

О.И. Солодянникова
Г.Г. Сукач
Д.А. Джужа
О.П. Нечай

Институт онкологии
АМН Украины, Киев, Украина

Ключевые слова: медулярный рак щитовидной железы, MIBG-терапия, мониторинг, медикаментозное сопровождение радионуклидной терапии.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ РАДИОНУКЛИДНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ МЕДУЛЛЯРНОМ РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Резюме. Согласно протоколу, утвержденному Европейской ассоциацией ядерных медиков, пролечено 22 больных с местно-распространенным раком щитовидной железы с помощью ^{131}I -MIBG. Мониторинг после радионуклидной терапии проводили с помощью $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -карбомека с интервалом 1 раз в полгода. Приведены данные относительно эффективности ^{131}I -MIBG-терапии и проанализированы результаты наблюдения этих больных. Доказано, что использование радионуклидной терапии и диагностики значительно повышает эффективность комплексного лечения и мониторинга пациентов с медулярной карциномой.

Стандартная схема лечения при медулярном раке щитовидной железы (МРЩЖ) включает в себя хирургическое удаление железы и диссекцию центральной группы шейных лимфатических узлов (ЛУ). Химиотерапия такими препаратами, как доксорубицин, циклофосфамид, блеомицин и цисплатин, мало результативна и ее эффективность, по данным различных авторов, колеблется от 15 до 25% [1, 5]. Терапия внешним облучением востребована в основном в качестве паллиативной на стадии метастазирования [2]. В некоторых исследованиях отмечается, что послеоперационная лучевая терапия на область шеи помогает контролировать появление микроскопических метастатических очагов медулярной карциномы. Brierley с соавторами показали, что у больных, которым после операции проводили лучевую терапию, лишь в 14% случаев отмечали поражения ЛУ, микроскопические резидуальные очаги, в то время без применения лучевой терапии в послеоперационный период, эти нарушения отмечали у 48% пациентов [3].

Ограниченность возможностей вышеперечисленных консервативных методов лечения при МРЩЖ привела к тому, что в 90-х годах прошлого столетия начали активно использовать радионуклидные препараты. Наиболее часто применяют ^{131}I -мета-йодбензилгуанидин (MIBG), а также аналоги соматостатина [4, 7]. Терапию с помощью октреотида чаще проводят при метастатическом поражении у больных с МРЩЖ [6]. Исследования с использованием меченных йодом моноклональных антител к канцероэмбриональному антигену показали, что препарат хорошо захватывается опухолью, однако стойкий лечебный эффект без развития признаков токсичности в течение 26 мес отмечали у более чем 50% пролеченных пациентов [8].

Учитывая низкую чувствительность опухолевых клеток к химиотерапевтическим препаратам

и дистанционной гамма-терапии, и тот факт что радионуклидное лечение — метод выбора в случаях неоперабельных опухолей, а также один из этапов комбинированной терапии, мы решили проанализировать первые результаты лечения ^{131}I -MIBG 22 больных с МРЩЖ.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Лечение проводили в соответствии с протоколом, утвержденным Европейской ассоциацией ядерных медиков. Препарат в дозе 3,7 ГБк внутривенно вводили больному. Время инфузии составило 1,5–2 ч, для чего содержимое флакона предварительно разводили и вводили во флакон с физиологическим раствором NaCl (200 мл). За неделю до введения препарата больным отменяли такие лекарственные средства, как блокаторы кальциевых каналов, симпатомиметики, трициклические антидепрессанты, блокаторы адренорецепторов. Контроль токсического влияния препарата на костный мозг проводили на основании анализов крови (перед введением, через два дня после введения и перед выпиской из стационара). С целью изучения биологического распределения препарата больным через сутки, двое и перед выпиской проводили сканирование всего тела.

Для профилактики возможной тошноты и рвоты перед введением ^{131}I -MIBG пациентам назначали трописетрон или метоклопрамид. Метоклопрамид в объеме 2 мл вводили за полчаса до инфузии ^{131}I -MIBG. Для предупреждения повторного приступа тошноты инъекцию препарата повторяли через сутки. Трописетрон в объеме 5 мл вводили за полчаса до инфузии ^{131}I -MIBG.

