## Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

# АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ОНКОЛОГІЇ"**

**Джужа Дмитро Олександрович**

 УДК 616.441-006.6-089.87/-073.916:615.849.1

**ОПТИМІЗАЦІЯ РАДІОЙОДОТЕРАПІЇ І МОНІТОРИНГУ ХВОРИХ ПРИ КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО РАКУ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ**

14.01.23 – променева діагностика та променева терапія

**АВТОРЕФЕРАТ**

**дисертації на здобуття наукового ступеня**

**доктора медичних наук**

Київ – 2007

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Державній установі "Інститут онкології" Академії медичних наук України

**Науковий консультант**: доктор медичних наук, старший науковий співробітник

 **Солодянникова Оксана Іванівна,**

 Державна установа "Інститут онкології" АМН України,

 керівник відділу ядерної медицини

**Офіційні опоненти:** доктор медичних наук, професор

 **Щербіна Олег Володимирович,**

 Національна медична академія післядипломної освіти

 ім. П.Л. Шупика МОЗ України,

 професор кафедри радіології

 доктор медичних наук, професор

 **Славнов Валентин Миколайович,**

 Національний науковий центр

 "Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска" АМН України,

 завідувач лабораторії радіоізотопних методів дослідження

 доктор медичних наук, професор

 **Черпак Борис Давидович**

 Національний медичний університет

 ім. О.О. Богомольця МОЗ України,

 професор кафедри шпитальної хірургії № 1

Захист відбудеться " 12 " грудня 2007 р. о 13 00 годині на засіданні

спеціалізованої вченої ради Д 26.560.01 в Державній установі "Інститут онкології" АМН України

 (03022, м. Київ, вул. Ломоносова, 33/43).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Державної установи "Інститут онкології" АМН України (03022, м. Київ, вул. Ломоносова, 33/43).

Автореферат розісланий " 12 " листопада 2007 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради

кандидат медичних наук,

старший науковий співробітник **С.О. Родзаєвський**

**Актуальність проблеми.** Рак щитовидної залози (РЩЗ) належить до найбільш розповсюджених злоякісних пухлин органів ендокринної системи. Він складає біля 90 % ендокринологічних злоякісних новоутворень, викликаючи більше смертей, ніж усі інші ендокринні раки разом взяті (K.H. Baker, J.E. Feldman, 1993; R. Gorges, 2001). Щорічна захворюваність на РЩЗ в різних країнах світу коливається від 0,5 до 10 випадків на 100 тис. населення (M.J. Shlumberger, F. Pacini, 1999), при цьому на протязі останніх десятиріч реєструється її постійне зростання. До 90 % РЩЗ складають його диференційовані форми (E.A. Валдина, 2001).

В Україні значне збільшення захворюваності на РЩЗ відмічається після Чорнобильської катастрофи. Цей показник в країні в 2000 році складав 1,3 випадків серед чоловіків і 6,3 випадків серед жінок на 100 тис. населення і був найбільш високим у осіб працездатного віку (З.П. Федоренко і співавт., 2002). Особливо різке зростання захворюваності на РЩЗ зареєстровано у дітей – в 4,6 рази в 1996 році в порівнянні з 1989 (Н.В. Гуселетова, 1997). Постчорнобильський РЩЗ у дітей відрізняється високою агресивністю перебігу, широким регіонарним метастазуванням та ранньою появою віддалених метастазів (I.V. Komissarenko et al., 1992; Т.И. Богданова, 1996). Зростання захворюваності на диференційований рак щитовидної залози (ДРЩЗ), особливості його перебігу в останні роки в Україні настійно потребують удосконалення підходів до діагностики та лікування, не дивлячись на значний досвід, який накопичено у світовій практиці (О.В. Епштейн і співавт., 2000, 2006).

На сьогоднішній день більшістю дослідників найефективнішим признається комплексне лікування ДРЩЗ, що включає хірургічне лікування, радіойодотерапію (РЙТ) і супресивну гормонотерапію. РЙТ є найбільш ефективним способом променевої терапії при залишковій тканині щитовидної залози і регіонарних метастазах, а при наявності віддалених метастазів найчастіше виявляється єдиним ефективним методом лікування (H.R. Maxon, H.S. Smith, 1990; W.L. Chen et al., 1993; R.J. Robbins, M.J. Slumberger, 2005).

Необхідність застосування РЙТ при комплексному лікуванні ДРЩЗ та її переваги показані в багатьох працях (J.P. Massin et al., 1984; W.J. Simpson et al., 1988; L.J. De Groot, 1990; E.L. Mazzaferri, S.M. Jhiag, 1994). Проте, не дивлячись на більш ніж 50-річну практику використання радіойоду для лікування ДРЩЗ, проблема вибору протоколу РЙТ для абляції залишкової тканини щитовидної залози (ЗТЩЗ) і девіталізації метастазів не вирішена. Емпіричні лікувальні активності йоду-131 коливаються в широких межах (0,9−7,4 ГБк і більше), при цьому ефективність РЙТ варіює від 7−10 % до 80−87 % (M. Dietlein et al., 2001; Ю.М. Бакун і співавт., 2001). Неадекватне призначення лікувальних активностей радіойоду призводить до збільшення курсів лікування, невиправданого переопромінення хворих, підвищення економічних витрат. Більш обгрунтованими є розрахункові методики РЙТ (H.R. Maxon, 1993; Ю.М. Бакун і співавт., 2001), але й вони не завжди дозволяють отримати позитивний ефект після першого курсу лікування. Не існує детального аналізу чинників, що визначають результати РЙТ, і, в першу чергу, параметрів кінетики лікувальних активностей йоду-131 та осередкових поглинутих доз в ЗТЩЗ і метастазах. В той же час сучасний розвиток ядерної медицини дозволяє перейти на якісно новий рівень проведення РЙТ − індивідуальне дозиметричне планування.

 До основних факторів, які впливають на ефективність РЙТ належать маловивчені явища тиреоїдного станінгу і селфстанінгу (A.J. Coakley, 2000; A.A. Bolster et al., 2001; T.E. Hildtich et al., 2002). Немає обгрунтованих способів компенсації цих ефектів, не визначені оптимальні терміни проведення РЙТ після хірургічного лікування і післяопераційної діагностичної сцинтиграфії. Вирішення цих питань дозволило б в значній мірі оптимізувати проведення РЙТ.

Важливим компонентом оптимізації комплексного лікування є розробка методик сцинтиграфічного визначення післяопераційних об’ємів ЗТЩЗ та осередків метастазування для оцінки радикальності хірургічного лікування, вирішення питань про необхідність реоперації, планування РЙТ, проведення адекватного моніторингу хворих.

Не визначено сцинтиграфічні критерії призначення лікувальних активностей йоду-131 при малих об’ємах ЗТЩЗ у хворих без ознак регіонарного метастазування.

Не розроблено прогностичні критерії ефективності радіоабляції ЗТЩЗ, які б грунтувалися на кінетиці радіойоду та відображали радіочутливість тиреоїдної тканини.

До теперішнього часу немає остаточної думки про необхідність і роль післяопераційної дистанційної променевої терапії (ДПТ) в комплексному лікуванні ДРЩЗ (M.Tubiana et al., 1985; X.L. Wu et al., 1987; O.H. Saheen, 1993; C. Pukas et al., 2001).

Ускладнений перебіг ДРЩЗ може бути зумовлений невідповідним спостереженням за хворими після хірургічного лікування і РЙТ. Недостатньо вивчені особливості проведення РЙТ і моніторингу у окремих груп хворих на ДРЩЗ. Розробка оптимізованої схеми радіонуклідного моніторингу, як складової частини комплексного динамічного спостереження, дозволила б поліпшити ранню діагностику рецидивів, регіонарних та віддалених метастазів, підвищити ефективність їх лікування.

Все вищезгадане свідчить про актуальність теми роботи і зумовлює необхідність проведення подальших поглиблених досліджень з цієї проблеми.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційна робота виконана у відповідності з планами науково-дослідних робіт Інституту онкології АМН України: "Розробка і наукове обґрунтування тактики комбінованого лікування диференційованого раку щитовидної залози у дітей, підлітків та осіб молодого віку", номер державної реєстрації 0194U01864; "Розробка клініко-радіонуклідних критеріїв для оптимізації моніторингу і радіойодотерапії хворих на диференційований рак щитовидної залози, що постраждали від наслідків аварії на Чорнобильській АЕС", номер державної реєстрації 0198U001760, в яких автор був виконавцем, і "Розробка методів підвищення ефективності радіойодотерапії хворих на диференційований рак щитовидної залози", номер державної реєстрації 0199U000696, де автор був відповідальним виконавцем.

 **Мета** **роботи.** Підвищення ефективності лікування хворих на диференційований рак щитовидної залози на основі розробки комплексу нових методичних підходів, спрямованих на оптимізацію радіойодотерапії і моніторингу.

 **Завдання дослідження:**

1. Розробити сцинтиграфічну методику визначення післяопераційного об’єму

 ЗТЩЗ та осередків метастазування у хворих на ДРЩЗ.

1. Провести аналіз осередкових поглинутих доз в ЗТЩЗ і регіонарних метастазах при РЙТ.
2. Вивчити явища тиреоїдного станінгу і селфстанінгу. Провести кількісний аналіз впливу ефекту тиреоїдного станінгу на фармакокінетику лікувальних активностей йоду-131; визначити способи його корекції.
3. Оптимізувати планування лікувальних активностей йоду-131 при радіойодотерапії ДРЩЗ на базі осередкових поглинутих доз, що створюються при проведенні діагностичної сцинтиграфії, з урахуванням ефекту тиреоїдного станінгу. Провести порівняльний аналіз ефективності розробленого способу проведення РЙТ і існуючих.
4. Вивчити вплив інтервалів часу після хірургічного лікування і діагностичної сцинтиграфії на ефективність РЙТ, визначити оптимальні терміни її проведення.
5. Визначити сцинтиграфічні критерії призначення абляційних терапевтичних активностей при наявності тільки ЗТЩЗ.
6. Розробити критерії прогнозування результатів РЙТ на базі сцинтиграфічних даних.
7. Вивчити особливості РЙТ і моніторингу в різних групах хворих на ДРЩЗ.
8. На основі отриманих даних розробити алгоритм проведення РЙТ і моніторингу у хворих на ДРЩЗ після хірургічного лікування.

***Об’єкт дослідження* −** 748 хворих на диференційований рак щитовидної залози.

***Предмет дослідження* −** радіойодотерапія і моніторинг хворих на диференційований рак щитовидної залози.

***Методи дослідження* −** клінічні, радіонуклідні, радіологічні, лабораторні, статистичні.

**Наукова новизна отриманих результатів.** В результаті виконання роботи вперше вирішена проблема підвищення ефективності РЙТ при комплексному лікуванні ДРЩЗ шляхом індивідуального планування лікувальних активностей йоду-131 на основі ОПД, що створюються при діагностичній сцинтиграфії, та урахуванні ефекту тиреоїдного станінгу. Розроблений спосіб РЙТ дозволяє збільшити ефективність першого курсу більше 90 % без необґрунтованих променевих навантажень та матеріальних витрат.

 Вперше розроблено прогностичні показники ефективності першого курсу радіойодотерапії на основі сцинтиграфічних даних і визначено їх порогові значення, що дозволило поліпшити прогнозування результатів радіоабляції ЗТЩЗ.

 Вперше вивчено вплив термінів проведення РЙТ після хірургічного лікування і діагностичної сцинтиграфії на її ефективність. Встановлено, що проведення РЙТ на протязі перших трьох діб після діагностичної сцинтиграфії достовірно підвищує ефективність першого курсу лікування.

Вперше проаналізовано чинники, що впливають на ефективність планування РЙТ. Отримано дані, що однією з основних причин, які визначають результати застосування розрахункових лікувальних активностей йоду-131, є ефект тиреоїдного станінгу.

 Вперше проведено кількісний аналіз ефекту тиреоїдного станінгу, що дозволило визначити способи його корекції.

 Вперше проведено вивчення ефекту тиреоїдного селфстанінгу, встановлено необхідність його урахування при плануванні лікувальних активностей йоду-131.

 Вперше у вітчизняній практиці на великому клінічному матеріалі проведено аналіз ОПД в залишковій тканині щитовидної залози і реґіонарних метастазах при радіойодотерапії диференційованого раку щитовидної залози, розроблено алгоритм проведення РЙТ і моніторингу хворих на диференційований рак щитовидної залози після хірургічного лікування.

**Практичне значення отриманих результатів.** Розроблено методику сцинтиграфічного визначення об’єму ЗТЩЗ і реґіонарних метастазів, яка дозволяє з достатньою точністю оцінювати радикальність хірургічного лікування і може використовуватися для планування РЙТ.

Розроблено методику розрахунку індивідуальних лікувальних активностей йоду-131 з урахуванням ефекту тиреоїдного станінгу, яка дозволяє підвищити ефективність першого курсу РЙТ більше 90 % без необґрунтованих променевих навантажень і матеріальних витрат.

 Розроблено методику визначення прогностичних показників ефективності першого курсу РЙТ на основі сцинтиграфічних даних та установлені їх значення для прогнозування повної і часткової радіоабляції ЗТЩЗ.

 Визначені оптимальні сцинтиграфічні критерії для проведення радіоабляції ЗТЩЗ за даними післяопераційної сцинтиграфії у хворих без реґіонарного і віддаленого метастазування – відносний рівень накопичення радіойоду в ЗТЩЗ та об’єм її ділянок. При значенні цих показників нижче 0,24 % і 1,4 см3, відповідно, доцільно проведення тільки супресивної гормонотерапії і стандартизованого моніторингу. Доведено, що проведення РЙТ у хворих на диференційований рак щитовидної залози через 1−3 доби після прийому діагностичних активностей йоду-131 зменшує прояви ефекту тиреоїдного станінгу і підвищує ефективність першого курсу лікування.

 Встановлено, що для ранньої діагностики метастазування в легені у хворих на ДРЩЗ необхідне виконання післяопераційної сцинтиграфії з йодом-131. При проведенні радіойодотерапії обов’язкові сканування всього тіла і прицільна сцинтиграфія легенів на 5−6-у добу після прийому лікувальних активностей йоду-131, а після закінчення променевого лікування – спостереження до кінця життя з використанням сцинтиграфії з йодом-131 і визначенням рівнів тиреоглобуліну в сироватці крові. Показано, що у хворих на мікрокарциноми ДРЩЗ є обов’язковим проведення післяопераційної діагностичної сцинтиграфії з йодом-131. Питання про РЙТ у цього контингенту повинно вирішуватися індивідуально з урахуванням даних патогістологічного дослідження і діагностичної сцинтиграфії. Встановлено, що тактика комплексного лікування ДРЩЗ у постраждалих внаслідок Чорнобильської катастрофи, як вірогідно радіаційно-індукованого, суттєво не відрізняється від лікування раку, що виник спонтанно.

 Розроблено схему післяопераційного моніторингу хворих на ДРЩЗ.

Розроблені методики запроваджені в практику роботи Інституту онкології АМН України.

