

Н.І. Афанасьєва, Н.І. Луховицька,
Г.І. Ткаченко, Г.В. Грушка, О.М. Астап'єва

ДУ Інститут медичної радіології
ім. С.П. Григор'єва НАМН України, Харків

Аналіз рівня тироглобуліну у хворих на диференційований рак щитоподібної залози в процесі лікування та на етапі моніторингу

Analysis of thyroglobulin level in patients with differentiated thyroid cancer during treatment and monitoring

Summary. Thyroglobulin (TG) level is an important prognostic factor during treatment and monitoring of the patients with differentiated thyroid cancer (DTC). Of 150 investigated patients, 32 with increased TG level were selected. Complex radiation diagnosis was done, dynamics of TG level was determined. Association of TG level and peculiarities of DTC course was analyzed. The indications for further antitumor treatment were determined.

Key words: differentiated thyroid cancer, thyroglobulin, antitumor treatment.

Резюме. Уровень тироглобуліна (ТГ) являється важним прогностическим фактором в процессе лечения и мониторинга больных дифференцированным раком щитовидной железы (ДРЩЖ). Из 150 обследованных пациентов было отобрано 32 с повышенным уровнем ТГ. Проведена комплексная лучевая диагностика и определена динамика уровня ТГ. Проанализирована взаимосвязь между уровнем ТГ и особенностями клинического течения ДРЩЖ. Определены показания для дальнейшего противоопухолевого лечения.

Ключевые слова: дифференцированный рак щитовидной железы, тироглобулин, противоопухолевое лечение.

Ключові слова: диференційований рак щитоподібної залози, тироглобулін, протипухлинне лікування.

Відомо, що диференційований рак щитоподібної залози (ДРЩЗ) — найбільш розповсюджена пухлина ендокринної системи, на яку в середньому припадає 1,0–2,2% від усіх злоякісних новоутворів.

Протягом останніх 20 років рак щитоподібної залози (РЩЗ) визнано самостійною статистичною одиницею в онкологічній статистиці, а кількість його вперше виявлених випадків неухильно зростає як в Україні, так і в країнах Європи та Америки [1]. Якщо після аварії на ЧАЕС основний приріст захворюваності був за рахунок дітей і підлітків, то тепер пік захворюваності змістився в бік молодих дорослих — поширеної категорії осіб працездатного віку. Темпи зростання рівня захворюваності на РЩЗ серед жінок найвищі серед усіх злоякісних новоутворів і випереджають навіть рак грудної залози [2].

Радикальне лікування РЩЗ включає в себе тотальну тироїдектомію, шийну лімфодисекцію, лікування ^{131}I до повної радіонуклідної абляції залишкової тироїдної тканини та довічне супресивну гормонотерапію [3, 4]. Відомо, що не існує альтернативи радіонуклідній терапії при лікуванні хворих на ДРЩЗ, оскільки за рахунок локального накопичення ^{131}I в «залишкової» тканині щитоподібної залози (ЩЗ) або метастатичних вогнищах формуються високі осередкові дози опромінення [5].

На жаль, кількість рецидивів та/або метастазів ДРЩЗ, навіть після радикального лікування і досягнення тироїдної абляції, складає 15–25% [6]. Відомо, що лікування рецидиву захворювання завжди має більш агресивний характер і

гірший прогноз, ніж первинна протипухлинна терапія. Тому зрозуміло, що рання діагностика рецидивів та/або метастазів є вельми нагальним завданням онкоендокринології. Програма довгострокового моніторингу за вилікуваними хворими на ДРЩЗ націлена на вчасне виявлення метастатичного чи рецидивного РЩЗ. До неї включено комплексне променеве обстеження хворих (сонологічне дослідження ділянки шиї та печінки, рентгенологічне дослідження легенів або комп'ютерну томографію (КТ) за показаннями та визначення рівня тироглобуліну (ТГ) [7] — йодистого глікопротеїну, що виробляється тироцитами. Тому у хворих після хірургічного лікування та досягнення тироїдної абляції може спостерігатися невизначуваної або низький (до 5 нг/мл) рівень цього показника. Саме тому рівень ТГ є важливим пухлинним маркером на етапі моніторингу за вилікуваними пацієнтами. Однак при багаторічному спостереженні за хворими на ДРЩЗ у ДУ Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України (комп'ютерна база даних відділення ядерної медицини включає понад 1000 пацієнтів) ми відзначили, що не завжди рівень ТГ відповідає клінічному перебігу тироїдного раку (ТГ понад 300 нг/мл за відсутності тироїдної тканини, чи, навпаки, рівень цього білка залишається невизначуваним при наявності пухлинної тканини). Все це й зумовило необхідність проведення аналізу між рівнем тироглобуліну і характером перебігу ДРЩЗ.

