількість хворих з T1–2N0M0 у 1-й та 2-й групах достовірно ($p < 0,05$) менша, ніж у 3-й групі, тоді як частота метастазування в лімфатичні вузли достовірно вища ($p < 0,05$).

В табл. 2 наведені результати післяопераційної скінтиграфії, проведеної після РЙТ.

За даними скінтиграфії, у більшості обстежених хворих (72,1%) виявляли ЗТЩЗ. Із 105 (27,9%) хворих з регіонарними та відділеними метастазами 25,7% отримали РЙТ в термін до 2 міс після операції, у 67,0% РЙТ була проведена через 2–6 міс, у 13,6% — через 6 міс і більше. Хворим 3-ї групи проводили РЙТ в середньому через 15,1 міс після хірургічного лікування, а до того перебували під наглядом лікаря за місцем проживання. Характеризуючи 3-тю групу пацієнтів, важко визначити причину відстроченого обстеження та лікування. Незважаючи на те що у більшості хворих цієї групи при скінтиграфії визначали тільки ЗТЩЗ, у 11,5% було виявлено метастази в регіонарні лімфатичні вузли, а у 3,4% — метастази в легені. Оскільки ці пацієнти поступали з різних регіонів України та 25,3% з них після операції отримали дистанційну променеву терапію, не виключено, що у спеціалістів, які спостерігали їх, була впевненість в ефективності проведеного лікування. Адекватного післяопераційного спостереження, що включало б скінтиграфію з ^{131}I та визначення рівня сироваткового тиреоїдного гормону у хворих цієї групи не відмічено.

В табл. 3 наведена кількість курсів РЙТ, проведення яких дало позитивні результати залежно від часу, який минув після операції.

У пацієнтів 1-ї групи позитивний ефект після першого курсу РЙТ одержано у 81 з 97 хворих (83,5%). Абляція

Таблиця 1. Розподіл хворих за показниками TNM

Група	Кількість хворих, n	T1-2N0M0, %	T3-4N0M0, %	T1-4N1a-6M0, %
1-ша	87	28,7	27,6	43,7
2-га	171	26,9	20,2	43,9
3-тя	74	41,9	32,4	25,7
Усього	332	30,7	29,5	39,8

*До таблиці внесені лише ті хворі, для яких були вказані дані класифікації у післяопераційному діагнозі.

Таблиця 2. Дані скінтиграфії хворих на ДРЩЗ в різні строки після хірургічного лікування

Група	Кількість хворих, n	ЗТЩЗ, %	ЗТЩЗ та МЛВ*, %	ЗТЩЗ та МТЛ**, %
1-ша	97	71,9	26,0	2,1
2-га	142	66,7	32,3	1,0
3-тя	87	85,1	11,5	3,4
Усього	376	72,1	26,0	1,9

*МЛВ — метастази в лімфатичні вузли; **МТЛ — метастази в легені.

Таблиця 3. Дані скінтиграфії хворих на ДРЩЗ через 4–6 тиж після операції

Результати	Кількість хворих, n	Групи обстежених хворих, n		
		1-ша	2-га	3-тя
ЗТЩЗ	371	34	15	22
ЗТЩЗ + МРЛВ	100	7	4	12

ВИСНОВКИ

Використані клініко-радіонуклідні показники при обстеженні хворих на ДРЩЗ були спрямовані на посилення діагностичних можливостей радіонуклідних методів, оцінки ефективності РЙТ, визначення факторів, які впливають на результати лікування, кінетику радіоїоду в процесі призначення різної активності ¹³¹I.

При проведенні РЙТ хворих з ДРЩЗ нарівні з ефектом тиреоїдного станінгу від діагностичної активності може проявитися й ефект тиреоїдного селфстанінгу — зміна кінетики лікувальної активності ¹³¹I під дією кумулятивних ОПД за перші кілька діб проведення РЙТ.

Вивчення параметрів розподілу ¹³¹I в ЗТЩЗ під час РЙТ проводили на підставі даних діагностичних досліджень. Встановлено, що накопичення радіоїоду в ЗТЩЗ щодо його вмісту в крові зменшується зі збільшенням перерви між РЙТ та діагностичним дослідженням.