Больным с сопутствующей гипертонической болезнью и принимавшим антагонисты кальция, за неделю до MIBG-терапии назначали альтернативные гипотензивные препараты, а именно: ингиби-

торы ангиотензинпревращающего фактора, периферические вазодилататоры, мочегонные.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

^{131}I -MIBG-терапию получили 22 больных с МРЩЗ. Из них: 18 пациентов пролечены однократно, 4 больным этот метод лечения применен повторно, с интервалом в один год. Все пролеченные больные наблюдались раз в полгода, первое сканирование всего тела проводили на остаточной лечебной активности ^{131}I -MIBG.

32 больным скинтиграфия всего тела (СВТ) с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -карбомеком проводилась после хирургического лечения, из них у 16 — один раз (полгода наблюдения), у 14 — дважды (год наблюдения), у 2 — три раза (полтора года наблюдения). У одного пациента, получившего лечение ^{131}I -MIBG, СВТ с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -карбомеком через 1 год после курса терапии, стала основанием для повторной лимфодиссекции шейных ЛУ. 3 больным, не прошедшим курс ^{131}I -MIBG-терапии, после СВТ с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -карбомеком также проводили повторное хирургическое вмешательство — удалены надключичные ЛУ.

В процессе лечения и наблюдения больных с МРЩЖ выявлена различная реакция на терапию ^{131}I -MIBG. Так, **больная А.**, 1950 г. р., находилась в хирургическом отделении с 27.10.03 по 07.11.03 г. с диагнозом «медуллярный рак щитовидной железы рT₄N₁M₀». По данным ультразвукового исследования при поступлении выявлен узел в левой доле железы, округлой формы, без четких границ, гипоехогенный. Объем железы по Bgunn: правая доля — 5,44 см³, левая — 17,8 см³. По данным тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии (ТАПБ) выявлен эпителий с выраженными признаками пролиферации и атипии, что указывало на наличие карциномы. Уровень кальцитонина при поступлении в стационар составил 164 пмоль/л. 30.10.03 г. больной проведена операция: экстрафасциальная тиреоидэктомия, двусторонняя латеральная диссекция шеи, лимфаденэктомия нижнего и среднего югулярного коллектора слева, удаление надключичного метастатического ЛУ шеи. Данные патогистологического заключения — МРЩЖ, признаки экстраорганной инвазии, метастазы в ЛУ. Уровень кальцитонина после операции (от 20.01.04 г.) составил 38,2 пмоль/л. Больной предложено лечение ^{131}I -MIBG и 01.03.04 г. в стационаре отдела ядерной медицины ей провели инфузию 3,7 ГБк. Предварительно внутримышечно вводился трописетрон в объеме 5 мл. Осложнений при введении и побочных действий препарата не отмечали. Перед выпиской пациентке проведено сканирование всего тела. На рис. 1 представлены результаты проведенного исследования. Контрольные ультразвуковые исследования через 2 и 6 мес не выявили патологических изменений, связанных с основным заболеванием. Однако результат определения

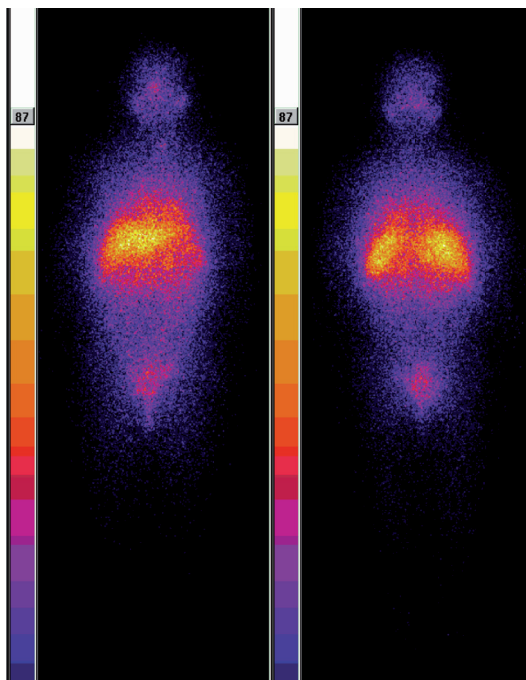


Рис. 1. Больная А., сканирование тела на первой остаточной лечебной активности ^{131}I -MIBG

