

*На правах рукописи*

**Блантер Юлия Александровна**

**РАДИОНУКЛИДНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ОПТИМИЗАЦИИ  
КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ  
ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫМ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

14.01.12 – онкология

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени**

**кандидата медицинских наук**

**Москва – 2019**

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

**Научные руководители:**

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

**Официальные оппоненты:**

- академик РАН, профессор **Важенин Андрей Владимирович**, ФГБОУ ВО "Южно-Уральский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, заведующий кафедрой  
- доктор медицинских наук **Томашевский Игорь Остапович**, НУЗ «Центральная клиническая больница №2 имени Н.А. Семашко» ОАО «РЖД», лаборатория радиоизотопной диагностики, заведующий лабораторией

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

Защита диссертации состоится « 25 » марта 2019 года в 14:30 часов на заседании диссертационного совета Д.208.081.01 при ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 117997, ГСП-7, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации (117997, ГСП-7, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86) и на сайте [www.rncrr.ru](http://www.rncrr.ru)

Автореферат разослан «    » февраля 2019 г.

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

**Цаллагова З.С.**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы

Распространенность рака щитовидной железы на территории Российской Федерации составляет 4,4% от всех злокачественных образований и неуклонно возрастает в последнее десятилетие, преимущественно за счет папиллярных и фолликулярных микрокарцином [Каприн А.Д., 2018]. При этом, продолжительность жизни большинства пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы (ДРЩЖ) не отличается от общей популяции при адекватно выбранной полноте лечения [Schlumberger M., 2015; Schmidbauer V., 2017].

Комбинированный терапевтический подход включает хирургическое вмешательство, абляцию тиреоидного остатка (ТО) и микрометастазов радиоактивным йодом с последующей супрессивной гормонотерапией [Haugen V. R., 2016; Pacini F., 2012]. Ряд авторов высказывается о возможности отказа от радиойодтерапии при минимальных размерах первичной опухоли без признаков экстратиреоидного распространения. Однако частота выявления микрометастазов в регионарных лимфатических узлах (ЛУ) даже при папиллярных микрокарциномах достигает 50% [Schmidbauer V., 2017]. Для достижения оптимального эффекта радионуклидного лечения и минимизации осложнений необходимо учитывать не только распространенность опухолевого процесса, но и количество резидуальной ткани ЩЖ после тиреоидэктомии (ТЭ) [Holsinger F. S., 2014; Zeuren R., 2015]. Существующие методы оценки полноты элиминации тиреоидной ткани не позволяют объективно судить о радикальности оперативного этапа лечения. Применяемые методы выбора необходимой терапевтической активности  $^{131}\text{I}$  не учитывают особенности перераспределения радиойода при наличии и отсутствии остаточной тиреоидной ткани.

Исходя из вышесказанного, была сформулирована цель и определены задачи исследования.

### **Цель исследования**

Улучшение результатов комбинированного лечения больных дифференцированным раком щитовидной железы на основе использования интраоперационной радионавигации и последующей персонализированной радиойодтерапии.

### **Задачи исследования**

1. Усовершенствовать методику сцинтиграфии мягких тканей шеи с  $^{123}\text{I}$  для применения ее в целях контроля полноты хирургического удаления тиреоидной ткани.
2. Провести анализ результатов посттерапевтической сцинтиграфии у больных дифференцированным раком щитовидной железы после традиционной тиреоидэктомии с визуальным контролем полноты операции и радикальным удалением ткани щитовидной железы с применением интраоперационного радиологического пособия.
3. Изучить возможности применения индивидуального дозиметрического планирования радионуклидной терапии у пациентов с объективно полноценной тиреоидэктомией.
4. Оценить результаты лечения больных дифференцированным раком щитовидной железы с использованием традиционного и персонализированного дозиметрического подходов при радиойодтерапии.

### **Научная новизна**

Впервые показаны возможности интраоперационной радиойоднавигации для объективного контроля радикальности тиреоидэктомии.

Обоснована возможность радионуклидной терапии сниженными активностями  $^{131}\text{I}$  в отсутствие тиреоидного остатка у больных дифференцированным раком щитовидной железы.

Продемонстрированы перспективы сокращения длительности отмены супрессивной гормонотерапии при подготовке к радионуклидному лечению, а у ряда пациентов и отказа от радиойодтерапии.

### **Практическая значимость работы**

Предложена безопасная методика выполнения радионуклидного пособия для объективного контроля полноты хирургического лечения больных дифференцированным раком щитовидной железы.

Показана возможность снижения терапевтической активности  $^{131}\text{I}$  на этапе дозиметрического планирования и, как следствие, снижение частоты лучевых осложнений на радионуклидном этапе лечения у пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы.

Продемонстрирована возможность увеличения пропускной способности отделения радионуклидной терапии за счет сокращения сроков лечения.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Применение радионавигации позволяет убедиться в полноте тиреоидэктомии до завершения операции, избежать избыточной ревизии ложа щитовидной железы и снизить вероятность хирургических осложнений.