Нашою метою було вивчити взаємозв'язок між рівнем тироглобуліну і характером перебігу диференційованого тироїдного раку в процесі лікування та на етапі моніторингу.

Зі 150 хворих на ДРЩЗ, які проходили лікування у відділенні ядерної медицини (ДУ «ІМР ім. С.П. Григор'єва НАМН України») чи перебували на етапі моніторингу, було відібрано 32 з підвищеним рівнем тироглобуліну, 21 жінку (65,6%) та 11 чоловіків (34,4%). У всіх обстежених гістологічно встановлено діагноз диференційований тироїдний рак: папілярний — у 29 хворих (90,6%), фолікулярний — у 3 (9,4%). Першу стадію пухлинного процесу встановлено в 11 випадках (34,3%), другу — в 4 (12,5%), третю — в 7 (21,9%), четверту — в 10 випадках (31,3%). Слід зауважити, що за прийнятою міжнародною класифікацією I стадія пухлинного процесу визначається всім особам віком до 45 років, хворим на ДРЩЗ, без наявності віддалених метастазів. Тому в таких випадках проводили детальніший аналіз ступеня поширеності пухлинного процесу, завдяки чому і встановлено, що T1N0M0 спостерігався у 5 з 11 хворих (тобто розмір первинної пухлини не перевищував 2 см), у 2 пацієнтів розмір первинної пухлини був 2–4 см, або будь-який з мінімальним поширенням поза залозу, а в 4 осіб з різними розмірами первинної пухлини виявлено метастатично уражені шийні лімфовузли (ЛВ).

Хворим проводили сонологічне дослідження ділянки шиї та печінки (на ультразвуковому сканері ACUSON, Японія), рентгенологічне дослідження легенів (за показаннями — комп'ютерну томографію) і постлікувальну сцинтиграфію всього тіла (активність радіоїоду — від 2220 до 4360 МБк).

Вміст ТГ визначали методом імуноферментного аналізу з використанням стандартних наборів «Тироид ИФА-ТГ», «Тироид ИФА-АтТГ-1» та «Тироид ИФА-ТТГ-1» (Росія, Санкт-Петербург). Дослідження проводили на фоні відміни прийому тироїдних гормонів протягом 4–6 тижнів.

У результаті проведеного аналізу залежно від підвищеного рівня ТГ усіх хворих було розподілено на 4 групи: 1-шу — 11 осіб з рівнем ТГ 10–50 нг/мл; 2-гу — 5 з 50–100 нг/мл; 3-тю — 3 особи з 100–200 нг/мл і 4-ту — 13 хворих з ТГ 200–600 нг/мл. Результати обстеження наведено у таблиці.

У 7 з 11 пацієнтів 1-ї групи зростання рівня тироглобуліну з 0 до 50 нг/мл виявлено на етапі моніторингу, тобто після досягнення тироїдної абляції. В усіх йоднегативні постлікувальні скани і невизначуваний рівень ТГ досягнуто після 2 курсів радіоїодотерапії (РІТ) сумарною активністю 4000–6000 МБк. Можна припустити, що навіть відсутність фіксації радіофармпрепарату (РФП) на постлікувальних сканах при дворазовому використанні ¹³¹I є малозначущим фактором, щоб вважати таких хворих виликуваними, і вони потребують ще одного курсу РІТ. Серед них у 5 випадках було діагностовано рецидив захворювання у вигляді віддалених метастазів тироїдного раку в легені, виявлених скінтиграфічно на постлікувальних сканах (що в 3 випадках підтверджене й при КТ), місцевий рецидив сонологічно встановлено в 2 осіб.

У 4 пацієнтів з підвищеним до 50 нг/мл рівнем ТГ жодним з променевих методів дослідження (враховуючи постлікувальну скінтиграфію) виявити рецидивної чи метастатичної пухлинної тканини не вдалося. Отже, такі хворі потребують динамічного спостереження і обстеження з використанням ПЕТ.

