

Федеральное
государственное
бюджетное учреждение
«Российский научный центр
рентгенодиагностики»
Минздрава России
(Москва, Россия)

ОЦЕНКА ДОСТОВЕРНОСТИ КРИТЕРИЕВ СОСТОЯТЕЛЬНОСТИ РАДИОЙОДАБЛЯЦИИ

В.А. Солодкий, Д.К. Фомин, О.А. Борисова, Ю.А. Блантер

ASSESSMENT OF THE RELIABILITY OF THE CRITERIA FOR THE CONSISTENCY OF RADIOIODABLATION

В.А. Солодкий

Академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики»,
117997, Москва, ГСП-7, ул. Профсоюзная, д. 86.

Д.К. Фомин

Профессор РАН, доктор медицинских наук,
заведующий клиникой ядерной медицины.

О.А. Борисова

Кандидат медицинских наук, врач-радиолог,
заведующая отделением радионуклидной диагностики клиники ядерной медицины.

Ю.А. Блантер

Кандидат медицинских наук, врач-радиолог клиники ядерной медицины.

V.A. Solodkiy

Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor,
Director of the Federal State Budgetary Institution Russian Scientific Center
of Roentgenoradiology (RSCRR) of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation
(Russian Scientific Center of Roentgenoradiology), Moscow
117997, Moscow, Profsoyuznaya str., 86.

D.K. Fomin

Professor of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences,
Head of the Nuclear Medicine.

O.A. Borisova

Candidate of Medical Sciences, Radiologist, Head of the Department of Radionuclide.

Y.A. Blanter

Candidate of Medical Sciences, Radiologist.

Краткое содержание. В статье приведены результаты анализа причин возможной неэффективности радиойодабляции у пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы в случае использования индивидуально рассчитанных и адекватно подобранных активностей ^{131}I . На основании анализа лабораторных показателей, проведенного после радионуклидной терапии, а также данных посттерапевтической сцинтиграфии всего тела, дозиметрического контроля и клинических проявлений выделены значимые критерии возможной несостоятельности стандартной комбинированной терапии и предложены изменения лечебной тактики у данной группы пациентов.

Цель: анализ причин неудовлетворительных результатов радионуклидного лечения у больных дифференцированным раком щитовидной железы.

Материалы и методы: проанализированы данные 2260 больных дифференцированным раком щитовидной железы, получивших комбинированное лечение с использованием тиреотропина альфа и традиционной методики подготовки. Впоследствии из этой когорты была выделена группа пациентов с высоким захватом ^{131}I , которого не ожидалось на предтерапевтическом этапе, на фоне отсутствия ранних лучевых осложнений и низких показателей дозиметрии. С помощью радиоиммунного анализа проводились оценка показателей ТТГ, ТГ и АТ-ТГ, а также анализ клинических проявлений лучевых реакций с учетом

назначенной терапии; выполнялись скintiграфия мягких тканей шеи с ^{99m}Tc -пертехнетатом натрия, посттерапевтическая скintiграфия с ^{131}I при выходе из «закрытого режима» и дозиметрический контроль с оценкой через 48 часов после приема лечебной активности.

Результаты исследования: были проанализированы клинические и лабораторные данные группы пациентов с выраженным несоответствием результатов пред- и посттерапевтической скintiграфии (обычно взаимозависимых), что привело в дальнейшем к изменению лечебной тактики. Между группой пациентов с предсказуемым захватом ^{131}I на посттерапевтической скintiграфии и группой, у которой высокий захват не ожидался, была обнаружена статистически значимая разница по показателям стимулированного ТТГ и по значениям мощности дозы через 48 часов после приема рассчитанной активности ^{131}I . Также было дополнительно проанализировано воздействие медикаментозного и традиционного методов стимуляции тиреотропинемии в ходе подготовки к радионуклидной абляции. У пациентов с 4-х недельной отменой препаратов левотироксина и с применением рЧТТГ показатели ТТГ составили $80,7 \pm 27$ мЕд/л и $123,3 \pm 75,8$ мЕд/л, соответственно ($p=0,035$), а уровни стимулированного ТГ – $10,2 \pm 4,0$ нг/мл и $3,2 \pm 2,5$ нг/мл ($p=0,041$).

Заключение: анализ полученных данных показал, что рекомендуемый эмпирический уровень ТТГ >30 мЕд/л при проведении РЙА не всегда является критерием активации натрий-йодного симпортера и эффективности лечения. Это позволило выделить группу пациентов с частичной и/или замедленной активацией симпортера. В дальнейшем планируется поиск критериев предтерапевтической диагностики у данной группы пациентов и изменение протокола подготовки к радиоабляции.

Ключевые слова: радиоiodотерапия, тиреотропный гормон, дифференцированный рак щитовидной железы, тиреотропин альфа, тиреоидный остаток, посттерапевтическая планарная скintiграфия всего тела с ^{131}I , натрий-йодный симпортер, тиреоглобулин, радиоiodабляция, скintiграфия мягких тканей шеи с ^{99m}Tc -пертехнетатом натрия, дозиметрия.

Summary: the article discusses the reasons for the possible ineffectiveness of radioiodablation in patients with differentiated thyroid cancer when using adequate individually calculated activities of ^{131}I . Based on a prospective analysis of post-therapeutic whole-body scintiography, laboratory parameters, dosimetric control and clinical manifestations after radionuclide therapy, significant criteria for the possible failure of standard combination therapy are identified and a change in treatment tactics in this group of patients is proposed.

Purpose: search for the reasons for unsatisfactory results of radionuclide treatment in patients with differentiated thyroid cancer.

Materials and Methods: analysis of 2260 patients with differentiated thyroid cancer who received combined treatment using traditional preparation methods using thyrotropin alpha, from which a group was identified with a high level of ^{131}I . that was unexpected at the pre-therapeutic stage against the background of early radiation diseases and low dosimetry indicators. In patients, laboratory parameters of TSH, thyroglobulin and thyroglobulin antibodies were assessed using radioimmunoassay and clinical manifestations of radiation conditions, taking into account the prescribed therapy; The scintiography of the thyroid bed with ^{99m}Tc -pertechnetate, post-therapeutic scintiography with ^{131}I upon exiting the «closed mode» and dosimetric control under standard conditions every 24 hours after taking the therapeutic activity were performed.