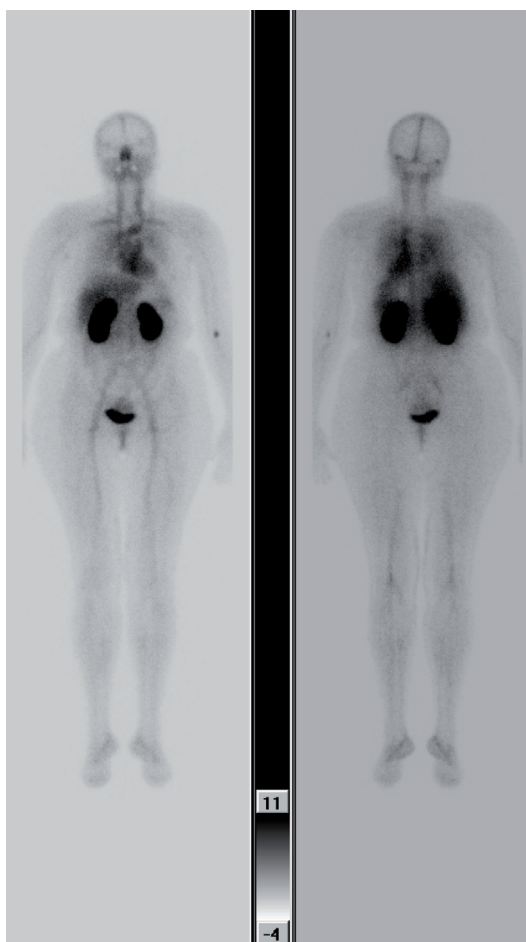


Рис. 2. Больная А., сканирование тела на остаточной активности после повторного курса лечения ^{131}I -MIBG

уровня кальцитонина показал, что у пациентки возможна пролонгация заболевания. Проведено повторное введение ^{131}I -MIBG в той же дозе. На рис. 2 приведены сканограммы всего тела и об-

ласти щитовидной железы после повторного лечения. Через 3 мес после повторного курса терапии ^{131}I -MIBG, проведена скintiграфия с $^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{V})$ — карбомеком. На рис. 3 приведен скан всего тела. Очагов повышенной фиксации радиофармпрепарата (РФП) в области щитовидной железы и мест возможного метастазирования медуллярной карциномы не выявлено.

Больная Б., 1976 г. р., находилась в хирургическом отделении с 09.03.04 по 18.03.04 г. с диагнозом «медуллярный рак щитовидной железы $\text{pT}_3\text{N}_1\text{M}_0$ ». При поступлении по данным ультразвукового исследования в правой доле выявлен узел диаметром 40 мм, в левой доле — до 6 мм, округлой формы, без четких границ, гипоэхогенные. Объем железы по Bunn: правая доля — $21,8\text{ см}^3$, левая — $7,8\text{ см}^3$. ТАПБ — подозрение на карциному. Уровень кальцитонина до операции не определяли. 10.03.04 г. больной провели экстрафасциальную тиреоидэктомию, двустороннюю диссекцию шеи, лимфаденоэктомию. Результаты патогистологического исследования подтвердили МРЩЖ, установив многофокусный рост и наличие метастазов в ЛУ. Через 8 дней после операции уровень кальцитонина составил $45,5\text{ пмоль/л}$. Пациентке реко-