Серед 5 хворих 2-ї групи в 1 пацієнта з метастазами тироїдного раку в легені, незважаючи на позитивну скінтиграфічну динаміку, ми спостерігали стабільно високий рівень ТГ протягом усього лікування. Цей пацієнт продовжує лікування радіоїодом. У 3 випадках, при досягненні тироїдної абляції і відсутності пухлинної тканини при УЗД, зберігався високий рівень ТГ протягом 1 року. Ми вважаємо, що такі хворі потребують активного динамічного спостереження, і за відсутності зниження рівня протягом кількох місяців — повторного лікування радіоїодом. У 1 хворого спостерігалася підвищення рівня ТГ з 0 до 90,8 нг/мл на етапі моніторингу, коли минув рік після завершення радіоїодотерапії з досягненням повної радіонуклідної абляції. Рецидив захворювання в даному випадку встановлено лише за рівнем ТГ, отже цей хворий потребує лікування радіоїодом з наступною постлікувальною скінтиграфією на «залишкових» активностях ¹³¹I-натрію йодиду після видачі лікувальних активностей радіоїоду.

У всіх 3 хворих 3-ї групи на етапі моніторингу було зафіксовано підвищення рівня ТГ з 0 до 200 нг/мл і встановлено рецидив тироїдного раку у вигляді віддалених метастазів у легені у 2 хворих і в лімфовузлі середостіння — в 1, що було підтверджено і при КТ ший та грудної клітки. Всім пацієнтам розпочато РІТ з приводу рецидивів ДРЦЗ.

Найбільше хворих на ДРЦЗ — 13 налічувалося в 4-й групі з високим рівнем ТГ — 200–600 нг/мл. Серед них такий значно підвищений рівень ТГ, зумовлений поширеним онкологічним процесом, у 7 випадках було встановле-

но на початку спостереження в ІМР. У 5 осіб відбувалося продовження захворювання у вигляді місцево-поширеної форми тироїдного раку, що підтверджено клінічно (масивна неоперабельна пухлина на шії) та при сонологічному дослідженні, а в 2 хворих із 7 виявлено й віддалені метастази в легені (всім досліджуваним проводиться паліативна РІТ).

У 2 хворих після досягнення тироїдної абляції виявлено значне зростання рівня ТГ. Рецидиви та/або метастази тироїдного раку в легені підтверджено як на постлікувальних сканах, так і при КТ.

Особливої уваги потребують 4 пацієнти з досягнутою тироїдною абляцією, але зі значно підвищеним рівнем ТГ, визначеним неодноразово протягом 2 років. Всім їм проведено комплексне обстеження (УЗД, КТ двох ділянок та скінтиграфія всього тіла після видачі високих активностей ¹³¹I (3700 МБк)). Жодним з названих методів дослідження пухлинної тканини не виявлено. Ми вважаємо, що такі значно підвищені показники рівня ТГ не можуть мати хибно-позитивного характеру, вони свідчать про рецидив, який важко візуалізувати доступними нам методами. Відомо, що діагностична інформативність постлікувальної скінтиграфії помітно перевищує дані інших методів дослідження, включно з КТ. Таким чином, можна твердити, що рецидиви та/або метастази тироїдного раку в даному випадку відрізняються радіоїодорезистентністю, що вимагає дій, спрямованих на її подолання. Такі пацієнти потребують більш глибокої діагностики з використанням ПЕТ/КТ чи ОФЕКТ/КТ.

Для наочності визначення рівня тироглобуліну, навіть незначної його кількості, в ранній діагностиці метастазів та/або рецидивів ДРЦЗ наводимо клінічний приклад.

Хвора П-нь Е.В., 1960 р. нар., іст. хвороби № 63353.

Діагноз: рецидив папілярного раку щитоподібної залози, рТ4АN1АM0, метастази в лімфовузлі середостіння, легені, після комплексного лікування. 4а стадія, 2-га клінічна група. Гіпотиреоз тяжкого ступеня.