2. Результатом применения интраоперационной радионавигации является объективно доказанное отсутствие тиреоидного остатка, которое позволяет снизить терапевтическую активность при радионуклидном лечении и, тем самым, избежать выраженных лучевых реакций.

3. Результаты индивидуальной биодозиметрии, в том числе, на основании посттерапевтической планарной сцинтиграфии, показывают, что низкие терапевтические активности у пациентов с полностью санированным ложем щитовидной железы обеспечивают расчетное радикальное воздействие на остаточную опухоль.

### **Апробация диссертационной работы**

Материалы и основные результаты диссертационной работы изложены на профильных конференциях: Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология 2018», конгрессе «Российского общества радиологов и рентгенологов 2018», научно-практической конференции с международным участием «Инновационные методы адьювантной и неоадьювантной радиотерапии в лечении злокачественных новообразований у взрослых и детей».

Результаты диссертационного исследования доложены на совместном заседании научно-практической конференции и совета по апробациям кандидатских диссертаций ФГБУ «Российского научного центра рентгенорадиологии» Минздрава России 15.10.2018 г.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты диссертационной работы внедрены в клиническую практику ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации и ФГБУЗ «Центральная клиническая больница Российской академии наук».

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 4 печатных работы, включая 3 статьи в российских рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

### **Объем и структура работы**

Диссертация изложена на 169 страницах машинописного текста и состоит из: введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Библиографический указатель включает 261 ссылку (из них отечественных – 76, зарубежных – 185). Диссертация иллюстрирована 5 таблицами и 28 рисунками.

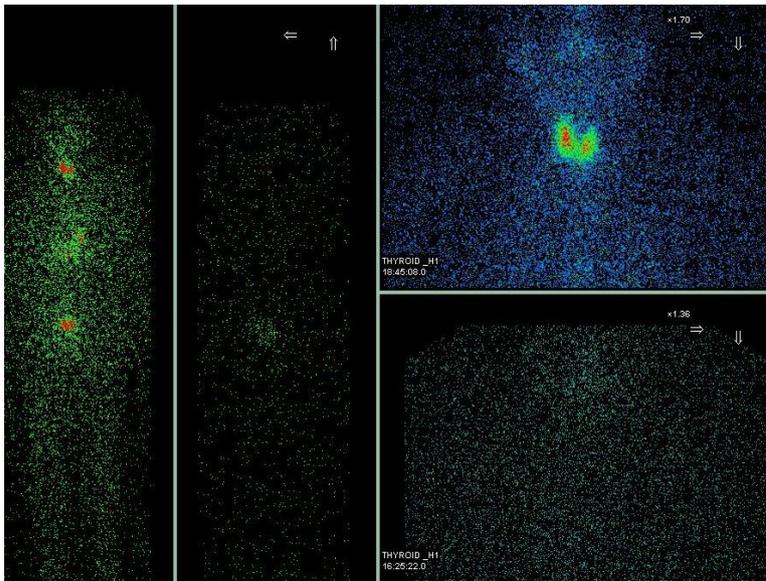
## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Характеристика материалов и методов исследования

Для решения поставленных задач был проведен анализ результатов обследования и комбинированного лечения 133 пациентов с ДРЩЖ, разделенных на две группы в зависимости от применяющегося метода контроля полноты тиреоидэктомии (ТЭ). У всех больных размеры первичной опухоли не превышали 4 см, отсутствовали морфологические признаки распространения за пределы капсулы и отдаленные метастазы, данные сцинтиграфии мягких тканей шеи (СМШТ) с  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетатом натрия исключали функционально значимый ТО (захват в ложе ЩЖ  $\leq 1,0\%$  от всего тела).

В основную группу вошли 33 пациента с применением радионavigation (РЙН) при выполнении ТЭ. Контрольная группа включала 100 больных, у которых хирургическое лечение сопровождалось традиционным визуальным осмотром ложа ЩЖ.

На этапе хирургического лечения у пациентов основной группы ( $n=33$ ) для контроля полноты удаления тиреоидной ткани применялось дополнительное исследование – РЙН. С целью подготовки к его выполнению больные в течение семи дней соблюдали нестрогую низкоiodную диету без исключения из рациона молочных и мясных продуктов. Процедура проведения заключалась в однократном внутривенном введении диагностической активности  $^{123}\text{I}$  от 17 до 37 МБк за 18-24 часа до ТЭ и последующем анализе полученной информации. На предоперационном этапе, через 2 часа после введения РФП, выполнялась СМШТ для выявления эктопированной ткани ЩЖ. На завершающем этапе операции осуществлялся контроль удаления тиреоидной ткани одноканальным радиометром гамма-излучения. В раннем послеоперационном периоде повторно выполнялась сцинтиграфия для дополнительной оценки полноты удаления ткани ЩЖ и подбора персонализированной активности  $^{131}\text{I}$  при проведении радиойодтерапии (РЙТ) (рисунок 1).