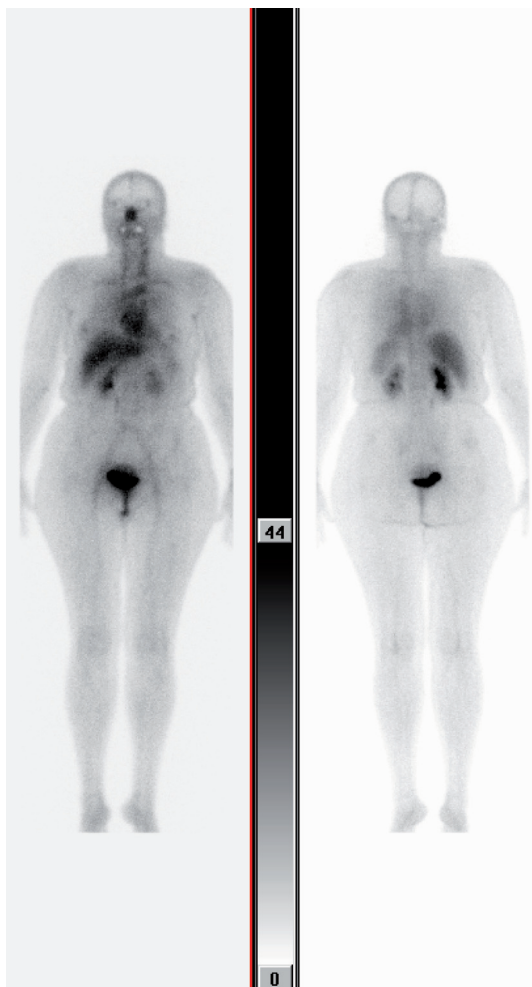


Рис. 3. Больная А., сканирование тела с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -карбомеком через 3 мес после ^{131}I -MIBG-терапии

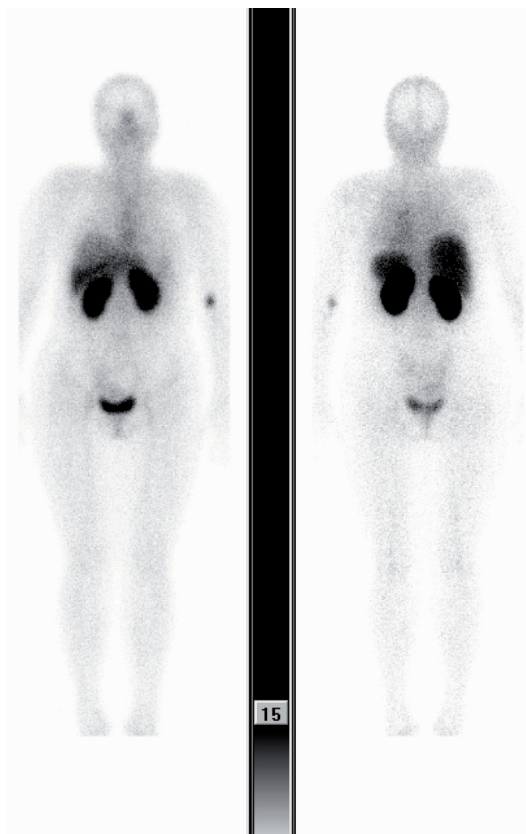


Рис. 4. Больная Б., сканирование тела на остаточной лечебной активности ^{131}I -MIBG (однократное лечение)

мендована радионуклидная терапия ^{131}I -MIBG и 13.04.04 г. проведено внутривенное введение $3,7\text{ ГБк}$. Осложнений или побочных явлений не отмечали. На рис. 4 приведен скан всего тела и области щитовидной железы, полученный на 5-й день пребывания больной в стационаре. Уровень кальцитонина после радионуклидной терапии составил $9,86\text{ пмоль/л}$. Мониторинг более отдаленного этапа лечения не выявил пролонгации заболевания, так как данные ультразвукового исследования и определение уровня кальцитонина через 2, 6 и 9 мес не выявили наличия очагов метастазирования.

Больная В., 1925 г. р., находилась в хирургическом отделении с 19.04.04 по 05.05.04 г. с диагнозом «медуллярный рак щитовидной железы $\text{pT}_2\text{N}_2\text{M}_0$ ». Метастазы в пре- и паратрахеальных ЛУ. Состояние после тиреоидэктомии (06.11.01 г.). ТАПБ — метастазы медуллярного рака. 20.04.04 г. больной проведена лимфаденоэктомия. Уровень кальцитонина, который до операции составлял $89,4\text{ пмоль/л}$, после оперативного вмешательства снизился до $57,3\text{ пмоль/л}$. Патогистологическое исследование подтвердило метастазы МРЩЖ в ЛУ. С 06.07.04 по 12.07.04 г. пациентка получала лечение ^{131}I -MIBG. За неделю до радионуклидной терапии больной отменили гипотензивный препарат нифидипин, относящийся к антагонистам кальция, и назначена комбинация каптоприл + гидрохлоротиазид. На рис. 5 приведен скан всего тела,