Material and methods: prospective single-center analysis of data from 2260 patients with differentiated thyroid cancer who received combined treatment using the traditional preparation method and the use of thyrotropin alfa, from which a group with an unexpected high RP uptake at the pre-therapeutic stage was identified against the background of the absence of early radiation complications and low dosimetry indicators. In patients, laboratory parameters of TSH, TG and AT-TG were assessed using radioimmunoassay and clinical manifestations of radiation reactions, taking into account the prescribed therapy; scintiography of the thyroid bed with ^{99m}Tc -sodium pertechnetate, post-therapeutic scintiography with ^{131}I upon exiting the «closed mode» and dosimetric monitoring with an assessment 48 hours after ingestion of therapeutic activity.

Results: analyzed the data of a group of patients in whom there was a marked discrepancy between the usually interdependent results of scintiography before and after RIA, which subsequently changed the treatment tactics in their relation. A statistically significant difference was found between the selected groups in terms of the level of stimulated TSH (in patients with predictable ($73,9 \pm 31,8$ мU/L) and unexpected ($114,1 \pm 30,5$ мU/L) uptake of ^{131}I ($p=0,0218$); by the values of the dose rate 48 hours after the intake of the calculated activity of ^{131}I ($p=0,000005$). In addition, we additionally analyzed the effect of traditional and drug methods of stimulating thyrotropinemia during preparation for radionuclide ablation. Withdrawal of levothyroxine and with the use of rhTSH, TSH indices were $80,7 \pm 27$ мU/L and $123,3 \pm 75,8$ мU/L, respectively ($p=0,035$), and the levels of stimulated thyroglobulin were $10,2 \pm 4,0$ ng / ml and $3,2 \pm 2,5$ ng / ml ($p=0,041$).

Conclusion: the obtained results show that the recommended empirical level of TSH > 30 мU/L is not synonymous with the activation of sodium iodine symporter and the viability of RIA, and also make it possible to distinguish a group of patients with delayed/ partial activation of the symporter. In the continuation of this study, we plan to change the protocol for preparation for radioiodablation and find criteria for pre-therapeutic diagnosis of this group of patients.

Key words: differentiated thyroid cancer, thyroid carcinoma, thyroid remnant, radioiodine ablation, ^{99m}Tc -pertechnetate scintiography, post therapeutic scintiography whole body with ^{131}I , thyroglobulin, TSH, thyroid-stimulating hormone, sodium iodine symporter, radioiodine therapy, thyrotropin alpha, dosimetry.

Введение

Дифференцированный рак щитовидной железы (ДРЩЖ) занимает девятое место в мире среди злокачественных новообразований по заболеваемости (в 2018 г. было зарегистрировано около 567 000 новых случаев) [1]. Для создания условий маркерного мониторинга по значениям стимулированных уровней тиреоглобулина (ТГ) и антител к ТГ (АТ-ТГ) на фоне выполнения диагностической сцинтиграфии с ^{123}I или ^{131}I важную роль играет проведение радиойодобласти (РЙА) [2–5].

Всех пациентов с ДРЩЖ в зависимости от результатов радионуклидной терапии можно разделить на йодопозитивных и йоднегативных независимо от гистологического варианта и клиническо-патологических особенностей выявленной опухоли [6]. Оценку эффекта после проведения радиойодтерапии проводят по функциональным параметрам (снижение показателей ТГ и АТ-ТГ в сыворотке крови на фоне высокоинтенсивного захвата ^{131}I метастатическими очагами) и по структурной регрессии объема опухолевой ткани. При этом наличие йодрезистентных метастазов ДРЩЖ достоверно ухудшает прогноз выживаемости: лишь у 10% пациентов имеет место 10-летняя выживаемость [7, 8].

Способность тиреоцитов и опухолевых клеток к захвату йода обусловлена мембранной экспрессией натрий-йодного симпортера (НИС), поэтому радиорефрактерность может встречаться как при первом курсе терапии ^{131}I , так и при проведении повторного лечения. Это связано с элиминацией высокодифференцированных опухолевых клеток в ходе терапии и наличием большого количества менее дифференцированных опухолевых клеток, у которых отмечается низкая (<1%) экспрессия НИС. [9, 10]. Почти половина больных может рассчитывать на полное излечение при условии сохранения способности НИС захватывать йод [7]. Тиреотропный гормон (ТТГ) оказывает влияние на синтез, распределение и транспорт НИС к мембране, где происходит его встраивание, поэтому даже в высокодифференцированных клетках может наблюдаться низкая экспрессия НИС в случае недостаточной тиреотропинемии. Перед РЙТ важно достигнуть необходимой концентрации ТТГ, т.к. это обеспечит разблокировку белка. Эмпирически установлено, что уровнями ТТГ, достаточными для разблокировки НИС и устойчивого поглощения ^{131}I , являются значения > 30 мЕд/л [5, 11]; при этом в литературе не приводится прямых доказательств корреляции высокой степени активации НИС и данного уровня тиреотропина.

Стимуляция ТТГ достигается либо путем временной отмены препаратов левотироксина (L-T4), либо с помощью назначения рекомбинантного человеческого ТТГ (рчТТГ) без необходимости прекращения гормонотерапии [12]. Первый способ гарантирует

высокий уровень ТТГ и прост в исполнении [13]. К его минусам можно отнести усугубление недостаточности кровообращения, функции почек, психических нарушений на фоне гипотиреоза; невозможность достижения целевых значений уровня ТТГ при наличии значительного функционально активного тиреоидного остатка (ТО), и, главное, активизацию опухолевого роста, что является критичным при наличии йоднегативных метастазов [12, 14, 16, 17]. Лекарственная стимуляция достаточно комфортно переносится пациентами, однако при этом нельзя точно спрогнозировать по времени наступление пика и длительности тиреотропинемии. При этом концентрация ТТГ в крови не всегда соответствует реальной разблокировке НИС, что подтверждается большим количеством рандомизированных исследований, показывающих его эффективность по сравнению с традиционной четырехнедельной отменой L-T4 только для абляции низкими активностями у пациентов низкого риска [15, 18].