**Особистий внесок здобувача.** Автором самостійно визначені напрямок, мета і завдання дослідження, проведений аналіз літератури з досліджуваної проблеми, виконаний патентно-інформаційний пошук.

 Здобувачем особисто проведено претерапевтичні і посттерапевтичні сцинтиграфічні дослідження, виконані розрахунки по визначенню об’ємів ділянок гіперфіксації йоду-131, величин осередкових поглинутих доз в них, здійснено індивідуальне планування терапевтичних активностей при РЙТ. Дисертант приймав безпосередню участь в оцінці клінічного перебігу і результатів РЙТ, моніторингу хворих. Автором особисто проведено збір і аналіз даних, статистична обробка матеріалу, обґрунтовані висновки і практичні рекомендації.

Дисертанту належить ідея і розробка способу розрахунку індивідуальних терапевтичних активностей з адекватною компенсацію ефекту тиреоїдного станінгу та способу прогнозування ефективності першого курсу РЙТ на основі сцинтиграфічних даних. Автором самостійно проведено аналіз ефектів тиреоїдного станінгу і селфстанінгу, розроблено сцинтиграфічні критерії для проведення радіоабляції залишкової тканини щитовидної залози у хворих без реґіонарних метастазів за даними одноразової післяопераційної сцинтиграфії.

 В наукових статтях, опублікованих у співавторстві, вклад здобувача є визначальним, оскільки включає аналіз літератури, проведення переважної більшості досліджень, статистичну обробку і аналіз результатів досліджень, формулювання висновків і практичних рекомендацій.

 **Апробація роботи.** Основні положення дисертаційної роботи обговорювалися на науково-практичній конференції "Рак в Україні: епідеміологічні та організаційні аспекти проблеми" (м. Київ, 1997), засіданні Київського міського і обласного товариства онкологів (м. Київ, 1998), Республіканській науково-практичній конференції "Радіологія голови та шиї. Нейрорадіологія" (м. Одеса, 1998), конгресі Європейської асоціації ядерної медицини (м. Берлін, Німеччина, 1998), I Українському з’їзді терапевтичних радіологів і радіаційних онкологів (м. Харків, 1999), регіональних курсах МАГАТЕ "Application of radionuclide techniques in oncology" (м. Любляна, Словенія, 1999), конгресі Європейської асоціації ядерної медицини (м. Барселона, Іспанія, 1999), I з’їзді Українського товариства фахівців з ядерної медицини (м. Київ, 1999), 28-й щорічній конференції Британського товариства ядерної медицини (м. Брайтон, Велика Британія, 2000), Українському конгресі радіологів "УКР’2000" (м. Київ, 2000), науково-практичній конференції "Современные проблемы ядерной медицины" (м. Київ, 2001), міжнародній науково-практичній конференції "Современные проблемы ядерной медицины" (м. Київ, 2002), науково-практичній конференції "Сучасні підходи до діагностики та лікування хворих на злоякісні пухлини голови та шиї" (м. Судак, 2003), Українському конгресі радіологів "УКР’2003" (м. Київ, 2003), IІ з’їзді Українського товариства фахівців з ядерної медицини (м. Черкаси, 2004), Українському конгресі радіологів "УКР’2006" (м. Київ, 2006).

 **Публікації.** Результати досліджень повністю викладені в 56 наукових публікаціях, у том числі в 27 статтях у фахових виданнях, що рекомендовані ВАК України (з них 11 самостійних), а також в статті, 26 тезах доповідей в матеріалах вітчизняних і зарубіжних конгресів, з’їздів, конференцій, 2 інформаційних листах. Отримано 2 патенти України на винаходи.

 **Обсяг і структура дисертації.** Дисертація викладена на 271 сторінці друкованого тексту і складається з вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, який включає 423 роботи (23 − вітчизняних і російських авторів, 400 − іноземних). Робота ілюстрована 13 рисунками та 30 таблицями.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали і методи дослідження.** Проаналізовано результати досліджень і терапії 679 дорослих, хворих на ДРЩЗ, у віці 18–82 років (547 жінок, 132 чоловіків) та 69 дітей і підлітків у віці 7–17 років (47 дівчаток, 22 хлопчиків), що проходили радіойодотерапію і післяопераційний моніторинг в Інституті онкології АМН України в 1994 − 2005 рр. Всього осіб жіночої статі − 79,4 %, чоловічої − 20,6 %. Середній вік дорослих пацієнтів складав 47,4 років, дітей і підлітків − 12,5 років.

Всі спостереження були верифіковані патогістологічно. Папілярний рак щитовидної залози було діагностовано в 67,7 % випадків, фолікулярний – в 15,1 %, змішані форми – в 17,2 %.

 Хворі з T1–2N0 складали 27,4 %, T1–2N1  – 17,4 %, T3–4N0 – 24,1 %, T3–4N1 – 31,1 %. Метастази у віддалені органи визначались в 10,4 %.

 На етапі хірургічного лікування у більшості хворих була виконана тиреоїдектомія – 86,4 %, у 4,0 % – субтотальна резекція щитовидної залози, у 1,6 % – гемітиреоїдектомія. У 8,0 % спостережень виконувались реоперації.

 Хворим через 4−6 тижнів після хірургічного лікування проводилась діагностична сцинтиграфія. Дослідження виконувалось на гамма-камері "МВ 9200" з комп’ютерно-сцинтиграфічною системою "Microsegams" (Угорщина) через 24 години після перорального прийому 70 − 80 МБк йоду-131. Для визначення параметрів кінетики радіойоду в ділянках гіперфіксації радіофармпрепарату (РФП) сцинтиграфія повторювалась на 2−4 добу. На підставі даних діагностичної сцинтиграфії, стадії захворювання, особливостей патогістологічної структури ДРЩЗ визначалась необхідність проведення РЙТ, яка виконувалась емпіричними або розрахунковими активностями йоду-131 в межах 1,1 − 5,7 ГБк. Прийом лікувальних активностей йоду-131 проводився перорально натщесерце у вигляді 20−30 мл ізотонічного розчину йодиду натрію (підприємство "Радіофармпрепарат", Узбекистан) або в формі капсул виробництва фірми "Polatom" (Польща). Для отримання даних про кінетику радіойоду щоденно на 2 − 7-у добу після прийому лікувальних активностей виконувалась посттерапевтична сцинтиграфія. У частини хворих проводилися посттерапевтичні сканування всього тіла на дводетекторному однофотонному емісійному комп’ютерному томографі "E.CAM 180" фірми "Siemens" (ФРН).

 На четвертий день після прийому лікувальних активностей призначалася супресивна гормонотерапія L-тироксином. Початкова доза препарату визначалась розрахунковим способом: 2,8 мкг на кг маси у пацієнтів віком 21−40 років, 2,6 мкг/кг віком 41−60 років і 2,4 мкг/кг у осіб старше 60 років. Контроль ефективності гормонотерапії проводився шляхом визначення концентрації в крові тиреотропного гормону (ТТГ). Супресивна гормонотерапія вважалась адекватною, якщо рівень ТТГ за 3 місяці після початку прийому L-тироксину не перевищував 0,1 мМО/л.

 За 4−6 місяців після РЙТ проводились контрольні обстеження з використанням сцинтиграфії з йодом-131, радіоімунологічного визначення концентрацій тиреоглобуліну (ТГ), антитіл до тиреоглобуліну (АТТГ). При необхідності виконувалась рентгенографія, КТ, МРТ, сцинтиграфія з туморотропними РФП. В разі наявності показань призначались повторні курси радіойодотерапії.

 Визначення рівнів ТГ в сироватці крові виконувалось радіоімунологічним методом по стандартній методиці з використанням набору реагентів підприємства "ХОП Інституту біоорганічної хімії НАН Білорусі" на автоматичних сцинтиляційних гамма-лічильниках "1175R" фірми "Searle Analytic Inc." (Нідерланди) та "Cobra II" фірми "Packard" (США).

 Контрольні обстеження хворих при відсутності ділянок патологічної гіперфіксації радіойоду і нормальних рівнях ТГ здійснювались 1 раз в 6 місяців на протязі 1,5 − 2 років, наступні 2 роки − щорічно, далі − 1 раз в 2−5 років.

***Методики розрахунку післяопераційних об’ємів залишкової тканини щитовидної залози і регіонарних метастазів, параметрів кінетики йоду-131 і осередкових поглинутих доз в них.*** На основі фантомних вимірювань було розроблено методику сцинтиграфічного визначення післяопераційних об’ємів залишкової тканини щитовидної залози і осередків регіонарного метастазування.

Для визначення об’ємів ділянок гіперфіксації йоду-131 в області шиї і середостіння сцинтиграфія виконувалась у двох взаємно перпендикулярних проекціях. Ділянки гіперфіксації РФП розглядалися як еліпсоїди. Лінійні розміри діаметрів еліпсоїдів визначалися за допомогою відсічки фону. Величина рівня відсічки фону, що виражалася у відсотках від максимального рахунку в ділянці гіперфіксації РФП, встановлювалась шляхом фантомних вимірювань. Використовувались циліндричні фантоми об’ємами 1, 3, 5, 7 см 3  і активністю від 15 до 143 МБк. Виміри проводились з використанням паралельного коліматора на фіксованій відстані (17,5 см) при настройці на фотопік 364 кеВ та ширині вікна дискримінації + 15 %. Зображення реєструвалось на матрицю 128 × 128 пікселів. Розмірність одного пікселю визначалась відношенням діаметру поля зору детектора до розміру матриці. Побудовою зони інтересу над ділянкою гіперфіксації РФП визначався максимум в зоні. Встановлено, що оптимальний рівень відсічки фону при максимумі в зоні інтересу до 100 імпульсів для цих умов реєстрації складає 35 %, при максимумі більше 100 імпульсів − 40 %. Для розрахунку об’єму ЗТЩЗ була прийнята еліпсоїдна модель:

 π abc

 V = –––––––––– ,

6

де a, b, c − діаметри еліпсоїда.

При обробці даних осередки гіперфіксації РФП неправильної конфігурації розподілялись на складові частини простої форми. Для кожної з них визначався максимум і рівень відсічки фону. Об’єми складових частин після визначення сумувалися. Похибки в визначенні об’ємів порівняно з фантомними вимірами не перевищували + 15 %.

Для визначення величин активності в ділянках гіперфіксації йоду-131 вимірювався рахунок за 1 хвилину, що створюється 37 кБк йоду-131 в фантомі щитовидної залози на фіксованій відстані (17,5 см) при тих же параметрах реєстрації, що і при виконанні сцинтиграфії у хворих (паралельний коліматор, настройка на фотопік 364 кеВ, ширина вікна дискримінації + 15 %). Величини активностей йоду-131 в ділянках гіперфіксації при сцинтиграфіях з діагностичними і лікувальними активностями розраховувались за формулою:

 NP  – BP

A = –––––––––– ,

 NF – BF

де А – величина активності в ділянці гіперфіксації йоду-131;

 NP – кількість імпульсів, зареєстрованих за одиницю часу в ділянці гіперфіксації йоду-131 при сцинтиграфії пацієнта;

 BP – фон пацієнта;

 NF – кількість імпульсів, зареєстрованих в фантомі щитовидної залози активністю 37 кБк йоду-131;

 BF – фон фантома.

Період напіввиведення йоду-131 з ділянок гіперфіксації РФП розраховувався за формулою:

 0,693 (T1 – T2)

 Т1/2 = –––––––––––––––––––– ,

 |ln (N1) – ln (N2)|

де Т1/2  − період напіввиведення, доби;

 N1 і N2 − кількість імпульсів, зареєстрованих в ділянках гіперфіксації РФП в моменти часу T1 і T2.

Визначення осередкових поглинутих доз в ділянках залишкової тканини щитовидної залози і регіонарних метастазах при виконанні діагностичної сцинтиграфії проводилось за формулою (А.Н. Кронгауз і співавт., 1963):

 4AT1/2

 Dd = –––––––––– ,

 m

 де Dd − осередкова поглинута доза, що створюється при виконанні діагностичної сцинтиграфії, Гр;

 А − активність в ділянках гіперфіксації йоду-131 через 24 години після введення, МБк;

 T1/2 − період напіввиведення йоду-131 з ділянок гіперфіксації, доби;

 m − маса тканини в ділянках гіперфіксації йоду-131, г.

При відсутності даних реєстрації за 2−4 доби для розрахунку діагностичних осередкових поглинутих доз приймались середні значення Т1/2, які були визначені в групі хворих, що приймали індикаторні активності: 3,4 доби для залишкової тканини і 2,6 доби для метастазів в лімфатичні вузли. Маса тканини осередків гіперфіксації РФП визначалась виходячи з об’єму розподілу радіойоду, визначеного за даними сцинтиграфії, питома маса тканини при цьому приймалась за 1 г/см3.

Осередкові поглинуті дози в ділянках залишкової тканини щитовидної залози і регіонарних метастазах після застосування терапевтичних активностей визначалась згідно з рекомендаціями Комітету з медичних внутрішніх радіаційних доз за формулою (М.Tautz, 1976):

 0,1187 ∫ A(t) dt

 D ther = –––––––––––––––––––– ,

 m

де Dther – осередкова поглинута доза після радіойодотерапії, Гр;

 ∫ A(t) dt – інтеграл активності в ділянці гіперфіксації йоду-131, МБк ⋅ год.;

 m − маса тканини в ділянці гіперфіксації йоду-131, г.

Інтеграл активності розраховувався як площа під кривою активність–час. Сцинтиграфії для визначення величин активностей в ділянках гіперфіксації йоду-131 проводилися щоденно, починаючи з другої доби після прийому йоду-131, на протязі 6–7 діб. Для екстраполяції даних визначався період напіввиведення на ділянці кривої активність–час між вимірами через 3 і 6 діб після прийому радіойоду. Побудова кривих і розрахунок інтегралу активності виконувались за допомогою пакета програм “CurveExpert 1.34”.

Статистична обробка даних проводилася на основі пакетів програм “Statistica 6.0”, “SPSS 8.0 for Windows”.

**Результати власних досліджень та їх обговорення.** Проведений аналіз параметрів кінетики йоду-131 при емпіричному призначенні лікувальних активностей у хворих на ДРЩЗ показав існування значних варіацій величин показників накопичення і виведення з тиреоїдної тканини. Величини накопичення радіойоду через 24 години після перорального прийому в ЗТЩЗ і осередках регіонарного метастазування коливалися у дітей і підлітків в межах 0,1−13,9 %, у дорослих – 0,1−16,8 %. Значення періоду напіввиведення йоду-131 варіювали в цих групах відповідно в діапазонах 1,0−6,8 діб і 1,04−10,7 діб. Таким чином, рівні початкового накопичення радіойоду в ділянках тиреоїдної тканини при РЙТ змінювались більш ніж на два порядки; величини періоду напіввиведення – в 6−10 разів. Оскільки ці показники є визначальними для величин створюваних поглинутих доз, отримані дані вказували на можливість значних індивідуальних коливань ОПД в залишковій тканині щитовидної залози та осередках регіонарного метастазування і були прямим підтвердженням доцільності індивідуального дозиметричного планування радіойодотерапії.