Незважаючи на досить високі показники ефективності 1-го курсу РЙТ у хворих (88,6–76,0 %), незалежно від часу, який минув після операції або після діагностичної сцинтиграфії, питання про терміновість проведення РЙТ необхідно вирішувати в кожному конкретному випадку з урахуванням факторів ризику.

В найближчий період РЙТ необхідно призначати пацієнтам з ТЗ-4N1-2M1 рецидивами захворювання, багатофокусним та інвазивним ростом пухлини, що супроводжується високим ОПД після діагностичної активності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Солодяникова О.І., Сукач Г.Г., Войт Н.Ю. та ін. (2010) Европейский консенсус щодо ведення хворих із диференційованою карциномою щитоподібної залози. Онкологія, Т. 12, 2(44): 199–205.
2. Джужа Д.А., Синюта Б.Ф. (2002) Влияние эффекта тиреоидного «оглушения» на показатели кинетики ¹³¹йода при радиойодтерапии дифференцированных форм рака щитовидной железы. Променева діагностика, променева терапія: 36. наукових робіт Асоціації радіологів України, Вип. 11: 16–23.
3. Синюта Б.Ф., Чеботарьова Е.Д., Шишкіна В.В. та ін. (2002) Шляхи підвищення ефективності радіойодотерапії диференційованого раку щитоподібної залози // 36. наукових праць співр. КМАПО ім. П.Л. Шупика, Вип. 11, кн. 2: 355–362.
4. Шишкіна В.В., Чеботарева Е.Д., Джужа Д.А. и др. (2002) Эффективность радиойодтерапии больных дифференцированным раком щитовидной железы в разные сроки после выполнения тиреоидэктомии. Клінічна хірургія, 9: 47–50.
5. Брежнев М.В., Баранов І.В., Солодяникова О.І. (2010) Досвід комплексного лікування диференційованого раку щитоподібної залози із застосуванням нових технологій. Український радіологічний журнал, 3: 276–278.
6. Medvedec M., Grose V.D., Lincaris Z. et al. (2001) Thyroid "stunning": full-quantitative explanation based on radiation absorbed dose analysis. Eur. J. Nucl. Med., 28(8): 1042.
7. Hadjieva T. (1985) Quantitative approach to radioiodine ablation of thyroid remnants following surgery for thyroid cancer. Radiobiol. Radiother., Bd. 26, 6: 819–823.

у хворих, які мали тільки ЗТЩЗ, досягнута після 1 курсу в 62 спостереженнях з 70 (88,6%) при введенні в середньому $3,3 \pm 0,2$ ГБк та після 2 курсів у 8 випадках (11,4%) при введенні середньої сумарної активності $5,3 \pm 0,4$ ГБк. Позитивний ефект у хворих з ЗТЩЗ та метастазами в регіонарні лімфовузли після першого курсу одержано в 10 з 25 випадків (76,0%) при введенні $3,8 \pm 0,2$ ГБк, після 2 курсів — в 6 випадках (24,0%) при прийомі $6,2 \pm 0,8$ ГБк. У 2 хворих з метастазами в легені позитивний ефект РЙТ одержано в 1 випадку після 2 курсів при сумарній активності $9,4$ ГБк, у другому — після 3 курсів при сумарній активності $12,6$ ГБк.

В 2-й групі позитивний результат РЙТ після одночасного прийому радіофармацевтичних препаратів відмічали у 89,6% хворих. Абляція у пацієнтів лише з ЗТЩЗ після 1-го курсу одержана у 123 зі 128 хворих (96,1%) від введення $3,5 \pm 0,1$ ГБк, після 2-го курсу — у 3,9% пацієнтів від середньої сумарної активності $4,9 \pm 0,8$ ГБк. Девіталізація ЗТЩЗ та регіонарних метастазів у лімфовузли після 1-го курсу зафіксована у 49 з 62 хворих (79,0%) від введення $4,1 \pm 0,8$ ГБк, після 2-го курсу — у 1 (17,7%) від $5,9 \pm 0,5$ ГБк. Двом пацієнтам з таким розповсюдженням процесу було проведено більше 2 курсів РЙТ: у одного хворого з метастазами в регіонарні лімфовузли позитивний ефект був одержаний після 4 курсів (8,4 ГБк), у другого — після 5 курсів (7,4 ГБк). З 2 хворих з метастазами в легені позитивний результат зареєстровано в 1-му випадку після 2 курсів (9,1 ГБк), в 2-му — після 10 курсів (35,9 ГБк).