Помимо определения уровня ТТГ, для прогноза эффективности выбранной активности при радионуклидной терапии (РНТ) и определения объема остаточной функционирующей тиреоидной ткани выполняют сцинтиграфию мягких тканей шеи с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетатом натрия (СМТШ). Отсутствие накопления йода в ложе ЩЖ или его малоинтенсивное включение после адекватного радионуклидного лечения является свидетельством полноты выполненной тиреоидэктомии (ТЭ). Соответствие между предтерапевтической сцинтиграфией с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетатом натрия и планарной посттерапевтической сцинтиграфией с ^{131}I (пПСГ) подтверждено ретроспективными рандомизированными исследованиями, проведенными в нашем Центре [19].

Таким образом, причинами несостоятельности РЙА могут быть: наличие большого количества функционально активной тиреоидной ткани, не выявленной на предтерапевтическом этапе, неоптимальная стимуляция ТТГ при подготовке к радионуклидной терапии и нарушение экспрессии НИС в опухолевых клетках.

Материалы и методы

При настоящем ретроспективном одноцентровом исследовании был проведен анализ данных 2260 больных ДРЩЖ, получивших РЙА в клинике ядерной медицины ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава РФ за 2019–2021 гг., и из них были отобраны 130 пациентов:

- 1) с распространенностью первичной опухоли Т1-Т3 по результатам планового послеоперационного морфологического исследования;
- 2) после радикального хирургического лечения с последующей супрессивной гормонотерапией L-T4;
- 3) с целевыми уровнями стимулированного ТТГ – более 30 мЕд/л.

4) с отсутствием диагностических данных о местном или отдаленном метастазировании опухолевого процесса;

5) как с традиционной методикой подготовки к РЙА (n=2000), так и с экзогенным введением рЧТТГ с предшествующей 2-х недельной эндогенной стимуляцией (n=260);

Из общего числа 2260 пациентов в основную (I) группу были включены пациенты с выраженным несоответствием данных сцинтиграфии мягких тканей шеи с ^{99m}Tc -пертехнетатом натрия и результатов ППСГ после абляции ^{131}I , а в контрольную (II) группу вошли больные с ожидаемым захватом радиойода после проведенного лечения.

За 1–2 суток до абляции ^{131}I проводился забор периферической крови при традиционном методе подготовки с целью измерения стимулированных уровней ТТГ, ТГ и АТ-ТГ, а в случае лекарственной стимуляции – образцы сыворотки крови для анализа уровня ТТГ выполняли накануне введения рЧТТГ и в тот же день, после инъекции. Концентрацию ТГ и АТ-ТГ измеряли после введения тиреотропина альфа. Показатели ТТГ, ТГ и АТ-ТГ определяли методом радиоиммунного анализа. В случае использования традиционной методики подготовки к РЙА, помимо отмены приема препаратов левотироксина и соблюдения четырехнедельной безйодной диеты, у пациентов исключались рентгенологические исследования с применением йодсодержащих контрастных препаратов не позднее, чем за четыре месяца до приема ^{131}I .

За 1–2 часа до приема ^{131}I с целью оценки функциональной активности ТО пациентам выполнялась СМТШ с ^{99m}Tc -пертехнетатом натрия, активностью 74 МБк. После внутривенной инъекции раствора радиофармпрепарата (РФП) проводилась планарная сцинтиграфия шеи, а также сканирование в режиме «всего тела» в передней проекции на коллиматорах низких энергий общего назначения с размерностью матрицы 512x512 пикселей. Для расчета показателей захвата ^{99m}Tc -пертехнетата оценивалось отношение счета импульсов в очагах остаточной тиреоидной ткани в ложе ЩЖ к суммарному счету гамма-квантов над всем телом, выраженное в процентном отношении.

Оценка эффективности подготовки к абляции на предтерапевтическом этапе основывалась на анализе достигнутых стимулированных уровней ТТГ (>30 мЕд/л) и результатах СМТШ.

Начиная со вторых суток пребывания в отделении радионуклидной терапии после приема терапевтической активности РЙ каждые 24 часа больным в стандартных условиях проводили дозиметрию для контроля мощности дозы: измерения выполняли с расстояния 1 метр от передней поверхности шеи и передней брюшной стенки.

После выхода из «закрытого» режима для визуализации очагов накопления ^{131}I и расчета уровня захвата ТО радиометки от всего тела всем пациентам

выполняли посттерапевтическую ПСГ всего тела, по результатам которой в индивидуальном порядке определялась дальнейшая тактика лечения. Расчет показателя включения РЙ в резидуальную тиреоидную ткань проводился по формуле, аналогичной той, что используется при проведении диагностической сцинтиграфии с ^{99m}Tc -пертехнетатом натрия.

При оценке безопасности лечения учитывались жалобы пациентов, общесоматическое состояние больных (по изменению показателей артериального давления, частоты сердечных сокращений, дыхательных движений), количество и степень выраженности клинических проявлений.

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с помощью программы Statistica для Windows версии 10.0 (SPSS, Чикаго, Иллинойс). Все данные были выражены как средние со среднеквадратичными отклонениями. Для анализа различий между группами использовалась оценка критериев Манна-Уитни, значение $p < 0,05$ считалось значимым.

Результаты исследования

В контрольной (II) группе (n=82) оценивались результаты 73 женщин (89%) и 9 мужчин (11%); возраст которых варьировал от 19 до 82 лет и составил в среднем $57,4 \pm 10,7$ лет. В группу вошли пациенты как с традиционной методикой подготовки (72%, n=59), так и с применением тиреотропина альфа (28%, n=23).