Поряд з показниками кінетики йоду-131, важливим чинником, що визначає величину осередкових поглинутих доз при радіойодотерапії, є маса залишкової тканини та осередків метастазування. Згідно з отриманими даними, середній сумарний об’єм ЗТЩЗ після гемітиреоїдектомій становив 7,0 + 1,45 см3, субтотальних резекцій – 5,84 + 1,16 см3, реоперацій – 5,23 + 0,7 см3. Коливання величин об’ємів залишкової тканини щитовидної залози після субтотальних резекцій і реоперацій складали відповідно 2,7−13,2 см3  і 1,8−12,2 см3. Після тиреоїдектомій одна ділянка залишкової ткани визначалась у 29,7 % хворих, дві – у 45,3 %, три і більше – у 25,0 %. Середній об’єм одної ділянки залишкової тканини становив 2,69 + 0,13 см3 в діапазоні значень від 0,25 до 12,4 см3; середній сумарний об’єм дорівнював 4,9 + 0,24 см3 з коливаннями від 1,65 до 16,0 см3. У групі пацієнтів з метастазами в лімфатичні вузли шиї і середостіння у 54,3 % хворих сцинтиграфічно визначалися поодинокі ділянки ураження, у 45,7 % – дві і більше. Середній об’єм метастазів в лімфатичні вузли складав 1,27 + 0,12 см3 з коливаннями від 0,27 до 4,7 см3.

Зіставлення об’ємів окремих ділянок залишкової тиреоїдної тканини з частотою повної абляції при всіх видах хірургічних втручань показало (табл. 1), що ефективність першого курсу радіойодотерапії при об’ємах залишкової тканини 1 см3 і менше складала 88,9 %, тоді як при об’ємах більше 4 см3 – 69,3 % (р < 0,05). Визначено існування достовірної сильної негативної кореляції між середніми об’ємами ЗТЩЗ в групах і частотою повної абляції (r = −0,961, p < 0,01).

Таким чином, було встановлено, що після виконання тиреоїдектомій визначався значний діапазон розмірів залишкової тканини щитовидної залози, як окремих її ділянок, так і сумарних об’ємів, що підтверджує доцільність індивідуального планування радіойодотерапії. В межах одного виду хірургічного втручання результат в значній мірі визначався кваліфікацією і досвідом хірурга.

Навіть при незначних ділянках тиреоїдної тканини, що залишаються після тиреоїдектомії, встановлено існування достовірного кореляційного зв’язку між об’ємом ЗТЩЗ і результатами першого курсу РЙТ. При наявності декількох ділянок залишкової тканини ефективність РЙТ визначається не стільки їх кількістю і сумарним об’ємом, скільки об’ємом одної ділянки. Отже, радикальність тиреоїдектомії є одним з чинників, що визначають ефективність першого курсу радіойодотерапії.

 Таблиця 1

**Ефективність першого курсу РЙТ в залежності від об’єму ЗТЩЗ**

|  |  |
| --- | --- |
| Показники | Група хворих |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Об’єм ЗТЩЗ, см3 | Менше 1,0 | 1,1−2,0 | 2,1−3,0 | 3,1−4,0 | Більше 4,0 |
| Кількість ділянок ЗТЩЗ | 45 | 147 | 127 | 42 | 75 |
| Середні об’єми ЗТЩЗ, см3(M + m) | 0,73 + 0,03 | 1,52 + 0,02 | 2,47 + 0,03 | 3,53 + 0,04 | 5,53 + 0,18 |
| Частота повної радіоабляції ЗТЩЗ, % | 88,9 | 83,0 | 85,0 | 78.6 | 69,3 |

 Широке використання післяопераційного сцинтиграфічного визначення об’ємів ЗТЩЗ як об’єктивного методу контролю якості виконання тиреоїдектомії, включення його в якості обов’язкового компонента алгоритму післяопераційного моніторингу може підвищити радикальність хірургічних втручань і дати змогу точніше визначати показання до виконання повторних операцій і радіойодотерапії.

Оскільки основним чинником, що впливає на ефективність радіойодотерапії, є ОПД в ділянках залишкової тканини щитовидної залози, було проведено їх визначення і аналіз у 221 хворого на ДРЩЗ. У переважної більшості пацієнтів в цій групі радіойодотерапія проводилась емпіричними активностями. Середня ОПД в ділянках ЗТЩЗ складала 125,9 + 8,6 Гр з коливаннями від 1,8 до 1373,4 Гр. Позитивний ефект після першого курсу РЙТ отримано у 77,4 % хворих, досягнута повна абляція 78 % всіх ділянок ЗТЩЗ. Середня ОПД в спостереженнях з повною радіоабляцією складала 147,0 + 13,3 Гр з коливаннями величин від 1,8 до 1373,4 Гр. В разі відсутності ефекту після першого курсу РЙТ або часткової радіоабляції середня ОПД складала 66,5 + 11,4 Гр, коливання величин створюваних ОПД були в межах 4,1 – 654,0 Гр. Різниця між середніми ОПД при повній радіоабляції і неефективному першому курсі РЙТ була достовірною (p < 0,001). Таким чином, величини ОПД в ділянках залишкової тканини при радіойодотерапії характеризуються значними коливаннями і можуть відрізнятися на три порядки, що зумовлюється різним анатомо-функціональним станом тканини щитовидної залози після хірургічних втручань та особливостями пухлинної трансформації: ступенем диференціації пухлинної тканини і здатністю її накопичувати радіойод. Позитивний ефект після першого курсу РЙТ також досягається при значному діапазоні величин ОПД в ділянках залишкової тканини.

Зіставлення ОПД в ділянках залишкової тканини щитовидної залози з ефективністю першого курсу радіоабляції показало (табл. 2), що ефективність РЙТ постійно збільшувалась з 68,2 до 93,7 % при зростанні середніх ОПД з 30 до 370 Гр. Подальше збільшення осередкових поглинутих доз не призводило до суттєвого підвищення ефективності радіоабляції: при зростанні середньої ОПД з 370 до 776 Гр частота повної радіоабляції збільшилась тільки на 0,4 %. Отримані дані вказують на існування верхнього дозового порога для ефективності радіоабляції ЗТЩЗ в діапазоні 350−400 Гр.

 Таблиця 2

**Ефективність першого курсу РЙТ в залежності від величин ОПД в ЗТЩЗ**

|  |  |
| --- | --- |
| Показники | Група хворих |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| ОПД, Гр | 0−19,9 | 20−39,9 | 40−59,9 | 60−99,9 | 100−199,9 | 200−299,9 | 300−499,9 | >500 |
| Кількість ділянок ЗТЩЗ | 77 | 44 | 35 | 52 | 59 | 27 | 32 | 17 |
| Середня ОПД, Гр (M + m) | 10,1+0,5 | 29,7+0,7 | 49,8+0,9 | 79,5+1,5 | 142,8 + 4,0 | 246,5+ 5,8 | 370,3+ 8,3 | 776,2+67,3 |
| Частота повної радіоабляції ЗТЩЖ, % | 73,7 | 68,2 | 77,1 | 78,8 | 83,0 | 88,0 | 93,7 | 94,1 |

Між середніми ОПД в групах хворих і ефективністю радіоабляції ЗТЩЗ встановлено існування достовірної сильної позитивної кореляції (r=0,828, p<0,01).

В той же час виявлена відносно висока ефективність радіоабляції ЗТЩЖ в групі хворих з низькими середніми величинами ОПД − 10,1 + 0,5 Гр. В цій групі об’єм розподілу ЗТЩЗ становив 2,5 + 0,2 см3, рівень накопичення йоду-131 в залишковій тканині через 24 години після прийому лікувальних активностей в середньому складав 0,1 + 0,02 %, питома активність − 1,25 + 0,1 МБк/см3, що вказувало на невеликі об’єми тиреоїдної тканини, її невисоку щільність і низьку функціональну активність. Оскільки в більшості випадків після радикально виконаної тиреоїдектомії ділянки ЗТЩЗ представлені нормальною тиреоїдною тканиною, високу частоту повних радіоабляцій можна пояснити апоптозом тиреоцитів в умовах порушення нормальних анатомо-фізіологічних співвідношень після тиреоїдектомії та супресивної гормонотерапії. Внутрішньоклітинне опромінення дозою в декілька грей може бути додатковим чинником, що стимулює апоптоз (М. Verheij et al., 1996, 1998). Отримані дані підкреслюють необхідність визначення кількісних сцинтиграфічних критеріїв для призначення лікувальних активностей при ЗТЩЗ малого об’єму з низьким рівнем накопичення радіойоду.

При проведенні повторних курсів радіойодотерапії поглинуті дози в ділянках ЗТЩЗ, як правило, знижувались від курсу до курсу. В групі з 24 хворих, що отримували повторні курси РЙТ, середня ОПД після першого курсу становила 134,2 + 33,6 Гр, після другого − 17,1 + 3,9 Гр, після третього у 13 пацієнтів – 11,6 + 3,6 Гр. Різниця була достовірною між ОПД після першого і другого курсів (р < 0,01) і не була суттєвою після другого і третього курсів. ОПД після другого і третього курсів по відношенню до ОПД після першого курсу були знижені в середньому відповідно на 78,0 + 6,7 % і 93,1 + 2,4 %. ОПД після третього курсу були менше поглинутих доз другого курсу на 27,7 + 2,8 %, тобто проведення третього курсу призводить, як правило, до подальшого зниження ОПД, хоча і не такому інтенсивному, при цьому вони приймають вкрай низькі значення.

Таким чином, при проведенні другого курсу РЙТ відмічалось різке зменшення величин створюваних ОПД, що обумовлювалось значним зниженням показників фармакокінетики радіойоду: зменшенням рівнів накопичення РФП і скороченням періоду напіввиведення. Ці зміни, очевидно, викликались як зниженням функціональної активності тиреоцитів, так і склерозуванням, порушенням мікроциркуляції в паренхімі ЗТЩЗ. Не виключено, що часткова абляція може призводити до формування популяцій радіорезистентних клітин, що зумовлює більш низьку ефективність наступних курсів РЙТ.

При візуалізації ЗТЩЗ після 2−3 курсів РЙТ важко розрізнити радіорезистентну нормальну тканину, що зберігається, і продовжений ріст пухлини. Отже, оптимальним є досягнення одного з головних завдань радіоабляції – підготовки до моніторингу – за перший курс.

З метою оцінки ефективності розрахунку лікувальних активностей йоду-131 для радіоабляції ЗТЩЗ і девіталізації регіонарних метастазів був проведений аналіз результатів лікування при такому підході до призначення РФП в двох групах хворих. В першій групі лікувальні активності дорівнювали розрахунковим або перевищували їх на 15−30 %, в другій − були менше розрахункових. Розрахунок лікувальних активностей проводився за загальноприйнятою методикою (T. Hadjieva, 1985; H.R. Maxon, 1993). Ефективність першого курсу РЙТ в першій групі складала 82,3 %, в другій − 46,0 % (р < 0,01). Отже, застосування розрахункових лікувальних активностей дозволило, в певній мірі, підвищити ефективність першого курсу РЙТ. Негативні результати при призначенні розрахункових лікувальних активностей радіойоду, в основному, були зумовлені високою радіорезистентністю тиреоїдної тканини та ефектом тиреоїдного станінгу.

Отже, одним з головних чинників, який повинен бути врахований при розрахунку індивідуальних лікувальних активностей за даними діагностичної сцинтиграфії, є ефект тиреоїдного станінгу. Тиреоїдний станінг (ТС) можна визначити як зниження функціональної активності тиреоїдної тканини під дією поглинутих доз, що створюються при застосуванні йоду-131 у хворих з діагностичною або лікувальною метою, яке призводить до змін кінетики радіойоду при наступному його призначенні і, як наслідок, до зниження ОПД і ефективності радіойодотерапії.

Для визначення можливих шляхів зниження ефекту ТС проведено аналіз його впливу на кінетику лікувальних активностей йоду-131 і ОПД при радіойодотерапії в залежності від ОПД при претерапевтичній діагностичній сцинтиграфії з 70−80 МБк йоду-131 у 69 хворих. СередняОПД в залишковій тканині щитовидної залози після діагностичної сцинтиграфії складала 22,8 + 1,49 Гр з коливаннями від 0,7 до 111,4 Гр. Встановлено, що ефект ТС в тій чи іншій мірі може вже проявлятися після діагностичної сцинтиграфії при створенні в ділянках залишкової тиреоїдної тканини ОПД в декілька грей. Ступінь проявів ефекту ТС схильна до значних індивідуальних коливань, що зумовлюється як великим діапазоном створюваних поглинутих доз, так і індивідуальною радіочутливістю. Середнє зниження рівнів накопичення йоду-131 через 24 години складало 64,6 + 6,2 %, середнє зниження ОПД на одиницю введеної активності (показник D/A) – 67,0 + 5,4 %. Встановлено існування позитивної достовірної кореляції як між величинами діагностичних ОПД і зниженням рівнів накопичення йоду-131 (r = 0,440; p < 0,01), так і між ОПД і зниженням показника D/A (r = 0,485; p < 0,01). Визначено, що ефект ТС суттєво зростає при величинах ОПД вище 10 Гр. Між частотою неповної радіоабляції ЗТЩЗ після першого курсу і величинами ОПД при діагностичній сцинтиграфії виявлена достовірна позитивна кореляція (r = 0,974; p < 0,05).

