

РАДІОНУКЛІДНО-МЕДИКАМЕНТОЗНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ З МНОЖИННИМИ ВІДДАЛЕНИМИ МЕТАСТАЗАМИ

Мечев Д. С., Щербіна О. В.

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика

Розглянуто радіонуклідну та медикаментозну терапію множинних віддалених метастазів у хворих на рак щитовидної залози. Описано характеристики радіофармпрепаратів: Na^{131}I , ортофосфату натрію ($\text{Na}_2\text{H}^{32}\text{PO}_4$), ^{89}Sr -хлориду. Наведено запропоновані схеми лікування множинних метастазів в легені та скелет у хворих на рак щитовидної залози.

Ключові слова: рак щитовидної залози, метастази в легені, метастази в скелет, радіонуклідна терапія радіофармпрепарати.

Рак щитовидної залози викликає особливу зацікавленість в зв'язку з аварією на ЧАЕС та встановленим впливом на виникнення цієї патології радіоактивного забруднення. Постійно зростає кількість злоякісних пухлин цієї локалізації. Питання діагностики і лікування раку щитовидної залози в залежності від різних гістологічних форм достатньо вивчені, як за кордоном, так і в нашій країні [3, 5, 7]. Незаперечною є і основна схема лікування раку щитовидної залози, що складається з хірургічного, променевого (радіоїодтерапія високодиференційованих форм раку, радіотерапія низькодиференційованих форм) та гормонального видів.

Наразі, є ряд питань, які недостатньо вивчені і висвітлені в літературі; одним з таких питань є проблема лікування множинних метастазів в легені та скелет. Традиційний спосіб лікування хворих на рак щитовидної залози з множинними метастазами в легені передбачає пероральне призначення емпіричних активностей радіофармпрепарату Na^{131}I в кілька етапів з інтервалом в 6 міс. і більше до повного зникнення візуалізації метастатичного ураження [1, 6]. Основним недоліком даного способу лікування є те, що при цьому не проводиться корекція активностей для нівелювання ефекту тиреоїдного станінгу та для подолання підвищеної радіорезистентності тиреоїдних клітин, а також не використовується в повній мірі ефект збереження радіочутливості тиреоїдних клітин, що втрачається при класичних подовжених термінах радіоїодтерапії. Для лікування метастазів в скелет у хворих на рак щитовидної залози здебільшого застосовують радіоїодтерапію та дистанційну променеву терапію окремих метастатичних вогнищ.

Для проведення радіонуклідної терапії у хворих на рак щитовидної залози на сьогоднішній день використовують наступні радіофармпрепарати [1, 2, 4].

Na^{131}I застосовують для абляції залишкової

тканини, терапії регіонарних та віддалених метастазів раку щитовидної залози. Завдяки високій специфічності препарат накопичується в тиреоїдних тканинах, в тому числі і в метастазах. ^{131}I випромінює β -випромінювання (максимальна енергія – 0,61 МеВ, середня – 0,192 МеВ), і γ -випромінювання з енергією 0,364 МеВ. Наявність в спектрі випромінювання препарату γ -променів дозволяє діагностувати метастази раку щитовидної залози, контролювати розподіл РФП в організмі в процесі лікування.

Для терапії метастазів в скелет застосовують наступні радіофармпрепарати.

^{32}P – двоаміщений фосфат (ортофосфат) натрію ($\text{Na}_2\text{H}^{32}\text{PO}_4$). ^{32}P – чистий β -випромінювач з періодом напіврозпаду 14,3 дб. Максимальна енергія β -часток – 1,71 МеВ, середня – 0,695 МеВ. Максимальний пробіг частинок в тканинах – 8 мм. Препарат вводять перорально, разова активність складає 200–225 МБк, на курс лікування – 400–450 МБк. Тумороцидний ефект дії ^{32}P пов'язаний як з безпосереднім пошкодженням β -випромінюванням метастазів, так і з його перетворенням в ізотоп сірки ^{32}S , що призводить до ураження молекули ДНК. Знеболюючий ефект пов'язують з ураженням клітин, здатних продукувати медіатори болю. Проте цей РФП має значну мієлотоксичність, яка виявляється лейкопенією, тромбоцитопенією або панцитопенією. Панцитопенія виявляється через 4–5 тижнів з відновленням кровотворення на 6–7 тижні і є дозо-залежною.