Показатель ТТГ, стимулированного разными способами, в группе II был выше рекомендуемых значений для успешного проведения радионуклидной абляции и составил в среднем $73,9 \pm 31,8$ мЕд/л [32,0–128,9]. При использовании 28-дневной отмены препаратов левотироксина средний уровень тиреотропина составил $72,7 \pm 27,2$ мЕд/л, а с введением рЧТТГ – $82,1 \pm 20,4$ мЕд/л; показатели были сопоставимы и различия статистически не значимы ($p=0,56$). Среднее значение стимулированного ТГ в группе контроля составило $4,67 \pm 11,7$ нг/мл [0–32,4]. В контрольную группу по результатам предтерапевтической сцинтиграфии были включены пациенты с низкоинтенсивным захватом ^{99m}Tc -пертехнетата остаточной тиреоидной тканью (n=62) – $0,3 \pm 0,15\%$ [0–0,9] и с функционально значимым ТО (n=20), при показателях включения РФП в тиреоидную резидуальную ткань более 1,0% от всего тела [1,0 – 3,3], со средним значением $1,5 \pm 0,6\%$.

Всем пациентам II группы была проведена РЙА активностями ^{131}I от 1,2 до 3,8 ГБк, в среднем составил $3,0 \pm 0,8$ ГБк. Применение редуцированной активности у 20 пациентов (24%) было продиктовано данными СМТШ, чтобы исключить возможное возникновение тяжелых острых лучевых реакций вследствие функционально значимого ТО. Использование терапевтической активности более 3,7 ГБк было обосновано сочетанием факторов неблагоприятного прогноза – стадирова-

нием (Т3) первичной опухоли и мультифокальным ростом опухоли.

На приведенном ниже рисунке 1 отражено включение радиофармпрепаратов на предтерапевтической сцинтиграмме (^{99m}Tc -пертехнетата) и посттерапевтическом изображении (^{131}I) по каждому пациенту контрольной группы.

Таким образом (как следует из рис. 1), захват радиоiodа после абляции был предсказуем и взаимозависим с интенсивностью накопления ^{99m}Tc -пертехнетата в резидуальной ткани ЩЖ, составив в среднем $17,2 \pm 3,3\%$ от всего тела. Он также соответствовал функциональной активности остатка на СМТШ: при низкоинтенсивном включении ^{99m}Tc -пертехнетата захват ^{131}I составил $3,4 \pm 2,3\%$ от всего тела [0–10,2], а при значительном количестве резидуальной тиреоидной ткани (несмотря на радикальное оперативное лечение) – $27,5 \pm 0,9\%$ [15,8–40,5].

По результатам контрольной дозиметрии ложа ЩЖ и тела с расстояния 1 метр средний показатель мощности дозы через 48 часов после РЙА в группе II составил $23,0 \pm 6,7$ мкЗв/ч. При этом значения мощности дозы у пациентов с низкоинтенсивным захватом как ^{99m}Tc -пертехнетата, так и ^{131}I были прогнозируемо ниже (в среднем – $20,4 \pm 4,4$ мкЗв/ч), а при функционально значимом ТО с высокоинтенсивным захватом радиоiodа предсказуемо выше – $25,0 \pm 6,9$ мкЗв/ч.

Ранние местные лучевые реакции в виде отека мягких тканей шеи, сиалоаденита и гастрита в группе контроля, как и предполагалось, были выявлены только у пациентов с функционально значимым ТО. Так, в 2,4% случаев ($n=2$) отмечались проявления лучевого тиреоидита, купированные назначением противоотечной терапии (нестероидных противовоспалительных и антигистаминных препаратов); у 4,9% пациентов ($n=4$) была зафиксирована отечность и умеренная болезненность в проекции слюнных желез. В отдаленном периоде наблюдения (6–12 месяцев) явления постлучевого сиалоаденита с ксеростомией были отмечены у четырех больных (4,9%), у которых отмечалось высокоинтенсивное накопление ^{131}I на этапе выписки. У пациентов с прогнозируемо неинтенсивным включением ^{131}I в ТО не было выявлено клинических проявлений лучевых реакций.

В основной (I) группе ($n=48$) был проведен анализ данных 29 (60%) женщин и 19 (40%) мужчин в возрасте от 23 до 77 лет ($47,7 \pm 12,1$). В этой группе, как и в контрольной, также были пациенты с традиционной методикой подготовки к РЙА (79%; $n=38$) и с использованием рЧТТГ (21%; $n=10$).

Стимулированные значения тиреотропина в данной группе составили $30,4–143$ мЕд/л ($114,1 \pm 30,5$). Важно отметить, что у больных с традиционной методикой подготовки и с применением экзогенного ТТГ показатели тиреотропина статистически значимо различались: $80,7 \pm 27$ и $123,3 \pm 75,8$ мЕд/л ($p=0,035$). Средний показатель ТГ в основной группе составил $14,09 \pm 8,4$ нг/мл [0,08–46,4]. При этом в основной группе у пациентов с различными методами стимуляции тиреотропинемии показатели ТГ статистически значимо различались: при эндогенной четырехнедельной стимуляции среднее значение ТГ составило $10,2 \pm 4,0$ нг/мл, а при введении рЧТТГ – $3,2 \pm 2,5$ нг/мл ($p=0,041$). Так, при эндогенной стимуляции ТТГ в исследуемой группе со значимым расхождением пред- и посттерапевтических радионуклидных исследований отмечались более высокие значения стимулированного ТГ, чем при экзогенном лекарственном воздействии. В то же время уровни ТГ у больных перед РЙА в I и II группах статистически не отличались, составив, соответственно, $14,09 \pm 8,4$ нг/мл и $4,67 \pm 11,7$ нг/мл ($p=0,068$).

В отличие от контрольной группы, у больных основной группы наблюдалось отсутствие захвата ^{99m}Tc -пертехнетата на предтерапевтической сцинтиграмме и значимое включение ^{131}I на сцинтиграмме после лечения (что и послужило основанием для включения этих больных в основную группу). Так, среднее значение интенсивности включения ^{99m}Tc -пертехнетата в резидуальной тиреоидной ткани в группе I было низким – $0,23 \pm 0,2\%$ от всего тела [0–0,7], а накопление радиоактивного йода в ТО в проекции ложа ЩЖ высоким – $15,6 \pm 4,2\%$ [10,1–25,4], что отражено в рис. 2.