Розбіжність між реально створюваними ОПД в залишковій тканини щитовидної залози і очікуваними розрахунковими на основі індивідуального дозиметричного планування не завжди може бути пояснена тільки ефектом ТС. A.А. Bolster et al. (2001) вводять поняття "ефекту тиреоїдного селфстанінгу", яке можна визначити як вплив ОПД, які створюються в перші години і доби після введення лікувальних активностей, на наступну кінетику йоду-131, що призводить до зниження ОПД за весь курс радіойодотерапії порівняно з очікуваними без урахування радіаційного впливу. Для оцінки ефекту тиреоїдного селфстанінгу розглянуті ОПД і параметри кінетики йоду-131 після прийому лікувальних активностей у 32 пацієнтів з 47 ділянками ЗТЩЗ. З метою виключення впливу ТС аналіз проведено в групі хворих з ОПД при діагностичній сцинтиграфії менше 10 Гр, оскільки його значне збільшення відмічається вище цього значення. При проведенні радіойодотерапії середня ОПД за першу добу дорівнювала 9,7 + 1,5 Гр, за дві доби – 26,9 + 4,0 Гр і за три – 39,8 + 5,6 Гр. У відсотковому співвідношенні від ОПД за весь курс радіойодотерапії ОПД за першу добу складала 13,4 + 0,8 %, за дві доби − 36,9 + 2,0 % , за три − 53,7 + 2,4 %. Таким чином, вже за першу добу ОПД могли перевищувати 10 Гр і впливати на кінетику радіойоду, змінюючи функціональну активність тиреоцитів. При визначенні залежності показників кінетики лікувальних активностей йоду-131 від ОПД, що створюються в першу добу, встановлена достовірна позитивна кореляція (r=0,845, p < 0,01) між ОПД і рівнями накопичення йоду-131 за 24 години, а також терапевтичним показником D/A (r=0,631, p < 0,01). В той же час період напіввиведення лікувальних активностей в цій групі хворих був в середньому в 1,62 + 0,15 рази нижче періоду напіввиведення діагностичних активностей. Зіставлення кумулятивної ОПД за одну, дві і три доби при радіойодотерапії з абсолютними величинами періоду напіввиведення лікувальних активностей показало існування достовірної негативної кореляції між цим показником і величиною ОПД за першу добу (r= −0,316, p < 0,05), що підкреслює значення для ефекту тиреоїдного селфстанінгу потужності дози, яка створюється в ЗТЩЗ на протязі першої доби. Виведення радіойоду із ЗТЩЗ, як правило, характеризувалося існуванням більш повільної складової на протязі перших 2−3 діб і більш швидкої, починаючи з четвертої доби. Період напіввиведення, визначений на часовому інтервалі 24 – 72 години після прийому РФП, в середньому дорівнював 3,66 + 0,83 діб, а на інтервалі 72−144 години − 2,39 + 0,58 діб. Встановлена достовірна негативна кореляція між періодом напіввиведення, що визначався на часовому інтервалі від 3 до 6 діб після прийому лікувальних активностей йоду-131, і ОПД за першу добу (r= −0,543, p < 0,05), за дві доби (r= −0,543, p < 0,05) і три перші доби (r= −0,540, p < 0,05). Таким чином, отримані дані дозволяють припустити про існування ефекту тиреоїдного селфстанінгу. Ефект пов’язаний, в основному, з прискоренням виведення радіойоду, який наступає, як правило, через три доби після прийому лікувальних активностей. Прояви селфстанінгу, очевидно, зумовлені загибеллю частини кліток ЗТЩЗ або пригніченням їх функціональної активності кумулятивними дозами за перші доби радіойодотерапії. Ефект тиреоїдного селфстанінгу повинен ураховуватися при розрахунках лікувальних активностей йоду-131 на основі діагностичних осередкових поглинутих доз.

Таким чином, для збільшення ефективності першого курсу РЙТ очевидна необхідність зменшення ефекту ТС. Шляхами його зниження можуть бути зменшення величин діагностичних активностей радіойоду, скорочення інтервалів часу між діагностичною сцинтиграфією і РЙТ, компенсаторне збільшення терапевтичних активностей.

Застосування діагностичних активностей в межах 30−40 МБк не виключає проявів ефекту ТС, тому що він зумовлюється не величиною застосованої активності, а ОПД. Оскільки середня величина ОПД при діагностичній сцинтиграфії з 70−80 МБк йоду-131 складала 22,8 + 1,49 Гр, при зменшенні діагностичних активностей в два рази все ще можуть створюватися ОПД, що викликають ТС. Разом з цим ефективність діагностики регіонарних і віддалених метастазів при використанні 30−40 МБк йоду-131 зменшується.

Ефективним способом зменшення ТС може бути скорочення інтервалів часу між діагностичною сцинтиграфією і радіойодотерапією. Оскільки існує достовірна кореляція між ОПД, що створюються при претерапевтичній діагностичній сцинтиграфії з йодом-131, та інтенсивністю проявів ТС при радіойодотерапії, то зі збільшенням часу з моменту прийому діагностичних активностей і зростанням створюваних в залишковій тканині щитовидної залози ОПД буде зростати і імовірність проявів ТС. Отже, очевидна доцільність зменшення часового проміжку між діагностичною сцинтиграфією і РЙТ до можливого мінімуму. Для оцінки впливу часового інтервалу між претерапевтичною діагностичною сцинтиграфією і РЙТ на інтенсивність ефекту ТС були проведені зіставлення середнього зниження рівня накопичення йоду-131 за 24 години і показника D/A в двох групах хворих: з термінами проведення РЙТ 1−3 доби і більше 3 діб після діагностичної сцинтиграфії. Групи, що порівнювались, склали хворі з діагностичними ОПД більше 10 Гр, які викликають достовірне збільшення проявів ефекту ТС. В першій групі середнє відносне зниження рівня накопичення йоду-131 за 24 години при РЙТ по відношенню до рівня накопичення при діагностичній сцинтиграфії складало 54,4 + 9,4 %, середнє відносне зниження D/A при РЙТ по відношенню до цього показника при діагностичній сцинтиграфії − 58,0 + 7,3 %. В другій групі ці показники були відповідно 78,0 + 2,8 % і 81,4 + 2,5 %. Суттєвою була різниця як між зниженням показника D/A в першій і другій групах (p < 0,01), так і між зниженнями рівня накопичення йоду-131 за 24 години (p < 0,05). Отже, проведення РЙТ на протязі 1−3 діб після прийому діагностичних активностей призводило до достовірно меншого зниження показників, що відображають інтенсивність проявів ефекту ТС. Підтвердженням зменшення ефекту ТС при проведенні РЙТ в ранні терміни після діагностичної сцинтиграфії є і вища ефективність першого курсу лікування в першій групі. Таким чином, для зменшення ефекту ТС оптимальним є проведення РЙТ в можливо ранні терміни (до 3 діб) після виконання претерапевтичної діагностичної сцинтиграфії. Проте, на практиці дотримання таких умов не завжди можливо.

Другим способом зменшення проявів ефекту ТС може бути збільшення лікувальних активностей на певний коефіцієнт в залежності від величин ОПД при діагностичній сцинтиграфії. Запропонована H.R. Maxon (1993) компенсація ефекту ТС шляхом збільшення розрахункових лікувальних активностей на сталу стандартну величину – 15 % від розрахункових значень в суттєвому числі випадків може виявитися недостатньою. Розрахунок лікувальних активностей за такою методикою дає адекватні результати тільки в певному, достатньо вузькому діапазоні значень параметрів кінетики діагностичних активностей і маси ЗТЩЗ.

З метою удосконалення розрахунку лікувальних активностей на підставі адекватної компенсації ефекту ТС був проведений аналіз характеру змін ОПД в залишковій тканині щитовидної залози при радіойодотерапії в залежності від величин ОПД при претерапевтичній діагностичній сцинтиграфії у 75 пацієнтів. Всі хворі після хірургічного лікування мали тільки залишкову тканину щитовидної залози. Були розраховані показники D/A при використанні діагностичних і терапевтичних активностей. Визначено коефіцієнт зниження терапевтичного показника D/A відносно діагностичного. За допомогою регресійного аналізу встановлено характер змін поправочного коефіцієнта в залежності від величин діагностичних ОПД в залишковій тканині щитовидної залози, що мав вигляд експоненціальної залежності:

 y = а (1 – e-bx) ,

 де y – коефіцієнт зниження терапевтичного показника D/A відносно діагностичного;

 x – ОПД в залишковій тканині щитовидної залози при діагностичній

 сцинтиграфії;

 а, b – коефіцієнти.

 Застосування співвідношення нормованих до введеної активності діагностичного і терапевтичного показників D/A для визначення поправочного коефіцієнту дозволило враховувати поряд з ефектом тиреоїдного станінгу і тиреоїдний селфстанінг.

 За основу даного способу розрахунку було прийнято допущення про прямо пропорційну залежність між застосованими активностями і створюваними ОПД, а для визначення лікувальних активностей використовувалась загальноприйнята умовна абляційна поглинута доза в залишковій тканині щитовидної залози 300 Гр.

Таким чином, в кінцевому результаті формула для розрахунку лікувальних активностей за даними діагностичної сцинтиграфії з компенсацією ефекту ТС має вигляд:

 1350 Ad (1 – e–0,05Dd)

Ather  = –––––––––––––––––––– ,

Dd

 де Ather  − розрахункова терапевтична активність, МБк;

 Ad − діагностична активність, МБк;

 Dd − ОПД в залишковій тканині щитовидної залози при діагностичній сцинтиграфії, Гр.

Аналіз ефективності різних способів призначення лікувальних активностей проведений у 257 хворих віком 25−78 років (207 жінок та 50 чоловіків). Всі хворі були розподілені на 3 групи: в першій групі радіойодотерапія проводилася активностями, розрахованими за розробленою формулою, в другій − емпіричними активностями, в третій − активностями, розрахованими за методикою Н.R. Maxon. Позитивний ефект після першого курсу РЙТ в першій групі склав 94,2 %, в другій − 57,0 %, в третій − 82,3 %. Ефективність першого курсу РЙТ в першій групі хворих була достовірно вище, ніж в другій і третій (р < 0,05).

В цілому, за запропонованою методикою лікувальні активності були розраховані у 102 хворих на ДРЩЗ. Величини розрахункових активностей в межах 1,6 −2,49 ГБк складали 7,8 %, в межах 2,5−3,49 ГБк − 15,7 %, в межах 3,5 −3,99 ГБк − 51,0 %, в межах 4,0−4,49 ГБк − 22,6 %, в межах 4,5−5,2 ГБк − 2,9 %.

Таким чином, застосування наведеного способу розрахунку абляційних лікувальних активностей йоду-131 з урахуванням компенсації ТС в залежності від ОПД при діагностичній сцинтиграфії дозволяє забезпечити ефективність першого курсу радіойодотерапії понад 90 %. Очевидно, неефективність першого курсу РЙТ при такому підході до призначення лікувальних активностей зумовлена радіорезистентними формами тиреоїдної тканини, і подальше підвищення ефективності радіоабляції може бути пов’язано з розробкою способів збільшення ОПД при радіойодотерапії шляхом фармакологічного впливу на йоднакопичувальну функцію щитовидної залози або підвищення радіочутливості нормальної і пухлинної тиреоїдної тканини.

Питанням, яке часто виникає при комплексному лікуванні хворих на ДРЩЗ, є оптимальні терміни проведення радіойодотерапії після хірургічного лікування. Звичайно РЙТ виконується через 4−6 тижнів після тиреоїдектомії, проте, нерідко за об’єктивних або суб’єктивних причин цей інтервал може значно збільшуватися. З метою вивчення ефективності застосування лікувальних активностей йоду-131 в залежності від термінів після хірургічного лікування проведено аналіз історій хвороб 376 пацієнтів з позитивним ефектом після РЙТ, які були розділені на 3 групи. Першу групу склали 97 хворих, яким радіойодотерапія проводилась через 30−60 діб після операції, другу − 192 пацієнта, що отримували йод-131 через 61 добу – 6 місяців після тиреоїдектомії, третю − 87 пацієнтів, які були проліковані в терміни більше 6 місяців після операції. Девіталізація ЗТЩЗ і регіонарних метастазів була досягнута в трьох групах після першого курсу відповідно в 76,0, 81,6 і 72,7 % випадків. Хворих, що отримували три і більше курсів РЙТ, як з приводу абляції ЗТЩЗ, так і лікування регіонарних метастазів, в перший групі не було, в другій групі вони складали 1,0 %, в третій – 3,4 %. Хворі з метастазами в легені в групах складали 2,1, 1,0 і 3,4 %; середня кількість курсів РЙТ у них відповідно дорівнювала 2,5, 6 і 6,3, середня сумарна активність на одного хворого − 11,0, 22,5 і 33,8 ГБк. Таким чином, незважаючи на невеликий відсоток хворих з регіонарним і віддаленим метастазуванням, відзначається тенденція до зростання кількості курсів і сумарних активностей у цих пацієнтів в другій і третій групах, що може бути зумовлено збільшенням маси пухлинної тканини при пролонгації термінів між тиреоїдектомією і радіойодотерапією. Незважаючи на достатньо високі показники ефективності першого курсу РЙТ незалежно від часу, що пройшов після операції, ми не рекомендуємо відкладеного застосування лікувальних активностей радіойоду, оскільки будь-яке збільшення інтервалу між хірургічним лікуванням і РЙТ може призвести до підвищення імовірності регіонарного і віддаленого метастазування, росту маси "прихованих" метастазів. Після виконання сцинтиграфії необхідно в кожному конкретному випадку вирішувати питання про терміновість проведення РЙТ, виходячи з факторів ризику.

 Важливим моментом комплексного лікування хворих на ДРЩЗ є визначення сцинтиграфічних критеріїв призначення РЙТ. Після кваліфікованого виконання тиреоїдектомії накопичення йоду-131 в ділянках тканини щитовидної залози, що залишаються, незважаючи на візуалізацію, може бути дуже низьке. В таких випадках при проведенні РЙТ навіть з високими активностями радіойоду осередкові поглинуті дози, що створюються, не можуть самостійно призвести до абляції ЗТЩЗ. В той же час, при відсутності скільки-небудь значних ділянок тиреоїдної тканини радіойод переважно накопичується в слинних залозах та слизовій оболонці шлунку, створюючи на них достатньо великі променеві навантаження, які призводять до зниження функціональної активності цих органів. З іншого боку, адекватна супресивна терапія L-тироксином може самостійно викликати зменшення об’ємів ЗТЩЗ і навіть відсутність її візуалізації при діагностичній сцинтиграфії. Чітких кількісних сцинтиграфічних критеріїв для призначення післяопераційних абляційних активностей при низькому накопиченні радіойоду немає, як немає і критеріїв повної радіоабляції ЗТЩЗ. З метою визначення оптимальних сцинтиграфічних критеріїв при виконанні одноразової сцинтиграфії для вирішення питання про проведення після тиреоїдектомії радіоабляції малих ділянок ЗТЩЗ розглянуто результати післяопераційного моніторингу 62 хворих, у яких радіоабляція залишкової тиреоїдної тканини не проводилась. За даними післяопераційної діагностичної сцинтиграфії шиї у цієї категорії хворих розраховувалась загальна активність і відсоток накопичення йоду-131 в ЗТЩЗ через 24 години після прийому діагностичних активностей, об’єм розподілу залишкової тканини, питома об’ємна активність і відносна питома об’ємна активність ділянок ЗТЩЗ. В залежності від результатів супресивної гормонотерапії всі хворі були розподілені на 2 групи. Першу групу склали 30 пацієнтів з 36 ділянками ЗТЩЗ, у яких при діагностичній сцинтиграфії, що проводилась в терміни від 6 до 24 місяців, залишкова тиреоїдна тканина не визначалась. Відсутність візуалізації ЗТЩЗ зареєстровано через 6 місяців у 10 обстежених, через 12 − у 8, через 18 − у 6, через 24 − у 6. В другу групу ввійшли 32 хворих з 39 ділянками залишкової тканини, які реєструвались протягом 24 місяців. В першій групі хворих було проведено визначення кореляційних залежностей між сцинтиграфічними показниками і термінами від проведення першої післяопераційної сцинтиграфії до припинення візуалізації ЗТЩЗ на сцинтиграмах в ході післяопераційного моніторингу. Встановлено існування достовірної кореляції між абсолютними величинами активності йоду-131, відносними рівнями накопичення йоду-131 в ділянках ЗТЩЗ, сцинтиграфічно визначеними об’ємами залишкової ткани і тривалістю її візуалізації при контрольних сцинтиграфіях. У 20 хворих цієї групи з об’ємами залишкової тканини більше 1 см3 встановлено існування достовірної позитивної кореляції між термінами припинення візуалізації і відносною питомою об’ємною активністю. Серед показників з достовірною кореляцією такими, що найбільш відповідають вимогам критеріїв є відносний рівень накопичення йоду-131, оскільки цей показник нормований до введеної активності, і об’єм ЗТЩЗ. Як додатковий сцинтиграфічний критерій при об’ємах залишкової тканини більше 1 см3 може бути використана відносна питома об’ємна активність. Виходячи з середніх величин цих показників в першій групі, в якості сцинтиграфічних критеріїв для призначення абляційних активностей найбільш раціонально використовувати рівень відносного накопичення йоду-131 в ЗТЩЗ – 0,24 % і величину об’єму залишкової тканини – 1,4 см3, при об’ємах залишкової тканини більше 1 см3 − значення відносної питомої об’ємної активності 0,16 %/см3. При величинах цих показників, що дорівнюють наведеним значенням і нижче, доцільно обмежитися супресивною гормонотерапією L-тироксином і спостереженням за стандартною схемою. В разі візуалізації ЗТЩЗ через 18–24 місяців питання про проведення радіойодотерапії повинно вирішуватися індивідуально.