^{89}Sr – чистий β -випромінювач з періодом напіврозпаду 50,5 дб. Максимальна енергія β -випромінювання – 1,46 МеВ, середня – 0,583 МеВ. Пробіг β -часток в м'яких тканинах – 8 мм, в кістках – 3,5 мм. Препарат є аналогом кальцію, швидко проникає в мінеральну матрицю кістки. Приблизно 80% ^{89}Sr -хлориду, який не затримався в кістках, виводиться нирками, 20% – через

шлунково-кишковий тракт. Фракція препарату, що залишається в кістках, пропорційна об'єму метастатичного ураження і складає від 20 до 80% від введеної активності. Будучи вмонтованим в мінеральну структуру ураженої ділянки, ^{89}Sr не метаболізується і залишається в ній близько 100 діб. Неуражена метастазами кісткова тканина накопичує незначну частину введеної активності і втрачає її протягом 14 діб. Співвідношення доз метастаз/кістковий мозок складає 10:1.

^{89}Sr -хлорид призначають хворим з множинними метастазами в скелет, особливо за наявності резистентності до гормональної терапії. Лікування може застосовуватися як в самостійному варіанті, так і в комбінації з дистанційною терапією. Препарат вводять внутрішньовенно активністю 150 МБк. При значно зниженій, або, навпаки, підвищеній масі тіла пацієнта препарат вводять з розрахунку 2 МБк/кг маси. Аналгезуючий ефект настає через 7–20 діб після ін'єкції препарату. В перші 5 діб можливе посилення болю, проте цей ефект є тимчасовим і купірується шляхом призначення аналгетиків. Аналгезуючий ефект спостерігається більш ніж у 80% пацієнтів. Це дозволяє скоротити дозу наркотиків і ненаркотичних аналгетиків аж до повної їх відміни. Аналгезуючий ефект продовжується протягом 4–6 місяців після однократної ін'єкції. Препарат затримує появу нових больових вогнищ на 6 місяців і більше. У пацієнтів значно поліпшується якість життя: хворі можуть вести активний спосіб життя, поліпшується загальний стан, апетит, сон. Повторне введення препарату можливо через 4–6 місяців (оптимальна лікувальна тактика – введення препарату 2 рази на рік). Проте багаторазове застосування ^{89}Sr -хлориду призводить до мієлосупресії.

Найбільш виражений ефект спостерігається при поєднанні радіонуклідної і медикаментозної терапії (бісфосфонатів, гормональної терапії, цитопротекторів).

Нами розроблені схеми терапії множинних метастазів в легені та скелет у хворих на рак щитовидної залози. Наводимо розроблений спосіб лікування хворих на рак щитовидної залози з множинними метастазами в легені.

Zero-етап (стартовий): иреоїдектомія+лімфаденектомія.

I етап: базовий курс радіойодтерапії; активність Na^{131}I – 4000–4500 МБк; термін проведення – через 1,5 міс. після хірургічного лікування.

II етап: пролонгований курс радіойодтерапії; активність Na^{131}I – 6000–6500 МБк; термін проведення – через 4,5 міс. після хірургічного лікування.

III етап: завершальний курс радіойодтерапії; активність Na^{131}I – 9000–9500 МБк; термін проведення – через 9 міс. після хірургічного лікування.

Zet-етап (фінальний): скінтиграфія області шиї та грудної клітки (активність Na^{131}I – 250–300 МБк), рентгенографія, комп'ютерна томографія та

магнітно-резонансна томографія органів грудної клітки; термін проведення – через 10,5 міс. після хірургічного лікування.

Крок інтеграції активностей радіофармпрепарату становить +50% від попередньої активності Na^{131}I . Крок інтеграції за часом становить +1,5 міс. після кожного попереднього етапу лікування.

Таким чином, хворим призначалася сумарна активність Na^{131}I \approx 20000 МБк за три етапи радіойодтерапії, при цьому лікувальна активність кожного наступного етапу на +50% більше активності попереднього етапу, а часовий проміжок між етапами менший, ніж в традиційних схемах і становив між першим і другим етапами радіойодтерапії 3 міс., між другим та третім – 4,5 міс.

Ефективність проведеного лікування визначалася за допомогою скінтиграфії, рентгенографії, комп'ютерної та магнітно-резонансної томографії. Позитивні результати лікування полягали у зникненні візуалізації метастатичного ураження легенів після третього етапу радіойодтерапії. Спостереження за хворими: скінтиграфія області шиї та грудної клітки (активність Na^{131}I – 250–300 МБк) + комп'ютерна томографія + магнітно-резонансна томографія + визначення концентрації в сироватці крові тиреотропного гормону та тиреоглобуліну – через 6 міс., 1 рік, 2 роки, 3 роки та через 5 років після Zet-етапу.

Позитивного ефекту досягнуто у 85% хворих, про що свідчило відсутність візуалізації метастатичного ураження за даними скінтиграфії, рентгенологічного дослідження, комп'ютерної та магнітно-резонансної томографії. Позитивні результати лікування, на нашу думку, зумовлені наступними чинниками.