*Рисунок 1. Данные пред- и послеоперационной сцинтиграфии с индикаторными активностями  $^{123}\text{I}$  при выполнении радиойоднавигации*

В исследование вошли 115 женщин и 18 мужчин, в возрасте от 17 до 82 лет, в среднем  $49,7 \pm 13,6$  лет. Все пациенты прошли предтерапевтическое обследование, последующее радионуклидное лечение и катамнестическое наблюдение в клинике ядерной медицины Российского научного центра рентгенорадиологии в период с 2011 по 2017 годы включительно. Статистический анализ не выявил значимых различий в двух группах по параметрам пола, возраста, стадии опухолевого процесса, гистологической форме ДРЦЖ ( $p > 0,05$ ), что позволило считать данные основной и контрольной групп сопоставимыми. Длительность периода наблюдения за больными составила в среднем  $64 \pm 4,4$  месяца (от 12 до 72).

На этапе подготовки к радиойодтерапии всем пациентам выполняли: ультразвуковое исследование (УЗИ) мягких тканей шеи с целью выявления ТО и оценки регионарных ЛУ; иммунорадиометрический анализ для определения инициальных уровней тиреотропного гормона (ТТГ), тиреоглобулина (ТГ) и антител к тиреоглобулину (АТ-ТГ) в сыворотке крови на фоне индукции гипотиреоза; компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки (без внутривенного контрастного усиления изображения) для

выявления отдаленных метастазов. Помимо традиционно применяемых исследований, перед радионуклидным лечением всем больным выполнялась СМТШ с  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетатом для количественного определения захвата РФП в ложе ЩЖ от всего тела.

На 2-5 сутки после РЙТ выполнялась посттерапевтическая планарная сцинтиграфия всего тела (пПСГ), которая в 41 случае была дополнена гибридным исследованием для дифференциальной диагностики накопления  $^{131}\text{I}$  в тиреоидной ткани и ЛУ шеи и верхне-переднего средостения. Все радионуклидные исследования проводились с использованием однофотонных эмиссионных томографов Siemens Simbia (Германия) и Nucline DH-V Spirit (Венгрия) и гибридной системы Philips Precedence (Нидерланды) с 16-срезовой конфигурацией КТ.

По результатам пПСГ оценивались первичные результаты лечения. При накоплении РФП в проекции ложа ЩЖ более 10% от счета над всем телом сцинтиграфическая картина указывала на наличие функционально значимого ТО, что обуславливало проведение повторного курса РЙТ. При обнаружении фиксации  $^{131}\text{I}$  в регионарных метастазах пациентам назначалось повторное хирургическое или радионуклидное лечение. Во всех остальных случаях больным рекомендовалось динамическое наблюдение и выполнение стимуляционного теста с планарной сцинтиграфией с  $^{123}\text{I}$  через 9–12 месяцев после завершения комбинированного лечения для выявления скрытого на фоне супрессивной гормонотерапии прогрессирования заболевания. В 52 наблюдениях из 133 на этапе наблюдения было выполнено гибридное исследование с  $^{123}\text{I}$  на фоне стимуляции ТТГ.

Ремиссией заболевания считалось отсутствие патологических изменений в течение года наблюдения после радикального радионуклидного лечения по данным УЗИ мягких тканей шеи, КТ органов грудной клетки и ПСГ с  $^{123}\text{I}$  при уровне базального и стимулированного ТГ менее 2,0 нанограмм на миллилитр крови (нг/мл) и АТ-ТГ в пределах референсных значений. Биохимический рецидив, требующий повторной РЙТ, определялся

при повышении значений ТГ более 2,0 нг/мл в отсутствии патологической фиксации радиометки на сцинтиграммах с  $^{123}\text{I}$  и структурных изменений по результатам ОФЭКТ-КТ шеи и органов грудной клетки и УЗИ мягких тканей шеи. О регионарном прогрессировании или рецидиве ДРЦЖ свидетельствовало обнаружение метастатически измененных ЛУ или опухолевой ткани в ложе ЩЖ по данным гибридного исследования на фоне роста значений ТГ, соответственно.

### **Статистическая обработка данных**

Статистическая обработка результатов диссертационного исследования и сравнительный анализ основных параметров групп больных осуществлялся с помощью программ MS Office Excel 2010 и Statistica 10.0. Были использованы методы описательной статистики: нахождение средних значений, среднеквадратичного отклонения, медианы и межквартильных интервалов. Для сравнения независимых переменных использовался статистический критерий Манна-Уитни, статистически значимыми считались различия с вероятностью не менее 95% ( $p < 0,05$ ). Для анализа качественных показателей с помощью таблицы четырех полей использовался критерий согласия Пирсона (хи-квадрат). Для выявления корреляций внутри групп использовался непараметрический анализ – ранговый коэффициент корреляции Спирмена.

### **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ**

Основная и контрольная группы по исходным данным: по возрасту ( $50 \pm 14,3$  и  $49,2 \pm 13,7$ , соответственно), полу (91% и 85% женщин, соответственно), гистотипу опухоли (преобладал папиллярный) (97% и 93%, соответственно), размерам и характеру роста первичной карциномы в ЩЖ (T1 – 48,5% и 42%, соответственно; T2 + T3 – 51,5% и 58%, соответственно), по вовлечению регионарных ЛУ (N0 – 45,5% и 46%; N1 – 45,5% и 46%, соответственно), мультифокальному росту первичной опухоли (18,2% и 26%, соответственно) были сопоставимы ( $p > 0,05$ ).