Суттєвою проблемою при проведенні радіойодотерапії у хворих на ДРЩЗ є прогнозування ефективності першого курсу лікування, оскільки навіть при достатньо високих ОПД негативний ефект може бути зумовлений високою індивідуальною радіорезистентністю тиреоїдної тканини. З метою удосконалення прогнозування ефективності першого курсу РЙТ проведено аналіз показників виведення йоду-131 із ЗТЩЗ. При призначенні лікувальних активностей йоду-131 максимум накопичення РФП в тиреоїдній тканині в більшості випадків спостерігається через одну добу після прийому, рідше через дві–три доби. З четвертої доби, як правило, починається виведення радіойоду, швидкість якого в певній мірі залежить від ступеня зниження функціональної активності тиреоцитів, зумовленої радіаційним ураженням. Виходячи з цього, в якості показника для прогнозування ефективності першого курсу радіойодотерапії, що відображає радіорезистентність залишкової тиреоїдної тканини, був обраний період напіввиведення радіойоду, який розраховувався на часовому інтервалі 3−6 діб після прийому РФП. Результати першого курсу РЙТ були проаналізовані у 62 пацієнтів. У хворих, що мали неповну радіоабляцію після першого курсу, середні величини Т1/2 на часовому інтервалі 3 − 6 діб складали 3,96 + 0,26 діб. Діапазон створюваних при

цьому ОПД складав 49,8−654,0 Гр, при середньому значенні – 171,4 + 40,4 Гр. При повній радіоабляції після першого курсу показник Т1/2 дорівнював 1,92 + 0,14 діб. Створювані в цій групі ОПД складали 36,0 − 787,6 Гр, при середньому значенні – 170,2 + 14,0 Гр. Виходячи з середніх величин, в якості прогностичного критерію неповної радіоабляції було прийнято значення Т1/2  > 4 діб, повної радіоабляції – значення Т1/2  < 1,9 діб.

 Розроблений спосіб прогнозування першого курсу РЙТ був застосований у 52 хворих ДРЩЗ з 85 ділянками залишкової тканини. Позитивний предикативний показник неповної радіоабляції після першого курсу при Т1/2 > 4 діб становив 76,5 %, неповна радіоабляція відмічалась у 84,6 % всіх ділянок ЗТЩЗ. Позитивний предикативний показник повної радіоабляції при Т1/2  < 1,9 діб складав 85,7 %, повна радіоабляція зареєстрована в 88,2 % ділянок залишкової тканини.

Таким чином, оскільки однією з причин, що зумовлюють збільшення швидкості виведення йоду-131 з ЗТЩЗ, є зниження функціональної активності клітин і їх загибель внаслідок радіаційного впливу, період напіввиведення радіойоду може бути показником радіочутливості тиреоїдної тканини. Встановлено, що період напіввиведення йоду-131 із ЗТЩЗ, визначений на часовому інтервалі 3−6 діб після прийому лікувальних активностей, може бути використаний як один з прогностичних факторів ефективності радіоабляції при достатньо широкому діапазоні ОПД − 50−500 Гр. При величинах показника Т1/2 4 доби і більше може прогнозуватися висока імовірність неповної абляції ЗТЩЗ після першого курсу радіойодотерапії. Значення Т1/2 1,9 діб і менше вказують на достатньо високу радіочутливість тиреоїдної тканини, при цьому прогнозується висока імовірність повної радіоабляції ЗТЩЗ.

У зв’язку з існуючими складностями в лікуванні віддалених метастазів диференційованого раку щитовидної залози, було проведено ретроспективний аналіз результатів радіойодотерапії 64 хворих (26 дітей, 38 дорослих) з метастазами в легені. Встановлено, що більше третини пацієнтів, як дітей, так і дорослих отримували РЙТ в пізні терміни після хірургічного лікування. В 50 % дітей і 13,1 % дорослих метастатичний процес в легенях при рентгенографії не визначався і був виявлений тільки при проведенні діагностичної сцинтиграфії. У 18,2 % дітей і 42,1 % дорослих метастази в легені діагностовано тільки при посттерапевтичній сцинтиграфії. Таким чином, для ранньої діагностики метастазування в легені у хворих на диференційований рак щитовидної залози необхідне виконання післяопераційної сцинтиграфії всього тіла з йодом-131, в разі проведення радіойодтерапії – обов’язкова посттерапевтична прицільна сцинтиграфія легенів на п’яту–шосту добу після прийому лікувальних активностей йоду-131, після закінчення променевого лікування – довічне спостереження з використанням сцинтиграфії з йодом-131 та визначенням рівнів ТГ у сироватці крові.

При проведенні РЙТ у хворих з метастазами в легені позитивний ефект отримано у 76,7 % дітей і 42,1 % дорослих. Кількість курсів РЙТ і застосовані активності, як у дітей, так і у дорослих коливалися в значних межах. Позитивний ефект у дітей спостерігався при сумарних активностях радіойоду в межах 5,9 − 22,2 ГБк, середні сумарні активності складали 12,4 + 1,9 ГБк. У дорослих середня сумарна активність при позитивному ефекті складала 25,9 + 2,8 ГБк з коливаннями від 13,8 до 48,1 ГБк. Чинником, що збільшує сумарні активності при РЙТ дітей з метастазами в легені, є фолікулярний рак. Як у дітей, так і у дорослих сумарні лікувальні йоду-131 залежать від термінів проведення РЙТ після хірургічного лікування: пізнє призначення призводить до достовірного збільшення сумарних активностей радіойоду. У хворих з легеневими метастазами лікувальні активності при першому курсі РЙТ повинні бути достатньо високими для створення канцероцидних поглинутих доз у відповідності до конкретної клінічної ситуації.

В літературі існують значні протиріччя відносно тактики ведення мікрокарцином ДРЩЗ і ролі РЙТ в їх комплексному лікуванні. З метою оцінки результатів лікування хворих після операцій з приводу мікрокарцином, що отримували РЙТ в поєднанні з супресивною гормонотерапією L-тироксином і тільки супресивну гормонотерапію, проведено аналіз ефективності комплексної терапії у 153 пацієнтів. В цій групі за даними післяопераційного патогістологічного дослідження метастази в регіонарні лімфатичні вузли визначались в 16,2 % спостережень, а при післяопераційній діагностичній сцинтиграфії – в 5,2 %. Після хірургічного лікування РЙТ за показаннями в поєднанні з супресивною гормонотерапією, була проведена у 57 хворих, тільки супресивна гормонотерапія − у 96. Аналіз результатів лікування в останній групі показав, що вже призначення однієї супресивної гормонотерапії може призводити до відсутності візуалізації ЗТЩЗ при контрольних сцинтиграфіях і забезпечувати, таким чином, необхідні умови для моніторингу. Терміни девіталізації тиреоїдної тканини в цих випадках, очевидно, визначаються типом проведеної операції і радикальністю її виконання, а також ступенем гормональної супресії. Порівняння результатів лікування в цих групах хворих показало, що проведення РЙТ після тиреоїдектомії забезпечує достовірно більш ефективне і швидке, порівняно з використанням тільки супресивної гормонотерапії, досягнення атиреоїдного стану у хворих, необхідного для адекватного моніторингу. Після проведення РЙТ у цього контингенту хворих нормалізація рівнів ТГ наступає більш ніж у 60 % пацієнтів за 6 місяців і більш ніж у 80 % за рік, що необхідно враховувати при спостереженні цього контингенту і визначенні подальшої тактики лікування. Питання про проведення РЙТ у хворих з мікрокарциномами ДРЩЗ, незважаючи на сприятливий перебіг, повинно вирішуватись індивідуально з урахуванням результатів патогістологічного дослідження і даних діагностичної сцинтиграфії. Агресивна лікувальна тактика показана при початкових ознаках розповсюдження процесу.

Поряд з нерадикальним виконанням хірургічного лікування, безконтрольною неефективною супресивною гормонотерапією, порушенням протоколів РЙТ і моніторингу хворих, необгрунтоване призначення ДПТ замість радіойодотерапії або разом з нею може віддаляти або робити неможливим одужання хворих. Незважаючи на численні праці з цієї проблеми, питання про доцільність застосування ДПТ після тиреоїдектомії в ході комплексного лікуванні ДРЩЗ до теперішнього часу залишається відкритим. З метою його вирішення проведено ретроспективний аналіз ефективності комплексного лікування в залежності від застосування післяопераційної ДПТ у 281 пацієнтів з позитивним ефектом радіойодотерапії. Всі хворі були розподілені на дві групи: першу склали хворі, яким після хірургічного втручання проводилась тільки РЙТ, другу − хворі з післяопераційною ДПТ і РЙТ. Встановлено, що проведення післяопераційної ДПТ не покращує прогноз захворювання, не знижує достовірно частоту виникнення метастазів ДРЩЗ в регіонарних лімфатичних вузлах і не може замінити РЙТ, оскільки не забезпечує радіоабляцію ЗТЩЗ, необхідну для тривалого спостереження за цим контингентом хворих. Незважаючи на застосування ДПТ, у хворих виникала необхідність проведення повторної тиреоїдектомії і РЙТ через 1−21 рік після хірургічного лікування і ДПТ. Для досягнення позитивного результату радіойодотерапії у хворих, яким проводилася післяопераційна ДПТ, в одній третині спостережень потрібно призначення повторних курсів РЙТ, що збільшує загальне променеве навантаження на організм. Пацієнтам першої групи знадобилось достовірно менша середня кількість курсів, ніж хворим другої групи. У хворих першої групи при проведенні більше двох курсів РЙТ величини сумарних лікувальних активностей коливались від 5,6 до 6,8 ГБк, в другій групі – від 6,6 до 7,3 ГБк. Сумарні величини мінімальних активностей йоду-131 для досягнення позитивного ефекту у хворих другої групи були вищі, ніж в першій. ДПТ показана тільки в окремих випадках і звичайно виконується при неоперабельних формах раку як передопераційне опромінення, для лікування кісткових метастазів, розповсюджених метастазів в лімфатичні вузли середостіння, а також при низькому накопиченні радіойоду або його відсутності внаслідок дедиференціації ДРЩЗ.

Оскільки зростання захворюваності ДРЩЗ в Україні в 90-і роки минулого століття було, в основному, зумовлено негативними наслідками аварії на Чорнобильський АЕС, актуальним є питання про особливості перебігу захворювання і РЙТ у постраждалих. Порівняльна оцінка ефективності РЙТ була проведена 294 хворим на ДРЩЗ з позитивним ефектом комплексного лікування, які були розподілені на 3 групи. Першу групу склали пацієнти з "чистих" регіонів України, другу − із "забруднених", третю − ліквідатори та постраждалі, статус яких був підтверджений документально. Незважаючи на умовність такої порівняльної характеристики, оскільки були відсутні точні дані про променеві навантаження на щитовидну залозу, вплив екологічних чинників в "чистих" і "забруднених" регіонах, механізми виникнення ДРЩЗ в кожному конкретному випадку, аналіз був проведений для визначення можливого впливу таких факторів, як місцеперебування під час Чорнобильської катастрофи і постійне місце проживання. Третя група хворих відрізнялась від груп пацієнтів з "чистих" і "забруднених" областей більшою долею чоловіків, переважанням осіб до 45 років з папілярним раком, більшою частотою стадії T3-4N0M0 і метастазів в регіонарні лімфатичні вузли, тенденцією до метастазування в легені. Різниці в ефективності РЙТ в трьох виділених групах не виявлено. У всіх групах в більшості хворих позитивний ефект наступав після першого курсу, а сумарні величини лікувальних активностей йоду-131 залежали від розповсюдженості процесу. Таким чином, тактика комплексного лікування ДРЩЗ у хворих, що постраждали від наслідків Чорнобильської катастрофи, як імовірно радіаційно-індукованого, не повинна відрізнятися від лікування раку, що розвився спонтанно.

Проведені дослідження і співставлення їх результатів з даними наукової літератури дали змогу скласти наступний алгоритм радіойодотерапії і моніторингу хворих на ДРЩЗ (рис. 1−3).

 Згідно з наведеною схемою (рис. 1) через 4–6 тижнів після хірургічного лікування на фоні відміни супресивної терапії хворим проводиться клінічний огляд, діагностична сцинтиграфія з 70–80 МБк йоду-131 і визначення рівня ТГ в крові, як додатковий інструментальний метод – УЗД шиї.

Діагноз ДРЩЗ, що підтверджений цитологічним або гістологічним інтраопераційним дослідженням

Хірургічне лікування

Відміна L-тироксину на 4–6 тижнів

Вирішення питання про реоперацію

Супресивна гормонотерапія

L-тироксином під контролем рівня ТТГ через 3 місяці

РЙТ розрахунковими активностями йоду-131 за даними діагностичної сцинтиграфії

ЗТЩЗ >

5 см3

ЗТЩЗ при Т2–4 і/або сцинтиграфічні ознаки регіонарного або віддаленого метастазування

Відсутність ЗТЩЗ або накопичення йоду-131 в ложі щитовидної залози < 0,24 % при об’ємі < 1,4 см3 і/або

0,16 %/см3 без даних про регіонарне метастазування; ЗТЩЗ при Т1N0M0

Клінічний огляд, діагностична сцинтиграфія з 70–80 МБк йоду-131, визначення рівнів ТГ крові, УЗД шиї

Рис. 1. Алгоритм радіойодотерапії і моніторингу хворих на ДРЩЗ

В залежності від результатів діагностичної сцинтиграфії пацієнту проводиться РЙТ активностями, що розраховані на підставі даних сцинтиграфії, призначається тільки супресивна гормонотерапія L-тироксином або консультація хірурга для вирішення питання про реоперацію при об’ємі ЗТЩЗ більше 5 см3.