Із анамнезу хвороби відомо, що збільшення ЩЗ відзначено ще в юності. Не спостерігалася і не лікувалася. Значне збільшення ЩЗ помітила в грудні 2007 р. Уперше звернулася до лікаря в березні 2008 р. При пункційній біопсії виявлено карциному ЩЗ. Було прийнято рішення про хірургічне втручання, яке виконали 17.04.2008 р. у обсязі тироїдектомії з двобічною шийною лімфаденектомією; ПГВ № 5803-15 — папілярна карцинома з множинними метастазами. Макроскопічно: пухлина 9,5 × 4,5 см, яка проростає капсулу ЩЗ і претироїдні м'язи. Множинні лімфовузлі від 2,0 × 2,0 до 7,5 × 4,0 см. У всьому матеріалі — зростання пухлини з папілярних структур. Звернулася в ІМР для обстеження і визначення лікувальної тактики. Морфологічний діагноз

Результати обстеження пацієнтів на диференційований рак щитоподібної залози з підвищеним рівнем тироглобуліну

| Група хворих | Рівень ТГ, нг/мл | n | Кількість виявлених випадків пухлинної тканини серед обстежених даним методом | | | |
|--|------------------|----|---|--------|-------|--|
| | | | УЗД | Ro ОГК | КТ | постлікувальна скінтиграфія з ¹³¹ I |
| 1 | 10–50 | 11 | 2/11 | 0/11 | 3/5 | 5/9 |
| 2 | 51–100 | 5 | 0/5 | 0/5 | 1/3 | 1/1 |
| 3 | 101–200 | 3 | 0/3 | 0/3 | 3/3 | 3/3 |
| 4 | 201–600 | 13 | 7/3 | 0/13 | 4/7 | 7/13 |
| Усього випадків за даним методом дослідження | | | 9/32 | 0/32 | 11/18 | 16/26 |

Примітки: ТГ — тироглобулін, УЗД — ультразвукове дослідження, Ro ОГК — рентгенографія або рентгеноскопія органів грудної клітки, КТ — комп'ютерна томографія.

було підтверджено. Відповідно до програми лікування хворій було рекомендоване проведення радіоїодотерапії, яку розпочато в травні 2008 р. На постлікувальних сканах травні, жовтні 2008 р. та квітні 2009 р. візуалізувалася фіксація РФП у типовому місці. Тироїдної абляції досягнуто в жовтні 2009 р. Сумарно отримала 8140 МБк ¹³¹I-натрію йодиду. Однак при першому контрольному обстеженні рівень ТГ становив 329 нг/мл, у зв'язку з чим хворій було рекомендовано продовжити РІТ.

Унаслідок рецидиву тироїдного раку лікування розпочато в травні 2010 р. На постлікувальних сканах виявлено фіксацію РФП у типовому місці і середньо-базальних відділах обох легенів. На комп'ютерній томограмі органів грудної клітки (ОГК) від 20.06.10 р. — лімфовузол 21×18×28 мм у верхньому середостінні. Рівень ТГ на фоні відміни гормонотерапії від 14.09.10 р. — 20 нг/мл. На постлікувальних сканах від 29.09.10 р. — фіксація РФП у верхньому середостінні (ЛВ середостіння) і базальних відділах лівої легені. Комп'ютерна томографія ОГК від 23.09.11 р. — лімфовузол середостіння без даних на зростання, є дані на деяке зменшення цього лімфовузла в окремих вимірюваннях. Отримувала 200 мкг тироксину, ТТГ — 0,08 мМОд/л.

На цей час хвора продовжує лікування радіоїодом з позитивною динамікою, підтвердженою як скінтиграфічно, так і при КТ. Отже на даному клінічному прикладі проілюстровано важливу роль визначення рівня ТГ на етапі моніторингу, його відповідність клінічній картині.

Регулярне і динамічне визначення рівня тироглобуліну є важливим прогностичним фактором як на етапах лікування, так і при моніторингу вилікуваних хворих для вчасного виявлення рецидивів та/або метастазів тироїдного раку.

Пацієнти зі стабільно високими показниками рівня ТГ на етапах лікування, навіть за відсутності візуалізації пухлинної тканини променевими методами дослідження потребують продовження лікування радіоїодом.

Незначне зростання рівня ТГ слід розцінювати як рецидив тироїдного раку, що є показанням для проведення повного комплексного обстеження з використанням КТ, ультразвукової діагностики і постлікувальної скінтиграфії після використання лікувальних активностей радіоїоду.

Відсутність візуалізації рецидивів та/або метастазів усіма доступними нам методами діагностики у хворих з різко підвищеним рівнем ТГ (200–600 нг/мл) ще раз підтверджує необхідність використання таких методів дослідження, як ПЕТ чи ОФЕКТ/КТ з використанням інших туморотропних, зокрема радіоїоду, радіофармпрепаратів, використання яких буде інформативним для хворих на диференційований рак щитоподібної залози.