### **Хирургическое лечение и его результаты**

Сравнивая количество послеоперационных осложнений в основной и контрольной группах было выявлено статистически значимое различие по данному показателю ( $p=0,04$ ). В группе контроля у 17% больных были выявлены клинические признаки гипокальциемии в результате повреждения околощитовидных желез и у 9% – нарушение иннервации мышц гортани. Послеоперационные осложнения в основной группе были выявлены в 12,1% наблюдений ( $n=4$ ). В трех случаях (9,1%) были диагностированы клинические проявления гипопаратиреоза и в одном наблюдении (3%) – нарушение фонации вследствие травмы возвратного гортанного нерва. Осложнения хирургического лечения в группе контроля носили более выраженный характер и требовали длительной терапии (степень 3 по классификации Clavien-Dindo) по сравнению с проявлениями в основной группе (степень 1-2). Таким образом, интраоперационная РЙН позволяла хирургам избежать излишней травматизации окружающих при ревизии ложа ЩЖ за счет прицельного удаления ТО. В то же время, меньшая частота осложнений могла быть связана с качеством хирургической техники.

### **Результаты исследований в оценке тиреоидного остатка перед проведением радиойодтерапии**

По результатам исследования перед радионуклидным лечением в основной группе с применением РЙН на этапе ТЭ, в отличие от контрольной, не было выявлено признаков функционально значимого ТО. По данным СМТШ у 81,8% ( $n=27$ ) больных основной группы фиксация радиометки в проекции ложа ЩЖ отсутствовала. В остальных 6 случаях была низкоинтенсивной (от 0,2 до 0,4% от захвата всем телом). Таким образом, в основной группе не отмечалось интенсивной гиперфиксации  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетата (0,5-1,0% от всего тела) в проекции ложа ЩЖ. Обнаруженная гиперфиксация РФП во всех наблюдениях была представлена единичными очагами, в отличие от группы контроля, в которой у 24% больных

определялось более двух участков включения  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетата в проекции ложа ЩЖ. В среднем значение захвата технециевой радиометки в очагах в проекции ложа ЩЖ составило  $0,4 \pm 0,3\%$ , варьируя от 0 до 1,0% от счета над всем телом. Высокоинтенсивное накопление  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетата от 0,9 до 1,0% было выявлено у 11% (n=11) больных, несмотря на предполагаемую радикальность ТЭ.

По данным УЗИ в группе I ТО визуализировался в 4% случаев, в группе II – отсутствовал. Сонография в гораздо меньшей степени (3%), чем скинтиграфия с  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетатом (60,9%) позволяла выявить резидуальную ткань ЩЖ перед радионуклидным лечением, оказываясь малоинформативной.

Показатель ТТГ у всех больных основной группы превышал 30 милли-международных единиц на литр крови (мМЕ/л), свидетельствуя о незначительном ТО и полноценной индукции гипотиреоза для выполнения РЙТ, находясь в пределах от 31,92 до 138,3 мМЕ/л (Med = 83,6, Q1-Q3 = 66,2 – 100). Уровень ТТГ в сыворотке крови в группе контроля варьировал от 24,5 до 143,0 мМЕ/л (Med = 63,7, Q1-Q3 = 46,9 – 92,4). В четырех случаях отмечались значения ТТГ менее 30 мМЕ/л (24,5-28,1). Оптимальный уровень ТТГ в основной группе к четвертой неделе подготовки в среднем был выше по сравнению с контрольной группой (p=0,014), что свидетельствовало о меньшем количестве остаточной тиреоидной ткани и более раннем наступлении гипотиреоза. Таким образом, у пациентов с применением РЙН как способа контроля полноты ТЭ, длительность индукции гипотиреоза перед радиойодтерапией может быть сокращена до трех недель при условии регулярного мониторинга уровня ТТГ с 14-го дня отмены супрессивной гормонотерапии, что улучшит переносимость подготовки к РЙТ.

Значения инициального ТГ у пациентов основной группы находились в пределах от 0,07 до 5 нг/мл (Med = 0,42, Q1-Q3 = 0,2 – 1,19). При этом, уровни ТГ не превышали 2,0 нг/мл в 90,9% случаев (n=30). В контрольной группе показатели ТГ варьировали от 0 до 27,7 нг/мл (Med = 2,13, Q1-Q3 =

0,52 – 6,63), различия были статистически значимыми,  $p=0,00007$ ). У всех пациентов основной группы показатели инициального ТГ не превышали 10 нг/мл, с преобладанием субнормальных значений (до 2 нг/мл). При этом в группе контроля значение ТГ менее 10 нг/мл был выявлен лишь в 84% наблюдений. Согласно данным литературы низкие показатели ТГ в основной группе свидетельствовали об отсутствии функционально активной резидуальной тиреоидной ткани после оперативного лечения с применением РЙН [Pelttari H., 2010; Thientunyakit T., 2013].