По-перше, планомірне півтораразове підвищення активності Na^{131}I з кожним наступним етапом радіонуклідної терапії дозволяє знівелювати ефект так званого станінгу або «приглушення» тиреоїдної тканини.

По-друге, послідовне ступінчасте збільшення лікувальної активності дозволяє щоразу ефективно долати поріг підвищеної радіорезистентності тих груп тиреоїдних клітин, що залишилися неушкодженими після попереднього етапу радіойодтерапії.

По-третє, різке зменшення часу, за який підводиться сумарна лікувальна активність 20000 МБк, – за 9 міс. замість класичних 2–3 років, дозволяє максимально використати ефект збереження радіочутливості тиреоїдних клітин, що втрачається при подовжених термінах радіойодтерапії.

Таким чином, запропонована терапія є ефективним способом лікування хворих на рак щитовидної залози з множинними метастазами в легені. Скорочення термінів лікування до 10–12 міс. призводить до значного зменшення фінансових витрат, необхідних для лікування даної категорії онкологічних хворих.

Наводимо розроблену нами схему радіонуклідно-медикаментозної терапії хворих на рак щитовидної залози з множинними метастазами в скелет.

I етап. Хворі одержують курс радіоїод-терапії. Лікувальна активність ^{131}I складає 6500–7000 МБк. За 15 хвилин до прийому ^{131}I хворим інфузійно вводять 500 мг етіолу (аміфостину) з метою селективного захисту здорових тканин від дії іонізуючого випромінювання.

Тривалість I етапу лікування – 2 тижні.

II етап лікування розпочинається через 2 тижні після завершення першого і включає гормонотерапію – L-тироксин щодня 150–200 мкг. Окрім цього, на другому етапі лікування хворі одержують препарат з групи бісфосфонатів – бонефос, згідно схеми:

- 5 днів – по 5,0 мл в 400,0 мл ізотонічного розчину натрію хлориду, внутрішньовенно, краплинно;
- 25 днів – по 800 мг, 2 рази на день (таблетки або капсули).

Проводиться 3 таких цикли прийому бонефоса по 30 днів кожний.

Тривалість II етапу лікування складає 3 місяці.

III етап лікування – курс радіонуклідної терапії з ^{32}P в сумарній активності 400–450 МБк. Лікувальну активність хворі приймають перорально по 200–225 МБк з інтервалом 7 днів. За 15 хвилин до прийому кожної активності ^{32}P хворі одержують внутрішньовенно 500 мг етіолу.

Тривалість III етапу складає 3 тижні (курс гормонотерапії продовжується).

IV етап лікування розпочинається через 2 тижні після завершення третього і включає внутрішньовенне інфузійне введення ще одного представника групи бісфосфонатів – зоменти в 100 мл ізотонічного розчину натрію хлориду. Разова доза зоменти – 4 мг, кратність введення – 1 разів на місяць, кількість введень – 3.

Присутність вираженого больового синдрому в кістках є показанням для курсу дистанційної променевої терапії за стандартними схемами в умовах денного стаціонару.

Тривалість IV етапу лікування складає 3 місяці.

V етап – курс радіонуклідної терапії з використанням ^{89}Sr -хлориду. Введення препарату внутрішньовенно, разове, 150 МБк. За 15 хвилин до прийому лікувальної активності ^{89}Sr хворі одержують 500 мг етіолу інфузійно внутрішньовенно.

Тривалість V етапу складає 2 тижні.

VI етап розпочинається через 2 тижні після завершення п'ятого. Він включає внутрішньовенне інфузійне введення зоменти в 100 мл ізотонічного розчину натрію хлориду. Разова доза зоменти – 4 мг, кратність введення – 1 разів на місяць,

кількість введень – 3.

V і VI етапи також проводяться на фоні прийому L-тироксину в дозі 100–200 мкг. Тривалість VI етапу – 3 місяці.

Загальна тривалість лікування – 12 місяців.

Ефективність проведеного лікування визначається в динаміці через тиждень після завершення II, IV і VI етапів лікування.

Оцінка ефективності лікування проводиться за допомогою остеосцинтиграфії з фосфатами, міченими технецієм та Na^{131}I , рентгенографії, при необхідності – магнітно-резонансної томографії (МРТ). При ефективному лікуванні зменшується накопичення фосфатів, мічених технецієм та Na^{131}I в осередках метастатичного ураження. Дрібні метастази перестають візуалізуватися на скінтиграмах. При проведенні магнітно-резонансної томографії спостерігаються ознаки регресії метастазів: збільшується інтенсивність сигналу в області метастатичного вогнища на T1-зважених зображеннях.