Супресивна терапія без радіойодотерапії (рис. 2) призначається у випадках відсутності ЗТЩЗ або накопичення йоду-131 в ложі щитовидної залози не більше 0,24 % при об’ємі залишкової тканини не більше 1,4 см3 хворим, у яких при патогістологічному дослідженні і сцинтиграфії не були отримані дані за регіонарне метастазування. При об’ємах ЗТЩЗ більше 1 см3 додатковим критерієм проведення тільки супресивної гормонотерапії може бути значення відносної питомої об’ємної активності − 0,16 %/см3. Через 3 місяці після початку гормонотерапії обов’язковим є контроль правильності призначення доз L-тироксину шляхом визначення рівня ТТГ в крові, який не повинен перевищувати 0,1 мМО/л.

РЙТ

Спостереження

Відсутність ЗТЩЗ,

рівні

ТГ < 30 мкг/л

Відсутність ЗТЩЗ,

зростання рівня ТГ > 30 мкг/л

Відсутність регресу ЗТЩЗ на протязі

1,5−2 років, сцинтиграфічні ознаки регіонарного і/або віддаленого метастазування

Контрольна діагностична сцинтиграфія з 70–80 МБк йоду-131, визначення рівнів ТГ і АТТГ, УЗД шиї

Відміна L-тироксину на 4–6 тижнів

Супресивна гормонотерапія

L-тироксином під контролем рівня ТTГ

 Рис. 2. Алгоритм моніторингу хворих при проведенні тільки супресивної

гормонотерапії.

 Радіойодотерапія (рис. 3) проводиться у хворих із залишковою тканиною щитовидної залози при стадіях Т2–Т4 з патогістологічними ознаками агресивного росту або сцинтиграфічними ознаками регіонарного і віддаленого метастазування. У хворих зі стадією Т1 радіойодотерапія призначається індивідуально при наявності гістологічних ознак агресивного росту з урахуванням прогностичних факторів.

Відміна L-Т4 на 4–6 тижнів

Відсутність ЗТЩЗ, регіонарних і віддалених метастазів,

 рівні ТГ < 30 мкг/л

Відсутність ЗТЩЗ,

зростання рівня ТГ > 30мкг/л

ЗТЩЗ, сцинтиграфічні ознаки регіонарного і віддаленого метастазування

РЙТ

Супресивна гормонотерапія

L-тироксином під контролем рівня ТTГ через 3 місяці

Відміна L-Т4 на 4–6 тижнів

Контрольна сцинтиграфія, визначення ТГ і АТТГ, УЗД шиї

Супресивна гормонотерапія L-тироксином під контролем рівня ТТГ через 3 місяці

ЗТЩЗ,

регіонарні метастази

Віддалені

 метастази

Спостереження

Сканування всього тіла на 5–7-у добу після прийому лікувальних активностей йоду-131

Радіойодотерапія

розрахунковими активностями йоду-131

за даними діагностичної сцинтиграфії

Рис. 3. Алгоритм моніторингу хворих після радіойодотерапії.

При проведенні тільки супресивної гормонотерапії у випадках відсутності регресії ЗТЩЗ на протязі 1,5−2 років або збільшенні її об’єму вирішується питання про проведення РЙТ. Лікування радіойодом показано також при рівнях ТГ > 30 мкг/л на фоні відміни супресивної гормонотерапії і прогресивному їх збільшенні при динамічному спостереженні. При відсутності ознак патологічного накопичення радіойоду на сцинтиграмах, що виконані з терапевтичними активностями, показано поглиблене обстеження з метою виключення дедиференціації ДРЩЗ.

При важкому перенесенні хворими відміни L-тироксину вона може бути замінена призначенням трийодтироніну в дозі 50 мг на протязі трьох тижнів з наступною його відміною на два тижні. Альтернативою відміни супресивної гормонотерапії може бути застосування рекомбінантного ТТГ.

В разі позитивного ефекту РЙТ контрольні обстеження проводяться кожні 6 місяців на протязі 1,5–2 років, наступні 2 роки − щорічно, далі – раз в 2–5 років.

**ВИСНОВКИ**

 В дисертації наведено теоретичне узагальнення та вирішення актуальної наукової проблеми − підвищення ефективності лікування хворих на диференційований рак щитовидної залози на основі розробки нових методичних підходів до радіойодотерапії і моніторингу.

1. Розроблений комплекс заходів, спрямованих на оптимізацію радіойодотерапії і моніторингу хворих на ДРЩЗ, дозволяє підвищити ефективність комплексного лікування, забезпечити ранню діагностику рецидивів та метастазів, знизити матеріальні витрати на лікування та скоротити терміни госпіталізації.
2. Розроблена методика сцинтиграфічного визначення об’ємів ЗТЩЗ і реґіонарних метастазів є простим і достатньо точним способом оцінки радикальності хірургічного лікування і може бути використана для планування радіойодотерапії. Радикальність тиреоїдектомії є одним з факторів, що визначають ефективність першого курсу радіойодотерапії.
3. Величини ОПД в ділянках залишкової тканини щитовидної залози при радіойодотерапії у хворих на ДРЩЗ характеризуються значними коливаннями і можуть розрізнятися на три порядки, що зумовлюється різним анатомо-функціональним станом тканини щитовидної залози, що накопичує йод, після хірургічного лікування та особливостями пухлинної трансформації.
4. Позитивний ефект після першого курсу радіойодотерапії досягається при значному діапазоні величин ОПД в ділянках ЗТЩЗ, середня ОПД при повній радіоабляції залишкової тканини складає 147, 0 + 13,3 Гр. Існує достовірна позитивна кореляція (р < 0,05) між ОПД в ділянках залишкової ткани і ефективністю першого курсу радіойодотерапії. При ОПД більше 300 Гр радіоабляція ЗТЩЗ після першого курсу радіойодотерапії визначається в більше 90 % спостережень.
5. При проведенні другого курсу радіойодотерапії визначається суттєве зменшення величин ОПД, проведення третього курсу призводить, як правило, до подальшого зниження ОПД, які набувають вкрай низьких значень. Зменшення ОПД зумовлює необхідність планування лікувальних активностей таким чином, щоб отримати позитивний результат після першого курсу радіойодотерапії.
6. Ефект тиреоїдного станінгу при проведенні радіойодотерапії може проявлятися після претерапевтичної діагностичної сцинтиграфії з 70–80 МБк йоду-131 при створенні в ділянках залишкової тканини щитовидної залози ОПД в декілька грей. Інтенсивність ефекту тиреоїдного станінгу є індивідуально варіабельною і достовірно корелює з величинами ОПД при діагностичній сцинтиграфії. Ефект тиреоїдного станінгу суттєво зростає при ОПД більше 10 Гр.
7. При проведенні РЙТ, поряд з ефектом тиреоїдного станінгу, існує ефект тиреоїдного селфстанінгу, зумовлений дією ОПД, які створюються в ЗТЩЗ в першу добу після введення лікувальних активностей, на кінетику радіойоду, що приводить до зниження ОПД за весь курс порівняно з очікуваними без урахування радіаційного впливу. Ефект тиреоїдного селфстанінгу, в основному, пов’язаний з прискоренням виведення йоду-131, що наступає, як правило, через три доби після прийому лікувальних активностей.
8. Застосування розрахункового методу планування індивідуальних лікувальних активностей йоду-131 з компенсацією ефекту тиреоїдного станінгу дозволяє суттєво підвищити ефективність першого курсу РЙТ до 94,2 % в порівнянні з призначенням розрахункових лікувальних активностей без адекватного врахування тиреоїдного станінгу (82,9 %) та застосуванням емпіричних активностей (57,0 %), уникаючи необґрунтованих променевих навантажень на хворих і матеріальних витрат на лікування.
9. Проведення радіойодотерапії у хворих на ДРЩЗ через 1−3 доби після прийому діагностичних активностей йоду-131 суттєво зменшує інтенсивність ефекту тиреоїдного станінгу і підвищує ефективність першого курсу лікування.
10. При проведенні одноразової післяопераційної сцинтиграфії з йодом-131 оптимальними сцинтиграфічними критеріями для призначення радіоабляції є відносний рівень накопичення йоду-131 в ЗТЩЗ та об’єм її ділянок. В разі відсутності даних про наявність реґіонарних метастазів при значеннях цих показників відповідно 0,24 % і 1,4 см3 і нижче доцільно проведення тільки супресивної гормонотерапії і стандартизованого моніторингу. При величинах ЗТЩЗ більше 1 см3 додатковим сцинтиграфічним критерієм може бути значення відносної питомої об’ємної активності 0,16 %/см3 і нижче.
11. Величини показника Т1/2 йоду-131 з ділянок ЗТЩЗ, визначені на часовому інтервалі 3−6 діб після прийому лікувальних активностей, 1,9 діб і менше указують на достатньо високу радіочутливість тиреоїдної тканини, що дозволяє прогнозувати високу вірогідність повної радіоабляції ЗТЩЗ після першого курсу при створенні ОПД в межах 50−500 Гр. Значення Т1/2 4 доби і більше є прогностичним показником неповної радіоабляції залишкової тканини в цьому діапазоні ОПД.
12. Проведення післяопераційної дистанційної променевої терапії не покращує прогноз ДРЩЗ, не знижує частоту розвитку реґіонарних і віддалених метастазів, не може замінити радіойодотерапію, призводить до збільшення сумарних лікувальних активностей йоду-131 та відповідно променевого навантаження на організм, і тому її застосування недоцільно.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Для оптимізації РЙТ у хворих з ЗТЩЗ і реґіонарними метастазами необхідно проводити розрахунок індивідуальних лікувальних активностей йоду-131, виходячи з ОПД при діагностичній сцинтиграфії і адекватного урахування ефекту тиреоїдного станінгу. Оптимальним є досягнення радіоабляції після першого курсу РЙТ.
2. Для зменшення ефекту тиреоїдного станінгу доцільно проводити радіойодотерапію не пізніше 1–3 діб після застосування діагностичних активностей йоду-131.
3. При величинах відносного накопичення радіойоду ЗТЩЗ 0,24 % і об’ємів її ділянок 1,4 см3 і нижче за даними післяопераційної діагностичної сцинтиграфії у хворих без метастазування рекомендується проведення тільки супресивної гормонотерапії і стандартизованого моніторингу. При візуалізації ЗТЩЗ на протязі 18−24 місяців питання про проведення радіойодотерапії повинне вирішуватися індивідуально.
4. Для ранньої діагностики метастазування в легені у хворих на ДРЩЗ обов’язкове проведення післяопераційної діагностичної сцинтиграфії з радіойодом, при проведенні радіойодотерапії –сканування всього тіла на 5−6-у добу після прийому лікувальних активностей йоду-131, після закінчення РЙТ – довічне спостереження з використанням сцинтиграфії з радіойодом і визначенням рівнів ТГ.
5. У хворих на мікрокарциноми ДРЩЗ обов’язкова післяопераційна діагностична сцинтиграфія з радіойодом і визначення рівнів ТГ. Питання про проведення радіойодотерапії у цієї категорії хворих, незважаючи на сприятливий перебіг, повинне вирішуватися індивідуально з урахуванням даних патогістологічного дослідження і сцинтиграфії. При ознаках розповсюдження процесу показана агресивна лікувальна тактика.
6. Тактика комплексного лікування ДРЩЗ у хворих, що постраждали внаслідок Чорнобильскої катастрофи, як вірогідно радіаційно-індукованого, не повинна відрізнятися від лікування диференційованих форм раку, що виникли спонтанно.