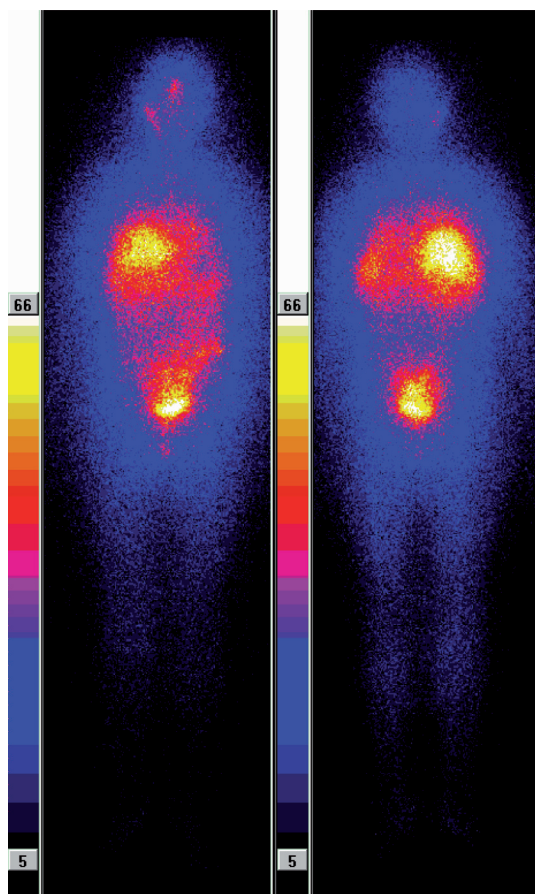


Рис. 5. Больная В., сканирование тела на остаточной лечебной активности ^{131}I -MIBG

полученный на 6-й день пребывания в стационаре. Наблюдение больной в течение 6 мес не выявило прогрессирования заболевания по уровню кальцитонина, однако по данным ультразвукового исследования через 5 мес после радионуклидной терапии определен пораженный паратрахеальный ЛУ. Пациентке предложен повторный курс лечения ^{131}I -MIBG.

Больная Г., 1951 г. р., по поводу МРЩЖ ($pT_3N_1M_0$) прооперирована 4 года назад. До момента обследования и госпитализации в отдел ядерной медицины Института онкологии по месту жительства систематически не наблюдалась. Поводом для обращения в Институт онкологии стало увеличение шейных ЛУ и боли в спине. Больной проведена сцинтиграфия с $^{99m}\text{Tc(V)}$ -карбомеком и определен уровень кальцитонина. Сканирование всего тела позволило выявить (рис. 6) очаги повышенной фиксации РФП в ЛУ шеи, легких, печени. На основании консилиума хирурга, лучевого терапевта и ядерного медика, пациентке предложили курс ^{131}I -MIBG-терапии. Несмотря на введение трописетрона в объеме 5 мл до инфузии ^{131}I -MIBG, у пациентки отмечали повторные приступы тошноты и рвоты, вследствие чего противорвотный препарат вводили еще два раза. Через сутки после инфузии ^{131}I -MIBG у пациентки повысилось артериальное давление до 190/110 мм. рт. ст. с развитием признаков гипер-