Радіонуклідно-медикаментозна терапія є ефективним методом системного лікування хворих з метастатичним ураженням скелета:

- дія β -випромінювання радіонуклідів на пухлинні клітини призводить до їх загибелі, зниження мітотичної активності, редукції пухлинної інфільтрації, внаслідок чого сповільнюється прогресування кісткових метастазів; у ряді випадків спостерігається регресія метастазів (що виявляється при остеосцинтиграфії і МРТ);

- L-тироксин виконує роль як замісної, так і супресивної терапії;

- бісфосфонати пригнічують активність остеокластів, внаслідок чого різко знижується резорбція кісткової тканини;

- аміфостин, як селективний цитопротектор широкого спектру дії, різко знижує гемато-, нефро-, гепатотоксичність променевої і радіонуклідної терапії.

Комплексне застосування цих препаратів призводить до вираженого клінічного ефекту. Результатом лікування є підвищення якості життя пацієнтів. У 80% пролікованих хворих спостерігається позитивний ефект лікування: відмова від наркотичних і зменшення доз ненаркотичних анальгетиків, підвищення рухової активності, поліпшення працездатності.

Необхідні подальші дослідження в цьому напрямку: пошук нових радіофармпрепаратів та ефективна комбінація існуючих РФП і медикаментозних засобів, удосконалення існуючих і розробка нових методів лікування хворих на рак щитовидної залози з множинними віддаленими метастазами.

Література

1. Астап'єва О. М., Афанасьєва Н. І., Васильєв Л. Я. та ін. Досвід використання радіоїодтерапії для лі-

кування хворих на високодиференційований тироїдний рак // Український радіологічний журнал. –

2004. – Т. 12, вип. 3. – С. 459 – 464.
2. Бондарук О. С., Солодянникова О. І., Москалець О. І., Сукач Г. Г. Системна радіонуклідна терапія хворих з метастатичними ураженнями скелета (огляд літератури та власні результати) //Променева діагностика, променева терапія. – 2005. – № 3. – С. 72–78.
 3. Демидчик Е. П., Цыб А. Ф., Лушников Е. Ф. Рак щитовидной железы у детей. – М., Медицина, 1996. – 201 с.
 4. Крылов В. В., Цыб А. Ф., Дроздовский Б. Я. Радионуклидная терапия при метастатических поражениях костей //Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2006. – Т. 51, № 3. – С. 65–74.
 5. Мечев Д. С., Фірсова М. М., Полякова Н. І., Крушинський М. В. Моніторинг лікування високодиференційованих форм раку щитовидної залози // Український радіологічний журнал. – 2004. – Т. 12, вип. 3. – С. 319–322.
 6. Шишкіна В. В., Чеботарьова Е. Д., Синюта Б. Ф. та ін. Радіойодтерапія диференційованого раку щитовидної залози у дітей та дорослих //Променева діагностика, променева терапія: Зб. наукових робіт Асоціації радіологів України. – К., 1998. – Вип. 2. – С. 92–93.
 7. Nuclear Oncology: diagnosis and therapy /Eds. I. Khalkhaly, J. Maublant, S. Goldsmith. – Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. – 563 p.

РАДИОНУКЛИДНО-МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С МНОЖЕСТВЕННЫМИ ОТДАЛЕННЫМИ МЕТАСТАЗАМИ

Мечев Д. С., Щербина О. В.

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П. Л. Шупика

Рассмотрена радионуклидная и медикаментозная терапия множественных отдаленных метастазов у больных раком щитовидной железы. Описаны характеристики радиофармпрепаратов: Na^{131}I , ортофосфата натрия ($\text{Na}_2\text{H}^{32}\text{PO}_4$), ^{89}Sr -хлорида. Приведены предложенные схемы лечения множественных метастазов в легкие и скелет у больных раком щитовидной железы.

Ключевые слова: рак щитовидной железы, метастазы в легкие, метастазы в скелет, радионуклидная терапия, радиофармпрепараты.

RADIONUCLIDE AND DRUG THERAPY OF PATIENTS WITH THYROID CANCER WITH MULTIPLE DISTANT METASTASES

Metchev D. S., Shcherbina O. V.

National Medical Academy of Postgraduate Education named P. L. Shupik

Radionuclide and drug therapy is considered in medical treatment of multiple distant metastases in patients with thyroid cancer. Descriptions of radiopharmaceuticals are described: Na^{131}I , orthophosphat sodium ($\text{Na}_2\text{H}^{32}\text{PO}_4$), ^{89}Sr -chloride. The offered charts of treatment of multiple metastases are resulted at patients with thyroid cancer.

Keywords: thyroid cancer, radionuclide therapy, lungs metastases, bone metastases, radiopharmaceuticals.