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Джужа Д.А. Применение профильного сканирования всего тела с 131-І как скрининг-метода для оценки распространенности рака щитовидной железы // Променева діагностика, променева терапія: Зб. наук. робіт Асоціації радіологів України. − К., 1998. − Вип. 2. − С. 138−140.
2. Джужа Д.А. Эффективность радиойодтерапии дифференцированного рака щитовидной железы у детей и взрослых при эмпирическом назначении лечебных активностей // Променева діагностика, променева терапія: Зб. наук. робіт Асоціації радіологів України. − К., 1998. − Вип. 3. − С. 128−131.
3. Джужа Д.А. Сцинтиграфическая оценка объема остаточной ткани щитовидной железы и регионарных метастазов при комплексном лечении дифференцированного рака щитовидной железы // Променева діагностика, променева терапія: Зб. наук. робіт Асоціації радіологів України. − К., 1999. − Вип. 5. − С. 36−42.
4. Джужа Д.А. Оценка результатов радиойодтерапии у больных дифференцированным раком щитовидной железы с использованием метода индивидуального планирования // Променева діагностика, променева терапія: Зб. наук. робіт Асоціації радіологів України. − К., 2000. ( Вип. 8. ( С. 107(111.
5. Джужа Д.А. Эффект тиреоидного "оглушения" при радиойодтерапии дифференцированных форм рака щитовидной железы // Променева діагностика, променева терапія: Зб. наук. робіт Асоціації радіологів України. ( К., 2001. ( Вип. 9. ( С. 63 ( 69.
6. Джужа Д. О. Значення чинника часу у зменшенні ефекту тиреоїдного "оглушення" при радіойодотерапії диференційованих форм раку щитоподібної залози // Ендокринологія. ( 2001. ( Т. 6, №2. ( С. 172(175.
7. Джужа Д.О. Осередкові поглинуті дози в залишковій тканині щитоподібної залози і регіонарних метастазах при радіойодотерапії диференційованих форм щитоподібної залози // Ендокринологія. − 2002. − Т. 7, №1. − С. 50−54.
8. Джужа Д.А. Сцинтиграфические критерии назначения лечебных активностей 131I для абляции остаточной ткани щитовидной железы у больных дифференцированным раком щитовидной железы // Променева діагностика, променева терапія: Зб. наук. робіт Асоціації радіологів України. − К., 2003. − Вип. 16. − С. 5−12.
9. Джужа Д.А. Расчет абляционных активностей при радиойодтерапии больных дифференцированным раком щитовидной железы с учетом эффекта тиреоидного станнинга // Променева діагностика, променева терапія: Зб. наук. робіт Асоціації радіологів України: Укр. конгрес радіологів УКР-2003. – К., 2003. – С. 132−136.
10. Джужа Д.О. Моніторинг хворих на диференційований рак щитовидної залози // Променева діагностика, променева терапія. – 2005. – Вип. 2. − С. 71−75.
11. Джужа Д.О. Прогнозування ефективності радіоабляції залишкової тканини щитовидної залози у хворих на диференційований рак щитовидної залози за даними посттерапевтичної сцинтиграфії // Променева діагностика, променева терапія. − 2006. − Вип. 1. − С. 74 −76.
12. Чеботарева Э.Д., Шишкина В.В., Синюта Б.Ф., Козак О.В., Джужа Д.А. Значение радиоиммунологического определения тиреоглобулина на различных этапах наблюдения больных раком щитовидной железы // Экспериментальная онкология. – 1997. – Т. 19, № 3. – С. 221−224. (Здобувачем здійснено збір і аналіз клінічного матеріалу, зроблено висновки).
13. Процык В.С., Шишкина В.В., Чеботарева Э.Д., Синюта Б.Ф., Джужа Д.А., Саган Д.Л. Значение сцинтиграфии в оценке исхода хирургического лечения дифференцированного рака щитовидной железы // Клінічна хірургія. − № 9 – 10. – 1997. – С. 29−32. (Здобувачем особисто проводились сцинтиграфічні дослідження, здійснено збір і аналіз клінічного матеріалу, зроблено висновки).
14. Чеботарева Э.Д., Джужа Д.А., Шишкина В.В., Синюта Б.Ф., Процык В.С. Значение радионуклидного исследования в послеоперационном мониторинге больных с дифференцированным раком щитовидной железы // Клінічна хірургія. – 2000. − № 3. – С. 24 − 27. (Здобувачем особисто проводились сцинтиграфічні дослідження, здійснено збір і аналіз клінічного матеріалу, зроблено висновки, оформлення статті).
15. Чеботарева Э.Д., Джужа Д.А., Шишкина В.В., Синюта Б.Ф., Черенько С.М., Горобейко М.Б., Паламарчук В.А., Шептуха А.И., Иванов Н.А., Трацевский В.В. Лечение и мониторинг больных с дифференцированным раком щитовидной железы // Клінічна хірургія. − 2000. − № 11. − С. 39−41. (Здобувачем проводилось лікування хворих, особисто виконувались сцинтиграфічні дослідження, здійснено збір і аналіз клінічного матеріалу, оформлення статті).
16. Чеботарьова Е.Д., Шишкіна В.В., Джужа Д.О., Синюта Б.Ф., Чебан А.К., Трацевський В.В., Саган Д.Л.. Порівняльна оцінка радіойодтерапії хворих на диференційований рак щитоподібної залози із різних регіонів України, у тому числі постраждалих від аварії на ЧАЕС // Ендокринологія. − 2001. − Т. 6, №1. − С. 12−18. (Здобувачем проводилось лікування хворих, особисто виконувались сцинтиграфічні дослідження, здійснено збір і аналіз клінічного матеріалу, зроблено висновки, оформлення статті).
17. Черенько С.М., Ларін О.С., Паламарчук В.О., Горобейко М.Б., Джужа Д.О. Порівняльні результати екстрафасциальних і субфасциальних тиреоїдектомій у хірургічному лікуванні диференційованого раку щитовидної залози // Одеський медичний журнал. − 2001. − №4. − С. 37−39. (Здобувачем особисто виконувались сцинтиграфічні дослідження, розрахунки об’ємів залишкової тканини щитовидної залози, статистична обробка матеріалу).
18. Джужа Д.А., Синюта Б.Ф. Влияние эффекта тиреоидного "оглушения" на показатели кинетики 131-I при радиойодтерапии дифференцированных форм рака щитовидной железы // Променева діагностика, променева терапія: Зб. наук. робіт Асоціації радіологів України. − К., 2002. − Вип. 11. − С. 16−23. (Здобувачу належить ідея статті, аналіз літературних даних, особисто виконувались сцинтиграфічні дослідження, розрахунки показників кінетики радіойоду, здійснено збір і аналіз, статистичну обробку матеріалу, зроблено висновки, оформлення статті).
19. Синюта Б.Ф., Чеботарьова Е.Д., Шишкіна В.В., Джужа Д.О., Козак О.В., Трацевський В.В. Шляхи підвищення ефективності радіойодотерапії диференційованого раку щитоподібної залози // Зб. наук. пр. співробітників КМАПО ім. П.Л. Шупика. − К., 2002. − Вип. 11, кн. 2. − С. 355−362. (Здобувачем проводилось лікування хворих, особисто виконувались сцинтиграфічні дослідження, здійснено збір і аналіз клінічного матеріалу, зроблено висновки, оформлення статті).
20. Чеботарева Э.Д., Шишкина В.В., Синюта Б.Ф., Джужа Д.А., Черенько С.М., Шептуха А.И., Горобейко М.Б., Иванов Н.А. Анализ эффективности комплексного лечения больных с дифференцированными формами рака щитовидной железы с использованием дистанционной лучевой терапии // Клінічна хірургія. − 2002. − №8. − С. 25−28. (Здобувачем проводилось лікування хворих, особисто виконувались сцинтиграфічні дослідження, здійснено збір і аналіз клінічного матеріалу, зроблено висновки, оформлення статті).
21. Шишкина В.В., Чеботарева Э.Д., Джужа Д.А., Синюта Б.Ф. Эффективность радиойодтерапии больных с дифференцированным раком щитовидной железы в разные сроки после выполнения тиреоидэктомии // Клінічна хірургія. − 2002. − №9. − С. 47−50. (Здобувачем проводилось лікування хворих, особисто виконувались сцинтиграфічні дослідження, здійснено збір, аналіз і статистичну обробку матеріалу, зроблено висновки, оформлення статті).
22. Шишкина В.В., Джужа Д.А. К вопросу о тиреоидном селфстаннинге при радиойодтерапии дифференцированного рака щитовидной железы // Променева діагностика, променева терапія: Зб. наук. робіт Асоціації радіологів України. − К., 2002. − Вип. 13. − С. 213−218. (Здобувачу належить ідея статті, аналіз літературних даних, особисто виконувались сцинтиграфічні дослідження, розрахунки показників кінетики радіойоду, здійснено збір і аналіз, статистичну обробку матеріалу, зроблено висновки, оформлення статті).
23. Джужа Д.А., Ларин А.С., Черенько С.М., Горобейко М.Б. Объем остаточной ткани тиреоидной ткани и эффективность постоперационной радиойодтерапии больных с дифференцированными формами рака щитовидной железы // Онкология. − 2002. − Т. 4, №3. − С. 197 − 199. (Здобувачем особисто виконувались сцинтиграфічні дослідження, розрахунки об’ємів залишкової тканини щитовидної залози, здійснено збір і аналіз, статистичну обробку клінічного матеріалу, зроблено висновки, оформлення статті).
24. Шишкіна В.В., Чеботарьова Е.Д., Джужа Д.О., Совенко Т.К. Ефективність радіойодотерапії метастазів у легені диференційованого раку щитоподібної залози у дітей і дорослих // Ендокринологія. − 2003. − Т. 8, №1. − С. 47−53. (Здобувачем спільно з співавторами проводилось лікування хворих, особисто виконувались сцинтиграфічні дослідження, здійснено збір і аналіз клінічного матеріалу, зроблено висновки, оформлення статті).
25. Kozak O.V., Shishkina V.V., Korchinskaya O.I., Sagan D.L., Dzhuzha D.A., Tracevskiy V.V. Optimization of 131I activity value required for thyroid remnants and metastatic lesion ablation in children with differentiated thyroid cancer // Experimental Oncology. − 2003. − Vol. 25, N 3. − P. 221−224. (Здобувачем спільно з співавторами проводилось лікування хворих, здійснено збір і аналіз клінічного матеріалу, особисто виконувались сцинтиграфічні дослідження).
26. Шишкина В.В., Чеботарева Э.Д., Процык В.С., Джужа Д.А. Радиойодтерапия при комбинированном лечении больных дифференцированным раком щитовидной железы // Онкология. − 2003. − Т. 5, № 3. − С. 216−218. (Здобувачем проводилось лікування хворих, особисто виконувались сцинтиграфічні дослідження, здійснено аналіз літературних даних, збір, аналіз і статистичну обробку матеріалу, зроблено висновки, оформлення статті).
27. Джужа Д.О., Саган Д.Л. Оцінка ефективності розрахункових методів призначення лікувальних активностей при радіойодотерапії диференційованого раку щитовидної залози // Український радіологічний журнал. − 2004. − Т. XII, вип. 3. − С. 298−300. (Здобувачем особисто виконувались сцинтиграфічні дослідження, розрахунки індивідуальних лікувальних активностей радіойоду, здійснено аналіз літературних даних, збір, аналіз і статистичну обробку клінічного матеріалу, зроблено висновки, оформлення статті).
28. Пат. № 51449 А Україна. 7 МКИ А61N 5/10. Спосіб радіойодотерапії хворих на диференційований рак щитовидної залози / Синюта Б.Ф., Джужа Д.О. (UA). − № 2002042636; Заявл. 02. 04. 2002; Опубл. 15. 11. 2002, Бюл. № 11. (Здобувачу належить ідея способу, особисто проведена його розробка).
29. Пат. № 74965 Україна. МПК (2006) А61B 6/00, G01T 1/164. Спосіб прогнозування ефективності радіойодотерапії диференційованого раку щитовидної залози / Джужа Д.О. (UA). − № 20040604791; Заявл. 18. 06. 2004; Опубл. 15. 02. 2006, Бюл. № 2.
30. Шишкина В.В., Чеботарева Э.Д., Синюта Б.Ф., Джужа Д.А., Горобейко М.Б., Трацевский В.В. Оптимальные лечебные активности 131-I для абляции остаточной ткани и метастазов в лимфоузлы при радиойодтерапии дифференцированных форм рака щитовидной железы // Променева діагностика, променева терапія. – 2000. – Вип. 3. − С. 45−47. (Здобувачем проводилось лікування хворих, особисто виконувались сцинтиграфічні дослідження, здійснено збір і аналіз клінічного матеріалу, зроблено висновки, оформлення статті).
31. Післяопераційний моніторинг хворих на диференційовані форми раку щитовидної залози: Інформ. лист №161-2001/ Шишкіна В.В., Чеботарьова Е.Д., Джужа Д.О., Синюта Б.Ф., Черенько С.М., Горобейко М.Б. − К.: "Укрмедпатентінформ" МОЗ України, 2001. (Здобувачем складена схема моніторингу, зроблено оформлення листа).
32. Визначення об’єму залишкової тканини щитовидної залози та регіонарних метастазів при комплексному лікуванні хворих на диференційовані форми раку щитовидної залози за допомогою планарної гамма-камери: Інформ. лист №162-2001/ Джужа Д.О., Синюта Б.Ф. − К.: "Укрмедпатентінформ" МОЗ України, 2001. (Здобувачем розроблена методика визначення об’єму залишкової тканини щитовидної залози, зроблено оформлення листа).
33. Шишкина В.В., Чеботарева Э.Д., Синюта Б.Ф., Джужа Д.А., Дыкан И.Н., Саган Д.Л., Козак О.В. Диагностические радионуклидные критерии метастазирования дифференцированных форм рака щитовидной железы в легкие у детей, подростков и лиц молодого возраста // Торакальна радіологія. Радіологія молочної залози: Зб. наук. робіт Асоціації радіологів України (м. Івано-Франківськ, 14−15 травня 1997 р.). – К., 1997. – С. 43−44. (Здобувачем зроблено збір і аналіз клінічного матеріалу).
34. Шишкина В.В., Чеботарева Э.Д., Синюта Б.Ф., Джужа Д.А., Саган Д.Л., Козак О.В. Клинико-радиометрические показатели при радиойодтерапии больных дифференцированным раком щитовидной железы после дистанционной лучевой терапии и без нее // Променева діагностика, променева терапія: Зб. наук. робіт Асоціації радіологів України (м. Харків, 17−18 вересня 1997 р.). – К., 1997. – Вип. 1. – С. 41−42. (Здобувачем здійснено збір і аналіз клінічного матеріалу).
35. Шишкина В.В., Чеботарева Э.Д., Процык В.С., Синюта Б.Ф., Джужа Д.А., Саган Д.Л., Козак О.В. О состоянии терапии дифференцированного рака щитовидной железы // Рак в Україні: епідеміологічні та організаційні аспекти проблеми: Матеріали науково-практичної конференції (м. Київ, 1−3 жовтня 1997 р.). – К., 1997. – С. 76−77. (Здобувачем зроблено збір і аналіз клінічного матеріалу).
36. Шишкіна В.В., Чеботарьова Е. Д., Козак О.В., Джужа Д.О. Дозиметричне супроводження радіойодтерапії тиреоїдних карцином у дітей і дорослих // Променева діагностика, променева терапія: Зб. наук. робіт Асоціації радіологів України. − К., 1998. − Вип. 2. − С. 91. (Здобувачем зроблено збір і аналіз клінічного матеріалу).
37. Шишкіна В.В., Чеботарьова Е. Д., Синюта Б. Ф., Саган Д.Л., Козак О.В., Джужа Д.О. Радіойодтерапія диференційованого раку щитовидної залози у дітей та дорослих // Променева діагностика, променева терапія: Зб. наук. робіт Асоціації радіологів України. − К., 1998. − Вип. 2. − С. 92. (Здобувачем зроблено збір і аналіз клінічного матеріалу).
38. Shishkina V., Sinjuta B., Chebotareva E., Dzhuzha D. The clinical experience of using radioiodine therapy in the combined treatment of differentiated thyroid cancer in children affected by the Chernobyl accident // Eur. J. Nucl. Med. − 1998. − Vol. 25. − N 8. − P. 108. (Здобувачем зроблено збір і аналіз клінічного матеріалу).
39. Шишкіна В.В., Чеботарьова Е.Д., Козак О.В., Синюта Б.Ф., Джужа Д.О., Саган Д.Л. Порівняльна оцінка кінетики лікувальних активностей 131-I у хворих на диференційований рак щитовидної залози, які отримували і не отримували дистанційну променеву терапію після операції // Український радіологічний журнал. − 1999. − Т. VII, вип. 1. − С. 101−102. (Здобувачем зроблено збір і аналіз клінічного матеріалу).
40. Shishkina V., Sinjuta B., Chebotareva E., Dzhuzha D. The efficiency of the using radioiodine therapy in the combined treatment of differentiated thyroid cancer in adults affected by the Chernobyl accident // Eur. J. Nucl. Med. − 1999. − Vol. 26. − N 9. − P. 1218. (Здобувачем зроблено збір і аналіз клінічного матеріалу, висновки).
41. Shishkina V., Sinjuta B., Chebotareva E., Dzhuzha D. The efficiency of the using radioiodine therapy in the combined treatment of differentiated thyroid cancer in adults affected by the Chernobyl accident // Application of radionuclide techniques in oncology: Regional training course (5−16 July 1999, Ljubljana, Slovenia). − Ljubljana, 1999. − P. 101. (Здобувачем зроблено збір, аналіз клінічного матеріалу, висновки).
42. Шишкіна В.В., Синюта Б.Ф., Чеботарьова Е.Д., Джужа Д.О. Досвід використання радіойодотерапії при комбінованому лікуванні диференційованого раку щитовидної залози у дорослих // Український радіологічний журнал. −1999. − Т. VII, вип. 4 − С. 481. (Здобувачем зроблено збір і аналіз клінічного матеріалу, висновки).
43. Чеботарьова Е.Д., Шишкіна В.В., Джужа Д.О., Горобейко М.Б. Результати сцинтіграфії та визначення рівнів тироглобуліну на етапах моніторингу хворих на диференційований рак щитовидної залози // Український радіологічний журнал. − 1999. − Т. VII, вип. 4 − С. 484. (Здобувачем зроблено збір і аналіз клінічного матеріалу).
44. Sinyuta B., Dzhuzha D., Shishkina V., Chebotareva E. Experience with radioiodine therapy in patients with differentiated thyroid cancer after the Chernobyl accident // Nuclear Medicine Communications. – 2000. – Vol. 21, N 4. – P. 372. (Здобувачем зроблено збір і аналіз клінічного матеріалу, висновки).
45. Шишкина В.В., Синюта Б.Ф., Чеботарева Э.Д., Джужа Д.А. Эффективность планирования лечебных активностей 131-I при радиойодтерапии дифференцированных форм рака щитовидной железы // Променева діагностика, променева терапія: Зб. наук. робіт Асоціації радіологів України. − К., 2000. − Вип. 8. − С. 98. (Здобувачем проведено планування лікувальних активностей радіойоду, зроблено збір і аналіз клінічного матеріалу, висновки).
46. Sinyuta B., Dzhuzha D. The efficiency of planning of therapeutic 131I activities in the radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer // Eur. J. Nucl. Med. − 2001. − Vol. 28, N 8 . − P. 1004. (Здобувачем проведено планування лікувальних активностей радіойоду, зроблено збір і аналіз клінічного матеріалу, висновки).
47. Sinyuta B., Dzhuzha D. The influence of diagnostic radiation adsorbed doses and time interval on the degree of thyroid stunning // Eur. J. Nucl. Med. − 2001. − Vol. 28, N 8 . − P. 1004. (Здобувачем проведено розрахунок осередкових поглинутих доз, зроблено збір, аналіз і статистичну обробку матеріалу, висновки).
48. Джужа Д.А., Синюта Б.Ф. Эффект тиреоидного "оглушения" при радиойодтерапии дифференцированных форм рака щитовидной железы и способы его снижения // Х з’їзд онкологів України: Матеріали з'їзду (Крим, 10−12 жовтня 2001 р.). − К., 2001. − С. 79−80. (Здобувачем проведено розрахунок показників кінетики радіойоду, зроблено збір, аналіз і статистичну обробку матеріалу, висновки).
49. Sinyuta B., Dzhuzha D.A. Focal radiation adsorbed doses in thyroid residual tissue after radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer // Eur. J. Nucl. Med. − 2002. − Vol. 29, Suppl. 1. − P. 309. (Здобувачем проведено розрахунок осередкових поглинутих доз, зроблено збір, аналіз і статистичну обробку матеріалу, висновки).
50. Джужа Д.А. Радиойодтерапия при комбинированном лечении дифференцированного рака щитовидной железы: сцинтиграфические критерии назначения абляционных лечебных активностей 131I // Злоякісні новоутворення: Зб. наук. робіт. − К., 2003. − Вип. 5. − С. 64−66.
51. Черенько С.М., Горобейко М.Б., Джужа Д.А. Опыт клиники в применении современных медицинских технологий лечения дифференцированного рака щитовидной железы // Злоякісні новоутворення: Зб. наук. робіт. − К., 2003. − Вип. 5. − С. 162−163. (Здобувачем зроблено збір і аналіз клінічного матеріалу).
52. Dzhuzha D., Shishkina V., Larin A., Cherenko S. Attempt of evaluation of the thyroid selfstunning during radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer // Eur. J. Nucl. Med. − 2003. − Vol. 30, Suppl. 2. − P. 334. (Здобувачем проведено розрахунок показників кінетики радіойоду, зроблено збір, аналіз і статистичну обробку матеріалу, висновки).
53. Ларін О.С., Черенько С.М., Горобейко М.Б., Паламарчук В.А., Джужа Д.О. Тотальна екстрафасціальна тиреоїдектомія при диференційованому раку щитоподібної залози як запорука ефективності подальшої радіойодотерапії // Матеріали ХХ з’їзду хірургів України. − Тернопіль, 2003. − Т. 2. − С. 365−366. (Здобувачем зроблено збір клінічного матеріалу).
54. Джужа Д.А. Особенности радиойодтерапии при комплексном лечении дифференцированного рака щитовидной железы с метастазированием в легкие // Актуальні питання променевої діагностики та лікування онкологічних захворювань: Матеріали науково-практичної конференції (м. Чернівці, 15−16 квітня 2004 р.). − Чернівці, 2004. − С. 212−213.
55. Dzhuzha D.A. The calculation of the ablation activities for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer with provision for thyroid stunning // Eur. J. Nucl. Med. − 2004. − Vol. 31, Suppl. 2. − P. 467.
56. Dzhuzha D.A. Prognostic indices of the efficacy of the first course of radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer based on the scintigraphic date // Eur. J. Nucl. Med. − 2005. − Vol. 32, Suppl. 1. − P. 195−196.
57. Джужа Д.А., Саган Д.Л. Эффективность расчетных и эмпирических подходов к назначению терапевтических активностей при радиойодтерапии дифференцированного рака щитовидной железы // ХI з’їзд онкологів України: Матеріали з’їзду (29 травня − 2 червня 2006 р., м. Судак, АР Крим). − К., 2006. − С. 45−46. (Здобувачем проведено планування лікувальних активностей радіойоду, зроблено збір, аналіз і статистичну обробку матеріалу, висновки).
58. Джужа Д.А. Прогностические показатели эффективности радиоабляции тиреоидного остатка у больных дифференцированным раком щитовидной железы на основе сцинтиграфических данных // Променева діагностика, променева терапія: Матеріали конгресу радіологів України УКР’2006. – К., 2006. – С. 74–75.