Література

1. Pachini F., Castagna M.G., Brilli L., Pentheroudakis G. // *Ann. of Oncol.* — 2009. — Vol. 20, № 4. — P. 143–146.
2. Валдина Е.А. Заболевания щитовидной железы. — С. Петербург, 2006. — 368 с.
3. Lin J.D., Chen S.T., Chao T.C., Weng H.F. // *Arch. Surgery.* — 2005. — Vol. 140, № 10. — P. 940–945.
4. Wartofsky L. // *Hormones.* — 2010. — Vol. 9, № 2. — P. 103–108.
5. Джужа Д.А., Ларин А.С., Черенько С.М., Горобейко М.Б. // *Онкол.* — 2002. — Т. 4, № 3. — С. 197–199.
6. Bal C.S., Kumar A., Pant G.S. // *Nucl. Med. Commun.* — 2003. — Vol. 24. — P. 203–208.
7. Sawka A.M., Thephamongkhon K., Brouwers M. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — Vol. 89, № 8. — P. 3668–3676.

Н.А. Добровольський, Л.П. Іванова,
Л.І. Богданович, О.В. Кулічкова

Одеський обласний онкологічний диспансер

П'ятирічна безрецидивна виживаність після комбінованого лікування диференційованого раку щитоподібної залози

Five-year relapse-free survival after combination treatment for differentiated thyroid cancer

Summary. The results of treatment of patients with diffuse thyroid gland cancer with radioactive iodine as one of the constituents of the combination treatment are shown. Analysis of 5-year clinical follow up of 81 patients with diffuse thyroid cancer, treated at Odessa Regional Cancer Hospital, was done. Radioiodine therapy of patients with diffuse thyroid gland cancer is an integral part of combination treatment allowing considerable increase of the duration of life and improvement of the quality of life of the patients.

Key words: differentiated thyroid cancer, radioactive iodine, radioiodine therapy.

Резюме. Показаны результаты лечения больных с дифференцированным раком щитовидной железы (ДРЩЖ) радиоактивным йодом как одной из составляющих комбинированного лечения. Проведен анализ 5-летнего диспансерного наблюдения за 81 пациентом с ДРЩЖ, получившим комбинированное лечение в Одесском областном онкологическом диспансере.

Радиоiodотерапия ДРЩЖ — неотъемлемая составная комбинированного лечения, которое дает возможность значительно повысить продолжительность и улучшить качество жизни больных.

Ключевые слова: дифференцированный рак щитовидной железы, радиоактивный йод, радиоiodотерапия.

Ключові слова: диференційований рак щитоподібної залози, радіоактивний йод, радіоїодотерапія.

Рак щитоподібної залози (РЩЗ) досі є однією з найбільш розповсюджених пухлин органів ендокринної системи і становить 1–2 % від усіх злоякісних захворювань. За останні два десятиліття спостерігається помітне його поширення в пацієнтів молодого віку. У структурі захворюваності високо- і помірно диференційовані форми (папілярний, фолікулярний, змішаний) РЩЗ складають 85–90%. В Одеській області щорічно вперше виявляють близько 120 пацієнтів з діагнозом РЩЗ (1,3% від загальної кількості захворювань). Зокрема папілярний рак складає близько 76%, фолікулярний — 14%, медулярний — 5–6%, недиференційований і анапластичний 3–4%.

За даними канцер-реєстру України, в 2005 році був зареєстрований 2231 випадок уперше виявленого РЩЗ, тоді як у 2006 р. — 2381, 2007 р. — 2399, 2008 р. — 2505, 2009 р. — 2499, 2010 р. — 2600.

В Одеській області в 2001 р. зареєстровано 112 випадків захворювання на РЩЗ, у 2005 р. — 111, 2006 р. — 96, 2007 р. — 124, 2008 р. — 115, 2009 р. — 114, 2010 р. — 98, 2011 р. — 136 випадків.

Основним методом лікування РЩЗ була тиреоїдектомія, головна мета якої — повне видалення первинної пухлини, явно уражених регіонарних лімфовузлів і основної маси здорової тканини ЩЗ.

Другим етапом лікування диференційованого РЩЗ була радіоїодотерапія ¹³¹I (РІТ), її перевага — вибірковий вплив на автономно функціонуючі пухлинні ділянки, при мінімальному променевому впливі на весь організм.