Рисунок 2 показывает, что в основной группе захват ^{131}I на ППСГ в ложе ЩЖ оказался высоким. Перед лечением это было непредсказуемо. Анализ пациентов внутри группы не выявил различий по методике подготовки: в случаях отмены L-T4 на стадии

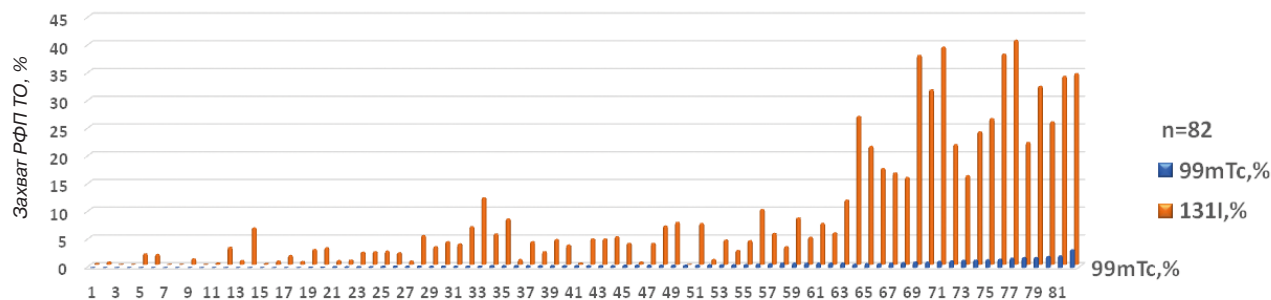


Рис. 1. Захват ТО ^{99m}Tc -пертехнетата и ^{131}I от всего тела в группе контроля ($n=82$)

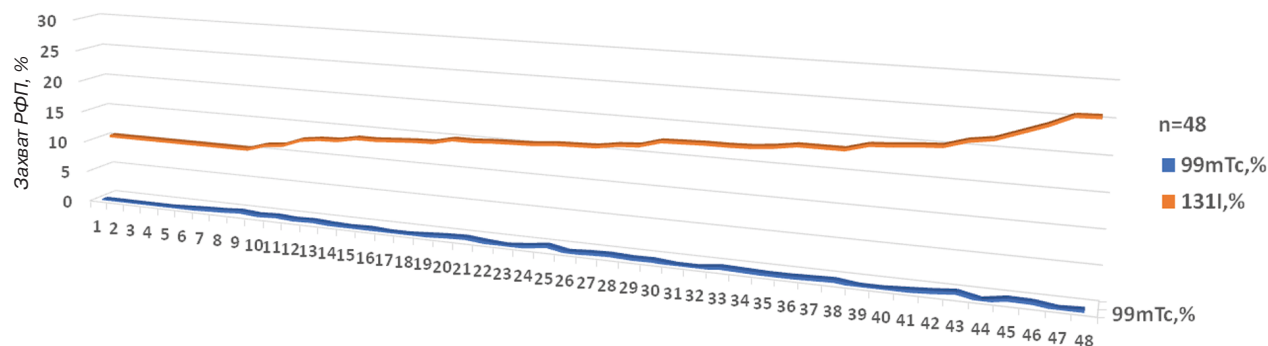


Рис. 2. Несоответствие интенсивности накопления ^{99m}Tc -пертехнетата и ^{131}I в ложе ЩЖ у пациентов основной (I) группы

подготовки к РЙА включение ^{131}I в очаги тиреоидной ткани составило в среднем $17,9 \pm 4,1\%$, а при использовании тиреотропина альфа – $16,6 \pm 4,2\%$ от всего тела, что было сопоставимо и статистически незначимо ($p=0,65$).

При РЙА у пациентов I группы использовались активности от 3,0 до 4,0 ГБк (повышение активности, как и в контрольной группе, в отдельных случаях было обусловлено размерами первичной опухоли и мультифокальным ростом). Значение мощности дозы через 48 часов в среднем составило $11,5 \pm 6,2$ мкЗв/ч, что кратно отличалось от показателей контрольной группы ($23 \pm 6,7$ мкЗв/ч), как то показано на рис. 3.

Из приведенной выше диаграммы следует, что в показателях мощности дозы на вторые сутки у пациентов в двух группах было выявлено статистически значимое различие ($p=0,000005$). Это различие, в свою очередь, указывало на низкие значения абсолютного захвата ^{131}I ТО, но не на величину резидуальной тиреоидной ткани в ложе ЩЖ с учетом данных пПСГ. При этом, учитывая сроки пребывания в стационаре на закрытом режиме, время циркуляции ^{131}I в кровотоке у больных основной группы было сопоставимо с группой контроля, а скорость включения радиоактивного йода в ТО через 48 часов ниже, что соотносилось с данными выписной планарной сцинтиграфии.

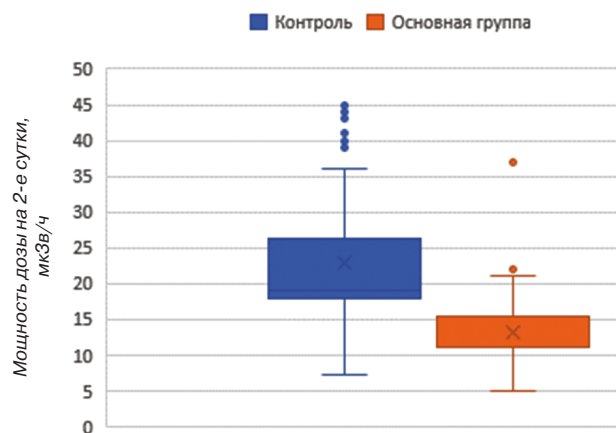


Рис. 3. Показатели мощности дозы у больных основной и контрольной групп

Мы проанализировали у каждого пациента основной группы – с учетом назначенной сопроводительной терапии, – клинические проявления ранних лучевых реакций: тиреоидита, сиалоаденита и гастрита. В основной группе, несмотря на интенсивный захват ^{131}I , только в 4,2% случаев ($n=2$) были отмечены клинические проявления лучевого сиалоаденита. В остальных случаях никаких лучевых реакций отмечено не было. При контрольном осмотре в отдаленном периоде (через 6 и 12 месяцев) в 8,4% случаев ($n=4$) были отмечены признаки позднего постлучевого сиалоаденита в виде болезненности в проекции подчелюстных слюнных желез и умеренно выраженной ксеростомии. Таким образом, ранние лучевые реакции в основной группе с учетом интенсивной гиперфиксации в ложе ЩЖ были редки и клинически незначимы. Это, в свою очередь, противоречит ранее опубликованным нами данным, утверждавшим, что в обычной ситуации (как у больных из контрольной группы), такие значения относительного захвата ^{131}I ТО должны были чаще вызывать острые лучевые реакции легкой и средней тяжести.