### **Радионуклидное лечение**

Всем больным основной группы проводилось радионуклидное лечение через 1-9 месяцев после хирургического вмешательства. РЙТ сниженными активностями 1,8-2,5 гигабеккереля (ГБк) была проведена у 69,7% ( $n=23$ ) пациентов основной группы. В 30,3% наблюдений использовались стандартные терапевтические активности  $^{131}\text{I}$  вследствие выявления у больных сочетания неблагоприятных факторов: 1) УЗ-картина лимфаденопатии; 2) изменение клинической стадии с T1-T2 на T3 и с N0 на N1; 3) наличие захвата в проекции ложа ЩЖ на сцинтиграммах  $^{123}\text{I}$  через 3-4 часа после операции и  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетата перед РЙТ. В целом для группы использованные активности находились в пределах от 1,8 до 3,7 ГБк, медиана распределения составила 2,0 ГБк ( $Q1-Q3 = 2 - 2,5$ ). Необходимая аблятивная активность  $^{131}\text{I}$  рассчитывалась на основании индивидуального дозиметрического планирования и разработанной в нашей клинике формулы расчета необходимой эффективной терапевтической активности. В основу предложенной нами формулы легла пятикамерная модель кинетики радиоiodа и формула кумулятивной поглощенной очаговой дозы. Подставив значения персонализированных функций, мы рассчитали поправочные коэффициенты функций и получили конечную формулу расчета необходимой эффективной терапевтической активности  $^{131}\text{I}$ :

$$A_0 = \frac{D \cdot m}{R \cdot (a \cdot (1 - e^{-[\text{ТТГ}]}) + b \cdot e^{\left(1 - \frac{[\text{ТГ}]}{4.2}\right)} + c \cdot (0.006 + 0.994 \cdot U))}$$

Подставив значения необходимой дозы, массу предполагаемого ТО и поправочные коэффициенты функций, найденные эмпирически (в том числе коэффициент  $R$ ), мы получили итоговую формулу расчета персонализированной активности с тремя неизвестными, являющимися для каждого пациента индивидуальными: ТТГ, ТГ, захват тестовой дозы йода с корреляционным коэффициентом для  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетата:

$$A_0 = \frac{300 \cdot 3}{600 \cdot (0.46 \cdot (1 - e^{-[\text{ТТГ}]}) + 0.29 \cdot e^{\left(1 - \frac{[\text{ТГ}]}{4.2}\right)} + 0.25 \cdot (0.006 + 0.994 \cdot U))}$$

$A_0$  – начальная (персонализированная) активность для абляции ТО;

300 Грей – поглощенная доза, необходимая для успешной абляции ТО;

3 – максимальная масса возможного ТО в граммах;

600 – нормировочный коэффициент, учитывающий особенности поглощения энергии, которую испускает изотоп йода при распаде в ткани;

0,46; 0,29; 0,25 – поправочные коэффициенты для ТТГ, ТГ и влияния захвата  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетата ТО, соответственно;

$0,006 + 0,994 \cdot U$  – функция зависимости влияния захвата на активность  $^{131}\text{I}$ .

В основной группе срок пребывания пациентов в условиях «закрытого режима» составлял от 2 до 4 суток (Med = 2, Q1-Q3 = 2 – 2,5). Мощность дозы в день выписки варьировала от 3,1 до 19 мкЗв/ч на расстоянии 1 метра от поверхности тела, в среднем составляя  $13,9 \pm 5,5$  мкЗв/ч.

В группе контроля РЙТ выполнялась через 1,5-11 месяцев. Активность  $^{131}\text{I}$  при проведении радиойодабляции (РЙА) варьировала от 3,0 до 4,0 ГБк (Med = 3,5 ГБк, Q1-Q3 = 3 – 3,5). В 95% (n=95) наблюдений применялась стандартная активность (3,0 – 3,7 ГБк), в 5% – была повышена до 3,8 – 4,0 ГБк на основании выявленных факторов неблагоприятного прогноза. Пациенты пребывали в «закрытом режиме» терапевтического отделения от 2

до 6 суток (Med = 3) после первого курса лечения. У 39 пациентов на основании результатов посттерапевтических исследований была назначена повторная РЙТ в сроки от 6 до 13 месяцев, активностью от 3,0 до 4,2 ГБк (Med = 3,5, Q1-Q3 = 3,5 – 3,7). Суммарная активность двух курсов радионуклидного лечения варьировала от 6,0 до 8,0 ГБк (Med = 7, Q1-Q3 = 6,5 – 7,4). Срок пребывания в специализированном стационаре увеличился в целом до 10 суток (Med = 5). В группе контроля сроки нахождения в стационаре были существенно больше, преимущественно из-за повторного курса РЙТ. По данному показателю группы статистически значимо различались ( $p=0,05$ ). Мощность дозы излучения на третьи сутки в контрольной группе после первой РЙТ составила  $24,3 \pm 6,7$  мкЗв/ч, при повторном курсе – 12-30 мкЗв/ч (среднее –  $22 \pm 4,1$ ) на расстоянии 1 метра от поверхности тела пациента. Статистически значимых различий по данному показателю между группами получено не было ( $p>0,05$ ). Тем не менее, полученные данные свидетельствуют о возможности применения более ранней дозиметрии у больных, оперированных с радионавигационным контролем полноты ТЭ и получивших лечение сниженными активностями  $^{131}\text{I}$ . Применение интраоперационной РЙН позволяло статистически значимо снизить применяемые активности  $^{131}\text{I}$  ( $p<0,00001$ ).