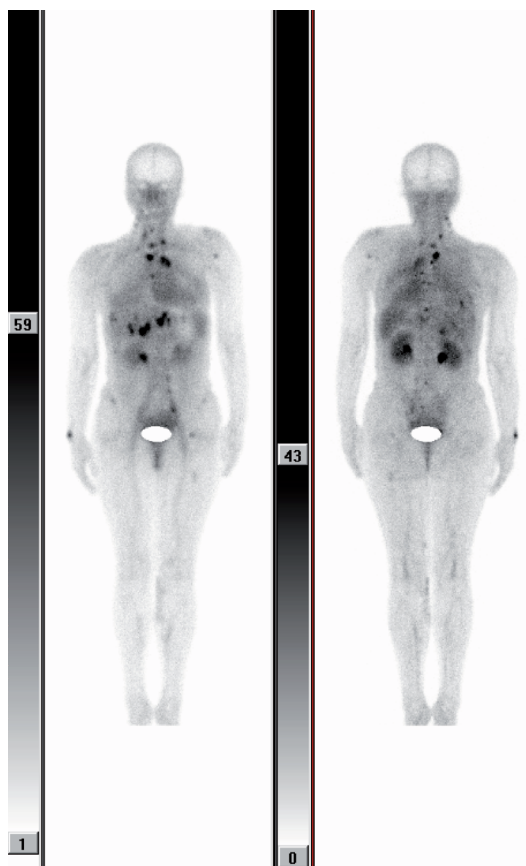


Рис. 6. Больная Г., сканирование тела на остаточной лечебной активности ^{131}I -MIBG, множественные отдаленные метастазы

тонического криза. Купировали внутримышечным введением бендазола, папаверина и платифиллина. Перед выпиской больной проведено сканирование всего тела и рекомендовано контроль с помощью ультразвукового исследования через 2 мес и сцинтиграфию с $^{99m}\text{Tc(V)}$ -карбомеком через 3 мес.

Таким образом, подытоживая вышеизложенное, можно предположить, что использование этого способа радионуклидной терапии повысит эффективность комплексного лечения МРЩЖ и его метастазов.

ВЫВОДЫ

1. Использование радионуклидной терапии и диагностики существенно повышает результативность комплексного лечения и мониторинга больных на МРЩЖ.
2. ^{131}I -MIBG — терапия МРЩЖ нуждается в дополнительном лекарственном сопровождении для устранения побочных воздействий РФП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Averbuch WTSD, Ball DW, *et al.* Treatment of advanced medullary thyroid carcinoma with a combination of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine. Cancer 1994; 73: 432–6.

2. **Brunt LM, Wells SA.** Advances in the diagnosis and treatment of medullary thyroid carcinoma. *Surg Clin North Am* 1987; **67**: 263–79.

3. **Brierley J, Tsang R, Simpson WJ, et al.** Medullary thyroid cancer; analyses of survival and prognostic factors and the role of radiation therapy in local control. *Thyroid* 1996; **6**: 305–10.

4. **Castellani MR, Alessi A, Savelli G, et al.** The role of radionuclide therapy in medullary thyroid cancer. *Tumori* 2003; **89** (5): 560–2.

5. **Franc S, Niccoli-Sire P, Cohen R, et al.** Complete surgical lymph node resection does not prevent authentic recurrences of medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol* 2001; **3** (55): 403–9.

6. **Hyer SJ, Vini L, A'Hern R, et al.** Medullary thyroid cancer: multivariate analysis of prognostic factors influencing survival. *Eur J Surg Oncol* 2000; **26** (7): 686–90.

7. **Troncone L, Rufini V.** ¹³¹I-MIBG therapy of neural crest tumours (review). *Anticancer Res* 1997; **17** (3B): 1823–31.

8. **Voutilainen PE, Multanen M, Haapiainen RK, et al.** Long term prognosis of medullary thyroid carcinoma in 39 patients. *Ann Chir Gynaecol* 2000; **4** (89): 291–7.

DRUG SUPPORT OF RADIONUCLLEAR THERAPY OF THYROID GLAND MEDULLAR CANCER

*O.I. Solodyannikova, G.G. Sukach,
D.A. Dzhuzha, O.P. Nechay*

Summary. *According to the protocol of the European Association of Nuclear Medicine 22 patients with have been treated with ¹³¹I-MIBG. Control monitoring with ^{99m}Tc-carbomec all patients underwent 6 monthes after the radionuclide treatment. The paper reports the efficacy of ¹³¹I-MIBG-therapy. Outcomes of long-term observing of these patients are analyzed. It has been proved that the radionuclide therapy and diagnostic improve efficient of complex treatment and monitoring among patients with medullar thyroid carcinoma.*

Key Words: medullar thyroid carcinoma, MIBG-therapy, monitoring, drug's support of radionuclear therapy.