Обсуждение результатов исследования

У большинства больных, как нами ранее было установлено, показатель захвата ТО, определяемый по результатам сцинтиграфии ложа ЩЖ с ^{99m}Tc -пертехнетатом, имеет тесную взаимосвязь с результатом на пПСГ и соотносится приблизительно как 1 к 10. В свою очередь, включение РФП на диагностической и посттерапевтической сцинтиграммах, коррелирует с выраженностью клинических проявлений местных лучевых реакций. Как правило, используются именно относительные значения, но не анализируется введенная активность ^{131}I и мощность дозы от всего тела [19].

Анализируя данные массива пациентов ($n=2260$), прошедших лечение в клинике ядерной медицины с 2019 по 2021 гг., мы выделили группу больных, у которых имелось выраженное несоответствие результатов (обычно взаимозависимых) сцинтиграфий перед радионуклидной терапией и после нее. Кроме того, результат посттерапевтической сцинтиграфии полностью менял тактику терапии у этих больных.

В выделенной группе пациентов после проспективного анализа был выявлен ряд показателей, которые статистически значимо отличались от случаев ожидаемого, прогнозируемого включения ^{131}I .

Основная и контрольная группы по начальным критериям включения (радикальный объем операции, морфологический тип опухоли, стадирование по TNM, пол, возраст, соотношение полов, использование разных методик подготовки к РЙА внутри каждой группы, адекватный функциональной активности ТО выбор активности ^{131}I) не имели статистически значимых различий ($p>0,05$).

Однако мы обнаружили, что помимо несоответствия захвата $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетата и ^{131}I в двух группах были выявлены различия лабораторных показателей, клинических проявлений и результатов дозиметрического контроля. Так, статистически значимо различались значения ТТГ у пациентов с предсказуемым ($73,9\pm 31,8$ мЕд/л) и неожиданным ($114,1\pm 30,5$ мЕд/л) захватом ^{131}I ($p=0,0218$) и показатели мощности дозы на вторые сутки.

Полученные данные, во-первых, подтверждают, что абсолютный захват ^{131}I остаточной тиреоидной тканью в основной и контрольной группах кратно различался. Такое явление можно объяснить либо исходно неполноценной функцией НИС на мембране опухолевых клеток, либо (что наиболее вероятно) замедленной его активацией как в клетках ДРЩЖ, так и в неизмененных тироцитах, несмотря на формально высокие показатели ТТГ. Во-вторых, данную группу пациентов с пограничной чувствительностью симпортера мы могли бы и не обнаружить, если бы не учитывали клиническую картину и мощность дозы, определяемой на этапе выписки перед планарной сцинтиграфией. Ни у кого из больных основной группы не отмечалось существенных лучевых реакций, но это было бы неизбежно, если бы абсолютный захват РЙ был у них таким же, как у обычных пациентов. Кроме того, при проведении дозиметрии мы получили данные, которые не коррелировали с захватом ^{131}I на пПСГ. На момент выписки это подтверждало меньшее количество РЙ, зафиксированного в организме, и повторный захват его из кровотока.

Критерии завершенности РЙА, опубликованные нами ранее, базируются на соответствии величины

ТО и введенной активности ^{131}I . На основании результатов данного исследования критерии должны быть модифицированы с учетом рассчитанного абсолютного, а не относительного захвата ^{131}I в стандартных условиях.

В дальнейшем мы рассчитываем ответить на вопрос, чем вызвано такое расхождение результатов пред- и посттерапевтических сцинтиграфий – частичной или замедленной во времени активацией НИС. Также важно понять, имеет ли данный феномен временное изменение: можно ли ожидать при более позднем введении ^{131}I полноценного захвата нуклида тканью ЩЖ или не миновать стойкого снижения экспрессии симпортера. В зависимости от понимания этих обстоятельств можно будет выделить группу больных с пограничной или неполной чувствительностью к ^{131}I , в терапии которых не следует ожидать полного эффекта. Это, соответственно, диктует пересмотр лечебной тактики. Или же, в случае разблокировки НИС, в дальнейшем можно обсуждать изменение протокола подготовки к РЙТ с учетом этой определенной категории пациентов, а также вести поиск критериев предтерапевтической диагностики такой ситуации.

Выводы

Таким образом, полученные результаты ставят под сомнение рекомендуемый целевой уровень ТТГ (>30 мЕд/л) как обязательной предиктор активации НИС; заставляют выделить группу пациентов с замедленной либо частичной активацией симпортера независимо от методов подготовки к радионуклидной абляции.

Больные с замедленной или частичной активацией НИС не отличаются ни по гистологическому типу опухоли, ни по условиям и правильности подготовки к радионуклидному лечению, что указывает на:

- 1) необходимость выделения группы больных с пограничной резистентностью к ^{131}I ;
- 2) необходимость оценки радикальности РЙА с учетом перечисленных факторов;
- 3) необходимость определения оптимальных сроков для введения ^{131}I при использовании рчТТГ, что требует дальнейшего обсуждения;
- 4) отсутствие корреляции уровня ТТГ и критериев функциональной незначимости тиреоидного остатка.

Список литературы

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R. L., Torre L. A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // CA: a cancer journal for clinicians. – 2018. – Vol. 68, № 6. – P. 394–424.
2. Cailleux A.F., Baudin E., Travaglini J.P., Ricard M., Schlumberger M. Is diagnostic iodine-131 scanning useful after total thyroid ablation for differentiated thyroid cancer? // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2000. – Vol. 85, № 1. – P. 175–178.
3. Pacini F., Capezzone M., Elisei R., Ceccarelli C., Taddei D., Pinchera A. Diagnostic 131-iodine whole-body scan may be avoided in thyroid cancer patients who have undetectable stimulated serum Tg levels after initial treatment // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2002. – Vol. 87, № 4. – P. 1499–1501.