### **Лучевые реакции**

Проведение радионуклидного лечения у большинства пациентов обеих групп лучевых реакция не вызвало. Применение радионуклидной терапии сниженными активностями в основной группе позволило избежать лучевых реакций у 88% ( $n=29$ ) пациентов как во время пребывания в стационаре, так и при дальнейшем наблюдении. У четырех больных (12%) были зафиксированы изолированные ранние клинические проявления воздействия РЙТ: отечность или болезненность в области околоушных слюнных желез (три случая) и тошнота после приема пищи (одно наблюдение). Все выявленные признаки носили транзиторный характер и не влияли на план

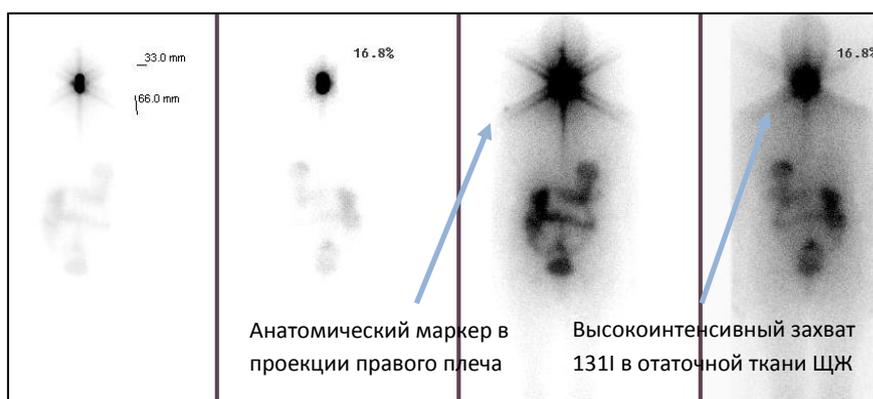
дальнейшего лечения. Проведение РЙА фиксированными активностями у пациентов контрольной группы в 17% случаев (n=17) вызвало клинические проявления таких ранних лучевых реакций, как: сиалоаденит (7%), отек мягких тканей шеи (6%), гастрит (4%). Постлучевые реакции имели транзиторный характер и купировались у всех больных контрольной группы во время пребывания в специализированном отделении. Учитывая тяжесть симптомов у двух пациентов (2%) с клиническими проявлениями лучевого тиреоидита со второго дня пребывания в специализированном отделении были назначены глюкокортикостероидные препараты с последующей отменой в течение трех суток. При выполнении второго курса РЙТ развития ранних лучевых эффектов не отмечалось, но у двух пациентов (2%) были отмечены поздние лучевые осложнения в виде поражения околоушных слюнных желез с развитием ксеростомии.

Основная и контрольная группы были сопоставимы по количеству ранних лучевых реакций (12% и 17%, соответственно). Однако в основной группе не было случаев развития постлучевого тиреоидита, что подтверждало отсутствие функционально значимого ТО после выполнения ТЭ с применением РЙН.

#### **Результаты посттерапевтической планарной сцинтиграфии и гибридного исследования в обеих группах**

В основной группе захват  $^{131}\text{I}$  в проекции ложа ЩЖ составлял от 0% до 4,4% от всего тела (Med = 0,3, Q1-Q3 = 0 – 0,7). Обнаруженные значения включения РФП на посттерапевтической сцинтиграмме позволили назначить большинству пациентов сниженные активности  $^{131}\text{I}$  с целью абляции ТО. При проведении радикального хирургического вмешательства с применением РЙН в основной группе гиперфиксация  $^{131}\text{I}$  в проекции ложа ЩЖ отсутствовала у 45,5% больных. В группе II ни в одном случае не потребовалось назначение повторного курса РЙТ. В группе контроля в 94% случаев было выявлено накопление  $^{131}\text{I}$  в проекции мягких тканей шеи или

верхнего средостения, интенсивностью от 0% до 22,6% над всем телом (Med = 4,65, Q1-Q3 = 1,85 – 12,33). Несмотря на формально радикальное оперативное лечение (согласно данным медицинской документации) в 32% наблюдений интенсивность включения радиоiodа превышала 10% от всего тела, что послужило основанием к назначению повторного курса РЙТ (рисунок 2).



а)

б)

**Рисунок 2.** Посттерапевтическая планарная сцинтиграмма, передняя и задняя проекции (а – с отсечкой фона, для определения истинных функциональных размеров очагов гиперфиксации  $^{131}\text{I}$ ; б – без отсечки фона, для определения локализации очагов накопления РФП). В проекции мягких тканей шеи визуализируются сливающиеся интенсивные очаги фиксации  $^{131}\text{I}$  с захватом 16,8% от всего тела – функционально значимый ТО.