В 3-й групі позитивний ефект після 1-го курсу РЙТ досягнуто у 72 з 87 хворих (83,5%). Абляцію ЗТЩЗ після 1-го курсу виявляли у 64 з 73 пацієнтів (87,7%) від введення $3,4 \pm 0,3$ ГБк, після 2-го курсу — у 8 (10,9%) від введення $4,7 \pm 0,5$ ГБк. У одного хворого позитивний ефект одержано після 3 курсів (4,9 ГБк). Девіталізація ЗТЩЗ і регіонарних метастазів після 1-го курсу визначали у 8 з 11 хворих (72,7%) від введення $3,9 \pm 0,5$ ГБк, після 2 курсів — у 1 (9,1%) від $6,0$ ГБк, після 3 — у 1 від $7,0$ ГБк. Позитивний результат РЙТ метастазів у легені було зареєстровано у 3 пацієнтів після 4 (28,2 ГБк), 5 (28,6 ГБк) і 10 (44,6 ГБк) курсів відповідно.

У цілому ефективність 1-го курсу РЙТ становила 86,4%. При цьому у хворих тільки з ЗТЩЗ повну абляцію після одноразового введення радіоїоду залежно від строків лікування після операції визначали у 88,6; 96,1 і 87,7% випадків відповідно. Достовірної різниці між показниками ефективності 1-го курсу РЙТ у 3 групах не було.

Одержані дані можна порівняти з даними, які наведено в роботі [7], де саме в такі періоди позитивні результати становили 45,0; 71,8 і 74,3%. На відміну від наших досліджень, автори не наводять показники ефективності РЙТ у хворих з більш розповсюдженими формами захворювань.

Згідно з нашими даними, девіталізація ЗТЩЗ і регіонарних метастазів була досягнута в 3 групах після 1-го курсу відповідно в 76,0; 81,6 і 72,7% випадків. Хворих, які одержали 3 і більше курсів РЙТ як з приводу абляції ЗТЩЗ, так і лікування регіонарних метастазів, у 1-й групі не було, в 2-й вони становили 1,0%, в 3-й — 3,4%. Хворі з метастазами в легені у групах 1–3 становили 2,1; 1,0 та 3,4%, середня кількість курсів РЙТ — 2,5; 6 та 6,3; середня активність на одного хворого — 11,0; 22,3 та 33,8 ГБк відповідно.

Таким чином, навіть при невеликій кількості хворих з віддаленими і регіонарними метастазами, відзначається тенденція до збільшення кількості курсів і сумарної активності у пацієнтів 2-ї та 3-ї групи, що, можливо, зумовлено збільшенням маси пухлинної тканини при пролонгації періоду між тиреоїдектомією та РЙТ.

Незважаючи на досить високі показники ефективності 1-го курсу РЙТ незалежно від часу, що минув після операції, ми не рекомендуємо відстрочення застосування лікувальної активності радіоїоду, оскільки будь-яке збільшення інтервалу між хірургічним лікуванням і РЙТ може призвести до підвищення вірогідності регіонарного і віддаленого метастазування, збільшення маси прихованих метастазів. Після проведення діагностичної сцинтиграфії необхідно в кожному конкретному випадку вирішувати питання про термін проведення РЙТ з урахуванням факторів ризику.

Хворим віком старше 40 років з агресивними гістологічними варіантами раку (фолікулярний, слабо чи низько диференційований, інсулярний, папілярний з хвостиковими, оксифільними і циліндричними клітинами), мультифокальним ростом, інвазією в лімфатичні і кровоносні судини, екстратиреоїдні тканини, з регіонарним і віддаленим метастазуванням показана невідкладна РЙТ.