4. Castagna M.G., Brilli L., Pilli T., Montanaro A., Cipr. C., Fioravanti C., Sestini F., Capezzone M., Pacini F. Limited value of repeat recombinant human thyrotropin (rhTSH)-stimulated thyroglobulin testing in differentiated thyroid carcinoma patients with previous negative rhTSH-stimulated thyroglobulin and undetectable basal serum thyroglobulin levels // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2008. – Vol. 93, № 1. – P. 76–81.
5. Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C., Doberty G.M., Mandel S.J., Nikiforov Y.E., Pacini F., Randolph G.W., Sawka A.M., Schlumberger M., Schuff K.G., Sherman S.I., Sosa J.A., Steward D.L., Tuttle R.M., Wartofsky L. American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer // Thyroid. – 2016. – Vol. 26, № 1. – P. 1–133.
6. Schlumberger M., Brose M., Elisei R., Leboulleux S., Luster M., Pitoia F., Pacini F. Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer // The lancet Diabetes & endocrinology. – 2014. – Vol. 2, № 5. – P. 356–358.
7. Durante C., Haddy N., Baudin E., Leboulleux S., Hartl D., Travagli J. P., Caillou B., Ricard M., Lumbroso J.D., De Vathaire F., Schlumberger M. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2006. – Vol. 91, № 8. – P. 2892–2899.
8. Sabra M.M., Grewal R.K., Tala H., Larson, S.M., Tuttle R.M. Clinical outcomes following empiric radioiodine therapy in patients with structurally identifiable metastatic follicular cell-derived thyroid carcinoma with negative diagnostic but positive post-therapy ¹³¹I whole-body scans // Thyroid. – 2012. – Vol. 22, № 9. – P. 877–883.
9. Doban O., De la Vieja A., Paroder V., Riedel C., Artani M., Reed M., Ginter C.S., Carrasco N. The sodium/iodide symporter (NIS): characterization, regulation, and medical significance // Endocrine reviews. – 2003. – Vol. 24, № 1. – P. 48–77.
10. Семенов Д. Ю. Борисова М.Е., Фарафонова У.В., Грозов Р.В., Панкова П.А., Смолина Е.Н. Прогностическое значение экспрессии натрий-йодного симпортера для высокодифференцированного рака щитовидной железы // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2015. – Т. 11, № 1.
11. Edmonds C.J., Hayes S., Kermode J.C., Thompson B.D. Measurement of serum TSH and thyroid hormones in the management of treatment of thyroid carcinoma with radioiodine // The British journal of radiology. – 1977. – Vol. 50, № 599. – P. 799–807.
12. Ladenson P.W. Recombinant thyrotropin versus thyroid hormone withdrawal in evaluating patients with thyroid carcinoma // Seminars in nuclear medicine. – 2000. – Vol. 30, № 2. – P. 98–106.
13. Turpin S., Lambert R., Deal C. Timing of hormone withdrawal in children undergoing ¹³¹I whole-body scans for thyroid cancer // Hormone research in paediatrics. – 2016. – Vol. 86, № 6. – P. 410–415.
14. Szkudlinski M.W., Tbotakura N.R., Bucci I., Joshi L.R., Tsai A., East-Palmer J., Shiloach J., Weintraub B.D. Purification and characterization of recombinant human thyrotropin (TSH) isoforms produced by Chinese hamster ovary cells: the role of sialylation and sulfation in TSH bioactivity // Endocrinology. – 1993. – Vol. 133, № 4. – P. 1490–1503.
15. Schlumberger M., Catargi B., Borget I., Deandreis D., Zerdoud S., Bridji B., Bardet S., Leenhardt L., Bastie D., Schwartz C., Vera P., Morel O., Benisvy D., Bournaud C., Bonichon F., Dejax C., Toubert M.E., Leboulleux S., Ricard M., Benhamou E. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer // New England Journal of Medicine. – 2012. – Vol. 366, № 18. – P. 1663–1673.
16. Barbaro D., Boni G., Meucci G., Simi U., Lapi P., Orsini P., Pasquini C., Piazza F., Caciagli M., Mariani G. Radioiodine treatment with 30 mCi after recombinant human thyrotropin stimulation in thyroid cancer: effectiveness for postsurgical remnants ablation and possible role of iodine content in L-thyroxine in the outcome of ablation // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2003. – Vol. 88, № 9. – P. 4110–4115.
17. Tu J., Wang S., Huo Z., Lin Y., Li X., Wang S. Recombinant human thyrotropin-aided versus thyroid hormone withdrawal-wanted radioiodine treatment for differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy: a meta-analysis // Radiotherapy and oncology. – 2014. – Vol. 110, № 1. – P. 25–30.
18. Mallick U., Harmer C., Yap B., Wadsley J., Clarke S., Moss L., Nicol A., Clark P.M., Farnell K., McCready R., Smellie J., Franklyn J.A., John R., Nutting C.M., Newbold K., Lemon C., Gerrard G., Abdel-Hamid A., Hardman J., Macias E., Roques T., Whitaker S., Vijayan R., Alvarez P., Beare S., Forsyth S., Kadalayil L., Hackshaw A. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer // New England Journal of Medicine. – 2012. – Vol. 366, № 18. – P. 1674–1685.
19. Солодкий В.А., Фомин Д.К., Галушко Д.А., Василенко Е.И. Опыт применения двухэтапной радиойодтерапии при высокодифференцированном раке щитовидной железы после нерадикального хирургического вмешательства на первом этапе лечения. – [Электронный источник]. – URL: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v13/papers/galushko2_v13.htm. Дата обращения 30.10.2013.