В основной группе захват  $^{131}\text{I}$  остаточной тиреоидной тканью на посттерапевтических сцинтиграммах был статистически значимо ниже, чем в контрольной группе ( $p < 0,00001$ ), свидетельствуя о более частом полном удалении ТО. Отсутствие очагов накопления  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетата на предтерапевтических сканах и низкое значение медианы интенсивности захвата  $^{131}\text{I}$  после РЙА в группе II указывало на функционально незначимый ТО при выполнении оперативного лечения с применением радионавигации. Применение интраоперационной РЙН позволило полностью удалить ткань ЩЖ в 45,5% случаев и провести радионуклидное лечение сниженными активностями в 69,7% больных основной группы.

### **Динамическое наблюдение пациентов после радиойодтерапии**

В группе с применением радионавигации наблюдалось достижение субнормальных уровней ТГ и АТ-ТГ (менее 1 нг/мл) на фоне приема препаратов левотироксина и достижения целевых значений ТТГ. На фоне стимуляционного теста с отменой препаратов левотироксина уровень ТГ не превышал 1,7 нг/мл, при этом в 81,8% наблюдений (n=27) находился в пределах от 0 до 1,0 нг/мл (среднее  $0,4 \pm 0,3$ ). В 18,2% случаев (n=6) было выявлено незначительное повышение значений стимулированного ТГ в интервале от 1,2 до 1,7 нг/мл (среднее  $1,36 \pm 0,2$ ). По результатам ОФЭКТ-КТ в этих случаях у одного пациента был обнаружен увеличенный нижне-ремный ЛУ (до 12 мм по короткой оси) с нечеткой дифференцировкой жировых ворот. По результатам ТАБ со смывом из иглы на ТГ метастатического поражения выявлено не было. Таким образом, в основной группе во всех случаях применение как стандартных, так и сниженных активностей приводило к достижению ремиссии ДРЦЖ.

В контрольной группе уровень ТГ на фоне приема супрессивных доз левотироксина в 91% случаев не превышал 2 нг/мл. У 9% пациентов, получивших ранее один курс РЙТ, были выявлены признаки прогрессирования опухолевого процесса при проведении теста стимуляции ТТГ, сцинтиграфического и гибридного исследований с  $^{123}\text{I}$ . В четырех наблюдениях было выявлено повышение значений стимулированного ТГ до 5,1-13,2 нг/мл без признаков структурной перестройки ЛУ, накопления радиойода в ЛУ и проекции ложа ЩЖ, деструктивных изменений в костях, очагов в легких, что расценивалось как биохимический рецидив. В 5% случаев помимо повышения значений стимулированного ТГ (3,3-22,1 нг/мл) визуализировалось накопление  $^{123}\text{I}$  в проекции регионарных ЛУ. По данным ОФЭКТ-КТ йодпозитивные ЛУ характеризовались отсутствием грубой структурной перестройки и высокоинтенсивным накоплением РФП. Полученные в этих случаях данные являлись показанием к проведению дополнительного курса РЙТ. У всех больных с ранее проведенным

повторным курсом вследствие функционально значимого ТО или йодпозитивными метастазами на пПСГ (n=39) признаков рецидива или прогрессирования обнаружено не было, что, вероятнее всего, обусловлено своевременно назначенным радионуклидным лечением. Данные последующих стимуляционных тестов в группе контроля свидетельствовали о стойкой ремиссии ДРЦЖ в периоде от 2 до 6 лет.

Сравнивая ближайшие результаты лечения больных основной и контрольной групп, по данным обследования через год после радикальной РЙТ, полная абляция тиреоидной и опухолевой ткани подтвердилась в 33 (100%) и 91 (91%) наблюдениях соответственно, что указывало на ремиссию заболевания. РЙТ сниженными и стандартными активностями в основной группе приводила к ремиссии ДРЦЖ на протяжении не менее года. Выполнение второго курса лучевого лечения у пациентов с функционально значимой резидуальной тиреоидной тканью в контрольной группе было обосновано и эффективно.

Однократное введение минимальной диагностической активности  $^{123}\text{I}$  у пациентов основной группы позволяло выполнить обследование на всех этапах хирургического лечения: перед, во время и после операции, контролируя и улучшая результаты ТЭ у больных ДРЦЖ. Применение РЙН обеспечивало интраоперационный контроль объема выполненной ТЭ при минимальной травматизации окружающих мягких тканей.

Особенность нашей работы заключалась в том, что мы изучали влияние методики интраоперационной РЙН на всех этапах лечения – как на хирургическом, так и лучевом. Это позволило нам достигнуть радикальности ТЭ почти у половины больных (45,5%), реализовать индивидуальный подход к назначению терапевтической активности  $^{131}\text{I}$ , снизить применяемые активности не менее чем в 2 раза без ущерба для эффективности. Кроме того, применение РЙН позволяло выявлять больных ДРЦЖ с отсутствием факторов риска прогрессирования, у которых можно отказаться от радионуклидного этапа лечения в пользу динамического наблюдения.