Враховуючи зарубіжний і власний досвід проведення РЙТ та післяопераційного моніторингу, ми не рекомендуємо термінової абляції ЗТЩЗ у хворих з пухлинами <1 – $1,5$ см при слабкому накопиченні радіоїоду [1, 3]. З метою пригнічення росту тиреоїдної тканини цим хворим слід проводити супресивну ГТ L-тироксином в дозах, що дозволяють забезпечити зниження рівня тиротропного гормону до $0,1$ МОД/л [4].

8. Hadjieva D.T. (2000) Quantitative evidence of thyroid stunning in ^{131}I cancer treatment. Nucl. Med. Review, 3(1): 47–51.

9. Bolster A.A., Dempsey M.F., Hilditch T.A. et al. (2001) Self-stunning in thyroid ablation-evidence from a comparative study of ^{131}I and ^{125}I as diagnostic agents. Eur. J. Nucl. Med., 28(8): 1005.

10. Muratet J.P., Daver A., Minier J.F. et al. (1998) Influence of scanning doses of iodine-131 on subsequent first ablative treatment outcome in patients operated on for differentiated thyroid carcinoma. J. Nucl. Med., 39(9): 1546–1550.

11. Tautz M. (1976) Dosisberechnung bei der strahlentherapie der Schilddrüse nach den MIBI –

Empfehlungen. Radiobiol. Radiother., Bd. 17(1): 71–75.

12. Kozak O.V., Chebotareva E.D., Shishkina V.V. et al. (2002) Probability function of thyroid remnants ablation after first course of radioiodine treatment of thyroid cancer patients. Eur. J. Nucl. Med., 29(Suppl. 1): 667.

Анализ некоторых факторов влияния на эффективность радиойодотерапии больных дифференцированным раком щитовидной железы

О.И. Солодянникова, Д.О. Джужа, Д.Л. Саган, В.В. Трацевский, Н.Ю. Войт, Г.Г. Сукач, В.Л. Турыцина

Национальный институт рака, Киев

Резюме. С помощью диагностической сцинтиграфии (обследовано 592 пациента) выявлены эффекты тиреоидного станинга и селфстанинга, которые влияют на кинетику лечебной активности ^{131}I , ускоряя выведение его из опухолевого очага. Использование метода регрессионного анализа параметров распределения ^{131}I в остаточной ткани щитовидной железы подтвердило положение о том, что радиойодотерапию следует проводить как можно быстрее после диагностической сцинтиграфии. Ретроспективный анализ эффективности радиойодотерапии больных дифференцированным раком щитовидной железы свидетельствуют о достаточно высокой эффективности первого курса ^{131}I у 88,6–76,0% больных независимо от периода, который прошел после операции или диагностической сцинтиграфии. Однако вопрос о сроках проведения радиойодотерапии необходимо решать в каждом конкретном случае с учетом факторов риска.

Ключевые слова: дифференцированный рак щитовидной железы, анализ эффективности радиойодотерапии, тиреоидный станинг и селфстанинг.

Analysis of some factors influencing the effectiveness of radioiodine therapy in patients with differentiated thyroid cancer

O.I. Solodiannykova, D.O. Dzhuza, D.L. Sagan, V.V. Tratsevskiy, N.Yu. Voit, G.G. Sukach, V.L. Turysyna

National Cancer Institute, Kyiv

Summary. Basing on the use of diagnostic scintigraphy (592 patients were examined) we revealed the effects of thyroid staning and selfstaning that affect the kinetics of ^{131}I therapeutic activities, accelerating its removal from the focus. The method of regression analysis parameters of the ^{131}I distribution in the residual thyroid tissue confirmed the thesis that radioiodine therapy should be carried out after diagnostic scintigraphy as soon as possible. Retrospective analysis of the effectiveness of radioiodine therapy in patients with DTC showed relatively high positive efficacy rates of the first course of ^{131}I in 88.6–76.0% of patients, irrespective of the time that has elapsed since surgery or diagnostic scintigraphy. However, the timing of radioiodine therapy have to be considered in each case on the basis of risk factors.

Key words: differentiated thyroid cancer, radioiodine-benefit analysis, thyroid staning and selfstaning.