**АНОТАЦІЯ**

Джужа Д.О. Оптимізація радіойодотерапії і моніторингу хворих при комплексному лікуванні диференційованого раку щитовидної залози. − Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового степеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.23 − променева діагностика, променева терапія. Інститут онкології АМН України, Київ, 2007.

Дисертація присвячена питанням підвищення ефективності радіойодотерапії і моніторингу хворих на диференційований рак щитовидної залози. Матеріали дослідження базуються на аналізі результатів комплексної терапії і спостереження 748 хворих, що проходили лікування в Інституті онкології АМН України.

Проведено аналіз поглинутих осередкових доз в залишковій тканині щитовидної залози і реґіонарних метастазах при застосуванні лікувальних і діагностичних активностей йоду-131. Вивчено ефекти тиреоїдного станінгу і селфстанінгу при радіойодотерапії, розглянуто способи їх корекції.

Доведено, що розроблений спосіб розрахунку індивідуальних активностей йоду-131 з адекватною компенсацією тиреоїдного станінгу дозволяє підвищити ефективність першого курсу радіойодотерапії на 12–37 % без необґрунтованих променевих навантажень на хворих і матеріальних витрат на лікування.

Розроблено спосіб прогнозування ефективності першого курсу радіойодотерапії на основі сцинтиграфічних даних. Визначені оптимальні сцинтиграфічні критерії для проведення радіоабляції залишкової тканини щитовидної залози після тиреоїдектомії.

Проведено аналіз ефективності радіойодотерапії в різних групах хворих: з мікрокарциномами, метастазуванням в легені, післяопераційною дистанційною променевою терапією, постраждалих від наслідків Чорнобильської катастрофи.

Розроблено алгоритм радіойодотерапії і моніторингу хворих на диференційований рак щитовидної залози.

 ***Ключові слова:*** диференційований рак щитовидної залози, радіойодотерапія, моніторинг хворих на диференційований рак щитовидної залози, залишкова тканина щитовидної залози, метастази, прогнозування ефекту радіойодотерапії.

**АННОТАЦИЯ**

Джужа Д.А. Оптимизация радиойодтерапии и мониторинга больных при комплексном лечении дифференцированного рака щитовидной железы. − Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.23 − лучевая диагностика, лучевая терапия. Институт онкологии АМН Украины, Киев, 2007.

Диссертация посвящена разработке комплекса мер, направленных на повышение эффективности радиойодтерапии и мониторинга больных дифференцированным раком щитовидной железы. Материалы исследования основаны на анализе результатов комплексной терапии и наблюдения 748 больных дифференцированным раком щитовидной железы, проходивших лечение в Институте онкологии АМН Украины.

Проведен анализ очаговых поглощенных доз при радиойодтерапии дифференцированного рака щитовидной железы. Установлено, что величины очаговых поглощенных доз в участках остаточной ткани щитовидной железы характеризуются значительными колебаниями и могут различаться на три порядка, что обуславливается различным анатомо-функциональным состоянием йоднакапливающей тиреоидной ткани после хирургического лечения. Положительный эффект после первого курса радиойодтерапии также достигается при значительном разбросе величин очаговых поглощенных доз. Доказано наличие сильной достоверной положительной корреляция между очаговыми поглощенными дозами в остаточной ткани щитовидной железы и эффективностью первого курса радиойодтерапии. Установлено существование верхнего дозового порога для эффективности радиоабляции остаточной ткани в диапазоне 350–400 Гр. При проведении второго курса радиойодтерапии определяется резкое уменьшение величин создаваемых в остаточной тиреоидной ткани поглощенных доз, проведение третьего курса приводит к их дальнейшему снижению. Оптимальным является достижение полной радиоабляции после первого курса радиойодтерапии.

 Выяснено, что при применении расчетных лечебных активностей отрицательные результаты, в основном, обусловлены высокой радиорезистентностью тиреоидной ткани и эффектом тиреоидного станнинга.

Проведен анализ эффектов тиреоидного станнинга и селфстаннинга при радиойодтерапии. Установлено, что эффект тиреоидного станнинга может проявляться после претерапевтической диагностической сцинтиграфией с 70– 80 МБк йода-131 при создании в участках остаточной ткани щитовидной железы очаговых поглощенных доз в несколько грей. Интенсивность эффекта тиреоидного станнинга является индивидуально вариабельной и достоверно коррелирует с величиной очаговых поглощенных доз при диагностической сцинтиграфии. Эффект тиреоидного станнинга резко возрастает при очаговых поглощенных дозах более 10 Гр. Показано, что наряду с эффектом тиреоидного станнинга, существует эффект тиреоидного селфстаннинга, который обуславливается воздействием очаговых поглощенных доз, создаваемых в остаточной ткани в первые сутки после введения лечебных активностей, на последующую кинетику радиойода, что приводит к снижению поглощенных доз за весь курс по сравнению с предполагаемыми без учета радиационного воздействия. Эффект тиреоидного селфстаннинга преимущественно связан с ускорением выведения йода-131, которое наступает, как правило, через трое суток после приема лечебных активностей.

Выяснено, что проведение радиойодтерапии через 1−3 суток после приема диагностических активностей йода-131 достоверно уменьшает выраженность эффекта тиреоидного станнинга и повышает эффективность первого курса лечения.

Доказано, что применение разработанного способа планирования индивидуальных лечебных активностей йода-131 с адекватной компенсацией эффекта тиреоидного станнинга позволяет достоверно повысить эффективность первого курса РЙТ до 94,2 % по сравнению с обычным расчетным назначением лечебных активностей и применением эмпирическим активностей без необоснованных лучевых нагрузок и материальных затрат.

Определены оптимальные сцинтиграфические критерии для радиоабляции малых, слабо накапливающих участков остаточной ткани щитовидной железы после тиреоидэктомии: относительный уровень накопления йода-131 в остаточной ткани и объем ее участков. В случае отсутствия данных о наличии регионарных метастазов при значениях этих показателей, соответственно, 0,24 % и 1,4 см3 и ниже целесообразно проведение только супрессивной гормонотерапии и стандартизированного мониторинга. При величинах более 1 см3 дополнительным сцинтиграфическим критерием могут быть значения относительной удельной объемной активности 0,16 %/см3 и ниже.

Установлено, что период полувыведения йода-131 из остаточной ткани щитовидной железы, определенный на временном интервале 3−6 суток после приема лечебных активностей, может быть использован как один из прогностических факторов эффективности радиоабляции при диапазоне создаваемых очаговых поглощенных доз 50−500 Гр. При величинах показателя Т1/2 4 суток и больше может прогнозироваться высокая вероятность неполной абляции остаточной ткани после первого курса радиойодтерапии. Значения Т1/2 1,9 суток и меньше указывают на достаточно высокую радиочувствительность тиреоидной ткани, при этом прогнозируется высокая вероятность полной радиоабляции.

Показано, что разработанная методика сцинтиграфического определения объемов остаточной ткани щитовидной железы и регионарных метастазов является простым и достаточно точным способом оценки радикальности хирургического лечения и может быть использована для планирования радиойодтерапии.

Проведен анализ эффективности радиойодтерапии в различных группах больных: с микрокарциномами, метастазированием в легкие, послеоперационной дистанционной лучевой терапией, пострадавших от последствий Чернобыльской катастрофы.

Разработан алгоритм радиойодтерапии и мониторинга больных дифференцированным раком щитовидной железы.

 ***Ключевые слова:*** дифференцированный рак щитовидной железы, радиойодтерапия, мониторинг больных дифференцированным раком щитовидной железы, остаточная ткань щитовидной железы, метастазы, прогнозирование эффекта радиойодтерапии.

**ANNOTATION**

Dzhuzha D.A. Optimisation of the radioiodine therapy and the monitoring of patients at the complex treatment of differentiated thyroid cancer. – Manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences on speciality 14.01.23 − radiation diagnostics, radiation therapy. Institute of oncology, Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, 2007.

Dissertation is devoted to enhancement of efficacy of the radioiodine therapy and the monitoring of patients with differentiated thyroid cancer. The material of the study is based on the analysis of the results of the complex treatment and follow-up of 748 patients with the differentiated thyroid cancer.

The analysis of the adsorbed radiation doses in residuum thyroid tissue and regional metastases at the using of therapeutic and diagnostic activities of iodine-131 was made. The effects of thyroid stunning and selfstunning at the radioiodine therapy were studied.

The method of the calculation of the individual ablation activities for radioiodine therapy with adequate provision for thyroid stunning was elaborated. This method allows increasing the efficacy of the first course of radioiodine therapy on 12–37 % without exposing patients to excess radiation.

The prognostic indices of the efficacy of the first course of radioiodine therapy based on the scintigraphic date were elaborated. Optimal scintigraphic criteria for the radioablation of a residual thyroid tissue after a thyroidectomy were determined.

The analysis of the efficacy of radioiodine therapy in the different groups of patients was made: with microcarcinomas, lung metastases, postoperative radiation therapy, suffered from Chernobyl catastrophe.

The algorithm of the radioiodine therapy and the monitoring of the patients with the differentiated thyroid cancer was elaborated.

***Key words:*** differentiated thyroid cancer, radioiodine therapy, monitoring of patients with differentiated thyroid cancer, residual thyroid tissue, metastases, prognosis of efficacy of radioiodine therapy.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

АТТГ − антитіла до тиреоглобуліну

Бк − бекерель

Гр − грей

ДПТ − дистанційна променева терапія

ДРЩЗ − диференційований рак щитовидної залози

ЗТЩЗ − залишкова тканина щитовидної залози

Кі − кюрі

КТ − комп’ютерна томографія

МРТ − магнітно-резонансна томографія

ОПД − осередкова поглинута доза

РЙТ − радіойодотерапія

РФП − радіофармпрепарат

РЩЗ − рак щитовидної залози

СВТ − сканування всього тіла

ТГ − тиреоглобулін

ТС − тиреоїдний станінг

ТТГ − тиреотропний гормон

УЗД − ультразвукове дослідження

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>