## Выводы

1. Предложенная методика интраоперационной радионавигации с использованием семидневного ограничения пищевого йода, введением 17-37 МБк активности  $^{123}\text{I}$  и радиометрией ложа щитовидной железы, позволяет достоверно установить наличие или отсутствие в ране остаточной тиреоидной ткани.

2. При анализе посттерапевтических планарных сцинтиграфии у больных дифференцированным раком щитовидной железы отсутствие тиреоидной ткани после хирургического лечения с применением радионавигации было достигнуто в 45,5% случаев, с применением визуального контроля ложа щитовидной железы – в 6% наблюдений ( $p < 0,0001$ ); большой объем тиреоидной ткани ( $>10\%$  от всего тела) наблюдался у 32% больных при традиционной методике выполнения тиреоидэктомии и отсутствовал при использовании радионуклидного пособия ( $p = 0,018$ ). Таким образом, у 45,5% пациентов в перспективе можно обсуждать отказ от радиойодабляции в пользу динамического наблюдения.

3. Применение биодозиметрии позволяет в 1,75 раза снизить терапевтическую активность (Med = 2,0 ГБк) при проведении радиойодтерапии за счет отсутствия эффекта перераспределения  $^{131}\text{I}$  в тиреоидный остаток и избежать повторного курса лечения вследствие нерадикального воздействия на предполагаемую остаточную опухоль ( $p=0,0004$ ).

4. Применение радионавигации позволяет уменьшить количество послеоперационных осложнений более, чем в 2 раза ( $p = 0,05$ ), а последующее лечение сниженными активностями позволяет избежать как острых лучевых реакций, так и сократить срок пребывания в специализированном отделении в 1,5 раза (Med = 2 суток).

## Практические рекомендации

1. При использовании в целях радионавигации радиофармпрепарата  $^{123}\text{I}$  натрия йодида изотонического активностью 17 МБк, регистрируемые значения излучения 300 и более распадов в секунду соответствуют тиреоидному остатку и требуют дополнительной санации операционной раны. При меньших значениях детектируемого излучения от мягких тканей ревизию ложа щитовидной железы с целью поиска тиреоидного остатка можно завершить.

2. Радиойоднавигация должна быть проведена всем пациентам с дифференцированным раком щитовидной железы, имеющим показания к органосохраняющему лечению с целью снижения вероятности осложнений хирургического этапа и создания оптимальных условий для последующей радиойодтерапии.

3. При использовании радионавигации последующее радионуклидное лечение может быть проведено средними активностями не более 2 ГБк даже в отсутствие возможности индивидуальной биодозиметрии.

4. Возможность низкодозной радиойодабляции у больных с объективно отсутствующим тиреоидным остатком позволяет прогнозировать сокращение периода пребывания на «закрытом режиме» и оптимизировать, таким образом, пропускную способность отделения радионуклидной терапии.

### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

- 1. Солодкий В. А., Фомин Д. К., Блантер Ю. А. Функционально значимый тиреоидный остаток после радикального хирургического лечения пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы: диагностика и влияние на тактику последующей радиойодтерапии // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. – 2017. – Т. 17. – №. 1.**
- 2. Авилов О.Н., Солодкий В.А., Каприн А.Д., Иванов С.А., Фомин Д.К., Боженко В.К., Севрюков Ф.Е., Крылов В.В., Джикия Е.Л., Блантер Ю.А., Измайлов Т.Р. Результаты лечения больных с диагностированными регионарными метастазами дифференцированного рака щитовидной железы // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. – 2018. – Т. 18. – №. 2.**
- 3. Солодкий В.А., Фомин Д.К., Галушко Д.А., Асмарян А.Г., Блантер Ю.А. Контроль полноты тиреоидэктомии у больных дифференцированным раком щитовидной железы методом интраоперационной радионавигации, влияние на тактику последующей радиойодтерапии // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. – 2018. – Т. 18. – №. 4.**
- 4. Солодкий В.А., Фомин Д.К., Блантер Ю.А. Терапия радиоактивным йодом в эпоху персонализированной медицины // Материалы научно-практической конференции «Инновационные технологии в эндокринологии».- Москва, 01 – 04 марта 2017. .- С. 377.**

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТ-ТГ – антитела к тиреоглобулину

ГБк – гигабеккерель

ДРЩЖ – дифференцированный рак щитовидной железы

КТ – компьютерная томография

ЛУ – лимфатические узлы

мМЕ/л – милли-международных единиц на литр крови

нг/мл – нанограмм на миллилитр крови

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

пПСГ – посттерапевтическая планарная сцинтиграфия

РЙА – радиойодабляция

РЙН – радиойоднавигация

РЙТ – радиойодтерапия

РФП – радиофармпрепарат

СМТШ – сцинтиграфия мягких тканей шеи

ТГ – тиреоглобулин

ТО – тиреоидный остаток

ТТГ – тиреотропный гормон

ТЭ – тиреоидэктомия

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЩЖ – щитовидная железа

Med – медиана

Q1-Q3 – межквартильный интервал