References

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R. L., Torre L. A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2020 Jul; 70(4): 313. Doi: 10.3322/caac.21609. Epub 2020 Apr 6. PMID: 32767693
2. Cailleux A.F., Baudin E., Travagli J.P., Ricard M., Schlumberger M. Is diagnostic iodine-131 scanning useful after total thyroid ablation for differentiated thyroid cancer? J Clin Endocrinol Metab. 2000 Jan; 85(1): 175-8. Doi: 10.1210/jcem.85.1.6310. PMID: 10634383.

3. *Pacini F., Capezzone M., Elisei R., Ceccarelli C., Taddei D., Pinchera A.* Diagnostic ¹³¹-iodine whole-body scan may be avoided in thyroid cancer patients who have undetectable stimulated serum Tg levels after initial treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Apr; 87(4): 1499-501. Doi: 10.1210/jcem.87.4.8274. PMID: 11932271.
4. *Castagna M.G., Brilli L., Pilli T., Montanaro A., Ciprì C., Fioravanti C., Pacini F.* Limited value of repeat recombinant human thyrotropin (rhTSH)-stimulated thyroglobulin testing in differentiated thyroid carcinoma patients with previous negative rhTSH-stimulated thyroglobulin and undetectable basal serum thyroglobulin levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Jan; 93(1): 76-81. Doi: 10.1210/jc.2007-1404. Epub 2007 Oct 30. PMID: 17971424.
5. *Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C., Doberty G.M., Mandel S.J., Nikiforov Y.E., Pacini F., Randolph G.W., Sawka A.M., Schlumberger M., Schuff K.G., Sherman S.I., Sosa J.A., Steward D.L., Tuttle R.M., Wartofsky L.* American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2016 Jan; 26(1):1-133. Doi: 10.1089/thy.2015.0020. PMID: 26462967.
6. *Schlumberger M., Brose M., Elisei R., Leboulleux S., Luster M., Pitoia F., Pacini F.* Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014 May; 2(5): 356-8. Doi: 10.1016/S2213-8587(13)70215-8. Epub 2014 Jan 30. PMID: 24795243.
7. *Durante C., Haddy N., Baudin E., Leboulleux S., Hartl D., Travagli P., Schlumberger M.* Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Aug; 91(8): 2892-9. Doi: 10.1210/jc.2005-2838. Epub 2006 May 9. PMID: 16684830.
8. *Sabra M.M., Grewal R.K., Tala H., Larson S.M., Tuttle R.M.* Clinical outcomes following empiric radioiodine therapy in patients with structurally identifiable metastatic follicular cell-derived thyroid carcinoma with negative diagnostic but positive post-therapy ¹³¹I whole-body scans. *Thyroid.* 2012 Sep; 22(9): 877-83. Doi: 10.1089/thy.2011.0429. Epub 2012 Jul 24. PMID: 22827641.
9. *Doban O., De la Vieja A., Paroder V., Riedel C., Artani M., Reed M., Ginter C.S., Carrasco N.* The sodium/iodide symporter (NIS): characterization, regulation, and medical significance. *Endocr Rev.* 2003 Feb; 24(1): 48-77. Doi: 10.1210/er.2001-0029. PMID: 12588808.
10. *[Semyonov D.U., Boriskova M.E., Farafonova U.V., Grozov R.V., Pankova P.A., Smolina E.N.]* Prognostic value of sodium-iodide symporter (nis) in differentiated thyroid cancer. *Klinicheskaja i jeksperimental'naja tireoidologija.* 2015; 11(1): 50-58. (In Russ)]
11. *Edmonds C.J., Hayes S., Kermode J.C. et al.* Measurement of serum TSH and thyroid hormones in the management of treatment of thyroid carcinoma with radioiodine. *Br J Radiol.* 1977 Nov; 50(599): 799-807. Doi: 10.1259/0007-1285-50-599-799. PMID: 588901.
12. *Ladenson P.W.* Recombinant thyrotropin versus thyroid hormone withdrawal in evaluating patients with thyroid carcinoma. *Semin Nucl Med.* 2000 Apr; 30(2): 98-106. Doi: 10.1053/nm.2000.4599. PMID: 10787190.
13. *Turpin S., Lambert R., Deal C.* Timing of hormone withdrawal in children undergoing ¹³¹I whole-body scans for thyroid cancer. *Horm Res Paediatr.* 2016; 86(6): 410-415. Doi: 10.1159/000453064. Epub 2016 Dec 1. PMID: 27902975.
14. *Szkudlinski M.W., Thotakura N.R., Bucci I., et al.* Purification and characterization of recombinant human thyrotropin (TSH) isoforms produced by Chinese hamster ovary cells: the role of sialylation and sulfation in TSH bioactivity. *Endocrinology.* 1993 Oct; 133(4): 1490-503. Doi: 10.1210/endo.133.4.8404588. PMID: 8404588.
15. *Schlumberger M., Catargi B., Borget I., et al.* Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2012 May 3; 366(18): 1663-73. Doi: 10.1056/NEJMoa1108586. PMID: 22551127.
16. *Barbaro D., Boni G., Meucci G. et al.* Radioiodine treatment with 30 mCi after recombinant human thyrotropin stimulation in thyroid cancer: effectiveness for postsurgical remnants ablation and possible role of iodine content in L-thyroxine in the outcome of ablation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Sep; 88(9): 4110-5. Doi: 10.1210/jc.2003-030298. PMID: 12970272.
17. *Tu J., Wang S., Huo Z., et al.* Recombinant human thyrotropin-aided versus thyroid hormone withdrawal-aided radioiodine treatment for differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy: a meta-analysis. *Radiother Oncol.* 2014 Jan; 110(1): 25-30. Doi: 10.1016/j.radonc.2013.12.018. Epub 2014 Jan 28. PMID: 24485353.
18. *Mallick U., Harmer C., Yap B. et al.* Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2012 May 3; 366(18): 1674-85. Doi: 10.1056/NEJMoa1109589. PMID: 22551128.
19. *Solodky V.A., Fomin D.K., Galushko D.A., Vasilenko E.I.* Experience of application of two-stage radioiodine therapy in high-differentiated thyroid cancer after nonradical surgery at the first stage. Available at: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v13/papers/galushko2_v13.htm. Accessed at: 30.10.2013.